

· 临床研究 ·

早期他汀序贯治疗在行经皮冠状动脉介入治疗冠心病患者中的临床应用

孙津津, 张海涛, 张 颖, 罗惠兰, 于心亚, 王俊华, 黄丛春

(空军总医院心内科, 北京 100142)

【摘要】目的 评价冠心病行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者中早期应用阿托伐他汀序贯治疗方法的安全性和有效性。方法 170 例冠心病患者随机分为序贯治疗组和常规治疗组, 每组 85 例。比较两组基线资料, 随访观察治疗前后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月的总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、肝功能、肾功能、肌酸激酶 (CK)、超敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 等生化指标的变化以及不良事件和不良反应的发生情况。结果 两组治疗后 LDL-C 和 TC 的水平较治疗前均有显著下降 ($P < 0.05$)。两组 1 周时 LDL-C 和 TC 的下降幅度差异有统计学意义 (LDL-C: 31.2% vs 12.5%; TC: 29.2% vs 13.1%; $P < 0.05$)。1 个月时在原有基础上进一步降低, 两组差异有统计学意义 (LDL-C: 43.0% vs 17.6%; TC: 41.3% vs 22.3%; $P < 0.05$)。3 个月和 6 个月时, 两组间 LDL-C 和 TC 变化无统计学差异 ($P > 0.05$)。序贯治疗组 1 周、1 个月、3 个月时 LDL-C 的达标率明显高于常规治疗组 (1 周: 48.2% vs 25.9%; 1 个月: 77.6% vs 60.0%; 3 个月: 81.2% vs 68.2%; $P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组均可显著降低 hs-CRP 的水平, 序贯治疗组 1 周和 1 个月时 hs-CRP 降低幅度明显大于常规治疗组 [序贯治疗组治疗前 (8.17 ± 5.69) mg/L, 1 周时 (4.23 ± 2.43) mg/L, 1 个月时 (1.96 ± 0.77) mg/L; 常规治疗组治疗前 (7.75 ± 4.31) mg/L, 1 周时 (4.87 ± 2.70) mg/L, 1 个月时 (3.21 ± 1.27) mg/L; $P < 0.05$]。序贯治疗组 6 个月内主要心血管事件发生率明显低于常规治疗组 (5.9% vs 15.3%, $P < 0.05$)。序贯治疗组比常规治疗组风险进一步降低了 9.4%。序贯治疗组不良反应轻微, 两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 他汀序贯治疗的疗效和安全性良好, 可以明显改善冠心病 PCI 术患者的临床预后。

【关键词】冠心病; 他汀序贯治疗; 阿托伐他汀; 经皮冠状动脉介入治疗

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00049

Early atorvastatin sequential therapy in coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention

SUN Jinjin, ZHANG Haitao, ZHANG Ying, LUO Huilan, YU Xinya, WANG Junhua, HUANG Congchun

(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital of Air Force, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and effectiveness of early atorvastatin sequential therapy in coronary heart disease (CHD) patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 170 CHD patients ready to receive PCI were randomly divided into sequential dose group (group A: atorvastatin 80mg as loading dose, then 40mg/d for 1 month and 20mg/d subsequently, $n=85$) and ordinary dose group (group B: atorvastatin 20mg/d, $n=85$). Laboratory records, such as blood lipid, hepatic function, renal function, creatine kinase (CK), hypersensitive C-reactive protein (CRP) were observed at different time points including 1 week, 1 month, 3 months and 6 months. Main adverse cardiac events and adverse effects were also analyzed. **Results** Compared with baseline, the level of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) was significantly decreased at each time points in both two groups ($P < 0.05$). The decreasing degree of LDL-C and TC level at 1 week had significant differences between two groups (LDL-C: 31.2% vs 12.5%; TC: 29.2% vs 13.1%; $P < 0.05$); meanwhile, the decreasing degree was keeping enlarged at 1 month between two groups (LDL-C: 43.0% vs 17.6%; TC: 41.3% vs 22.3%; $P < 0.05$). The change in LDL-C and TC level was not significantly different between the two groups at 3 and 6 months ($P > 0.05$). The rate that LDL-C met predefined standard in group A was significantly higher than that in group B at 1 week, 1 month and 3 months respectively. The hsCRP level was significantly decreased in both groups, which was more significant in group A than in group B at 1 week and 1 month [group A: (8.17 ± 5.69) mg/L at pretreatment, (4.23 ± 2.43) mg/L at 1 week, and (1.96 ± 0.77) mg/L at 1 month respectively; group B: (7.75 ± 4.31) mg/L at pretreatment, (4.87 ± 2.70) mg/L at 1 week, and (3.21 ± 1.27) mg/L at 1 month respectively; $P < 0.05$]. Incidence of main adverse

cardiac events was significantly lower in group A than in group B at 6 months (5.9% vs 15.3%, $P < 0.05$), which further decreased by 9.4% in group A. The adverse effects were very trivial and had no significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The atorvastatin sequential therapy early used in CHD patients after PCI is superior to ordinary atorvastatin therapy in efficacy, which shows better clinical prognosis without increase of adverse effects.

【Key words】 coronary heart disease; statin sequential therapy; atorvastatin; percutaneous coronary intervention

冠心病是指冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞, 导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病。通过经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 可以开通狭窄、闭塞的血管, 而他汀类降脂药物作为冠心病治疗的基石^[1], 则用于解决“管壁”问题, 在冠心病二级预防中具有重要作用。但随着降脂药物剂量的增加, 不良反应发生率随之增高, 这不得不令人担心他汀使用上的安全性及药物耐受性等问题。因此, 我们提出了他汀序贯治疗方案, 即早期给予负荷剂量他汀并以治疗剂量长期维持的治疗方法。本研究旨在探讨和评价冠心病行介入手术患者中早期应用阿托伐他汀序贯治疗方法的安全性和疗效, 从而为我国强化降脂方案的可行性提供进一步的临床依据。

1 对象与方法

1.1 对象

入选空军总医院2010年7月至2011年3月拟行PCI治疗的冠心病患者170例, 其中男性118例, 女性52例, 年龄37~87岁, 平均 (60.2 ± 11.4) 岁。稳定型冠心病21例, 不稳定型心绞痛78例, 非ST段抬高性急性心肌梗死25例, ST段抬高性心肌梗死46例。排除标准: 半年内服用过降脂药物; 近3个月患急性冠脉综合征、心力衰竭、血栓栓塞性疾病; 近期发生感染或伴有肿瘤、外伤、结缔组织病等其他的炎性病变或自身免疫性疾病; 伴有肝、肾功能不全者。排除标准: 中途换药或自行改变用药剂量者。

1.2 研究方法

采用前瞻性随机对照研究方法, 将入选患者分为他汀序贯治疗组和他汀常规治疗组。常规治疗组患者85例, 给予常规治疗以及阿托伐他汀 (立普妥, 辉瑞公司), 20mg/d。序贯治疗组患者85例, 入院后除给予常规治疗外, 立即启动序贯治疗方案, 即阿托伐他汀80mg负荷剂量, 之后以40mg/d服用1个月, 继而以20mg/d维持。根据病情采取急诊或择期PCI治疗。两组的冠心病分类、年龄、性别、治疗前血脂水平、危险因素、治疗药物、支架植入数量等基线特征差异无统计学意义, 具有可比性。

1.3 观察指标

观察指标包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、肌酐 (serum creatinine, SCr)、超敏C-反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)。观察两组在开始治疗后1周、1个月、3个月、6个月上述指标的变化、心血管事件的发生情况和药物不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

应用SPSS 11.5 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 t 检验, 重复测量资料采用重复测量的方差分析, 计数资料和率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血脂水平的变化

各组前后对比, 治疗后1周、1个月、3个月、6个月与治疗前比较, LDL-C、TC水平均有显著性下降 ($P < 0.05$), HDL-C和TG水平的变化均无统计学意义 ($P > 0.05$)。序贯治疗组在服药后1周LDL-C、TC水平出现大幅度下降, 平均降低31.2%和29.2%, 常规治疗组降低12.5%和13.1%; 1个月时在原有基础上进一步下降, 与治疗前相比, 序贯治疗组降低43.0%和41.3%, 常规治疗组降低17.6%和22.3%, 组间比较, 降幅差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3个月和6个月时比较, 两组间TC和LDL-C差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。

2.2 两组间血脂达标率的比较

除稳定型冠心病以LDL-C < 2.59 mmol/L (100g/L) 作为达标标准外, 其余均以LDL-C < 2.07 mmol/L (80g/L) 作为达标标准。两组用药后1周、1个月、3个月比较, 序贯治疗组的达标率明显高于乙组 ($P < 0.05$), 6个月的达标率差异无统计

学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.3 两组 hs-CRP 的变化

两组各自与治疗前相比, hs-CRP 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示两治疗组均可显著降低 hs-CRP 水平, 而且序贯治疗组在治疗后 1 周和 1 个月的降低幅度明显大于常规治疗组 ($P < 0.05$; 表 3)。

2.4 随访期主要的心血管事件

随访 6 个月, 序贯治疗组和常规治疗组相比, 总的心血管事件发生率分别为 5.9% 和 15.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。序贯治疗使总的心血管事件发生率与常规治疗相比进一步降低了 9.4% (表 4)。

表1 两组治疗前后血脂水平的变化
Table 1 Lipid levels before and after therapy in two groups

($n=85$, $\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	参数	治疗前	治疗后			
			1周	1个月	3个月	6个月
序贯治疗组	LDL-C	3.15 ± 0.90	2.11 ± 0.54 ^{*#}	1.75 ± 0.50 [#]	1.69 ± 0.64 [*]	1.71 ± 0.52 [*]
	TC	4.95 ± 1.16	3.49 ± 0.97 ^{*#}	3.09 ± 0.93 [#]	3.22 ± 0.57 [*]	3.20 ± 0.65 [*]
	HDL-C	0.94 ± 0.20	0.95 ± 0.17	0.96 ± 0.22	0.98 ± 0.21	0.98 ± 0.20
	TG	1.99 ± 0.97	1.79 ± 0.72	1.58 ± 0.54	1.56 ± 0.44	1.57 ± 0.37
常规治疗组	LDL-C	3.14 ± 0.89	2.72 ± 0.78 [*]	2.51 ± 0.66 [*]	2.47 ± 0.49 [*]	2.45 ± 0.54 [*]
	TC	4.74 ± 1.14	4.17 ± 0.80 [*]	3.61 ± 1.01 [*]	3.34 ± 0.67 [*]	3.32 ± 0.58 [*]
	HDL-C	0.98 ± 0.17	0.98 ± 0.15	0.99 ± 0.18	1.01 ± 0.20	0.99 ± 0.24
	TG	1.97 ± 0.79	1.90 ± 0.70	1.69 ± 0.68	1.62 ± 0.50	1.61 ± 0.54

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯。与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, [#] $P < 0.05$

表2 两组 LDL-C 达标情况比较
Table 2 Qualified rate of LDL-C in two groups [$n=85$, $n(\%)$]

组别	1周	1个月	3个月	6个月
序贯治疗组	41(48.2) [*]	66(77.6) [*]	69(81.2) [*]	67(78.8)
常规治疗组	22(25.9)	51(60.0)	58(68.2)	61(71.8)

注: 与常规治疗组比较, ^{*} $P < 0.05$

2.5 不良反应

皮疹考虑为阿托伐他汀药物引起, 加用抗过敏药物后皮疹逐渐消退; 不明原因的可逆性肌痛不伴 CK 异常升高, 两组均未发现血肌酐异常增高; 序贯治疗

表3 两组治疗前后 hs-CRP 水平的比较
Table 3 hs-CRP levels before and after therapy in two groups

($n=85$, $\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	治疗前	治疗后1周	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
序贯治疗组	8.17 ± 5.69	4.23 ± 2.43 ^{*#}	1.96 ± 0.77 [#]	1.75 ± 0.71 [*]	1.56 ± 0.65 [*]
常规治疗组	7.75 ± 4.31	4.87 ± 2.70 [*]	3.21 ± 1.27 [*]	1.96 ± 0.87 [*]	1.63 ± 0.57 [*]

注: 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, [#] $P < 0.05$

表4 两组心血管事件发生情况比较
Table 4 Main adverse cardiac events in two groups

(n)

组别	急性血栓事件	复发心绞痛	复发心肌梗死	血运重建	心源性猝死	合计
序贯治疗组	0	2	1	2	0	5 [*]
常规治疗组	1	4	3	4	1	13

注: 与常规治疗组比较, ^{*} $P < 0.05$

组 ALT 轻度升高 (低于正常上限 2 倍) 发生率为 11.8%, 常规治疗组为 8.2%, 密切随访下坚持服药, ALT 逐渐恢复正常; 序贯治疗组 ALT 大于正常上限 2 倍发生率为 2.4%, 常规治疗组为 1.2%, 均发生在用药 1 周内, 提前减至半量直至恢复正常继续原治疗。组间 ALT 升高的发生率以及总不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 5)。

表5 两组药物不良反应发生情况比较
Table 5 Adverse drug reactions in two groups

(n)

组别	皮疹	ALT		肌痛/CK升高	SCr升高
		轻度升高	明显升高		
序贯治疗组	2	10	2	1	0
常规治疗组	1	7	1	1	0

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; CK: 肌酸激酶; SCr: 肌酐

3 讨 论

他汀类药物是胆固醇合成限速酶抑制剂,通过抑制肝细胞合成和促进肝脏清除,降低血浆总胆固醇、LDL-C 和极低密度脂蛋白胆固醇水平。他汀类药物作为冠心病治疗的基石,可有效降低临床风险^[2],提高存活率,改善预后。近年来大量研究均已证实他汀类药物的多效性作用,即除降脂作用外,还有抑制血管局部炎症、改善内皮功能、稳定和缩小粥样斑块、抗氧化抑制血管平滑肌细胞增殖和血小板聚集等作用^[3-5]。但基于目前国内的用药方法,要发挥这样的作用,可能需要数周、甚至数月的时间才能产生。目前认为,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,斑块破裂诱发炎症反应与急性冠状动脉综合症的发病和进展密切相关^[6],同时 PCI 术本身的过程和结果同样造成了人为的斑块损伤、破裂和促进了局部炎症反应。研究表明,PCI 后炎症加重的程度与术后临床预后相关,选择性 PCI 或急诊 PCI 后均存在心肌坏死^[7],这就使“更早发挥他汀多效性作用、改善患者临床预后”的治疗目标备受重视。

最近国外学者率先提出了强化降脂策略,通过多个大规模临床研究得出一致结论,即高危冠心病人群中给予强化降脂治疗,可以进一步降低心血管事件的发生率和病死率^[8,9]。Nissen 等^[5]和 Schoenhagen 等^[10]的研究发现,强化降脂可有效延缓动脉粥样硬化进展和逆转斑块。急性冠脉综合征介入治疗期间阿托伐他汀减少心肌损伤 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty——Acute Coronary Syndromes, ARMYDA-ACS) 研究中,PCI 术前应用阿托伐他汀强化治疗,对照组口服安慰剂,所有患者术后应用阿托伐他汀 40mg/d 维持,结果显示,试验组术后 30d 主要不良心脏事件发生率从 17%下降到 5%^[11]。国外阿托伐他汀强化治疗给药剂量通常为 80mg,然而出于对中国人药物耐受性以及大剂量他汀药物安全性的顾虑,国内学者多采用 20mg 作为强化降脂剂量。药物剂量过小,使血脂难以达标、改善冠心病 PCI 术患者预后的目标难以实现,因此,我们提出了阿托伐他汀序贯治疗方案,即术前即刻服用 80mg 负荷剂量,术后继以 40mg/d 口服 1 个月,后改为 20mg/d 长期维持,并遵循早期(入院后立即启动)、足量强化(80mg 负荷量)、序贯(剂量逐渐减至维持量)和长期(建议终身维持用药)的原则。

本研究在治疗有效性方面的结果,与国外强化降脂的结果是一致的,即序贯治疗组较常规治疗组能够更有效地降低 LDL-C 和 TC 的水平^[8,12]。LDL-C

在服药后 1 周即迅速降低,幅度达 31.2%,1 月继续降低至 43.0%,LDL-C 在 1 周内的达标率高达 48.2%,1 个月为 77.6%,充分体现了该治疗方案强化降脂的效果,并符合尽早达标的原则。hsCRP 作为炎症指标,间接反映 ACS 和斑块的稳定程度^[13]。序贯治疗降低 hsCRP 效果在 1 周即开始体现,并在 1 个月时仍保持优势,提示序贯治疗能够更早地发挥抑制炎症反应、稳定斑块方面的积极作用,使患者更早获益。同时,序贯治疗组 6 个月的心血管事件发生率较常规治疗组显著降低,表明序贯治疗方案可以显著改善冠心病介入术患者的临床预后。

本研究结果同时显示,序贯治疗组的不良反应发生率与常规治疗组没有显著性差异,不良反应轻微。研究中未发现肌病、肌溶解、肾功能损害的病例,转氨酶升高发生率虽有增高趋势,但多呈轻度一过性升高,仅有 2 例明显升高(2.4%),且为可逆性。结果充分证实序贯治疗方案安全可行,患者耐受性良好。

综上所述,阿托伐他汀序贯治疗在冠心病 PCI 术患者中的早期应用,具有良好的疗效和安全性,有较好的风险收益比,充分体现了早应用早获益、强化治疗更大获益的理念,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] Isley WL. Low-density lipoprotein cholesterol lowering in the prevention of CHD: how low should we go[J]? Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2006, 8(4): 289-297.
- [2] Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)[J]. Lancet, 1994, 344(8934): 1383-1389.
- [3] Scheen AJ, Kulbertus H. Clinical study of the month. REVERAL and PROVE-IT: confirmation of the concept "the lower, the better" for cholesterol therapy in patients with coronary heart disease[J]. Rev Med Liege, 2004, 59(3): 167-173.
- [4] Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study[J]. Circulation, 2004, 110(9): 1061-1068.
- [5] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(9): 1071-1080.
- [6] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part [J]. Circulation, 2003, 108(14): 1664-1772.

- [7] Albert MA, Danielson E, Rifai N, *et al.* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study[J]. JAMA, 2001, 286(1): 64-70.
- [8] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, *et al.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. the IDEAL study: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 294(19): 2437-2445.
- [9] Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive *versus* moderate statin therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(3): 438-445.
- [10] Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, *et al.* Determinants of arterial wall remodeling during lipid lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial[J]. Circulation, 2006, 113(24): 2826-2834.
- [11] Patti G, Pasceri V, Colonna G, *et al.* Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(12): 1272-1278.
- [12] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2003, 326(7404): 1423.
- [13] Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular detection and prevention[J]. Circulation, 2003, 107(3): 363-369.
- (编辑: 王雪萍)

· 启 事 ·

《第三军医大学学报》征稿、征订启事

《第三军医大学学报》为国内外公开发行的综合性医药卫生类学术期刊,创刊于 1979 年,现为半月刊。其复合影响因子 0.800、复合总被引频次 6419 (2010 年《中国学术期刊影响因子年报》),来稿 2708 篇(2010 年),刊稿 877 篇(2010 年),平均刊稿时间(从来稿到刊出)164 天(2010 年),稿件录用率 35%左右。

《第三军医大学学报》被国内外各大检索系统收录,两度被评为国家期刊奖百种重点期刊,为中国科技论文统计源期刊、中国自然科学类核心期刊和中国科学引文数据库(CSCD)核心库收录期刊。2008~2010 年连续 3 年评为“中国百种杰出学术期刊”。

主要栏目有专家述评、专题报道、论著(军事医学、基础医学、临床医学、药学、预防医学、检验医学、生物医学工程等)、技术方法、研究快报、短篇论著、经验交流、疑难病例、个案与短篇和学术之窗等。

投稿、查询、阅读本刊请登陆 <http://aammt.tmmu.com.cn/>。国内邮发代号: 78-91, 国外邮发代号: M6529。可在当地邮局订阅,也可来函或致电我刊编辑部办理邮购,免收邮寄费。

联系地址: 重庆市沙坪坝区高滩岩正街 30 号《第三军医大学学报》编辑部

邮编: 400038

电话: 023-68752187

E-mail: aammt@mail.tmmu.com.cn

联系人: 唐素芳、王勇