

尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛疗效与安全性的Meta分析^Δ

李丽萍^{1*}, 陈丹丹², 陈云强³, 欧阳洁淼^{1#}(1.海口市120急救中心急救科,海口 570311;2.海口市人民医院重症医学科,海口 570208;3.华中科技大学附属同济医院急诊科,武汉 430030)

中图分类号 R543.3;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)11-1370-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.11.15

摘要 目的:系统性评价尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的有效性与安全性,为临床治疗提供参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学数据库、维普网、中国知网、万方数据库,收集建库起至2021年1月3日国内外公开发表的尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验(RCT)。对纳入研究进行资料提取,采用改良Jadad量表进行质量评价后,并采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,合计1 123例患者。Meta分析结果显示,与阿托伐他汀钙比较,尼可地尔联合阿托伐他汀钙可显著提高心绞痛有效率[OR=3.44, 95% CI(2.35, 5.04), $P<0.001$]、心电图改善率[OR=4.93, 95% CI(2.88, 8.43), $P<0.001$],并可显著降低金属基质蛋白酶9(MMP-9)水平[SMD=-4.21, 95% CI(-4.63, -3.80), $P<0.001$]、再发心绞痛发生率[OR=0.30, 95% CI(0.12, 0.71), $P=0.006$]、心肌梗死发生率[OR=0.27, 95% CI(0.08, 0.89), $P=0.03$]、不良心血管事件发生率[OR=0.34, 95% CI(0.21, 0.55), $P<0.001$]。结论:尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛在心绞痛有效率、心电图改善率、MMP-9水平、再发心绞痛发生率、心肌梗死发生率方面表现出更好的疗效,在不良心血管事件发生率方面表现出更好的安全性。受纳入研究方法学限制,该结论有待大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

关键词 尼可地尔;阿托伐他汀钙;不稳定型心绞痛;疗效;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Nicodil Combined with Atorvastatin Calcium in the Treatment of Unstable Angina Pectoris

LI Liping¹, CHEN Dandan², CHEN Yunqiang³, OUYANG Jiemiao¹ (1. Emergency Department, Haikou Emergency Medical Center, Haikou 570311, China; 2. Dept. of Critical Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China; 3. Emergency Department, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness and safety of nicorandil combined with atorvastatin calcium in the treatment of unstable angina pectoris, and to provide reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Embase database, CBM, VIP, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about nicodil combined with atorvastatin calcium in the treatment of unstable angina pectoris were collected from the inception until Jan. 3rd, 2021. The included studies were screened and evaluated with modified Jadad scale. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 10 RCTs were included, involving 1 123 patients. Meta-analysis results showed that compared with atorvastatin calcium group, nicodil combined with atorvastatin calcium group significantly increased angina response rate [OR=3.44, 95% CI(2.35, 5.04), $P<0.001$], the rate of electrocardiogram improvement [OR=4.93, 95% CI(2.88, 8.43), $P<0.001$], and significantly reduced MMP-9 level [SMD=-4.21, 95% CI(-4.63, -3.80), $P<0.001$], incidence of recurrent angina pectoris [OR=0.30, 95% CI(0.12, 0.71), $P=0.006$], myocardial infarction rate [OR=0.27, 95% CI(0.08, 0.89), $P=0.03$], the incidence of adverse cardiovascular events [OR=0.34, 95% CI(0.21, 0.55), $P<0.001$]. CONCLUSIONS: Nicorandil combined with atorvastatin calcium shows better efficacy in the treatment of unstable angina pectoris in terms of effective rate of angina pectoris, improvement rate of cardiogram, MMP-9 level, incidence of recurrent angina pectoris and the incidence of myocardial infarction, and has better safety in the incidence of adverse cardiovascular events. Due to the limitation of

^Δ 基金项目:海南省重点研发计划项目(No.ZDYF2017123)

* 主管护理师。研究方向:急诊和急救。电话:0898-36387700。

E-mail:Lp6898ok@163.com

通信作者:副主任医师,硕士生导师。研究方向:肝脏保护、危重症学。电话:0898-36387700。E-mail:oyjm120@163.com

included studies, it remains to be verified by RCT with large sample, multi-center and high quality.

KEYWORDS Nicorandil; Atorvastatin; Unstable angina pectoris; Efficacy; Safety; Meta-analysis

不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris)是一种处于稳定型心绞痛与急性心肌梗死之间的急性冠脉综合征,具有持续时间长、疼痛程度重的特点;及时有效的治疗能够在一定程度上改善患者的预后,防止不稳定型心绞痛的进一步恶化,反之患者则有发生急性心肌梗死或猝死的风险^[1]。目前,针对不稳定型心绞痛的治疗措施主要以药物干预为主,阿托伐他汀钙作为一种临床常用他汀类药物,已被证实在不稳定型心绞痛的治疗中效果好^[2-3]。第一个被应用于临床的腺苷三磷酸(ATP)敏感钾离子通道开放剂尼可地尔可用于各种类型的心绞痛的治疗^[4-5]。近年有临床研究显示,尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的效果优于单用阿托伐他汀钙^[6-15],但是这些试验样本量小,且安全性方面仍有争议。因此,本研究采用系统评价方法,评价现有的尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验(RCT),进一步论证两药联用治疗不稳定型心绞痛的临床疗效与安全性,以期为不稳定型心绞痛的临床用药方案的合理选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 选择国内外公开发表的RCT,无论是否采用盲法均纳入研究,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 研究对象为符合不稳定型心绞痛诊断标准的患者^[16],年龄、性别及病程均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗,对照组患者给予阿托伐他汀钙治疗,每日用药总剂量及治疗疗程不限。

1.1.4 结局指标 结局指标包括:①金属基质蛋白酶9(MMP-9)水平;②心绞痛有效率;③心电图改善率;④再发心绞痛发生率;⑤心肌梗死发生率;⑥不良心血管事件发生率。

1.1.5 排除标准 排除标准包括:①病例数少于15例的文献;②重复发表文献、经验总结、综述、信息过少及不全者、基础研究、动物实验、会议记录;③对照组干预措施为非阿托伐他汀钙;④研究对象的失访率>20%。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学数据库(CBM)、维普网(VIP)、中国知网(CNKI)、万方数据库。检索时限均从数据库建库起至2021年1月3日。中文检索词为“阿托伐他汀”“立普妥”“喜格迈”“尼可地尔”“不稳定型心绞痛”;英文文检索词为“atorvastatin”“lipitor”“sigmart”“nicorandil”“unstable angina pectoris”。同时,手工检索相关文献。以中国知网为例,具体检索策略见图1。

1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者严格根据纳入与排除标准,对文献进行独立筛选,并独立提取所纳入文献的一般资料(如第

((主题=阿托伐他汀 或者 题名=阿托伐他汀 或者 v_subject=中英文扩展(阿托伐他汀) 或者 title=中英文扩展(阿托伐他汀)) 或者 (主题=立普妥 或者 题名=立普妥 或者 v_subject=中英文扩展(立普妥) 或者 title=中英文扩展(立普妥)) 或者 (主题=喜格迈 或者 题名=喜格迈 或者 v_subject=中英文扩展(喜格迈) 或者 title=中英文扩展(喜格迈)) 并且 (主题=尼可地尔 或者 题名=尼可地尔 或者 v_subject=中英文扩展(尼可地尔) 或者 title=中英文扩展(尼可地尔)) 并且 (主题=不稳定型心绞痛 或者 题名=不稳定型心绞痛 或者 v_subject=中英文扩展(不稳定型心绞痛) 或者 title=中英文扩展(不稳定型心绞痛))

图1 中国知网检索策略

Fig 1 CNKI retrieval strategy

一作者、发表年份、研究时间段、例数、年龄、干预措施、疗程)、结局指标等资料;凡遇到意见不一致之处,由第三方参与讨论后再判定。如果相关研究文献数据不清楚或缺失,应尽可能与文献通信作者取得联系以获取准确的原始数据;对于无法获取数据或信息的研究文献,予以剔除。

严格参照改良Jadad评分准则^[17],对所有纳入研究文献进行质量评价。评分标准包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、随访(撤出与退出)。总分为1~7分,其中1~3分评定为低质量研究,4~7分评定为高质量研究。评价过程由两位研究者独立进行,意见不一致时由第三方参与讨论并达成一致意见后决定。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。连续性变量采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)为效应分析统计量,分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。对存在统计学异质性的指标进行敏感性分析:逐一剔除各项研究,若某项研究对合并效应有影响,则排除该研究后再观察异质性;同时进行发表偏倚分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息

初检共得到相关文献39篇,其中通过各数据库检索获得相关文献31篇,通过手工检索及文献追溯检索获得8篇。根据纳入与排除标准筛选标题和摘要后,进一步阅读全文,最终纳入文献10篇(项)RCT^[6-15],共计1123例患者,其中试验组567例、对照组556例。文献筛选流程见图2,纳入研究的基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

所纳入的10项RCT经改良的Jadad评分进行方法学质量评价后显示,7项评分为3分,3项评分为2分,均为低质量研究,详见表2。

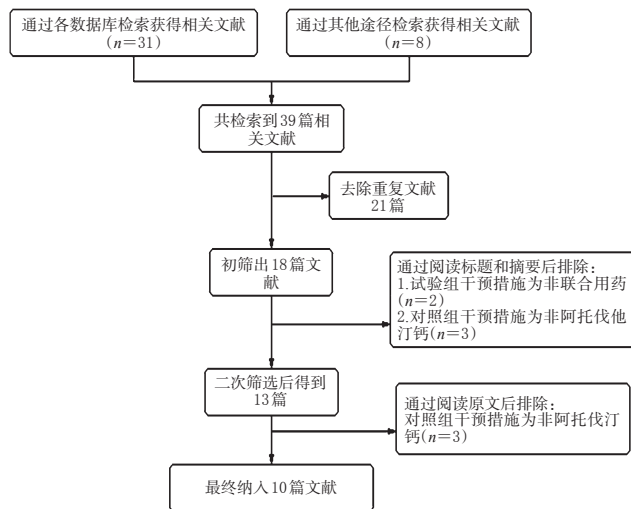


图2 文献筛选流程

Fig 2 Literature screening selection

2.3 Meta分析结果

2.3.1 MMP-9水平 2项研究(291例患者)报道了MMP-9水平^[6,9]。各研究间无统计学异质性($P=0.87, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者MMP-9水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-4.21, 95% CI(-4.63, -3.80), $P<0.001$],详见图3。

2.3.2 心绞痛有效率 8项研究(832例患者)报道了心绞痛有效率^[7-8,10-15]。各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者心绞痛有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.44, 95% CI(2.35, 5.04), $P<0.001$],详见图4。

2.3.3 心电图改善率 4项研究(494例患者)报道了心电图改善率^[7,10,12,15]。各研究间无统计学异质性($P=0.65, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者心电图改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=4.93, 95% CI(2.88, 8.43), $P<0.001$],详见图5。

2.3.4 再发心绞痛发生率 5项研究(458例患者)报道了再发心绞痛发生率^[7,11-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者再发心绞痛发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.30, 95% CI(0.12, 0.71), $P=0.006$],详见图6。

2.3.5 心肌梗死发生率 5项研究(458例患者)报道了心肌梗死发生率^[7,11-14]。各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者心肌梗死发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.27, 95% CI(0.08, 0.89), $P=0.03$],详见图7。

2.3.6 不良心血管事件发生率 7项研究(670例患者)报道了不良心血管事件发生率^[7-8,10-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.51, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者不良心血管事件发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.34, 95% CI(0.21, 0.55), $P<0.001$],详见图8。

2.4 发表偏倚分析

以主要结局指标心绞痛有效率为指标进行发表偏倚分析。结果,各研究散点分布的对称性一般,提示本研究存在发表偏倚的可能性较大,可能与有阴性结果未发表、纳入的研究质量偏低等因素有关,详见图9。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	研究时间段	组别	例数(男/女)	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	干预措施	疗程	结局指标
Peng 2019 ^[6]	2012-2017年	试验组	84(34/50)	58.6±10.8	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙(未描述剂量)	21天	①
		对照组	73(34/39)	56.7±11.5	阿托伐他汀钙(未描述剂量)	21天	
全勇 2018 ^[7]	2016-2017年	试验组	55(30/25)	57.33±1.21	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	②③④⑤⑥
		对照组	55(29/26)	57.56±1.33	阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	
刘国兴 2017 ^[8]	2014-2015年	试验组	36(22/14)	58.50±3.15	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	②⑥
		对照组	36(24/12)	59.20±2.84	阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	
卢亮 2017 ^[9]	2015-2016年	试验组	67(42/25)	59±7	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	①
		对照组	67(40/27)	58±7	阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	
吴玲燕 2018 ^[10]	2016-2017年	试验组	70(不详/不详)	45.6±2.4	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	②③⑥
		对照组	70(不详/不详)	45.6±2.4	阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	
周俊 2019 ^[11]	2017-2018年	试验组	50(30/20)	55.69±3.98	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	②④⑤⑥
		对照组	50(32/18)	55.87±4.20	阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	
李娜 2018 ^[12]	2016-2017年	试验组	41(24/17)	38~70	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	②③④⑤⑥
		对照组	41(22/19)	38~70	阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	
李杰 2020 ^[13]	2017-2018年	试验组	39(30/9)	62.4±3.5	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	30天	②④⑤⑥
		对照组	39(29/10)	61.5±3.2	阿托伐他汀钙20 mg/d	30天	
牟春峰 2019 ^[14]	2017-2018年	试验组	44(24/20)	61.19±4.42	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	②④⑤⑥
		对照组	44(23/21)	61.12±4.49	阿托伐他汀钙20 mg/d	4周	
詹莉 2014 ^[15]	2012-2014年	试验组	81(不详/不详)	61.2±4.8	尼卡地尔15 mg/d+阿托伐他汀钙(未描述剂量)	4周	②③
		对照组	81(不详/不详)	61.2±4.8	阿托伐他汀钙(未描述剂量)	4周	

表2 纳入研究的方法学质量评价结果

Tab 2 Result of methodological quality evaluations of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	随访	评分
Peng 2019 ^[6]	2	0	0	1	3
全勇 2018 ^[7]	1	0	0	1	2
刘国兴 2017 ^[8]	2	0	0	1	3
卢亮 2017 ^[9]	2	0	0	1	3
吴玲燕 2018 ^[10]	2	0	0	1	3
周俊 2019 ^[11]	2	0	0	1	3
李娜 2018 ^[12]	2	0	0	1	3
李杰 2020 ^[13]	2	0	0	1	3
牟春峰 2019 ^[14]	1	0	0	1	2
詹莉 2014 ^[15]	1	0	0	1	2

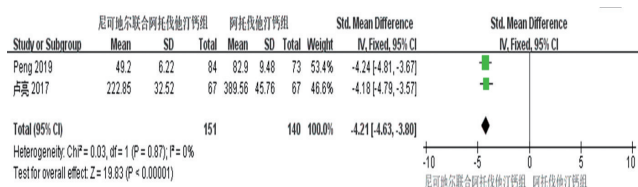


图3 两组患者MMP-9水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of MMP-9 level in 2 groups

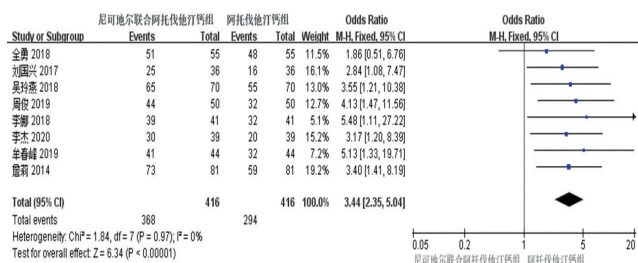


图4 两组患者心绞痛有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of effective rate of angina pectoris in 2 groups

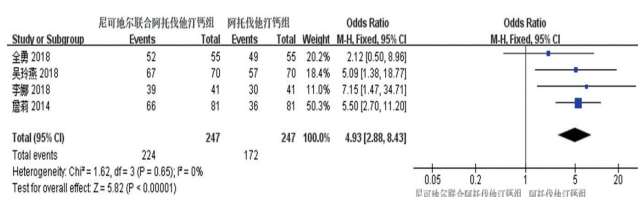


图5 两组患者心电图改善率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the improvement rate of electrocardiogram in 2 groups

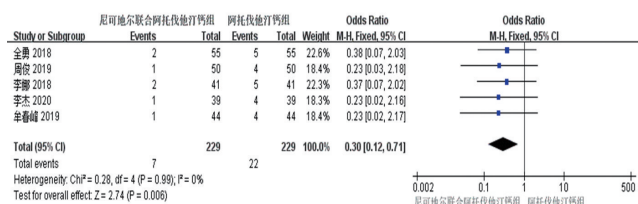


图6 两组患者再发心绞痛发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of recurrent angina pectoris in 2 groups

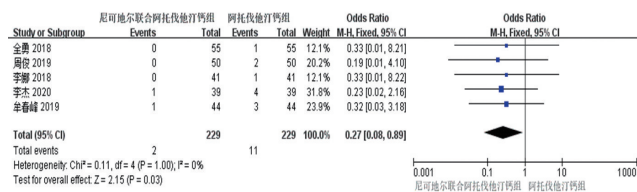


图7 两组患者心肌梗死发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of myocardial infarction in 2 groups

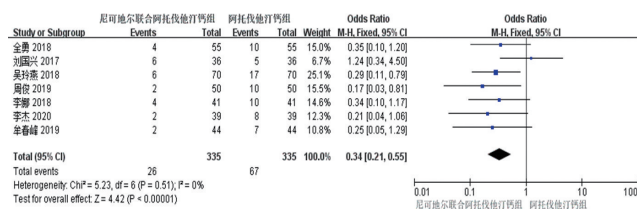


图8 两组患者不良心血管事件发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse cardiovascular events in 2 groups

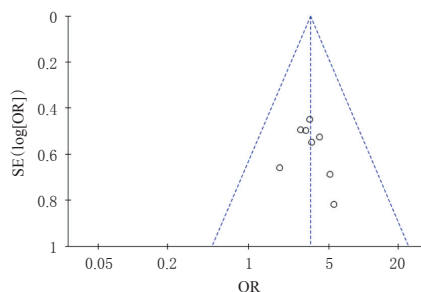


图9 心绞痛有效率的倒漏斗图

Fig 9 Funnel plot of effective rate of angina pectoris

3 讨论

不稳定型心绞痛以胸闷、胸痛为主要临床症状,具有病因复杂、发病率较高的特点^[18]。与稳定型心绞痛相比,其疼痛感更强烈、疼痛持续时间更长、治疗难度更大、病情进展更迅速^[19],如果不给予及时有效的治疗则有进展成急性心肌梗死、心力衰竭的可能,对患者的生活质量和生命安全造成极大的不利影响^[20-21]。不稳定型心绞痛的致病因素与脂质代谢功能紊乱和血清胆固醇高浓度密切相关^[22],因此降血脂治疗是临床治疗不稳定型心绞痛的有效思路。他汀类药物治疗高三酰甘油和高胆固醇血症均有明显的效果^[23],临床治疗方案中使用较为广泛的是阿托伐他汀钙。阿托伐他汀钙能显著抑制肝细胞内3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶在机体中产生的作用,进而降低该还原酶的转化量,有效控制患者体内总胆固醇含量,达到调血脂的作用,并且该药在人体内起效时间短^[24-25]。除此之外,阿托伐他汀钙可以促进巨噬细胞、血管平滑肌细胞的表达和组织型金属蛋白酶抑制物因子1(TIMP-1)的分泌,进而抑制胶原降解、减少脂核中脂质,最终增加斑块的稳定

性^[26]。血清MMP-9可以有效地降解机体组织内部弹性蛋白和IV型胶原蛋白,使细胞外基质被破坏、降解,进而促进粥样斑块的发展和不稳定型斑块的形成,MMP-9水平越高表明患者心功能损伤越严重^[27]。因此,治疗不稳定心绞痛时,除了降脂以外还应该同时兼顾减少炎症反应、提升粥样斑块的稳定性。

临床治疗不稳定型心绞痛为了得到更好的效果,逐渐选择将阿托伐他汀钙与其他药物联合使用。尼可地尔在临床上可用于多种心绞痛的治疗,该药不仅能够抑制血管平滑肌细胞增生、改善内皮细胞功能、舒张血管、降低心肌耗氧、延缓动脉硬化进展^[28],还能够靶向炎症反应、抑制炎症介质的产生^[29-30]。本次Meta分析共纳入10项RCT,包括1123例不稳定型心绞痛患者。Meta分析结果显示,与对照组比较,试验组可显著提高心绞痛有效率、心电图改善率,降低再发心绞痛发生率,表明在阿托伐他汀钙的基础上加用尼可地尔治疗,可进一步改善临床症状;并且试验组患者MMP-9水平明显下降,提示尼可地尔可以更好地抑制粥样斑块纤维帽的降解、提高不稳定型心绞痛患者体内动脉粥样斑块的稳定性,因此降低其心肌梗死发生率、不良心血管事件发生率。

本研究也存在一定局限性:(1)各RCT的样本量偏小、干预疗程长短不一;(2)RCT规范性有待加强,部分研究没有重视分配隐藏及盲法在RCT中的地位;(3)有2项研究未报道阿托伐他汀钙的使用剂量^[6,15]。

综上所述,尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛效果显著,且不良心血管事件发生率低。但由于本次Meta分析所纳入研究样本量较少、方法学质量评价偏低、治疗疗程不一致,且均为国内研究,存在一定的局限性,故仍需今后大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证该结论。

参考文献

[1] 习元堂,曾媛媛,袁丽宜,等.稳心颗粒辅助治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性的Meta分析[J].中国药房,2018,29(22):3158-3165.

[2] 张艳,周明勤.阿托伐他汀钙对不稳定型心绞痛56例疗效观察[J].中国实用医药,2015,10(28):122-123.

[3] 卢运,杨君,唐甜甜.阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的效果及安全性和炎症反应法分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(22):29,88.

[4] 雷新,刘小菊,张润峰.尼可地尔在冠心病中的应用前景[J].西南军医,2019,21(2):157-161.

[5] 孟婷婷,贾国栋,王靖玺.尼可地尔在心律失常中的研究进展[J].中外医学研究,2018,16(18):177-179.

[6] PENG R, YANG X, LIANG X. Nicorandil effects on platelet function, Hs-CRP, MMP-9 and myocardial antioxidation in patients with unstable angina[J]. Exp Ther Med, 2019,18(4):3095-3099.

[7] 全勇,张育民,李峰,等.阿托伐他汀钙联合尼可地尔治疗

不稳定型心绞痛的临床疗效分析[J].中国处方药,2018,16(6):74-75.

[8] 刘国兴,张晓丹.尼可地尔治疗72例不稳定型心绞痛患者的临床观察[J].中国医药指南,2017,15(2):77-78.

[9] 卢亮,高峰,刘兆川,等.尼可地尔辅助治疗对不稳定型心绞痛患者炎症反应、斑块稳定性及血小板功能的影响[J].海南医学院学报,2017,23(2):224-227.

[10] 吴玲燕.尼可地尔治疗不稳定型心绞痛的临床价值研究[J].全科口腔医学电子杂志,2018,5(33):211-212.

[11] 周俊.阿托伐他汀钙联合尼可地尔治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2019,12(1):59-60.

[12] 李娜,王欣鹏,孙成梅.阿托伐他汀钙联合尼可地尔治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J].中国现代医生,2018,56(2):89-91.

[13] 李杰,仲崇星,郑松龄.尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛78例疗效观察[J].保健文汇,2020,(21):247-248.

[14] 牟春峰.阿托伐他汀钙联合尼可地尔治疗不稳定型心绞痛的临床分析[J].中国冶金工业医学杂志,2019,36(1):17-18.

[15] 詹莉,林红.尼可地尔治疗不稳定型心绞痛患者的临床疗效观察[J].中国热带医学,2014,14(11):1404-1406.

[16] 中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J].中华心血管病杂志,2000,28(6):409.

[17] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.

[18] 牟丽娜,陆芳,韩世飞.尼可地尔联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J].中国药房,2016,27(14):1960-1962.

[19] 王巧灵.通心络+阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛临床观察[J].光明中医,2018,33(6):861-863.

[20] 张代刚.曲美他嗪联合阿托伐他汀钙治疗冠心病心绞痛伴血脂异常的临床研究[J].当代临床医刊,2016,29(5):2459-2460.

[21] 陈慧敏,许逸飞.曲美他嗪联合阿托伐他汀钙治疗冠心病心绞痛伴血脂异常的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(11):966-968.

[22] 黎锦辉.瑞舒伐他汀强化调脂对不稳定型心绞痛氧化应激的影响[J].中国实用医药,2016,11(31):95-96.

[23] 关新强,刘旭婷,高秉仁.阿托伐他汀治疗高脂血症的研究进展[J].甘肃医药,2014,33(5):348-350.

[24] 朱创键,吴攀峰,张金飞.阿托伐他汀强化降脂治疗对不稳定型心绞痛患者血脂、血清血管性假血友病因子与血栓调节蛋白水平的影响[J].中国药师,2015,18(1):94-96.

[25] 李文波,孟航.阿托伐他汀强化降脂治疗对心肌缺血病人炎症因子、ox-LDL和Lp-PLA₂水平的影响[J].中西医结

临床药师对大剂量甲氨蝶呤排泄延迟致急性肾损伤伴癫痫发作患者的用药分析和监护^Δ

汪皖青^{1*}, 黄立峰², 朱建国¹, 陈蓉¹, 侯幸赞³, 伊佳³, 陈万生^{3#}(1.苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215006; 2.南京医科大学附属苏州科技城医院药学部, 江苏苏州 215153; 3.海军军医大学第二附属医院药理科, 上海 200003)

中图分类号 R979.1; R733.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)11-1375-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.11.16

摘要 目的:探讨临床药师在大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX, >1 g/m²)排泄延迟致急性肾损伤(ARF)伴癫痫发作患者的治疗过程中的作用,为此类患者的合理用药及药学监护提供参考。方法:对1例中枢弥漫大B细胞淋巴瘤患者,给予HD-MTX进行化疗,于甲氨蝶呤给药后第2天开始发生因甲氨蝶呤排泄延迟导致的ARF。临床医师予调整亚叶酸钙解救剂量和给药频次进行治疗,效果不明显。临床药师通过查阅文献资料,结合患者病情分析甲氨蝶呤排泄延迟的原因,建议监测甲氨蝶呤血药浓度,加大碱化和水化力度,将静脉滴注碳酸氢钠液体量由125 mL增加至250 mL的同时,予患者口服碳酸氢钠片,并监测尿液pH值(保证尿液pH维持在7以上);嘱患者多饮水,保证每日尿量达到3 000~4 000 mL。甲氨蝶呤给药后44 h时,患者血药浓度为16.14 μmol/L,属明显排泄延迟。甲氨蝶呤给药后第13天,患者出现癫痫大发作,临床医师予丙戊酸钠0.8 g,静脉滴注控制癫痫。临床药师对患者进行药学监护,发现患者口服碳酸氢钠片和丙戊酸钠片用药依从性不佳,故进行用药教育和药学监护;患者接受并按时服药。结果:医师采纳药师建议,监测甲氨蝶呤血药浓度,进行对症治疗。患者尿量增多,水肿减轻,血清肌酐逐渐恢复正常,肾功能逐渐恢复;癫痫症状得以控制。结论:在治疗HD-MTX排泄延迟致ARF伴癫痫发作的过程中,临床药师协助医师完善治疗方案,对患者进行药学监护和用药教育,保障了患者用药的安全合理。

关键词 大剂量甲氨蝶呤;中枢弥漫大B细胞淋巴瘤;急性肾损伤;癫痫大发作;药学监护

Medication Analysis and Care for Acute Renal Failure with Epileptic Seizure Cause by Excretion Delay of HD-MTX by Clinical Pharmacists

WANG Wanqing¹, HUANG Lifeng², ZHU Jianguo¹, CHEN Rong¹, HOU Xingyun³, YI Jia³, CHEN Wansheng³
(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Suzhou Science and Technology Town Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215153, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

- 合心脑血管病杂志, 2020, 18(16): 2628-2630.
- [26] 赵立坤, 葛长江, 吕树铮. 他汀类药物治疗冠心病抗炎机制的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(10): 123-125.
- [27] 张晓霞. 阿托伐他汀对不稳定性心绞痛并发高脂血症患者血清MMP-9、hs-CRP等炎症因子及血脂水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4619-4621.
- [28] ISHIBASHI Y, TAKAHASHI N, TOKUMARU A, et al. Effects of longterm nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(3): 311-316.
- [29] ZHAO A P, DONG Y F, LIU W, et al. Nicorandil inhibits inflammasome activation and Toll-like receptor-4 signal transduction to protect against oxygen-glucose deprivation-induced inflammation in BV-2 cells[J]. Cns Neurosci Ther, 2014, 20(2): 147-153.
- [30] MATSUI T C, COURA G M E, MELO I S F, et al. Nicorandil inhibits neutrophil recruitment in carrageenan-induced experimental pleurisy in mice[J]. Euro J Pharmacol, 2015, 769: 306-312.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81830109)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0512-67780282。

E-mail: wanqingwangsuzhou@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 精准药物治疗。电话:

021-81886181。E-mail: chenws126@126.com

(收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-03-24)

(编辑: 刘明伟)