

· 临床研究 ·

两种剂量匹伐他汀强化降脂对冠状动脉旁路移植术后 早期代谢、安全性及预后影响的比较

冯翔, 姜睿, 潘世伟, 许建屏

(国家心脏病中心、中国医学科学院阜外医院结构性心脏病中心, 北京 100037)

摘要: **目的** 对比大剂量即 4 mg 和常规剂量即 2 mg 匹伐他汀对冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后早期代谢、安全性及预后的研究。 **方法** 以单中心非盲随机对照的方式对 152 位受试者开展为期 6 个月的临床研究。 **结果** 术后 1 周时, 两组的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及肌酸激酶 (CK) 较基线水平均有所升高, 但组间差异未达到显著水平; 术后 6 个月时两组的 ALT、AST、CK、肌酐 (SCr) 及非糖尿病患者的空腹血糖 (FPG) 较基线水平无明显变化, 组间亦无明显差别; 术后 6 个月时, 两组的总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 较基线水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且 4 mg 组较 2 mg 组降低更明显; 4 mg 组患者 LDL-C 下降超过 50% 的患者比例明显高于 2 mg 组 ($P < 0.05$); 两组患者的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 较基线水平有所升高 ($P < 0.05$), 但组间无明显差异; 两组的甘油三酯 (TG) 较基线水平有所降低, 但无统计学差异。术后 6 个月时两组主要心血管事件 (MACE) 发生率无明显差异。 **结论** 与常规剂量的匹伐他汀相比, 大剂量匹伐他汀能够更明显的降低 LDL-C 水平, 术后早期两组 MACE 发生率尚无明显差异。

关键词: 匹伐他汀; 冠状动脉旁路移植术; 血脂; 氨基转移酶; 肌酸激酶; 肌酐; 空腹血糖; 主要心血管事件

中图分类号: R541

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2020)02-0124-04

DOI: 10.12125/j.chj.201912047

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):

网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.201912047>

Impact of intensive lipid-lowering therapy of pitavastatin on metabolism, safety and prognosis in patients early after CABG

FENG Xiang, JIANG Rui, PAN Shi-wei, XU Jian-ping

(Structural Heart Disease Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100037, China)

Abstract: **AIM** To evaluate the metabolism, safety and prognosis of the pitavastatin (4 mg VS 2 mg) in patients after coronary artery bypass graft (CABG). **METHODS** An open-blind randomized control trial was conducted in a single cardiac center including 152 CABG patients for 6 months. **RESULTS** ALT, AST and CK levels were increased at 1st week after CABG compared with baseline in both groups and there were no differences between groups. ALT, AST, CK, SCr and nondiabetic FPG levels were comparable with that of baseline levels at 6th month after CABG in both groups. TC and LDL-C levels at 6th month after CABG were decreased significantly compared with that at baseline in the both groups ($P < 0.05$) with the 4 mg group lower than the 2 mg group ($P < 0.05$). There were more patients in the 4 mg group than the 2 mg group in whom the statin reduced LDL-C more than 50%. HDL-C levels were increased at 6th month compared with baseline ($P < 0.05$), but there were no differences between the two groups. TG levels at 6th month after CABG were similar with baseline in both groups. The incidence rate of major adverse cardiovascular events (MACE) was similar between the two groups at 6 months. **CON-**

通讯作者: 姜睿, 主任医师, 主要从事危重瓣膜病和先心病外科临床及基础研究 Email: jiangrui@fuwaihospital.org作者简介: 冯翔, 主治医师, 博士生 Email: 381656381@qq.com

CLUSION High dose of pitavastatin (4 mg) is more effective than low dose (2 mg) in decreasing LDL-C and equally safe with regards to increases in ALT, AST, CK, SCr and FPG levels early after CABG. The dosage of pitavastatin does not impact the incidence of MACE.

Key words: pitavastatin; coronary artery bypass graft; blood lipid; ALT/AST; CK; SCr; FPG; MACE

自 2004 年及 2011 年起, 美国及欧洲学者先后提出“强化降脂的概念”, 即高危冠心病患者需将低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低至 1.7 mmol/L 或较基线水平降低 50% 以上, 以降低心血管不良事件的发生^[1, 2]。行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)的冠心病患者绝大多数为极高危患者, 是强化降脂的适宜人群, 宜在术后使用大剂量的他汀类药物避免冠脉的再狭窄及维持桥血管的通畅^[3]。匹伐他汀是最新出现的他汀类药物, 以其较高的效价、较低的肝肾功能损伤及药物相互作用而得到越来越多的关注。目前匹伐他汀在国内的常用剂量为(1~2)mg/d, 最高剂量为 4 mg/d(说明书最高剂量)。我们已经证实常规剂量的匹伐他汀 2 mg 能够安全有效的降低搭桥患者的 LDL-C^[4], 尚不明确 4 mg 的匹伐他汀在围术期的效果及安全性。本研究拟对比大剂量的匹伐他汀 4 mg 与常规剂量的匹伐他汀 2 mg 对于 CABG 术后早期的降脂作用、安全性及预后的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 自 2017 年 1 月 1 日至 2019 年 5 月 1 日共入选 160 名单纯行 CABG 患者。纳入标准: ①30 岁以上, 单纯行 CABG; ②自愿参加研究并签署知情同意书。排除标准: ①对匹伐他汀或阿托伐他汀过敏患者; ②术前心功能低下 [左室射血分数(LVEF)<40%], 术后需长期行心力衰竭治疗; ③活动性肝病、慢性肾病; ④并发其他系统慢性疾病需长期服用相关药物的患者。采用完全随机化分组的方法, 分为匹伐他汀 4 mg 组 ($n = 80$) 和匹伐他汀 2 mg 组 ($n = 80$)。

1.2 方法

1.2.1 服药 自入院开始, 受试者于每日睡前口服匹伐他汀钙 4 mg 或 2 mg, 术后早期带气管插管的患者于每晚 21:00 药物研磨后胃管鼻饲。

1.2.2 观察指标: ①基本资料: 年龄、性别、体质指数(BMI)、心血管危险因素、并发症; ②手术资料: CABG 方法及手术时间; ③实验室检查: 总胆固醇(TC)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸

氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、血清肌酐(SCr)及非糖尿病患者的空腹血糖(FPG)。于术前、术后 1 周及术后 6 个月随访受试者的生化指标。

1.2.3 降脂程度判定标准 强化降脂(LDL-C 下降 >50%)、中等程度降脂(LDL-C 下降 30%~50%)和低程度降脂(LDL-C 降低 <30%)。

1.2.4 主要心血管事件 主要心血管事件(MACE)包括非致命性中风、非致死性心肌梗死和心血管死亡。

1.3 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 来表示, 组间差异采用 t 检验。计数资料采用百分比来表示, 组间差异采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 均衡性检验 随访期间共有 8 例失访, 4 mg 组失访 5 例, 失访率 6%; 2 mg 组失访 3 例, 失访率 4%, 两组失访率的差异无统计学意义。最终两组受试者人数分别为 75 例和 77 例。两组患者的年龄、性别构成、BMI、并发症发生率、吸烟率、手术方式和手术时间均无显著性差异, 见表 1。

表 1 两组术前、术中资料的比较

项目	2 mg组 ($n = 77$)	4 mg组 ($n = 75$)
年龄(岁)	62 ± 10	60 ± 8
男性	50(65)	47(63)
BMI(kg/m ²)	24.6 ± 2.9	24.9 ± 2.5
糖尿病	22(29)	20(27)
高血压	56(73)	52(69)
吸烟史	43(56)	40(53)
陈旧性脑梗死	14(18)	13(17)
手术方式 体外循环	30(39)	24(32)
非体外循环	47(61)	51(66)
手术时间(min)	201 ± 58	198 ± 60

表中计数资料均为[例数(%)]。

2.2 观察指标比较 两组患者的 ALT、AST、CK、SCr 以及非糖尿病患者的 FPG 在基线水平无明显差异, 见表(2~4)。术后 1 周时, 两组的 ALT、AST 及 CK 值较基线均有所升高 ($P < 0.05$), 但组间无明显差

异。6个月随访时,两组的 ALT、AST、CK、SCr 以及非糖尿病患者的 FPG 水平较基线水平无明显变化,且组间亦无明显差异,见表 2 和表 3。

表 2 两组不同时间点 ALT、AST、CK 和 SCr 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	2 mg组 (n = 77)	4 mg组 (n = 75)
基线资料	17 ± 11	15 ± 10
	18 ± 9	19 ± 11
	76 ± 40	79 ± 38
	100 ± 23	102 ± 22
术后1周	29 ± 12 ^a	30 ± 10 ^a
	27 ± 19 ^a	28 ± 10 ^a
	101 ± 50 ^a	98 ± 63 ^a
术后6个月	18 ± 11	17 ± 9
	20 ± 13	20 ± 10
	79 ± 51	82 ± 35
	102 ± 21	103 ± 202

与基线资料比较, ^aP<0.05

表 3 两组非糖尿病患者 FPG 的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

时间	2 mg组 (n = 22)	4 mg组 (n = 20)
基线资料	4.5 ± 1.3	4.2 ± 1.7
术后6个月	4.6 ± 1.5	4.4 ± 1.6

两组间患者的 TC、LDL-C、HDL-C 及 TG 在基线水平均无明显差异。6个月随访后,两组患者的 TC、LDL-C 较各自的基线水平均明显下降 ($P<0.05$), 且 4 mg 组较 2 mg 组下降更明显 ($P<0.05$)。两组的 HDL-C 较基线水平均有升高,但组间无明显差异,两组的 TG 较基线水平略有降低,但无统计学差异,见表 4。随访 6 个月时 4 mg 组达到强化降脂标准的比例明显高于 2 mg 组 ($P<0.05$),见表 5。

表 4 两组不同时间点血脂比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

时间	观察指标	2 mg组 (n = 77)	4 mg组 (n = 75)
基线资料	TC	7.3 ± 0.6	7.1 ± 0.7
	LDL-C	4.5 ± 0.9	4.3 ± 0.3
	HDL-C	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.8
	TG	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.9
随访资料	TC	4.9 ± 0.9 ^a	4.6 ± 0.4 ^{a,c}
	LDL-C	2.7 ± 0.5 ^a	2.2 ± 0.6 ^{a,c}
	HDL-C	1.8 ± 0.5 ^a	1.7 ± 0.7 ^a
	TG	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.9

与本组基线资料比较, ^aP<0.05, 与 2 mg 组比较, ^cP<0.05。

表 5 两组 LDL-C 达标情况的比较 [例数(%)]

	2 mg组 (n = 77)	4 mg组 (n = 75)
强化降脂	18(23)	33(44) ^c
中等程度降脂	50(65)	39(52)
低程度降脂	9(12)	3(4)

与 2 mg 组比较, ^cP<0.05。

住院期间,4 mg 组有 2 例患者出现非致命性脑梗,2 mg 组有 1 例发生非致命性脑梗。随访期间,两组患者均未发生 MACE。

3 讨论

他汀类药物以其降血脂、稳定斑块、减轻炎症反应和减少血栓事件等多重作用成为治疗动脉粥样硬化性疾病的核心药物之一^[5]。但其在行 CABG 的冠心病患者上的应用受到一定程度的影响,部分归因于其可能的肝损伤及药物的相互作用。无论是体外循环抑或非体外循环的 CABG 术,术后患者容易出现肝损伤导致转氨酶偏高,为了避免手术以及药物叠加对肝脏功能的影响,很多术者甚至术前就拒绝患者服用他汀类药物,术后转氨酶升高的患者往往也停服了他汀类药物。对于他汀的长期应用,亦存在其增加新发糖尿病及肾损伤的风险^[6,7]。匹伐他汀是他汀家族的新成员,于 2003 年开发后首先在日本投入临床,2009 年引入我国,目前已经在全球广泛使用。匹伐他汀降脂呈剂量相关性,Saito 等^[8]的早期研究证实,不同剂量的匹伐他汀可以降低高脂血症患者的 LDL-C 达 33.6%(1 mg)、41.8%(2 mg) 和 47.2%(4 mg),属于强效降脂药。匹伐他汀在体内不通过 CYP3A4 代谢,仅有极少量通过肝脏 CYP2C9/CYP2C8 和肾脏代谢,多数在肝肠循环过程中以原型从粪便排泄,因而具有很小的药物相互作用和极高的效价。国外已有研究证实,匹伐他汀引起转氨酶升高的概率明显低于阿托伐他汀和瑞舒伐他汀等强效降脂药^[9]。我们之前的研究亦证实 2 mg 的匹伐他汀在降脂效果上不逊于 20 mg 的阿托伐他汀,并且在术后早期对转氨酶的影响方面明显好于后者^[4]。本研究在加大匹伐他汀剂量(4 mg)后,在降低 LDL-C 方面优于常规剂量(2 mg),但在术后早期并未加重 ALT、AST 及 CK 的升高,在应用 6 个月亦未增加肾脏的损伤或非糖尿病患者 FPG 的升高。在住院期间有 3 例患者发生非致命性脑梗,考虑与术中低血压、升主动脉斑块脱落或者术后高凝状态相关。两组患者在随访期间也均未发生 MACE

事件。冠脉介入治疗后的强化降脂治疗的获益早已被证实,最新的2019年欧洲心脏病学会血脂异常管理指南将极高危患者进行二级预防时,推荐LDL-C较基线水平降低 $\geq 50\%$,并且LDL-C目标值 <1.4 mmol/L,强调了冠心病患者降脂的重要性。但该指南参考的研究并未纳入中国人群,因此LDL-C <1.4 mmol/l是否符合中国患者仍需研究论证。我国2019年的血脂管理指南仍建议高危患者维持LDL-C <2.6 mmol/L或较基线水平降低 $\geq 50\%$ ^[10],因此本研究将LDL-C较基线水平降低 $\geq 50\%$ 定为强化降脂的标准。本研究证实4 mg匹伐他汀较2 mg能够明显提高达到强效降脂的人数。心脏外科术后降脂治疗日益规范和重视,但缺少大剂量他汀药物安全性和疗效的相关研究,本研究初步证实了大剂量匹伐他汀可以安全的应用于冠心病患者围手术期,但本研究由于随访时间短,尚未观察到MACE事件的差异,是否外科搭桥手术可以从强化降脂中获益更多,需要进一步随访观察。

综上所述,大剂量匹伐他汀(4 mg)在降低LDL-C上优于小剂量(2 mg),且在术后6个月时并未升高ALT、AST、SCr水平。匹伐他汀是CABG患者围术期较为理想的降脂药物,但其效果仍需大样本及远期效果的观察。

参考文献:

- [1] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines[J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 227 – 239.
- [2] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769 – 1818.
- [3] Alexander K, Marc R, Hani J, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(10): 927 – 964.
- [4] 冯翔, 姜睿, 王少也, 等. 匹伐他汀与阿托伐他汀对冠状动脉旁路移植术后早期患者调节血脂的对比研究[J]. *心脏杂志*, 2018, 30(4): 415 – 417, 429.
- [5] Mcfarlane SL, Muniyappa R, Francisco R, et al. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1451 – 1458.
- [6] Hanai K, Babazono T, Takemura S, et al. Comparative of statins on the kidney function in patients with type 2 diabetes[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(6): 618 – 627.
- [7] Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(12): 1209 – 1216.
- [8] Saito Y, Yamada N, Teramoto T, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison[J]. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52(4): 251 – 255.
- [9] Kim HS, Lee SH, Kim H, et al. Statin-related aminotransferase elevation according to baseline aminotransferases level in real practice in Korea[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(3): 266 – 272.
- [10] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(1): 13 – 35.
- [11] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines[J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 227 – 239.
- [12] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054 – 1062.
- [13] Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China[J]. *JAMA Cardiol*, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- [14] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2[J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2605 – 2610.
- [15] Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, 48(0): E004.
- [16] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 420 – 422.
- [17] Hui H, Zhang YQ, Yang X, et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia[J/OL]. Medrxiv, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027052.
- [18] Chen C, Chen C, Yan JT, et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, 48(0): E008.
- [19] Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019(COVID-19)[J]. *JAMA Cardiol*, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- [20] Zheng R, Qin X, Li Y, et al. Imbalanced anti-H1N1 immunoglobulin subclasses and dysregulated cytokines in hospitalized pregnant women with 2009 H1N1 influenza and pneumonia in Shenyang, China[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(9): 906 – 911.
- [21] Cui W, Zhao H, Lu X, et al. Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 145.

(收稿日期: 2019-12-12; 接受日期: 2020-04-01)

(收稿日期: 2020-04-04; 接受日期: 2020-04-08)