

老年女性首发缺血性脑卒中 117 例瑞舒伐他汀 治疗效果及安全性分析

杨红燕

【摘要】 目的 观察老年女性首发缺血性脑卒中患者应用瑞舒伐他汀的疗效与安全性。**方法** 纳入符合入选标准且年龄 ≥ 60 岁首发缺血性脑卒中患者 234 例,按性别分为两组:男性组 117 例,女性组 117 例。比较两组治疗前及治疗(14 \pm 3)d 后的血脂水平、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及肌酸激酶(CK);计算两组血脂达标率,评估两组相关不良反应情况。**结果** 入院期间两组患者治疗(14 \pm 3)d 后, TG、TC、LDL-C、非 HDL-C 水平与治疗前比较均明显下降($P < 0.01$)。治疗前后 LDL-C 水平,男性组分别为(2.93 \pm 0.78)和(1.46 \pm 0.54) mmol/L,女性组分别为(3.11 \pm 0.77)和(1.64 \pm 0.63) mmol/L($P < 0.01$);治疗后 LDL-C 达标率,男性组 98 例(83.7%),女性组 95 例(81.2%),两组患者 LDL-C 达标率差异无统计学意义($P > 0.05$)。男性组 2 例(1.71%)ALT 升高,测得值分别为 63 U/L 和 110 U/L;女性组 4 例(3.42%)患者出现 ALT 升高,测得值范围 50~119 U/L,无超过正常上限 3 倍者。女性组 2 例(1.71%)CK 升高分别为 274 U/L 和 298 U/L,年龄均 > 80 岁;两组均无 CK 升高超过正常上限 5 倍者。**结论** 老年女性缺血性脑卒中患者应用小剂量或常规剂量的瑞舒伐他汀降脂治疗安全有效。

【关键词】 缺血性脑卒中; 瑞舒伐他汀; 安全性; 老年患者; 女性

脑卒中是目前对人类健康影响最大的疾患之一,其致残率、致死率一直高居疾病谱的榜首。绝经后随着雌性激素水平的下降,女性面临与男性同样的血管粥样硬化风险。老年女性一旦发生缺血性脑卒中,卒中后并发症更为多见^[1],神经功能损害也更为严重,导致机体功能恢复差^[2-3],对疾病危害很大。他汀类药物治疗是缺血性脑卒中二级预防的主要措施之一^[4],其疗效也得到广泛认可^[5-6]。由于他汀类药物存在副作用,限制了其广泛的应用。使用他汀类药物产生副作用的高危因素很多,其中包括年龄(老年,尤其是 > 80 岁)、性别(女性)及种族(亚裔)^[7]。目前针对老年女性缺血性脑卒中人群使用他汀类药物治疗的疗效及安全性的研究报道不多。2013 年 6 月至 2015 年 12 月,笔者选择江苏海门市人民医院神经内科首发急性缺血性脑卒中住院患者,并经筛查后符合入选标准,按性别分为女性组(研究组)和男性组(对照组)进行研究比较,旨在探讨老年女性缺血性脑卒中患者他汀类药物治疗的效果及安全性。

资料与方法

1. 研究对象:(1)入选标准:①年龄 ≥ 60 岁;②发病 14d 以内;③符合中华医学会神经病学分会 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[8];④经颅脑计

算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)等检查证实;⑤所有患者治疗前 2 周内未服用调脂药物。(2)排除标准:①无症状性卒中;②复发性卒中;③既往有脑出血病史;④合并甲状腺功能减退、肾病综合征、肝功能异常、严重肾功能不全、恶性肿瘤、血液病。

2. 方法:(1)基线资料收集:所有入选患者均通过询问病史、神经系统查体及结合影像学检查,明确缺血性脑卒中诊断,依据性别分成男女两组。分析患者性别、年龄、体重指数(BMI)等一般资料;既往病史:冠心病、高血压、糖尿病、血脂异常史;吸烟及饮酒史(吸烟定义为每天吸卷烟 1 支以上,连续 1 年以上者;饮酒定义为每周饮用白酒超过 500 ml(男性),350 ml(女性),持续 5 年以上。记录入院时化验的血脂各项指标:甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)、非 HDL-C 水平(TC 与 HDL-C 差值)。(2)治疗方法:所有患者均规律使用瑞舒伐他汀(阿斯利康有限公司,商品名:可定)。瑞舒伐他汀小剂量为 5 mg;常规剂量为 10 mg。规律使用他汀药物定义为连续服用 ≥ 10 d。患者入院后(14 \pm 3)d 抽取空腹静脉血检测血脂及肝酶等各项指标。依据《他汀类药物防治缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作专家共识》,LDL-C 达标定义为与入院前实验室检查相比,LDL-C 下降 $\geq 50\%$ 或 LDL-C 水平 < 1.8 mmol/L^[4]。(3)评估药物

不良反应:①一般不良事件:指变态反应、皮疹等;②孤立性肝酶升高:轻度增高指患者入院(14±3)d 测得转氨酶值在 1~3 倍正常值上限之内,显著升高指转氨酶大于 3 倍正常值上限^[9-10];③肌酸激酶增高:患者入院(14±3)d 测得 CK 值>194.0 U/L;④肌肉不良反应:服用他汀类药物后出现骨骼肌疼痛或压痛、关节疼痛等症状。包括肌痛(不伴 CK 升高)、肌炎(伴有 CK 升高)、横纹肌溶解症(CK 值大于 10 倍正常值,出现肌红蛋白尿和血肌酐升高)^[11]。

3. 统计学方法:应用 SPSS 15.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较:缺血性脑卒中 234 例中,男性组 117 例,平均年龄(67.59±4.17)岁;女性组 117 例,平均年龄(68.47±3.18)岁。两组患者年龄、高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组吸烟、饮酒发生率比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2. 两组患者治疗前后血脂水平比较:两组患者药物治疗(14±3)d 后复查血脂指标, TG、TC、LDL-C 及非 HDL-C 均明显下降,差异均有统计学意义($P<0.01$)。两组治疗前后 HDL-C 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

3. 两组患者治疗后血脂达标率比较:两组治疗后 LDL-C 达标率,男性组 98 例(83.7%),女性组 95 例(81.2%),差异无统计学意义($P>0.05$)。使用瑞舒伐他汀日剂量,男性组平均为(8.7±2.6)mg,女性组平均为(8.4±2.4)mg,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

4. 两组治疗后不良反应比较:治疗(14±3)d 后,男性组 2 例(1.71%)患者出现 ALT 升高,测得值分别为 63 U/L 和 110 U/L。女性组 4 例(3.42%)患者出现 ALT 升高,测得值范围为 50~119 U/L,无超过正常上限 3 倍者。女性组 2 例(1.71%)患者出现 CK 升高,分别为 274 U/L 和 298 U/L,年龄均>80 岁,两组均无 CK 升高超过正常上限 5 倍者。

5. 两组不同年龄患者用药情况:<80 岁与≥80 岁患者的用药剂量差异有统计学意义($P<0.01$),两组≥80 岁患者的用药剂量差异有统计学意义($\chi^2 = 4.74, P<0.05$)。见表 3。

讨 论

在世界范围内心血管疾病仍是女性的首位死

因。我国的情况更不容乐观,我国女性心血管疾病患病率和病死率都明显增加,尤其是女性脑卒中患病率的增长将会更加迅速;预测 2050 年女性脑卒中病死率将比男性增加 30%^[12]。在我国约有 700 万脑血管病患者,其中 70%为缺血性脑卒中^[8]。过去 10 年里,大量证据阐明他汀类药物能很好改善缺血性脑卒中患者预后,以他汀类药物为基石强调降低血浆 LDL-C 水平的治疗已经成为当前缺血性脑卒中二级预防最重要的临床策略。

虽然他汀类药物总体是比较安全的,但他汀类药物的部分不良反应,可能存在性别差异,如女性较男性可能更容易出现他汀类药物相关的肌肉不良反应^[13]。欧洲动脉粥样硬化协会(EAS)《他汀相关肌肉症状专家共识》指出,高龄、女性、体型瘦小及亚裔患者在接受他汀治疗时发生肌肉不良反应的风险增高。关于他汀类药物的临床研究中,纳入的女性人群比例偏低和很多临床试验并没有专门针对性别的差异分析等原因,导致在老年女性他汀类药物应用较男性低约 20%^[19]。本研究对本院收治的老年女性首发的缺血性脑卒中患者,应用他汀药物治疗的疗效及安全性进行分析,以便于更好地指导他汀类药物在老年女性缺血性脑卒中患者的临床应用。

缺血性脑卒中现已明确的危险因素有年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟和饮酒。女性在绝经前由于受雌激素保护,较少发生心脑血管病。绝经前高血压发病率明显低于男性,绝经后高血压发病率比绝经前高 2 倍^[14]。

JUPITER 研究是对心血管疾病一级预防的研究,对年龄≥70 岁老年组的分析表明,老年患者应用瑞舒伐他汀与 70 岁以下人群相比获益更明显。本研究选择服用瑞舒伐他汀的老年患者。结果显示患者入院(14±3)d 后复查血脂相关指标, LDL-C 水平在男性组和女性组均较入院基线水平明显下降,两组 LDL-C 达标率差异无统计学意义($P>0.05$)。LDL-C 达标,使用瑞舒伐他汀日剂量,男性组平均为(8.7±2.6)mg,女性组平均为(8.4±2.4)mg,与陈亚红等的报道相一致^[15]。中国人群基础 LDL-C 水平偏低,多数在 3.4 mmol/L 以下。因此无需像欧美国家那样应用强化剂量的他汀。对于老年女性患者他汀类药物安全性的研究,老年女性组住院期间接受他汀治疗后孤立性肝酶轻度升高比例与男性组相比,尽管未得出显著性差异,但已有升高趋势。根据以往研究报道,使用他汀类药物引起的孤立性肝酶升高并不等同于肝功能损害,老年女性组 CK 升高 2 例均>80 岁,两组未见 CK 升高超过正常上限 5 倍者。提示>80 岁女性患者应用他汀需要更加关注不良反

表 1 不同性别首发缺血性脑卒中患者既往病史、个人史比较($\bar{x}\pm s, n$)

组别	例数	年龄(岁)	高血压	糖尿病	冠心病	血脂异常	吸烟	饮酒
男性组	117	67.59±4.17	94	27	12	47	86	74
女性组	117	69.58±3.12	91	33	17	44	15	5
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

表 2 两组患者治疗前及治疗(14±3)d 后血脂水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)

组别	TG	TC	LDL-C	非 HDL-C	HDL-C
男性组($n=117$)					
治疗前	1.63±0.77	4.67±0.91	2.93±0.78	3.62±0.89	1.06±0.29
治疗后	1.47±0.71*	3.65±0.65*	1.46±0.54*	2.60±0.70*	1.04±0.29
女性组($n=117$)					
治疗前	1.56±0.84	4.96±0.96	3.11±0.77	3.82±0.86	1.13±0.34
治疗后	1.34±0.83*	3.81±0.84*	1.54±0.63*	2.75±0.75*	1.07±0.27

注: * 与本组治疗前比较, $P<0.05$

表 3 两组不同年龄患者用药剂量比较 $n(\%)$

组别	5 mg/d	10 mg/d	χ^2 值
男性组($n=117$)			
<80 岁($n=92$)	16(17.4)	76(82.6)	10.12
≥80 岁($n=25$)	12(48.0)	13(52.0)	
女性组($n=117$)			
<80 岁($n=82$)	17(20.7)	65(79.3)	27.40
≥80 岁($n=35$)	25(71.4)	10(28.6)	

注: * 与 ≥80 岁男性组比较, $P<0.05$

应情况。对他汀治疗剂量研究发现, ≥80 岁的女性组低剂量使用比例高, 可能是主管医师考虑到年龄、性别及潜在不良反应风险, 而给予小剂量。

本研究显示小剂量和(或)常规剂量的瑞舒伐他汀对老年女性缺血性脑卒中患者的疗效显著, 总体安全性良好。但由于老年女性的生理特点, 肝肾功能减退, 合并疾病多, 常联用多种药物, 易于发生药物不良反应。因此在应用他汀药物过程中, 应注意监测 CK、ALT 等, 及时发现并处理不良反应。

本研究的不足之处在于研究样本量少, 研究人群为单中心, 具有一定的局限性。药物使用方面局限于瑞舒伐他汀, 不能代表其他类型的他汀药物。老年女性患者往往伴有糖尿病、冠心病、高血压等基础疾病, 临床用药复杂多元, 本研究只关注他汀类药物的使用, 未能排除其他药物使用的混杂因素。

参 考 文 献

[1] Indredavik B, Rohwedr G, Wa alsund E, et al. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service[J]. Stroke, 2008, 39:414-420.
 [2] Turaj W, Slowik A, Wnuk M, et al. Gender-related differences in diagnostic evaluation and outcome of ischemic stroke in Poland [J]. Stroke, 2009, 40:980-982.

[3] Oh ms, Yu KH, roh JK, et al. Gender differences in the mortality and outcome of stroke patients in Korea [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28:427-434.
 [4] 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识组. 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2003, 8:565-575.
 [5] Ni CD, asplund K, Asberg S, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials [J]. Stroke, 2013, 44: 448-456.
 [6] Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis [J]. Stroke, 2004, 35:2902-2909.
 [7] Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Cardiology patient page. Statin intolerance [J]. Circulation, 2015, 131(13): e389-e391.
 [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43:146-153.
 [9] Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing [J]. J Hepatol, 2012, 56:314-380.
 [10] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotypic standardization in drug-induced liver injury [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89:806-815.
 [11] 国家卫生和计划生育委员会. 2014 中国卫生和计划生育统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014.
 [12] 毕齐, 张维君. 重视女性性脑血管疾病 [J]. 中国卒中杂志, 2010, 3:179-180.
 [13] Kim ES, men V. Status of women in cardiovascular clinical trials [J]. Arterioscler Vasc Biol, 2009, 29(3): 279-283.
 [14] Ovbiagele B, Saver JL, Bang H, et al. Statin treatment and adherence to national cholesterol guidelines after ischemic stroke [J]. Neurology, 2006, 66:1164-1170.
 [15] 陈亚红, 江成功, 刘梅林, 等. 老年患者应用不同类型他汀的疗效及安全性分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 11:910-915.

(收稿日期: 2016-09-28)

(本文编辑: 孙要武)