

近日,《卒中》杂志在线发表了一项 SPARCL 研究事后分析。该分析表明,阿托伐他汀治疗可以改善既往卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)伴或不伴慢性肾脏病(CKD)患者的肾功能,具有肾脏保护作用;阿托伐他汀治疗或可防止卒中或糖尿病患者估算肾小球滤过率(eGFR)的下降。(Stroke. 2014年8月21日在线版)

从 SPARCL 研究事后分析结果 热议阿托伐他汀的肾脏保护作用

▲ 本报记者 牛艳红 董杰

慢性肾脏病是一个全球性公共卫生问题,可导致全因死亡率、心血管事件发生率、住院率升高,患者生活质量降低及医疗成本增加。而且,CKD 与心血管病有许多共同的危险因素,包括氧化应激、炎症等非传统危险因素。相关指南推荐,积极治疗糖尿病、高血压和血脂异常等伴随疾病可降低心血管病风险,以及预防肾功能损伤进展。此外,既往研究显示,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高与 eGFR 下降速度加快有关,而使用他汀类药物降低心血管病患者的 LDL-C 水平可能具有肾脏保护作用。

不同他汀对肾功能影响不同

实际上,在不同研究中,他汀治疗对肾功能影响的差异很大。PLANET 研究显示,在伴有中度蛋白尿的动脉粥样硬化性心血管病高危患者中,阿托伐他汀具有良好的肾脏安全性,而瑞舒伐他汀并无该作用;同时表明,肾脏保护作用并非所有他汀类药物都具有的特性。

PLANET I 研究纳入 353 例高胆固醇血症伴中度蛋白尿同时合并糖尿病的患者,PLANET II 研究纳入 237 例高胆固醇血症伴中度蛋白尿但不合并糖尿病的患者。患者随机接受瑞舒伐他汀 10 mg/d (为

期 52 周),瑞舒伐他汀 20/40 mg/d 或阿托伐他汀 40/80 mg/d。结果发现,PLANET I 和 PLANET II 研究中,与基线相比,阿托伐他汀治疗组的尿蛋白/肌酐比值分别降低 12.6% (P=0.033) 和 24.6% (P=0.003),而瑞舒伐他汀治疗组中无显著差异。

更重要的是,PLANET 研究证实了 Jeffrey 教授若干年前的猜测:PLANET I 和 PLANET II 研究中,服用瑞舒伐他汀 20/40mg 的患者,eGFR 均较基线下降低明显,而阿托伐他汀组 eGFR 下降未达到统计学差异(图 2)。

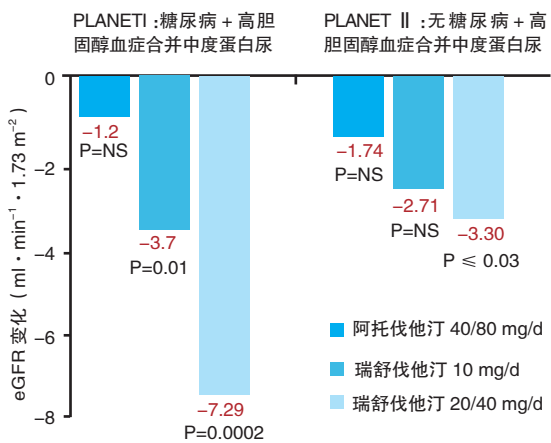


图 2 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀对 eGFR 的影响

SPARCL 研究肾脏病亚组分析

进一步证实阿托伐他汀肾脏保护作用

近日发表在《卒中》杂志的 SPARCL 研究事后分析发现,对于有既往卒中或 TIA 的受试者,无论受试者基线是否伴有 CKD,阿托伐他汀 80 mg/d 均较安慰剂可显著改善 eGFR。阿托伐他汀治疗或可防止卒中或糖尿病患者 eGFR 的下降。该分析纳入 SPARCL 研究中具有基线血清肌酐值的 4719 例受试者,阿托伐他汀组和安慰剂组分别为 2186 例和 2207 例。其中 3119 例患者肾功能正常或接近正常(eGFR ≥ 60 ml·min⁻¹·1.73m⁻²),1600 例有 CKD (87% 为 3a 期,12% 为 3b 期);基线时随机分配至阿托伐他汀组与安慰剂组的伴 CKD 患者比例相当 (33% 与 34%)。

结果显示,阿托伐他汀组与安慰剂组患者的基线 eGFR 相当,分别为 65.5±0.26 ml·min⁻¹·1.73m⁻² 与 65.6±0.26 ml·min⁻¹·1.73m⁻²。在治疗 1 年时,阿托伐他汀组即观察到 eGFR 较安慰剂组显著升高。治疗 60 个月后,阿托伐他汀组与安慰剂组的 eGFR 分别增加了 3.46±0.33 ml·min⁻¹·1.73m⁻² 与 1.42±0.34 ml·min⁻¹·1.73m⁻² (图 2)。而且,在治疗 12 个月、24 个月、36 个月、48 个月和 60 个月后,阿托伐他汀组的 eGFR 均较安慰剂组显著增加。采用末次观察值结转法分析显示,阿托伐他汀对 eGFR 的作用持续

存在。在末次观察中,阿托伐他汀组的 eGFR 升高 1.24±0.39 ml·min⁻¹·1.73m⁻²,而安慰剂组的 eGFR 降低 0.67±0.39 ml·min⁻¹·1.73m⁻² (P<0.001)。

此外,他汀治疗对 eGFR 的改善作用独立于基线肾功能(图 3a、3b)。60 个月时,阿托伐他汀组伴 CKD 患者的 eGFR 升高 4.24±0.60 ml·min⁻¹·1.73m⁻²,不伴 CKD 患者 eGFR 升高 3.27±0.40 ml·min⁻¹·1.73m⁻²。虽然安慰剂组 CKD 患者的 eGFR 也有所改善,但阿托伐他汀所带来的肾功能获益明显更大 (P=0.008)。采用末次观察值结转法分析时也得到了类似结果。

需指出的是,在糖尿病患者亚组中,阿托伐他汀组的 eGFR 增加 1.12±0.92 ml·min⁻¹·1.73m⁻²,而安慰剂组下降 1.69±0.92 ml·min⁻¹·1.73m⁻²,表明了阿托伐他汀对糖尿病患者肾脏保护作用(图 3c)。

虽然,与安慰剂组相比,阿托伐他汀组肝转氨酶水平持续升高(>正常上限 3 倍)更常见,但在伴或不伴 CKD 患者中的发生率相似且普遍较低(2.4% 与 2.0%)。伴或不伴 CKD 患者的肌酸磷酸激酶水平持续升高程度(>正常上限 10 倍)也相似。各组之间肌肉骨骼不良事件发生率相似且较低。

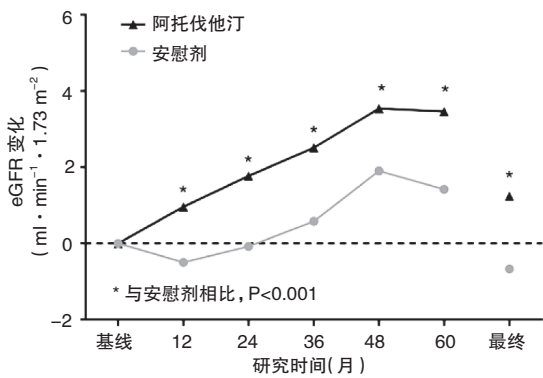


图 2 阿托伐他汀组与安慰剂组患者的 eGFR 变化

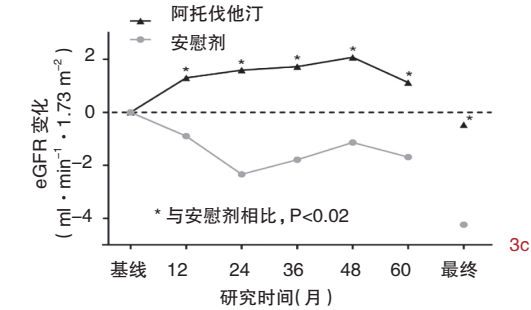
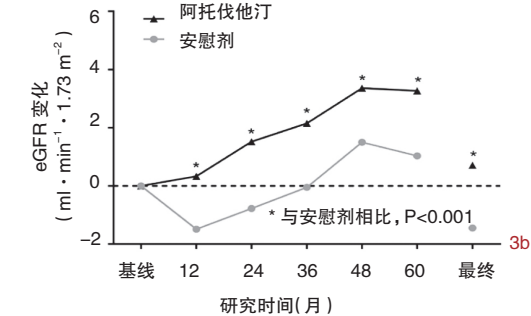
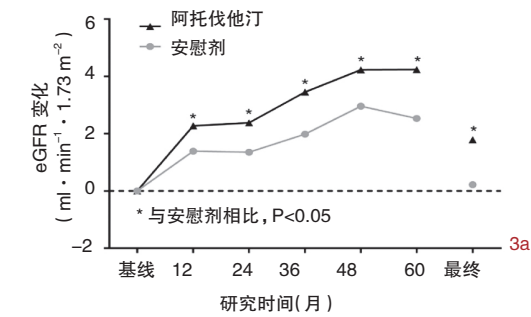


图 3 CKD (3a)、eGFR 正常 (3b) 和糖尿病 (3c) 患者接受阿托伐他汀或安慰剂的 eGFR 变化

指南推荐 阿托伐他汀在肾功能不全者无需调整剂量

回归临床,从方便、安全的角度出发,应依据指南选择肾功能不全患者无需调整剂量的他汀。

美国肾脏基金会指南推荐,阿托伐他汀用于慢性肾病患者无需调整剂量。相比之下,对于 eGFR<30 ml·min⁻¹·1.73m⁻² 的患者,瑞

舒伐他汀初始剂量 5 mg/d,使用剂量不能超过 10 mg/d。

2011 年,欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会发布血脂异常管理指南指出,CKD 患者他汀的选用应参考 GFR,推荐使用主要经肝脏代谢的他汀(如阿托伐他汀)。虽然他汀在

CKD 1~2 期患者中具有良好耐受性,但指南推荐尽可能使用经肾脏排泄少的他汀(如阿托伐他汀)。

2014 年 7 月发布的国家卫生与临床优化研究所(NICE)血脂指南,将阿托伐他汀推荐为心血管病预防的一线治疗药物(表 1)。

表 1 NICE 指南推荐的阿托伐他汀一线治疗适用人群

人群	他汀推荐
一级预防 (风险评估 ≥ 10%)	
1 型糖尿病	阿托伐他汀 20 mg
2 型糖尿病 (风险评估 ≥ 10%)	阿托伐他汀 20 mg
二级预防	阿托伐他汀 80 mg 或能耐受的最大剂量
慢性肾脏病 [eGFR<60 ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² 和 (或) 蛋白尿]	阿托伐他汀 20 mg