论著

心绞痛患者应用辛伐他汀治疗的依从性研究

骆雷鸣 范利 刘静 刘煜 张明华 刘国树（中国人民解放军总医院，北京 100853）

摘要 背景：他汀类药物在冠心病一、二级预防中的作用已经得到了广泛认同，通过其降脂和非降脂作用，可显著改善不同胆固醇水平个体的预后。他汀类的收益依赖于药物的长期不间断治疗。目的：通过对平均胆固醇水平不稳定性心绞痛患者辛伐他汀治疗依从性及影响因素调查，分析治疗依从性的现状及相关因素，为提高药物的干预率提供依据。方法：选择平均胆固醇水平不稳定性心绞痛患者，口服辛伐他汀作为二级预防手段，随访药物治疗的依从情况、药物不良反应，分析不依从治疗的原因。结果：辛伐他汀治疗3、6、18个月的依从性分别是68.9%、48.0%、40.0%，依从性下降前6个月明显。不稳定性心绞痛的临床分型和患者的年龄对治疗依从性影响不大，高危患者治疗的依从性低。不依从治疗的主要原因有患者对高危人群血脂控制水平、他汀类药物的非降脂作用认识不足，以及经济条件限制等。结论：辛伐他汀在冠心病二级预防中的治疗依从性较低，为提高远期疗效，有必要提高患者对药物治疗的依从性。

关键词 不稳定性心绞痛；辛伐他汀；患者依从性

中国分类号：R972 文献标识码：A 文章编号：1008-5734(2005)1-0011-04

Compliance of angina patients to simvastatin therapy

Luo Leiming, Fan Li, Liu Jing, Liu Yu, Zhang Minghua, Liu Guoshu（The General Hospital of PLA, Beijing 100853, China）

ABSTRACT Background: The roles of statins on first or second prevention of coronary heart disease by lipid-lowering or non-lipid-lowering effects were widely identified. Statins can improve prognosis of patients with various cholesterol levels, which is relied on long-term continuing therapy. Objective: By analyzing appearance of simvastatin therapy compliance and its affecting factors, the study would supply evidence for promotion of statins intervention. Methods: Unstable angina patients with average cholesterol levels were chosen to receive simvastatin for secondary prevention of coronary heart disease. The therapy compliance, drug adverse reactions and reasons of non-compliance were investigated and followed up. Results: The simvastatin therapy compliance in 3, 6, and 18 months was respectively 68.9%, 48.0%, 40.0%, with a significant lowering in the first 6 months. The clinic types of unstable angina and patient’s age showed no influence on therapy compliance, but compliance of high-risk patients was in a low level. The causes of non-compliance were due to patient’s poor knowledge for lipid control levels in high-risk condition and non-lipid-lowering effect of statins, and consideration of financial burden, etc. Conclusion: In second prevention of cardiovascular events with simvastatin in unstable patients with average cholesterol levels, there is a low level of therapy compliance. It is very important for physicians to improve compliance of patients for statins therapy.

KEY WORDS unstable angina; simvastatin; patient compliance

血清总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平与冠心病和急性冠脉事件的危险度相关，他汀类药物调节血脂可以改善患者预后。进一步研究发现，在平均胆固醇水平的冠心病患者二级预防中，他汀类药物同样具有显著降低急性冠脉事件的发生率和总病死率的作用。他汀类药物带来的收益取决于其降脂和其非降脂效应的两个方面[5]。2001年，美国公布了血脂控制的NCEP ATP III临床指南，不久后进行了ATP III指南的补充说明[6]，推荐LDL-C控制的最新标准。我国尚未出
台血脂控制指南，临床大多沿用地血脂指标（正常值），医生和患者对他类药物强化治疗重要性认识还存在差异。为此，本研究针对平均胆固醇水平不稳定性心绞痛（UA）患者，进行了18个月的辛伐他汀治疗依从性随访调查，旨在探讨患者用药的依从性及其相关因素。

1 对象和方法

1.1 对象

在解放军总医院2001-2003年门诊或住院的不稳定性心绞痛患者（根据1979年WHO诊断标准）中，随机连续选取平均胆固醇水平（3.5<TC<5.7mmol/L、LDL-C<3.4mmol/L）的188例患者作为研究对象，平均年龄（68.11±11.00）岁，男性134例，女性54例，其中初发劳力心绞痛（IEA）3例，恶化劳力性心绞痛（PEA）42例，自发性心绞痛（STA）31例，梗死后心绞痛（AIA）32例。研究对象中不包括合并肝功能损害、严重肾功能损害、严重胃肠道疾病、近期重大创伤或手术史、慢性肌病、肿瘤、重度营养不良的患者。

1.2 方法

所有研究对象均接受充分的常规药物治疗，包括阿司匹林、β-受体阻滞剂、钙拮抗剂、硝酸酯等；部分加服新型抗血小板药物-氯吡格雷和静脉输注硝酸酯，部分皮下或静脉应用肝素。在上述治疗基础上，加用辛伐他汀5-10mg/d，所有患者均为首次接受他汀类药物治疗。住院患者接受辛伐他汀至少2周以上，门诊患者至少连续两次复诊时仍坚持用药。其间，患者接受咨询服务和健康教育，了解辛伐他汀可能带来的益处，嘱患者坚持服药。

研究对象于服用辛伐他汀后的第3、6、18个月复查肝肾功能、肌酶等指标，并接受表格式问卷与电话问答相结合的随访调查。随访内容包括询问心绞痛发作情况、药物副作用（肝功能、睡眠质量、肌病、胃肠道症状等）；记录血脂、肝肾功能、肌酶结果；并记录辛伐他汀服药情况、停药时间、停药原因等。辛伐他汀治疗依从性定义为患者长期按医嘱按时、按剂量服药的依从程度，用依从人数/全部人数的百分比表示。对188例UA患者的随访调查共进行3次，到达研究终点时160例，有24例患者失访（IEA12例、PEA2例、STA6例、AIA4例），4例死亡（IEA1例、PEA2例、AIA1例），其中2例死于多脏器功能衰竭、1例呼吸衰竭、1例急性心肌梗死。另外，有21例接受了冠脉血管重建术。

1.3 统计学处理

所有计量资料用均数±标准差表示，组间均数间比较用方差分析、计数资料用率表示，组间比较用比值（OR）和95%可信区间（CI）表示。以P<0.05为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 辛伐他汀治疗后TC、LDL-C显著下降，3个月后趋于稳定

患者在接受辛伐他汀5-10mg/d治疗3个月后，TC和LDL-C均显著下降（TC：基础4.70±0.68mmol/L，治疗3个月4.02±0.58mmol/L，治疗6个月3.81±0.62mmol/L，治疗18个月3.81±0.65mmol/L；LDL-C：基础2.89±0.47mmol/L，治疗3个月2.30±0.47mmol/L，治疗6个月2.25±0.39mmol/L，治疗18月2.23±0.40）。TC和LDL-C下降以前3个月明显，以后趋于稳定。

2.2 在治疗的最初6个月，辛伐他汀的依从性下降明显

辛伐他汀治疗的最初6个月，不依从治疗人数逐渐增加，治疗依从性下降。同治疗3个月时比，治疗6个月时辛伐他汀依从性显著降低（48.0%，68.9%，OR=0.41，95% CI 0.26-0.63，P<0.01）。治疗6个月后，辛伐他汀依从性进一步下降的趋势并不显著，同治疗6个月比较，18个月时依从性更低，但差别无统计学意义（40.0%，48.0%，OR=0.72，95% CI 0.44-1.16，P>0.05）。

表1 不同时间点的辛伐他汀治疗依从性

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>治疗后3个月</th>
<th>治疗后6个月</th>
<th>治疗后18个月</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>研究人数(例)</td>
<td>183</td>
<td>173</td>
<td>160</td>
</tr>
<tr>
<td>不依从治疗人数(例)</td>
<td>58</td>
<td>90</td>
<td>96</td>
</tr>
<tr>
<td>治疗依从性(%)</td>
<td>68.3%</td>
<td>48.0%</td>
<td>40.0%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2.3 不同临床分型的UA患者对辛伐他汀治疗的依从性无显著差别

在完成全程随访的160例患者中，共有96例非依从患者。若以不同临床分型分组，IEA组的依从性最低，为32.9%，PEA、STA、AIA三组依次为42.1%、48.0%、48.1%，略高于IEA组，但差别无统计学意义（42.1%，32.9%，OR=1.49，95% CI 1.02-2.17，P>0.05；48.0%，32.9%，OR=1.89，95% CI 0.75-4.75，P>0.05；48.1%，32.9%，OR=1.90，95% CI 0.78-4.67，P>0.05）。
2.4 不同年龄群的 UA 患者对辛伐他汀治疗的依从性无显著差别

若以不同年龄群分组，治疗的依从性以 60 岁以下组最高为 48.7%，其余三组接近，分别为 35.7%，38.3%，36.8%，同<60 岁组相比较，60-69 岁组、70-79 岁组、>80 岁组的治疗依从性有所降低，但无显著性差异（35.7%，48.7%，OR 0.58，95%CI 0.23-1.13，P > 0.05；38.3%，48.7%；OR 0.65，95%CI 0.28-1.49，P > 0.05；36.8%，48.7%，OR 0.61，95%CI 0.25-1.49，P > 0.05）。

表 2 不同临床分型的辛伐他汀治疗依从性(18 个月)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>IEA</th>
<th>PEA</th>
<th>STA</th>
<th>AIA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>研究人数(例)</td>
<td>70</td>
<td>38</td>
<td>25</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>不依从治疗人数(例)</td>
<td>47</td>
<td>22</td>
<td>13</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>治疗依从性(%)</td>
<td>32.9</td>
<td>42.1</td>
<td>48.0</td>
<td>48.1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表 3 不同年龄群辛伐他汀治疗 18 个月的依从性(%)<60| 60-69 | 70-79 | >80
| 研究人数(例) | 39  | 42  | 60  | 19  |
| 不依从治疗人数(例) | 20  | 27  | 37  | 12  |
| 治疗依从性(%) | 48.7 | 35.7 | 38.3 | 36.8 |

2.5 不依从治疗的原因

研究结果显示，平均胆固醇水平的不稳定性心绞痛患者对辛伐他汀长期治疗的依从性并不理想，治疗 18 个月后，依从性仅为 40%。就本研究结果来看，不依从治疗的主要原因如下：

2.5.1 患者认为血脂在“正常范围”，长期服用辛伐他汀难以坚持，占 28.7%。
2.5.2 患者因经济原因，停药或换用非他汀类药物，占 27.1%。
2.5.3 患者因症状改善而不再就诊，自行停药，占 20.2%。
2.5.4 患者在接受一段时间治疗后，因看药物说明书或听说他汀类药物可能发生严重毒副作用而停药，特别是“拜斯亭事件”的影响，占 16.0%。
2.5.5 患者因药物不良反应而停药占 4.8%，多数发生在 3 个月内，主要的不良反应依次为肝功能酶学指标升高、胃肠道症状、疲乏、失眠等。
2.5.6 患者因工作、出差等原因常致漏服药物，占 3.2%。

3 讨论

近年来，严格控制的临床试验证实，无论缺血性心脏病还是具有心血管危险因素的高危人群均可以从有效的他汀类药物治疗中受益，包括那些平均胆固醇水平的患者。目前，一项他汀类药物研究 MRC/BHF Heart Protection Study (HPS)囊括了各种类型的患者，包括正常或低于平均水平血脂的患者，辛伐他汀治疗后降低了主要心血管事件的危险。LIPS、PROSPER、ASCOT 试验也证实了他汀类药物治疗后的心血管事件危险降低。他汀类药物带来的收益依赖于长时间不间断治疗。然而，由于我国缺乏统一的血脂控制目标值和冠心病危险度评估体系，他汀类药物的临床应用还存在较大的随意性，因此掌握对药物治疗的依从性及其影响因素，并进行合理的干预，是保障长期疗效的关键。

3.1 辛伐他汀有效降低 TC 和 LDL-C，不良反应发生率低，但治疗依从性在治疗开始 6 个月内下降显著

本研究首次针对平均胆固醇水平的不稳定性心绞痛患者，进行小剂量辛伐他汀长期干预，观察治疗依从性及影响因素。结果显示，小剂量辛伐他汀显著降低血浆 TC 和 LDL-L，不良反应发生率低，仅为 4.8%，同文献报道接近。接受辛伐他汀治疗 3、6、18 个月的治疗依从性分别为 68.9%、48.0%、40.0%，随治疗时间延长呈现下降趋势，其中前 6 个月下降明显。这种现象反映患者对辛伐他汀治疗的接受程度是影响治疗依从性的关键因素。在治疗 6 个月时仍依从的患者，在此后 1 年时间内保持稳定，依从性进一步降低不明显，保障了药物治疗的连续性。可见，最初对患者教育和患者对治疗的认同十分重要。

3.2 不稳定性心绞痛分型与年龄分布对治疗依从性影响不大

资料显示，他汀类药物在二级预防中的依从性高于一级预防，急性冠脉综合征高于慢性稳定性冠心病。本研究未发现不同临床分型间治疗依从性存在显著差别，但初始努力性心绞痛组的依从率最低，可能与该型患者临床症状相对较轻，不够重视有关。危险度较高的自发性心绞痛和梗死后心绞痛患者，18 个月治疗依从性低于 50%，提示许多的高危患者由于过早停药，不能或有限地从他汀类药物治疗中受益。

从不同年龄群对辛伐他汀治疗的依从性来看，尽管 4 个年龄组间的差别无统计学意义，但低年龄组的依从性略高，与事先预测相反。其原因可
能与低龄组易于接受新观点和经济保障能力强有关。

3.3 多种因素导致治疗依从性低，患者缺乏对血脂控制目标值的认识所占比例最大，药物不良反应占比例最小。

在不依从治的原因分析中发现，影响最大的因素是患者对血脂“正常值”的认识偏差（化验单标注），因此尽快出台国产不同危险度血脂控制目标值的临床指南，显得尤为重要。其次，因经济负担过重导致停药也占了较大的比例，反映出他汀类药物作为心血管防治的一线药物与其中高档价格间的矛盾。另外，患者因症状改善不再就诊，自行中断治疗引起的治疗依从性下降，也占了一定比例。相反，药物不良反应导致治疗中断的比例仅为4.8%，且多发于治疗早期。提示经过治疗早期的严密观察，药物长期应用的安全性可以保障。

4 小结

在针对平均胆固醇水平的不稳定性心绞痛患者的二级预防中，辛伐他汀干预治疗的依从性较低。影响依从性的因素包括患者对血脂控制目标值的认识不足、药物的经济负担偏重、症状改善后自行停药等。为提高远期疗效，有必要对患者进行有关他汀类药物治疗的效益、治疗的规范性和可能不良反应的宣传和教育，从而提高他汀类药物干预治疗的依从性。

参考文献


安痛定注射液致过敏性休克
Anaphylactic shock following antondine injection

患者男，20岁。因夜间受寒头痛、头昏、鼻塞2h，于2004年2月18日来我院就诊。查体：T 38.5℃，P 92次/min，BP 95/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。患者神志清，精神尚好，咽部充血，无扁桃体肿大，淋巴结无肿大，心肺听诊正常，肝脾未触及。血常规：RBC 4.2×10¹²/L，WBC 5.5×10⁹/L。诊断为上呼吸道感染。给予安痛定2 ml肌注。10min后患者感胸闷，呼吸困难，寒颤，面色苍白，P 105次/min，BP 80/55 mmHg。考虑为安痛定过敏性休克，立即给予肾上腺素1 mg肌注，氧气吸入；地塞米松10 mg静注，5 min后患者体征恢复正常。询问患者病史，既往曾因发热服用复方阿司匹林后出现皮疹，停药后消退。

安痛定注射液每支（2 ml）含氨基比林100 mg、安替比林40 mg、巴比妥18 mg，是临床应用较广的解热镇痛药。有关安痛定注射液的不良反应病例屡有报道，其中包括：肝功能异常，血液系统、泌尿系统及呼吸系统反应，过敏性休克等，其中严重反应有导致死亡的病例报道。本例患者在体健，无其他病史，使用安痛定肌注后出现休克表现，可以排除其他诱因，虽较少见，但也应引起医务工作者的重视。

（刘绍峰；枣庄师范专科学校附属医院，山东 枣庄 277160）