

不同剂量辛伐他汀联合非诺贝特治疗2型糖尿病合并高脂血症的临床疗效

王秀梅¹, 谷雪梅²

1. 天津市第五中心医院 药剂科, 天津 300450

2. 温州医科大学附属第一医院 内分泌科, 浙江 温州 325000

摘要: **目的** 考察不同剂量辛伐他汀联合非诺贝特胶囊治疗2型糖尿病合并高脂血症的临床疗效及安全性。**方法** 天津市第五中心医院2010年6月—2014年4月收治的2型糖尿病合并高脂血症患者110例, 随机分为高剂量组和低剂量组, 每组55例。两组患者均口服非诺贝特胶囊, 1粒/次, 3次/d。高剂量组口服辛伐他汀片40 mg/次, 1次/d; 低剂量组口服辛伐他汀片20 mg/次, 1次/d。两组均连续治疗8周。比较两组患者的血脂水平、血液安全指标和不良反应发生率。**结果** 治疗后, 两组患者血脂水平均得到显著改善, 其中, 总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较治疗前显著降低, 且高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 高剂量组患者的丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、血尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)均较治疗前显著升高, 而低剂量组BUN较治疗前降低, Cr较治疗前升高, 同组治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 低剂量组ALT、BUN、Cr水平低于高剂量组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 、 0.01)。高、低剂量组不良反应发生率分别为9.09%、7.27%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 低剂量辛伐他汀联合非诺贝特治疗2型糖尿病合并高脂血症具有较好的临床疗效, 可较好地控制患者血脂水平, 并降低患者肾脏代谢负担和不良反应发生率。

关键词: 辛伐他汀片; 非诺贝特胶囊; 2型糖尿病; 高脂血症

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)11-1249-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.014

Clinical efficacy of simvastatin with different doses combined with fenofibrate in treatment of type 2 diabetes complicated with hyperlipidemia

WANG Xiu-mei¹, GU Xue-mei²

1. Department of Pharmacy, The Fifth Center Hospital Tianjin, Tianjin 300450, China

2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of simvastatin with different doses combined with fenofibrate in treatment of type 2 diabetes complicated with hyperlipidemia. **Methods** Patients with type 2 diabetes complicated with hyperlipidemia from June 2010 to April 2014 (110 cases) were randomly divided into high dose and low dose groups ($n = 55$). Patients in two groups were *po* administered with Fenofibrate Capsules, 1 grain/time, three times daily. Patients in high dose group were *po* administered with Simvastatin Tablets, 40 mg/time, once daily, while patients in low dose group were *po* administered with Simvastatin Tablets, 20 mg/time, once daily. The patients in the two groups were treated for 8 weeks. The levels of blood lipid, indexes of blood safety and incidence of adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, levels of blood lipid in two groups were improved significantly, and TC, TG, and LDL-C were significantly reduced, while HDL-C was significantly higher, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.05$). After treatment, ALT, BUN, and Cr of high dose group were significantly higher, while BUN of low dose group was lower and Cr was higher, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.05$). After treatment, ALT, BUN, and Cr in low dose group were lower than those in the high dose group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$, 0.01). Incidence of adverse reactions in high and low dose group were 9.09% and 7.27%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Low dose of simvastatin combined with fenofibrate has a good clinical effect in treatment of type 2

收稿日期: 2014-07-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81000356)

作者简介: 王秀梅(1974—), 女, 主管药师。Tel: 13821804001 E-mail: wangxiumei115@126.com

diabetes complicated with hyperlipidemia, and can be better control levels of blood lipid, which can reduce the metabolism burden of kidney and the incidence of adverse reactions.

Key words: Simvastatin Tablets; Fenofibrate Capsules; type 2 diabetes; hyperlipidemia

糖尿病高脂血症是一种常见的糖尿病并发症,其发病原因是由糖尿病引起的脂质代谢出现异常,导致患者血浆内脂质水平超标,高脂血症是诱发脑梗死等心脑血管疾病的独立危险因子^[1]。随着我国人口老龄化程度的加剧和糖尿病人数的增加,糖尿病高脂血症的发病率也逐年上升。对于糖尿病高脂血症的治疗主要包括控制血糖和积极有效的降脂、调脂^[2]。辛伐他汀是一种他汀类药物,通过抑制内源性胆固醇的合成,发挥降脂作用,然而其用药剂量目前尚无统一标准,有研究者报道了高剂量辛伐他汀在降血脂中的运用效果优于低剂量组,然而其不良反应较为严重^[3]。俞小韵等^[4]证实小剂量辛伐他汀在高脂血症的维持治疗中具有一定的效果。非诺贝特可以抑制极低密度脂蛋白和三酰甘油的生成,发挥降脂作用,已有研究证实其与他汀类药物联用具有良好的作用效果^[5]。因此,通过非诺贝特联合辛伐他汀,两药共同作用以减少辛伐他汀的用量,降低其不良反应的发生。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取天津市第五中心医院 2010 年 6 月—2014 年 4 月收治的 2 型糖尿病合并高脂血症患者 110 例,其中男 60 例,女 50 例;年龄分布为 25~85 岁,平均年龄(65.2 ± 12.4)岁;病程为 1~10 年,平均为(5.2 ± 3.5)年。所有患者均根据世界卫生组织报告的糖尿病诊断标准^[6]和中华心血管病学会公布的《血脂异常防治建议》^[7]诊断标准进行确诊。所有患者均在自愿的情况下签署治疗知情同意书。

排除标准:严重肝、肾及甲状腺功能障碍患者;合并急性心血管疾病患者;对辛伐他汀及非诺贝特过敏的患者;孕妇及哺乳期妇女;精神病患者;近 3 个月内有酸中毒、糖尿病酮症酸中毒的患者。

1.2 药物

辛伐他汀片由杭州默沙东制药有限公司生产,规格 40 mg/片,产品批号 20100406;非诺贝特胶囊由利博福尼生产,规格 200 mg/片,产品批号 20100320。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为高剂量组和低剂量组,每

组各 55 例。其中,高剂量组男 32 例,女 23 例,平均年龄(64.8 ± 12.2)岁,平均病程(5.0 ± 3.7)年。低剂量组男 28 例,女 27 例,平均年龄(66.2 ± 12.6)岁,平均病程(5.4 ± 3.2)年。两组患者在性别组成、年龄、病程等一般资料方面差异均无统计学意义,具有可比性。

入院后,两组患者均给予健康教育并严格控制饮食(低脂、低糖饮食),且两组患者均口服非诺贝特胶囊,1 粒/次,3 次/d。高剂量组口服辛伐他汀片 40 mg/次,1 次/d。低剂量组口服辛伐他汀片 20 mg/次,1 次/d。若患者合并高血压或冠心病则继续给予同剂量的原用药物。两组均连续治疗 8 周。

1.4 观察指标

检测两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等血脂水平,分析两组患者治疗前后白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、血尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)等血液安全指标。观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、腹痛、腹胀等不良反应发生。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 17.2 统计软件处理相关数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验;计数资料应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血脂水平比较

治疗后,两组患者血脂水平均得到显著改善,其中,TC、TG、LDL-C 较治疗前显著降低,且 HDL-C 较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血液安全指标比较

治疗后,高剂量组患者的 ALT、BUN、Cr 均较治疗前显著升高,而低剂量组 BUN 较治疗前降低,Cr 较治疗前升高,同组治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,低剂量组 ALT、BUN、Cr 水平低于高剂量组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 、 0.01),见表 2。

表 1 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)Table 1 Comparison on levels of blood lipid between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

组别	TC/(mmol·L ⁻¹)		TG/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量	6.7±0.7	4.0±0.4*	2.5±0.6	1.7±0.4*	1.2±0.6	1.5±0.5*	4.2±0.8	2.3±0.6*
低剂量	6.6±0.7	4.1±0.5*	2.6±0.5	1.8±0.6*	1.1±0.7	1.5±0.5*	4.1±0.7	2.4±0.4*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs same group before treatment表 2 两组血液安全指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)Table 2 Comparison on indexes of blood safety between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

组别	ALB/(g·L ⁻¹)		ALT/(U·L ⁻¹)		BUN/(mmol·L ⁻¹)		Cr/(μmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量	42.1±2.5	43.0±3.2	25.3±9.6	29.5±7.3*	5.6±1.1	6.3±0.8*	84.5±12.4	101.4±8.5*
低剂量	42.4±2.7	43.5±3.5	26.7±9.5	26.4±8.6 [▲]	5.5±1.0	5.2±0.7* ^{▲▲}	82.7±11.8	88.5±8.4* ^{▲▲}

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与高剂量组治疗后比较: [▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$ * $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$ vs combined treatment group in the same time of treatment

2.3 两组不良反应比较

两组患者均未发生严重不良反应,其中高剂量组发生恶心 5 例,腹痛 3 例,胃胀 4 例,不良反应发生率为 9.09%,低剂量组发生恶心 2 例,腹痛 1 例,胃胀 1 例,不良反应发生率为 7.27%,两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

随着糖尿病患者逐年增加和人们生活习惯的改变,糖尿病高脂血症的发病率也在逐年增加^[8]。血脂过高会导致动脉粥样硬化进程加快和血管及其他脏器的进行性损伤,因此血脂水平高于健康标准是心脑血管疾病发生的独立危险因素^[9]。对于糖尿病性高脂血症的治疗主要包括控制血糖和降低血脂。辛伐他汀是临床上常用的降脂药物,通过竞争性地抑制胆固醇合成酶的活性而降低机体胆固醇水平,从而达到治疗目的^[10]。然而低剂量辛伐他汀临床运用效果较差,而高剂量的辛伐他汀则有可能引起外周神经病变、贫血甚至横纹肌溶解^[11]。非诺贝特是一种氯贝丁酸衍生物类的血脂调节药物,已有研究证实其单药运用于控制血脂具有良好的效果^[12]。

研究证实,两组患者治疗后的血脂水平均显著低于治疗前,提示两种治疗方案均可显著改善糖尿病性高脂血症患者的血脂水平,然而通过组间比较可知,高剂量组和低剂量组患者治疗后的血脂水平无统计学差异,提示低剂量辛伐他汀与高剂量辛伐他汀的血脂控制水平相仿。该结果与已有报道结果相

反^[13],其原因可能是在本研究中加用了非诺贝特,两药联合应用发挥了更好的调脂作用,使得辛伐他汀在较小剂量中也可以发挥较好的效果。同时,研究证实运用低剂量辛伐他汀治疗患者的血液安全指标均显著优于高剂量组,提示高剂量的辛伐他汀治疗对患者的肾脏代谢负担较重。而两组患者不良反应发生率的比较可知,虽然两组患者均未出现需要停止治疗的严重不良反应,然而高剂量组患者发生恶心、呕吐等不良反应的例数显著多于低剂量组,提示低剂量辛伐他汀较高剂量更为安全。

综上所述,低剂量辛伐他汀联合非诺贝特治疗 2 型糖尿病合并高脂血症具有较好的临床疗效,可较好的控制患者血脂水平,并降低患者肾脏代谢负担和不良反应发生率。

参考文献

- [1] 孙吉叶,蔡旭东,康秀娟,等. 治疗高脂血症的新药研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 435-441.
- [2] Fazio S, Guyton J R, Polis A B, et al. Long-term safety and efficacy of triple combination ezetimibe/simvastatin plus extended-release niacin in patients with hyperlipidemia [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(4): 487-494.
- [3] Pesaro A E P, Serrano Jr C V, Fernandes J L, et al. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 158(3): 400-404.
- [4] 俞小韵,陈锐,阮长武. 低剂量辛伐他汀维持治疗高脂血症的疗效观察 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(2):

- 127-129.
- [5] Filippatos T D, Elisaf M S. Fenofibrate plus simvastatin (fixed-dose combination) for the treatment of dyslipidaemia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(12): 1945-1958.
- [6] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [7] 方 圻, 王钟林, 宁田海, 等. 血脂异常防治建议 [J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 169-175.
- [8] Ikramuddin S, Korner J, Lee W J, *et al.* Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(21): 2240-2249.
- [9] Allen N B, Diez-Roux A, Liu K, *et al.* Association of health professional shortage areas and cardiovascular risk factor prevalence, awareness, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4(5): 565-572.
- [10] Owens A P, Byrnes J R, Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(3): 95-98.
- [11] Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(4): 285-287.
- [12] Davis T M E, Ting R, Best J D, *et al.* Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(2): 280-290.
- [13] 叶子思, 黄正有, 戴德栋. 不同剂量辛伐他汀治疗老年高血压合并高脂血症的临床疗效及安全性探讨 [J]. 当代医学, 2012, 17(34): 133-135.