

不同剂量替格瑞洛联合美托洛尔缓释片治疗老年冠心病不稳定心绞痛的效果

谢冰清, 吴红葵*

宝鸡市中心医院 老年心脑血管病科, 陕西 宝鸡 721008

摘要: **目的** 对比不同剂量替格瑞洛联合美托洛尔缓释片治疗老年冠心病不稳定心绞痛的效果。**方法** 2016年1月—2018年3月选择在宝鸡市中心医院诊治的老年冠心病不稳定心绞痛患者136例,根据治疗方法的不同分为观察组80例与对照组56例。对照组给予口服美托洛尔缓释片+大剂量替格瑞洛治疗,观察组给予口服美托洛尔缓释片+小剂量替格瑞洛治疗,两组都用药观察4周。比较两组临床疗效、心功能、炎症因子水平及预后情况。**结果** 治疗后观察组与对照组的总有效率分别为96.3%和96.4%,两组对比差异无统计学意义。两组治疗后的左心室射血分数(LVEF)值高于治疗前,左心室舒张末期半径(LVEDD)值低于治疗前,对比差异都有统计学意义($P < 0.05$),组间对比差异无统计学意义。两组治疗后的血清白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)都低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组也都显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访6个月,观察组的再发心绞痛、心肌梗死、冠脉再狭窄、心力衰竭等并发症发生率(3.8%)显著低于对照组(19.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 小剂量替格瑞洛联合美托洛尔缓释片治疗老年冠心病不稳定心绞痛也能改善患者的心功能,提高治疗效果,且能更加有效抑制炎症因子的释放,降低远期并发症的发生。

关键词: 剂量;替格瑞洛;美托洛尔;冠心病;不稳定心绞痛

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)07-1366-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.020

Effects of different doses of ticagrelor combined with metoprolol sustained-release tablets on unstable angina pectoris in elderly patients with coronary heart disease

XIE Bingqing, WU Hongkui

Department of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Baoji Center Hospital, Baoji 721008, China

Abstract: **Objective** To compare the effects of different doses of ticagrelor combined with metoprolol sustained-release tablets in the treatment of unstable angina pectoris in elderly patients with coronary heart disease. **Methods** From January 2016 to March 2018, 136 elderly patients of coronary heart disease with unstable angina pectoris who were diagnosed and treated in a certain hospital were selected and were divided into the 80 patients in the observation group and 56 patients in the control group according to different treatment methods. The control group were given metoprolol sustained-release tablets+ high-dose ticagrelor treatment, the observation group were given metoprolol sustained-release tablets+ low-dose ticagrelor treatment, the two groups were observed for 4 weeks, the prognosis of the recorded and followed-up. **Results** The total effective rates of the observation group and the control group after treatment were 96.3% and 96.4%, respectively, there were no significant difference compared between the two groups. The LVEF values of the two groups after treatment were higher than those before treatment, and the LVEDD values were lower than those before treatment ($P < 0.05$), there were no significant difference compared between the two groups. The serum IL-6 and TNF- α levels in the two groups after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were also significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After 6 months of followed-up, the incidence of complications such as recurrent angina pectoris, myocardial infarction, coronary restenosis, and heart failure in the observation group (3.8%) were significantly lower than that in the control group (19.6%) ($P < 0.05$). **Conclusion** Compares to the large doses, low-dose ticagrelor

收稿日期: 2019-02-02

第一作者: 谢冰清(1988—),女,甘肃人,研究生,主治医师,研究方向为心血管内科。Tel:18700702305 E-mail:xiebingqing1967@sina.com

*通信作者: 吴红葵(1967—),女,陕西人,本科,副主任医师,研究方向为心血管内科。Tel:13571180056 E-mail:Wuhongkui15@163.com

combined with metoprolol sustained-release tablets in the treatment of unstable coronary heart disease in elderly patients can improve the heart function, improve the therapeutic effect, and more effectively inhibit the release of inflammatory factors, it can reduce the occurrence of long-term complications.

Key words: dose; ticagrelor; metoprolol; coronary heart disease; unstable angina

冠心病不稳定心绞痛是当今社会严重危害人类健康的疾病,多发病于老年人,其病理基础是冠状动脉供血不足,动脉粥样硬化病变致血管狭窄、阻塞等^[1]。该病通常是由运动、情绪或其他因素诱导的,患者早期无显著临床症状,逐渐可出现前胸阵发性、压榨性疼痛,特别是在劳动时或情绪激动可频发,严重影响患者的身心健康^[2-3]。特别是如果冠心病不稳定心绞痛发病后未获得及时的治疗,则易引发患者心肌梗死,甚或造成患者猝死^[4]。美托洛尔缓释片为该病的主要治疗药物,但是长期使用的效果不佳,停药后患者容易复发^[5]。现代研究表明低密度脂蛋白胆固醇和氧化低密度脂蛋白胆固醇是导致冠心病不稳定心绞痛重要危险因素,也可诱导白细胞向内膜迁移,最终导致内皮细胞损伤^[6-7]。替格瑞洛是一种属于非噻吩吡啶类药物的新型抗血小板药物,可直接作用于血小板受体,口服后无需经过肝脏激活,并通过阻断血小板受体起效,可有效发挥调脂作用^[8-9]。并且该药在临床上具

有见效快、药理作用稳定、血小板抑制作用显著等优势^[10]。本文具体探讨了不同剂量替格瑞洛联合美托洛尔缓释片治疗老年冠心病不稳定心绞痛的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2016年1月—2018年3月选择在宝鸡市中心医院诊治的老年冠心病不稳定心绞痛患者136例,纳入标准:首次就诊者;临床资料完整,研究得到了本院伦理委员会的批准;符合冠心病不稳定心绞痛的诊断标准;年龄 ≥ 60 岁;患者知情同意本研究。排除标准:经检查具有恶性肿瘤或者重症感染的患者;临床资料或试验数据不全者;存在有较为严重的凝血机能障碍、肾、肝功能损害的患者;最近1个月之内有接受抗凝药物或者抗血小板药物治疗的患者。根据治疗方法的不同分为观察组80例与对照组56例,两组患者的性别、年龄、体质量指数、收缩压、舒张压、病程等对比差异无统计学意义。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	体质量指数/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年
对照	56	24.10 $\pm$ 4.89	130.98 $\pm$ 14.12	83.89 $\pm$ 9.11	30/26	65.11 $\pm$ 5.89	7.38 $\pm$ 1.77
观察	80	24.33 $\pm$ 5.23	131.15 $\pm$ 12.84	84.20 $\pm$ 8.34	45/35	65.13 $\pm$ 6.02	7.35 $\pm$ 1.67

1 mmHg=0.133 kPa

1.2 治疗方法

两组都给予行经皮冠状动脉介入+拜阿司匹林治疗。对照组在此基础上给予口服美托洛尔缓释片+大剂量替格瑞洛治疗,每次口服美托洛尔缓释片(阿斯利康制药公司,国药准字H37023121,规格50 mg,批号:201552933、201642358)50 mg,2次/d;每次口服替格瑞洛片(瑞典AstraZeneca AB公司,国药准字J20130020,规格90 mg,批号201600222、201700124)90 mg,2次/d。观察组给予口服美托洛尔缓释片+小剂量替格瑞洛治疗,每次口服替格瑞洛45 mg,2次/d,其他用药方法同对照组。两组用药观察时间为4周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 显效:心绞痛发作消失或基本消

失,心功能显著提高,心电图恢复正常水平;有效:心绞痛次数显著减少,功能提高,心电图水平有所好转;无效:无达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(显效+有效)/组内例数

1.3.2 心功能 在治疗前后采用超声心动图检测左心室舒张末期半径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)等心功能指标。

1.3.3 炎症因子 在治疗前后抽取患者空腹卧位肘静脉血3~5 mL,3 000 r/min,离心10 min,分离上层血清后保存于-70℃冰箱备用。应用放射免疫分析法测定血清白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.3.4 预后 所有患者治疗后随访半年,记录再发心绞痛、心肌梗死、冠脉再狭窄、心力衰竭等情况。

1.4 统计方法

选择SPSS22.00软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据以百分率表示,计量数据与计数数据对比为 t 检验与 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

治疗后观察组与对照组的总有效率分别为96.3%和96.4%,两组对比差异无统计学意义。见表2。

2.2 心功能变化对比

两组治疗后的LVEF值高于治疗前,LVEDD值低于治疗前,对比差异都有统计学意义($P<0.05$),

表2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	48	6	2	96.4
观察	80	70	7	3	96.3

在组间对比差异无统计学意义。见表3。

2.3 IL-6和TNF- α 变化对比

两组治疗后的血清IL-6和TNF- α 都低于治疗前,组内差异有统计学意义($P<0.05$);观察组也都显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表3 两组治疗前后心功能变化对比

Table 3 Comparison on cardiac function before and after treatment between two groups

组别	n/例	LVEF/%		LVEDD/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	48.22 $\pm$ 3.88	68.10 $\pm$ 7.16*	55.02 $\pm$ 4.51	44.89 $\pm$ 4.11*
观察	80	48.55 $\pm$ 4.10	67.20 $\pm$ 7.40*	55.54 $\pm$ 3.59	43.88 $\pm$ 4.22*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment

表4 两组治疗前后IL-6和TNF- α 对比Table 4 Comparison on IL-6 and TNF- α before and after treatment between two groups

组别	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	104.09 $\pm$ 11.77	81.89 $\pm$ 10.08*	1.87 $\pm$ 0.33	1.00 $\pm$ 0.22*
观察	80	103.29 $\pm$ 13.21	42.98 $\pm$ 16.30*#	1.98 $\pm$ 0.39	0.72 $\pm$ 0.30*#

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 随访情况对比

随访6个月,观察组的再发心绞痛、心肌梗死、冠脉再狭窄、心力衰竭等并发症发生率(3.8%)显著低于对照组(19.6%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组随访并发症情况对比

Table 5 Comparisons on follow-up complications between two groups

组别	n/例	再发心绞痛/例	心肌梗死/例	冠脉再狭窄/例	心力衰竭/例	合计/%
对照	56	3	3	4	1	19.6
观察	80	1	1	1	0	3.8*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

不稳定心绞痛是冠心病的一种表现形式,其病理基础是冠状动脉供血不足造成血管狭窄和/或冠脉痉挛,斑块纤维帽会产生裂隙,血小板大量聚集,导致冠状动脉痉挛^[11]。该病多发病于老年人,在临床上可出现胸骨后胀痛,常发散至肩部、背部等,可造成很多老年人出现虚弱甚至昏厥等状况^[12]。美托洛尔缓释片是一种选择性 β -受体阻滞剂,可减少交感神经的兴奋性,能够有效降低心肌 β -受体对儿茶酚胺的反应,从而改善患者的心绞痛症状^[13]。

替格瑞洛是一种新型的抗血小板药物,能快速、强效抑制二磷酸腺苷介导的血小板聚集,显著降低心肌梗死、心血管死亡等不良事件发生率^[14]。本研究显示治疗后观察组与对照组的总有效率分

别为96.3%和96.4%，两组对比差异无统计学意义；两组治疗后的LVEF值高于治疗前，LVEDD值低于治疗前，对比差异都有统计学意义($P<0.05$)，在组间对比差异无统计学意义，表明小剂量替格瑞洛的应用也能改善患者的心功能，提高治疗效果。但替格瑞洛不适用于消化性溃疡、肝脏损伤、颅内出血患者，临床用药时需谨慎，严格把握用药指征^[15]。

现代研究冠心病不稳定心绞痛是人体内低程度的慢性炎症反应，斑块内的炎症反应是斑块不稳定的重要因素^[16]。特别是机体内的脂肪组织可分泌多种生物活性物质，其中IL-6和TNF- α 等炎症因子可影响脂质代谢，损伤血管内皮，促进动脉粥样硬化病变的发展^[17]。本研究显示两组治疗后的血清IL-6和TNF- α 都低于治疗前($P<0.05$)，观察组也都显著低于对照组($P<0.05$)，表明小剂量替格瑞洛的应用能更好的发挥抑制炎症因子释放的作用。从机制上分析，美托洛尔缓释片还可以增强心肌细胞的供氧能力，提高心肌的有氧代谢能力，阻碍机体产生游离脂肪酸，缓解心绞痛症状^[18]。替格瑞洛能可逆性抑制血小板聚集，但其必须经过生物转化为活性代谢产物方能起作用，为此高剂量的应用可能导致出现药物抵抗现象，不利于改善预后^[19]。

冠心病不稳定心绞痛一般是由于不稳定的粥样斑块所导致，使得斑块出血，并且伴随有血小板大量聚集，从而患者发生不稳定心绞痛。美托洛尔缓释片无内源性拟交感活性，减少了心肌耗氧量，能通过降低患者的心率，延长心室舒张期^[20-21]。替格瑞洛可使得患者机体内的血小板聚集和活化遭受抑制，有更高水平的抗血小板聚集效果。本研究随访6个月，观察组的再发心绞痛、心肌梗死、冠脉再狭窄、心力衰竭等并发症发生率(3.8%)显著低于对照组(19.6%)($P<0.05$)，表明小剂量替格瑞洛的应用能更好改善患者的长期预后。主要在于小剂量药物的应用能降低药物依赖性，对维持血管稳定具有重要作用。

总之，相对大剂量，小剂量替格瑞洛联合美托洛尔缓释片治疗老年冠心病不稳定心绞痛也能改善患者的心功能，提高治疗效果，且能更加有效抑制炎症因子的释放，降低远期并发症的发生。

参考文献

- [1] 熊 晔, 武凌宁. 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者PCI术后心肌损伤和炎症因子的影响[J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(1): 26-28.
- [2] Ferlini M, Musumeci G, Grieco N, et al. The paradox of clopidogrel use in patients with acute coronary syndromes and diabetes: insight from the diabetes and acute coronary syndrome registry [J]. Coron Artery Dis, 2018, 29(4): 309-315.
- [3] 张静怡, 张博男, 吕 冰, 等. 强化他汀治疗对术后患者血脂和骨代谢指标及骨密度的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(21): 2910-2912.
- [4] Effron M B, Nair K V, Molife C, et al. One-year clinical effectiveness comparison of prasugrel with ticagrelor: results from a retrospective observational study using an integrated claims database [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2018, 18(2): 129-141.
- [5] 王良国, 高 瞻, 夏 雪, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者炎症因子、内皮功能及内脂素的影响研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(11): 1835-1837, 1866.
- [6] Antoniou S, Colicchia M, Guttman O P, et al. Risk scoring to guide antiplatelet therapy post-percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome results in improved clinical outcomes [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(4): 283-289.
- [7] 何 义, 徐丹蕾, 徐云根, 等. 不同剂量阿托伐他汀对急性ST段抬高心肌梗死行直接经皮冠状动脉介入术患者血清超敏C反应蛋白的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(3): 316-317.
- [8] Xi S Z, Zhou S S, Wang X Y, et al. The performance of CRUSADE and ACUITY bleeding risk scores in ticagrelor-treated ACS patients who underwent PCI [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(11): 2186-2193.
- [9] 李 玲, 王 溥, 李 强, 等. 不稳定心绞痛患者术前给予不同剂量阿托伐他汀对PCI术后心肌损伤的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2016, 13(1): 89-91, 92.
- [10] Schäfer A, Bauersachs J. Fokussiertes update zur dualen plättchenhemmung [J]. Herz, 2017, 42(8): 739-745.
- [11] van Sloten T T, de Klaver P A G, van den Wall Bake A W L. Co-administration of cyclosporine and ticagrelor may lead to a higher exposure to cyclosporine: a case report of a 49-year-old man [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(1): 208-210.
- [12] 崔文章. 不同剂量阿托伐他汀钙片在不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗中的效果观察[J]. 中国药物经济学, 2016, 11(1): 73-74.
- [13] Harding S A, Holley A, Wilkins B, et al. Contemporary antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: are there differences in outcomes and discontinuation between clopidogrel and ticagrelor? [J]. Intern Med J, 2017, 47(11): 1298-1305.
- [14] 王雪娜, 蔡 林, 王小飞. 替格瑞洛、氯吡格雷治疗的老年不稳定心绞痛患者重大心血管不良事件及血清炎症因子水平对比观察[J]. 山东医药, 2016, 56(47): 51-53.

- [15] 孟 辉, 王宇平. 不同剂量阿托伐他汀对冠心病合并高胆固醇血症患者 hs-CRP 及 sVCAM-1 的影响 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1125-1126, 1223.
- [16] Ferlini M, Musumeci G, Demarchi A, et al. Management of diabetic patients hospitalized for acute coronary syndromes: a prospective multicenter registry[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2017, 18(8): 572-579.
- [17] 张静怡, 张博男, 李 燕, 等. 强化他汀治疗对不稳定心绞痛患者自身免疫的影响 [J]. 重庆医学, 2015, 44(1): 42-44.
- [18] Anastasius M, Lau J K, Hyun K, et al. The underutilisation of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome [J]. Int J Cardiol, 2017, 1(240): 30-36.
- [19] Lettino M, Andell P, Zeymer U, et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2017, 3(4): 198-213.
- [20] 王雪松. 急性冠脉综合征患者 PCI 术后应用氯吡格雷的有效性和安全性观察 [J]. 北京医学, 2015, 37(8): 812-813.
- [21] Ohman E M, Roe M T, Steg P G, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial [J]. Lancet, 2017, 389 (10081): 1799-1808.