

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.27.017

小剂量阿米替林在冠状动脉介入术后不典型胸痛患者中的治疗价值

黎 东, 龚 倩, 赵 亮, 戴 闽, 罗彩东
(四川省绵阳市中心医院心内科 621000)

[摘要] **目的** 探讨小剂量阿米替林在冠状动脉介入术(PCI)术后反复发作不典型胸痛的患者中的治疗价值。**方法** 将 126 例 PCI 术后不典型胸痛反复发作的患者分为试验组(65 例)及对照组(62 例),两组分别加用小剂量阿米替林和强化冠心病药物治疗并随访 12 周,观察两组患者症状改善情况,比较随访期间的就医次数及两组患者治疗前后的汉密顿焦虑量表(HAMA-14)及汉密顿抑郁量表(HAMD-17)评分变化,观察小剂量阿米替林长期使用的安全性。**结果** 试验组患者在随访第 4 周末、第 8 周末及第 12 周末治疗有效率分别为 38.5%、73.8%和 80.0%;对照组分别为 24.6%($P>0.05$)、45.9%($P<0.05$)和 59.0%($P<0.05$)。试验组及对照组总就诊次数分别为 2(1,2)和 2(2,3)($P<0.05$)。治疗 12 周末,试验组 HAMA-14 及 HAMD-17 评分较入组时显著降低($P<0.05$),对患者白细胞、血小板、肝功能、肾功能、低密度脂蛋白胆固醇、脑钠肽前体及血糖指标均未见不良影响。**结论** 小剂量阿米替林安全、有效,可显著改善 PCI 术后不典型胸痛患者的临床症状,减少患者就医次数。

[关键词] 经皮冠状动脉介入术;胸痛;阿米替林

[中图法分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)27-3542-04

Treatment value of small dose amitriptyline in patients with untypical chest pain after percutaneous coronary intervention

LI Dong, GONG Qian, ZHAO Liang, DAI Min, Luo Caidong

(Department of Cardiology, Mianyang Municipal Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the treatment value of small dose amitriptyline in the patients with recurrent untypical chest pain after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** One hundred and twenty-six patients with recurrent untypical chest pain after PCI were divided into the experimental group($n=65$) and control group($n=62$). Small dose amitriptyline and enhanced coronary drug therapy were respectively added in the two groups, the follow up lasted for 12 weeks. The improvement situation was observed in the two groups. The visiting hospital frequency during follow up period, Hamilton Anxiety Scale (HAMA14) and Hamilton Depression Scale (HAMD-17) scores in the two groups were compared between before and after treatment. The safety of small dose amitriptyline long term use was observed. **Results** The effective rates at the end of 4, 8, 12 weeks in the experimental group were 38.5%, 73.8% and 80.0% respectively, which in the control group were 24.6% ($P>0.05$), 45.9% ($P<0.05$) and 59.0% ($P<0.05$) respectively. The total visiting hospital times in the experiment group and control group were 2 (1, 2) and 2 (2, 3) times ($P<0.05$). After 12-week treatment, the scores of HAMA-14 and HAMD-17 in the experiment group were significantly decreased compared with entering grouping. No adverse influences on WBC, platelet, liver function, renal function, low density lipoprotein cholesterol, brain natriuretic peptide precursor and blood sugar indexes were found. **Conclusion** Small dose amitriptyline is safe and effective, significantly improve the clinical symptoms and reduces the visiting hospital times in the patients with untypical chest pain after PCI.

[Key words] percutaneous coronary intervention; chest pain; amitriptyline

研究发现,冠状动脉介入术(PCI)术后胸痛再发原因多为非心脏器质性因素,只有少数患者与支架内再狭窄或者血栓形成等所致缺血性胸痛有关;其中非心脏原因多数与精神、心理障碍所致的非心源性胸痛等因素有关^[1]。阿米替林为三环类抗抑郁药物,价格极其低廉,具有一定的抗焦虑及改善睡眠作用,但大

作者简介:黎东(1983—),主治医师,硕士,主要从事冠心病介入治疗及心律失常介入治疗。

剂量使用不良反应大。当前已有大量研究应用新型抗焦虑及抑郁药物用于冠心病治疗,取得了良好的治疗效果,但此类研究均未考虑新型抗焦虑及抑郁药物的治疗费用及冠心病患者长期使用的依从性问题,特别是对于 PCI 术后患者。目前研究发现,小剂量阿米替林可以显著减缓机体对应激的反应性,常用于改善胃肠功能,但其在冠心病胸痛患者中是否有治疗意义尚无报道,并且小剂量用药是否对焦虑及抑郁情绪有改善尚不明确^[2]。本研究试图阐明小剂量阿米替林在 PCI 术后反复发生不典型胸痛患者中的治疗作用,并观察小剂量用药的安全性,为临床应用奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 6 月到 2016 年 6 月本院心内科门诊就诊的 PCI 术后患者 127 例。入选标准:(1)年龄小于 75 岁,支架置入术至少已超过 3 个月,且治疗依从性好;(2)有反复不典型胸痛症状,表现为胸痛的部位、性质、诱因、持续时间、缓解方式至少有 3 项与劳力性心绞痛不同,胸痛症状每周至少发作 2 次。排除标准:(1)精神异常及长期服用精神类药物史;(2)前降支、回旋支及右冠状动脉主干及其较大分支任何部位有狭窄程度超过 70%且未置入支架的患者,左主干狭窄程度超过 50%且未置入支架的患者;(3)脑卒中急性期及严重肝、肾功能不全、消化道出血、呼吸衰竭;(4)就诊时经心电图、抽血检验,临床诊断为不稳定性心绞痛、急性心肌梗死或者纽约心功能分级大于或等于 3 级。本研究获得本院伦理委员会批准。满足入选标准患者签署知情同意书后,采用随机数字表法分为试验组(65 例)及对照组(62 例)。

1.2 方法 所有患者治疗符合冠心病治疗指南^[3]。试验组患者入组后加用小剂量阿米替林连续服用 12 周(12.5 mg),服用前告知患者该药可能的不良反应,鼓励患者尽量坚持服用。对照组患者入组时均在两名副高级职称以上医师参与下调整及强化冠心病药物治疗方案,包括增减原有冠心病治疗药物剂量或药物种类。患者入组时及 12 周末时,分别抽取空腹肘正中静脉血,检测血白细胞(WBC),血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐、脑钠肽前体(NT-proBNP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及空腹血糖(Glu)。由本院心身疾病科医生采用汉密顿焦虑量表(HAMA-14)及汉密顿抑郁量表(HAMD-17)对患者进行心理评分^[4]。

数据收集由一名医生通过电话或门诊随访进行。于第 4 周、第 8 周及 12 周末记录治疗效果及就医次数,同时观察两组患者服用药物不良反应发生率。治疗有效标准需要同时满足:胸痛症状发作次数平均每周较入组前减少 50%以上,患者主观感觉明显好转,

且无心肌梗死、急性心力衰竭事件发生,1 个月内无因心脏原因所致的门急诊就诊及住院治疗。记录两组患者 12 周内总就医次数,本研究中的就医次数定义为因胸痛症状控制不佳导致的门诊或者急诊就诊次数、住院次数,发生于 24 h 内的门诊和(或)急诊就诊只计算 1 次。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。连续变量均做正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。非正态分布的计量资料采用 $M(Q1, Q3)$ 表示,采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及治疗效果 试验组及对照组分别有 65 例和 61 例患者完成本研究,其中对照组有 1 例患者(女性)失随访退出本研究。试验组有 8 人共 8 例次再次住院治疗,对照组有 15 人共 17 例次再次住院治疗。两组患者一般情况比较:两组患者的性别、年龄、高血压、糖尿病、PCI 术后时间、植入支架数量、心脏超声左室舒张末期内径、HAMA 及 HAMD 心理评分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。两组患者入组后治疗效果:试验组患者在随访第 4 周末、第 8 周末及第 12 周末治疗有效率分别为 38.5%、73.8%和 80.0%;对照组分别为 24.6%($P = 0.069$)、45.9%($P = 0.001$)和 59.0%($P = 0.011$)。试验组及对照组总就诊次数分别为 2(1,2)和 2(2,3)($P < 0.05$)。与入组前比较,试验组患者 HAMA 及 HAMD 明显降低($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者入组时一般情况及治疗效果			
项目	试验组($n=65$)	对照组($n=61$)	P
性别(男)	26	24	0.940
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	60.02 $\pm$ 6.19	59.59 $\pm$ 6.59	0.955
高血压(n)	32	32	0.720
糖尿病(n)	26	20	0.400
单联抗血小板药物(n)	3	1	0.341
双联抗血小板药物(n)	62	60	0.341
使用他汀类药物(n)	63	58	0.597
使用 β 受体阻断剂(n)	48	43	0.674
使用硝酸脂类药物(n)	42	46	0.187
LDL-C	2.40 $\pm$ 0.53	2.43 $\pm$ 0.42	0.708
左室舒张末期内径	45.72 $\pm$ 3.87	46.21 $\pm$ 3.26	0.445
NT-proBNP	383.63 $\pm$ 187.28	389.30 $\pm$ 183.13	0.864
PCI 术后时间[$M(Q_1, Q_3)$,月]	9(7,12)	9(7,11.5)	0.820
植入支架数量[$M(Q_1, Q_3)$,个]	1(1,2)	9(7,12)	0.890

续表 1 两组患者入组时一般情况及治疗效果			
项目	试验组(<i>n</i> =65)	对照组(<i>n</i> =61)	<i>P</i>
入组前 HAMA($\bar{x}\pm s$)	21.92±4.88	21.28±4.71	0.430
入组前 HAMD($\bar{x}\pm s$)	21.57±3.62	21.30±4.42	0.700
12 周末 HAMA($\bar{x}\pm s$)	16.75±3.95 ^a	20.51±5.27	/
12 周末 HAMD($\bar{x}\pm s$)	19.23±4.71 ^a	21.36±5.74	/
就诊次数[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃), 次]	2(1,2)	2(2,3)	0.002
第 4 周末有效率(%)	38.5	24.6	0.069
第 8 周末有效率(%)	73.8	45.9	0.001
第 12 周末有效率(%)	80	59	0.011

^a:*P*<0.05,与人组前比较

2.2 两组患者的不良反应发生情况 试验组患者服用小剂量阿米替林后不良反应轻微,其中发生口干 16 例,嗜睡及头昏 21 例,便秘 4 例,未见排尿困难、眩晕症状。不良反应于 4 周内、4~8 周、8~12 周发生率分别为 57%、12%、6%,患者均能耐受,无停药及任何药物减量。对照组患者主要不良反应为胃部不适(共

15 例),10 例患者因不适症状而停用或减量至少一种药物(均为胃部不适患者)后症状缓解(表 2)。试验组患者阿米替林服用前及服用 12 周后白细胞、血小板、ALT、AST、血肌酐、空腹血糖、NT-proBNP 比较见表 3,其中 LDL-C 降低差异有统计学意义。对照组患者 LDL-C 及空腹血糖均较入组时显著降低(*P*<0.05)。

表 2 两组患者药物不良反应(<i>n</i>)		
不良反应	试验组	对照组
口干	16	0
嗜睡/头昏	21	3
便秘	4	2
排尿困难	0	1
眩晕	0	0
皮疹	0	0
胃部不适	2	15
不能耐受	0	10

表 3 两组患者治疗前后血常规及生化指标变化($\bar{x}\pm s$)						
项目	试验组		<i>P</i>	对照组		<i>P</i>
	入组时	治疗 12 周后		入组时	治疗 12 周后	
BNP(ng/dL)	383.63±187.28	387.26±179.96	0.655	389.30±183.13	393.75±177.78	0.515
LDL-C(mmol/L)	2.40±0.53	2.22±0.51	0.000	2.43±0.42	2.32±0.43	0.000
肌酐(mmol/L)	79.97±17.08	78.43±12.29	0.392	80.59±14.75	78.70±10.63	0.366
ALT(U/L)	34.94±4.03	34.92±4.17	0.983	35.05±4.47	34.52±4.19	0.484
AST(U/L)	36.25±4.99	37.46±4.76	0.172	36.46±5.48	36.46±4.89	1.000
Glu (mmol/L)	5.52±0.96	5.42±0.92	0.557	5.63±0.96	5.22±1.16	0.018
WBC(×10 ⁹ /L)	5.47±1.31	5.33±1.33	0.497	5.47±1.16	5.47±1.13	0.971
PLT(×10 ¹² /L)	191.42±44.83	179.65±47.97	0.176	196.82±56.19	187.56±42.96	0.307

3 讨 论

冠心病是公认的身心疾病,心理、社会因素在其发生、发展、康复、预后等各环节中起重要作用^[5]。李十红等^[6]通过对心内科门诊就诊的冠心病 PCI 术后胸痛患者进行健康问卷调查,结果显示患者焦虑、抑郁的检出率分别为 16.6%、25.4%;抑郁、焦虑合并总检出率为 27.2%,并且胸痛症状的程度及频率往往与焦虑、抑郁程度密切相关。临床常见冠心病 PCI 术后在二级预防规范化执行,不良生活方式得到控制,客观检查指标趋于正常等情况下,仍然有相当大一部分患者的胸痛症状难以得到彻底消除。对于临床表现为典型胸痛的患者,临床医生常安排患者住院并进一步复查冠脉造影检查,然而,对于临床症状不典型,特别是与 PCI 术前胸痛特点或典型劳力性胸痛特点相

比较,表现为不典型胸痛症状的患者,心血管科医生常深感棘手。临床上过度关注患者冠脉血管本身问题,大大增加了不必要的检查和治疗,是目前社会广泛所关注的内容^[6]。阳维德等^[7]研究发现,支架术后胸痛再发,9%为心肌缺血相关的心绞痛发作,绝大多数患者精神心理因素是主要原因。

冠心病患者 PCI 术后存在不同程度的心理障碍,报道的患病率为 20%~82%^[6]。研究表明,应用抗焦虑及抑郁药物在冠心病合并相应心理障碍的患者中有一定的治疗作用,可以更有效缓解冠心病合并焦虑及抑郁患者的临床症状,缩短住院时间^[8-9]。抑郁和焦虑导致冠心病预后不良的心理、生理机制主要表现为下丘脑、垂体、肾上腺轴和交感神经系统功能亢进。导致血中皮质醇、去甲肾上腺素和肾上腺素浓

度升高,继而产生血小板功能异常、自主神经功能障碍、内皮功能损害及炎症反应等^[10-12]。本研究所入选病例,均为 PCI 术后表现为不典型胸痛特点的患者,通过 HAMA 及 HAMD 评分发现,所入选患者存在不同程度的焦虑及抑郁情绪。笔者在持续 12 周的随访中发现,在整个服用过程中,相对于单纯依靠冠心病药物治疗,小剂量阿米替林在改善 PCI 术后不典型胸痛患者的临床症状有更加明显的优势,并且可显著减少患者的门急诊就诊次数及住院次数,取得了良好的治疗效果。

本研究发现,即使使用小剂量阿米替林,仍可以明显改善 PCI 术后不典型胸痛患者的焦虑、抑郁情绪。但是,小剂量阿米替林缓解 PCI 术后不典型胸痛患者症状的机制尚不完全清楚。有研究^[13]发现,阿米替林可以通过中枢性镇痛机制影响异常的中枢神经系统疼痛管理中枢,减缓患者对应激的反应性,并且这种对镇痛及神经系统发挥作用的起效剂量要小于其抗抑郁的起效剂量。因此笔者认为,本研究采用小剂量阿米替林取得良好治疗效果的机制可能是其作用于神经及精神系统共同作用的结果。本研究中,小剂量阿米替林的不良反应大多为口干、嗜睡及头昏,多数发生于服药 4 周内。相对于强化药物治疗的对照组患者,试验组患者均都能耐受药物治疗,无因药物不良反应而发生停药或药物减量。进一步分析发现,对照组患者大多数不良反应为胃部不适症状,可能与对照组强化冠心病药物治疗有关。试验组患者连续服用小剂量阿米替林 12 周后,发现其对患者白细胞、血小板、肝功能、肾功能、LDL-C、BNP 及血糖指标均未见不良影响。

总之,小剂量阿米替林可显著改善 PCI 术后不典型胸痛患者的临床症状,减少患者就医次数,并且不良反应率低,基本能长期耐受,安全性及依从性高。近年来医疗卫生费用快速增长,以四川为例,2009—2013 年四川省卫生总费用年均增速为 17.42%。如何缓解个人卫生支付压力,减少“过度医疗”及控制卫生费用不合理快速增长是社会及政府关注的重要问题^[14]。如何筛选出 PCI 术后非缺血性胸痛患者,以减少此类患者反复临床就诊,减少不必要的检查及住院,目前尚无研究报道。按照我们对胸痛特点进行分类,绝大多数 PCI 术后胸痛患者表现为不典型特点。因此,本研究也为进一步探索如何减少患者反复就诊及住院,避免过度检查及治疗,降低医疗费用提供了一种可选的方法指引。本研究仍存在一些不足之处。本研究未对所有患者复查冠脉造影检查,停药后未长

期随访。后续研究需要进一步观察患者停药后胸痛症状的复发率,多长时间复发,以及探讨更长期用药方法。

参考文献

[1] 王芳,董志,依仁科. 急性冠状动脉综合征 PCI 术后近期再发胸痛原因分析[J]. 大连医科大学学报,2009,31(2): 195-197.

[2] 黄微,贾林,江舒曼,等. 小剂量阿米替林对健康志愿者胃肠功能影响的随机双盲交叉对照研究[J]. 中华消化杂志,2013,33(6):361-365.

[3] TASK F M, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur heart J, 2013(34):2949-3003.

[4] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:35-39.

[5] 陈彦霞. 冠心病患者焦虑抑郁情绪及影响因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011,14(1):25-26.

[6] 李十红,陈玄祖,高云,等. 冠心病支架置入术后再发胸痛与焦虑抑郁的相关性分析[J]. 中国医药,2014,9(7):934-938.

[7] 阳维德,郑萍,朱汉华. 冠状动脉介入术后胸痛再发和冠状动脉再狭窄因素分析[J]. 广西医学,2013,35(9):1171-1173.

[8] 陆露,毛家亮,赵焕昌,等. 抗心绞痛联合抗焦虑-抑郁药物治疗心绞痛伴焦虑抑郁症状的疗效[J]. 上海医学,2012,35(10):874-876.

[9] 胡大一,丁荣晶. 关注心血管疾病患者精神心理卫生的建议[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(1):89-91.

[10] LE GRANDEA M R, MURPHYA B M, HIGGINS A R O, et al. Physical activity and negative emotional response after percutaneous coronary intervention[J]. Eur J cardiovasc Prev Rehabil, 2006,13(2):254-260.

[11] ANISMAN H, MERALI Z. Cytokines, stress, and depressive illness [J]. Brain Behav Immun, 2002, 16(5):513-524.

[12] 赵清珍,刘刚,刘超,等. 抗抑郁治疗对冠心病合并抑郁患者内皮功能的影响[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(7):103-105.

[13] 游乐卿,贾林,刘静,等. 小剂量阿米替林治疗难治性腹泻型肠易激综合征的疗效 [J]. 中华消化杂志,2015,35(8):554-556.

[14] 姚文奇,苏维,张志强,等. 四川省医疗卫生费用增长原因分析及对策[J]. 中国医院,2016,20(8):25-27.