

· 论著 ·

替罗非班联合美托洛尔治疗心肌梗死合并心律失常的疗效观察

梁 冰 杨 凯 宋明辉*

联勤保障部队第九九〇医院药剂科 (河南 驻马店 463000)

【摘要】目的 观察替罗非班联合美托洛尔治疗心肌梗死合并心律失常的临床疗效。方法 纳入2021年5月至2022年12月医院96例心肌梗死合并心律失常患者进行前瞻性研究,将96例患者分为观察组与对照组,各48例。对照组接受控制血糖、溶栓、抗感染、扩张动脉等常规治疗,并在此基础上加用美托洛尔,观察组在对照组基础上加用替罗非班,两组均连续用药7d。于治疗7d时,评估两组患者临床疗效;比较两组治疗前、治疗7d时心肌损伤标志物[肌酸激酶(CK)、肌钙蛋白T(cTnT)、脑钠肽(BNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]、心功能[左房内径(LAD)、心脏指数(CI)、心输血量(CO)、左心室射血分数(LVEF)];记录两组治疗7d内不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组LAD水平较治疗前显著降低,且观察组低于对照组,LVEF、CI、CO水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。治疗7d时,两组cTnT、CK、hs-CRP、BNP水平均较治疗前显著降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗期间不良反应发生率对比($P>0.05$)。结论 替罗非班与美托洛尔联合应用,可帮助降低心肌梗死合并心律失常患者的心肌损伤程度,并可帮助他们改善心功能,具有安全性。

【关键词】心肌梗死;心律失常;美托洛尔;替罗非班;心功能

【中图分类号】R541.7; R542.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.08.014

Clinical Observation of Tirofiban Combined with Metoprolol in the Treatment of Myocardial Infarction with Arrhythmia

LIANG Bing, YANG Kai, SONG Ming-hui*

Pharmacy Department of the 990th Hospital of the Joint Support Force, Zhumadian 463000, Henan Province, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of tirofiban combined with metoprolol in the treatment of myocardial infarction with arrhythmia. **Methods** A prospective study was conducted on 96 patients with myocardial infarction and arrhythmia in a hospital from May 2021 to December 2022. The 96 patients were divided into observation group and control group, with 48 cases in each group. The control group received routine treatment such as blood glucose control, thrombolysis, anti-infection, and artery dilatation, and metoprolol was added on this basis. The observation group received tirofiban on the basis of the control group. Both groups were treated continuously for 7 days. At the 7th day of treatment, the clinical efficacy of both groups of patients was evaluated. The myocardial injury markers [CK, cTnT, BNP, hs-CRP], cardiac function [left atrial diameter (LAD), cardiac index (CI), cardiac blood transfusion (CO), left ventricular ejection fraction (LVEF)] were compared in both groups before treatment and 7 days after treatment. The occurrence of adverse reactions in both groups within 7 days of treatment was recorded. **Results** Total effective rate of treatment in observation group was higher than control group ($P<0.05$). The LAD levels of both groups after treatment were significantly lower than before treatment, and compared with control group, observation group was lower. Compared with before treatment, LVEF, CI and CO levels were higher, and observation group was higher than control group ($P<0.05$). At the 7th day of treatment, levels of cTnT, CK, hs-CRP, and BNP in both groups were significantly lower than before treatment, observation group was lower than control group ($P<0.05$). There was no statistical significant difference in incidence of adverse reactions in the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Tirofiban combined with metoprolol is effective in the treatment of myocardial infarction with arrhythmia, can improve cardiac function, reduce myocardial injury, and is safe.

Keywords: Myocardial Infarction; Arrhythmias; Metoprolol; Tirofiban; Cardiac Function

对于心肌梗死并发心律失常患者,因心肌细胞电活动紊乱,所以心脏血氧消耗很高,如不及时干预,则会加重心脏负荷,增加病死率^[1-2]。因此,临床中应积极探寻治疗心肌梗死合并心律失常的有效方案,挽救患者生命。美托洛尔是临床治疗心肌梗死合并心律失常的常见药物,可通过抑制 β 受体功能来降低患者交感神经的张力,继而降低患者心肌收缩和心肌耗氧量,可改善心肌梗死症状,助力疾病恢复^[3]。但心肌梗死合并心律失常的根本原因在于血栓堵塞动脉致心肌缺血坏死,美托洛尔虽能较好纠正心律失常,但无法阻止血栓生成,故单独使用疗效欠佳,需联用其他抗血栓药物,以增加疗效。替罗非班常见的抗血小板药物,可通过抑制纤维蛋白原和血小板合成相关受体来预防血栓形成,促进冠状动脉再通^[4]。故推测将其与美托洛尔联用,或可提高心肌梗死合并心律失常的临床疗效。基于此,选取医院收治的心肌梗死合并心律失常患者为对象,探讨替罗非班联合美托洛尔治疗心肌梗死合并心律失常的临床疗效。具示如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入于2021年5月至2022年12月至医院就诊的心

肌梗死合并心律失常患者进行前瞻性研究,所有患者均知情,自愿参与。

纳入标准:心肌梗死符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[5]中标准;心律失常符合《室性心律失常中国专家共识》^[6]中标准;初诊初治。排除标准:存在活动性出血疾病或既往1个月内有出血史;对本研究药物过敏;恶性肿瘤;动脉粥样硬化或动脉瘤;存在严重高血压病;心源性休克;病理性心律失常。

依据纳入、排除标准,共纳入心肌梗死合并心律失常患者96例,通过随机数字表法将其分为对照组和观察组,各48例。对照组心肌梗死部位:前壁梗死27例,下壁梗死14例,其他梗死7例;男26例,女22例;合并基础疾病:糖尿病16例,高脂血症25例;高血压18例;病变支数:单支15例,双支及以上33例;既往饮酒史:有29例,无19例;年龄43-62岁,平均年龄(53.48 \pm 4.11)岁;心律失常类型:室上性16例,室性32例。观察组心肌梗死部位:前壁梗死29例,下壁梗死15例,其他梗死4例;男24例,女24例;合并基础疾病:糖尿病14例,高脂血症26例;高血压20例;病变支数:单支17例,双支及以上31例;既往饮酒史:有31例,无17例;年龄37-62岁,平均年龄

【第一作者】梁 冰,女,主管药师,主要研究方向:临床药学。E-mail: liangbing163@163.com

【通讯作者】宋明辉,女,副主任药师,主要研究方向:临床药学研究。E-mail: song0708@126.com

(52.96±4.38)岁；心律失常类型：室上性14例，室性34例。对比两组患者既往饮酒史、心律失常类型、年龄等基线资料(P>0.05)，有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 给予对照组患者控制血糖、溶栓、抗感染、扩张动脉等常规治疗。在常规治疗基础上加用美托洛尔(石家庄以岭药业股份有限公司，国药准字H20065355，规格25mg*30片/盒)，口服25mg/次，2次/d，空腹温水送服，连续用药7d。

1.2.2 观察组 观察组在对照组基础上，加用替罗非班(山东裕欣药业有限公司，国药准字H20183527，规格50mL: 12.5mg)静脉注射治疗。具体用法：取适量替罗非班溶于0.9%氯化钠注射液，保证浓度为50μg/mL，而后以0.2g/(kg·min)速度静脉泵入24h，连续用药7d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定标准^[7] 于治疗7d后，评定疗效。显效：心电图显示心率正常，经冠状动脉造影显示冠脉再灌注，胸部不适、心悸等临床症状消失。有效：病情明显好转、稳定，胸部不适、心悸等临床症状基本消失，偶有心绞痛发作，心电图显示心率基本恢复。无效：梗死症状无好转甚至加重，或经治疗就仍出现严重并发症，心率失常无改善。

1.3.2 心肌损伤标志物 于治疗前、治疗7d，抽取空腹静脉血3ml，将其置于离心机离心处理10min后取血清，通过化学发光法检测肌钙蛋白T(cTnT)；通过免疫比浊法测量肌酸激酶(CK)；通过免疫酶联吸附法测量超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平；通过放射免疫法测量脑钠肽(BNP)。

1.3.3 心功能指标 于治疗前、治疗7d时，通过飞利浦SONOS 7500超声心动图测量患者左房内径(LAD)、心脏指数(CI)、心输血量(CO)、左心室射血分数(LVEF)水平。

1.3.4 不良反应 于治疗期间，观察两组患者疲劳头晕、恶心呕吐、腹泻、出血、便秘等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 使用统计学软件SPSS 25.0对本研究数据进行处理，将符合正态分布采用“(x±s)”表示，采用t检验，计数资料用%和n表示，采用χ²检验；等级资料采用Z检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比 观察组治疗总有效率高于对照组(P<0.05)。详见表1。

2.2 两组心功能指标对比 治疗前，两组LAD、LVEF、CI、CO水平对比(P>0.05)；治疗后，两组LAD水平较治疗前显著降低，且观察组低于对照组，LVEF、CI、CO水平均较治疗前升高，且观察组高于对照组(P<0.05)。详见表2。

2.3 两组心肌损伤标志物、hs-CRP水平对比 治疗前，两组cTnT、CK、hs-CRP、BNP水平对比(P>0.05)；治疗后，两组cTnT、CK、hs-CRP、BNP水平均较治疗前显著降低，且观察组低于对照组(P<0.05)。详见表3。

2.4 两组不良反应发生情况 两组治疗期间不良反应发生率对比(P>0.05)。详见表4。

表1 两组临床疗效对比[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	48	13(27.08)	25(52.08)	10(20.83)	38(79.17)
观察组	48	24(50.00)	21(43.75)	3(6.25)	45(93.75)
统计值	-	Z=2.666	χ ² =4.360		
P值	-	0.008	0.037		

表2 两组心功能指标对比

时点	组别	例数	LAD(mm)	LVEF(%)	CI(L/(min·m ²))	CO(L/min)
治疗前	对照组	48	46.88±3.58	43.75±4.28	2.39±0.45	2.36±0.57
	观察组	48	46.57±3.76	43.32±5.03	2.46±0.30	2.33±0.50
	t值	-	0.420	0.457	1.018	0.330
	P值	-	0.676	0.648	0.311	0.742
治疗后	对照组	48	40.43±4.21 ^a	46.31±5.34 ^a	3.69±0.53 ^a	4.27±0.87 ^a
	观察组	48	35.63±5.14 ^a	51.31±5.37 ^a	4.78±0.47 ^a	5.72±1.03 ^a
	t值	-	5.005	4.565	10.856	7.498
	P值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与同组治疗前比较，^aP<0.05。

表3 两组心肌损伤标志物和hs-CRP水平对比

时点	组别	例数	cTnT(mg/l)	CK(U/L)	hs-CRP(mg/L)	BNP(ng/L)
治疗前	对照组	48	23.94±4.34	1368.18±52.57	12.13±5.07	78.26±4.91
	观察组	48	24.79±4.73	1380.82±47.90	12.55±5.81	78.41±4.38
	t值	-	0.908	1.232	0.378	0.162
	P值	-	0.366	0.221	0.706	0.871
治疗后	对照组	48	7.46±1.21 ^a	235.42±17.53 ^a	6.32±1.25 ^a	45.24±6.42 ^a
	观察组	48	4.23±1.31 ^a	168.43±15.36 ^a	4.33±1.34 ^a	34.52±5.42 ^a
	t值	-	12.501	19.910	7.519	8.840
	P值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与同组治疗前比较，^aP<0.05。

表4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	腹泻	便秘	恶心呕吐	疲劳头晕	出血	总例数
对照组	48	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	2(4.17)	0(0.00)	6(12.50)
观察组	48	1(2.08)	1(2.08)	0	2(4.17)	2(6.25)	7(14.58)
χ^2 值							0.089
P值							0.766

3 讨论

心肌梗死合并心律失常多与患者心肌长时间缺血致心肌细胞损伤等有关,故临床治疗重点在于如何有效改善心肌缺血、降低心肌损伤^[8]。美托洛尔虽能降低心肌血氧消耗,减轻心肌细胞压力,降低心肌损伤,但其在改善心肌缺血上疗效欠佳,需联合可促进心肌血流再灌注的药物提高疗效。替罗非班可有效抑制血小板聚集,促进梗死部位血流再灌注,改善心肌缺血,故推测替罗非班与美托洛尔联用,或可疾病治疗中取得较好疗效。

LAD、LVEF、CI、CO可反映心功能受损情况,其中LAD异常增大时,多提示患者左心室负荷增加,左心房流入左心室的血流减少,如不及时干预,可继发引起心房电传导异常;LVEF、CI、CO则主要反映心脏的收缩与泵血能力,当心肌梗死发生时,LVEF、CI、CO指标异常下降。而从本研究结果中可看出,观察组LAD水平下降,LVEF、CI、CO水平升高,提示美托洛尔联合替罗非班能有效促进心肌血流再灌注,促进心功能恢复。分析原因,美托洛尔可直接作用于患者心脏,通过阻断肾上腺髓质激素受体来降低心肌细胞的兴奋性,使患者的心率减慢,左心房血液可以正常流入左心室,从而改善心肌缺血^[9-10]。但因心肌梗死合并心律失常患者心肌缺血的根本原因在于血栓堵塞冠状动脉,故单一应用美托洛尔对改善心肌缺血效果欠佳。替罗非班可通过拮抗血小板表面糖蛋白与纤维蛋白的结合来抑制血小板聚集,增加心肌梗死合并心律失常患者血液的稀释度并缩小已经形成的血栓,促进心肌血流再灌注^[11-12]。因此,将其与美托洛尔联用,可从根源上促进心肌梗死合并心律失常患者心功能恢复,疗效显著。

cTnT、CK、BNP等是衡量患者心肌损伤程度的重要指标,其中cTnT、CK是常见的心肌酶,当心肌损伤时,cTnT、CK会被大量释放入血,因此cTnT、CK水平越高,代表患者心肌损伤程度越高;而BNP是心肌损伤的特异性标志物,其值越高,代表患者心肌损伤越严重。

而仔细分析本研究结果,发现美托洛尔联合替罗非班可通过降低心肌损伤来提高治疗效果。分析其原因,美托洛尔是一种高选择性的 β_1 受体阻断药,可通过与患者心脏上的 β_1 受体高效结合来抑制心脏的兴奋性,降低心率,减少心脏搏动耗氧量,继而减轻心肌细胞损伤^[13-14]。替罗非班可通过阻断血小板与肌动蛋白的聚合来改善患者心肌梗死部位血管微循环,进而促使梗死部位血流再灌注并延长灌注时间,降低心肌细胞的损伤。因此,美托洛尔联合替罗非班能显著降低心肌损伤,降低cTnT、CK、BNP水平,提高疗效。此外,美托洛尔联合替罗非班还可通过抑制缩血管活性短肽分泌来减少hs-CRP等炎症因子的释放,继而减轻炎症反应^[15-16]。而炎症反应会损害血管内皮细胞,促进血栓形成,不利于心肌梗死部位血流再通^[17]。故减轻炎症反应有助于心肌梗死合并心律失常患者的治疗,也进一步验证美托洛尔联合替罗非班在治疗心肌梗死合并心律失常上的疗效。值得关注的是,本研究

中观察组不良反应发生例数与对照组相当且基本可自行缓解,提示美托洛尔联合替罗非班在治疗心肌梗死合并心律失常上具有较高安全性。

综上所述,替罗非班联合美托洛尔治疗心肌梗死合并心律失常的疗效确切,可有效改善心肌缺血,降低心肌损伤,具有较高安全性。但因本研究所纳入样本量较少且为单中心研究,故本研究结果可能与临床实际应用存在偏颇,后续期待可进一步扩大样本量和丰富样本来源,期待可更高论证替罗非班与美托洛尔联合应用的效果。

参考文献

- [1] 滕丽峰,林劲,刘时武,等.血清脂肪因子Apelin,基质金属蛋白酶-9表达与急性心肌梗死后心律失常相关性分析[J].临床军医杂志,2021,49(8):923-925.
- [2] 曹丹丹,汪品聆,王丽.动态心电图在急性心肌梗死冠心病患者心律失常中的诊断效果[J].临床和实验医学杂志,2022,21(3):335-336.
- [3] Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, et al. Propranolol versus metoprolol for treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(7): 1897-1906.
- [4] 毛艳阳,赵莉,王军强,等.替罗非班联合美托洛尔治疗急性心肌梗死的疗效及机制研究[J].安徽医药,2016,20(5):969-972.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会.急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J].中华急诊医学杂志,2016,25(4):397-404.
- [6] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心电学专业委员会.室性心律失常中国专家共识[J].中华心律失常学杂志,2016,20(4):279-326.
- [7] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:161-163.
- [8] 张艳霞,张一平.替罗非班联合美托洛尔治疗急性心肌梗死的疗效观察[J].现代药物与临床,2021,36(2):331-334.
- [9] Marciszek M, Paterek A, Oknińska M, et al. Ivabradine is as effective as metoprolol in the prevention of ventricular arrhythmias in acute non-reperfused myocardial infarction in the rat[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):15027.
- [10] 廖晓现,李毓娟,李文强,等.琥珀酸美托洛尔联合胺碘酮治疗急性心肌梗死合并心律失常的效果及对心电图的影响[J].解放军医药杂志,2021,33(2):38-42.
- [11] Tang X, Li R, Zhang T. Comparison of intracoronary versus intravenous tirofiban in acute ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis, 2017, 28(7): 547-552.
- [12] 刘曙杰,陈儒,孙立娜,等.经冠状动脉或静脉注射替罗非班对急性心肌梗死PCI治疗患者的临床疗效分析[J].解放军医药杂志,2022,34(9):34-37.
- [13] Liu C, Yao L, Zhang L, et al. Effect of metoprolol tartrate tablets and recombinant human B-type natriuretic peptide on the sudden cardiac death and malignant arrhythmias in patients with acute myocardial infarction and heart failure[J]. Pak J Pharm Sci, 2021, 34(6):2473-2478.
- [14] 蔡传耿,夏冬,何炳洪,等.酒石酸美托洛尔片联合稳心颗粒对冠状动脉粥样硬化性心脏病室性期前收缩患者心功能及纤溶因子水平的影响[J].中国医药,2019,14(11):1623-1627.
- [15] Zhang K, Tang YD, Zhang Y, et al. Comparison of Therapeutic Triiodothyronine Versus Metoprolol in the Treatment of Myocardial Infarction in Rats[J]. Thyroid, 2018, 28(6): 799-810.
- [16] 何睿颖,廖慧,李璐娜.胺碘酮联合美托洛尔治疗急性心肌梗死并心律失常疗效及对血清炎症因子氧化应激和血管内皮功能的影响[J].河北医学,2022,28(6):1037-1041.
- [17] 崔胜利,常燕,康宏瑛,等.瓜蒌薤白半夏汤加减联合胺碘酮对急性心肌梗死合并室性心律失常疗效,QT离散度及炎症因子的影响[J].中国中医急症,2021,30(7):1251-1254.

(收稿日期:2023-05-25)

(校对编辑:孙晓晴)