

阿托伐他汀钙联合替米沙坦对持续心房颤动电复律后窦性心律维持及炎症反应的影响

张子云, 张祥玖, 耿振川, 王素超
(河南宏力医院 心内科, 河南 长垣 453400)

【摘要】目的: 观察阿托伐他汀钙联合替米沙坦对持续心房颤动电复律后窦性心律维持及炎症反应的影响。**方法:** 将76例持续性心房颤动并拟行电复律的患者随机分为观察组和对照组各38例。复律后对照组口服胺碘酮片0.2 g, 每日1次, 观察组在对照组基础上加用阿托伐他汀钙10 mg, 每日1次, 替米沙坦片40 mg, 每日1次。记录2组复律后第1、3、6个月的窦性心律维持率, 比较2组复律前及复律后第1、3、6个月超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平, 随访2组患者治疗期间的不良反应。**结果:** 复律后1个月2组窦性心律维持率差异无统计学意义($P>0.05$), 复律后第3、6个月观察组窦性心律维持率高于对照组($P<0.05$); 观察组复律后第1、3、6个月hs-CRP水平均较复律前下降($P<0.05$), 且均低于同期对照组($P<0.05$), 对照组复律前后hs-CRP水平差异无统计学意义($P>0.05$); 2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 持续性心房颤动电复律后联合使用阿托伐他汀钙、替米沙坦, 能降低机体炎症反应, 提高窦性心律维持率。

【关键词】 阿托伐他汀钙; 替米沙坦; 心房颤动; 电复律

【中图分类号】 R972.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)08-0043-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.010

Effects of atorvastatin combined with telmisartan on the maintenance of sinus rhythm and inflammatory response in the patients with persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion

ZHANG Zi-yun, ZHANG Xiang-jiu, GENG Zhen-chuan, WANG Su-chao

(Department of Cardiovascular, Henan Honliv Hospital, Henan Changyuan 453400, China)

【Abstract】Objective: To observe the effect of atorvastatin combined with telmisartan on the maintenance of sinus rhythm and inflammatory response in the patients with persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion. **Methods:** Seventy-six patients with persistent atrial fibrillation who had been ready for electrical cardioversion, were randomly divided into observation group ($n=38$) and control group ($n=38$). Patients in the control group were given amiodarone (0.2 g, once every morning) after electrical cardioversion, while the observation group were given amiodarone (0.2 g, once every morning), atorvastatin (10 mg, once every morning), telmisartan (40 mg, once every morning). The maintenance of sinus rhythm in the two groups after electrical cardioversion in the first, third, and sixth month respectively was observed. The level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) of the two groups before and after electrical cardioversion, and the adverse reactions during the treatment was analyzed. **Results:** There was no significant difference between the two groups in the maintenance of sinus rhythm in the first month after electrical cardioversion ($P>0.05$). The maintenance rate of sinus rhythm of the observation group in the third and sixth month after electrical cardioversion was higher than that of the control group ($P<0.05$). The level of hs-CRP of the observation group in the first, third, and sixth month after electrical cardioversion was lower than before ($P<0.05$), and also lower than the control group ($P<0.05$), while there was no significant difference in the control group before and after electrical cardioversion ($P>0.05$). There was no significant difference between the two groups in the rate of the adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusion:** Using atorvastatin combined with telmisartan for the patients with persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion can reduce the inflammatory response and improve the sinus rhythm maintenance rate.

【Key words】 atorvastatin; telmisartan; atrial fibrillation; electrical cardioversion

[收稿日期] 2018-02-27

[作者简介] 张子云, 男, 副主任医师; 研究方向: 心血管疾病; Tel: 13673500700; E-mail: zzy_201@yeah.net

流行病学调查显示,目前我国心房颤动(房颤)患病率为0.65%^[1]。房颤患者的死亡率为正常人的2倍,其主要原因是房颤继发出现的脑卒中和心力衰竭^[2]。故转复房颤有利于减少患者脑卒中、心力衰竭的发生,降低患者死亡率。房颤复律后如何更好的维持窦性心律(窦律)是目前临床亟待解决的问题^[3]。胺碘酮是房颤复律后维持窦律的常用药物,但经临床观察仍有较高的复发率^[4]。本研究旨在探讨持续性房颤患者电复律后在胺碘酮基础上联用阿托伐他汀钙及替米沙坦,是否有利于维持患者窦性心律,降低炎症反应,现汇报如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2015年6月至2017年6月河南宏力医院心血管内科收治并拟行电复律的持续性房颤患者作为研究对象。入选标准:心电图确诊为心房颤动,且发病持续时间7d以上;年龄18~60岁。排除标准:年龄>60岁、甲状腺功能异常、严重肝肾功能不全、严重电解质紊乱、收缩压<100 mmHg、左房内径>50 mm、心房血栓、病态窦房结综合征、心脏瓣膜病、急性冠脉综合征、慢性阻塞性肺病患者。本研究经河南宏力医院伦理委员会批准,患者及其委托人均知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 采用随机数字表法,将纳入的研究对象随机分为观察组和对照组。

1.2.2 治疗方法 所有患者复律前口服华法林,监测国际化标准比值(international normalized ratio, INR)达标(INR 2~3)3周后行电复律,复律后继续口服华法林4周;复律前口服盐酸胺碘酮片(生产厂家:北京嘉林药业股份有限公司,规格:0.2 g,批准文号:国药准字H20003843),第1周0.2 g,每日3次,第2周0.2 g,每日2次,第3周0.2 g,每日1次。所有患者复律时均行心电监护、吸氧,待患者镇静后采用150~200 J同步双向直流电复律,若1次复律不成功,间隔5 min后再次复律,若复律3次无效则改为静脉泵入胺碘酮注射液治疗。复律后对照组继续口服胺碘酮片0.2 g,每日1次;观察组在对照组基础上,加用阿托伐他汀钙片10 mg(生产厂家:辉瑞制药有限公司,规格:

10 mg,批准文号:国药准字H20051407),每日1次;替米沙坦片40 mg(生产厂家:上海现代制药股份有限公司,规格:40 mg,批准文号:国药准字H20061199),每日1次。

1.2.3 观察指标 复律后第1、3、6个月复查动态心电图,观察期间患者若出现心悸、胸闷等症状,随时复查心电图,若心电图或动态心电图提示心房颤动发作超过30 s则定义为房颤复发^[5],统计2组患者窦性心律维持率;比较2组患者复律前后第1、3、6月hs-CRP水平;观察2组患者用药期间不良反应,包括肝功能异常(ALT、AST超过正常值3倍以上)、肾功能异常(Cr增高>44.2 μmol·L⁻¹)、心电图异常(严重心动过缓、QT间期延长)、甲状腺功能异常、肺间质病变、角膜色素沉着等。

1.2.4 统计分析 采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料以率或者构成比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入持续性房颤患者76例,其中观察组和对照组各38例。2组患者在年龄、性别、房颤病程、糖尿病、高血压、冠心病病史等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 2组患者一般情况比较

项目	观察组($n=38$)	对照组($n=38$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	52.31 ± 4.53	51.84 ± 5.12	0.463	0.551
病程(年)	4.33 ± 3.12	4.48 ± 2.62	0.356	0.214
性别[$n(\%)$]			0.055	0.822
男	22(57.89)	23(60.52)		
女	16(42.11)	15(39.48)		
高血压[$n(\%)$]	19(50.00)	18(47.37)	0.052	0.434
糖尿病[$n(\%)$]	13(34.21)	14(36.84)	0.068	0.176
冠心病[$n(\%)$]	8(21.05)	7(18.42)	0.085	0.136

2.2 2组患者窦性心律维持率、hs-CRP水平与不良反应情况

2组患者电复律即刻成功率与复率后1个月窦

性心律维持率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 复律后第 3、6 个月观察组窦性心律维持率均高于对照组 ($P < 0.05$); 复律后第 1、3、6 个月观察组 hs-CRP 水平均较复律前下降 ($P < 0.05$), 且均低于同期对照组 ($P < 0.05$), 对照组复律前后 hs-CRP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗期间观察组发生不良反应 4 例, 包括肝功能异常 2 例, 肾功能异常 1 例, 心电图异常 1 例, 对照组发生不良反应 4 例, 包括肝功能异常 1 例, 心电图异常 2 例, 甲状腺功能异常 1 例, 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组患者窦性心律维持率、hs-CRP 水平与不良反应情况

项目	观察组 ($n = 38$)	对照组 ($n = 38$)	χ^2/t 值	P 值
窦性心律维持率[$n(\%)$]				
电复律即刻	37(97.4)	36(94.7)	0.001	0.367
1 月	33(86.8)	32(84.2)	0.118	0.515
3 月	31(81.6)	27(71.1)	4.093	0.048
6 月	28(73.7)	21(55.3)	4.525	0.036
hs-CRP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)				
复律前	8.34 ± 2.27	8.11 ± 2.83	0.637	0.473
1 月	$7.18 \pm 2.07^*$	8.02 ± 1.93	1.526	0.046
3 月	$5.81 \pm 1.69^*$	7.86 ± 2.52	2.154	0.028
6 月	$5.17 \pm 2.14^*$	7.97 ± 1.64	2.485	0.009
不良反应发生率[$n(\%)$]	4(10.5)	4(10.5)	0.140	0.500

注: * 与复律前比较, $P < 0.05$

3 讨论

心房颤动是临床上常见的心律失常疾病, 且随着年龄增长发病率逐步增高。节律控制为治疗房颤的重要方法之一, 但房颤转复后仍有较高的复发率。临床研究显示房颤的复发与心房重构程度、体内炎症水平等因素有关^[6]。肾素-血管紧张素系统在心房的重构过程中起着重要作用。在房颤的动物模型中应用血管紧张素 II 受体拮抗剂, 已经被证实能改善心房的电生理和结构重构^[7]。此外, 炎症反应在房颤的发病中也至关重要, 在房颤患者心房组织病理检查中发现心肌细胞变性、坏死及炎症细胞浸润^[8], 心室组织则未发现。提示炎症反应能引起心房电生理重构以及结构重构, 促进房颤的发生和维持^[9]。血清 hs-CRP 不仅反映机体炎症活动, 还可

与心肌细胞膜上的配体结合, 进而激活补体、损伤心房的心肌细胞, 引起心肌纤维化、导致心房结构重塑^[10]。hs-CRP 是房颤的独立性危险因子^[11], 也是持续性房颤患者射频消融术后复发的独立危险因素^[12]。

本研究观察组患者在复律后联合使用阿托伐他汀钙联合替米沙坦, 复律后第 1 个月窦性心律维持率与对照组比较差异无统计学意义, 但第 3、6 个月窦性心律维持率则明显高于同期对照组。提示与单纯应用胺碘酮相比, 联合使用阿托伐他汀钙和替米沙坦 3 个月以上能减少房颤的复发。替米沙坦作为特异性血管紧张素 II 受体拮抗剂, 可有效阻断肾素-血管紧张素系统、改善心肌重构、调节代谢和抑制动脉粥样硬化^[13]; 还能通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体基因, 来抑制炎症因子合成、释放及信号转导过程, 从而发挥抗炎作用^[14]。他汀类药物不仅具有降脂作用, 还可以改善血管内皮功能、抑制炎症细胞浸润、抗血小板聚集^[15]。研究显示阿托伐他汀钙具有降低炎症因子水平^[16]、改善心肌重塑及调节心脏自主神经功能等作用。hs-CRP 为机体敏感的炎症指标, 可有效反映机体内炎症活动。本研究观察组患者 hs-CRP 水平在复律后第 1 个月即开始下降, 与复律前比较有差异统计学意义, 在复律后第 3、6 个月 hs-CRP 水平进一步降低, 而对照组复律前后 hs-CRP 水平则无明显变化, 提示替米沙坦联合阿托伐他汀钙能降低房颤患者 hs-CRP 水平, 减轻炎症反应, 且随用药时间延长抗炎作用增强。观察组复律后第 3、6 个月窦性心律维持率明显高于对照组, 亦可能与阿托伐他汀钙、替米沙坦的联合抗炎作用相关。

总之, 本研究提示持续性房颤电复律后联合使用阿托伐他汀钙和替米沙坦, 能够减轻机体炎症反应, 有效减少房颤复发, 提高窦性心律维持率。本研究的局限性在于观察例数较少、随访时间较短。阿托伐他汀钙联合替米沙坦能否给房颤患者带来更多远期的获益, 尚需更多样本量以及更长随访时间的循证研究支持。

【参考文献】

- [1] 别立展, 赵丹丹, 黄春恺, 等. 心房颤动的流行病学研究现状及进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(13):2562-2568.

(下转第 54 页)

- 231-236.
- [3] 中华医学会内镜学分会.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南[J].中华消化杂志, 2015, 35(12):793-798.
- [4] 李延青.亚太地区非静脉曲张性上消化道出血专家共识意见解读(六):药物治疗[J].中华消化杂志, 2012, 32(3):149-150.
- [5] 江学容, 成小蔓.国家基本药物中口服降糖药的药经济学分析[J].中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(12):1021-1024.
- [6] 刘国恩, 胡善联, 等.中国药物经济学评价指南(2011版)[J].中国药物经济学, 2011, 5(2):42-43.
- [7] Gralnek I M, Dumonceau J M, Kuipers E J, et al.Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage:European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J].Endoscopy, 2015, 47(10):1-46.
- [8] Aguilera-Castro L, Martín-de-Argila-dePrados C, Albillos-Martínez A.Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors[J].Rev Esp Enferm Dig, 2016, 108(3):145-153.
- [9] De Smet J, Boussery K, De Cock P, et al.A bio-analytical hydrophilic interaction LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of omeprazole and lansoprazole in human plasma in support of a pharmacokinetic omeprazole study in children[J].J Sep Sci, 2010, 33(6-7):939-947.
- [10] 曾晓晖, 石磊, 关慧, 等.液相色谱-串联质谱法测定人血浆中兰索拉唑及其代谢物浓度[J].中国临床药理学杂志, 2012, 28(2):135-138.
- [11] Gopinath S, Kumar R S, Shankar M B, et al.Development and validation of a sensitive and high-throughput LC-MS/MS method for the simultaneous determination of esomeprazole and naproxen in human plasma[J].Biomed Chromatogr, 2013, 27(7):894-899.
- [12] 李海涛, 李士雪, 夏慧, 等.利用药物经济学评价指导临床合理用药的探讨[J].中国医院管理, 2007, 27(3):45-47.

(上接第45页)

- [2] Camm A J, Lip G Y, De Caterina R, et al.2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation:an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J].Europace, 2012, 14(10):1385-1413.
- [3] Andreev D A, Gappoeva Z K, Sychev D A, et al.Bleeding in the appointment of dabigatran in the patients with renal insufficiency caused by coadministration of spironolactone and ACE inhibitors [J].Kardiologiia, 2013, 53(3):94-96.
- [4] 段文涛, 史东, 王新夺, 等.胺碘酮联合螺内酯在持续性心房颤动转复后维持窦性心律中的作用[J].中国老年学杂志, 2017, 37(8):1924-1925.
- [5] Calkins H, Kuck K H, Cappato, et al.2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design [J].Heart Rhythm, 2012, 9(4):632-696.
- [6] Thacker E L, Jenson U P, Psaty B M, et al.Use of statins and antihypertensive medications in relation to risk of longstanding persistent atrial fibrillation [J].Ann Pharmacother, 2015, 49(4):378-386.
- [7] 梁晶, 李旭光, 王志敏, 等.高血压伴心房颤动患者的血浆血管紧张素Ⅱ水平及其对应用肾素-血管紧张素系统阻滞剂的指导意义研究[J].中国全科医学, 2017, 20(19):2353-2357.
- [8] 卓裕丰, 黄冰生, 程颖, 等.阿托伐他汀对心房颤动患者 YKL-40 与 hs-CRP 的影响[J].新医学, 2013, 44(3):169-172.
- [9] 谭强, 李广平, 张双月, 等.氟伐他汀预防阵发性心房颤动复发疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(4):384-386.
- [10] 蔡天志, 张晓红, 辛宏, 等.同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白与心房颤动的关系[J].山西医科大学学报, 2012, 43(1):14-16.
- [11] 武华越.冠心病伴心房颤动患者 hs-CRP、Hcy 及颈动脉粥样硬化与房颤发生的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(4):521-523.
- [12] 段鹏, 刘晓静, 李洪, 等.高敏 C 反应蛋白对持续性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值[J].中国循环杂志, 2016, 31(7):664-667.
- [13] Kumar C H A.Study of Telmisartan Versus Carvedilol for Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence in Hypertensive Patients [J].J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2016, 3(12):29-33.
- [14] 郭峰, 张宝妮, 朱正炎.替米沙坦联合硝苯地平控释片治疗对冠心病伴轻中度高血压患者炎症因子、血管内皮功能及左心室功能的影响[J].海南医学院学报, 2017, 23(20):2757-2760.
- [15] 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.
- [16] 潘嘉西, 章敏学, 郑巨克, 等.通心络胶囊联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀对冠心病患者血脂、炎症因子水平的影响比较[J].中华全科医学, 2017, 15(3):452-453.