

阿托伐他汀联合阿昔莫司治疗混合性高脂血症的临床观察

上官杰*, 唐浩, 王东海(解放军第154医院, 河南信阳 464000)

中图分类号 R972.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4562-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.19

摘要 目的:观察阿托伐他汀联合阿昔莫司治疗混合性高脂血症的疗效及安全性。方法:将150例混合性高脂血症患者随机均分为阿托伐他汀组、阿昔莫司组和联合治疗组(阿托伐他汀+阿昔莫司)。阿托伐他汀组患者给予阿托伐他汀20 mg,每晚1次;阿昔莫司组患者给予阿昔莫司250 mg,每日早、晚各服1次;联合治疗组患者给予阿托伐他汀和阿昔莫司,用法、用量与阿托伐他汀组和阿昔莫司组相同。3组患者疗程均为8周。比较3组患者的临床疗效;检测治疗前后所有患者的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)水平并计算达标率;观察所有患者治疗前后的肝肾功能、肌酐(Cr)、血清肌酐激酶(CK)、磷酸肌酸(CrP)的变化及不良反应发生情况。结果:联合治疗组患者总有效率均显著高于阿托伐他汀组和阿昔莫司组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,3组患者TC、TG、LDL水平均显著低于同组治疗前,阿昔莫司组和联合治疗组患者HDL水平显著高于同组治疗前,治疗前、后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组患者TG、LDL均显著低于阿托伐他汀组和阿昔莫司组,且TC、TG、LDL、HDL达标率均显著高于阿托伐他汀组和阿昔莫司组,分别比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:阿托伐他汀联合阿昔莫司治疗混合性高脂血症疗效显著,且安全性较好。

关键词 阿托伐他汀;阿昔莫司;混合性高脂血症;联合治疗

Clinical Observation of Atorvastatin Combined with Acipimox for Combined Hyperlipidemia

SHANGGUAN Jie, TANG Hao, WANG Dong-hai(No.154 Hospital of PLA, Henan Xinyang 464000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of atorvastatin combined with acipimox for combined hyperlipidemia. METHODS: 150 cases of combined hyperlipidemia were randomly divided into atorvastatin group, acipimox group and combined treatment group (atorvastatin+acipimox). Atorvastatin group was given atorvastatin 20 mg orally every night; acipimox group received acipimox 250 mg orally every morning and night; combined treatment group was treated with atorvastatin and acipimox with the same usage and dosage of atorvastatin group and atorvastatin group. All patients in 3 groups were treated for 8 weeks. Clinical efficacies of all patients were evaluated. The changes of the main lipid parameters, such as TC, TG, LDL and HDL, were detected before and after treatment; the compliance rate was calculated. Hepatic function, renal function, serum creatinine kinase (CK), creatine phosphate (CrP) and side effects were also observed and analyzed in this study. RESULTS: Total effective rate of combination group was significantly higher than the atorvastatin group and acipimox group ($P<0.05$). The levels of TC, TG and LDL in 3 groups were significantly lower than before; there was statistical significance ($P<0.05$). The HDL of acipimox group and combined treatment group was significantly higher than before, there was statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the levels of TG and LDL in combined treatment group were significantly lower than in atorvastatin group and acipimox group; the compliance rates of TC, TG, LDL and HDL in combined treatment group were significantly higher than those of atorvastatin group and acipimox group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR among 3 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Atorvastatin combined with acipimox is safe and effective for combined hyperlipidemia.

KEY WORDS Atorvastatin; Acipimox; Combined hyperlipidemia; Combined treatment

由于脂肪代谢或转运异常,使血脂中一种或几种脂质高于正常值称为高脂血症,可表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症或两者兼有(混合性高脂血症)。目前,已认为血脂升高与冠心病的发生和发展密切相关,血胆固醇浓度升高为冠心病的重要危险因素。他汀类药物在降低胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)方面取得的疗效得到了循证医学的证实,但在降低甘油三酯(TG)、调节高密度脂蛋白(HDL)方面作用不佳^[1]。对于混合性高脂血症患者,临床上单纯使用他汀类药物治疗效果并不理想,因此需要联用不同作用机制的降脂药物治

疗。阿昔莫司在降低TG、升高HDL方面具有较好的疗效,但有文献报道联合使用降脂药物可能会增加他汀类药物不良反应的发生风险^[2]。因此,笔者观察了阿托伐他汀联合阿昔莫司治疗混合性高脂血症的疗效及安全性,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年10月—2013年3月在我院治疗的高脂血症患者150例。其中,男性81例,女性69例;年龄29~82岁,平均(63.42±10.26)岁;合并高血压61例,糖尿病47例,冠心病25例,未合并其他病症者17例。所有患者均符合2007年《中国

* 药师。研究方向:临床药学。电话:0376-6332201-957760。E-mail:sgj1303@163.com

成人血脂异常防治指南》^[3]中的诊断标准: TC \geq 5.72 mmol/L, TG \geq 1.7 mmol/L, LDL \geq 3.64 mmol/L。排除标准:(1)严重肝、肾功能损害患者;(2)药物(如糖皮质激素)引起的脂质代谢异常患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)对他汀类药物过敏或有禁忌症者。按随机数字表法将入选患者均分

为阿托伐他汀组、阿昔莫司组和联合治疗组(阿托伐他汀+阿昔莫司)。本研究方案经医院伦理委员会批准通过,所有患者均知情同意且签署了知情同意书。3组患者年龄、性别、肝功能、基础血脂水平、合并症等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 3组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information among 3 groups($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 年龄,岁 | 男性/女性,例 | 肝功能, IU/L | | 基础血脂水平, mmol/L | | | | 合并症, 例 | | | |
|--------|----|------------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|-----|-----|-----|
| | | | | 丙氨酸氨基转移酶(ALT) | 天冬氨酸氨基转移酶(AST) | TC | TG | LDL | HDL | 高血压 | 糖尿病 | 冠心病 | 未合并 |
| 阿托伐他汀组 | 50 | 62.67 \pm 8.54 | 28/22 | 29.43 \pm 10.43 | 31.84 \pm 11.95 | 6.23 \pm 1.02 | 3.64 \pm 0.76 | 3.96 \pm 0.87 | 0.89 \pm 0.09 | 19 | 16 | 9 | 6 |
| 阿昔莫司组 | 50 | 64.94 \pm 7.63 | 27/23 | 28.29 \pm 11.87 | 32.45 \pm 11.52 | 6.19 \pm 0.97 | 3.71 \pm 0.84 | 3.92 \pm 0.62 | 0.88 \pm 0.24 | 21 | 15 | 8 | 6 |
| 联合治疗组 | 50 | 63.31 \pm 7.35 | 26/24 | 28.64 \pm 10.59 | 33.49 \pm 12.73 | 6.26 \pm 1.12 | 3.59 \pm 0.91 | 3.90 \pm 0.81 | 0.92 \pm 0.10 | 21 | 16 | 8 | 5 |

1.2 治疗方法

阿托伐他汀组患者给予阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司)20 mg,每晚1次;阿昔莫司组患者给予阿昔莫司(鲁南贝特制药有限公司)250 mg,每日早、晚各服1次;联合治疗组患者同时给予阿托伐他汀和阿昔莫司,具体用法、用量与阿托伐他汀组和阿昔莫司组相同。3组患者疗程均为8周。

1.3 观察指标

检测治疗前后所有患者的TC、TG、LDL、HDL水平并计算达标率,观察所有患者治疗前后肝肾功能、肌酐(Cr)、血清肌酐激酶(CK)、磷酸肌酸(CrP)的变化及不良反应的发生情况。若患者肝脏转氨酶或CK值超过正常上限(ULN)3倍以上则退出本研究。

1.4 疗效判定标准

参照1997年我国《血脂异常防治建议》^[4]中降脂治疗的靶目标,计算治疗后血脂各指标的达标率。达标率=(达标人数/总例数) \times 100%。参照1993年我国卫生部药政局制定的《新药临床研究指导原则》心血管系统药物指导原则^[5]判定疗效。显效:TC下降 \geq 20%,TG下降 \geq 40%,HDL升高 \geq 0.26 mmol/L,上述指标有一项达标;有效:TC下降10%~20%,TG下降20%~40%,HDL升高0.10~0.26 mmol/L,上述指标有一项达标;无效:上述指标无一达标。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异用单因素方差分析;当方差分析有差异时进一步采用LSD-t法作组间两两比较;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较

联合治疗组患者的总有效率均显著高于阿托伐他汀组和阿昔莫司组,分别比较差异均有统计学意义($P<0.05$);阿托伐他汀组和阿昔莫司组的总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.2 3组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,3组患者的TC、TG、LDL、HDL水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者的TC、TG、LDL水平均显著低于同组治疗前,治疗前、后比较差异有统计学意义

表2 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies among 3 groups [case(%)]

| 组别 | n | 有效 | 显效 | 无效 | 总有效率, % |
|--------|----|-----------|-----------|----------|---------|
| 阿托伐他汀组 | 50 | 29(58.00) | 15(30.00) | 6(12.00) | 88.00 |
| 阿昔莫司组 | 50 | 21(42.00) | 20(40.00) | 9(18.00) | 82.00 |
| 联合治疗组 | 50 | 37(74.00) | 11(22.00) | 2(4.00) | 96.00 |

($P<0.05$);阿托伐他汀组患者的HDL与同组治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),阿昔莫司组患者和联合治疗组患者的HDL均显著高于同组治疗前,治疗前、后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

治疗后,联合治疗组患者的TG、LDL水平均显著低于阿托伐他汀组,HDL显著高于阿托伐他汀组,两组差异有统计学意义($P<0.05$),但两组TC水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合治疗组患者的TC、LDL均显著低于阿昔莫司组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但两组TG、HDL水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 3组患者治疗前后血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of blood fat levels among 3 groups (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 时间 | TC | TG | LDL | HDL |
|--------|----|-----|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| 阿托伐他汀组 | 50 | 治疗前 | 6.23 \pm 1.02 | 3.64 \pm 0.76 | 3.96 \pm 0.87 | 0.89 \pm 0.09 |
| | | 治疗后 | 3.66 \pm 0.69* | 2.67 \pm 0.49* | 2.04 \pm 0.41* | 0.94 \pm 0.11 |
| 阿昔莫司组 | 50 | 治疗前 | 6.19 \pm 0.97 | 3.71 \pm 0.84 | 3.92 \pm 0.62 | 0.88 \pm 0.24 |
| | | 治疗后 | 4.96 \pm 0.65* | 1.85 \pm 0.51* | 2.92 \pm 0.43* | 1.04 \pm 0.12* |
| 联合治疗组 | 50 | 治疗前 | 6.26 \pm 1.12 | 3.59 \pm 0.91 | 3.90 \pm 0.81 | 0.92 \pm 0.10 |
| | | 治疗后 | 3.42 \pm 0.49** ^Δ | 1.75 \pm 0.29** | 1.83 \pm 0.47** ^Δ | 1.13 \pm 0.14** |

与同组治疗前比较: * $P<0.05$;与阿托伐他汀组治疗后比较: $^{\#}P<0.05$;与阿昔莫司组治疗后比较: $^{\Delta}P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. atorvastatin group after treatment: $^{\#}P<0.05$; vs. acipimox group after treatment: $^{\Delta}P<0.05$

2.3 3组患者血脂指标达标率比较

联合治疗组患者治疗后的TC、TG、LDL、HDL达标率均显著高于阿托伐他汀组和阿昔莫司组,分别比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 不良反应

阿托伐他汀组患者中有2例出现天冬氨酸氨基转移酶(AST)轻度升高,1例恶心;阿昔莫司组患者中有2例出现恶心、腹泻;联合治疗组患者中有1例出现丙氨酸氨基转移酶

表4 3组患者血脂指标达标率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the compliance rates of blood lipid level among 3 groups [case(%)]

| 组别 | n | TC | TG | LDL | HDL |
|--------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 阿托伐他汀组 | 50 | 35(70.00) | 6(12.00) | 34(68.00) | 4(8.00) |
| 阿昔莫司组 | 50 | 21(42.00) | 28(56.00) | 17(34.00) | 22(44.00) |
| 联合治疗组 | 50 | 38(76.00)** | 31(62.00)** | 39(78.00)** | 24(48.00)** |

与阿托伐他汀组比较: * $P < 0.05$; 与阿昔莫司组比较: # $P < 0.05$

vs. atorvastatin group: * $P < 0.05$; vs. acipimox group: # $P < 0.05$

(ALT)轻度升高,2例ALT、AST同时轻度升高。3组患者不良反应发生率分别为6.00%,4.00%,6.00%,3组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者治疗期间肾功能、Cr、CK和CrP水平均无明显变化,且无肌酸、肌痛。

3 讨论

有研究表明,给予降脂药物治疗高脂血症能够有效降低患者心血管事件发生的风险^[6],特别是对已患有冠心病、动脉粥样硬化患者,降脂治疗可显著改善患者预后,提高生存率。在众多降脂药物中,有循证医学证实他汀类药物是治疗高脂血症最有效的药物^[7]。美国国家胆固醇教育计划(NCEP)的成人治疗专家组Ⅲ(ATPⅢ)补充报告建议明确指出:对于高脂血症患者的治疗,只有在TC、TG、LDL、HDL等指标均达标后,才能更好地预防心血管事件的发生;在他汀类药物治疗的基础上选择性地联合其他降脂药物更有利于血脂指标的控制^[8]。

他汀类药物通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的活性,抑制TC的合成,并且刺激肝脏细胞合成LDL受体加速LDL清除,从而降低LDL水平^[9]。但是临床发现,他汀类药物在降低TG和升高HDL方面效果并不显著。如果单纯地为了使血脂各指标均达标,而盲目地增加他汀类药物的剂量,虽然降脂作用略微增强,但是不良反应(例如ALT、AST异常升高)的发生风险也会显著增加^[10]。阿托伐他汀的相对分子质量较大,具有降脂迅速、作用强、持续时间长等特点,是临床上最常用的他汀类药物之一。阿昔莫司作为烟酸衍生物,能够抑制脂肪组织分解,减少游离脂肪酸从组织释放,从而降低TG在肝中的合成,并通过抑制极低密度脂蛋白(VLDL)和LDL的合成,使血液中TG和TC的浓度下降。此外,阿昔莫司还可抑制肝脏脂肪酶的活性,减少HDL的分解,是目前已知最有效的升高HDL的药物^[11]。2011年《甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识》^[12]指出,当患者LDL水平已达标、其他血脂指标成为治疗目的时,烟酸类药物可作为临床首选之一。从血脂异常的理论角度看,他汀类药物可显著降低TC、LDL水平,阿昔莫司可全面调脂,升高HDL,两者联合用药可全面控制混合性高脂血症患者的血脂水平,降低心血管事件的发生风险,改善患者预后。

本研究结果显示,阿托伐他汀组患者中有2例出现AST轻度升高,1例恶心,与阿托伐他汀说明书中不良反应发生率存在差异,可能因为:说明书研究对象中仅有2%为亚洲人,而本研究中患者均为亚洲人,两者研究对象存在人种差异;说明书

中中位随访3.3年,本研究在8周内即出现了不良反应,比说明书观察时间短,8周后发生的不良反应未列入本研究。本研究结果还显示,3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。联合治疗组患者的总有效率、血脂指标达标率均显著高于阿托伐他汀组和阿昔莫司组,差异均有统计学意义。

综上所述,阿托伐他汀联合阿昔莫司治疗混合性高脂血症疗效显著,且安全性较好。

参考文献

- [1] 孙晓红,彭晓玲,朱蕾.小剂量普伐他汀与非诺贝特联合治疗混合型高脂血症临床疗效及安全性[J].中华高血压杂志,2007,15(5):387.
- [2] 赵玫,赵正党,史瑾,等.以他汀类为基础的降脂药物联合应用发生的药物不良反应分析[J].中国医科大学学报,2010,39(5):349.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390.
- [4] 血脂异常防治对策专题组.血脂异常防治建议[J].中华心血管病杂志,1997,25(3):169.
- [5] 任景怡,陈红,罗宇.联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察[J].中华心血管病杂志,2005,33(2):122.
- [6] 郑小蓉,林金秀.阿托伐他汀、非诺贝特、降脂通络软胶囊对混合型高脂血症患者血脂水平及肝功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(3):259.
- [7] 吴俊,周贤刚.阿乐(阿托伐他汀)治疗高脂血症的Meta分析[J].实用临床医学杂志,2006,7(12):41.
- [8] Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. Implications of the ACCORD lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i)[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2010,26(8):1793.
- [9] 沈绍群.阿托伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效观察[J].现代预防医学杂志,2012,39(22):6041.
- [10] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9364):1149.
- [11] 钟琳玲.阿托伐他汀联合阿昔莫司治疗高脂血症的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(2):60.
- [12] 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识[J].中国医学前沿杂志,2011,3(5):115.

(收稿日期:2013-07-16 修回日期:2013-09-16)