辛伐他汀(舒降之)治疗原发性高胆固醇血症的临床比较研究

吴建淮　单　江　阮邹荣　赵　奕　周　莹　金宏义[1]　谢海宝[1]　李佩璋[2]　张邢伟[2]　秦南屏[3]　黄兆铨[3](杭州 310009 浙江大学附属第二医院;[1] 杭州 310013 浙江医院;[2] 杭州 310006 杭州市第一人民医院;[3] 杭州 310006 浙江省中医院)

摘要　目的:比较国产辛伐他汀(舒降之,验证组,杭州默沙东公司研制)与进口辛伐他汀(舒降之,对照组,默沙东公司研制)治疗原发性高胆固醇血症的疗效及安全性。方法:采用开放、区组随机对照、多中心的临床设计。150例高胆固醇血症病人分为验证组(50例)、对照组(48例)和开放组(52例),剂量均为每晚顿服10mg,服药8周。结果:验证组与对照组服药前后比较,血清总胆固醇(TC)分别降低26.36%和28.3%,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)分别降低33.17%和35.51%;验证组及对照组降TC总有效率分别为92.00%和97.92%(P均<0.05)。验证及对照组不良反应发生率分别为9.62%和13.72%(P<0.05),两组不良反应主要表现均为肌痛。开放组的降脂疗效及药物安全性与验证组、对照组相似。结论:国产辛伐他汀片(舒降之)的治疗作用与安全性和进口辛伐他汀片(舒降之)相同。

关键词　辛伐他汀;高胆固醇血症;临床试验

Comparative study of domestic and imported simvastatin on primary hypercholesterolemia

Wu Jianhuai(Wu JH), Shan Jiang(Shang J), Ruan Zourong(Ruan ZR), *et al*(*Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou* 310009)

ABSTRACT　**OBJECTIVE:** To investigate the effects and the safety of domestic and imported simvastatin on patients with primary hypercholesterolemia. **METHOD:** The study was a multicenter, randomized, controlled and opened clinical trial. The 150 patients were divided into three groups, experimental group(50 patients), controlled group(48 patients) and opened group(52 patients). Each patient was treated with domestic or imported simvastatin 10mg once a day in the evening for 8 weeks. **RESULTS:** The total effective rate of decreasing TC was 92.00% and 97.92% in experimental and controlled group respectively(P<0.05). The adverse reaction rate was 9.62% and 13.72% in both gropus, respectively(P<0.05). **CONCLUSION:** The effects and the safety of domestic simvastatin on hypercholesterolemia were similar to those of imported simvastatin.

KEY WORDS　simvastatin, hypercholesterolemia, clinical trial

辛伐他汀(simvastatin)是由土曲霉菌酵解产物合成的降胆固醇药物,属于HMG-CoA还原酶抑制剂,临床上可有效地降低TC、LDL-C。由美国默沙东公司生产的辛伐他汀片(商品名:舒降之),自1988年上市后,已在国内外广泛应用,受到临床好评。杭州默沙东制药有限公司拟从合资的外方美国默沙东公司进口辛伐他汀原料,在国内生产制剂。本试验目的以进口辛伐他汀片作为对照药,采用开放、区组随机对照、多中心的临床设计,评价由杭州默沙东制药有限公司生产的辛伐他汀片治疗高胆固醇血症的疗效及安全性。试验日期自1996年1月至1996年7月。

1　材料和方法

1.1　试验设计

采用开放、区组随机对照、多中心临床设计,对150例高胆醇血症病人进行为期疗程8周的降胆固醇的疗效及安全性的临床验证。临床验证分为3组:对照组服用进口辛伐他汀片50例,验证组和开放组服用国产辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司研制)各50例。

http://www.chinjmap.com

各组均为每日晚餐后顿服辛伐他汀片 10mg。

1.2 对象

1.2.1 入选标准 门诊或住院患者中符合下列条件的高胆固醇血症患者为验证对象：①保持平常饮食，以往有高脂血症但未用调脂药者间隔 2 周各测 1 次血脂；如近期内服用调脂药者则先停药 2 周，然后间隔 2 周各测1 次血脂，如 2 次 TC 水平均 ≥5.98mmol/L(230mg/dl)者则为受试对象；②年龄 18~65 岁；③受试者有口头或书面知情同意，自愿合作。

1.2.2 剔除标准 ①半年内曾患急性心肌梗塞、脑血管意外、严重创伤或重大手术、孕妇及哺乳期妇女；②肾病综合症、甲状腺机能减退、急性或慢性肝胆疾病及糖尿病患者；③由药物(如吩噻嗪类、β 受体阻滞剂、肾上腺皮质类固醇及某类避孕药等)引起的高脂血症及纯合子型家族性高胆固醇血症患者；④正在使用肝素、甲状腺治疗药和其它影响血脂代谢药物的患者以及近二周内曾采用其它降血脂药物者；⑤心血管临床医师认为不宜入选的患者。

1.3 试验方法

1.3.1 病例数分配 符合入选标准共 150 例，其中随机对照组 100 例(验证组和对照组各 50 例)，开放组 50 例。

1.3.2 随机化方法 设 4 个中心，采用随机化区组方法。

1.3.3 药品来源 验证及开放组服用杭州默沙东制药有限公司提供的辛伐他汀片，每片 10mg，批号：Bio-10-001，室温下避光密闭保存，对照组服用的进口辛伐他汀片(美国默沙东公司提供)，每片 10mg，批号：95015，保存方法同前。

1.3.4 给药方案 每日晚餐后顿服 10mg，疗程为 8 周，合并用药时不得使用影响脂质代谢的药物。

1.4 检验方法

受试期间受试者保持平常饮食，每次采血前一天晚餐禁用高脂饮食和饮酒，空腹 12h，次晨坐位取上肢静脉血。用酶法测定 TC、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。按照 Friedewald 公式计算 LDL-C，LDL-C(mmol/L) = TC - HDL·C - TG/2.2；动脉粥样硬化指数(AI) = (TC - HDL·C)/HDL·C[1]。血脂测定有统一质量控制。4 个中心内部质控每月进行一次。4 个中心之间的质控：2 份血清样品，统一编号后，第 1 份分 8 管，第 2 份分 4 管分别将第 1 份 2 管和第 2 份 1 管送每个中心生化室测定。

1.5 观察指标

主要观察指标：TC、LDL-C、AI，其余观察指标：TG、HDL-C，分别于用药前测 2 次(间隔 2 周)，用药后 4 周及 8 周各测 1 次。安全性观察指标：谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(AKP)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、空腹血糖(Glu)、肌酸磷酸激酶(CPK)分别于用药前及用药后 4 周，8 周各测定一次；红细胞计数(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、尿常规、血压、心律、心率、体重、肝脾触诊及心电图(ECG)分别于用药前及用药后 8 周各查一次。

1.6 疗效评价标准[2]

显效：达到以下任一项者：TC 下降 ≥20%，TG 下降 ≥40%，HDL-C 上升 ≥0.26mmol/L。

有效：TC 下降 10%~20%，TG 下降 >20%~40%，HDL-C 上升 >0.10~0.26mmol/L。

无效：未达到有效标准。

恶化：达到以下任一项者：TC 上升 ≥10%；TG 上升 ≥10%，HDL-C 下降 ≥0.10mmol/L。

1.7 终止治疗标准及不良反应的观察

终止治疗标准为：①患者出现严重不良反应不能忍受者(如关节痛、皮疹、腹胀、便秘、头痛等)；②出现肌痛、肌无力、CPK > 正常上限 10 倍者；③出现严重肝、肾功能影响(ALT > 正常上限 3 倍)；④出现其它情况为试验方案所不允许者。

每次随防了解病人的主诉和不良反应，由医师对其严重程度(轻、中、重)和相关性(肯定有关、很可能有关、可能有关、很可能无关、肯定无关)进行评估。

1.8 统计学方法

所有的临床疗效及安全性指标均进行了组内(服药前及服药后 4、8 周)及组间(验证组与对照组)的统计学分析，所有数据用统计软件 POMS 在微机上进行。计量资料表示采用 $\bar{x} \pm s$ 统计学方法，参数比较采用 t 检验、方差分析和非参数检验(符号秩和检验和秩和检验)；计数资料采用 X^2 检验；疗效分析采用 Ridit 分析。

2 结 果

2.1 实际每组患者入选人数

验证组 52 例、对照组 51 例、开放组 53 例，共 156 例，由于不良反应而中止试验的病人，验证组 2 例、对照组 3 例(两组间无显著差异，$P > 0.05$)，开放组 1 例。共 150 例完成试验。

所有入组病人均取得病人的知情同意(n = 156)，其中书面签署知情同意书的病人共 98 例(62.8%)，口头同意入组临床验证的病人共 58 例(37.2%)。

2.2 验证组、对照组和开放组的各项基础资料比较

见表 1。

表 1　各组病人基本情况分析

	年龄/岁	性别 男	性别 女	体重/Kg	血压/mmHg	心率/(次×min⁻¹)
验证组 $n=50$	57.6±7.7	20	30	66.3±10.7	136.0±12.6/81.6±10.1	76.0±7.8
对照组 $n=48$	56.9±6.5	19	29	63.4±8.9	135.3±17.0/81.2±9.7	74.6±9.7
开放组 $n=52$	56.8±7.1	18	34	65.5±11.1	137.02±17.8/83.4±8.2	73.8±8.9

验证组、对照组的性别、年龄、体重、血压、心率等各项基础资料比较无统计学差异($P>0.05$)。

2.3　各组患者各次观察指标变化

2.3.1　血清脂质检查　治疗前后血脂变化见表 2,图 1,图 2,与用药前相比,在各治疗组中用药后 4 周、8 周的主要观察指标(TC、LDL-C、AI)均较用药前显著下降($P<0.05$),其余观察指标(TG、HDL-C)与用药前相比均无明显改变($P>0.05$)。组间相比,用药前与用药后 4 周和 8 周的各项观察指标均无显著性差异($P>0.05$)。

表 2　辛伐他汀片对血脂水平(mmol/L)及 AI 的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前血脂水平	用药后 4 周 血脂水平	用药后 4 周 变化百分率/%	用药后 8 周 血脂水平	用药后 8 周 变化百分率/%
验证组($n=50$)					
TC($n=50$)	7.16±0.78	5.22±0.85*	-26.56	5.29±0.88*	-26.36
LDL-C($n=48$)	4.70±1.16	2.98±0.96*	-33.87	3.10±0.99*	-33.17
AI($n=48$)	4.34±2.16	2.65±1.23*	-31.85	3.26±3.82	-14.49
TG($n=50$)	2.15±1.37	1.93±1.44	-11.00	2.07±2.12	-6.68
HDL-C($n=48$)	1.52±0.49	1.52±0.40	2.11	1.47±0.45	1.79
对照组($n=48$)					
TC($n=48$)	7.29±0.98	5.21±0.96*($n=47$)	-29.39	5.31±1.02*	-28.3
LDL-C($n=47$)	4.89±0.91	3.15±0.99*($n=46$)	-36.75	3.26±1.01*	-35.51
AI($n=47$)	4.21±1.54	2.78±1.25*($n=46$)	-31.41	2.77±1.35*	-34.90
TG($n=48$)	2.09±0.98	1.72±0.92($n=47$)	-4.37	2.55±1.64	13.06
HDL-C($n=47$)	1.52±0.52	1.52±0.52($n=46$)	4.96	1.53±0.458	5.07
开放组($n=52$)					
TC($n=52$)	7.38±1.16	5.33±0.98*	-27.39	5.45±1.22*	-26.71
LDL-C($n=50$)	4.87±1.32	2.98±1.15*	-38.50	3.02±1.17*	-38.42
AI($n=51$)	4.72±2.89	2.93±1.70*	-33.54	2.80±1.57*	-34.81
TG($n=52$)	2.96±2.92	2.24±1.84	-14.93	2.49±2.98	-11.36
HDL-C($n=51$)	1.51±0.50	1.51±0.45	9.30	1.56±0.56	8.85

注:* 与用药前比较,$P<0.05$

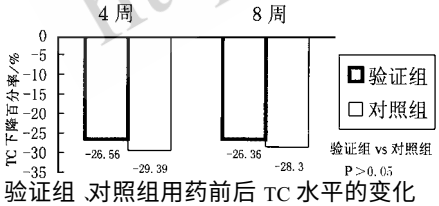

图 1　验证组、对照组用药前后 TC 水平的变化

2.3.2　其它实验室指标及 ECG 检查结果分析　验证组、对照组和开放组在用药前后 ALT、TBIL、AKP、CPK、BUN、Cr、Glu、WBC、RBC、PLT 等检验结果比较均无显著性差异($P>0.05$),见表 3。3 组用药前后尿常规、ECG 无明显改变。

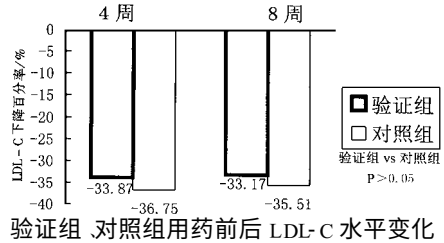

图 2　验证组、对照组用药前后 LDL-C 水平变化

2.4　疗效分析

各组调脂疗效见表 4。按卫生部心血管药物指导原则的标准,验证组降 TC4 周显效率 72.00%,总有效率 96.00%;8 周显效率 72.00%,总有效率 92.00%;对

表 3　各组用药前后化验指标变化

	验证组/ $n=50$		对照组/ $n=48$		开放组/ $n=52$	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
Hb(g/L)	135.31±17.28	134.60±13.37	133.58±17.76	131.75±16.24	132.5±12.7	132.44±15.98
RBC($\times10^{12}$/L)	4.39±0.60	4.35±0.44	4.37±0.54	4.39±0.74	4.29±0.44	4.25±0.51
PLT($\times10^{9}$/L)	163.08±63.37	151.60±46.77	162.33±47.19	171.29±56.27	172.19±52.14	166.50±57.72
WBC($\times10^{9}$/L)	5.98±1.46	5.79±1.38	5.93±1.65	6.01±1.37	6.39±1.82	6.29±1.84
ALT(IU/L)	21.01±10.46	20.49±10.78	24.53±18.49	22.87±14.06	18.66±11.15	21.55±12.89
TBIL(mmol/L)	12.11±3.84	11.69±3.83	12.01±4.44	13.49±5.90	11.41±4.30	12.13±3.99
BUN(mmol/L)	5.81±1.63	5.35±1.18	5.68±1.08	5.39±1.43	5.40±1.17	4.87±1.08
Cr(μmol/L)	81.69±16.19	80.00±13.32	82.16±17.57	84.13±16.58	81.59±12.87	85.59±15.00
Glu(mmol/L)	5.43±0.68	5.31±0.76	5.52±0.67	5.40±0.70	5.40±0.64	5.41±0.55
CPK(IU/L)	104.96±49.17	109.34±57.66	99.94±53.66	108.33±52.00	101.25±45.33	132.73±74.78

注:所有化验指标 3 组用药前后均无变化($P>0.05$)

照组降 TC4 周显效率 80.85%,总有效率 93.62%;8 周显效率 77.08%,总有效率 97.92%。验证组与对照组降 TC 疗效比较无统计学差异($P>0.05$)。开放组降 TC4 周显效率 82.69%,总有效率 96.15%;8 周显效率 75.00%,总有效率 82.69%。

表 4　各组辛伐他汀片调脂疗效分析

	组别	时间/周	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
TC	验证组	4	50	36	12	2	96.00
		8	50	36	10	4	92.00
	对照组	4	47	38	6	3	93.62
		8	48	37	10	1	97.92
TG	验证组	4	50	8	18	24	52.00
		8	50	8	14	28	44.00
	对照组	4	47	7	14	26	44.68
		8	48	9	19	20	58.33
HDL-C	验证组	4	48	9	7	32	33.33
		8	48	8	2	38	20.83
	对照组	4	46	11	6	29	36.96
		8	47	10	10	27	42.55
TC	开放组	4	52	43	7	2	96.15
		8	52	39	4	9	82.69
TG		4	52	14	15	23	55.77
		8	52	10	11	31	40.38
HDL-C		4	51	12	8	31	39.22
		8	51	12	11	28	45.10

注:各组降 TC 总有效率无显著性差异($P>0.05$)

2.5　不良反应分析(见表 5)

总不良反应发生率验证组与对照组间无统计学差异($P>0.05$)。肌痛是发生率最高的不良反应,所有肌痛患者 CPK 均未见异常升高,其中验证组有 1 例因肌痛、1 例因头胀共 2 例终止治疗;对照组有 2 例因肌痛合并关节痛、1 例因皮疹共 3 例终止治疗;开放组有 1 例因肌痛终止治疗。

3　讨　论

高水平的血清胆固醇是冠状动脉粥样硬化的主要诱因[3]。许多临床研究的结果表明降低胆固醇水平可

表 5　各组不良反应发生率比较($P > 0.05$)

	肌痛	关节痛	头胀	耳痛	皮疹	CPK 升高	ALT 升高	总发生率
验证组($n = 52$)	2	1	1				1	5(9.62 %)
对照组($n = 51$)	3	1	1	1	1			7(13.72 %)
开放组($n = 53$)	4				1	1		6(11.32 %)

以降低冠心病的发病率和死亡率。低脂饮食与药物治疗可以有效地降低血清总胆固醇水平与冠心病的发生。国外专家组最近提出:病人患冠心病的危险性决定其降血脂治疗的强度,具有冠心病高度危险性病人需要较为积极的治疗[4]。

3-甲基-3-羟基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂代表治疗高胆固醇血症的一大进展。辛伐他汀片是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,其可逆地部分抑制胆固醇合成的限速酶-HMG-CoA 还原酶,从而降低肝细胞本身的胆固醇合成以降低细胞内胆固醇水平;伴随细胞内胆固醇水平的下降,可引起肝脏 LDL 受体的代偿性增加,从而以肝脏内受体介导的方式从血浆摄入 LDL-胆固醇,因此,血浆总胆固醇和 LDL-胆固醇就会显著下降[5]。

诸多临床研究证明辛伐他汀是治疗原发性高胆固醇血症很有效的药物。其降低 TC 能力为 20 % ~ 30 %,降 LDL-C 能力为 30 % ~ 35 %[6]。

本试验结果显示国产辛伐他汀片验证组 4、8 周分别降低血清 TC26.56 %、26.36 %,LDL-C 33.87 %、33.17 %,与进口辛伐他汀片对照组比较无统计学差异($P > 0.05$),与文献报道的同剂量降胆固醇水平相符。验证组降 TC 总有效率 92.00 %,与对照组总有效率比较无统计学差异($P > 0.05$),两组均在服药 4 周后已显示明显的降 TC 作用。文献报道辛伐他汀还有轻度增高 HDL-C 及轻度降低 TG 作用,本研究未见明显改变,可能由于受试病例数有限之故。验证组和对照组治疗前后 HDL-C、TG 均无明显改善($P > 0.05$),验证组总不良反应发生率为 9.26 %,其中肌痛 2 例、关节痛 1 例,与对照组总不良反应发生率比较无统计学差异($P > 0.05$)。两药的安全性与文献报道一致。开放组的降脂疗效及药物安全性与验证组、对照组相似。3 组在服药期间血压、心率、心律、体重、心电图等无明显改变。两药对血红蛋白、红细胞、白细胞、血小板、尿常规、血总胆红素、谷丙转氨酶、血糖、肌酸磷酸激酶、碱性磷酸酶等均无明显影响。

国产辛伐他汀片与进口辛伐他汀片比较,疗效及安全性一致,是一种有效、耐受性良好的降胆固醇药物。

参考文献

1 普伐他汀临床研究协作组.普伐他汀与吉非贝齐治疗原发性高胆固醇血症的临床比较研究.中华心血管病杂志,1995,23(6):429.

2 中华人民共和国卫生部药政管理局.新药(西药)临床研究指导原则.1993:51.

3 Gotto AM, Rosa JC, Hunninghake D, *et al*. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. Circulation, 1990, 81: 1721.

4 Todd PA, Goa KL. Simvastatin: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential for hypercholesterolemid. Drugs, 1990, 40: 583.

5 Boccuzzi SJ, Keegan ME, Hirsh IJ, *et al*. Long-term experience with simvastatin. Drugs Invest, 1993, 5: 135.

6 编辑委员会血脂异常防治对策专题组.血脂异常防治建议.中华心血管病杂志,1997,25:169.

收稿日期:1998-06-23