

• 临床研究 •

替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察

李利军¹, 赵嫦姣²

1. 北京京煤集团总医院 心内科, 北京 102300

2. 北京京煤集团总医院 综合科, 北京 102300

摘要: **目的** 观察替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 收集2014年1月—2015年1月北京京煤集团总医院心内科收治的不稳定型心绞痛患者106例, 随机分为对照组和治疗组, 每组53例。对照组在常规治疗基础上加用硫酸氢氯吡格雷片, 首剂量300 mg/次, 以后75 mg/次, 1次/d; 同时口服瑞舒伐他汀钙片10 mg/次, 1次/d。治疗组口服替格瑞洛片, 首剂量180 mg/次, 以后90 mg/次, 2次/d, 瑞舒伐他汀钙片的用法用量同对照组。两组均连续治疗4周。观察治疗后两组患者的心电图疗效、临床疗效, 并对两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)、血小板聚集率(MPA)、血小板反应指数(PRI)进行比较。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组心电图疗效总有效率分别为67.92%、86.79%, 两组临床疗效总有效率分别为69.81%、88.68%; 两组心电图总有效率和临床疗效总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者心绞痛发作次数较治疗前显著减少, 每次心绞痛持续时间均较同组治疗前显著缩短, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组TG、TC、LDL-C、hs-CRP、IL-6、NT-proBNP、MPA均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效, 患者症状改善明显, 不良反应较轻, 值得临床推广应用。

关键词: 替格瑞洛片; 硫酸氢氯吡格雷片; 瑞舒伐他汀钙片; 不稳定型心绞痛

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)04-0399-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.011

Clinical observation of ticagrelor combined with rosuvastatin in treatment of unstable angina

LI Li-jun¹, ZHAO Chang-jiao²

1. Department of Cardiology, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China

2. Department of Internal Medicine, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China

Abstract: Objective To observe the clinical curative effect of ticagrelor combined with rosuvastatin in treatment of unstable angina.

Methods Patients (106 cases) with unstable angina of Beijing Jingmei Group General Hospital from January 2014 to January 2015, were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 53 cases. The patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, and the first dosage was 300 mg/time, then 75 mg/time, once daily. At the same time, they were *po* administered with Rosuvastatin Calcium Tablets, 10 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Ticagrelor Tablets, and the first dosage was 180 mg/time, then 90 mg/time, twice daily, and the usage and dosage of Rosuvastatin Calcium Tablets were the same as the control group. Two groups were treated for four weeks. The electrocardiogram efficacy and clinical efficacy between the two groups were observed after treatment. At the same time, TC, TG, LDL-C, hs-CRP, IL-6, NT-proBNP, MPA, and PRI in two groups were compared. **Results** After treatment, the electrocardiogram efficacy of control and treatment groups were 67.92% and 86.79% respectively, while symptom efficacy of two groups were 69.81% and 88.68%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Attack frequency of unstable angina in two

收稿日期: 2015-02-11

作者简介: 李利军(1978—), 男, 研究方向是心血管疾病的诊断和治疗。Tel: 13810258145 E-mail: llj19780@163.com

groups was significantly reduced, and the duration of angina was significantly shortened, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The indicators in treatment group improved better than those in control group, with the significant difference between two groups ($P < 0.05$). TG, TC, LDL-C, hs-CRP, IL-6, NT-proBNP, and MPA in two groups were reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The indicators in treatment group improved better than those in control group, with the significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ticagrelor combined with rosuvastatin has good clinical effect in treatment of unstable angina, and symptoms of patients improve obviously with less adverse reaction, which is worth clinical promotion.

Key words: Ticagrelor Tablets; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; Rosuvastatin Calcium Tablets; unstable angina

不稳定型心绞痛是临床常见的心血管系统急危重症之一, 主要是由于心脏冠状动脉血管堵塞造成心肌供血不足, 引起缺血缺氧从而出现心绞痛症状。近年来随着冠心病发病率的不断增加, 心绞痛尤其是不稳定型心绞痛也随之增多, 且呈现逐渐年轻化的趋势, 加之不稳定型心绞痛极易发展成急性心肌梗死甚至猝死, 因此针对不稳定型心绞痛及时采取有效治疗, 能够改善患者病情, 提高生活质量^[1]。

在不稳定型心绞痛治疗方面, 目前临床常用的药物主要有抗血小板药物、抗凝血酶药物、硝酸酯类药物、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂等^[2], 一般以氯吡格雷联合瑞舒伐他汀钙较为多见^[3], 但因氯吡格雷与二磷酸腺苷受体(P2Y₁₂)的结合不可逆, 所以氯吡格雷具有延时、出血风险增加等缺点。替格瑞洛为新型 P2Y₁₂受体拮抗剂, 具有更强的抗血小板能力, 且对血小板的抑制为可逆性, 其本身已是活性形态, 无需经过肝脏细胞色素 P450 同工酶的生物转化作用, 因此, 起效更快, 疗效更稳。北京京煤集团总医院采用替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛, 疗效满意, 不良反应较少。

1 资料和方法

1.1 一般资料

106 例患者均为北京京煤集团总医院心内科 2014 年 1 月—2015 年 1 月门诊及住院患者, 其中男 62 例, 女 44 例, 年龄 42~73 岁, 平均年龄 (51.24±10.36) 岁, 病程 1~7 年, 平均病程 (3.5±1.2) 年。

纳入标准 全部病例均符合中华医学会心血管病学分会公布的《2007 中国不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》的诊断标准^[4]。所有患者均有发作性胸痛等临床表现; 所有患者静息心电图均出现 2 个或更多的相邻导联 ST 段下移 ≥ 0.1 mV; 所有病例均经冠状动脉造影确诊; 所有患者自愿参加研究, 并签署知情同意书。

排除标准 肝肾功能不全者; 药物过敏者; 慢性传染性疾病者; 不愿参加研究或临床资料不全者。

1.2 药物

替格瑞洛片由阿斯利康制药有限公司生产, 规格 90 mg/片, 产品批号 16AF; 硫酸氢氯吡格雷片(商品名: 波立维)由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产, 规格 75 mg/片, 产品批号 4A757; 瑞舒伐他汀钙片由阿斯利康制药有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 K0229。

1.3 分组和治疗方法

将 106 例患者按照随机分组原则分为治疗组和对照组, 每组 53 例患者。其中治疗组男 30 例, 女 23 例, 年龄 44~73 岁, 平均年龄 (52.34±10.81) 岁, 病程 1~6 年, 平均病程 (3.4±1.3) 年。对照组男 32 例, 女 21 例, 年龄 42~70 岁, 平均年龄 (50.13±10.18) 岁, 病程 2~7 年, 平均病程 (3.7±1.0) 年。两组患者性别组成、年龄、病程、临床病情等情况比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均采用常规治疗方法, 包括低盐低脂饮食, 心态平和, 卧床休息, 予硝酸酯类药物、 β 受体阻滞剂及钙离子拮抗剂等治疗。对照组在常规治疗基础上加用硫酸氢氯吡格雷片, 首剂量 300 mg/次, 以后 75 mg/次, 1 次/d; 同时口服瑞舒伐他汀钙片 10 mg/次, 1 次/d。治疗组口服替格瑞洛片, 首剂量 180 mg/次, 以后 90 mg/次, 2 次/d, 瑞舒伐他汀钙片的用法用量同对照组。两组均连续治疗 4 周。

1.4 临床疗效判定标准

心电图疗效判定标准 显效: 治疗后静息心电图恢复至正常; 有效: 治疗后缺血性 ST 段回升 > 1.0 mV, 但是没有完全恢复至正常水平; 无效: 治疗后静息心电图和治疗前几乎相同^[5]。

临床疗效判定标准 具体疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则 (2002 版)》^[6]。显效: 心绞痛发作次数和持续时间减少 80% 以上, 心电图恢复正常; 有效: 心绞痛发作次数和持续时间减少 50%~80%, 心电图 ST 段回升 0.05 mV 以上; 无效: 心绞痛发作次数和持续时间减少不到 50%, 心电图

与治疗前无改善；加重：心绞痛发作次数增多，持续时间延长，心电图较治疗前加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

临床症状改善情况：记录治疗前后两组患者心绞痛发作次数、持续时间。

所有患者空腹 10 h 以上，于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血 15 mL，及时分离血清，采用双试剂酶法检测血脂水平，包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)；治疗前后采用超敏乳胶增强免疫比浊法检测高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)；采用酶联免疫吸附法检测血浆白细胞介素 6 (IL-6)；采用 ECLIA 法检测 N 末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP)；采用血小板凝集仪比浊法检测患者的血小板聚集率 (MPA)；应用全自动血细胞分析仪检测并计算出血小板反应指数 (PRI)。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无出血、肝功异常 (ALT 增高)、肾功异常 (血肌酐增高)、恶心呕吐等不良反应发生。

1.7 统计学方法

运用 SPSS 13.0 统计软件进行统计数据处理，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验，

计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组心电图疗效比较

治疗后，对照组显效 20 例，有效 16 例，总有效率为 67.92%；治疗组显效 25 例，有效 21 例，总有效率为 86.79%，两组心电图总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床疗效及症状改善情况比较

两组治疗后，对照组显效 21 例，有效 16 例，总有效率为 69.81%；治疗组显效 29 例，有效 18 例，总有效率为 88.68%，两组临床疗效总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

治疗后，两组患者心绞痛发作次数较治疗前显著减少，每次心绞痛持续时间均较同组治疗前显著缩短，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.3 两组观察指标比较

治疗 4 周后，两组 TG、TC、LDL-C、hs-CRP、IL-6、NT-proBNP、MPA 均较治疗前显著降低，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组心电图疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy of electrocardiogram between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	20	16	17	67.92
治疗	53	25	21	7	86.79*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效	有效	无效	加重/例	总有效率/%
对照	53	21	16	16	0	69.81
治疗	53	29	18	6	0	88.68*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

Table 3 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

组别	心绞痛发作次数/(次·周 ⁻¹)		心绞痛持续时间/(min·次 ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	8.29 ± 4.18	5.14 ± 2.46*	7.68 ± 3.56	4.61 ± 1.73*
治疗	8.38 ± 4.29	2.43 ± 2.21**	7.56 ± 3.42	2.08 ± 1.31**

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 4 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	TG/(mmol·L ⁻¹)		TC/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	3.48±0.73	2.95±0.33*	5.81±1.26	3.92±0.96*	3.68±0.93	2.82±0.86*	8.73±2.61	6.91±1.15*
治疗	3.53±0.69	2.11±0.29* [▲]	5.78±1.23	3.11±0.72* [▲]	3.72±1.01	1.92±0.83* [▲]	8.67±2.06	4.68±0.93* [▲]

组别	IL-6/(pg·mL ⁻¹)		NT-proBNP/(mg·L ⁻¹)		MPA/%		PRI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30.96±7.25	21.31±5.24*	611.6±188.3	213.4±67.2*	69.23±8.21	51.16±8.53*	0.93±0.09	1.16±0.11*
治疗	31.82±6.93	13.56±4.68* [▲]	603.2±204.5	118.6±22.3* [▲]	68.16±7.98	42.38±8.18* [▲]	0.91±0.11	0.93±0.09 [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应发生情况

治疗组出现轻微出血 1 例; 对照组出现轻微出血 1 例, 恶心呕吐 1 例, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

不稳定型心绞痛又称为梗死前综合症, 或者上升性心绞痛, 其机制主要为冠状动脉粥样硬化, 斑块破裂出血、或血栓形成, 导致血管狭窄或痉挛, 引起心肌缺血缺氧, 从而出现心绞痛临床表现^[7-8]。由于不稳定型心绞痛易发展成为急性心肌梗死或猝死, 因而及时有效的治疗显得尤为重要。目前针对不稳定型心绞痛的西药治疗主要为: 抗凝药物、抗血小板凝聚药物、血小板受体拮抗剂、他汀类调脂药、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、硝酸脂类药物等, 此外还包括介入治疗、移植手术治疗、高位硬膜外阻滞法治疗^[9-10]。虽然目前不稳定型心绞痛治疗取得重大进展, 但随着冠心病患病率的逐年增高, 不稳定型心绞痛患者也在快速增长, 探索新的安全有效的治疗手段, 选择最佳的治疗方案, 解除患者的痛苦, 提高患者的生活质量, 仍是目前不稳定型心绞痛治疗的关键。

替格瑞洛为新型二磷酸腺苷受体 (P2Y12) 受体拮抗剂, 具有更强的抗血小板能力, 且对血小板的抑制为可逆性, 其本身已是活性形态, 无需经过肝脏细胞色素 P450 同工酶的生物转化作用, 因此, 起效更快, 疗效更稳; 同时, 替格瑞洛与 P2Y12 受体为可逆性结合, 从而降低了患者的出血风险^[9]。而氯吡格雷是一种前体型药物, 且氯吡格雷与 P2Y12 受体的结合不可逆, 所以氯吡格雷具有延时、出血风险增加等缺点^[9]。瑞舒伐他汀是一种新型强力三羟基三甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 具有

亲水性, 易被人体细胞吸收, 且其半衰期较长, 药效稳定持久, 故可以有效地控制不稳定型心绞痛患者的病情, 避免升高其血脂中低密度脂蛋白胆固醇的水平, 从而避免其发生动脉粥样硬化^[11-13]。朱玉玲报道^[14], 瑞舒伐他汀不但降脂效果良好, 同时还具有稳定粥样斑块结构并抑制炎症等作用。

本研究运用替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛, 临床观察显示, 治疗组临床症状及心电图改善较对照组更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组 TG、TC、LDL-C、hs-CRP、IL-6、NT-proBNP、血MPA 进行比较, 治疗组上述指标低于对照组 ($P < 0.05$), 说明治疗组患者血脂水平、炎症反应、心功能以及血小板功能改善较对照组更明显; 而两组治疗后不良反应发生率比较差异无统计学意义, 说明治疗组安全可靠。

综上所述, 替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效, 患者症状改善明显, 不良反应较轻, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 于慧春. 氯吡格雷与阿司匹林联合应用治疗不稳定型心绞痛 56 例临床疗效观察 [J]. 哈尔滨医药, 2009, 29(6): 28-29.
- [2] 覃兴航. 不稳定型心绞痛的治疗进展 [J]. 中外医疗, 2014, 16: 192-193.
- [3] 汪言信, 章永根. 氯吡格雷联合瑞舒伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 心脑血管病防治, 2015(1): 50-51.
- [4] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛与非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-303.
- [5] 卫生部心血管系统药物临床药理基地. 心血管系统药

- 物临床研究指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 1988(4): 53-63.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 6-36.
- [7] 英俊歧, 胡大一. 循证心脏病学问答 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 151-152.
- [8] 李淑玲, 朱成朔, 刘国安. 不稳定型心绞痛的发病机制及药物治疗进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 210-212.
- [9] 杨玉辉, 郑卫星, 黄明方, 等. 替格瑞洛在中国急性冠脉综合征患者中的早期疗效及安全性观察 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(7): 390-393.
- [10] 吕先光, 王荣平, 李进兵, 等. 美托洛尔联合阿托伐他汀治疗老年不稳定心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1011-1014.
- [11] 陈崇泽, 陈代星, 陈孝伟. 瑞舒伐他汀致不良反应文献回顾分析 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 572-575.
- [12] 常晚山. 瑞舒伐他汀与辛伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效对照观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 4(4): 420-421.
- [13] 张红伟. 用瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果研究 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(19): 212-213.
- [14] 朱玉玲. 瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(14): 2118-2119.