

## 辛伐他汀剂量对老年高脂血症患者疗效与安全性的影响

刘富春, 王国威<sup>#</sup>, 宋航<sup>△</sup>, 张浩, 高军  
(解放军第 324 医院药剂科, 重庆 400020)

**摘要:**目的 研究辛伐他汀剂量对老年高脂血症患者疗效与安全性的影响。方法 选取老年高脂血症患者 120 例, 随机分为两组, 每组 60 例, 分别给予辛伐他汀 10 mg/d(10 mg/d 剂量组)和 20 mg/d(20 mg/d 剂量组), 疗程 3 个月。在治疗前后检测患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 并记录疗效和不良反应。结果 治疗后, 两组患者 TC、TG、LDL-C、HDL-C 均较治疗前有所改善, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且 20 mg/d 剂量组疗效优于 10 mg/d 剂量组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者不良反应发生率之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 20 mg/d 剂量辛伐他汀对老年高脂血症患者疗效更好, 且同样安全可靠。

**关键词:**高脂血症; 老年人; 辛伐他汀; 治疗效果

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.023

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)09-1088-02

### The efficacy and safety of different simvastatin doses on hyperlipidemia in the elderly

Liu Fuchun, Wang Guowei<sup>#</sup>, Song Hang<sup>△</sup>, Zhang Hao, Gao Jun

(Department of Pharmacy People's Liberation Army No. 324 Hospital, Chongqing 400020, China)

**Abstract:** Objective To study the efficacy and safety of different simvastatin doses on hyperlipidemia in the elderly. **Methods** 120 patients with hyperlipidemia were randomly divided into two groups, 60 cases in each group, patients were given simvastatin 10 mg/d(10 mg/d group) or 20 mg/d(20 mg/d group). Data were collected before and after treatment, including total cholesterol (TC), three acyl glycerin (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), treatment efficacy and adverse reactions events. **Results** 3 month after treatment, TC, TG, LDL-C and HDL-C were better than before treatment in both groups( $P < 0.05$ ); and the curative effect in 20 mg/d group was better than 10 mg/d group( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in incidence of adverse reactions events between the two groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion** 20 mg/d simvastatin is better than 10 mg/d simvastatin in efficacy of elderly patients with hyperlipidemia, and offers a safe and reliable treatment.

**Key words:** hyperlipidemia; elderly; simvastatin; treatment outcome

高脂血症是一种老年常见病, 近年来其发病率在老年人群中逐年上升。高脂血症是诱发动脉粥样硬化等心脑血管疾病的重要危险因素, 是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素之一<sup>[1-2]</sup>。因此, 对老年高脂血症患者给予及时有效的治疗至关重要。循证医学研究表明, 他汀类药物可降低心血管疾病的发生率和病死率<sup>[3-4]</sup>。辛伐他汀是临床常用的一线调脂、降脂药物, 临床效果比较显著<sup>[5-6]</sup>。由于老年人代谢机能较弱, 用药剂量大小对患者治疗效果及不良反应的影响十分直接且显著。国内外现存的针对辛伐他汀的用药指南对此作出的参考和研究有待进一步详尽和细化。本研究以两种常用的辛伐他汀用药剂量(10 mg/d 和 20 mg/d)为试验条件, 比较它们对老年高脂血症患者的疗效和安全性, 并为临床用药剂量提供参考, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月间收治的 60 岁以上高脂血症患者为受试对象, 以《中国成人血脂异常防治指南》中高脂血症的诊断标准为依据<sup>[5]</sup>。排除排除: (1) 辛伐他汀过敏者; (2) 患者严重肝、肾功能不全或甲状腺功能减退等疾病患者; (3) 急性心脑血管疾病患者; (4) 严重感染或恶性肿瘤患者; (5) 治疗前 1 个月内服用过降脂、调脂药物者。研究方案经伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。共有 120 名老年高脂血症患者参与试验, 男 67 例, 女 53 例, 年龄(69.7 ± 7.4)岁, 病程(4.7 ± 2.9)年。所有患者分为 10 mg/d 剂量组和 20

mg/d 剂量组, 每组 60 例。两组患者在年龄、病程、性别比及合并症等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组患者均维持低脂、低胆固醇饮食, 10 mg/d 剂量组患者每晚睡前 1 h 口服 10 mg 辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司, 国药准字 H19990366), 20 mg/d 剂量组患者每晚睡前 1 h 口服 20 mg 辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司, 国药准字 H19990366), 疗程均为 3 个月。治疗期间, 对并发症进行对症治疗, 但不合用其他降脂、调脂药物。

**1.2.2 观察指标及疗效评定** 在治疗前及治疗后观察记录每例患者的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。疗效判定以卫生部《新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>中的规定为准: TC 下降“≥ 20%”或 TG 下降“≥ 40%”或 HDL-C 升高“≥ 0.26 mmol/L”为显效; TC 下降 10%~20% 或 TG 下降 20%~40% 或 HDL-C 升高 0.10~0.26 mmol/L 为有效; 未达到以上任一标准者为无效。总有效 = 显效 + 有效。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS11.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后血脂指标比较** 两组患者 TC、TG、

表 1 两组患者一般资料比较 (n=60)

组别	性别 (男/女)	年龄(岁)	病程(年)	合并症(n)			
				单纯高脂血症	合并高血压	合并糖尿病	合并冠心病
10 mg/d 剂量组	31/29	68.9±6.4	4.5±2.7	38	14	15	7
20 mg/d 剂量组	36/24	70.5±7.1	4.9±3.2	35	17	19	5

表 2 两组患者治疗前后血脂指标比较 (mmol/L, n=60)

组别	检测时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
10 mg/d 剂量组	治疗前	6.7±1.2	2.2±0.4	4.3±0.8	1.1±0.2
	治疗后	5.3±1.0 <sup>a</sup>	1.6±0.3 <sup>a</sup>	3.2±0.6 <sup>a</sup>	1.3±0.3 <sup>a</sup>
20 mg/d 剂量组	治疗前	7.0±1.3	2.3±0.5	4.5±0.9	1.0±0.2
	治疗后	4.6±0.7 <sup>ab</sup>	1.1±0.2 <sup>ab</sup>	2.6±0.5 <sup>ab</sup>	1.5±0.2 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: P<0.05, 与本组治疗前比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与 10 mg/d 剂量组同期比较。

LDL-C 均较治疗前显著降低 (P<0.05), 且 20 mg/d 剂量组的降低幅度较 10 mg/d 剂量组更大 (P<0.05); 治疗后两组患者 HDL-C 较治疗前均显著增加, 且 20 mg/d 组增加幅度更大 (P<0.05)。见表 2。

**2.2 两组患者疗效比较** 20 mg/d 剂量组治疗总有效率为 96.7% (58/60), 显著高于 10 mg/d 剂量组总有效率 85.0% (51/60) ( $\chi^2=4.9, P=0.03<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后各指标比较 (n=60)

组别	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率[n(%)]
10 mg/d 剂量组	34	17	9	51(85.0)
20 mg/d 剂量组	45	13	2	58(96.7)

**2.3 两组患者不良反应比较** 两组患者不良反应轻微并呈一过性特点, 均未作特殊处理, 治疗结束后自行恢复至正常。两组患者各种不良反应发生率差异无统计学意义 (P>0.05); 20 mg/d 剂量组总的不良反应发生率为 11.7% (7/60), 略高于 10 mg/d 剂量组的 6.7% (4/60), 但差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.90, P=0.34$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗中不良反应情况比较 (n=60)

组别	头晕 (n)	恶心 (n)	胃胀 (n)	腹痛 (n)	皮疹 (n)	不良反应发生率 [n(%)]
10 mg/d 剂量组	0	1	1	0	2	4(11.7)
20 mg/d 剂量组	2	2	1	1	1	7(6.7)

**3 讨 论**

辛伐他汀是临床常用的一种他汀类药物, 可特异性地抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶, 从而抑制内源性胆固醇的合成, 并增加低密度脂蛋白的受体, 具有降 LDL-C 水平、抑制胆固醇合成的作用, 在治疗早期就能大幅度降低血浆 LDL-C 水平, 并且在 4~6 周表现出最大的作用<sup>[7-9]</sup>。虽然 Cannon 等<sup>[10]</sup>研究表明, 高剂量的他汀类药物在防治心脏病和卒中方面效果优于标准剂量, 给予高剂量他汀类药物的患者, 冠心病死亡或心肌梗死的风险明显降低了 16%。但老年人血管老化, 耐受性较差, 且他汀类药物不良反应会随着药物剂量的增加而增大<sup>[11-12]</sup>, 所以临床上应用辛伐他汀治疗老年高脂血症时其用药剂量一直存在争议。

随着我国人口老龄化的到来, 老年高脂血症的发病率呈逐年上升趋势。对老年人实施积极有效的降脂调脂是减少心血管疾病的一个重要环节, 辛伐他汀治疗老年高脂血症的临床疗效及安全性已经得到了广大医师和患者的一致认可。研究表明, 他汀类药物除具有调脂作用外, 还有延缓动脉粥样硬化程度、抗炎、保护神经和抗血栓等作用, 所带来的临床益处已远超过其血脂调节作用<sup>[13]</sup>。国际上大规模、多中心的临床研究证明, 使用他汀类药物进行调脂治疗, 可明显减少心脑血管疾病的发病率和病死率, 并已成为防治心脑血管疾病的基本策略<sup>[14-15]</sup>。

总之, 本研究结果表明, 临床治疗老年高脂血症时, 可推荐口服 20 mg/d 剂量的辛伐他汀, 疗效优于 10 mg/d 剂量, 且同样安全可靠。

**参考文献:**

- [1] 孙玉波, 严鹏飞, 吴媚, 等. 不同类型他汀类药物治疗老年高脂血症患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 31(1): 143-144.
- [2] 杜瑞雪, 叶平. 他汀联合贝特类降脂药物临床试验进展[J]. 中国新药杂志, 2011, (20)15: 1404-1407.
- [3] Lewis SJ. Statin therapy in the elderly: observational and randomized controlled trials support event reduction[J]. Am J Geriatric Cardiology, 2004, 13: 10-16.
- [4] 王妍, 张梅, 柳秋实, 等. 他汀类药物防治心血管疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(9): 1989-1992.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007; 35(5): 4-19.
- [6] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 新药(西药)临床研究指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 51.
- [7] 张力华. 辛伐他汀联合依折麦布的临床应用进展[J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2298-2300.
- [8] 刘扬, 李招兵, 沈严. 不同他汀类药物对动脉粥样硬化疗效的比较研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(6): 587-589.
- [9] 傅春江, 王旭开, 杨成明, 等. 阿托伐他汀和辛伐他汀对高胆固醇血症的调脂作用比较研究[J]. 重庆医学, 2004, 33(1): 24-26.
- [10] Cannon CP, Strinberg BA, Murphy SA, (下转第 1092 页)

### 3 讨 论

目前用于急性心肌梗死模型制作的动物种类有小鼠、大鼠、小型猪、犬、猫、兔、羊等,早期使用且现在仍被广泛使用的是鼠<sup>[3]</sup>,但鼠由于体积小,心脏也很小,不便于采取血标本,耐受能力很差,病死率高等,并不是一种理想的心肌梗死造模动物。近年来,球囊封堵法建立心肌梗死模型已逐渐被研究者使用<sup>[4]</sup>,因为这种方法将对实验动物机体的生理状态干扰降到最小。犬和猪是最常用的实验动物,体型适中,方便导管操作,且这两种动物的心脏解剖、生理特性与人比较接近,实验结果较鼠、兔等更具有说服力,便于过渡到人类的临床实验。

猪和犬冠状动脉分布及解剖有着显著的不同。犬基本为左冠状动脉优势型,且多数左回旋支粗大,前降支细小,尤其是侧支循环非常丰富,完全阻断心肌供血变得非常困难,这和本实验观察的一致,实验过程中完全阻断前降支血流后,3 例比格犬出现 ST 段轻度抬高,但数分钟后即恢复正常,此时重复造影,前降支血流仍为 TIMI 0 级,3 只封堵后心电图无任何改变,分析其原因可能与犬丰富的侧支循环有关,这当中 3 例比格犬的侧支平时即处于开放状态,侧支在主支血管闭塞时开放。而小型猪冠状动脉的解剖及分布特点与人类相似度更高,尤其是左冠状动脉分布特点,与人类的符合度约占 90%<sup>[5]</sup>,且侧支循环极少,对缺血耐受性差,冠状动脉血流急性闭塞尤其是前降支闭塞后极易引起大面积心肌梗死及恶性心律失常、心源性休克等并发症,病死率较高<sup>[6-7]</sup>。本研究中 6 例小型猪,有 1 例因顽固性房室颤动和室性心动过速死亡,且所有小型猪在冠脉封堵后立即出现显著 ST 段抬高,且抬高程度逐渐增加,在封堵后 3~10 min 均出现室性心律失常,即使经过缺血预适应,所有小型猪均除颤 2 次以上,在封堵后均出现血压不同程度下降,经过药物处理后血压可回升。

急性心肌梗死的诊断方法较多,包括心电图、肌钙蛋白在内的心肌标志物检测等<sup>[8]</sup>、病理学检查等,其中组织学行病理检查是较敏感可靠的特异性指标,且心肌梗死的组织学改变常早于血液指标及超声心动图的变化<sup>[9]</sup>。因此本研究选择病理学诊断结合连续观察心电图作为诊断急性心肌梗死的标准,既节约成本,又方便可靠。本研究中所有小型猪除 1 例死亡外大体标本不经过任何处理即可见前壁心肌不同程度的变白,比格犬的大体标本除 1 例外均未见到颜色明显变化,病理切片 HE 染色显示小型猪组心肌细胞坏死,少量散在中性粒细胞及单核、淋巴细胞浸润,纤维细胞增生,而比格犬组除 1 例外仅可见少量纤维组织增生。

综上所述,小型猪使用球囊封堵前降支制作急性心肌梗死模型成功率显著高于比格犬,虽然模型建立风险显著高于比格犬,但其仍有相对较高的成功率。为提高小型猪的存活率,作者认为,一个完善的实验团队是进行动物实验的根本,其中包括有临床经验的心血管介入医师、超声医师、麻醉指导、动物实验室的指导;其次就是对于心律失常及血栓等做好预备工作,

比如术前即开始补钾<sup>[10]</sup>,充分肝素化<sup>[11]</sup>,以及充分的缺血预适应<sup>[12]</sup>;最后是出现任何病情变化时应按照临床的抢救原则进行积极抢救,而这些均需建立在丰富的临床经验以及一定的实验基础上。

### 参考文献:

- [1] Reffelmann T, Sensebat O, Birnbaum Y, et al. A novel minimal-invasive model of chronic myocardial infarction in swine[J]. *Coron Artery Dis*, 2004, 15(1): 7-12.
- [2] 李峰杰, 李贻奎. 心肌梗死动物模型研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(1): 5-10.
- [3] Ke Q, Yang Y, Rana JS, et al. Embryonic stem cells cultured in biodegradable scaffold repair infarcted myocardium in mice[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2005, 57(6): 673-681.
- [4] 宋桂仙, 李小荣, 张凤祥, 等. 猪心肌梗死后室性心律失常模型建立方法的比较[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2012, 26(3): 246-249.
- [5] 彭朝权, 王景峰, 杨珂, 等. 经皮球囊封堵冠状动脉法制备小型猪心肌梗死模型及评价[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(9): 1867-1872.
- [6] 冯书堂, 陈幼春. 五指山猪生物学特性、易地繁育及遗传多样性研究[J]. *生物多样性*, 1998, 6(3): 172-179.
- [7] 黄浙勇, 葛均波, 张少衡, 等. 猪急性心肌梗死模型发生心室颤动的相关因素分析[J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15(5): 351-354.
- [8] Patil SM, Banker MP, Padalkar RK, et al. The clinical assessment of ischaemia modified albumin and troponin I in the early diagnosis of the acute coronary syndrome. [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(5): 804-808.
- [9] Arnolda L, McGrath B, Cocks M, et al. Adriamycin cardiomyopathy in the rabbit: an animal model of low output cardiac failure with activation of vasoconstrictor mechanisms[J]. *Cardiovasc Res*, 1985, 19(6): 378-382.
- [10] Pignier C, Rougier JS, Vié B, et al. Selective inhibition of persistent Sodium current by F 15845 prevents ischaemia-induced arrhythmias[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(1): 79-91.
- [11] Uriuda Y, Wang QD, Hatori N, et al. Coronary thrombolysis/thrombolysis in pigs: effects of heparin, ASA, and the thrombin inhibitor inogatran [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 1998, 39(2): 81-89.
- [12] van Vuuren D, Lochner A. Ischaemic postconditioning: from bench to bedside[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2008, 19(6): 311-320.
- [13] 齐科研, 黄慧, 吕泽平, 等. 血脂异常与高血压的关联研究: 社区人群心脑血管事件前瞻性研究系列之十一[J]. *中国老年保健医学*, 2009, 7(1): 43-45.
- [14] 罗斌, 梁碧涛. 不同剂量辛伐他汀治疗老年高脂血症的疗效对比[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(6): 2370-2371.
- [15] 冯美杰. 不同剂量辛伐他汀治疗老年高脂血症疗效对比[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1): 201-202.

(收稿日期: 2013-10-23 修回日期: 2013-11-26)

(收稿日期: 2013-11-28 修回日期: 2014-01-09)

(上接第 1089 页)

et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 438-445.

[11] Topol EJ. Intensive statin therapy—a sea change in cardiovascular prevention[J]. *N Eng J Med*, 2004, 350: 1562-1564.

[12] 何甲均, 徐学广, 郑莘. 辛伐他汀和盐酸小檗碱治疗高脂血症和颈动脉粥样硬化的疗效[J]. *天津医药*, 2007, 35(7): 539-541.