

• 妇女心血管病专栏 •

老年女性急性心肌梗死患者应用辛伐他汀强化治疗的临床研究

冯旭阳 徐瑞芬 李成祥 王海昌 李敬霞 何争

【摘要】 目的 探讨老年女性急性心肌梗死患者早期应用辛伐他汀 40 mg/d 的有效性及安全性。方法 对第四军医大学西京医院心内科 2006 年 1 月至 2008 年 12 月的 221 例老年女性急性心肌梗死患者于入院 24 h 内给予辛伐他汀 40 mg/d, 患者平均住院 (8.27±1.67)d。对出院时低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) < 2.0 mmol/L, 谷丙转氨酶 (ALT) 或谷草转氨酶 (AST) 升高超过正常值 3 倍以上的患者服用剂量减半, 即辛伐他汀 20 mg/d。比较用药前、出院时及随访治疗期间血脂指标、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及肝功能变化情况。结果 治疗后总胆固醇、LDL-C 比治疗前均有显著降低, 其中 LDL-C 由 (3.18±1.02) mmol/L 下降至出院时的 (2.19±2.00) mmol/L, 随访 3 个月时进一步下降到 (1.49±0.79) mmol/L; 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 由 (1.56±0.41) mmol/L 下降到出院时的 (1.25±0.28) mmol/L, 至随访 3 个月时升至 (1.75±1.85) mmol/L。辛伐他汀治疗前、出院时及随访 1 个月时 hs-CRP 分别为 (48.92±46.39)、(9.70±18.25) 和 (2.63±2.18) mg/L。出院时 ALT>120 U/L 有 24 例 (10.9%), AST>120 U/L 3 例 (1.4%)。共 175 例患者返院随访复查。随访 1 个月时 ALT>120 U/L 仅 1 例; 随访 3 个月时无 ALT>120 U/L 的患者。结论 老年女性急性心肌梗死患者早期应用辛伐他汀 40 mg/d 治疗是有效和安全的。

【关键词】 心肌梗死; 辛伐他汀; 老年人; 女性

Intensive simvastatin therapy for elderly female patients with acute myocardial infarction

FENG Xuyang, XU Ruifen, LI Chengxiang, et al

Department of Cardiology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University,
Xian 710032, China

【Abstract】 Objective To assess the safety and efficacy of 40mg daily simvastatin for the elderly female patients with acute myocardial infarction (AMI). Methods A total of 221 elderly female patients with AMI admitted to our hospital from Jan 2006 to Dec 2008 were assigned to simvastatin 40mg daily within 24h of hospitalization and continued till 6 months after discharge. Patients with LDL-C<2mmol/L or increased liver enzyme level at discharge received dose of reduced simvastatin, 20mg daily. Lipid profiles, high-sensitive C-reactive protein (hs-RP) and liver enzyme level were measured at admission, discharge and 1, 3 and 6 months after discharge. Results LDL-C was continuously decreased [mmol/L (3.18±1.02) at admission, (2.19±2.00) at discharge and (1.49±0.79) at 3 months after discharge]. HDL-C was decreased from (1.56±0.41) mmol/L to (1.25±0.28) mmol/L at discharge, then increased to (1.75±1.85) mmol/L at 3 months after discharge. Total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were also significantly decreased from admission to discharge. hs-CRP level significantly decreased from admission to discharge and at 3 months after discharge [mg/L (48.92±46.39) vs (9.70±18.25) vs (2.63±2.18)]. Increased ALT>120 U/L were found in 24 (10.9%), AST>120 U/L were found in 3 (1.4%) patients at discharge. There was still a patient with increased ALT>120 U/L at 1 month after discharge and returned to normal at 3 months after discharge. Conclusion Intensive simvastatin therapy with a dose of 40mg daily is safe and effective for the elderly female patients with AMI.

【Key words】 myocardial infarction; simvastatin; elderly; female

收稿日期: 2009-04-03

作者单位: 710032 西安市, 第四军医大学西京医院心脏内科 (冯旭阳、李成祥、王海昌、李敬霞、何争); 第四军医大学口腔医院麻醉科 (徐瑞芬)

作者简介: 冯旭阳, 男, 1973 年 5 月生, 甘肃省平凉市人, 医学博士, 主治医师。Tel: 029-84775183

通讯作者: 何争, E-mail: he.zheng@tom.com

急性心肌梗死是全世界发病率和死亡率最高的疾病之一。根据2004年美国心脏病学会最新统计资料表明,急性心肌梗死不仅对于男性,而且也是老年女性死亡和致残的第一位原因^[1]。进一步降低急性心肌梗死患者发病率和死亡率成为临床医师关注的重点。1994年公布的4S^[2]里程碑式的研究揭示了辛伐他汀(舒降之,默沙东公司)在降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的同时,可以显著降低急性心肌梗死患者的死亡率,减少严重心血管事件的发生。但是随之转氨酶及肌酶升高等安全性问题也引起临床医师关注^[3]。对于患有急性心肌梗死的患者的调脂治疗,尽管男性和女性在许多方面是相似的,但也存在着性别差异。目前老年女性急性心肌梗死患者服用辛伐他汀临床情况及安全性问题尚未见报道,本文将探讨老年女性急性心肌梗死患者强化降脂治疗的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 第四军医大学西京医院心脏内科2006年1月至2008年12月收治的资料齐全的确诊为急性心肌梗死的老年女性患者。入选标准:女性,年龄>60岁;急性心肌梗死诊断标准符合2001年中华医学会心血管分会制定的标准^[4]。排除标准:活动性肝炎;严重肝肾功能衰竭者。共入选患者221名,平均年龄(65.1±11.9)岁。

1.2 方法 患者在住院期间,除给予辛伐他汀40mg/d外均按照常规给予阿司匹林、氯吡格雷、血管紧张素转换酶抑制剂、受体阻滞剂等口服药物治疗。抗凝药物常规给予低分子肝素。并对患者进行健康教育,包括改良生活方式,控制饮食和体重,规范治疗等。根据患者出院时肝功能或LDL情况,出院后患者继续口服辛伐他汀40mg/d或者20mg/d。患者于出院后1,3,6个月时分别回院随访,常规采血化验并进行用药指导。

1.3 病史记录 根据患者既往血脂血症病史或者入院次日晨空腹测定血脂水平判定高胆固醇或高甘油三酯血症。根据既往高血压病史诊断高血压。根据既往糖尿病史和入院后血糖检测结果诊断为糖尿病。

1.4 血脂测定 于入院后次日晨空腹抽取静脉血,送西京医院检验科常规方法测定hs-CRP,并于出院时和出院后1,3,6个月时患者回医院复查时以同样的方法再次测定各项血脂指标。

1.5 肝功能测定 于入院后次日晨空腹抽取静脉血,送西京医院检验科常规方法测定各项指标,并于出院时和出院后1,3,6个月时患者回医院复查时以同样的方法再次测定各项肝功能指标。

1.6 高敏C反应蛋白(high sensitive-C reactive protein, hs-CRP)测定 于入院后次日晨空腹抽取静脉血,送西京医院检验科常规方法测定hs-CRP,并于出院时和出院后1,3,6个月时患者回医院复查时以同样的方法再次测定。取入院后前两次的最高值作为峰值进行分析。

1.7 心肌酶学测定 于入院后第1,2日晨空腹抽取静脉血,送西京医院检验科常规方法测定心肌酶,取肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)最高值进行分析。

1.8 统计学分析 应用SPSS10.0统计软件进行分析。近似正态分布连续性变量统计描述为方差分析,组间比较采用LSD法,计数资料的假设性检验使用卡方检验。

2 结果

2.1 一般情况 共入选符合急性心肌梗死诊断标准的患者221名,均为年龄>60岁的老年女性患者,平均年龄(65.1±11.9)岁。患者平均住院(8.27±1.67)d,其中121例合并有高血压、糖尿病、高LDL-C;68例合并高血压、糖尿病;62例合并糖尿病、高LDL-C;35例合并高血压;44例合并糖尿病。CK最高值为(1692±1193)U/L,CK-MB(152±139)U/L,198例(89.6%)患者接受介入治疗。

2.2 辛伐他汀治疗后血脂和hs-CRP水平 治疗后血脂各项指标均较治疗前下降。各组间比较差异均有统计学意义(表1)。

2.3 肝功能指标 出院时谷丙转氨酶(ALT)>120 U/L有24例(10.9%),ALT升高范围为121~258U/L,平均(182±28)U/L。谷草转氨酶(AST)>120 U/L有3例(1.4%)。共175例患者返院随访复查。AST升高范围为121~249U/L,平均(173±36)U/L。出院时共计102例患者因LDL-C<2.0mmol/L或者ALT>120 U/L而改为服用辛伐他汀20mg/d,其余109例患者继续服用辛伐他汀40mg/d,在随访期间辛伐他汀剂量不作调整。175例患者(包括住院期间ALT>120 U/L患者)全部完成返院随访,随访1个月时ALT>120 U/L患者仅1例;随访3个月和6个月时无ALT>120U/L

表 1 急性心肌梗死患者辛伐他汀治疗前后血脂及 hs-CRP 比较

指标	治疗前(n=221)	出院时(n=221)	随访 1 个月辛伐他汀	
			20mg/d(n=102)	40mg/d(n=83)
总胆固醇(mmol/L)	5.18±1.12	4.38±1.02	3.73±1.04*	3.693±1.02*
甘油三酯(mmol/L)	1.85±1.22	1.75±1.32	1.56±1.22*	1.58±1.19*
LDL-C(mmol/L)	3.18±1.02	2.19±2.00	1.58±0.79*	1.57±0.67*
HDL-C (mmol/L)	1.56±0.41	1.25±0.28	1.36±1.56	1.38±1.52
hs-CRP(mg/L)	48.92±46.39	9.70±18.25*	2.63±1.69*	2.68±1.78*
指标	随访 3 个月辛伐他汀		随访 6 个月辛伐他汀	
	20mg/d(n=102)	40mg/d(n=79)	20mg/d(n=102)	40mg/d(n=73)
总胆固醇(mmol/L)	3.81±1.12*	3.79±1.21*	3.18±1.03*	3.25±1.21*
甘油三酯(mmol/L)	1.50±0.96*	1.53±0.98*	1.52±1.02*	1.49±1.12*
LDL-C(mmol/L)	1.51±0.81*	1.49±0.79*	1.69±0.92*	1.79±0.93*
HDL-C (mmol/L)	1.78±1.69*	1.75±1.85*	1.58±0.82	1.59±0.84
hs-CRP(mg/L)	2.49±1.89*	2.52±2.01*	2.37±1.98*	2.42±1.92*

注:与治疗前比较,* P<0.05

的患者。随访 6 个月后所有服用辛伐他汀 20mg/d 的 102 例患者继续服用辛伐他汀 20mg/d,其余 73 例随访患者继续服用辛伐他汀 40mg/d。

3 讨论

对于冠心病,急性心肌梗死的患者,由于性别的差异,也会导致患病率与死亡率的不同。性别的差异主要表现在性激素的水平上,女性雌激素具有直接扩张冠状动脉血管平滑肌的作用,并且通过降低低密度脂蛋白,升高高密度脂蛋白对心血管系统起着保护作用。因此,45 岁以前女性冠心病的患病率明显低于男性,这是女性正常分泌雌激素的结果。但是随着绝经后雌激素分泌的减少,女性冠心病的患病率逐年升高,60 岁以上的女性冠心病患病率明显升高,与男性无明显差别^[5]。高胆固醇血症和低密度脂蛋白血症是女性冠心病的独立危险因素。与男性相比,总胆固醇和低密度脂蛋白升高与老年女性微弱相关,相反,高密度脂蛋白与冠心病风险密切相关^[6]。甘油三酯是老年女性冠心病的独立危险因素,而男性则否。因此,老年女性急性心肌梗死患者他汀强化治疗很有意义。

急性心肌梗死是由于不稳定粥样斑块破溃,继而出血和和管腔内血栓形成,使管腔内闭塞导致相应的心肌严重而持久的急性缺血产生心肌梗死。不稳定斑块的特点是纤维帽薄,脂质核大,炎症反应活跃。他汀类药物除了调脂之外,其稳定斑块,增强血管内皮功能,减轻炎症反应,减少血栓形成等作用,使其在冠心病尤其急性冠脉综合征的应用地位日益增高。有作者^[7,8]和斯基的纳维亚辛伐他汀存后研

究(4S)^[2]等研究都揭示了他汀类药物能降低冠心病,急性冠脉综合征的死亡率和心血管事件发生率。但是关于老年女性的研究在这些研究中没有单独列出。

本研究表明,老年女性急性心肌梗死患者,常规给予阿司匹林、氯吡格雷、血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂等口服药物治疗基础上,每日服用辛伐他汀 40mg,能显著降低低密度脂蛋白和 hs-CRP 水平,升高高密度脂蛋白,能使患者进一步受益。期间有少部分患者出现转氨酶升高 3 倍,笔者给予辛伐他汀减量服用,复查时肝功能全部正常,这是因为大量研究证实,他汀类药物引起转氨酶升高超过 3 倍大多是短暂的,即使不停药不减量也有 70% 的患者自动恢复正常^[9,10]。笔者观察的患者转氨酶升高平均在服药后 8d 左右,此时正是他汀类药物引起转氨酶一过性升高期,而且患者多在急性期,病情重,部分患者有急性心衰,加之其他药物如抗生素,胺碘酮的影响,都会引起转氨酶的升高。根据美国血脂协会的建议^[11],对于转氨酶升高超过 3 倍的患者应继续检测肝功能,若继续升高,要排除其他病因学影响,并且考虑继续服药,减量还是停药。因此笔者对于这些患者,选择将他汀类药物减半,即继续每日服用辛伐他汀 20mg,随访期间未再发现转氨酶升高患者。说明辛伐他汀对肝功能影响是可逆的,通过减少剂量可以恢复正常。

总之,对于老年女性急性心肌梗死患者,每日服用辛伐他汀 40mg 可以显著的降低血脂水平,在此期间可以通过检测肝功能并根据转氨酶情况调节药物用量,确保其安全。 (下转第 212 页)

- Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens*, 2003, 17:119-124.
- [3] Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 2003, 21: 1983-1992.
- [4] Zhang R, Ye S, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 1999, 99: 1788-1794.
- [5] 张雪梅, 缪小平, 熊萍, 等. 基质金属蛋白酶(MMP)-2和-9功能性单核苷酸多态与胃癌. 癌症, 2004, 23: 1233-1237.
- [6] Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, et al. Safety profile of tissue plasminogen activator treatment among stroke patients carrying a common polymorphism (C-1562T) in the promoter region of the matrix metalloproteinase-9 gene. *Stroke*, 2003, 34:2851-2855.
- [7] Zhang B, Dhillon S, Geary I, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinases -1, -3, -9 and-12 genes in relation to subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2001, 32: 2198-2202.
- [8] Li-Saw-Hee FL, Edmunds E, Blann AD, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy. *Int J Cardiol*, 2000, 75: 43-47.
- [9] Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment; a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens*, 2004, 17: 764-769.
- [10] Potier M, Karl M, Elliot SJ, et al. Response to sex hormones differs in atherosclerosis-susceptible and -resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285: E1237-E1245.
- [11] Crandall C, Palla S, Reboussin B, et al. Cross-sectional association between markers of inflammation and serum sex steroid levels in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15: 14-23.

(上接第 207 页)

参考文献

- [1] Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*, 2004, 109:672-693.
- [2] Anon. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 334: 1383- 1389.
- [3] Silva M, Matthews MI, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther*, 2007, 29: 253-260.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志, 2001, 29:710-725.
- [5] 韩雅玲, 栾波. 女性心血管疾病的预防. 见: 胡大一, 马长生, 主编. 心脏病学实践. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 26-29.
- [6] Miller VT. Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 1994, 108:S73.
- [7] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, 335:1001-1009.
- [8] Anon. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998, 339:1349-1357.
- [9] Bays H. Statin safety; an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol*, 2006, 97:6c-26c.
- [10] Jacobson TA. Statin safety: evidence from the published literature. *Am J Cardiol*, 2006, 97:52c-60c.
- [11] McKerney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*, 2006, 97:89c-94c.