

· 临床研究 ·

磺达肝癸钠联合尼可地尔治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床研究

孙 丽, 李宇琛

天津市海河医院 心内科, 天津 300350

摘要: 目的 探讨磺达肝癸钠联合尼可地尔治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 的临床疗效。方法 选取 2012 年 1 月—2014 年 12 月天津市海河医院收治的 STEMI 患者 80 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。两组均行经皮穿刺冠脉成形术 (PCI), 术后常规给予抗凝药物。对照组在确诊后即刻口服尼可地尔片 20 mg/次, 之后 5 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上 PCI 术后皮下注射磺达肝癸钠注射液 2.5 mg/次, 1 次/d。两组均连续治疗 5 d, 随访 30 d。观察两组的临床疗效, 同时比较两组血流 TIMI 分级和 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 的变化。结果 治疗后, 两组总有效率分别为 92.50%、95.00%, 两组比较差异无统计学意义。治疗后, 两组血流 TIMI 分级情况均显著改善, 同组 1~2 级病例数及比例较治疗前显著减少, 3 级病例数及比例显著增加, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的改善情况优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 $\lg_{(NT-proBNP)}$ 均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组出血并发症和血小板减少症发生率均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 磺达肝癸钠联合尼可地尔应用于 STEMI 患者 PCI 治疗围术期具有较好的临床疗效, 可显著降低出血和血小板减少症的发生率, 同时有助于改善患者心功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 磺达肝癸钠注射液; 尼可地尔片; ST 段抬高型心肌梗死; 经皮穿刺冠脉成形术; N-末端脑钠肽前体

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2015)08 - 0946 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.009

Clinical study on fondaparinux sodium combined with nicorandil in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction

SUN Li, LI Yu-chen

Department of Cardiology, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect of fondaparinux sodium combined with nicorandil in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. **Methods** Patients (80 cases) with acute ST-segment elevation myocardial infarction in Tianjin Haihe Hospital from January 2012 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 40 cases. Patients in two groups were performed PCI surgery, and routine anticoagulation drugs were used postoperative. Patients in control group were *po* administered with Nicorandil Tablets 20 mg/time immediately after diagnosis, and then 5 mg/time, three times daily. Patients in control group were *sc* administered with Fondaparinux Sodium Injection after PCI on the basis of the control group, 2.5 mg/time, once daily. Two groups were treated for 5 d, and 30 d was followed up. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of flow TIMI grade and N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 92.50% and 95.00%, respectively, and there was no difference between two groups. After treatment, flow TIMI grade in two groups improved significantly, the number and ratio of level 1 — 2 was significantly reduced, while the number and ratio of level 3 was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of the treatment group was better than that in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, $\lg_{(NT-proBNP)}$ in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Lower level in the treatment group

收稿日期: 2015-04-13

作者简介: 孙 丽 (1979—), 女, 研究方向是心血管疾病的诊断和治疗。Tel: 13920763183 E-mail: sun19791100@163.com

was better than that of control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). The incidences of bleeding complications and thrombocytopenia in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fondaparinux sodium combined with nicorandil has good clinical curative effect in treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, and can significantly reduce the incidence of bleeding and thrombocytopenia, and can improve cardiac function, which has a certain clinical application value.

Key words: Fondaparinux Sodium Injection; Nicorandil Tablets; ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention (PCI); N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP)

近年来,急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的主要类型之一,其发病率呈逐年上升的趋势^[1-2]。STEMI 发病急、病情危重、病死率高,严重威胁着人类的身体健康。目前,经皮穿刺冠脉成形术(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗 STEMI 的重要方法,可以及时挽救濒临死亡的心肌,提高患者术后的生活质量^[3]。加用多种抗血小板和抗凝药物如普通肝素、低分子肝素等,大大改善了 STEMI 患者的预后。但临床中各种出血并发症的发生率也显著增加,同样威胁着患者的生命安全^[4]。因此,临床上应慎重选择抗凝药物。本研究采用磺达肝癸钠联合尼可地尔治疗 STEMI 患者 PCI 治疗的围术期取得了良好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2014 年 12 月天津市海河医院收治的 STEMI 患者 80 例,其中男 45 例,女 35 例;年龄 56~78 岁,平均年龄(57.8±16.4)岁;病程 1~8 h,平均病程(3.2±1.8)h。纳入标准 符合美国心脏病学会/美国心脏病协会关于 STEMI 诊断标准^[5];心电图有≥2 个连续导联 ST 段抬高,肢体导联≥1 mm,胸前导联≥2 mm;缺血性胸痛持续超过 30 min;血清酶学超过正常上限的 2 倍;未进行溶栓治疗;患者家属知情同意并签署知情同意书。排除标准 1 年内脑血管意外病史;存在抗凝和抗血小板治疗的禁忌症;存在出血倾向;合并严重肝肾功能障碍、凝血功能障碍或肿瘤者。

1.2 药物

磺达肝癸钠注射液由葛兰素集团有限公司生产,规格 0.5 mL:2.5 mg,产品批号 201110;尼可地尔片由哈药集团制药总厂生产,规格 5 mg/片,产品批号 20110510。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将 80 例患者随机分为治疗

组和对照组,每组各 40 例。其中对照组男 22 例,女 18 例;平均年龄(56.3±15.8)岁;体质量指数为(24.61±3.64) kg/m²;合并高血压 11 例,糖尿病 12 例,心力衰竭 7 例,有冠心病家族史者 7 例。治疗组男 23 例,女 17 例;平均年龄(59.5±15.6)岁;体质量指数为(25.13±3.25) kg/m²;合并高血压 12 例,糖尿病 10 例,心力衰竭 6 例,有冠心病家族史者 6 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

由经验丰富的医生采用 QCA 测定狭窄程度,符合标准者行 PCI 治疗。术前经动脉鞘给予普通肝素 70~100 U/kg,根据病变靶血管内径选择球囊和支架型号,冠脉病变均经球囊预扩张,球囊的扩张压一般 1.0~1.4 mPa,支架均选择雷帕霉素药物涂层支架,支架与靶血管内径比值为(1.0~1.1):1.0,且长度要覆盖整个病变,扩张压力为 1.0~1.6 mPa,扩张时间为 10~20 s,如扩张效果不满意,可高压球囊行第二次扩张^[6]。

所有患者均常规应用阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷片等药物。对照组在确诊后即刻口服尼可地尔片 20 mg/次,之后 5 mg/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上 PCI 术后皮下注射磺达肝癸钠注射液 2.5 mg/次,1 次/d。两组均连续治疗 5 d,随访 30 d。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

观察并记录两组患者 30 d 内的疗效。显效:1 个月内无心绞痛、胸闷发作,ST 段恢复 50%以上;有效:1 个月内仍有心绞痛、胸闷发作,但频率降至 1/3 以上,ST 段恢复 50%以上;无效:心绞痛、胸闷仍有反复发作,ST 段未恢复。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

记录两组患者 PCI 术前、后病变血管前向血流 TIMI 分级;记录两组 PCI 术后 1 周内出血并发症的发生率和血小板降低程度,根据 TIMI 出血分级标准^[8]评定出血程度,血小板计数≤60×10⁹/L 为血小板减少症。PCI 术后 24 h 内采用荧光免疫吸附法测

定 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平, 并计算 $lg_{(NT-proBNP)}$ 。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、恶心、呕吐、头晕、发热等不良反应发生。

1.7 统计学方法

统计分析所有资料采用 SPSS 18.0 进行分析处理, 疗效比较、TIMI 血流分级、出血并发症和血小板减少症发生率采用 χ^2 检验, 术前、术后 $lg_{(NT-proBNP)}$ 采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示并行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 12 例, 有效 25 例, 总有效率为 92.50%; 治疗组显效 13 例, 有效 25 例, 总

有效率为 95.00%, 两组总有效率比较差异没有统计学意义, 见表 1。

2.2 两组病变血管前向血流 TIMI 分级情况比较

PCI 术后, 两组血流 TIMI 分级情况均显著改善, 同组 1~2 级病例数及比例较治疗前显著减少, 3 级病例数及比例显著增加, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的改善情况优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 $lg_{(NT-proBNP)}$ 比较

治疗后两组 $lg_{(NT-proBNP)}$ 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 40 | 12 | 25 | 3 | 92.50 |
| 治疗 | 40 | 13 | 25 | 2 | 95.00 |

表 2 两组血流 TIMI 分级情况比较

Table 2 Comparison on flow TIMI grade between two groups

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 血流 TIMI 1~2 级 | | 血流 TIMI 3 级 | |
|----|-----|------|---------------|-------|-------------|---------|
| | | | n/例 | 比例/% | n/例 | 比例/% |
| 对照 | 40 | 治疗前 | 19 | 47.50 | 6* | 15.00* |
| | | 治疗后 | 21 | 52.50 | 34* | 85.00* |
| 治疗 | 40 | 治疗前 | 18 | 45.00 | 2*▲ | 5.00*▲ |
| | | 治疗后 | 22 | 55.00 | 38*▲ | 95.00*▲ |

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

表 3 两组 $lg_{(NT-proBNP)}$ 比较

Table 3 Comparison on $lg_{(NT-proBNP)}$ between two groups

| 组别 | $lg_{(NT-proBNP)}$ | |
|----|--------------------|---------------|
| | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 2.70 ± 0.39 | 2.39 ± 0.29* |
| 治疗 | 2.63 ± 0.37 | 2.01 ± 0.23*▲ |

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 两组出血并发症和血小板减少症发生率比较

PCI 术后 7 d 内, 治疗组和对照组患者均无严重出血事件发生, 治疗组有 3 例 (7.50%), 对照组有 8 例 (20.00%) 轻度出血; 治疗组有 1 例 (2.50%),

对照组有 6 例 (13.50%) 血小板减少症, 治疗组出血并发症和血小板减少症发生率均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

PCI 是指经导管通过各种方法扩张狭窄的冠状动脉, 使心肌恢复有效再灌注, 挽救濒死心肌, 改善血流动力学状态的治疗方法^[9]。过去 15 年来由于 PCI 的应用使得 STEMI 的死亡率从 11.3% 降至 4.0%。PCI 围术期行抗凝治疗的有效性已经过广泛临床验证并被写入各国急性冠脉综合征的治疗指南, 但同时也存在出血并发症发生率增加的问题。

本文采用磺达肝癸钠联合尼可地尔应用于 STEMI 患者 PCI 治疗围术期, 结果显示, 治疗组和

对照组总有效率分别为 95.00%、92.50%，提示 PCI 术治疗 STEMI 疗效显著。PCI 术前两组血流 TIMI 分级情况和 Ig_(NT-proBNP) 比较差异无统计学意义，PCI 术后，两组血流 TIMI 分级情况均显著改善，Ig_(NT-proBNP) 均显著降低，且治疗组改善较对照组更明显 ($P < 0.05$)，提示磺达肝癸钠联合尼可地尔可显著减少无血流和慢血流的发生，使心外膜冠状动脉的灌注和心脏功能得以改善。NT-proBNP 不易受昼夜变化、饮食及日常活动等因素影响，与病变严重程度明显正相关，可特异性的反映患者心功能不全的程度，利于判断患者预后^[9]。

磺达肝癸钠是新型抗凝药物，是第一个人工合成的凝血因子 Xa 抑制剂，主要通过与其抗凝血酶 III (AT III) 结合后使其选择性抑制凝血因子 Xa 的活性，从而达到抗凝的效果^[10]。与传统抗凝药物相比，可有效降低 STEMI 患者血栓事件，明显减少出血的发生。其优势体现在两方面：(1) 对凝血因子 IIa 不产生抑制效果，避免额外出血风险；不与血小板第四因子相互作用，可能不会发生肝素诱导的血小板减少症。尼可地尔是首个具有类硝酸酯作用并应用于临床的 ATP 敏感性钾通道开放剂，可开放血管平滑肌细胞膜 ATP 敏感的钾通道，K⁺外流，细胞膜超极化，抑制细胞膜电压依赖性 Ca²⁺通道以减少 Ca²⁺内流，通过 NO-PKG 途径扩张静脉及较大的冠脉，具有降低微循环阻力，改善微循环供血，从而达到降低 PCI 术后冠脉慢血流发生的作用^[11]。

本文结果显示，PCI 术后 7 d 内，治疗组和对照组患者均无严重出血事件发生，分别有 3 例 (7.50%) 和 8 例 (20.00%) 轻度出血，1 例 (2.50%) 和 6 例 (13.50%) 血小板减少症，治疗组出血并发症和血小板减少症发生率显著低于对照组，表明磺达肝癸钠联合尼可地尔应用于 STEMI 患者 PCI 治疗围术期，可降低额外出血和血小板减少症的发生率。任丽丽等^[1]报道称，磺达肝癸钠对 STEMI 患者行 PCI 是安全的，可降低院内大出血的风险。耿巍等^[2]则认为静脉溶栓联合口服尼可地尔治疗可进一步提高 STEMI 患者的心肌灌注水平，有助于改善患者的心脏功能，降低心律失常的发生。

综上所述，磺达肝癸钠联合尼可地尔应用于 STEMI 患者 PCI 治疗围术期具有较好的疗效，可显

著降低出血和血小板减少症的发生率，同时有助于改善患者心功能，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 任丽丽, 赵 昕, 王 丽, 等. 磺达肝癸钠在急性 ST 段抬高心肌梗死患者冠状动脉介入治疗围术期应用的安全性和有效性评价 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(12): 785-789.
- [2] 耿 巍, 田 祥, 尹翔宇, 等. 尼可地尔对接溶栓治疗再通的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的心肌保护效应 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(1): 17-21.
- [3] Akpınar I, Salihoglu Y S, Sayin M R, et al. Tirofiban in Takotsubo cardiomyopathy. A typical broken heart syndrome with extremely fast recovery: a case report [J]. Herz, 2013, 38(1): 89-92.
- [4] 朱梦云, 于学靖, 彭文辉, 等. 磺达肝癸钠对急性 ST 段抬高心肌梗死接受直接 PCI 患者的疗效和安全性研究 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2011, 32(6): 48-52.
- [5] Maron B J, McKenna W J, Danielson G K, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42: 1687-1713.
- [6] Bassand J P, Hamm C W, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-660.
- [7] 王莹莹. 替罗非班对 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后可溶性细胞粘附因子-1 (sICAM-1) 水平的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [8] Razakj O A, Tan H C, Yip W L, et al. Predictors of bleeding complications and thrombocytopenia with the use of abciximab during percutaneous coronary intervention [J]. J Interv Cardiol, 2005, 18(6): 33-37.
- [9] 裴玮娜, 谢瑞芹, 崔 炜, 等. 曲美他嗪与尼可地尔对经皮冠状动脉介入治疗相关心肌损伤干预作用的比较 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(4): 256-260.
- [10] 王维亭, 郝春华, 赵专友, 等. 新型抗凝药物研发进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 10-24.
- [11] 李学哲. 尼可地尔对急性 ST 段抬高心肌梗死直接 PCI 患者缺血再灌注的心脏保护效应 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.