

# 一项多中心、前瞻性、观察性研究评价氟伐他汀钠胶囊 每日 80 mg 治疗的有效性及其安全性

中国高危患者氟伐他汀应用课题组

[关键词] 氟伐他汀钠; 稳定型心绞痛; 糖尿病; 有效性; 安全性

[摘要] **目的** 观察对于氟伐他汀钠胶囊 40 mg 日一次使用不能达标的稳定型心绞痛或 2 型糖尿病患者, 剂量增加为 40 mg 每日两次的有效性和安全性。**方法** 多中心、前瞻性、观察性上市后临床监测研究。该研究共纳入 251 例高脂血症合并稳定型心绞痛或 2 型糖尿病患者, 这些患者经氟伐他汀钠胶囊 40 mg 睡前一次口服治疗至少 4 周后, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 未达标 ( $>100$  mg/dL)。经医生判断后根据临床需要将剂量增加至 40 mg 每日两次, 共观察 8 周。主要疗效指标为治疗 8 周时 LDLC 水平与患者入组时即药物剂量增加前 (基线) 相比的变化; 次要指标为第 8 周时 LDLC 的达标率、空腹甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 水平与基线相比的变化以及安全性和耐受性。**结果** 意向治疗人群 (ITT) 251 例。氟伐他汀钠胶囊 40 mg 每日两次治疗终点时 (第 8 周) ITT 人群的 LDLC 较基线显著降低, 总 ITT 人群、稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者 LDLC 较基线的降幅分别为 27.3%、25.3% 和 28.9% ( $P$  均  $<0.001$ )。研究结束时 59.4% 的患者 LDLC 达标 ( $<100$  mg/dL), 稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者的达标率分别为 52.9% 和 67.2%。TG 水平较基线显著下降, 总人群、稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者分别下降 17.02%、16.50% 和 17.78% ( $P$  均  $<0.001$ )。4 例患者 (1.6%) 转氨酶 (ALT/AST) 升高  $>3$  倍正常值上限 (ULN), 其中 3 例氟伐他汀减量至 40 mg 每日一次后继续使用, 没有患者出现肝脏症状或胆红素异常。研究过程中没有患者报告肌肉症状和/或肌酸激酶 (CK) 升高  $>5 \times$  ULN。**结论** 对于应用氟伐他汀钠胶囊 40 mg 每日不达标的稳定型心绞痛或 2 型糖尿病患者, 剂量增加至 80 mg 每日可以明显改善达标率, 并且具有良好的安全性和耐受性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## A Multicenter, Prospective, Observational Study Evaluated the Efficacy and Safety of Fluvastatin Sodium Capsules of 80 mg Per Day Treatment

Chinese high-risk patients in fluvastatin application group

[KEY WORDS] Fluvastatin Sodium; Stable Angina; Type 2 Diabetes Mellitus; Efficacy; Safety

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect of fluvastatin sodium 40 mg BID on low density lipoprotein (LDLC) level and the tolerability in Chinese patients with stable angina or type 2 diabetes mellitus whose LDLC was failed to achieve LDL-C goal according to Chinese lipid guideline ( $>100$  mg/dL) with fluvastatin sodium 40 mg QN. **Methods** A multicenter, prospective and observational post marketing surveillance. 251 dyslipidemia patients with stable angina or type 2 diabetes mellitus (T2DM) were enrolled in this study. These patients were failed to achieve their LDLC goal ( $<100$  mg/dL) by the treatment of fluvastatin sodium 40 mg QN for at least 4 weeks, and were up titrated to fluvastatin sodium 40 mg BID by the discretion of physicians. The follow up duration was 8 weeks. The primary efficacy variable was the percent change in LDLC from baseline at week 8. The Secondary variables were the proportion of patients reaching their targets in LDLC, the percent change from baseline in total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), triglyceride (TG) and the tolerability. **Results** Totally 251 intentions to treatment patients (ITT) were in this study. After 8 weeks fluvastatin 40 mg BID reduced LDLC by 27.3%, 25.3% and 28.9% in total patients, stable angina and

[收稿日期] 2011-09-23

[作者简介] 中国高危患者氟伐他汀应用课题组成员: 孙建玲 (航空工业中心医院), 李红梅 (煤炭总医院), 黄薇 (海淀医院), 王斌 (航天中心医院), 张薇 (北京军区总医院), 李瑞杰 (北京垂杨柳医院), 杨明 (首都医科大学附属复兴医院), 陆小平 (北京大学首钢医院), 孟申 (北京博爱医院), 吴明营 (首都医科大学附属北京同仁医院), 刘红旭 (首都医科大学附属北京中医医院), 陈韵岱 (中国人民解放军总医院), 徐媛 (首都医科大学附属朝阳医院), 严晓伟 (北京协和医院), 何青 (卫生部北京医院), 刘昕 (北京诺华制药有限公司), 陆姣薇 (北京诺华制药有限公司)。通讯作者 严晓伟, E-mail 为 xswy\_pumc@yahoo.com.cn。

T2DM respectively ( $P < 0.001$ ). 59.4% patients reached their LDLC goal at the end of study, of those 52.9% patients with stable angina and 67.2% patients with T2DM reached their goal. TG was reduced by 17.02%, 16.50% and 17.78% in total patients, stable angina and T2DM respectively ( $P < 0.001$ ). 4 (1.6%) patients experienced clinical significant aminotransferase (ALT/AST) elevated  $> 3$  times the upper limit of normal (ULN), among them 3 patients continued to use fluvastatin after reducing the dose to 40 mg QN. None of the cases were accompanied with any hepatic symptoms or bilirubin abnormal or albumin decrease. No myopathy events were reported and there were no elevations in creatine kinase levels  $> 5 \times$  ULN. **Conclusions** Up titration dose of fluvastatin from 40 mg/day to 80 mg/day allows good efficacy and safety, and provide an alternative treatment method for stable angina and T2DM patients whose LDLC failed to reach the goal by the treatment of 40 mg/day.

胆固醇与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系已经被多项大型研究所证实。氟伐他汀为他汀类药物,属 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,可以竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶的活性。既往研究显示 40 mg 每晚一次(QN)可以使低密度脂蛋白胆固醇(LDLc)水平降低 27% ~ 31%,40 mg 每日两次(BID)治疗降幅可达 38% ~ 43%<sup>[1,2]</sup>。对于稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者,由于其心血管事件 10 年的发生风险达到 10% ~ 15%,是高危人群,需要更加严格的胆固醇控制<sup>[3]</sup>。本研究旨在观察对于高危人群在应用氟伐他汀 40 mg 每日 LDLc 不能达标时,剂量增加为 40 mg BID 对 LDLc 达标率,以及其他血脂参数的影响,并观察了此剂量下患者的耐受性。

# 1 资料和方法

## 1.1 患者来源

此项研究从 2008 年 9 月到 2009 年 10 月在北京的 15 家二级以上医院进行,研究方案经北京协和医院伦理委员会审批通过,所有患者在签署知情同意后入选。

## 1.2 入选标准及分组

年龄 $\geq 18$ 周岁,稳定型心绞痛或 2 型糖尿病伴有原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常的患者。经饮食治疗和氟伐他汀钠胶囊(来适可<sup>®</sup>,北京诺华制药有限公司) 40 mg QN 口服治疗至少 4 周后,LDLc 未达标( $> 100$  mg/dL),并经过主治医师判断需要且适合将氟伐他汀钠剂量增加至 40 mg BID 的患者可入选本研究。共观察 8 周。此研究未设对照组。

## 1.3 主要排除标准

①怀孕或哺乳期妇女,育龄妇女未采用有效避孕措施。②冠心病合并糖尿病或急性冠状动脉综合征患者。③充血性心力衰竭患者(心功能 NYHA III 或 IV 级)。④有活动性肝脏疾病或转氨酶升高:丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷

酸酶(ALP)持续升高超过正常范围上限(ULN)1.5 倍,或总胆红素高于正常范围上限;既往或现在患有肌肉组织疾病或相关疾病史,或血浆肌酸激酶高于正常上限。⑤严重肾功能不全。

## 1.4 评价指标

本研究的主要疗效指标是试验结束时空腹 LDLc 水平与患者入组时即剂量增加前(基线)相比的变化。LDLc 水平采用直接法或间接法测定。次要疗效指标包括 LDLc 在 4 周和 8 周时的达标率( $< 100$  mg/dL),以及空腹甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLc)水平与基线相比的变化。安全性评价记录所有不良事件(AE)和严重不良事件(SAE),包括常规体格检查及实验室检查发现的异常,即基线正常者在治疗后指标超出 ULN,例如肝酶升高;或出现有临床意义的实验室指标异常,ALT/AST 升高 $> 3 \times$  ULN、肌酸激酶(CK)升高 $> 5 \times$  ULN 被认为是具有临床意义的异常。

## 1.5 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间比较采用  $t$  检验。计数资料采用频数或百分比进行统计描述。疗效分析在意向治疗(ITT)人群中进行。在疗效分析中将采用配对  $t$  检验分析第 4 周、第 8 周血脂水平与基线相比的变化,如果比较结果的  $P$  值(双侧)小于 0.05,则认为相对基线变化具有统计学意义。安全性分析在安全性人群中进行,包括使用过至少一剂研究药物,且至少有 1 次基线后安全性评价结果的患者。

# 2 结果

## 2.1 研究对象的一般情况

本研究共纳入 251 例 ITT 人群,ITT 人群的平均年龄为  $62.3 \pm 11.6$  岁,男女患者比例为 51.4% 比 48.6%,体质指数(BMI)为  $25.1 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>。稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者分别占总 ITT 人群的 54.2% 和 46.2%。所有患者在入组本研究时均正

在接受氟伐他汀钠胶囊治疗,平均疗程为 1.4 个月。患者入组时基线血脂情况见表 1。

表 1. 患者血脂基线水平 (mmol/L)  
Table 1. Baseline level of serum lipids

指 标	总体	稳定型心绞痛	2 型糖尿病
TC	5.53 ± 1.02	5.50 ± 1.11	5.55 ± 0.95
LDLC	3.53 ± 0.80	3.47 ± 0.82	3.57 ± 0.80
HDLC	1.14 ± 0.36	1.16 ± 0.38	1.11 ± 0.33
TG	2.19 ± 1.16	2.16 ± 1.09	2.21 ± 1.24

2.2 疗效分析

所有疗效性结果均在 ITT 人群中进行分析。氟伐他汀钠胶囊 40 mg BID 治疗第 8 周 ITT 人群的 LDLC 较基线显著降低,总人群、稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者 LDLC 较基线的降幅分别为 27.3%、25.3% 和 28.9% ( $P$  均  $< 0.001$ )。治疗后第 8 周 LDLC 的平均水平在总人群、稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者分别为  $2.50 \pm 0.69$  mmol/L、 $2.52 \pm 0.73$  mmol/L 和  $2.47 \pm 0.64$  mmol/L。第 4 周的结果类似,只是 LDLC 降低幅度较小,见图 1。对于氟伐他汀钠胶囊 40 mg QN 治疗没有达标的患者,剂量增加至 40 mg BID 治疗后,研究结束时 59.4% 的患

者 LDLC 达标 ( $< 100$  mg/dL),稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者的达标率分别为 52.9% 和 67.2%。TC 和 TG 水平显著降低,研究结束时二者分别较基线降低 17.36% 和 17.02% ( $P < 0.001$ )。HDLC 水平显著升高,研究结束时升高 12.11% ( $P < 0.001$ )。稳定型心绞痛和 2 型糖尿病患者 TG 和 HDLC 水平均得到有效改善,不同合并疾病患者不同时间血脂的变化详见表 2。

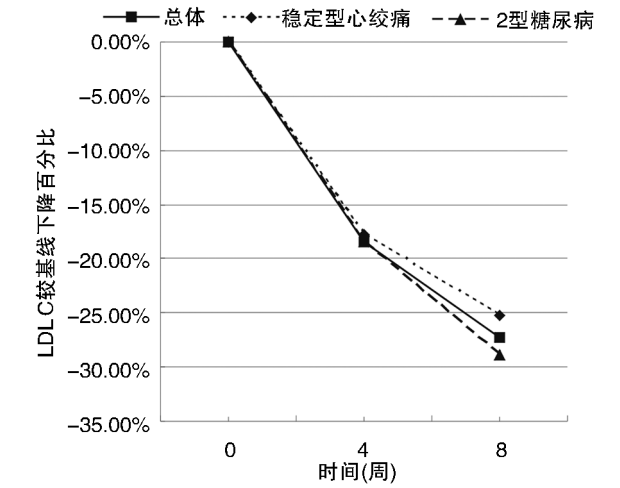


图 1. 研究中不同时间 LDLC 较基线变化率  
Figure 1. LDLC change from baseline at different time

表 2. 不同时间血脂水平变化  
Table 2. Changes of serum lipid at different time

指标	4 周			8 周		
	总 体	稳定型心绞痛	2 型糖尿病	总 体	稳定型心绞痛	2 型糖尿病
TC						
绝对值变化 (mmol/L)	-0.67 ± 0.70	-0.70 ± 0.71	-0.65 ± 0.69	-1.03 ± 0.92	-1.07 ± 0.97	-0.96 ± 0.85
变化率	-11.38% ± 11.90%	-11.75% ± 12.73%	-11.02% ± 11.08%	-17.36% ± 15.56%	-17.99% ± 17.29%	-16.28% ± 13.71%
LDLC						
绝对值变化 (mmol/L)	-0.68 ± 0.57	-0.67 ± 0.61	-0.69 ± 0.54	-1.03 ± 0.76	-0.96 ± 0.80	-1.10 ± 0.71
变化率	-18.15% ± 14.63%	-17.80% ± 15.77%	-18.49% ± 13.49%	-27.30% ± 20.33%	-25.26% ± 23.39%	-28.92% ± 17.81%
HDLC						
绝对值变化 (mmol/L)	0.03 ± 0.26	0.05 ± 0.23	0.02 ± 0.28	0.06 ± 0.33	0.07 ± 0.38	0.05 ± 0.25
变化率	7.03% ± 28.94%	10.08% ± 33.54%	4.10% ± 23.47%	12.11% ± 49.38%	15.85% ± 63.79%	7.63% ± 22.28%
TG						
绝对值变化 (mmol/L)	-0.39 ± 0.83	-0.36 ± 0.68	-0.43 ± 0.96	-0.54 ± 0.96	0.51 ± 0.83	-0.57 ± 1.09
变化率	-12.29% ± 25.65%	-11.93% ± 21.93%	-12.64% ± 29.24%	-17.02% ± 29.24%	-16.50% ± 27.70%	-17.78% ± 34.99%

2.3 安全性分析

本研究中,4.8% 的患者发生了不良事件。4.0% 患者的不良事件被研究者判断与研究药物可能相关,包括肝酶升高 (2.8%),血肌酸激酶升高 (0.8%) 和上呼吸道感染 (0.4%),本研究过程中未发生死亡。只有 1 例患者报告严重不良事件因动脉修补术住院,该事件与研究用药无关。4 例患者 (1.6%) 出现有临床意义的 ALT/AST 升高  $> 3 \times$  ULN,其中 1 例患者在一次检测中 ALT  $> 5 \times$  ULN。

没有患者出现任何肝脏症状,或胆红素异常。4 例患者中的 3 例在氟伐他汀胶囊减量至 40 mg 每日一次后继续使用。研究过程中没有患者报告肌肉症状和/或 CK 升高  $> 5 \times$  ULN。2 例患者因与研究药物可能相关的不良事件退出试验,两起事件分别为转氨酶升高和 CK 升高。导致患者退出的 ALT/AST 值未记录。另一例患者因 CK 从基线时正常升高到  $1.3 \times$  ULN 而退出研究。主要不良事件发生见表 3。

表 3. 死亡、严重或其它有临床意义的不良事件

Table 3. Summary of death, severe or other clinical significant adverse events

事件类别	事件数	患者数
死亡	0	0(0.0%)
严重不良事件	1	1(0.4%)
导致患者退出的不良事件	3	3(1.2%)
与研究药物相关导致退出的不良事件	2	2(0.8%)
AST/ALT > 3 × ULN	4	4(1.6%)
CK > 3 × ULN	0	0(0.0%)
CK > 5 × ULN	0	0(0.0%)

3 讨 论

氟伐他汀是第一个人工合成的他汀类药物。与半合成的他汀不同,它相对亲水,因此在胃肠道可以广泛的被吸收。吸收后的氟伐他汀在肝脏中经过广泛的代谢,主要经过细胞色素酶 P4502C9<sup>[4]</sup>。由于其亲水和广泛与血浆蛋白结合的特点,肝外组织的分布和药物浓度均很低<sup>[5]</sup>。一项对 18 个他汀单药治疗的随机对照研究的荟萃分析显示,氟伐他汀治疗不良反应发生风险最低<sup>[6]</sup>。

即往研究显示,他汀类药物加量后降脂幅度增加有限。剂量增大 1 倍时,他汀降低 LDLC 的幅度约增加 6%,这种现象被称为他汀降脂的“6% 原则”<sup>[3]</sup>。由于本研究的设计没有记录患者用药物前的 LDLC 值,剂量加倍后增加的 LDLC 降幅不能直接计算。曾群英等<sup>[2]</sup>研究显示,氟伐他汀胶囊剂量增加到 40 mg BID 后,LDLC 的降幅较 40 mg QN 增加了 12%,LDLC 绝对值降低增加 0.47 mmol/L(2.9 mmol/L 比 2.43 mmol/L)。本研究中氟伐他汀胶囊剂量增加到 80 mg/d 后,LDLC 在 40 mg/d 的基础上绝对值降低达到了 1.03 mmol/L(3.53 mmol/L 比 2.50 mmol/L)。虽然两个研究治疗前血脂基线值不同,降幅不能直接比较,但两个研究同时证明了氟伐他汀胶囊加量后 LDLC 的降幅增加明显,不符合“6% 原则”。究其原因,可能与他汀吸收过程中肝脏首过饱和现象相关。目前认为,他汀剂量增加时,由于肝脏上的转运子或代谢酶达到了饱和,药物会逃逸肝脏首关代谢,进入系统循环的药量增加,而进入靶器官肝脏的药量减少从而会影响其疗效<sup>[7,8]</sup>。在本研究中,氟伐他汀剂量加倍后采用了分开两次的服用方法,避免了单次大剂量口服时肝脏对药物摄取的饱和,从而增加了疗效。目前对于氟伐他汀 80 mg/d 的推荐服用方法为 40 mg BID。

西方的数据显示 40 mg/d 的达标率在 20% 左右,

40 mg BID 的达标率为 59%<sup>[1]</sup>。本研究中,剂量增加到 80 mg/d 可使 59.4% 的对 40 mg 治疗反应不佳的稳定型心绞痛或 2 型糖尿病患者达到 LDLC < 100 mg/dL 的目标值,且 TG 降低 17.02%,HDLc 升高 12.11%,血脂谱得到全面的改善。

他汀引起的肝脏、肌肉等不良反应呈剂量依赖性<sup>[9]</sup>。本研究中剂量增加到 80 mg/d 后,绝大多数患者耐受良好,4 例患者(1.6%)出现了 ALT/AST > 3 × ULN,但是没有患者出现肝脏症状和胆红素代谢的异常,3 例患者在减量至 40 mg/d 后可以继续接受氟伐他汀治疗,没有患者出现有临床意义的 CK 增高。既往在西方人群中进行的来适可干预预防研究中发现<sup>[10]</sup>,氟伐他汀 40 mg BID 应用后,连续 2 次检测转氨酶增高 > 3 × ULN 的发生率为 1.2%,没有患者出现 CK > 10 × ULN,本研究的结果与西方人群数据一致。

综上所述,稳定型心绞痛或 2 型糖尿病患者合并原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常时,在 40 mg/d 氟伐他汀钠胶囊治疗不能达标的情况下,剂量增加至 80 mg/d 是有效、安全的治疗选择。

[参考文献]

[1] Ballantyne CM, Pazzucconi F, Xavier P, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: A pooled analysis[J]. Clinical Therapeutics, 2001, 23(2): 177-92.

[2] 曾群英, 高修仁, 廖新学, 等. 不同剂量氟伐他汀早期治疗急性冠状动脉综合征[J]. 岭南心血管病杂志, 2005, 11 (2): 98-103.

[3] 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): 390-409.

[4] Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin [J]. Clin Pharmacokinet, 2001, 40 (4): 263-281.

[5] Tse FL, Nickerson DF, Yardley WS. Binding of fluvastatin to blood cells and plasma proteins[J]. J Pharm Sci, 1993, 82: 942-947.

[6] Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, et al. Statin-related adverse events: A meta-analysis [J]. Clinical Therapeutics, 2006, 28 (1): 26-35.

[7] Kopplow K, Letschert K, Kongjg J, et al. Human hepatobiliary transport of organic anions analyzed by quadruple-transfected cells [J]. Mol Pharmacol, 2005, 68 (4): 1 031-038.

[8] Kallikokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics[J]. Briti J Pharmacol, 2009, 158, 693-705.

[9] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin safety assessment task force[J]. Am J Cardiol, 2006, 97 (suppl): 89C-94C.

[10] Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 287 (24): 3 215-222.

(此文编辑 文玉珊)