

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.10.023

不同剂量瑞舒伐他汀对老年冠心病患者疗效及安全性观察

岳福伟^{1,2} 魏子秀² 徐勤成² 田飞飞² 孙晓斐^{2△}

(1 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东 济南 250000;

2 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院 山东 济宁 272000)

摘要 目的:探讨不同剂量的瑞舒伐他汀对老年冠心病患者的疗效及安全性的影响。**方法:**抽取2012年6月至2013年6月于我院住院行冠脉造影检查示冠状动脉临界病变,诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者210例(≥75岁),随机分为甲组,乙组,对甲组给予10 mg/d的瑞舒伐他汀药物口服治疗,乙组给予20 mg/d的瑞舒伐他汀药物口服治疗,其它协同药物服用方法均采集。收集患者开始服用瑞舒伐他汀药物前及服用后1月、6月、12月的血生化指标及颈动脉彩超结果,包括低密度脂蛋白胆固醇(Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C),总胆固醇(Total Cholesterol, TC),甘油三酯(Triglyceride, TG),高密度脂蛋白胆固醇(High-density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C),超敏C反应蛋白(High Sensitivity C Reactive Protein, hs-CRP),颈动脉内-中膜厚度(Intima-media thickness, IMT),谷丙转氨酶(Alanine-Aminotransferase, ALT),观察这些指标服药前后变化的情况。**结果:**瑞舒伐他汀药物治疗1月、6月、12月后两组患者指标相比较,乙组患者较甲组患者TC、TG、LDL-C、hs-CRP、IMT降低更明显,而HDL-C升高水平则明显高于甲组,差别有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者之间血生化指标ALT及药物治疗期间发生瑞舒伐他汀相关严重不良反应例数,无明显差别($P > 0.05$)。两组均无因心脏不良事件(MACE事件)而终止实验的患者。**结论:**对于老年冠心病患者,瑞舒伐他汀药物治疗可以获益,高强度的瑞舒伐他汀药物获益更显著,并且是安全的。

关键词:冠心病;瑞舒伐他汀;低密度脂蛋白胆固醇;总胆固醇;颈动脉内-中膜厚度

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)10-1888-03

Efficacy and Safety of Different Doses of Rosuvastatin in Treatment of Elderly Coronary Heart Disease Patients

YUE Fu-wei^{1,2}, WEI Zi-xiu², XU Qin-cheng², TIAN Fei-fei², SUN Xiao-fei^{2△}

(1 School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong, 250000, China;

2 Department of Cardiology, Jining First people's Hospital, Academy of Medical Science of Shandong Province, Jining, Shandong, 272000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy and safety of different doses of rosuvastatin in treatment of elderly coronary heart disease patients. **Methods:** Two hundred and ten hospitalized patients (including 75 years old and higher) diagnosed as Coronary atherosclerotic cardiopathy (CHD) were evenly divided into group A and group B by random from June 2012 to June 2013. The patients in group A were treated with oral rosuvastatin at the dose of 10 mg/d, and the patients in group B were treated with oral rosuvastatin at the dose of 20 mg/d. The other cooperative medication methods were collected. Biochemical indicators were measured before and after one, six, twelve months of treatment, including Low-density Lipoprotein Cholesterol(LDL-C), Total Cholesterol(TC), High Sensitivity C Reactive Protein (hs-CRP), Triglyceride (TG), High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C), Alanine-Aminotransferase (ALT), and Intima-media thickness (IMT). **Result:** There were significant decrease in LDL-C, TC, hs-CRP, and TG between the two groups before and after one, six, and twelve months of treatment($P < 0.05$). After treatment, the levels of LDL-C, TC, TG, and hs-CRP of group B were significantly lower than that of group A ($P < 0.05$), and HDL-C higher level was significantly higher than in group A. There was no significant difference between the two groups in the level of ALT and the incidences of adverse reactions ($P > 0.05$). Both group A and group B had no adverse cardiac events (MACE) and termination of the experiments. **Conclusion:** For elderly patients with coronary heart disease in our country, rosuvastatin medication is beneficial, and higher dose of rosuvastatin is safe and more effective against CHD.

Key words: Coronary heart disease; Rosuvastatin; Low-density lipoprotein cholesterol; Total cholesterol; Intima-media thickness

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)10-1888-03

作者简介:岳福伟(1989-),女,硕士,住院医师,主要研究方向:心脏

起搏与电生理,电话:15763756922, E-mail: yuefuwei1989@163.com

△通讯作者:孙晓斐, E-mail: 467226987@qq.com

(收稿日期:2014-10-21 接受日期:2014-11-19)

前言

2013 年美国心脏学会和美国心脏协会 (ACC/AHA) 发表了治疗成人胆固醇以降低动脉粥样硬化性心血管病危险指南, 瑞舒伐他汀 10-20 mg 均列入高强度治疗剂量。高强度的他汀优于中等强度的他汀治疗^[1], 但是, 由于我国人群风险水平及 LDL-C 水平显著低于美国的白人和黑人, 新指南提出的强化他汀治疗是否适合我国的广大患者, 尤其是国内老年冠心病患者有待进一步的研究论证^[2]。本研究通过观察我院 210 例老年冠心病患者服用不同强化剂量的瑞舒伐他汀药物的疗效及安全性研究, 来指导老年冠心病患者的药物治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

抽取 2012 年 6 月至 2013 年 6 月于我院住院行冠脉造影检查示冠状动脉临界病变, 诊断冠心病的老年患者 210 例 (≥ 75 岁), 随机分为甲组 (group A) 和乙组 (group B)。甲组给予 10 mg 瑞舒伐他汀 (可定, 阿斯利康公司) (105 例), 乙组给予 20 mg 瑞舒伐他汀 (可定, 阿斯利康公司) (105 例)。入选标准: 在我院行冠脉造影检查诊断为冠脉血管单支病变 ≥ 50% 的病人且三支冠脉血管狭窄程度均 ≤ 70% 需药物治疗的冠脉临界病变患者。排除标准: 1) 活动性肝病, 包括不明原因的血清转氨酶持续升高和任何血清转氨酶升高超过 3 倍的正常上限值; 2) 严重的肾功能不全 (肌酐清除率 < 30 mL/min); 3) 已患有肌病病人; 4) 入院前 3 个月内服用影响血脂的药物; 5) 对瑞舒伐他汀任何成份存在过敏者; 6) 不能按时随访者或者合并恶性肿瘤、免

疫性疾病及其它重大疾病预计寿命 ≤ 6 月的病人。

对两组分别于每晚口服瑞舒伐他汀药物治疗, 其它协同药物据患者病情予常规药物治疗。坚持服用 1 月、6 月、12 月, 空腹 12 小时于我院心内科门诊复查, 治疗期间禁止服用其它影响血脂的药物。

研究方法: 收集患者开始服用瑞舒伐他汀药物治疗前及服用后 1 月、6 月、12 月的低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C), 总胆固醇 (Total Cholesterol, TC), 甘油三脂 (Triglyceride, TG), 高密度脂蛋白胆固醇 (High-density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C), 超敏 C 反应蛋白 (High Sensitivity C Reactive Protein, hs-CRP), 颈动脉内-中膜厚度 (Intima-media thickness, IMT), 谷丙转氨酶 (Alanine-Aminotransferase, ALT) 的数值^[3], 并随访跟踪患者观察期间药物不良反应及再住院情况。

1.2 统计学方法

SPSS17.0 软件包进行统计处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本成组设计的 t 检验, 单组服药前后采用配对试验 t 检验, 计数资料组间比较采用卡方检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

甲组与乙组患者的年龄、性别、吸烟、合并高血压病的例数、合并糖尿病及服用相关药物的例数分别比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基本情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of two groups of patients with basic situation ($\bar{x} \pm s$)

Group	Case	Age(year)	Smoke	Man	Hypertension	Diabetes	Aspirin	Pentacard	Clopidogrel	Trimetazidine
A	105	79.5 ± 3.56	59	53	71	42	101	78	95	88
B	105	78.6 ± 3.43	55	61	67	38	95	86	97	91
P		0.176	0.580	0.268	0.626	0.570	0.097	0.182	0.622	0.559

2.2 两组患者服药前后生化指标的比较

服药开始时, 甲乙两组患者的血生化指标两两比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。服药 1 月、6 月、12 月后两组患者血生化指标 LDL-C, TG, TC, IMT 较服药前均有明显降低 (P < 0.05) 而服药后两组患者 HDL-C 较服药前均有升高, 差别具有

统计学意义 (P < 0.05)。两组患者服药 1 月、6 月、12 月后血生化指标 LDL-C, TG, TC, IMT 比较, 乙组患者较甲组患者减低更加显著 (P < 0.05), 且 HDL-C 较甲组升高也更加显著 (P < 0.05)。详见表 2。

表 2 治疗前后相关生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of biochemical indicators before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	Case	LDL-C (mmol/L)				TC (mmol/L)				TG (mmol/L)			
		Before	1 month	6 months	12 months	before	1 month	6 months	12 months	before	1 month	6 months	12 months
A	101	2.01 ± 0.61	1.94 ± 0.31	1.72 ± 0.52	1.40 ± 0.38	4.27 ± 1.10	3.85 ± 1.02	3.46 ± 0.94	3.04 ± 0.86	1.22 ± 0.40	1.20 ± 0.30	1.05 ± 0.37	0.95 ± 0.26
		2.11 ± 0.66	1.76 ± 0.44	1.43 ± 0.32	1.00 ± 0.32	4.14 ± 1.20	3.70 ± 0.94	2.92 ± 0.83	2.46 ± 0.83	1.22 ± 0.30	1.07 ± 0.32	0.91 ± 0.30	0.79 ± 0.25
t		0.82	2.02	2.7	5.15	0.60	0.78	2.73	3.50	0.03	0.19	1.87	2.90
P		0.42	0.04	0.00	0.00	0.55	0.44	0.01	0.01	0.98	0.04	0.04	0.00

	ALT(U/L)			HDL-C(mmol/L)				Hs-CRP(μ g/L)				IMT(mmol/L)				
	Before	1 month	6 months	12 months	before	1 month	6 months	12 months	before	1 month	6 months	12 months	before	1 month	6 months	12 months
	23.66	25.30	24.95	26.48	0.93 \pm 0.27	0.95 \pm 0.18	1.07 \pm 0.18	1.13 \pm 0.21	17.54	16.15	13.85	12.35	1.44 \pm 0.39	1.27 \pm 0.30	1.08 \pm 0.27	1.0 \pm 0.30
	\pm 2.63	\pm 6.33	\pm 2.50	\pm 8.30	0.27	0.18	0.18	0.21	\pm 3.44	\pm 1.50	\pm 2.06	\pm 3.10	0.39	0.30	0.27	0.30
	22.77	24.35	24.00	26.43	0.90 \pm 0.24	1.01 \pm 0.20	1.30 \pm 0.16	1.76 \pm 0.25	18.40	13.30	11.65	10.30	1.42 \pm 0.36	1.19 \pm 0.34	0.91 \pm 0.24	0.81 \pm 0.20
	\pm 7.15	\pm 7.40	\pm 5.33	\pm 7.88	0.24	0.20	0.16	0.25	\pm 3.50	\pm 1.26	\pm 2.30	\pm 1.87	0.36	0.34	0.24	0.20
	0.55	0.47	0.78	0.02	0.37	2.10	2.29	8.44	0.78	6.51	3.19	2.53	0.10	0.72	0.30	0.33
	0.58	0.64	0.44	0.97	0.71	0.04	0.01	0.01	0.44	0.00	0.03	0.01	0.92	0.48	0.01	0.01

2.3 两组患者不良反应事件的比较

治疗期间两组患者 ALT 服药前后无明显差异(P>0.05)。服药过程中发生瑞舒伐他汀相关严重不良反应的甲组 4 例(3.8%),乙组 6 例(5.7%),包括治疗期间出现的血清转氨酶超过 3 倍以上 3 例,横纹肌溶解 2 例,过敏反应 1 例及严重胃肠道反应 4 例而终止实验,两组患者均无因严重心脏不良事件(MACE 事件)而终止实验的患者。两组病人不良事件的组间比较无统计学差异(P>0.05)。详见表 3。

表 3 药物不良反应的比较(Fisher 精确检验)
Table 3 Comparison of adverse drug reactions(Fisher)

Group	Case
A	4(101)
B	6(99)
P	0.33

3 讨论

目前,瑞舒伐他汀被认为是降低低密度脂蛋白胆固醇水平最有效的他汀药物之一^[4,5]。他汀药物主要发挥的作用有抗氧化、抗炎、改善血管内皮功能、抑制细胞增生、促进细胞凋亡、促进血管生成、抗血小板及抗凝等多效功能^[6]。瑞舒伐他汀药物可以在患者服用后 24 小时内提高冠脉内皮功能,它的抗炎作用有利于稳定粥样斑块,减少炎症反应中细胞因子的产生,减轻单核/巨噬细胞浸润,抑制巨噬细胞及平滑肌细胞合成、分泌基质金属蛋白酶,抑制内皮细胞表达内皮选择素和细胞间粘附分子,阻止炎性细胞进入内皮下间隙,减轻斑块内炎症反应,逆转动脉粥样硬化斑块等^[7,8]。他汀药物可通过降低 LDL-C 水平抑制血小板聚集,还可抑制人类血管平滑肌细胞以及内皮细胞中纤溶酶原激活剂的表达。本研究甲乙两组患者服药后较服药前 LDL-C、TG、TC、hs-CRP、IMT 相关指标的降低,提示与瑞舒伐他汀药物的多效性明显相关。

经过大量安全性及有效的临床实验研究证实^[9],瑞舒伐他汀用于临床有效的安全范围为 2.5-40mg^[10];瑞舒伐他汀显著降低 LDL-C、TG、TC、hs-CRP、IMT 等多项指标^[11],从某些确定的临床症状及生化指标来看,除了对心衰患者整体生存率未见明显提高之外,其它组人群均可从瑞舒伐他汀当中明显获益^[12],在目前的研究背景下,这些结果可以降低粥样硬化而不增加副作用的风险。相同地,对于我国老年冠心病患者,强化剂量的瑞舒伐他汀治疗降低 LDL-C 及心血管事件的重要性及意义同样

值得我们广泛的关注和讨论,且已被证实具有积极意义^[13,14]。所以,有效的对动脉粥样硬化血管疾病的预防和管理,个性化的使用可以利益最大化和减少副作用的风险^[15,16]。本研究中,高强度 20 mg/d 瑞舒伐他汀药物治疗较 10 mg/d 瑞舒伐他汀疗效显著,获益明显,且差别有统计学意义,同时两组比较不良反应未见明显增加,这之前一些相关报道是相符的,提示我国老年冠心病患者服用高等强度的瑞舒伐他汀药物治疗是安全的,且可以获得显著的获益^[17]。

动脉粥样硬化是目前老年死亡的主要原因,多达 80%的老年患者被发现合并存在解剖阻塞性冠状动脉心脏病的证据。老年人高胆固醇血症的机率更高^[18]。已有实验证明,老年冠心病患者采用高等强度瑞舒伐他汀治疗,临床总有效率为 96%,显著高于中等剂量组的 74% (P<0.05)。大剂量组 TG、TC、HDL-C、LDL-C 改善情况优于中等剂量组,差别具有统计学意义。提示高等强度他汀药物效果更为显著,可进一步加强降脂速度和血脂达标率,且患者具有较好的耐受性,无明显不良反应及并发症,可作为临床常规用药,以缩短病程,提高治疗效果^[19,20],这与本实验的结果基本一致。

综上所述,不同剂量的瑞舒伐他汀药物治疗对老年冠心病患者获益是不同的,高强度的瑞舒伐他汀药物治疗老年冠心病患者疗效较中等强度更显著,且一定剂量范围内其安全性并未下降。本研究的不足之处在于随访时间较短,样本数量相对偏少,其远期疗效及不良反应的影响有待进一步观察。

参考文献(References)

[1] Athyros VG, Katsiki, Karagiannis A, et al. ACC, AHA. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults [J]. Curr Med Res Opin, 2014, 4(1): 1-5

[2] 严晓伟,陈红,高炜,等.中华医学会心血管病学分会专家组对于美国心脏学会和美国心脏协会 2013 年血胆固醇治疗指南的共识性观点[J].中华心血管病杂志,2014,42(4): 275-276
Yan Xiao-wei, Chen Hong, Gao Wei, et al. Cardiovascular epidemiology branch of Chinese medical expert group for 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults view of consensus[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2014, 42(4): 275-276

[3] Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey[J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 5(1): 325-380

- [15] Sadanaga T, Mitamura H, Fukuda K, et al. D-dimer levels positively correlate with B-type natriuretic peptide levels in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 158(1): 110-111
- [16] Givvimani S, Kundu S, Narayanan N, et al. TIMP-2 mutant decreases MMP-2 activity and augments pressure overload induced LV dysfunction and heart failure[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2013, 119(2): 65-74
- [17] Yeh CC, Malhotra D, Yang YL, et al. MEK1-induced physiological hypertrophy inhibits chronic post-myocardial infarction remodeling in mice[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(1): 47-55
- [18] Yabluchanskiy A, Li Y, Chilton RJ, et al. Matrix metalloproteinases: drug targets for myocardial infarction[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(3): 276-286
- [19] Palus S, von Haehling S, Doehner W, et al. Effect of application route of the ghrelin analog BIM-28131 (RM-131) on body weight and body composition in a rat heart failure model [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2369-2374
- [20] Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, et al. One dose of ghrelin prevents the acute and sustained increase in cardiac sympathetic tone after myocardial infarction [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5): 2436-2443

(上接第 1890 页)

- [4] Sterling IL, Peoria IL. An update on the benefits and risks of rosuvastatin therapy[J]. *Postgrad Med*, 2014, 126(2): 7-17
- [5] Bener A, Dogam M, AL-Hamaq Ao. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of various statins in dyslipidemic diabetic patients[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(1): 88-93
- [6] 胡大一, 马长生. 他汀类药物安全性的再评价: 对糖尿病、癌症的影响[M]. *心脏病学实践*, 北京: 人民卫生出版社, 2013, 2013: 90-93
Hu Da-yi, Ma Chang-sheng. To evaluate the safety of statins: Impact of diabetes, cancer [M]. *Cardiology practice*, Beijing: People's Medical Publishing House(PMPH), 2013, 2013: 90-93
- [7] Roan JN, Fang SY, Chang SW, et al. Rosuvastatin improves vascular function of arteriovenous fistula in a diabetic rat model[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(5): 1381-1389
- [8] Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5126-5134
- [9] Cimato TR, Palka BA. Fractalkine (CX3CL1), GM-CSF and VEGF-a levels are reduced by statins in adult patients [J]. *Clin Transl Med*, 2014, 3(1): 14
- [10] Hu M, Tomlinson B. Current perspectives on rosuvastatin [J]. *Integrated Blood Pressure Control*, 2013, 6(4): 15-25
- [11] Fabbri G, Maggioni AP. Cardiovascular Risk Reduction: What Do Recent Trials with Rosuvastatin Tell Us [J]. *Adv Ther*, 2009, 26(5): 469-487
- [12] Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(6): 969-986
- [13] Sadhu JS, Rich MW. Efficacy and Safety of Statins in Older Adults [J]. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 2012, 6(5): 372-379
- [14] Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease—a perspective [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 9(4): 383-413
- [15] Kostapanos MS, Rizos CV, Elisaf MS. Assessment of Rosuvastatin in the Treatment of Atherosclerosis and Related Diseases [J]. *Drug Safety*, 2014, 37(7): 481-500
- [16] Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials[J]. *BMJ*, 2011, 343(1): 5888
- [17] Feng X, Zhang J, Liu M, et al. Impact on the carotid intima-medial thickness and safety of rosuvastatin in Chinese patients with carotid atherosclerosis: a meta-analysis [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2014, 42(3): 247-253
- [18] 王晶晶, 张冬梅, 胡志, 等. 老年人群高胆固醇血症的患病率及影响因素[J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(5): 377-379
Wang Jing-jing, Zhang Dong-mei, Hu Zhi, et al. The prevalence of hypercholesterolemia and influencing factors of the elderly [J]. *The Chinese magazine for disease control*, 2013, 17(5): 377-379
- [19] Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein inflammation, and coronary risk[J]. *Med Clin North Am*, 2005, 84(1): 149-161
- [20] 谢柏如. 阿托伐他汀治疗高胆固醇血症的疗效分析 [J]. *中国基层医药*, 2006, 13(8): 1308
Xie Bai-ru. Atorvastatin curative effect analysis for the treatment of hypercholesterolemia[J]. *China's basin medical*, 2006, 13(8): 1308