

瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者血脂、动脉粥样硬化程度和血管内皮舒张功能的疗效对比

姚立军^{1*}, 陈 弹²(1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006; 2. 苏州大学附属第一医院心血管内科, 江苏 苏州 215006)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4963-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.18

摘要 目的: 对比瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者血脂、动脉粥样硬化程度和血管内皮舒张功能的疗效。方法: 选择2014年1月—2015年12月于我院心血管内科住院的冠心病患者150例, 按照抽签法分为瑞舒伐他汀组(72例)和阿托伐他汀组(78例)。所有患者均调整生活习惯, 给予抗血小板和调整血压药物等基础治疗。同时, 瑞舒伐他汀组患者给予瑞舒伐他汀钙片10 mg, po, 每晚1次; 阿托伐他汀组患者给予阿托伐他汀钙片20 mg, po, 每晚1次。两组患者均治疗6个月。比较治疗前后两组患者的血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平、颈动脉内-中膜厚度(IMT)、颈动脉斑块积分(Crouse积分)、冠状动脉狭窄程度评分(Gensini评分)和肱动脉内径变化百分率(D), 记录不良反应发生情况。结果: 治疗前, 两组患者上述各指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组患者的TC、TG、LDL-C、IMT、Crouse积分和Gensini评分均较治疗前显著下降, HDL-C和D值较治疗前显著上升, 且瑞舒伐他汀组患者的TC、TG、LDL-C、Crouse积分和Gensini评分均显著低于阿托伐他汀组, D值显著高于阿托伐他汀组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 但两组患者的HDL-C和IMT比较, 差异均无统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中, 瑞舒伐他汀组有1例患者出现头晕, 后自行缓解; 两组各有4例患者出现转氨酶轻度升高, 经护肝治疗后恢复正常。结论: 瑞舒伐他汀在降低冠心病患者血脂、改善AS和血管内皮舒张功能方面较阿托伐他汀疗效更显著, 且安全性较高。

关键词 瑞舒伐他汀; 阿托伐他汀; 冠心病; 血脂; 动脉粥样硬化; 血管内皮舒张功能

Comparison of Therapeutic Efficacy of Rosuvastatin versus Atorvastatin for Blood Lipid, Atherosclerosis and Vascular Endothelial Vasodilation of Patients with Coronary Heart Disease

YAO Lijun¹, CHEN Tan²(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare therapeutic efficacy of rosuvastatin vs. atorvastatin for blood lipid, atherosclerosis and vascular endothelial vasodilation in patients with coronary heart disease (CHD). METHODS: A total of 150 CHD inpatients selected from cardiovascular medicine department of our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015 were divided into rosuvastatin group (72 cases) and atorvastatin group (78 cases) according to lottery method. All patients were adjusted to living habits, given antiplatelet and blood pressure regulating drugs and other basic treatment. At the same time, rosuvastatin group was given Rosuvastatin calcium tablets 10 mg, po, once a night; atorvastatin group was given Atorvastatin calcium tablets 20 mg, po, once a night. Both groups received treatment for 6 months. The levels of blood lipid indexes (TC, TG, HDL-C, LDL-C), IMT, Crouse scores, Gensini scores and the changes of brachial artery diameter (D) were compared between 2 group before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of TC, TG, LDL-C, IMT, Crouse scores and Gensini scores in 2 groups were decreased significantly, while the levels of HDL-C and D values were increased significantly, compared to before treatment; the levels of TC, TG, LDL-C, Crouse score and Gensini score in rosuvastatin group were significantly lower than atorvastatin group, and D value was significantly higher atorvastatin group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of HDL-C or IMR between 2 groups ($P<0.05$). During treatment, dizziness occurred in a patient of rosuvastatin group and relieved spontaneously. Four patients in each group had slight elevation of transaminase, and could be reduced to normal after liver protection treatment. CONCLUSIONS: Rosuvastatin shows more significant therapeutic efficacy than that of atorvastatin in reducing blood lipid, improving AS and vascular endothelial vasodilation in CHD patients with good safety.

KEYWORDS Rosuvastatin; Atorvastatin; Coronary heart disease; Blood lipid; Atherosclerosis; Vascular endothelial vasodilation

* 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0512-67780282。
E-mail: Yaolij001@163.com

冠状动脉(以下简称“冠脉”)粥样硬化性心脏病, 即冠心病, 是以心脏冠脉硬化狭窄为主要特征性疾病。阿

托伐他汀作为一种新型的甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,具有调节血脂、抗动脉粥样硬化(AS)、改善血管内皮舒张功能等功效,其对冠心病的治疗作用已得到肯定并在临床广泛应用^[1]。近年来,瑞舒伐他汀作为更为强效的降脂药物,在冠心病治疗中逐渐得到推广。但相对于阿托伐他汀,瑞舒伐他汀在逆转AS斑块、改善血管内皮功能方面的循证医学证据仍相对较少^[2]。鉴于此,本研究比较了瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者血脂、AS程度和血管内皮舒张功能的影响,为临床治疗冠心病提供用药依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:经冠脉造影提示冠脉任何一支血管分支的狭窄程度>50%,且符合冠心病诊断标准^[3]。

排除标准:(1)家族性高胆固醇血症患者;(2)治疗前1个月内曾服用降脂药物者;(3)肝功能不全者;(4)合并肌肉疾病者;(5)合并恶性肿瘤等恶性疾病者;(6)妊娠或有雌激素使用史者;(7)存在其他瑞舒伐他汀或阿托伐他汀使用禁忌证者。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2015年12月于我院心血管内科住院的冠心病患者150例,按照抽签法分为瑞舒伐他汀组(72例)和阿托伐他汀组(78例)。其中,瑞舒伐他汀组患者包括男性38例、女性34例,年龄42~78岁,平均年龄为(64.31±9.42)岁;阿托伐他汀组患者包括男性38例、女性40例,年龄46~84岁,平均年龄为(65.89±11.07)岁。两组患者的性别、年龄、血脂水平等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

根据《2011年美国心脏协会/美国心脏病学院基金会(AHA/ACCF)冠心病和其他AS性血管病患者的二级预防及降低风险治疗指南》^[4],所有患者均给予基础治疗,包括调整生活习惯,给予抗血小板药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、钙离子通道阻滞剂等血压调整药物,必要时进行血糖调整等治疗。同时,瑞舒伐他汀组患者给予瑞舒伐他汀钙片(Astrazeneca UK limited,注册证号:国药准字J20120006,规格:10 mg)10 mg, po,每晚1次;阿托伐他汀组患者给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20051407,规格:10 mg)20 mg, po,每晚1次。两组患者均治疗6个月。

1.4 观察及检测指标

1.4.1 血脂指标 治疗前后分别抽取患者空腹静脉血,采用AU5600型全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司)检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等血脂指标水平。

1.4.2 颈动脉超声检查 治疗前后分别使用CX50型彩色多普勒超声检查仪(荷兰Philips公司)对患者行颈动脉超声检查,测定其双侧颈总动脉、颈内动脉、颈总动脉与颈内动脉交界处及颈动脉窦部的内-中膜厚度(IMT);并将各个AS斑块的最大厚度相加求和,得出颈动脉斑块积分(Crouse积分)。所有患者该项检查均由我院超声科同一医师完成。

1.4.3 冠脉狭窄程度评分(Gensini评分) 由于在治疗前,所有患者均经冠脉造影明确诊断,故根据冠脉造影结果计算Gensini评分,以评估患者的AS程度^[5]:狭窄 $\leq 25\%$ 为1分,26%~50%为2分,51%~75%为4分,76%~90%为8分,91%~99%为16分,100%为32分。若同一支血管有多处病变,则以该段血管最狭窄处计分。冠脉各段所占系数分别为:左主干为5,前降支近、中、远段各为2.5、1.5、1;第一、二对角支为1,右冠脉近、中、远段和后降支、左室后支各为1。将各段系数乘以相应的狭窄程度计分,总分相加即为该患者的Gensini评分。治疗后,因考虑检查的无创性,故未再行冠脉造影,仅对患者行冠脉CT检查,以计算Gensini评分。

1.4.4 血管内皮舒张功能 治疗前后分别检测患者的肱动脉内皮依赖性舒张功能,具体操作方法为:采用LOGIQ7型彩色多普勒超声仪(美国GE公司),探头频率为7.5 MHz,患者仰卧位休息10 min后,于右臂肘上2~15 cm处探测肱动脉并测定内径,间隔1 min后再测定1次,取平均值作为基础内径(D_0 , mm);然后进行反应性充血试验,将血压计袖带缚于前臂,充气加压至300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),持续4次后放气,60~90 s后测肱动脉内径(D_1 , mm)。以加压充血前后肱动脉内径变化百分率(D)代表内皮舒张功能, $D(\%)=(D_1-D_0)/D_0\times 100\%$ ^[6]。所有患者该项检测均由我院超声科同一医师完成。

1.4.5 不良反应 治疗期间至少每月随访1次,询问和观察患者是否出现内分泌失调、肝功能异常、神经系统异常、胃肠道不适、肌痛、乏力、皮肤瘙痒、过敏等不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料经检验均符合正态分布,故以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血脂指标水平比较

治疗前,两组患者各血脂指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的TC、TG和LDL-C水平均较治疗前显著下降,HDL-C水平较治疗前显著上升,且瑞舒伐他汀组患者的TC、TG和LDL-C水平均显著低于阿托伐他汀组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者血脂指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Tab 1 Comparison of blood lipid indexes between 2 groups($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
瑞舒伐他汀组	72	5.35 ± 1.13	3.25 ± 0.95*	2.28 ± 0.63	1.32 ± 0.58*	1.19 ± 0.41	1.65 ± 0.50*	3.48 ± 1.01	1.69 ± 0.89*
阿托伐他汀组	78	5.39 ± 1.22	3.66 ± 0.87*	2.26 ± 0.60	1.55 ± 0.67*	1.21 ± 0.38	1.60 ± 0.44*	3.47 ± 0.94	1.91 ± 0.85*
t		0.566	1.895	0.146	2.116	0.491	1.287	0.161	1.976
P		0.286	0.030	0.558	0.018	0.312	0.100	0.436	0.025

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.2 两组患者AS程度比较

治疗前,两组患者的IMT、Crouse积分和Gensini评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的IMT、Crouse积分和Gensini评分均较治疗前显著

下降,且瑞舒伐他汀组患者的Crouse积分和Gensini评分均显著低于阿托伐他汀组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者IMT比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者AS程度比较($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of AS degree between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IMT, mm		Crouse 积分, 分		Gensini 评分, 分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
瑞舒伐他汀组	72	1.92 ± 0.81	1.81 ± 0.70*	4.48 ± 0.72	4.25 ± 0.80*	32.51 ± 4.75	24.67 ± 6.21*
阿托伐他汀组	78	1.91 ± 0.77	1.83 ± 0.83*	4.46 ± 0.68	4.31 ± 0.75*	31.08 ± 5.34	26.81 ± 5.46*
t		0.073	1.089	0.981	1.696	0.503	1.852
P		0.471	0.139	0.164	0.046	0.308	0.033

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.3 两组患者血管内皮舒张功能比较

治疗前,两组患者的D值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的D值较治疗前显著上升,且瑞舒伐他汀组患者的D值显著高于阿托伐他汀组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者血管内皮舒张功能比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of vascular endothelial vasodilation between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D, %	
		治疗前	治疗后
瑞舒伐他汀组	72	6.40 ± 2.17	8.34 ± 1.84*
阿托伐他汀组	78	6.37 ± 2.06	8.12 ± 1.56*
t		0.441	1.665
P		0.670	0.049

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.4 不良反应

治疗过程中两组患者均未见内分泌失调、胃肠道不适、肌痛、乏力、皮肤瘙痒或过敏等不良反应。瑞舒伐他汀组有1例患者在治疗2d后诉头晕,但继续治疗数日后自行缓解。两组患者在治疗1个月后各有4例出现转氨酶轻度升高(但均未超过正常值上限的3倍),在继续服药的情况下,经护肝治疗后均逐渐下降至正常。两组均无患者因不耐受药物治疗而退出研究。

3 讨论

冠心病的病理过程主要为AS斑块形成,继而引起冠脉狭窄。若斑块发生破裂,则可导致动脉血栓形成、血管阻塞,继而出现心肌梗死^[7]。已有大量的研究表明,

AS是由于脂质沉积引起^[8]。阿托伐他汀作为目前使用最为广泛的降脂药物,是治疗冠心病的重要药物。相关研究认为,阿托伐他汀除了调节血脂外,还具有逆转AS斑块、改善血管舒张功能的作用^[9]。与阿托伐他汀类似,瑞舒伐他汀也是一种选择性HMG-CoA还原酶抑制剂,可减少肝细胞合成及胆固醇储存,从而发挥降低血TG和LDL-C的作用。此外,瑞舒伐他汀抑制斑块形成、稳定斑块和改善血管内皮舒张功能的作用亦逐渐受到关注^[10]。

大量研究证明,TG水平升高与心血管患病风险增加相关,其亦是导致心血管疾病的独立危险因素^[8]。1984年的Framingham心脏病研究即已显示,血TC水平与冠心病事件存在正相关关系,TC水平每上升1%,冠心病事件风险就会提高2%^[11]。流行病学调查显示,LDL-C水平的升高与AS性心血管病(ASCVD)的发病率和死亡风险提高关系密切;而HDL-C可逆向转运磷脂和胆固醇,具有抗AS的作用,是冠心病的保护因子^[12]。本研究结果表明,瑞舒伐他汀和阿托伐他汀均有显著的降脂效果,其中瑞舒伐他汀的降脂效果更胜一筹。根据文献报道,瑞舒伐他汀是一种亲水型的他汀类药物^[13],对肝脏HMG-CoA还原酶具有更强的选择性和竞争性抑制作用,调脂作用更胜于其他他汀类药物^[2],这与本研究结果具有一致性。

AS是一种系统性病变,可累及全身各处动脉,其病理主要经历了内皮功能损伤、内膜增厚、斑块形成3个阶段^[14]。IMT增厚是AS的早期表现,后期可导致斑块形成;而颈AS即是全身AS的一个重要表现^[15],在一定程度上可反映冠心病患者动脉硬化的情况^[16]。Crouse积分

是反映患者颈动脉斑块形成情况的指标,可体现AS的程度。Gensini评分直接根据患者冠脉AS斑块形成情况进行评估,则是更为直接反映患者冠脉AS程度的指标。本研究结果表明,瑞舒伐他汀组患者的IMT虽与阿托伐他汀组无显著差异,但其Crouse积分和Gensini评分均较阿托伐他汀组显著下降,这可能得益于瑞舒伐他汀更为强效的降脂作用,能进一步降低斑块中的脂质沉积,从而延缓斑块形成或加以逆转,继而实现改善AS的作用。

本研究结果还发现,瑞舒伐他汀对血管内皮舒张功能的改善作用较阿托伐他汀更明显,这可能得益于瑞舒伐他汀组患者的AS得到更为显著的改善所致。目前的研究认为,瑞舒伐他汀改善血管内皮舒张功能的作用机制可能与其抗氧化作用、抑制血管平滑肌细胞增生、抑制炎性因子表达、抗血小板聚集等有关^[17],但本研究暂未收集到相关数据作为证据,具体机制尚待进一步验证。

作为冠心病的治疗药物,由于瑞舒伐他汀主要以原型经肾脏和肠道代谢排出,仅少部分经细胞色素P₄₅₀同工酶2C9和2C19途径代谢,因此其和其他心血管药物联用时,药物间的相互作用较小^[18]。本研究中,经6个月的用药观察,除1例头晕(数日后自行缓解)外,使用瑞舒伐他汀的患者仅出现与阿托伐他汀类似的肝功能异常,未见其他不良反应出现;而患者转氨酶亦仅是轻度升高,在持续服药的情况下,短期的护肝治疗可使其肝功能恢复正常;无患者出现药物不耐受的情况,这与冯雪茹等^[19]的研究结论一致。

综上所述,瑞舒伐他汀在降低血脂、改善冠心病患者AS和血管内皮舒张功能方面较阿托伐他汀疗效更显著,且安全性较高。本研究不足之处在于,对所得结果更深一层的机制研究仅为根据已有文献和现有结果进行的推测,而未予以验证,故后期尚需开展进一步试验以对此进行探讨。

参考文献

- [1] Jackowska P, Pytel E, Koter-Michalak M, *et al.* The effect of combined ezetimibe/atorvastatin therapy vs. atorvastatin monotherapy on the erythrocyte membrane structure in patients with coronary artery disease: a pilot study[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(3): 433-439.
- [2] 刘阳春, 李浪. 瑞舒伐他汀在心血管疾病中的应用进展[J]. *中国循环杂志*, 2014, 78(8): 658-660.
- [3] 赵慧, 刘红, 王冬雪, 等. 高密度脂蛋白组分中血浆淀粉样蛋白A与载脂蛋白A-I比值在冠心病诊断中的价值[J]. *中国循环杂志*, 2015, 79(3): 211-215.
- [4] Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, *et al.* AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(23): 2432-2436.
- [5] Bezerre DC, Sharrett AR, Matsushita K, *et al.* Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Neurology*, 2012, 78(2): 102-108.
- [6] 衣绍蕊, 孙经武, 张明哲, 等. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(20): 2321-2324.
- [7] 王鹏飞, 刘培敏, 刘再宇, 等. 不同剂量阿托伐他汀对心肌梗死患者PCI后相关指标及主要不良心血管事件的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(15): 2045-2048.
- [8] 龚容, 张艳亮, 段勇, 等. 动脉粥样硬化性心血管疾病脂质标志物的研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(7): 445-447.
- [9] 王克志, 辛瑞军. 阿托伐他汀对扩张型心肌病患者血管内皮舒张功能及血清C反应蛋白和血脂的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(10): 1016-1017.
- [10] Garg N, Krishan P, Syngle A. Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(6): 1065-1071.
- [11] Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study[J]. *Am J Med*, 1984, 76(2A): 4-12.
- [12] Mora S, Rifai N, Buring JE, *et al.* Comparison of LDL cholesterol concentrations by freidewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27 331 women[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(5): 888-894.
- [13] McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin[J]. *Atheroscler Suppl*, 2003, 4(1): 9-14.
- [14] Hansen AH, Nyberq M, Banqsbo J, *et al.* Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 58(5): 943-949.
- [15] Liu CY, Chen D, Teixeira-Tura G, *et al.* Aortic size, distensibility, and pulse wave velocity changes with aging: longitudinal analysis from Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14(11): 126.
- [16] 高瑛子, 高传玉. 颈动脉硬化与冠心病的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(9): 942-944.
- [17] 张志杰, 范彦夫, 方红城, 等. 瑞舒伐他汀对代谢综合征患者血管内皮功能的影响[J]. *山东医药*, 2012, 52(25): 83-84.
- [18] Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10(1): 11-28.
- [19] 冯雪茹, 张婧薇, 刘梅林, 等. 瑞舒伐他汀对中国颈动脉粥样硬化患者内中膜厚度和安全性的荟萃分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(3): 247-253.

(收稿日期:2017-03-01 修回日期:2017-05-11)

(编辑:胡晓霖)