

阿托伐他汀联合曲美他嗪对冠心病患者的疗效及血脂水平的临床评价

利玲¹, 李晓鹃^{2*}, 余强², 廖华¹

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)药学部, 湖北黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)心血管内科, 湖北黄石 435000

摘要: **目的** 研究冠心病患者治疗中阿托伐他汀联合曲美他嗪对心绞痛改善情况和血脂水平的影响。**方法** 选取2015年11月—2017年12月就诊的149例冠心病患者作为研究对象,按随机数字表法分为对照组($n=71$)和观察组($n=78$)。对照组患者口服曲美他嗪20 mg、3次/d,观察组在对照组基础上口服阿托伐他汀20 mg、1次/d,8 d为1个疗程。对比两组患者平板运动试验、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平、血脂水平和临床疗效。**结果** 治疗后研究组的诱发心绞痛发作时间和运动持续时间明显高于对照组,心电图ST段下移1 mm时间明显低于对照组($P<0.05$);两组治疗后ST段下移1 mm时间、诱发心绞痛发作时间和运动持续时间等平板运动试验项目均明显高于同组治疗前($P<0.05$)。两组治疗后MDA和SOD水平与各自治疗前对比均有统计学差异($P<0.05$);治疗后观察组患者MDA水平明显低于对照组,SOD水平明显高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后血脂水平与同组治疗前比较均有统计学差异,且观察组患者血脂水平明显低于对照组($P<0.05$)。对照组患者总有效率为67.61%,观察组患者总有效率为93.59%,两组比较有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 在冠心病治疗中,阿托伐他汀联合曲美他嗪可明显抑制氧化应激损伤,改善心电图平板试验、改善血脂代谢,提高疗效,值得临床推广。

关键词: 冠心病;曲美他嗪;阿托伐他汀;平板运动试验;血脂水平;临床疗效

中图分类号: R969 文献标志码: 文章编号: 1674-6376(2019)03-0488-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.019

Influence of angina improvement and lipid levels of atorvastatin combined with trimetazidine in treatment of coronary heart disease

LI Ling¹, LI Xiaojuan², YU Qiang², LIAO Hua¹

1. Department of Medicine, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

2. Department of Cardiology, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To research the influence of angina improvement and lipid levels of atorvastatin combined with trimetazidine in the treatment of coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 149 CHD patients from November 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into two groups called control group (71 patients) and research group (78 patients), the control group was treated by trimetazidine, 20 mg tid, while the research group were treated by trimetazidine combined with atorvastatin, the therapeutic method was 20 mg trimetazidine tid, combined with 20 mg atorvastatin qd. Compared with the plate motion test, MDA, SOD, lipid levels, and clinical efficacy of two groups. **Results** The trigger angina attack time and duration of movement after treatment of research group were much higher than control group, time of ST segment reduction 1 mm of research group after treatment was much lower than control group, and had statistical difference ($P < 0.05$); Moreover, the plate motion test indexes such as time of ST segment reduction 1 mm, trigger angina attack time and duration of movement of two groups were all much higher than before treatment respectively, and had statistical difference ($P < 0.05$). The MOD level of research group after treatment was much lower than control group, SOD level was much higher than control group, and had statistical difference ($P < 0.05$); Moreover, the MDA and SOD levels of two groups after treatment had statistical difference with before treatment respectively ($P < 0.05$). The

收稿日期: 2018-04-01

第一作者: 利玲, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药理学。Tel: 13986579768 E-mail: 178536802@qq.com

*通信作者: 李晓鹃, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为冠心病诊治。Tel: 13329922002 E-mail: 474055142@qq.com

lipid levels such as LDL, HDL-C, TG, TC of research group after treatment were much lower than control group, and had statistical difference ($P < 0.05$); Moreover, the LDL, HDL-C, TG, and TC of two groups after treatment had statistical difference with before treatment respectively ($P < 0.05$). The total effective rate of control group was 67.61%, total effective rate of research group was 93.59%, the total effective rate of two groups had statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of CHD, trimetazidine combined with atorvastatin could significantly inhibit oxidative stress injury, improve the electrocardiogram tablet test, improve blood lipid metabolism, and improve the therapeutic effect of CHD, which is worthy of promotion.

Key words: coronary heart disease; trimetazidine; atorvastatin; plate motion test; blood lipid level; efficacy

冠心病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 作为较常见的一种心血管疾病, 发病率逐年上升, 近年来高达 0.002%^[1]。CHD 患者病情长期发展可导致临床预后不佳, 同时导致患者死亡率上升^[2]。目前临床上治疗 CHD 的主要方法为改善心肌细胞能量代谢或心肌细胞供血, 曲美他嗪可稳定耗氧量, 改善心肌细胞线粒体能量代谢, 使 CHD 患者的心功能得到恢复^[3]。但以往研究表明, 临床上采用曲美他嗪治疗 CHD 患者的死亡率 > 15%, 同时总体有效率 < 35%, 这说明在治疗 CHD 方面曲美他嗪有一定的局限性^[4]。阿托伐他汀可抑制冠状动脉粥样硬化, 改善血脂代谢, 从而达到治疗 CHD 的目的^[5]。目前临床上对 CHD 患者联合使用阿托伐他汀与曲美他嗪的报道较少, 本研究对 CHD 患者采用曲美他嗪联合阿托伐他汀进行治疗, 取得较好临床效果, 为该病的治疗探索一种用药方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月—2017 年 12 月于鄂东医疗集团黄石市中心医院就诊的 149 例 CHD 患者作为研究对象, 按照随机数字表法将所有患者随机分为对照组 71 例和观察组 78 例。其中对照组患者中女性 27 例、男性 44 例, 平均年龄 (59.57±9.51) 岁, 平均病程 (2.49±0.94) 年; 观察组患者中女性 32 例、男性 46 例, 平均年龄 (60.83±8.84) 岁, 平均病程 (2.45±0.90) 年。两组患者中年龄、性别比例和病程等对比均无统计学差异, 具有可比性。

1.2 纳入标准

(1) 符合国际心脏病学会及世界卫生组织 (WHO) 制定的冠心病诊断标准^[6]; (2) 有心绞痛的典型症状, 并排除急性心肌梗死明确病史, 陈旧性心肌梗死明确病史或主动脉病变明确病史, 或冠状动脉造影发现 ≥ 70% 冠脉发生狭窄; (3) 将本研究试验目的及方法均告知患者及家属, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 依从性差, 不能配合治疗; (2) 近 1 个月内服

用其他影响氧化应激方面的药物及其他调脂药物; (3) 合并神经功能紊乱、肿瘤、糖尿病、心力衰竭等疾病; (4) 合并有器质性心脏病, 如心瓣膜、心包炎、风湿性心脏病和肺心病等。

1.4 治疗方法

对照组患者给予 20 mg 曲美他嗪 (法国施维雅药业有限公司产品, 规格 20 mg/片, 生产批号 2015253) 口服治疗, 3 次/d。观察组患者在对照组患者基础上给予 20 mg 阿托伐他汀 (大连辉瑞制药有限公司产品, 规格 20 mg/片, 生产批号 151129) 口服治疗, 1 次/d, 两组均 8 d 为 1 个疗程。

1.5 观察指标

1.5.1 心功能 采用美国 Marquette Series 2000 型运动平板检测系统改良的 Bruce 方案检测两组患者心功能, 主要包括心电图 ST 段下移 1 mm 时间、诱发心绞痛发作时间和运动持续时间等指标。

1.5.2 丙二醛 (MDA) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平 采集清晨空腹静脉血, 静脉血标本用离心速度 1 000 r/min 将血清分离后, 保存于 -20 °C 条件下, 采用电化学发光全自动免疫分析仪检测两组患者治疗前后 MDA 和 SOD。

1.5.3 血脂水平 采集两组患者治疗前后清晨空腹静脉血, 静脉血标本用离心速度 1 000 r/min 将血清分离后, 保存于 -20 °C 条件下, 采用瑞士罗氏全自动生化分析仪对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、三酰甘油 (TG) 和总胆固醇 (TC) 用上海泰康生物科技有限公司试剂盒进行检测。

1.6 临床疗效评价标准

观察两组患者治疗后的临床疗效进行评价^[7]。无效: 心电图无明显变化, 患者使用硝酸甘油量减少 < 50%, 心绞痛发作次数减少 < 50%; 有效: 静息心电图未达到正常水平, 缺血性下降的心电图 ST 段回升 > 1.0 mm, 或主要导联 T 波由平坦变为直立或倒置 T 波变浅 > 50%; 显效: 静息心电图缺血性改变恢复正常, 患者硝酸甘油使用量减少 > 80%, 同时心绞痛发作次数减少 > 80%。

有效率=(有效+显效)/总例数

1.7 统计方法

以SPSS 19.0软件包进行数据分析, t 检验比较计量资料 $\pm s$, χ^2 检验比较计数资料。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心脏功能对比

两组患者治疗前ST段下移1 mm时间、诱发心绞痛发作时间和运动持续时间等平板运动试验项目无明显差异。治疗后,观察组患者诱发心绞痛发作时间和运动持续时间明显高于对照组,ST段下移1 mm时间明显低于对照组,且均有统计学差异($P < 0.05$);两组治疗后ST段下移1 mm时间、诱发心绞痛发作时间和运动持续时间等均有均显著差异($P < 0.05$)。观察组患者在治疗后心脏功能在运动持续时间,心电图ST段改变情况等方面较对照组均有明

显好转($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后MDA和SOD水平对比

两组患者治疗前MDA和SOD水平无统计学差异,治疗后观察组MDA水平明显低于对照组,SOD水平明显高于对照组,且均有统计学差异($P < 0.05$)。两组患者治疗后MDA和SOD水平与同组治疗前比较均有统计学差异($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后血脂水平对比

两组患者治疗前血脂水平无统计学差异。治疗后观察组患者LDL-C、HDL-C、TG、TC等血脂水平明显低于对照组,且两组比较有统计学差异($P < 0.05$)。两组患者治疗后LDL-C、HDL-C、TG、TC水平与同组治疗前比较均有统计学差异($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患者临床疗效对比

对照组患者中有23例无效,16例有效,32例显

表1 治疗前后心脏功能比较

Table 1 Comparison of heart function before and after treatment

组别	n/例	观察时间	ST段下移1 mm时间/s	诱发心绞痛发作时间/s	运动持续时间/s
对照	71	治疗前	367.71±90.02	379.94±90.14	470.24±87.51
		治疗后	790.84±77.08 [▲]	419.37±40.09 [▲]	511.35±79.24 [▲]
观察	78	治疗前	370.06±78.82	380.26±87.08	511.35±79.24
		治疗后	455.06±82.07 ^{▲*}	470.27±44.24 ^{▲*}	624.57±90.13 ^{▲*}

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

[▲] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment; same as below

表2 治疗前后MDA和SOD水平比较

Table 2 Comparison of MDA and SOD levels before and after treatment

组别	n/例	观察时间	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)
对照	71	治疗前	9.75±1.56	51.42±9.08
		治疗后	5.56±0.93 [▲]	80.29±9.80 [▲]
观察	78	治疗前	9.67±1.36	50.37±9.24
		治疗后	4.04±0.68 ^{▲*}	87.84±8.86 ^{▲*}

效,总有效率为67.61%;观察组患者中有5例无效,30例有效,43例显效,总有效率为93.59%,两组总有效率比较有统计学差异($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

CHD的发生发展与血糖代谢长期紊乱、遗传易感因素和饮食习惯密切相关,CHD发病率中年龄>45岁的吸烟人群较高,与普通人群对比发病率为3~4倍^[8]。长期存在并发生发展的CHD可导致脑梗死和心肌梗死的发生。以往研究表明,CHD患者中有5%左右患者发生心肌梗死,脑梗死和颈动脉

表3 治疗前后血脂水平比较

Table 3 Comparison of lipid levels before and after treatment

组别	n/例	观察时间	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
对照	71	治疗前	2.57±0.44	1.05±0.12	1.92±0.55	4.32±0.39
		治疗后	1.92±0.33 [▲]	1.12±0.15 [▲]	1.88±0.44 [▲]	3.11±0.36 [▲]
观察	78	治疗前	2.61±0.42	1.02±0.09	1.89±0.35	4.34±0.32
		治疗后	1.59±0.20 ^{▲*}	1.69±0.43 ^{▲*}	1.32±0.38 ^{▲*}	2.21±0.27 ^{▲*}

表4 两组患者临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy of two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	32	16	23	67.61
观察	78	43	30	5	93.59*

与对照组比较* $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

粥样硬化发生率升高 $>15\%$,临床预后较差^[9]。而目前采用的曲美他嗪治疗效果有限。

阿托伐他汀具有一般的降低胆固醇、调整血脂的作用,同时稳定巨噬细胞膜及溶酶体膜,调控血糖血脂代谢,阻断氧化活性酶体,从而使血清中细胞炎症因子IL-6、IL-8等的释放得到明显抑制,氧化应激反应得到改善^[9]。还有研究表明阿托伐他汀可促进肝脏胆固醇的逆向转运,提高三酰甘油和他汀类药物的结合能力,从而降低低密度脂蛋白水平,改善血脂代谢,同时抑制胆固醇的氧化还原反应^[10]。以往研究表明在CHD治疗过程中,阿托伐他汀可使临床有效率得到明显提高,同时心血管不良结局事件的发生得到明显降低^[11]。

CHD评估治疗效果的重要参考指标为ST段下移1 mm时间、诱发心绞痛发作时间和运动持续时间,本次研究结果显示研究组患者治疗后以上平板运动试验指标均明显延长,这说明通过阿托伐他汀治疗后,心肌细胞供血状态得到明显改善。心肌细胞氧化应激损伤的重要指标为MDA和SOD^[12],本研究结果显示观察组患者治疗后MDA水平明显低于对照组,SOD水平明显高于对照组,这说明氧化应激损伤程度在阿托伐他汀治疗后显著下降。阿托伐他汀可促进丙二醛氧化酶对胆固醇的氧化分解,改善低密度脂蛋白的代谢,从而改善冠状动脉病理改变,降低血脂水平^[13]。本研究结果显示两组患者治疗前血脂水平,如LDL、HDL-C、TG、TC等比较无统计学差异,治疗后观察组患者LDL、HDL-C、TG、TC等血脂水平明显低于对照组,且均有统计学差异($P < 0.05$);两组患者治疗后LDL-C、HDL-C、TG、TC水平与各自治疗前对比均有统计学差异($P < 0.05$)。这说明阿托伐他汀在改善血脂代谢过程中有显著作用。本研究结果显示采用阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗的观察组患者的临床有效率明显高于对照组,曲美他嗪联合阿托伐他汀在治疗CHD中临床疗效较显著。

综上所述,在CHD治疗中阿托伐他汀联合曲美他嗪可明显抑制氧化应激损伤,改善心电图平板试验、改善血脂代谢,提高CHD治疗效果,值得临床推广。但本研究仍存在诸多不足,后期将会扩大样本量,增加多中心研究进行进一步研究。

参考文献

- [1] Rosen J B, Ballantyne C M, Hsueh W A, et al. Influence of metabolic syndrome factors and insulin resistance on the efficacy of ezetimibe / simvastatin and atorvastatin in patients with metabolic syndrome and atherosclerotic coronary heart risk [J]. Lip Health Dis, 2015, 14(1): 90-92.
- [2] 张继红. 应用阿托伐他汀与曲美他嗪联合治疗女性冠心病的疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 24(6): 37-39.
- [3] 陈文智, 赵中. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗老年冠心病左心功能不全的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(21): 62-64.
- [4] 霍志斌. 曲美他嗪与阿托伐他汀联合治疗冠心病的临床研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(3): 72-73.
- [5] 陆建洪, 张树鑫, 陈捷, 等. 血清炎症因子对冠心病患者的影响与临床治疗研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(20): 4645-4646.
- [6] 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, 25(11): 966-968.
- [7] 王青山. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗冠心病57例 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 42(16): 3956-3957.
- [8] 李静, 葛蕾, 李希, 等. 中国男性高危冠心病和缺血性脑卒中患者吸烟状况及戒烟影响因素分析 [J]. 岭南心血管病杂志, 2011, 17(5): 383-386, 401.
- [9] Zeng R. Effect of CETP polymorphism on Atorvastatin lipid-regulating effect and clinical prognosis of patients with coronary heart disease [J]. Med Sci Monit, 2014, 20(4): 2824-2829.
- [10] 宋丽娟. 阿托伐他汀与曲美他嗪治疗冠心病的临床效果分析 [J]. 吉林医学, 2015, 25(16): 3580-3582.
- [11] 王威, 余小平, 罗菲菲. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗45例冠心病临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(21): 4888-4889.
- [12] He B, Shi L, Qiu J, et al. The effect of CYP3A4 1G allele on the pharmacokinetics of atorvastatin in Chinese Han patients with coronary heart disease [J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(4): 462-467.
- [13] Tikkanen M J, Fayyad R, Faergeman O, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3846-3852.