

辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合型高脂血症的疗效和安全性探讨

杨 平

作者单位:545006 柳州,广西柳州市肿瘤医院

作者简介:杨 平(1966-),男,研究生,主治医师,研究方向:心血管疾病。

[摘要] 目的 评价辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合型高脂血症的疗效和安全性。方法 选择冠心病合并混合型高脂血症患者46例,治疗前2周停用调脂药,随机分为辛伐他汀+非诺贝特联合组(A组 $n=23$)和辛伐他汀单药组(B组 $n=23$)两组。A组患者中男16例,女7例,年龄(60.01 ± 8.25)岁,给予辛伐他汀20 mg,每晚睡前口服,非诺贝特0.1 g,每日2次,连续24周。B组患者中男15例,女8例,年龄(60.00 ± 7.8)岁,给予辛伐他汀20 mg,每晚睡前口服,连续24周,服药前和服药24周后各测定TC、TG、LDL-C、HDL-C、GPT、CK一次。结果 治疗24周后,A组血清总胆固醇降低27.8%,TG下降56%,LDL-C下降41.4%,HDL-C升高22%。B组TC下降15.4%,TG下降11.6%,LDL-C下降24.7%,HDL-C上升11.5% ($P < 0.05$),24周内A组有3例发生不稳定性心绞痛,B组有6例发生不稳定性心绞痛 ($P < 0.05$)。两组没有患者因为严重不良反应事件而退出。结论 联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合型高脂血症与单药相比能更有效地降低高血脂水平,显著降低冠心病发病率,改善预后。

[关键词] 混合性高脂血症; 联合降脂; 疗效和安全性

[中图分类号] R 589.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)01-0020-03

The efficacy and safety of simvastatin in combination with fenofibrate in treatment of combined hyperlipidemia

YANG Ping, Liuzhou Tumor Hospital, Liuzhou 545006, China

[Abstract] **Objective** To review the efficacy and safety of simvastatin in combination with fenofibrate in treatment of combined hyperlipidemia. **Methods** Forty-six cases of coronary heart disease with combined hyperlipidemia were randomized into two groups, 23 in each one. Group A included 16 men and 7 women, with a mean (SD) age of (60.01 ± 8.25) years; group B included 15 men and 8 women, with a mean age of (60.00 ± 7.8) years. Patients in group A took orally simvastatin at dose of 20mg at bedtime and fenofibrate 0.1g twice a day; and patients in group B were treated only with simvastatin at dose of 20mg at bedtime. Both regimens lasted for 24 weeks. Blood lipid measurements were planned before and after the study took place. **Results** Serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were decreased respectively by 27.8%, 56% and 41.4% in group A; and by 15.4%, 11.6% and 24.7% in group B. On the contrary, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was increased by 22% in group A and by 11.5% in group B ($P < 0.05$). Three patients with unstable angina pectoris were found in group A, and six in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Simvastatin in combination with fenofibrate may provide a safe and efficacious treatment modality that enables achievement of several therapeutic goals in patients with combined hyperlipidemia who have high cardiovascular risk.

[Key words] Combined hyperlipidemia; Combined reducing blood lipid; Efficacy and safety

血脂异常是心血管病的主要危险因素之一,积极地治疗血清血脂异常可明显降低冠心病的发病率和死亡率。1997年发布的《血脂异常防治建议》,对我

国血脂异常的临床治疗具有重要意义。近年来,国际上一些规模性随机双盲的临床实践已证实他汀类药物在有或无冠心病的患者均可以显著减少心血管

相关的发病率和死亡率,是冠心病一级和二级预防的有效措施^[1~4],它可降低心血管事件风险 20%~40%,但仍有 60%~80%的危险没有解决。HDL 在促进胆固醇逆向转运有重要作用,是令人期待的血脂治疗靶位,本文旨在比较联合辛伐他汀+非诺贝特与单药辛伐他汀治疗混合型高脂血症的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 对象 选择本院确诊为冠心病合并混合型高脂血症(TC>6.3 mmol/L), (TG>1.7 mmol/L)患者 46 例,其中男 31 例,女 15 例,年龄(60.40±7.95)岁。随机分为两组即辛伐他汀+非诺贝特联合组(A组)23 例,其中男 16 例,女 7 例,年龄(60.10±8.25 岁);辛伐他汀单药组(B组)23 例,其中男 15 例,女 8 例,年龄(60.00±7.8)岁。

1.2 方法 全部患者均未服用过辛伐他汀及贝特类调脂药,并于用药前 2 周停用其它调脂药,服药前及服药后 24 周各测定 1 次血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、谷丙转氨酶(GPT)、肌酸激酶(CK),治疗前、治疗后分别早晨空腹静脉血做血液检测,服药期间每 1~2 周询问病情及服药情况。

1.3 用药方法 A 组给予国产辛伐他汀(商品名亿辛片)20 mg 每晚睡前服+非诺贝特 0.1 g 每日 2 次。B 组给予相同辛伐他汀 20 mg 每晚睡前服 1 次,共服用 24 周,分别于服前、服后 24 周测定观察

指标并记录各项指标及不良反应。

1.4 疗效制定标准^[5] 显效:TC 下降≥20%;TG 下降≥40%;LDL-C 下降≥20%。有效:TC 下降 10%~19%;TG 下降 20%~39%;LDL-C 下降 10%~19%。无效:未达到有效标准者。

1.5 统计学处理 所测数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组治疗结果比较 两组患者的 TC、TG、LDL-C、LDL-C 均有显著下降,HDL-C 均有显著升高($P<0.001$),但 A 组比 B 组效果更有效。治疗 24 周后 A 组的 TC 下降程度大于 B 组(28.12%与 15.4%, $P<0.01$),LDL-C 下降程度大于 B 组(41.4%与 24.7%, $P<0.01$),A 组的 TG 下降程度大于 B 组(56%与 11.6%, $P<0.01$),A 组的 HDL-C 上升程度大于 B 组(22%与 11.5%, $P<0.01$),两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1~2。

2.2 临床疗效 24 周内 A 组有 3 例发生不稳定性心绞痛,B 组有 6 例发生不稳定性心绞痛($P<0.05$),两组间差异有统计学意义。

2.3 不良反应 仅 A 组中有 1 例在随访 2 个月时出现肝部不适,肝酶未见增高超正常值 3 倍,继续服药 2 周后症状消失,复查肝酶未见增高,无肌痛现象。胃肠道反应(恶心、腹胀)A 组 3 例,B 组中有 2 例,随访期间未见因不良反应而需停药的病例。

表 1 辛伐他汀+非诺贝特组治疗前后血脂及其它指标变化($n=23$)

项 目	治疗前	治疗 24 周后	差值	升降率(%)	<i>P</i> 值
TC(mmol/L)	7.10±0.58	5.10±0.77	-1.997	↓28.12	<0.001
TG(mmol/L)	3.11±2.05	1.37±0.80	-1.74	↓56	<0.001
LDL-C(mmol/L)	5.26±0.82	3.08±0.76	-2.18	↓41.4	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.21±0.21	1.48±0.17	0.27	↑22	<0.001
GPT(u)	24.36±11.62	24.26±13.21	-0.10	↓0.42	<0.5
CK(u)	83.87±34.79	89.62±35.11	5.75	↑6.86	<0.5

表 2 辛伐他汀单药组治疗前后血脂及其它指标变化($n=23$)

项 目	治疗前	治疗 24 周后	差值	升降率(%)	<i>P</i> 值
TC(mmol/L)	7.07±0.56	5.98±0.75	-1.09	↓15.4	<0.001
TG (mmol/L)	3.23±2.12	2.87±0.71	-0.36	↓11.6	<0.001
LDL-C(mmol/L)	5.30±0.79	3.99±0.78	-2.18	↓24.7	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.30	1.42±0.20	0.15	↑11.5	<0.005
GPT(u)	24.70±11.93	24.53±11.01	-0.17	↓0.68	<0.1
CK(u)	80.21±32.62	84.45±34.13	4.24	↑5.29	<0.1

3 讨论

3.1 他汀类药物作用于肝细胞 HMG-COA 还原酶,抑制胆固醇合成,并且上调 LDL 受体,加速清除循环中的 LDL 颗粒,从而降低血浆 LDL-C 水平。而贝特类药物通过抑制腺苷酸环化酶,使脂肪细胞

内 CAMP 含量减少,抑制脂肪组织水解,使血浆中非酯化脂肪酸含量减少,导致肝脏 VLDL 合成和分泌减少,同时可增强胆固醇自肠道排泄,这样可使血浆 VLDL-C、TG、LDL-C 及 TC 减少,贝特类还可激活过氧化物酶体增值体激活型受体,增加合成

APOAI 和 HD。近 20 年来医学的主要成绩之一就是阐明了脂质异常在动脉硬化中的作用,并且通过大量流行病学研究和大型前瞻性随机对照临床实验(RCT)证实了血清胆固醇水平和冠心病(CHD)危险之间的可预测性,肯定了他汀类药物的治疗地位^[6-7]。国外大规模的 MAAS^[1]和 CCIT^[8]试验证实他汀类调脂药物不但能有效改善血脂状况,且能减缓动脉粥样硬化的发展。本研究显示,辛伐他汀单药治疗组能明显降低 TC、LDL-C、TG,并能显著提高 HDL-C,使心血管事件风险下降 20%~40%。临床指南都明确将降低 LDL-C 水平作为降脂治疗的主要目标^[9-10],但仍有 60%~80% 的危险没有解决,而有研究显示,高密度脂蛋白(HDL)通过逆向转运胆固醇、抵抗低密度脂蛋白(LDL)氧化,保护内皮功能等机制起到了抗动脉粥样硬化(CAS),减缓冠状动脉疾病进展的作用。Framingham 心脏研究、LCR 以及 MRFIT 等具有影响力的研究结果一致表明,不论男性或女性,HDL-C 水平上升 0.026 mmol/L (1mg/dl),冠心病危险降低 2%~3%,HDL-L 水平降低与 LDL-C 水平升高对动脉粥样硬化性心血管病同样危险^[11]。因此,本试验旨在通过辛伐他汀联合服非诺贝特联合调脂治疗,其降 TC、TG、LDH 的程度明显大于辛伐他汀单药组,提高 HDL-C 的幅度亦明显高于辛伐他汀单药组,不稳定性心绞痛的发病率亦明显降低,为最大程度地降低心血管事件风险提供了证据。

3.2 他汀类和贝特类联合用药最引人关注的不良反应无疑是肌病、肝功能损害。本实验中无患者出现肌痛现象,仅 A 组中有 1 例在随访 2 个月时出现肝部不适,肝酶未见增高超正常值 3 倍,继续服药 2 周后症状消失,复查肝酶未见增高。两组没有患者因为严重不良反应事件而退出。说明非诺贝特与辛伐他汀联合治疗可以更全面地改善混合性高脂血症患者的血脂异常,较单药治疗更有效,同样具有良好的安全性和耐受性。但本实验样本量小,有待多中心、随机的、大规模的临床实验进一步的证实。

参考文献

- 1 MASS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS)[J]. *Lancet*, 1994, 344(3):633-638.
- 2 Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effect of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study(REGRESS)[J]. *Circulation*, 1995, 91(10):2528-2540.
- 3 Downs JR, Clearfield M, Weiss S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS[J]. *JAMA*, 1998, 279(7):1615-1622.
- 4 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol in 4 444 patients with coronary heart disease. The scandinavian simvastatin survival study(4S)[J]. *Lancet*, 1994, 344:1383-1389.
- 5 徐济民,陈曙霞,胡婉英,等.脂必妥与安慰剂治疗高脂血症的随机双盲多中心研究[J]. *新药与临床*, 1997, 16(4):47-51.
- 6 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.正确认识合理使用调脂药物[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(6):705-706.
- 7 徐成斌.调脂治疗防治冠心病重点在低密度脂蛋白胆固醇[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31:398-400.
- 8 Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitation trial[J]. *Circulation*, 1994, 89(6):959-968.
- 9 Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Task Force Report: prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention[J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(8):1434-1503.
- 10 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)[J]. *JAMA*, 2001, 285(19):2486-2497.
- 11 叶平.以高密度脂蛋白为靶标的抗动脉粥样硬化治疗策略[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(9):784-785.

[收稿日期 2008-11-10][本文编辑 谭毅 黄晓红]