

大剂量阿托伐他汀序贯治疗对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者围手术期对比剂肾病的影响

段鹏¹, 张小勇¹, 张赛丹²

(1. 广州医科大学附属清远市人民医院心内科, 广东省清远市 511518; 2. 中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 阿托伐他汀; 对比剂肾病; 急性非 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

[摘要] **目的** 探讨大剂量阿托伐他汀序贯治疗对急性非 ST 段抬高型心肌梗死择期经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者对比剂肾病 (CIN) 的影响。**方法** 将 100 例急性非 ST 段抬高型心肌梗死并择期行 PCI 患者随机分为大剂量阿托伐他汀序贯治疗组 (简称序贯治疗组) 和对照组。所有患者入院即刻给予 80 mg 阿托伐他汀钙, 随后 40 mg/d, 术前均给予水化治疗。序贯治疗组术前 6 h 内追加 40 mg 阿托伐他汀钙, 对照组术前未追加阿托伐他汀钙。所有患者分别于 PCI 术前、术后 24 h、48 h 测定并比较血清肌酐 (Scr)、内生肌酐清除率 (Ccr) 和 CIN 发生率。**结果** 两组患者术前、术后 24 h、48 h Scr 和 Ccr 相比差异均无统计学意义; 与术前相比, 序贯治疗组术后 24 h、48 h Scr 和 Ccr 均无明显变化, 对照组术后 24 h Scr 和 Ccr 无明显变化, 术后 48 h Scr 明显上升, Ccr 明显下降 ($P < 0.05$)。与术后 24 h 比较, 两组术后 48 h Scr 明显上升, Ccr 明显下降 ($P = 0.00$)。所有 CIN 患者术后 7~10 天 Scr 均降至正常范围内; 两组患者 CIN 发生率相比差异无统计学意义 (16% 比 15%, $P = 0.585$)。**结论** 对于术前已使用阿托伐他汀钙 40 mg/d 调脂方案患者, 围手术期再次予阿托伐他汀钙 40 mg 治疗并不能降低 CIN 发生率。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of High Dose Atorvastatin Sequential Treatment on Contrast-induced Nephropathy in Non-ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction Patients Underwent Elective Percutaneous Coronary Intervention

DUAN Peng¹, ZHANG Xiao-Yong¹, and ZHANG Sai-Dan²

(1. Department of Cardiology, Affiliated Qingyuan People's Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan, Guangdong 511518, China; 2. Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Contrast-induced Nephropathy; Acute Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention

[ABSTRACT] **Aim** To study the beneficial effects of high dose atorvastatin sequential treatment in preventing contrast-induced nephropathy (CIN) in acute non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (NSTEMI) patients underwent elective percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** One hundred patients with NSTEMI undergone elective PCI were randomly divided into two groups; high dose atorvastatin sequential treatment group (sequential treatment group for short) and control group. All patients were given 80 mg atorvastatin instantly and then 40 mg once a day. On the basis of hydration therapy, sequential treatment group received additional 40 mg atorvastatin at 6 hours before PCI. Serum creatinine (Scr), endogenous creatinine clearance rate (Ccr) and the incidence rate of CIN were measured and compared 24 hours and 48 hours post-PCI. **Results** The levels of Scr, Ccr had no significant difference in the two groups at all time points. Compared with the preoperative, Scr and Ccr had no significant changes postoperatively in sequential treatment group. In control group, Scr and Ccr had no significant change 24 hours postoperatively, Scr had significantly increased, Ccr had significantly decreased after 48 hours ($P < 0.05$). Compared with 24 h postoperatively, Scr had

[收稿日期] 2015-07-21

[修回日期] 2015-11-04

[作者简介] 段鹏, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠状动脉介入治疗和心脏电生理, E-mail 为 cardiodp@sina.com。张赛丹, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为心力衰竭诊治和超声心动图。张小勇, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠状动脉介入治疗。

significantly increased, Ccr had significantly decreased ($P=0.00$). Scr decreased to the normal range after 7~10 days in all patients with CIN. The CIN incidence rate had no significant difference in the two groups (16% vs. 15%, $P=0.585$).

Conclusion For patient who had used lipid-lowering program before PCI: 40 mg/d atorvastatin, the strategy of re-load atorvastatin 40 mg can not reduce the CIN incidence rate.

当前,对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)已成为继支架内再狭窄、支架内血栓之后经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后并发症,是PCI患者发生心血管事件和死亡的主要原因之一。如何预防PCI术后CIN成为临床关注重点。预防CIN的常用方法包括水化疗法、抗氧化剂和透析疗法等疗效尚需进一步评估。随着国外多项有关强化他汀降低CIN风险的研究结果揭晓,他汀为CIN防治提供了新的思路和途径^[1]。但是对于亚裔人群,围手术期强化降脂干预能否减少CIN风险尚无定论^[2-3]。本研究采用单中心、前瞻性随机单盲法观察大剂量阿托伐他汀序贯治疗对急性非ST段抬高型心肌梗死(acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者PCI术后肾功能的保护作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2010年9月至2012年4月在我院确诊为NSTEMI且入院后 3.8 ± 1.2 天内行择期PCI患者100例,其中男性76例,女性24例,年龄 61.3 ± 8.7 岁。入选标准:符合NSTEMI最新诊断标准,并符合PCI指征^[4]。排除标准:年龄 >90 岁、对比剂过敏、发热及感染性疾病、自身免疫性疾病、重度心力衰竭(LVEF $<30\%$)、严重肝肾功能不全、凝血功能障碍、1周内使用过对比剂、入选前两周内接受过调脂治疗、估计随访时间小于12周。

1.2 方法

所有入选患者均签知情同意书,按照随机数字表法分为大剂量阿托伐他汀序贯治疗组(简称序贯治疗组)和对照组。所有患者入院即刻给予负荷双联抗血小板药,并给予80 mg阿托伐他汀钙顿服(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司产品),随后40 mg/d。序贯治疗组术前6 h内追加40 mg立普妥顿服,对照组术前未追加立普妥。所有患者于术前12 h至术后24 h均给予生理盐水 $[1\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})]$ 水化。对比剂均采用碘帕醇(商品名:典比乐,上海博莱科信谊药业有限责任公司),并详细记录对比剂使用剂量。

1.3 观察指标

记录所有患者PCI术前1天、术后24 h、48 h血清肌酐(serum creatinine, Scr)和内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate, Ccr),并计算两组CIN发生率。CIN诊断标准^[5]:使用对比剂48 h内发生的无其他原因解释的急性肾功能损害,通常以Scr上升 $>44.2\ \mu\text{mol/L}$ 或较造影前基础水平升高超过25%为诊断标准。Scr在日本Olympus Au640全自动生化仪上测定,Ccr根据Cockcroft-Gault公式计算得出。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较

两组在年龄、性别、体质指数、危险因素、基础疾病、对比剂用量和PCI术前肾功能等方面具有可比性($P>0.05$;表1)。

表1. 两组患者基线临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical baseline data between the two groups

项目	序贯治疗组 ($n=50$)	对照组 ($n=50$)	P 值
年龄(岁)	61.6 ± 9.2	61.0 ± 8.4	0.743
男/女(例)	37/13	39/11	0.640
体质指数(kg/m^2)	25.2 ± 3.1	24.8 ± 3.2	0.240
高脂血症(例)	13(26%)	16(32%)	0.509
高血压(例)	20(40%)	19(38%)	0.838
2型糖尿病(例)	13(26%)	14(28%)	0.822
吸烟(例)	32(64%)	34(68%)	0.673
ACEI(例)	39(78%)	42(84%)	0.444
β 受体阻断剂(例)	43(86%)	43(86%)	1
术前Scr($\mu\text{mol/L}$)	88.6 ± 29.7	89.4 ± 30.7	0.892
对比剂用量(mL)	198.0 ± 31.9	190.0 ± 36.4	0.245
支架植入数(枚)	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.9	0.447

2.2 PCI 前后 Scr 和 Ccr 的变化

两组术前、术后 24 h、48 h Scr 和 Ccr 相比差异均无统计学意义。与术前相比,序贯治疗组术后 24 h、48 h Scr 和 Ccr 均无明显变化;对照组术后 24 h Scr 和 Ccr 无明显变化,术后 48 h Scr 明显上升,Ccr 明显下降($P<0.05$)。与术后 24 h 比较,两组术后 48 h Scr 明显上升,Ccr 明显下降($P=0.00$;表 2)。

表 2. 两组患者 PCI 前后 Scr 和 Ccr 的变化

Table 2. Changes of Scr and Ccr before and after PCI in the two groups

观察时间	Scr($\mu\text{mol/L}$)		Ccr(mL/min)	
	序贯治疗组	对照组	序贯治疗组	对照组
术前	88.6 \pm 29.7	89.4 \pm 30.7	83.4 \pm 26.4	85.8 \pm 34.0
术后 24 h	86.4 \pm 28.9	91.3 \pm 32.8	85.5 \pm 26.7	84.5 \pm 34.5
术后 48 h	89.5 \pm 29.1 ^b	95.0 \pm 33.1 ^{ab}	82.5 \pm 26.1 ^b	80.7 \pm 32.2 ^{ab}

a 为 $P<0.05$,与术前比较;b 为 $P<0.01$,与术后 24 h 比较。

2.3 CIN 发生率比较

序贯治疗组发生 CIN 7 例(14%),对照组发生 CIN 9 例(18%),总 CIN 发生率 16%,两组相比差异无统计学意义($P=0.585$)。所有 CIN 患者术后 7~10 天 Scr 均降至正常范围内。

2.4 不良反应

序贯治疗组有 1 例患者于术后 48 h 谷草转氨酶(aspertate aminotransferase, ALT)为 150 U/L,谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, AST)为 156 U/L,血清直接胆红素和间接胆红素均正常,考虑与立普妥无关,继续使用,术后第 7 天 ALT 为 56 U/L,AST 为 58 U/L。对照组无 AST 或 ALT 超过 120 U/L 的患者。

3 讨论

随着心血管介入技术的逐步成熟和普及,CIN 发生率逐年上升,已成为导致医院获得性急性肾功能衰竭的第三大致病因素,其中急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后 CIN 发生率高达 27.7%^[6]。本研究中 CIN 总发生率为 16%,可能与本研究入选患者基础肾功能较好、入院即采取强化调脂方案治疗及入院患者病例数较少等因素有关。

CIN 发病机制复杂,是由肾血管收缩、氧化应激作用、细胞因子损害、线粒体损伤以及对比剂的直接肾脏毒性和肾脏滞留等多种原因共同作用所致。对于 CIN 预防,既往公认水化治疗为“金标准”^[7]。

随着 ARMYDA-RENAL、ARMYDA-CIN 研究的公布,以及多项大型临床荟萃研究证实,不管是长期他汀治疗还是术前负荷剂量阿托伐他汀均能有效预防 CIN^[8-9],从而为他汀预防 CIN 奠定了基础。ARMYDA 系列研究和 NAPLES 系列研究表明,他汀具有稳定易损斑块、改善内皮功能、抑制炎症细胞以及减少缺血状态、改善血管紧张素 II 诱导的急性肾脏衰竭等调脂外作用,由于心血管疾病和肾脏疾病具有共同的发病“通路”,这可能是其预防 CIN 的机制。然而,不同他汀对肾脏的影响不尽相同,这可能与他汀分子结构中的类磺胺基团和肾脏排泄率较高有关,由于阿托伐他汀几乎 100% 经过胆汁代谢,因此成为 PCI 患者预防 CIN 的理想之选^[10]。

本研究中,与术前相比,对照组患者术后 48 h Scr 明显上升,Ccr 明显下降;与术后 24 h 相比,两组患者术后 48 h Scr 明显上升,Ccr 明显下降,两组 CIN 发生率无统计学差异,与国内潘港等^[2]研究结果不同,说明对于术前已使用 40 mg/d 阿托伐他汀钙调脂方案患者,术前再次负荷 40 mg 阿托伐他汀不能预防 CIN 发生。最近国内有关围手术期强化他汀治疗的几项大型多中心随机对照研究亦均为阴性结果。ALPACS 研究^[11]和 ISCAP 研究^[3]发现,与常规治疗组相比,在非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征或稳定型心绞痛患者中使用负荷剂量的阿托伐他汀不能减少 PCI 术后 CIN 发生率和 30 天主要心血管事件的发生。HILLAS 研究^[12]显示,与常规剂量他汀组相比,增加他汀治疗强度并未带来更多获益。以上这些结果提示我们应重新审视我国高危冠心病(急性冠状动脉综合征或 PCI 围术期患者)的他汀治疗策略,要充分重视不同人种对相同药物治疗方案的反应可能存在显著不同,在将欧美研究结论运用于亚洲人群时需要慎之又慎。我们既要参考国外研究结果,又要充分考虑我国的流行病学和观察性临床研究结果以及人口学特征与社会经济学背景,以此为基础制定适合于我国国情的疾病防治策略。本研究所选患者均为 NSTEMI 和基线肾功能较好患者,且由于样本量较少,尚需要多中心、随机对照研究证实。

[参考文献]

- [1] Chyou AC, Thodge A, Feldman DN, et al. Statins in the prevention of contrast-induced nephropathy[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015, 17 (4): 375.
- [2] 潘港,王国立,徐细平,等. 不同剂量阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入术后对比剂急性肾损伤的影响[J]. 中

- 国动脉硬化杂志, 2014, 22 (9): 945-948.
- [3] Zheng B, Jiang J, Liu HL, et al. Efficacy and safety of serial atorvastatin load in Chinese patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ISCAP (Intensive Statin Therapy for Chinese Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention) randomized controlled trial[J]. *Euro Heart J Suppl*, 2015, 17 (B): B47-B56.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简体). *中华心血管病杂志*, 2012, 40 (4): 271-277.
- [5] Chang CF, Lin CC. Current concepts of contrast-induced nephropathy: a brief review[J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76 (12): 673-681.
- [6] Maliborski A, Zukowski P, Nowicki G, et al. Contrast-induced nephropathy: a review of current literature and guidelines[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17 (9): 199-204.
- [7] Geenen RW, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention[J]. *Insights Imaging*, 2013, 4 (6): 811-820.
- [8] Patti G, Ricottini E, Nusca A, et al. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the AR-MYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108 (1): 1-7.
- [9] Lee JM, Park J, Jeon KH, et al. Efficacy of short-term high-dose statin pretreatment in prevention of contrast-induced acute kidney injury: updated study-level meta-analysis of 13 randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (11): e111397.
- [10] Nusca A, Melfi R, Patti G, et al. Statin loading before percutaneous coronary intervention: proposed mechanisms and applications [J]. *Future Cardiol*, 2010, 6 (5): 579-589.
- [11] Jang Y, Zhu J, Ge J, et al. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-na ve Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A randomized study [J]. *J Cardiol*, 2014, 63 (5): 335-343.
- [12] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233 (2): 707-712.
- (此文编辑 文玉珊)