

小剂量洛伐他汀和辛伐他汀的调脂作用

黄全跃 王世强^① 赵水平 刘元德^① 王钟林

(湖南医科大学附属第二医院心内科, 长沙 410011)

Lipid-Regulating Effects of Low Dose of Lovastatin and Simvastatin

HUANG Quan-Yue, WANG Shi-Qiang, ZHAO Shui-Ping, LIU Yuan-De and WANG Zhong-Lin

(Internal Cardiovascular Department, the Second Affiliated Hospital, Hunan Medical University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT Low dose of the statin lipid regulating drugs, namely 10 mg daily dose of lovastatin or 5 daily dose of simvastatin was given to 28 cases with primary hypercholesterolemia. The results showed after 2 weeks and 4 weeks of treatment the levels of serum total cholesterol (TC) decreased 21.4% ($P < 0.05$) and 30.4% ($P < 0.05$), respectively; and the levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) decreased 36.3% ($P < 0.05$) and 52.9% ($P < 0.05$) respectively, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) increased 15.5% ($P < 0.05$) and 28.3% ($P < 0.05$), respectively. Although the levels of triglyceride (TG) also decreased greatly after treatment but didn't differ from the basic value significantly. Only epigastric distress occurred in one patient. The data demonstrated the low dose of statin lipid-regulating drugs could decrease TC concentration and increase HDL concentration remarkably within a period of short time and the incidence of side effects was very low. It is worthwhile to recommend spread use clinically.

KEY WORDS Lovastatin; Simvastatin; Cholesterol; Hypercholesterolemia

摘要 本文观察小剂量 3-羟-3-甲戊二酰辅酶还原酶抑制剂—lovastatin (洛伐他汀 10 mg/天) 和 simvastatin (辛伐他汀 5 mg/天) 对 28 例原发性高胆固醇血症患者

的血脂影响。结果发现:服药后血清总胆固醇水平分别下降 21.4% (2 周) 和 30.4% (4 周), 低密度脂蛋白胆固醇分别下降 36.3% 和 52.9%, 高密度脂蛋白胆固醇分别升高 15.5% 和 28.3%, 这三项均有统计学差异。血清甘油三酯浓度依次下降 21.2% 和 26.7%, 但无统计学意义。仅 1 例诉消化道不适。资料表明:小剂量他汀类药物在短期内可明显降低总胆固醇, 升高高密度脂蛋白胆固醇。副作用发生率很低。

关键词 洛伐他汀; 辛伐他汀; 胆固醇; 高胆固醇血症

高胆固醇血症作为冠心病(coronary heart disease, CHD)的重要危险因素已得到广泛的证实。降低血清胆固醇(total cholesterol, TC)水平可降低 CHD 的患病率和死亡率^[1]。3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂是 80 年代中后期用于临床的强力调脂药, 它能有效地降低 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL) 水平。洛伐他汀(lovastatin)和辛伐他汀(simvastatin)是其中两种代表药物, 国外临床常用的推荐剂量分别为 20~80 mg/天和 10~40 mg/天。鉴于国内的高胆固醇血症多为中轻度, 故本研究采用小剂量(分别为 10 mg/天和 5 mg/天)洛伐他汀和辛伐他汀, 以评价其调脂效果及安全性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

门诊或住院病人共 28 例:男性 23 例, 女性 5 例, 年龄 31~71 岁(58.7 ± 9.5 岁)不等, 其中 24 例(22/2)诊断为心肌梗塞恢复期或陈旧性心肌梗塞患者。进入本研究前多次采血测血脂。入选对象要求血清 TC > 6.0 mmol/L, 剔除甲状腺功能减退症、肾病综合征和肝胆疾病导致的继发性高胆固醇血症, 确认过去 1 月内未服

^①本院心血管病进修班医师

用过调脂药物,无长期酗酒史。饮食按平时的低脂膳食。

1.2 方法

所有对象均接受小剂量的他汀类药物,即早期的13例服洛伐他汀(美降元[®],默沙东生产)10 mg/天,后因药源关系,15例服辛伐他汀(舒降元[®],默沙东生产)5 mg/天。分别于第2周和第4周末空腹采血测定血脂,包括TC、甘油三酯(triglyceride, TG)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。TC、TG采用酶法在全自动生物化学仪上测试,HDLC应用聚乙二醇沉淀非HDLC后用酶法测定。LDLC(mmol/L)按Friedwald公式计算: $LDLC = TC - (HDLC + TG/2.2)$ (当TG < 4.5 mmol/L时),并同时观察血清酶学的变化及其他副作用。

1.3 调脂的疗效标准

根据卫生部药物试验原则规定的调脂药物的疗效标准。①显效:达以下任何一项者:TC下降 $\geq 20\%$;TG下降 $\geq 40\%$;HDLC升高10 mg/dl;②有效:TC下降10%~20%;TG下降20%~40%;HDLC升高4~10 mg/dl;③无效:未达以上标准者。

1.4 统计学处理

多组间的比较采用ONEWAY。数据统计用SPSS-PC(5.0)。显著性水平定为双侧0.05。

2 结果

由于病例失访,28例中26例完成了2周的观察,仅有18例完成了4周的全程观察。

2.1 药物对血清脂质水平的影响

与治疗前比较,经10 mg/天洛伐他汀和5 mg/天辛伐他汀治疗2周或4周后,患者血清TC、LDLC水平明显下降,HDLC水平显著升高,尤以第4周末明显(表1)。血清TG水平亦有较大幅度下降,但未达到统计学差异(表1, $P > 0.05$)。

2.2 小剂量他汀类药物调脂的有效率分析

如表2所示,小剂量的洛伐他汀和辛伐他汀在2周时即有较好的调脂效应,4周时效果更佳,尤其表现在降低TC浓度方面。

2.3 副作用

所有病例中仅1人诉上腹部不适,继续服药症状消失。全部病例服药后均采血测定血糖、CPK、GPT和BUN,无1例肝肾功能受损及肌源性的CPK有意义的升高。

表1 小剂量洛伐他汀和辛伐他汀类药物对血脂的影响(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

	治疗前 (n=28)	治 疗 后	
		2周(n=26)	4周(n=18)
TC	6.44 $\pm$ 1.15	5.02 $\pm$ 0.78(-21.6)①	4.53 $\pm$ 0.48(-30.4)①②
TG	1.92 $\pm$ 1.15	1.57 $\pm$ 1.21(-21.6)	1.41 $\pm$ 0.081(-26.7)
HDLC	1.38 $\pm$ 0.49	1.61 $\pm$ 0.41(+15.5)①	1.80 $\pm$ 0.50(+28.3)
LDLC	3.98 $\pm$ 0.49	2.49 $\pm$ 0.77(-36.3)①	1.83 $\pm$ 0.65(-52.9)①②

括号内的数字为平均变化率(%); ①与治疗前比较: $P < 0.05$; ②与治疗2周比较: $P < 0.05$ 。

表2 小剂量他汀类调脂药的有效率(%)分析

	2周	4周
TC降低	92.9(24/26)	100(18/18)
TG降低	30.7(8/26)	61(11/18)
HDLC升高	73.0(19/26)	72.2(13/18)

通过抑制肝脏胆固醇的生物化学合成,反馈性地使肝细胞膜LDL受体上调,达到降低血中胆固醇之目的^[2]。研究显示^[3],辛伐他汀治疗可使CHD急性事件减少30%,心源性猝死下降41%及总死亡率下降42%,而副作用发生率低。因此越来越多地将应用于治疗原发性高胆固醇血症。

3 讨论

洛伐他汀和辛伐他汀是新型调脂药物,它

由于洛伐他汀和辛伐他汀结构非常相似,作用机理亦相同,加上药源供应缘故,故本研究

先后使用这两种药。文献报道,辛伐他汀的效力2倍于洛伐他汀,因此前者的服用剂量为后者的一半。

国外早期研究多倾向于使用推荐剂量,但近年来研究表明^[5],即使再低的剂量对有些病人也会产生足够的效应。Ducobu^[4]用5 mg/天辛伐他汀治疗99例中度高胆固醇血症患者。6周后TC下降17.8%,LDLC下降26%,TG下降13.9%。Rubinstein^[5]用10 mg/天洛伐他汀治疗28例高胆固醇血症患者,4周后TC降低18.4%、LDL下降23.7%、HDL升高2.4%及TG降低16%,持续20周调脂效果更稳定。本文研究结果与上述文献报道的类似,疗效更佳,同时还惊喜地观察到,小剂量他汀类药物在治疗2周后即有显著的调脂效应,4周时效果更明显。

文献报道^[2,4],他汀类药物能使HDL升高10%左右,而本文结果却大大高于该值,这有待今后进一步观察研究。本资料还显示,副作用发生率仅为3.5%,低于Ducobu^[4]报道的9%。

总之,小剂量的他汀类药物疗效高,副作用小,又能节约医疗费用。作者认为值得临床推

广使用。

参考文献

- 1 Anderson KM, Castelli WP, Levy DL. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the framingham study. *JAMA*, 1987, **257**: 2176~180.
- 2 Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, et al. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, **80**: 4 124~128.
- 3 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S). *Lancet*, 1994, **344**: 1 383~389.
- 4 Ducobu J. Low dose (5mg) simvastatin versus gemfibrozil in the treatment of primary moderate hypercholesterolemia: results of a multicenter study. *Curr Therap Res*, 1994, **52**: 199~210.
- 5 Rubinstein A, Lurie Y, Groskop H, et al. Cholesterol-lowering effects of a 10 mg daily dose of lovastatin in patients with initial total cholesterol levels 200~240 mg/dl (5.18 to 6.21 mmol/Liter). *Am J Cardiol*, 1991, **68**: 1 123~126.

(1995-11-13收到, 1996-04-21修回)

名词术语的汉英对照及缩写(Ⅳ)

多不饱和脂肪酸	polyunsaturated fatty acid, PUSFA
色谱分析	chromatography
闭塞性动脉炎	arteritis obliterans
次黄嘌呤	hypoxanthine
苏氨酸脱氢酶	threonine dehydrogenase
苏氨酸脱氨酶	threonine deaminase
条件培养基	conditioned medium, CM
谷氨酰转肽酶	glutamyl transpeptidase
谷氨酸环化酶	glutamate cyclase, Glu-Case
谷氨酸脱氢酶	glutamate dehydrogenase Glu-DHase
谷氨酸脱羧酶	glutamate decarboxylase Glu-DCase

(胡必利编写)