

短期应用阿托伐他汀联合依折麦布对原发性肾病综合征合并高脂血症患者降脂疗效及相关指标的影响

谭尧月^{1,2*}, 刘俊^{1,2}, 李泽¹, 王娟^{1,2}, 史国兵¹, 张德伟³, 党大胜^{1#}(1.沈阳军区总医院药剂科, 沈阳 110840; 2.沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 3.沈阳军区总医院肾内科, 沈阳 110840)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0773-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.15

摘要 目的:探讨短期应用阿托伐他汀联合依折麦布对原发性肾病综合征合并高脂血症患者降脂疗效及相关指标的影响。方法:回顾性收集50例原发性肾病综合征合并高脂血症患者资料,按照用药不同分为联合组和对照组,每组25例。两组患者均采用低盐低脂、优质蛋白饮食,给予泼尼松1 mg/(kg·d),口服,qd,同时配合抗凝、利尿、抗感染治疗,必要时加用细胞毒性药物进行治疗。在此基础上,对照组患者给予阿托伐他汀钙片20 mg,睡前服用,qd;联合组患者给予阿托伐他汀钙片(用法用量同对照组)+依折麦布片10 mg,qd。两组疗程均为2周。观察两组降脂疗效,比较两组患者治疗前后低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、24 h尿蛋白定量(M-TP)、血清白蛋白(Alb)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血肌酐、尿素氮水平,记录治疗期间不良反应发生情况。结果:两组患者降脂总有效率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者LDL-C、TC、HDL-C水平显著低于同组治疗前,ALT水平显著高于同组治疗前,联合组患者Alb显著高于同组治疗前,但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后TG、M-TP、AST、血肌酐、尿素氮水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:阿托伐他汀联合依折麦布可以改善原发性肾病综合征合并高脂血症患者血脂情况,但短期内疗效和安全性与单用阿托伐他汀相当。

关键词 肾病综合征;依折麦布;阿托伐他汀;高脂血症;疗效

Effect of Short-term Application of Atorvastatin Combined with Ezetimibe on Lipid-lowering Efficacy and Related Indicators of Patients with Nephrotic Syndrome with Hyperlipidemia

TAN Yaoyue^{1,2}, LIU Jun^{1,2}, LI Ze¹, WANG Juan^{1,2}, SHI Guobing¹, ZHANG Dewei³, DANG Dasheng¹(1.Dept. of Pharmacy, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110840, China; 2.College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3. Dept. of Nephrology, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110840, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of short-term application of atorvastatin combined with ezetimibe on efficacy and related indicators of patients with primary nephrotic syndrome with hyperlipidemia. **METHODS:** Data of 50 patients with primary nephrotic syndrome with hyperlipidemia were retrospectively collected and divided into combination group and control group according to different treatment, 25 cases in each group. All patients received low-salt, low-fat, high-quality protein, giving prednisone 1 mg/(kg·d), po, qd, combined with anticoagulation, diuretic, anti-infection, taking cytotoxic drugs if necessary. Based on it, control group received Atorvastatin calcium tablet 20 mg before going to bed, qd; combination group received Atorvastatin calcium tablet (the same dosage and usage with control group)+Ezetimibe tablet 10 mg, qd. They were treated for 2 weeks. Lipid-lowering efficacy and low-density lipoprotein (LDL-C), triglyceride (TG), cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C), 24 h urinary protein (M-TP), serum albumin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine and blood urea nitrogen before and after treatment in 2 groups were observed and the incidence of adverse reaction was recorded. **RESULTS:** There was no significant differences in the total effective rate of Lipid-lowering in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, LDL-C, TC and HDL-C in 2 groups were significantly lower than before, Alb in combination group and ALT in 2 groups were significantly higher than before, with statistical significance ($P<0.05$), while there were no significant difference in 2 groups ($P>0.05$). And there was no significant difference in the TG, M-TP, AST, serum creatinine and blood urea nitrogen before and after treatment ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Atorvastatin combined with ezetimibe can improve the blood lipid of patients with primary nephrotic syndrome with hyperlipidemia, while showing similar efficacy and safety with atorvastatin alone in a short term.

KEYWORDS Nephrotic syndrome; Ezetimibe; Atorvastatin; Hyperlipidemia; Efficacy

肾病综合征是各种肾小球疾病引起的临床综合征,

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:024-28851126。
E-mail:2201xiaoyue@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:
024-28851126。E-mail:dds-sy@163.com

血脂异常是肾病综合征患者的主要临床表现之一。多项研究表明,血脂紊乱可加速肾小球疾病进展^[1]。2013年,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布指南,推荐他汀类药物用于慢性肾病患者降低胆固醇^[2]。依折麦

布为胆固醇吸收抑制剂,其通过选择性抑制小肠胆固醇转运蛋白,有效减少肠道内胆固醇吸收,从而发挥降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG),升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的作用^[9]。研究表明,依折麦布与他汀类药物长期联合使用不仅能改善单用他汀类药物无效的高脂血症^[4],同时还能防止肾功能损伤^[5]。但两药联合用于肾病综合征合并高脂血症患者的短期降脂疗效的研究甚少,且有报道指出依折麦布能引起肝功能异常^[6-8]。因此,本研究探讨了阿托伐他汀联合依折麦布对肾病综合征合并高脂血症患者的短期(参照《中国成人血脂异常防治指南》^[9]疗程小于4周)疗效与安全性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2014年7月—2015年7月我院收治的50例原发性肾病综合征合并高脂血症患者资料,按照用药不同分为联合组与对照组,每组25例。两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of basic data between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	BMI, kg/m ²	吸烟,例
联合组	25	17/8	44.88±3.49	27.13±1.11	9
对照组	25	16/9	48.04±3.34	26.21±0.83	12
χ^2/t		0.089	-0.645	0.660	0.739
P		0.765	0.516	0.513	0.390

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》中原发性肾病综合征的诊断标准;②均有高脂血症,TC \geq 6.22 mmol/L和/或TG \geq 2.26 mmol/L。

1.2.2 排除标准 ①入院前应用其他降脂药进行降脂者;②严重肝功能不全(肝酶水平 $>$ 参考值3倍以上)、肾功能不全(内生肌酐清除率 $<$ 70 mL/min)者;③治疗过程中使用保肝药者;④系统性红斑狼疮、糖尿病、多发性骨髓瘤、药物、毒物、过敏性紫癜、淀粉样变等引起的继发性肾病综合征患者。

1.3 治疗方法

两组患者均采用低盐、低脂、优质蛋白饮食,给予泼尼松片(哈药集团制药总厂,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H23022389)1 mg/(kg·d),口服,qd,同时配合抗凝、利尿、抗感染治疗,必要时加用细胞毒性药物进行治疗。在此基础上,对照组患者给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:20 mg/片,批准文号:国药准字H20051408)20 mg,睡前服用,qd;联合组患者给予阿托伐他汀钙片(用法用量同对照组)+依折麦布片[MSD International GmbH (Singapore Branch),规格:10 mg/片,

注册证号:H20130837]10 mg, qd。两组疗程均为2周。

1.4 观察指标及降脂疗效判定标准

分别记录两组患者治疗前后血脂变化情况[包括LDL-C、HDL-C、TC、TG],24 h尿蛋白定量(M-TP),血清白蛋白(Alb),肝功能[包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)],肾功能(包括肌酐、尿素氮)。观察两组患者的降脂临床疗效,记录治疗期间不良反应发生情况。高脂血症疗效判定标准——(1)显效: TG下降 \geq 40%或TC下降 \geq 20%或HDL-C上升 \geq 0.26 mmol/L或(TC-HDL-C)/HDL-C下降 \geq 20%;(2)有效: TG下降20%~40%或TC下降10%~20%或HDL-C升高0.10~ $<$ 0.26 mmol/L或(TC-HDL-C)/HDL-C下降10%~ $<$ 20%;(3)无效:未达到有效标准者^[10]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,上述数据符合正态分布但方差不齐时用校正 t 检验,不符合正态分布的数据采用秩和检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者降脂疗效比较

两组患者降脂总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者降脂疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of efficacy of lipid-lowering between 2 groups[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	25	14(56.00)	8(32.00)	3(12.00)	22(88.00)
对照组	25	8(32.00)	10(40.00)	7(28.00)	18(72.00)
χ^2					2.000
P					0.157

2.2 两组患者血脂指标比较

治疗前,两组患者LDL-C、HDL-C、TC水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者LDL-C、TC、HDL-C水平显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后TG水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 两组患者M-TP和Alb水平比较

治疗前,两组患者Alb水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,联合组患者Alb显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后M-TP比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.4 两组患者肝肾功能指标比较

治疗前,两组患者ALT水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者ALT水平显著高于同组

治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前后AST、血肌酐、尿素氮水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表3 两组患者血脂指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 3 Comparison of blood lipid indexes between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	时段	LDL-C	HDL-C	TC	TG
联合组	25	治疗前	6.38 ± 0.68	2.01 ± 1.27	11.05 ± 5.19	11.06 ± 17.89
		治疗后	4.22 ± 0.54*	1.57 ± 0.83*	7.59 ± 3.58*	5.57 ± 4.89
对照组	25	治疗前	7.01 ± 0.41	1.91 ± 0.57	10.75 ± 3.05	3.88 ± 2.86
		治疗后	4.72 ± 1.81*	1.48 ± 0.66*	7.52 ± 2.60*	3.02 ± 2.58

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

表4 两组患者M-TP和Alb水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of M-TP and Alb level between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	M-TP, g	Alb, g/L
联合组	25	治疗前	8.19 ± 6.38	27.26 ± 9.29
		治疗后	7.62 ± 6.99	30.61 ± 10.28*
对照组	25	治疗前	12.15 ± 9.51	20.24 ± 5.72
		治疗后	11.47 ± 8.44	23.44 ± 9.52*

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

表5 两组患者肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of liver and kidney function indexes between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	ALT, U/L	AST, U/L	血肌酐, $\mu\text{mol/L}$	尿素氮, mmol/L
联合组	25	治疗前	25.52 ± 13.16	19.60 ± 7.25	121.04 ± 126.51	11.50 ± 10.99
		治疗后	37.64 ± 18.52*	21.52 ± 6.90	103.13 ± 144.09	10.96 ± 12.24
对照组	25	治疗前	22.80 ± 14.25	23.12 ± 9.39	82.73 ± 30.81	6.63 ± 3.88
		治疗后	36.44 ± 22.72*	23.06 ± 8.91	82.73 ± 30.81	6.63 ± 3.88

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.5 不良反应

联合组有1例患者出现恶心、呕吐。所有患者观察期间均未见肌病、肝肾功能损害、恶性心血管事件。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

肾病综合征患者常存在血脂代谢异常;高脂血症不仅促进肾小球硬化和肾小管间质损伤,还增加冠心病发生风险^[11-13]。调节脂质代谢紊乱可延缓肾脏病变进程。阿托伐他汀作为他汀类药物的一种,临床广泛用于调节血脂治疗;依折麦布通过抑制外源性胆固醇吸收而降低血清胆固醇水平,临床常将两者联用通过不同机制进行降脂治疗。

本研究比较了肾病综合征合并高脂血症患者短期单用阿托伐他汀与联合依折麦布在降血脂、改善肾病综合征状态的作用。结果发现,治疗后两组患者LDL-C、TC水平显著低于同组治疗前,表明单用他汀类药物与联合依折麦布均有良好的降脂疗效;HDL-C水平显著低

于同组治疗前,考虑与肾病综合征患者疾病过程中HDL整体水平降低有关^[14]。治疗后两组患者血脂指标组间比较差异无统计学意义与心肾保护研究组报道的联合依折麦布比单用他汀类药物更能显著降低慢性肾病患者LDL-C水平的结果不同^[15]。提示依折麦布联合阿托伐他汀长期应用降脂疗效会增强,但短期降脂疗效并不优于单用阿托伐他汀。治疗后联合组Alb值显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示联合依折麦布降脂治疗有改善肾病综合征患者低蛋白的可能。但治疗后两组患者M-TP、Alb比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明联合依折麦布与单用阿托伐他汀比较,短期内改善肾病综合征患者低蛋白血症无显著差异。治疗后,两组患者ALT水平显著高于同组治疗前,但ALT水平仍在正常值范围内。两组患者AST、血肌酐、尿素氮水平比较,差异无统计学意义。说明单用阿托伐他汀和联合依折麦布用于肾病综合征合并高脂血症患者短期内对肝、肾功能影响不大。两组患者降脂总有效率和不良反应发生率比较差异无统计学意义,可初步认为联合依折麦布对肾病综合征合并高脂血症患者短期疗效和安全性与单用阿托伐他汀无差异。

综上所述,阿托伐他汀联合依折麦布可以有效改善原发性肾病综合征合并高脂血症患者血脂情况,且对患者肝、肾功能影响小,但短期内与单用阿托伐他汀在疗效和安全性方面相当。由于联合用药会加重患者经济负担,本着用药安全、有效、经济、适当的原则,不推荐阿托伐他汀联合依折麦布作为肾病综合征合并高脂血症患者短期降脂首选。本研究为回顾性研究,样本量小,所得结论尚需大样本随机对照试验加以验证。

参考文献

- [1] Buemi M, Nostro L, Crasci E, et al. Statins in nephrotic syndrome: a new weapon against tissue injury[J]. *Med Res Rev*, 2005, 25(6):587-609.
- [2] Wanner C. KDIGO clinical practical guideline for lipid management in chronic kidney disease[J]. *Der Nephrologie*, 2014, 9(1):46-47.
- [3] 孙琳, 李春媚. 依折麦布联合他汀类药物对肾病作用的研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(25):73-75.
- [4] Chong E, Shen L, Poh KK. Half-dose ezetimibe add-on to statin therapy is effective in improving resistant hyperlipidaemia in Asian patients with ischaemic heart disease [J]. *Singapore Med J*, 2011, 52(6):400-404.
- [5] Mori Y, Hirano T. Ezetimibe alone or in combination with pitavastatin prevents kidney dysfunction in 5/6 nephrectomized rats fed high-cholesterol[J]. *Metabolism*, 2012, 61(3):379-388.
- [6] Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(1):88-96.
- [7] Stolk MF, Bexx MC, Kuypers KC, et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,

负荷剂量辛伐他汀对急性心肌梗死患者PCI围术期相关指标的影响

吴平平*, 张红心, 王秀梅, 王惠娟, 张东超(唐山市工人医院心内一科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0776-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.16

摘要 目的:探讨负荷剂量辛伐他汀对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入(PCI)治疗围术期相关指标的影响。方法:回顾性收集急诊行PCI治疗的203例急性心肌梗死患者资料,按照治疗方案的不同分为观察组(102例)和对照组(101例)。对照组患者在PCI术前3d给予常规治疗,包括口服阿司匹林肠溶片300 mg, qd+辛伐他汀片40 mg, qd, 术后给予辛伐他汀片40 mg/d, qd, 疗程为4周。观察组患者于PCI术前2h顿服辛伐他汀片80 mg, 其他治疗方法均与对照组相同。观察并记录两组患者手术前后24h总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、白细胞介素6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血浆超敏肌钙蛋白(TNT-HSST)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,记录治疗期间不良反应发生情况。同时,随访术后30d心血管主要不良事件(MACE)和造影剂肾病(CIN)发生情况。结果:两组患者治疗前后TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者TNF- α 、IL-6、IL-10、hs-CRP、CKMB、TNT-HSST水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者TNF- α 、IL-6、hs-CRP、CKMB、TNT-HSST水平显著高于同组治疗前,且观察组TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平显著低于对照组,CKMB、TNT-HSST水平显著高于对照组;两组患者IL-10水平显著低于同组治疗前,但观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者MACE和CIN发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间两组患者均未见明显不良反应发生。结论:急性心肌梗死患者PCI围术期使用负荷剂量辛伐他汀不仅能显著降低患者TNF- α 、IL-6和hs-CRP水平,升高CKMB、TNT-HSST和IL-10水平,还能降低术后MACE及CIN的发生率。

关键词 辛伐他汀; 负荷剂量; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 围手术期

Effects of Loading Dose Simvastatin on Related Indicators in PCI Perioperative Period of Patients with Acute Myocardial Infarction

WU Pingping, ZHANG Hongxin, WANG Xiumei, WANG Huijuan, ZHANG Dongchao (First Dept. of Internal Medicine, Tangshan Workers' Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore loading dose simvastatin on related indicators in PCI perioperative period of patients with acute myocardial infarction. METHODS: Data of 203 acute myocardial infarction patients undergoing emergency PCI were retrospectively collected and divided into observation group (102 cases) and control group (101 cases) by different regimens. Control group received conventional treatment for 3 d before PCI, including orally taking Aspirin enteric-coated tablet 300 mg/d, qd + Simvastatin tablet 40 mg/d, qd, simvastatin 40 mg/d after surgery, qd, for 4 weeks. Observation group received Simvastatin tablet 80

2006,4(7):908-911.

- [8] Ritchie SR, Orr DW, Black PN. Severe jaundice following treatment with ezetimibe[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20(6):572-573.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):390-419.
- [10] 柯元南. 阿托伐他汀治疗高脂血症的疗效和安全性[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(3):132-135.
- [11] Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Sr, et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(5):451-458.
- [12] Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, ener-

getics, and lipid biology in the podocyte-cellular cholesterol-mediated glomerular injury[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5(5):169.

- [13] Herrick C, Litvin M, Goldberg AC. Lipid lowering in liver and chronic kidney disease[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(3):339-352.
- [14] Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(6):958-973.
- [15] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection): a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9784):2181-2192.

* 主管护师。研究方向: 心内科介入术后护理。电话: 0315-2305206。E-mail: 45666265@qq.com

(收稿日期:2016-02-28 修回日期:2016-11-04)

(编辑:申琳琳)