

· 临床研究 ·

不同剂量降脂药物在不稳定型心绞痛非血运重建老年患者中的临床疗效

马建新^{1*}, 何永锋², 宋成运¹, 李运田¹, 许玉韵³

(¹解放军第305医院心脏中心, 北京 100017; ²中共中央文献研究室医务室内科, 北京 100017; ³北京大学第一医院心内科, 北京 100034)

【摘要】目的 观察不稳定型心绞痛(UA)非血运重建老年患者应用不同剂量阿托伐他汀钙的疗效与安全性。**方法** UA非血运重建老年患者38例。随机分为两组, 分别给予阿托伐他汀钙20mg/d与40mg/d, 每晚1次, 用药3个月, 观察两组患者血脂达标情况、动态心电图结果、主要心血管事件(MACE)及不良反应发生情况。**结果** 两组患者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平均明显下降($P < 0.05$)。与20mg/d组相比, 40mg/d治疗1个月缺血性ST段下降的程度明显减少($P < 0.05$), 非致死性心肌梗死、复发心绞痛及因症状性心肌缺血再住院等主要心血管事件发生率显著降低($P < 0.05$)。药物不良反应事件发生率两组比较无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** UA非血运重建老年患者应用20mg/d及40mg/d的阿托伐他汀钙均能有效调脂, 40mg/d的阿托伐他汀钙可提高疗效, 能更有效地降低主要心血管事件发生率, 且无明显不良反应。

【关键词】 不稳定型心绞痛; 非血运重建; 阿托伐他汀钙

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00154

Different doses of atorvastatin calcium for elderly patients with unstable angina pectoris and non-revascularization

MA Jianxin^{1*}, HE Yongfeng², SONG Chengyun¹, LI Yuntian¹, XU Yuyun³

(¹Department of Cardiology, Chinese PLA 305th Hospital, Beijing 100017, China; ²Department of Medical Affairs, CCCPC Literature Research Office, Beijing 100017, China; ³Department of Cardiology, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Objective To observe the safety and effectiveness of different doses of atorvastatin calcium for patients with unstable angina pectoris (UA) and non-revascularization. **Methods** Thirty-eight elderly patients with UA and non-revascularization were randomly divided into 2 groups. One group received atorvastatin calcium 20mg daily, the other group 40mg instead. Total cholesterol(TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and lipid profiles were measured at 1 and 3 months, as well as Holter examination results, main adverse cardiac events(MACE) and adverse drug reaction. **Results** After treatment, TC, TG and LDL-C in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with 20mg group, both the degree and the duration of ischemic ST segment depression were significantly decreased ($P < 0.05$), and the incidence of MACE, including nonfatal myocardial infarction, recurrent angina pectoris and rehospitalization due to symptomatic myocardial ischemia, was significantly lower in 40mg group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reaction between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For elderly patients with UA and non-revascularization, atorvastatin calcium both the dose 20mg/d and 40mg/d can regulate effectively the blood lipid profiles. Atorvastatin calcium at the dose of 40mg/d has more significant effectiveness.

【Key words】 unstable angina pectoris; non-revascularization; atorvastatin calcium

不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者是冠心病的高危人群, 据流行病学调查显示, UA患者1个月之内的死亡率为5%, 一年内的死亡率则高达18%^[1]。而老年UA患者较正常人群又有更高

的发病率与死亡率, 作为一个特殊的人群, 目前尚缺乏专门针对此类患者的指南^[2]。目前, 临床治疗UA主要有经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)和冠状动脉旁路移植术

(coronary artery bypass graft, CABG)的血运重建治疗以及抗血小板、抗凝及溶栓等药物治疗两大手段,后者称为非血运重建治疗。研究表明,非血运重建 UA 患者比 PCI 患者临床风险更高,发生主要不良心血管事件的风险更高,而在这部分人群中老年人又占了相当大的比例。因此,加强对老年 UA 患者的临床研究与分析成为重要课题之一。近年的研究表明,早期应用他汀类药物治疗 UA 具有调脂、稳定斑块、改善内皮功能、减少炎症反应等心血管保护作用,适当增加剂量可以增加他汀类对 UA 治疗的效果。本研究观察了 38 例非血运重建的老年 UA 患者应用不同剂量阿托伐他汀钙治疗的有效性 & 安全性,从而为老年 UA 非血运重建患者治疗提供医学证据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2010 年 1 月至 2010 年 7 月期间入住解放军 305 医院的老年 UA 患者 38 例,入选标准:(1)所选 UA 患者均符合中华医学会心血管分会《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》的诊断标准^[1];(2)患者入院 24h 测定血脂水平:总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 4.68 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipid cholesterol, LDL-C) ≥ 2.6 mmol/L;(3)入院 24h 内接受 3 导联动态心电图(24-hour dynamic electrocardiogram, DCG)检查者。

1.2 方法

患者入院后随机分为 A, B 两组。A 组($n=20$):阿托伐他汀钙(立普妥,辉瑞制药有限公司生产 20 mg/片) 20 mg/d; B 组($n=18$): 40 mg/d,均治疗 3 个月。入院时皮下注射低分子肝素 5~7d,口服阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d) 3 个月,高血压患者严格控制血压 $< 130/80$ mmHg (1 mmHg = 0.133kPa);糖尿病患者严格控制血糖,糖化血红蛋白 $< 6.5\%$ 。

随访 3 个月。分别于治疗 1 个月和 3 个月时复查血脂、肝肾功能,接受 DCG 检查,评价缺血性 ST 段的发生:J 点后 60 ms ST 段呈水平或下斜型下移 ≥ 1 mm,持续时间 ≥ 1 min,ST 段恢复正常后 1 min 再次下降 ≥ 1 min 为另一次发作。

通过电话或门诊随访,记录服药的依从性及治疗期间各种不良反应发生情况。观察指标包括(1)因心血管疾病死亡;(2)非致死性心肌梗死(myocardial infarction, MI);(3)复发心绞痛;(4)卒中(缺血性、

出血性或类型不能确定);(5)药物不良反应。

1.3 统计学处理

采用 SPSS11.0 统计软件包进行资料分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率(%)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 患者的一般情况

研究期间共入选患者 38 例,男 25 例、女 13 例,年龄(68.7 ± 11.2)岁(65~82岁),心功能(NYHA 分级) I~IV 级。两组患者在性别、年龄、体质量指数、高血压、糖尿病、冠心病家族史及药物治疗方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。两组患者治疗前血脂水平、DCG 改变方面比较,差异亦无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$;表 2,表 3)。

2.2 两组患者治疗前后血脂水平的比较

与治疗前相比,两组患者应用阿托伐他汀钙治疗后,TC、TG、LDL-C 水平均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 A 组患者相比, B 组患者治疗 3 个月时 LDL-C 明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$;表 2)。

2.3 两组患者治疗前后 DCG 结果的比较

与治疗前相比,两组患者治疗 1 个月、3 个月 ST 段下降程度及缺血持续时间显著减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与治疗 1 个月相比,两组患者治疗 3 个月后 ST 段下降程度(0.1mV)明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),缺血持续时间进一步减少,但差异无统计学意义($P > 0.05$;表 3)。

表 1 两组患者一般临床资料的比较
Table 1 General data of the subjects

临床特性	A组($n=20$)	B组($n=18$)
年龄(岁)	68.3 ± 11.6	69.2 ± 9.7
男/女(n/n)	13/7	10/8
体质量指数(kg/m^2)	24.85 ± 1.27	24.76 ± 2.13
高血压[$n(\%)$]	19(95.0)	16(88.9)
糖尿病[$n(\%)$]	12(60.0)	10(55.6)
血脂异常[$n(\%)$]	16(80.0)	13(72.2)
冠心病家族史[$n(\%)$]	13(65.0)	9(50.0)
药物治疗[$n(\%)$]		
ACEI/ARB	19(95.0)	16(88.9)
β 受体阻滞剂	15(75.0)	13(72.2)

注: A 组:阿托伐他汀钙 20mg/d; B 组:阿托伐他汀钙 40mg/d; ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂; ARB:血管紧张素受体拮抗剂

表2 两组患者治疗前后血脂水平的比较
Table 2 Comparison of blood lipid level of the subjects pre- and post-treatment (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
A组	20	治疗前	5.84 ± 1.34	2.35 ± 0.91	3.67 ± 1.34	1.06 ± 0.31
		治疗1个月	5.52 ± 1.14*	1.97 ± 0.84*	3.21 ± 1.42*	1.07 ± 0.32
		治疗3个月	5.02 ± 1.03*	1.61 ± 0.62*	3.02 ± 1.05*	1.06 ± 0.56
B组	18	治疗前	6.07 ± 1.15	2.24 ± 1.01	3.58 ± 1.07	0.98 ± 0.22
		治疗1个月	5.02 ± 1.12*	1.98 ± 0.83*	2.65 ± 0.87*	1.09 ± 0.23
		治疗3个月	4.05 ± 1.01*	1.62 ± 0.76*	2.21 ± 0.76*#	1.09 ± 0.64

注: A组: 阿托伐他汀钙 20mg/d; B组: 阿托伐他汀钙 40mg/d; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与A组比较, # $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后动态心电图结果的比较
Table 3 Dynamic electrocardiogram of the subjects pre- and post-treatment

组别	n	时间	ST段降低次数			缺血持续时间(min)	
			0.1mV	0.2mV	总计	平均每次	总计
A组	20	治疗前	203	86	289	10.20	2929
		治疗1个月	118	17	135**	4.43	607**
		治疗3个月	43	8	51***	6.17	328**
B组	18	治疗前	218	80	298	10.23	3019
		治疗1个月	74	13	87** [△]	5.07	430**
		治疗3个月	40	3	43***	6.67	301**

注: A组: 阿托伐他汀钙 20mg/d; B组: 阿托伐他汀钙 40mg/d。与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与治疗1个月比较, # $P < 0.05$; 与A组比较, [△] $P < 0.05$

与A组患者相比, B组患者治疗1个月后ST段下降程度明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 缺血持续时间减少, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与A组患者相比, B组患者治疗3个月后ST段下降程度及缺血持续时间均减少, 但差异无统计学意义($P > 0.05$; 表3)。

2.4 两组患者预后比较

与A组患者相比, B组发生非致死性MI、复发心绞痛者明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均无死亡及卒中发生。A、B两组患者使用药物后, 共有5例患者出现肌肉疼痛, 但无肌酸激酶升高, 无横纹肌溶解发生; 肝功异常、皮疹、头痛眩晕及上消化道刺激症状等不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$; 表4)。

表4 两组患者心血管事件发生率、再住院率及不良反应发生率的比较

Table 4 Comparison of cardiovascular events, readmission rate and adverse events between two groups [n(%)]

项目	A组(n=20)	B组(n=18)
因心血管疾病死亡	0(0.0)	0(0.0)
非致死性MI	3(15.0)	1(5.6)*
复发心绞痛	11(55.0)	3(16.7)*
卒中	0(0.0)	0(0.0)
再住院人数	6(30.0)	2(11.1)
不良反应		
肝功异常	3(15.0)	3(16.7)
皮疹	2(10.0)	2(11.1)
头痛眩晕	3(15.0)	2(11.1)
上消化道刺激症状	4(20.0)	3(16.7)
肌痛	2(10.0)	3(16.7)
横纹肌溶解	0(0.0)	0(0.0)

注: A组: 阿托伐他汀钙 20mg/d; B组: 阿托伐他汀钙 40mg/d。与A组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

UA作为急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)中的一大类型, 是冠心病的严重类型。目前临床治疗方法主要有: PCI、CABG的血运重建治疗和抗血小板、抗凝及溶栓等药物治疗两大手段, 前者是UA患者重要的治疗手段。尽管血运重建治疗对高危UA患者优于药物治疗, 但由于各种原因, 相当一部分患者没有接受血运重建。全球急性冠脉综合征注册研究(GRACE)显示^[3]: ACS患者接受介入治疗的比例为32.5%~53.7%。与国际

情况相一致, 我国的登记注册研究CPACS(The Clinical Pathways for Acute Coronary Syndrome in China)显示: 我国ACS非血运重建患者比例为63%, 其中三级医院为52%, 二级医院为80%。这与医院ACS急救治疗设施配备情况、ACS的治疗决策、患者的临床特征、部分患者存在介入治疗禁忌证等多种因素有关。GRACE研究提示^[3], UA非血运重建患者住院期间主要不良心血管事件的发生风险明显高于行PCI患者。由此可见, 非血运重建UA患者比PCI患者临床风险更高, 发生主要不良心血管事

件的风险更高,而在这部分人群中老年人又占了相当大的比例。因此,加强对老年 UA 患者的临床研究与分析成为重要课题之一。

稳定斑块是 ACS 急性期治疗的策略之一,早期给予强而有效的调脂治疗是阻止粥样斑块进一步发展的基础^[4-8]。他汀类药物可以从多方面发挥稳定斑块的作用,在参与稳定斑块的代谢过程中占有重要的地位^[9-11]。他汀类药物可以使斑块的脂质核心面积减小,抑制氧化型低密度脂蛋白的摄取,加固斑块纤维帽,改善内皮细胞功能,抑制单核细胞的趋化作用,减少斑块内巨噬细胞的数目,使斑块趋于稳定,减少冠状动脉事件的发生^[12,13]。2003 年美国心脏协会年会上,公布了强化降脂逆转动脉粥样硬化进展 (REVEASAL) 的结果,提示阿托伐他汀钙 (80 mg/d) 积极强效降低 LDL-C,可阻止甚或逆转动脉粥样硬化的发展。因而,对于不愿意或者不能接受 PCI 治疗的 UA 患者,尤其是老年患者,早期积极强化调脂治疗很重要,但剂量过大会引起肌肉及肝脏损伤等不良反应。目前国内长期应用阿托伐他汀钙以 20mg/d 为主,对于是否将剂量增加到 40mg/d 尚有争议。

本研究为一小型、随机、前瞻性的临床研究,参照指南,观察不同剂量的阿托伐他汀钙的治疗效果,旨在探索老年 UA 患者急性期强化调脂治疗策略的有效性及其安全性。本组资料结果显示,不论是常规治疗抑或强化治疗,均使老年 UA 患者 TC, TG, LDL-C 水平下降 ($P < 0.05$),与常规剂量相比,40mg/d 组下降幅度更明显 ($P < 0.05$),故适当提高药物剂量可增加阿托伐他汀钙对老年 UA 患者的疗效。

本组资料结果显示,不论是 20mg/d 治疗抑或 40mg/d 治疗,均使老年 UA 患者缺血性 ST 段下降程度及持续时间减少 ($P < 0.05$),提示阿托伐他汀钙能有效改善 UA 患者的心肌缺血。与 20mg/d 相比,增加剂量治疗 1 个月缺血性 ST 段下降的程度明显减少 ($P < 0.05$),提示急性期 (1 个月) 增加药物剂量有助于改善心肌缺血。分析原因,可能与增加阿托伐他汀钙用量,维持了较高的血药浓度有关。研究表明,阿托伐他汀钙可减少内皮细胞的组织因子表达,呈剂量相关性^[14],增加剂量能够发挥其抗血栓形成功能,阻止血栓进一步发展,达到更大抗血栓作用。老年 UA 非血运重建患者主要不良心血管事件的发生风险很高^[15],给予强化的调脂治疗能够改善心肌缺血。

随访结果显示,40mg/d 组非致死性 MI、复发

心绞痛及因症状性心肌缺血再住院等主要心血管事件发生率均较 20mg/d 组显著降低 ($P < 0.05$)。另外,药物不良反应事件发生率两组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果提示,老年 UA 非血运重建患者应用 40mg/d 阿托伐他汀钙治疗可提高疗效,能更有效地降低主要心血管事件发生率,且无明显副作用。

由于本研究入选患者数量有限,观察指标有限,上述结论存在一定局限性,有待更大样本的研究进一步证实。此外,本研究随访时间为 3 个月,对加强调脂治疗后更远期心脏事件发生情况未进行评估,尚有待大量随访工作的继续开展,从而获得更多的老年 UA 患者治疗的循证依据。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409.
- [2] Falconnet C, Carballo S, Roffi M, *et al.* Acute coronary syndrome: guidelines and geriatrics specificity[J]. Rev Med Suisse, 2009, 5(204): 1137-1138, 1140-1142, 1144-1147.
- [3] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE)[J]. BMJ, 2006, 333(7578): 1091.
- [4] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 285(13): 1711-1718.
- [5] De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, *et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial[J]. JAMA, 2004, 292(12): 1307-1316.
- [6] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(15): 1495-1504.
- [7] Sposito AR, Aguiar Filho GB, Aarão AR, *et al.* Statins in acute coronary syndromes[J]. Arq Bras Cardiol, 2011, 97(4): 350-356.
- [8] Namal E, Sener N, Ulaş T, *et al.* Effects of different statins, ezetimibe/simvastatin combination on hsCRP levels in unstable angina pectoris and non-ST elevation myocardial infarction patients: a randomized trial[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2011, 11(8): 703-710.
- [9] Akdim F, Kastelein JJ, Stroes ES. Pleiotropic effects of statins: stabilization of the vulnerable atherosclerotic plaque[J]. Curr Pharmaceutical Design, 2007, 13(10):

- 1003-1012.
- [10] 叶平, 盛莉, 张铨, 等. 阿托伐他汀钙抑制大鼠心肌肥大的实验研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2006, 3(5): 208-212.
- [11] 李强, 杨新春, 李延辉, 等. 入院早期阿托伐他汀治疗对不稳定型心绞痛患者血清炎症因子的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 6(8): 508-511.
- [12] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins[J]. *Circulation*, 2004, 109(Suppl 1): III39-III43.
- [13] McCarey DW, Melunes B, Madhok R, *et al.* Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis(TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9426): 2015-2021.
- [14] Eto M, Kozai T, Cosentino F, *et al.* Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells role of Rho/Rho2 kinase and Akt pathways[J]. *Circulation*, 2002, 105(15): 1756-1759.
- [15] 李波, 晏沐阳. 阿司匹林联合小剂量氯吡格雷治疗高龄老年不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 2(10): 143-145.
- (编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的医学期刊, 创办于 2002 年。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病, 老年两个以上器管疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事心脏病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿, 我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室, 北京中科期刊出版有限公司

电话: 010-66936756; 010-59790736-8087

传真: 010-59790736-8092

电子邮箱: zhldqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>