

- 性位置性眩晕的复位治疗[J]. 中国临床研究, 2013, 26(9):931.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 良性阵发性位置性眩晕的诊断依据和疗效评估(2006年, 贵阳)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(3):163-164.
- [6] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 988-992.
- [7] 肖彬. 门诊手法复位结合药物治疗良性阵发性位置性眩晕的临床研究[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(2):235-236, 238.
- [8] 张素珍, 吴子明. 眩晕症的诊断与治疗[M]. 3版. 北京: 人民军医出版社, 2010:145.
- [9] 许翔, 刘庆杰, 田彦英. 联合手法复位治疗后半规管良性阵发性位置性眩晕疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(23):102-103.
- [10] 郭艳霞. 53例良性阵发性位置性眩晕诊疗体会[J]. 广州医药, 2014, 45(2):57-59.
- [11] Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, et al. Clinical practice guide- line: benign paroxysmal positional vertigo[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 139(5 Suppl 4):S47-S81.
- [12] Kim HA, Lee H. Autonomic dysfunction as a possible cause of residual dizziness after successful treatment in benign paroxysmal positional vertigo[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(3):608-614.
- [13] 赵建辉, 马芙蓉. 良性阵发性位置性眩晕临床治疗研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(6):358-360.
- [14] 张红伟. 耳石复位法治疗良性阵发性位置性眩晕疗效观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(19):2907-2908.
- [15] Ferrari S, Monzani D, Baraldi S, et al. Vertigo "in the pink": The impact of female gender on psychiatric- psychosomatic comorbidity in benign paroxysmal positional vertigo patients[J]. Psychosomatics, 2014, 55(3):280-288.
- [16] Goddard M, Zheng Y, Darlington CL, et al. Monoamine transporter and enzyme expression in the medial temporal lobe and frontal cortex following chronic bilateral vestibular loss[J]. Neurosci Lett, 2008, 437(2):107-110.

收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2014-12-28 编辑: 王国品

· 临床研究 ·

他汀类药物致转氨酶升高的老年不稳定型心绞痛的临床研究

代敏, 刘放, 杨瑞兰

昆明市第三人民医院内二科, 云南 昆明 650041

摘要: **目的** 探讨不同治疗方法对他汀类药物导致转氨酶升高的不稳定型心绞痛老年患者的临床疗效。**方法** 2006年6月至2013年12月收治的123例他汀类药物导致丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高的老年不稳定型心绞痛患者, 随机分为A、B、C 3组, 每组各41例。A组停用他汀类药物, B组继续使用他汀类药物, C组将他汀类药物改为血脂康胶囊治疗, 对比3组患者ALT恢复正常率、临床疗效以及心血管事件发生率。**结果** 治疗4周后ALT恢复正常率B组(70.7%)明显低于A组(92.7%)和C组(95.1%)(P 均 <0.05); 总有效率A组(75.6%)明显低于B组(95.1%)及C组(97.6%)(P 均 <0.05)。因心血管事件再次住院率A组(22.0%)明显高于B组(4.9%)与C组(2.4%)(P 均 <0.05); 心血管事件总发生率A组(26.8%)明显高于B组(7.3%)和C组(2.4%)(P 均 <0.05)。**结论** 他汀类药物在老年不稳定型心绞痛患者治疗中具有较为可靠的疗效, 但若发现转氨酶升高, 应停用并更换药物, 以调节血脂、保护血管内皮、稳定动脉粥样硬化斑块、降低心血管事件发生率。

关键词: 他汀类药物; 转氨酶; 不稳定型心绞痛

中图分类号: R 541.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)03-0315-03

他汀类药物主要包括辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀以及美伐他汀等天然化合物和阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀等人工合成化合物。这些药物在临床主要用于调节血脂, 同时对血管内皮功能起到一定改善作用。可通过增加血管内皮一氧化氮合酶的表达及活性起到抗炎作用, 既能使

动脉粥样斑块稳定, 防止血栓形成, 延缓动脉粥样硬化病情进展, 还能有效促进缺血组织的血管新生, 改善脑血管血供^[1-2]。药物说明书中一般注明常规剂量的他汀类药物导致转氨酶升高的几率较低, 但临床仍时有发生^[3]。为探讨不同治疗方法在他汀类药物导致丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高的老年不稳定型心绞痛患者中的临床效果, 笔者对123例患者的临床资料进行分析, 现将结果报告如下。

表 1 3 组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	TIMI	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	ALT(U/L)
A 组	41	25/16	64.2 ± 11.2	2.6 ± 1.4	6.2 ± 1.2	2.2 ± 0.6	75.4 ± 11.1
B 组	41	26/15	64.7 ± 11.7	2.7 ± 1.2	6.3 ± 1.1	2.1 ± 0.7	74.7 ± 10.9
C 组	41	27/14	64.4 ± 11.4	2.5 ± 1.4	6.4 ± 1.3	2.0 ± 0.4	75.6 ± 11.2

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院于 2006 年 6 月至 2013 年 12 月收治的老年不稳定型心绞痛患者 123 例,其中男性 78 例,女性 45 例;年龄 52 ~ 76 (64.5 ± 11.6) 岁。所有患者均符合中华医学会心血管病学会及中华心血管病杂志编辑委员会于 2000 年发布的《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》^[4] 中的诊断标准,且所有患者 TIMI 评分均在 0 ~ 4 分^[5],同时所有患者血脂异常均较为轻微。收治时均因他汀类药物治疗,导致 ALT 异常增高。除外肝脏疾病、酗酒、胰腺炎、胆管炎及其他药物导致的肝功能损伤,除外非肝源性转氨酶增高,除外同时合并胆红素升高患者。所有患者对本研究均知情同意,且签署知情同意书。将上述患者采用数字表法随机分为 A、B、C 3 组,每组 41 例。3 组患者在性别、年龄、TIMI 评分、血脂、ALT 等方面比较均无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 方法 所有患者均嘱低脂饮食,同时停止所有影响血脂的其他药物,给予 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、硝酸酯类药物以及肠溶阿司匹林等常规抗心绞痛治疗。A 组患者在上述基础上停用他汀类药物,B 组继续使用他汀类药物,C 组将他汀类药物改为血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司,国药准字:Z10950029)每次 2 粒(0.6 g),每日 2 次。上述治疗 3 个月,治疗期间每 2 周行 ALT 监测。若治疗过程中患者出现嗜睡、乏力不适、肝脏肿大及黄疸等症状体征,或出现无明显诱因的肌肉疼痛、肌肉无力同时伴有肌酸激酶(CK)的增高,则立即停止治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 观察项目 整个治疗过程中均密切监测 ALT 水平,统计 ALT 恢复正常时间及恢复正常率,心绞痛有效率,治疗后患者因心血管原因再次住院、非致死性心肌梗死发生率以及死亡发生率,并在 3 组之间进行对比分析。

1.3.2 心绞痛疗效判断标准 (1)用药后患者心绞痛发作频率无明显改变,硝酸甘油用量减少 < 50% 为无效;(2)用药后患者心绞痛发作频率较前降低 50% ~ 80%,硝酸甘油用量减少 50% ~ 80% 为有效;(3)用药后患者心绞痛完全或基本消失,硝酸甘油用量减少 > 80% 为显效^[6]。总有效率 = (显效 + 有

效)/总例数 × 100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组均数比较采用方差分析,率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组患者治疗过程中均未出现嗜睡、乏力不适、肝脏肿大及黄疸等症状体征,未出现无明显诱因的肌肉疼痛、肌肉无力及 CK 增高。所有患者均获得密切随访,无失访病例。

2.1 3 组患者 ALT 恢复正常率比较 B 组患者在治疗 4 周时 ALT 恢复正常率明显低于 A、C 两组(P 均 < 0.05);而 3 组患者在治疗 8 周及 12 周时 ALT 恢复正常率均达 100.0%,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 3 组患者心绞痛控制疗效比较 经治疗,心绞痛控制总有效率 A 组患者明显低于 B、C 组患者(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.3 组患者心血管事件发生率比较 上述治疗过程中,A 组患者再次住院率及心血管事件总发生率明显高于 B、C 两组(P 均 < 0.05)。见表 4。

表 2 3 组患者 ALT 恢复正常率比较 [$n = 41$,例(%)]

组别	ALT 恢复正常		
	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
A 组	38(92.7)*	41(100.0)	41(100.0)
B 组	29(70.7)	41(100.0)	41(100.0)
C 组	39(95.1)*	41(100.0)	41(100.0)

注:与 B 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 3 组患者心绞痛疗效比较 [$n = 41$,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
A 组	20(48.8)	11(26.8)	10(24.4)	31(75.6)
B 组	24(58.5)	15(36.6)	2(4.9)	39(95.1)*
C 组	25(61.0)	15(36.6)	1(2.4)	40(97.6)*

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 3 组患者心血管事件发生率比较 [$n = 41$,例(%)]

组别	非致死性	因冠心	再次住院	总发生率
	心肌梗死	病死亡		
A 组	2(4.9)	0	9(22.0)	11(26.8)
B 组	1(2.4)	0	2(4.9)*	3(7.3)*
C 组	0(0.0)	0	1(2.4)*	1(2.4)*

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

他汀类药物属羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的抑制剂,能够对内源性胆固醇合成的限速酶还原酶进行竞争性抑制,从而阻断细胞内的羟甲戊酸代谢途径,达到降低胆固醇合成的目的,反馈性刺激细胞膜表面低密度脂蛋白受体数量增加,且增强其活性,进一步加速胆固醇清除,降低胆固醇水平,起到调节血脂的作用^[6-8]。这一类药物不仅能有效调节血脂代谢,对血管内皮功能的改善以及内皮一氧化氮合酶的表达和活性增加也具有重要作用,另外还具有抗炎、稳定动脉粥样硬化斑块、抗血栓形成等功能^[9]。有研究称,该类药物能有效降低轻度的血脂增高,并降低脑卒中的风险。该类药物的常见不良反应为轻度胃肠道反应、头痛等^[7],经过长期的临床观察发现,转氨酶升高也时有发生。

根据相关研究,他汀类药物导致患者转氨酶升高可能与下列因素有关^[10-12]:(1) 该类药物能作用于线粒体能量合成的相关环节,导致甲羟戊酸盐的缺乏,从而造成辅酶 Q10 的合成障碍,导致细胞能量不足而死亡;(2) 该类药物可造成细胞内钙浓度增高,导致细胞死亡;(3) 能减少异戊二烯及法尼醇等某些蛋白质必须物质的合成;(4) 胆固醇合成减少而清除增加,造成细胞膜通透性及稳定性降低。既然他汀类药物能导致患者转氨酶的升高,造成一定的肝脏损伤,那么应该如何对心血管疾病患者进行血脂调节治疗?为探讨因他汀类药物的应用导致转氨酶升高的老年不稳定型心绞痛患者的治疗,笔者对 123 例患者分别采用不同方案进行治疗,结果显示,B 组患者于治疗 4 周时 ALT 恢复正常,明显低于 A、C 两组;而 3 组患者在治疗 8、12 周时 ALT 恢复正常,均达 100.0%。A 组总有效率为 75.6%,明显低于 B 组的 95.1% 及 C 组的 97.6%。A 组因心血管事件再次住院率为 22.0% 明显高于 B 组的 4.9% 与 C 组的 2.4%;A 组心血管事件总发生率为 26.8%,明显高于 B 组的 7.3% 和 C 组的 2.4%。上述结果显示,继续使用他汀类药物患者在 4 周时 ALT 恢复正常率低于停用他汀类药物患者及更换药物患者,而停用他汀类药物患者的总有效率明显低于继续使用他汀类药物及更换为血脂康胶囊的患者,心血管事件发生率明显高于继续使用他汀类药物及更换为血脂康胶囊的患者。由此证明他汀类药物对于血脂的调节作用是肯定的,对于老年不稳定型心绞痛患者的治疗效果也较为可靠,但由于可导致转氨酶的增高,造成肝功能的损伤,故在应用过程中应对转氨酶进行监测^[13],一

旦发现转氨酶升高,即应考虑更换其他药物,如血脂康胶囊。血脂康胶囊属中成药制剂,对血脂的调节、血管内皮功能的保护以及血管内粥样硬化斑块的稳定均具有积极作用。相关研究也已经指出该药物的有效性与安全性^[14-15]。

综上所述,他汀类药物在老年不稳定型心绞痛患者治疗中具有较为可靠的疗效,但应监测转氨酶水平,若发现转氨酶升高,应停用该类药物治疗,并改用血脂康胶囊进行治疗,以达到调节血脂、保护血管内皮、稳定动脉粥样硬化斑块、降低心血管事件发生率的目的。

参考文献

- [1] 赵心彬,倪敏,陶霞. 他汀类药物多效药理作用及其机制研究进展[J]. 药学实践杂志,2013,31(1):19-21.
- [2] 郭枫. 他汀类药物治疗心血管疾病非脂作用研究进展[J]. 中国药物经济学,2014,9(6):286-287.
- [3] 桂莹晶,汤圣兴. 他汀类药物不良反应的研究进展[J]. 国际老年医学杂志,2014,35(3):130-133.
- [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. 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):409-412.
- [5] 钱伟,赵福海,史大卓,等. 不稳定型心绞痛 TIMI 危险分层与中医血瘀证相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(8):1042-1045.
- [6] 肖侃,李世煌,刘向儒,等. 曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效分析[J]. 中国医药指南,2013,11(30):104-105.
- [7] 赵维,张弦. 2010-2012 年解放军 305 医院他汀类降血脂药使用分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(4):351-353.
- [8] 张宜凡,虞心红. 调血脂药阿托伐他汀钙的合成研究进展[J]. 中国药业,2010,19(21):4-6.
- [9] 吕彩萍. 他汀类药物的临床应用进展[J]. 中国心血管病研究,2014,12(8):748-752.
- [10] Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver[J]. Hepatology,2005,41(4):690-695.
- [11] 衣淑珍. 辛伐他汀相关肌酸激酶升高和肝功能异常[J]. 药物不良反应杂志,2012,14(1):42-43.
- [12] 王一扬,高振英. 辛伐他汀与血清转氨酶升高的关系[J]. 中国当代医药,2011,18(34):65-66.
- [13] 裴斐,陈超,郭代红. 阿托伐他汀致转氨酶异常升高的主动监测研究[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(1):31-33.
- [14] Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction[J]. Am J Cardiol,2008,101(12):1689-1693.
- [15] 于冬妮,孙明晓,蒋蕾,等. 辛伐他汀和血脂康对新发老年 2 型糖尿病患者的调脂效果和安全性分析[J]. 中华老年医学杂志,2013,32(3):267-270.