

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00083

• 短篇论著 •

瑞舒伐他汀剂量加倍和联合普罗布考治疗冠心病合并高胆固醇血症患者的疗效比较

陆阳^{1△}, 雷明锐^{2△}, 徐森¹, 赵仙先¹, 李松华^{1*}

1. 第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433

2. 总装备部无锡第一干休所, 无锡 214062

[摘要] **目的** 比较瑞舒伐他汀剂量加倍与联用普罗布考对冠心病合并高胆固醇血症患者的疗效。**方法** 在2012年1月至2013年12月在长海医院心内科就诊的冠心病患者中, 选取经瑞舒伐他汀10 mg、每晚1次治疗3个月以上, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)仍不能达标者, 将其随机分为他汀剂量加倍组(瑞舒伐他汀片20 mg、每晚1次)和联合治疗组(瑞舒伐他汀片10 mg、每晚1次+普罗布考片250 mg、每天2次), 每组各34例, 治疗3个月。比较两组患者治疗前和治疗后外周血脂水平的变化以及不良反应发生率。**结果** 治疗前两组患者一般情况、血脂水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3个月, 两组患者总胆固醇(TC)、LDL-C均明显下降($P<0.05$); 联合治疗组三酰甘油(TG)明显下降($P<0.05$); 他汀加倍组、联合治疗组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)分别显示升高和下降的趋势, 但均未达到统计学差异($P>0.05$)。与他汀加倍组相比, 联合治疗组TC、LDL-C降得更低($P<0.05$), LDL-C达标率更高($P<0.05$), 但HDL-C明显降低($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 联合治疗组明显低于他汀加倍组($P<0.05$)。**结论** 对于冠心病合并高胆固醇血症患者, 瑞舒伐他汀与普罗布考联合使用优于瑞舒伐他汀剂量加倍的疗效, 且具有更高的安全性。

[关键词] 瑞舒伐他汀; 普罗布考; 冠心病; 高胆固醇血症

[中图分类号] R 541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2015)01-0083-04

Doubled dose rosuvastatin or rosuvastatin combined with probucol for treatment of patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia: a comparison of effectiveness

LU Yang^{1△}, LEI Ming-rui^{2△}, XU Miao¹, ZHAO Xian-xian¹, LI Song-hua^{1*}

1. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Wuxi First Sanatorium for Retired Military Cadres, General Armament Department of PLA, Wuxi 214062, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To compare the effectiveness between doubled dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with probucol for treatment of patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia. **Methods** From Jan. 2012 to Dec. 2013, 68 patients with coronary heart disease, who were treated with rosuvastatin (10 mg qn) for more than 3 months in the Cardiology Clinic, Changhai Hospital and whose low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) still not reached the target level, were evenly randomized into two groups: the double dose statin group (rosuvastatin 20 mg qn) and the combined treatment group (rosuvastatin 10 mg qn plus probucol 250 mg bid); the treatment lasted for 3 months. The peripheral blood lipid levels and incidence rates of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The baseline data and the lipid levels were not significantly different between the two groups before treatment ($P>0.05$). After 3 months of treatment, the total cholesterol (TC) and LDL-C were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$); triglyceride (TG) was significantly decreased only in the combined treatment group ($P<0.05$); the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) had an increasing trend in the double rosuvastatin group and a decreasing one in the combined treatment group, but without statistical significance ($P>0.05$). Compared with the double rosuvastatin group, the combined treatment group had significantly greater decreases of

[收稿日期] 2014-05-29 **[接受日期]** 2014-09-30

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(13ZR1409000). Supported by Scientific Research Project of Science and Technology Committee of Shanghai (13ZR1409000).

[作者简介] 陆阳, 博士生. E-mail: toby08@163.com; 雷明锐, 主治医师. E-mail: 1372482256@qq.com

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161263, E-mail: lisonghua2000@163.com

TC and LDL-C ($P < 0.05$), a significantly higher control rate of LDL-C ($P < 0.05$), and a significantly lower HDL-C level ($P < 0.05$). The combination treatment group had significantly less adverse reactions compared with the double rosuvastatin group ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia, it is more effective and safe to be treated with rosuvastatin combined with probucol than doubling the dose of rosuvastatin.

[Key words] rosuvastatin; probucol; coronary disease; hypercholesterolemia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(1): 83-86]

随着我国老年化进程以及社会生活方式的转变,动脉粥样硬化疾病的发病率和患病率逐年上升。高胆固醇血症是导致动脉粥样硬化发生、发展最主要的危险因素之一^[1]。国内外的指南明确指出他汀类药物是高胆固醇血症,尤其是合并冠心病患者的基础用药^[2]。在临床上,当常规剂量他汀仍不能使患者胆固醇水平达标时,临床医生往往采用他汀剂量加倍的方法,虽然这能使胆固醇水平进一步降低,但由此引起肝功能转氨酶升高等不良反应发生率随之增加。本研究采用他汀药物联合普罗布考治疗常规剂量他汀治疗后胆固醇水平不能达标的患者,并与他汀剂量加倍治疗进行比较,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2012年1月至2013年12月在长海医院心内科门诊的冠心病合并高胆固醇血症患者,入选标准:(1)18岁≤年龄≤80岁;(2)确诊为冠心病;(3)给予瑞舒伐他汀钙10 mg、每晚1次治疗至少3个月,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)仍未降到2.6 mmol/L以下;(4)同意参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)家族性高胆固醇血症;(2)孕妇及哺乳期妇女;(3)肝、肾功能异常;(4)肌酸磷酸激酶异常;(5)心电图显示严重室性心律失常或Q-T间期延长;(6)机体代谢异常或对他汀药物过敏;(7)合并有其他严重疾病,或研究者认为不适合入选。共入选73例患者,按照随机数字表法将入选患者分为瑞舒伐他汀剂量加倍治疗组、瑞舒伐他汀与普罗布考联合治疗组,联合组和加倍组分别为37例、36例,其中联合组3例、加倍组2例患者在研究过程中失访或中途自行退出,68例(每组各34例)患者的临床资料作最终统计分析。两组患者的年龄、性别比、体质量、合并其他心血管疾病危险因素(高血压、糖尿病、吸烟)以及三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDL-C和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等

基线水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者基线资料对比

指标	加倍组	联合组	P
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	62.1 ± 10.8	63.6 ± 10.6	0.557
男/女 n/n	22/12	19/15	0.150
体重 m/kg	64.6 ± 10.5	61.0 ± 8.6	0.701
高血压 n(%)	23(67.6)	20(58.8)	0.150
糖尿病 n(%)	8(23.5)	9(26.4)	0.210
吸烟 n(%)	5(14.7)	4(11.8)	0.260
TG $c_B / (mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$	1.72 ± 0.37	1.81 ± 0.42	0.329
TC $c_B / (mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$	5.04 ± 0.84	5.18 ± 1.02	0.546
LDL-C $c_B / (mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$	2.93 ± 0.59	3.05 ± 0.77	0.494
HDL-C $c_B / (mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$	1.03 ± 0.25	0.95 ± 0.21	0.171

TG: 三酰甘油; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

1.2 治疗方法 他汀剂量加倍组患者口服瑞舒伐他汀钙片(商品名:可定,阿斯利康制药有限公司)20 mg、每晚1次。联合治疗组患者口服瑞舒伐他汀片10 mg、每晚1次和普罗布考片(商品名:之乐,齐鲁制药有限公司)250 mg、每日2次。患者其他合并疾病的治疗不变。

1.3 观察指标 观察治疗前及治疗3个月两组患者的血脂、肝肾功能、肌酸磷酸激酶水平的变化;记录两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验比较组间差异;计量资料经正态分布检验后,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据的比较采用t检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组患者血脂变化情况 两组患者治疗前后血脂检测结果见表2。与治疗前相比,治疗3个月两组患者TC、LDL-C均明显下降($P < 0.05$);联合治疗组TG明显下降($P < 0.05$);他汀加倍组HDL-C有升高趋势,联合组HDL-C有下降趋势,但差异均未达到统计学意义($P > 0.05$)。与他汀加倍组相

比,联合治疗组治疗3个月后患者TC、LDL-C降低更为明显($P<0.05$),但HDL-C明显低于他汀加倍组($P<0.05$)。

2.2 两组患者血脂达标率 治疗3个月后,两组患者LDL-C较治疗前均明显下降。按照冠心病患者二

级预防要求LDL-C水平必须降到2.6 mmol/L以下,瑞舒伐他汀剂量加倍组患者LDL-C的达标率为44.1%(15/34),而瑞舒伐他汀联合普罗布考组患者LDL-C的达标率为67.6%(23/34),联合治疗组达标率高于他汀剂量加倍组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组患者治疗前后血脂变化

$n=34, c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$

组别	TG		TC		LDL-C		HDL-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
加倍组	1.72±0.37	1.64±0.33	5.04±0.84	4.71±0.73*	2.93±0.59	2.76±0.34*	1.03±0.25	1.11±0.29
联合组	1.81±0.42	1.58±0.36*	5.18±1.02	4.38±0.60*△	3.05±0.77	2.45±0.31*△	0.95±0.21	0.87±0.24△

TG: 三酰甘油;TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇. * $P<0.05$ 与治疗前比较; △ $P<0.05$ 与加倍组比较

2.3 不良反应 治疗期间两组患者均无严重不良反应发生,无因不良反应退出治疗者。在他汀剂量加倍组中,患者出现消化道症状(口干、腹胀、便秘、消化不良)2例(5.9%),在服药后1周内出现,继续服药2周后症状逐渐减轻;肝脏丙氨酸转氨酶升高2例(5.9%),但均未超过正常值上限3倍,予保肝药物治疗后恢复正常;肌肉酸痛2例(5.9%),对症治疗后症状减轻;肌酸磷酸激酶增高3例(8.8%),但均未超过正常值上限3倍。联合治疗组中,患者出现消化道症状(口干、腹胀、便秘、消化不良)5例(14.7%),继续服药2周后逐渐减轻;肌酸磷酸激酶增高1例(2.9%),但均未超过正常值上限3倍。两组患者上述总不良反应发生率比较,联合治疗组明显低于他汀剂量加倍组(17.6% vs 26.5%, $P<0.05$)。

3 讨论

高胆固醇血症是动脉粥样硬化的最主要危险因素之一。研究显示,外周血TC、LDL-C长期持续性升高可引起动脉血管内皮损伤、功能障碍,并促进泡沫细胞形成、沉积在血管壁上最终导致动脉粥样硬化形成。国内外指南明确指出,冠心病患者二级预防LDL-C必须控制在100 mg/dL(2.6 mmol/L)以下,以此阻止和逆转动脉粥样硬化进展^[3-4]。

他汀类药物是目前临床上降低TC、LDL-C最有效的药物,已成为冠心病患者二级预防的基础用药。它通过选择性抑制胆固醇合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,降低血中脂蛋白和胆固醇的水平。作为新一代的强效他汀类

药物,瑞舒伐他汀能够抑制内源性胆固醇的合成,有效增加肝细胞表面的LDL受体,通过受体途径促进肝脏对循环中LDL-C和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)的摄取和分解代谢^[5]。此外,瑞舒伐他汀还能够减少脂质浸润和泡沫细胞形成;抑制肝脏极低密度脂蛋白(VLDL)的合成,由此降低VLDL和低密度脂蛋白(LDL)微粒的数目,从而有效延迟动脉粥样硬化^[6]。

普罗布考是当前唯一通过美国FDA认证的人工合成抗氧化剂,它通过抑制HMG-CoA还原酶,减少TC的合成,并通过受体及非受体两种途径增加对循环中LDL-C的清除,降低血浆LDL-C的含量^[7]。FAST研究显示,普罗布考短期用药(<3 个月)可使TC下降10%~20%,LDL-C下降10%~20%;长期用药可使TC下降20%~25%,HDL-C下降约30%^[8]。虽然多项研究表明普罗布考可降低HDL-C的水平,但其对动脉粥样硬化的影响尚存争议。有研究表明普罗布考可通过调节高密度脂蛋白(HDL)亚型结构,增加转运胆固醇能力更强的小颗粒HDL3亚型来提高HDL功能,促进胆固醇逆转运,这一作用与他汀药物作用相互协同,从而能更有效地延缓动脉粥样硬化进展^[9]。在本研究中,联合治疗组在他汀药物基础上加用了普罗布考,3个月后患者TG、TC、LDL-C、HDL-C较基线值分别下降了12.7%、15.4%、19.6%、8.4%,其中TC、LDL-C下降最为明显。

他汀类药物降低LDL-C时普遍存在“他汀6规则”^[10],即他汀类药物剂量加倍1次,LDL-C下降幅度仅增加5%~6%,但由此产生不良反应的发生率

却明显上升,这是他汀单药治疗的局限性。在本研究中,加倍组中瑞舒伐他汀剂量加倍治疗3个月后,与基线值比较,患者TG、TC、LDL-C分别下降了4.7%、6.5%、5.8%,HDL-C升高了7.8%,TC、LDL-C下降幅度明显小于联合组,但是HDL-C明显高于联合组。

药物的不良反应与毒副作用往往与其剂量正性相关。如果采用不同作用机制的药物联合使用就能够发挥相互协同、疗效叠加的效果,可以达到甚至超过单一药物高剂量使用的疗效,同时,又最大限度地降低了药物不良反应的发生。普罗布考具有强大的抗氧化、抗动脉粥样硬化作用,瑞舒伐他汀可降低TC、LDL-C,升高HDL-C,达到抗动脉粥样硬化和稳定粥样斑块的目的。从本研究结果看,联合治疗组对TC、LDL-C降低的程度明显大于他汀加倍组,而且联合治疗组的不良反应发生率明显低于他汀加倍组,显示出联合药物组在调脂过程中具有更好的疗效和更高的安全性。

对于冠心病合并高胆固醇血症患者,为了减少心血管事件的发生,冠心病二级预防要求TC、LDL-C分别控制在4.6 mmol/L、2.6 mmol/L以下,当常规剂量瑞舒伐他汀治疗仍不能达标时,可考虑联合使用普罗布考,这相比于瑞舒伐他汀剂量加倍治疗,使得TC、LDL-C控制得更低,而且安全性更好,值得在临床上推广。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Ray K K, Kastelein J J, Boekholdt S M, Nicholls S J, Khaw K T, Ballantyne C M, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 960-968.
- [2] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
- [3] Smith S C Jr, Benjamin E J, Bonow R O, Braun L T, Creager M A, Franklin B A, et al. AHA/ACCF 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[J]. *Circulation*, 2011, 124: 2458-2473.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心血管病专业委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 冠心病康复与二级预防中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41: 267-275.
- [5] Arshad A R. Comparison of low-dose rosuvastatin with atorvastatin in lipid-lowering efficacy and safety in a high-risk pakistani cohort: an open-label randomized trial[J]. *J Lipids*, 2014, 2014: 875907.
- [6] Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 71-79.
- [7] Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: a new life for an old drug? [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207: 16-23.
- [8] Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Okada K, Hayashi J. Effect of probucol on elderly hypercholesterolemic patients in the fast study[J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2006, 97: 15-24.
- [9] Jeon S M, Park Y B, Kwon O S, Huh T L, Lee W H, Do K M, et al. Vitamin E supplementation alters HDL-cholesterol concentration and paraoxonase activity in rabbits fed high-cholesterol diet: comparison with probucol[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2005, 19: 336-346.
- [10] Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4: 779-790.

[本文编辑] 徐佳, 孙岩