

冠心病患者 PCI 围手术期双倍剂量阿托伐他汀干预的效果及安全性分析

景强强, 姚 龙

(延安市人民医院心血管内科, 陕西 延安 716000)

摘要: **目的** 探讨双倍剂量阿托伐他汀在冠心病患者围手术期的应用效果及安全性。 **方法** 经本院伦理学委员会批准,以本院 2013 年 2 月~2015 年 6 月择期行经皮冠状动脉介入术(PCI)的 86 例冠心病患者为研究对象,随机数字表格法将其分为观察组与对照组,所有患者 PCI 围手术期均给予阿托伐他汀干预,观察组阿托伐他汀用药剂量 40 mg/天,对照组用药剂量 20 mg/天,术后平均随访 6 个月,比较两组疗效及安全性。 **结果** 观察组术后 6 个月 TC、TG、LDL-C 水平均明显低于对照组($P<0.05$)。观察组术后 1 周 CK-MB、cTn-I 水平分别为 (13.30 ± 4.05) U/L、 (0.03 ± 0.03) μ g/L,均显著低于对照组的 (17.73 ± 5.15) U/L、 (0.10 ± 0.09) μ g/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组手术前后 hs-CRP 水平比较差异显著($P<0.05$),而观察组无显著差异($P>0.05$)。两组药物不良反应发生率比较无显著差异($P>0.05$)。术后 6 个月,观察组支架内再狭窄、心肌梗死发生率分别为 9.3%、2.3%,均显著低于对照组的 27.9%、14.0%($P<0.05$)。 **结论** 冠心病患者围手术期应用双倍剂量阿托伐他汀相比常规剂量对 PCI 术后心肌损伤保护作用更明显,能显著降低支架内再狭窄、心肌梗死发生率,且不增加药物不良反应,安全性较高。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 阿托伐他汀; 不同剂量; 围手术期

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A

Analysis of the Effects and Safety of Double-Doses Atorvastatin Intervention in Patients with CAHD During Perioperative Period of PCI

JING Qiangqiang, YAO Long

(Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Yanan, Yanan, Shaanxi 716000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application effect and safety of double-dose atorvastatin in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CAHD) during perioperative period. **Methods** 86 patients with CAHD treated by percutaneous coronary intervention (PCI) in our hospital from February 2013 to June 2015 were selected as the study objects and were divided into observation and control groups. All patients were given atorvastatin intervention during perioperative period of PCI. The dosage of atorvastatin in the observation group was 40 mg/day while in the control group was 20 mg/day. After operation, they were followed up for about 6 months. The curative effect and safety of the two groups were compared. **Results** 6 months after operation, the levels of TC, TG and LDL-C in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). 1 week after operation, the levels of CK-MB and cTn-I in observation group [(13.30 ± 4.05) U/L, (0.03 ± 0.03) μ g/L] were significantly lower than those in the control group [(17.73 ± 5.15) U/L, (0.10 ± 0.09) μ g/L] ($P<0.05$). The difference in hs-CRP levels before and after operation in the control group were significant ($P<0.05$) but there was no significant difference in the observation group ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P>0.05$). Six months after operation, the incidence rates of in-stent restenosis and myocardial infarction in the observation group (9.3%, 2.3%) were significantly lower than those in the control group (27.9%, 14.0%) ($P<0.05$). **Conclusions** The protective effect of double-dose atorvastatin to myocardial injury in patients with CAHD during perioperative period after PCI is more obvious than that of routine dose. It

can significantly reduce the incidence of in-stent restenosis and myocardial infarction and does not increase adverse drug reactions, with high safety.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; atorvastatin; different dose; perioperative period

临床治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)有效方法之一为经皮冠状动脉介入术(PCI),疗效明确,但临床实践发现 PCI 术后可能出现冠脉再狭窄等并发症,影响其远期疗效^[1]。目前公认高脂血症是冠心病发生危险因素,为此降低或控制冠心病患者血脂水平至关重要^[2]。他汀类药物作为临床一类常见调血脂药物,不仅能有效调节血脂水平,而且还有抗炎、稳定冠脉粥样斑块等作用,在降低冠心病不良心血管事件上有重要意义。近年来有研究表明相比常规剂量他汀类药物干预,强化(大)剂量干预效果更明显^[3],但大剂量他汀类药物使用可能增加肝损害等不良反应。为了选择一种疗效明确、安全性高用药方案,本研究采取不同剂量阿托伐他汀治疗择期行 PCI 术冠心病患者,探讨其疗效及安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:①依据 1997 年世界卫生组织冠心病诊断标准,且经冠脉造影、MRI 或 CT 检查证实;②患者知情并签订 PCI 术同意书;③术前 2 周末使用降脂类药物;④经医院伦理委员会批准。排除标准:①肝肾功能不全;②凝血系统疾病、恶性肿瘤、合并感染者;③阿托伐他汀禁忌症或过敏体质;④术前肌酶上升、依从性差等患者;⑤合并心肌梗死等严重疾病。

1.2 临床资料 抽取我院 2013 年 2 月~2015 年 6 月择期行 PCI 治疗冠心病患者 86 例,随机数字表格法将其分为观察组与对照组,各 43 例。观察组中男 26 例,女 17 例;年龄 45~78 岁,平均(65.3±10.0)岁;疾病类型:稳定性心绞痛 23 例,急性冠状动脉综合征 20 例;其中有吸烟史 27 例,高血压 26 例,糖尿病 16 例,血脂紊乱 26 例。对照组中男 24 例,女 19 例;年龄 44~79 岁,平均(65.6±9.7)岁;疾病类型:稳定性心绞痛 25 例,急性冠状动脉综合征 18 例;其中有吸烟史 25 例,高血压 23 例,糖尿病 17 例,血脂紊乱 28 例。对比两组性别、年龄、基础疾病无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法 所有患者入院后均接受抗血小板、血管紧张素转氨酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等常规

治疗。对照组给予阿托伐他汀常规剂量(依据冠心病防治指南)干预:术前 7 天阿托伐他汀(Pfizer Ireland Pharmaceuticals 生产,批准文号 J20120050)20 mg/天口服,1 次/天,PCI 术后继续阿托伐他汀 20 mg/天口服,1 次/天,持续 1 个月,随后长时间使用他汀类药物,控制低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在 1.8 mmol/L 以下。观察组则行阿托伐他汀双倍剂量治疗:PCI 术前 7 天阿托伐他汀 40 mg/天口服,1 次/天,PCI 术后继续阿托伐他汀 40 mg/天口服,1 次/天,持续 1 个月,随后长时间使用他汀类药物干预,控制 LDL-C 在 1.8 mmol/L 以下。

1.4 观察指标 ①检测记录两组患者 PCI 术前 24 h、术后 6 个月总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及 LDL-C 指标。②PCI 术前 24 h、术后 1 周清晨空腹抽取静脉血 3 mL,通过全自动生化分析仪(日本 OLYMPUS AU2700)测定肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTn-I)等指标,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)通过透射免疫比浊法测定,试剂由德国 HUMAN 公司提供。③观察记录用药期间不良反应情况,定期行血常规、肝肾功能等相关检查,包括胃肠道反应、肝功能损害(尿素氮 BUN 增高、丙谷转氨酶 ALT 增高)等。④术后平均随访 6 个月,均行冠脉造影复查,统计两组不良心血管事件发生率,包括支架内再狭窄、心肌梗死等。

1.5 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件分析数据,计数资料(%)表示, χ^2 检验,计量资料($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术前后血脂水平变化 术前 24 h,两组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较无显著差异($P>0.05$)。术后 6 个月,两组 TC、TG、LDL-C 均明显下降($P<0.05$);且观察组下降幅度明显大于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组手术前后心肌标记物及 hs-CRP 水平 对照组术后 1 周 CK-MB、cTn-I、hs-CRP 水平较术前 24 h 均明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$);而观察组治疗前后上述指标无显著差异($P>0.05$)。

观察组术后 1 周 CK-MB、cTn-I 明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者手术前后血脂指标比较 (mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组	43				
术前 24 h		7.12±1.28	3.28±0.82	4.32±0.76	1.25±0.11
术后 6 个月		4.21±0.59 ^{ab}	1.22±0.61 ^{ab}	3.00±0.64 ^{ab}	1.30±0.22
对照组	43				
术前 24 h		7.18±1.33	3.29±0.88	4.31±0.83	1.23±0.18
术后 6 个月		4.62±0.57 ^a	2.88±0.63 ^a	3.69±0.60 ^a	1.26±0.23

与同组术前 24 h 比较, a: $P<0.05$; 与对照组术后 1 周比较, b: $P<0.05$

表 2 两组手术前后心肌标记物及 hs-CRP 水平比较

组别	CK-MB (U/L)	cTn-I (μg/L)	hs-CRP (mg/L)
观察组 (<i>n</i> = 43)			
术前 24 h	14.60±3.31	0.04±0.02	6.02±2.05
术后 1 周	13.30±4.05 ^b	0.03±0.03 ^b	6.09±1.14
对照组 (<i>n</i> = 43)			
术前 24 h	15.02±4.90	0.04±0.03	5.46±1.92
术后 1 周	17.73±5.15 ^a	0.10±0.09 ^a	6.27±1.22 ^a

与同组术前 24 h 比较, a: $P<0.05$; 与对照组术后 1 周比较, b: $P<0.05$

2.3 药物不良反应 两组胃肠道反应、BUN 增高

表 4 两组随访 6 个月不良心血管事件发生率比较 (例, %)

组别	<i>n</i>	支架内再狭窄	心肌梗死	不稳定型心绞痛	休克	心源性死亡
观察组	43	4 (9.3) ^a	1 (2.3) ^a	2 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
对照组	43	12 (27.9)	6 (14.0)	3 (7.0)	1 (2.3)	0 (0.0)

与对照组比较, a: $P<0.05$

3 讨 论

冠心病发生危险因素较多, 包括吸烟史、高血压、高血脂症等, 其中高血脂症与冠心病直接有关^[4]。TC、LDL-C 水平上升会导致冠脉粥样硬化形成, 最终导致心血管疾病发生。为此降血脂水平对降低冠心病发生率有重要作用。临床实践表明他汀类药物通过血脂调控能有效减少冠状动脉事件危险系数^[5]。阿托伐他汀为临床常见调脂药物, 主要是通过选择性、竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶, 阻断胆固醇合成达到降低血浆 TC、TG 及 LDL-C 的目的。同时阿托伐他汀可促使肝脏细胞表面 LDL 受体增多以提高 LDL-C 摄取及分解代谢能力。本研究结果显示冠心病患者围手术期使用阿托伐他汀能明显降低 PCI 术后 TC、TG、LDL-C 水平, 且双倍剂量降

等药物不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组药物不良反应发生率比较 (例, %)

组别	<i>n</i>	胃肠道反应	头晕头痛	BUN 增高	ALT 增高
观察组	43	2 (4.6)	1 (2.3)	3 (7.0)	4 (9.3)
对照组	43	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.6)	3 (7.0)

2.4 随访 6 个月不良心血管事件 随访 6 个月, 观察组支架内再狭窄、心肌梗死发生率均明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

脂效果更明显。另外, 本研究结果显示双倍剂量阿托伐他汀治疗后支架内再狭窄、心肌梗死发生率低, 且明显比常规剂量低 ($P<0.05$)。表明双倍剂量阿托伐他汀在减少冠心病患者 PCI 术后不良心血管事件上有明显优势, 这可能与双倍剂量阿托伐他汀短时间内使血浆药物浓度提高, 炎症抑制作用更强, 血脂代谢紊乱改善作用更明显有关, 同时该药物具有保护血管内皮细胞功能、稳定粥样斑块等作用, 从而显著降低不良心血管事件发生率^[6]。但由于 PCI 术后心血管事件发生与患者年龄、其他药物等多种因素有关, 为此关于双倍剂量阿托伐他汀减少 PCI 术后心血管事件尚不能定论, 需进一步研究。

临床发现, PCI 术后部分患者出现心肌酶上升现象, 提示心肌损伤, 具体为心肌标记物 CK-MB、cTn-I 增高, 心肌损害后可能增加不良心血管事件发

生几率^[7]。而 PCI 术后心肌损伤与炎症有关,hs-CRP 为临床常见炎症指标,除了对体内炎症状态反映外,还能反映冠脉病变严重程度^[8]。阿托伐他汀抗炎作用有利于修复血管,进而达到保护围手术期心肌的目的。本研究结果显示相比常规剂量阿托伐他汀,双倍剂量阿托伐他汀在抗炎、心肌保护上有明显优势,与马树人,等^[9]人研究结果基本一致。另外,阿托伐他汀主要不良反应为胃肠道反应、肝损害,通常情况下常规剂量(低剂量)阿托伐他汀用药后 ALT 升高发生率不足 1%,而高剂量(80 mg/天)用药后 ALT 升高发生率达 10.0%左右^[10]。本研究结果显示观察组 AST 增高率 9.3%,BUN 增高率 7.0%,比对照组的 7.0%、4.6%高,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。表明双倍剂量阿托伐他汀相比常规剂量用药不会明显增加药物不良反应。

综上所述,相比常规剂量阿托伐他汀用药,双倍剂量用药能明显降低冠心病患者 PCI 术后血脂水平,保护心肌,明显减少支架内再狭窄、心肌梗死发生,且不显著增加药物不良反应,安全可靠。

参考文献:

[1] 姜大春,唐旭东,尹刚,等.阿托伐他汀治疗支架植入术后高原冠心病患者的临床观察[J].西南国防医药,2011,21(9):956-958.

[2] 李文华,王冬松,李东野,等.大剂量阿托伐他汀预防冠

状动脉介入诊疗术后对比剂肾病的临床效果研究[J].中国全科医学,2012,15(30):3463-3465.

[3] 王明瑜.不同剂量阿托伐他汀对冠状动脉介入治疗患者的疗效评价[J].医学综述,2012,18(12):1911-1913.

[4] 师姗姗,刘幼文,金光临,等.不同剂量阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗后脂联素水平和主要心血管事件的影响[J].岭南心血管病杂志,2014,20(3):303-306,313.

[5] 王显利,廉秋芳,王雅宁,等.不同剂量阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗后主要不良心血管事件的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(5):679-681.

[6] 汤达鹏,刘凌华,陈涛,等.不同剂量阿托伐他汀在冠脉介入治疗围手术期的应用研究[J].海南医学院学报,2012,18(6):830-832.

[7] 贾智,唐金国,廖礼强,等.阿托伐他汀对冠心病患者心室重塑及其相关血清指标的影响[J].西部医学,2015,27(3):403,407.

[8] 何义,徐丹蕾,徐云根,等.不同剂量阿托伐他汀对急性 ST 段抬高心肌梗死行直接经皮冠状动脉介入术患者血清超敏 C 反应蛋白的影响[J].中国临床保健杂志,2015,18(3):316-317.

[9] 马树人.较大剂量阿托伐他汀对择期 PCI 术者心肌保护作用[J].东南大学学报:医学版,2011,30(6):901-904.

[10] 谢进,李欣,许臣洪,等.PCI 围术期阿托伐他汀强化治疗对冠心病患者术后再狭窄的影响[J].四川医学,2012,33(6):989-991.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 543 页)

[8] Tural D, Serdengecti S, Demirelli F, et al. Clinical significance of p95HER2 overexpression, PTEN loss and PI3K expression in p185HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies[J]. Br J Cancer, 2014, 110(8): 1968-1976.

[9] Deng X, Hu J, Ewton DZ, et al. Mirk/ dyrk1B kinase is up-regulated following inhibition of mTOR [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(9): 1968-1976.

[10] Lahtz C, Stranzenbach R, Fiedler E, et al. Methylation of PTEN as a prognostic factor in malignant melanoma of the skin[J]. J Invest Dermatol, 2010, 130(2): 620-622.

[11] 毛济雄,及昕,林涛,等.腮腺多原发性肿瘤临床研究

进展[J].中国老年学杂志,2015,05(02):558-560.

[12] 谢强,黄作平,闫雍容,等.miR-221 调控 PTEN/Akt 信号介导人胶质瘤耐药细胞上皮间质转化相关基因的表达 [J].南方医科大学学报,2014,34(2):218-222.

[13] Chen K, Mo J, Zhou M, et al. Expression of PTEN and mTOR in sacral chordoma and association with poor prognosis[J]. Med Onco, 2014, 31(4): 886-886.

[14] Zhang LL, Liu J, Lei S, et al. PTEN inhibits the invasion and metastasis of gastric cancer via downregulation of FAK expression [J]. Cell Signal, 2014, 26(5): 1011-1020.

(本文编辑:秦旭平)