

论著·临床研究

尼可地尔联合曲美他嗪治疗老年缺血性心肌病的疗效观察[▲]

黎东华 蓝景生

(广西壮族自治区民族医院心血管内科,南宁市 530001,电子邮箱:lidonghua5@163.com)

【摘要】 目的 观察尼可地尔联合曲美他嗪治疗老年缺血性心肌病(ICM)的临床疗效。方法 将78例老年ICM患者随机分为对照组和观察组,每组39例,两组均给予常规抗血小板、稳定斑块、抗心力衰竭等治疗,在常规治疗的基础上,对照组给予安慰剂,观察组加用尼可地尔及曲美他嗪,疗程均为6个月。观察两组治疗前后每周心绞痛发作次数、持续时间及血浆N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平、左心室收缩末内径(LVESD)、左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、6 min步行试验(6MWT)、6个月内再住院率。**结果** 治疗后,两组患者每周心绞痛发作次数、持续时间均少于治疗前,并且观察组少于对照组($P < 0.05$);两组患者6 min步行距离、LVESD、LVEDD、LVEF、NT-proBNP水平均明显改善,并且观察组上述指标改善优于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗6个月内再住院率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 在常规治疗的基础上联合尼可地尔及曲美他嗪治疗老年ICM可有效改善患者心绞痛症状,提高心功能及运动耐量,降低再住院率。

【关键词】 缺血性心肌病;老年;尼可地尔;曲美他嗪;心绞痛;再住院率

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2018)12-1329-03

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2018.12.16

Effect of nicorandil combined with trimetazidine on elderly patients with ischemic cardiomyopathy

LI Dong-hua, LAN Jing-sheng

(Department of Cardiology, Minzu Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530001, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of nicorandil combined with trimetazidine on elderly patients with ischemic cardiomyopathy (ICM). **Methods** Seventy-eight elderly patients with ICM were randomly divided into control group and observation group, with 39 cases in each group. Both groups received conventional treatment against coagulation, plaque growth and heart failure. Based on conventional therapy, the control group was given placebo while the observation group was given nicorandil and trimetazidine additionally. The treatment lasted for 6 months in both groups. The weekly frequency and duration of angina attack, plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level, left ventricular end-systolic dimension (LVESD), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), 6-minute walking test (6MWT) and rehospitalization rate within 6 months were observed in the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the weekly frequency and duration of angina attack in the two groups were all less than those before treatment, and the indexes above in the observation group were less than those in the control group ($P < 0.05$); the walking distance in 6MWT and the levels of LVESD, LVEDD, LVEF and NT-proBNP were improved significantly in both groups, and the indexes above in the observation group were superior to those in the control group ($P < 0.05$). The rehospitalization rate within 6 months after treatment in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nicorandil combined with trimetazidine, based on conventional treatment, can significantly alleviate angina symptoms, improve cardiac function and tolerance, and reduce rehospitalization rate in elderly patients with ICM.

【Key words】 Ischemic cardiomyopathy, Elders, Nicorandil, Trimetazidine, Angina pectoris, Rehospitalization rate

缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, ICM)是由于冠状动脉狭窄或闭塞、慢性心肌缺血而导致的严重心肌功能障碍,而心力衰竭因影响患者生活质量,是老年患者反复住院的主要原因。目前ICM的治疗手段越来越多元化,例如心脏同步化治疗、心肌再生、左心室辅助装置等^[1-2],但是药物治疗的基石地位仍不可动摇,其常规治疗药物主要有抗血小板、稳定斑块、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor,

ACEI)、 β -受体阻滞剂、洋地黄类药物、利尿剂等。尼可地尔是硝酸盐的烟酰胺衍生物,是具有抗心绞痛作用的钾离子通道开放剂,可有效减少心绞痛发作,已被广泛应用于冠心病,尤其是稳定型心绞痛的治疗,但是临床上应用尼可地尔治疗ICM的报道较少。本研究观察尼可地尔联合曲美他嗪治疗老年ICM患者的临床疗效,现报告如下。

作者简介:黎东华(1981~),男,硕士,主治医师,研究方向:冠心病的诊治。

通信作者:蓝景生(1969~),男,博士,主任医师,研究方向:心肌疾病炎症反应,电子邮箱:lanjingsheng@163.com。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2015年9月至2016年9月在我院心内科门诊及住院部治疗的ICM患者78例为研究对象。入选标准:(1)有心绞痛和(或)心肌梗死病史;(2)心电图可见ST-T改变,或QT间期延长,或QRS波群电压低;(3)放射性核素检查显示心肌缺血和室壁运动异常;(4)二维超声心动图检查显示室壁运动异常;(5)冠状动脉造影显示冠状动脉严重病变;(6)纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级。排除标准:(1)严重心律失常、心源性休克及其他引起心脏扩大及心力衰竭的疾病;(2)合并恶性肿瘤、肝肾功能不全、自身免疫性疾病、严重感染、精神异常等疾病;(3)收缩压低于90 mmHg或(和)舒张压低于60 mmHg。按随机数字表法将78例患者分为两组,每组39例,对照组男23例,女16例,年龄65~78岁,平均69.3岁;病程3~17年。观察组男22例,女17例,年龄65~79岁,平均68.8岁;病程2~18年。两组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、心功能分级等资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。入组患者均已签署知情同意书,本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组患者均给予阿司匹林肠溶片、他汀类、ACEI或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonist, ARB)、 β -受体阻滞剂、利尿剂、地高辛

等常规治疗。对照组在此基础上给予安慰剂,观察组在此基础上给予尼可地尔(中外制药株式会社生产,批号H20150023)5 mg/次,3次/d,口服,盐酸曲美他嗪[施维雅(天津)制药有限公司生产,国药准字H20055465]20 mg/次,3次/d,口服。两组疗程均为6个月。

1.3 观察指标 (1)观察两组患者治疗前后每周心绞痛发作次数及其持续时间。(2)分别于治疗前、治疗6个月后抽血,采用酶联免疫吸附法测定血清N末端B型钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度。(3)测定6 min步行距离。(4)超声心动图检测左室收缩末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)。(5)观察患者治疗6个月内再住院率。

1.4 统计学分析 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后每周心绞痛发作次数、持续时间比较 治疗后两组患者每周心绞痛发作次数、持续时间均少于治疗前,并且观察组少于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后心绞痛发作情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	每周发作次数(次)		t值	P值	持续时间(min)		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	39	5.8 ± 3.3	3.4 ± 3.7	2.725	0.037	7.3 ± 3.2	5.4 ± 3.7	2.781	0.040
观察组	39	5.9 ± 4.2	2.1 ± 3.2	3.772	0.015	7.6 ± 4.8	3.2 ± 1.5	3.692	0.027
t值		0.578	2.765			0.436	3.307		
P值		0.717	0.031			0.637	0.025		

2.2 两组患者治疗前后各观察指标比较 治疗前,两组6 min步行距离、LVESD、LVEDD、LVEF、NT-proBNP水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗6个月后,两组患者6 min步行距离、LVESD、LVEDD、LVEF、NT-proBNP水平均明显改善,并且观察组上述指

标改善好于对照组($P < 0.05$)。见表2。治疗6个月内观察组有7例(17.9%, 7/39)患者再住院,对照组有18例(46.2%, 18/39)患者再住院,观察组再住院率低于对照组($\chi^2 = 7.123, P = 0.014$)。

表2 两组患者治疗前后活动耐力、NT-proBNP水平、心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	6 min步行距离(m)		t值	P值	NT-proBNP(ng/L)		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	39	305.3 ± 26.4	387.4 ± 24.1	2.367	0.039	3 555.5 ± 356.4	865.5 ± 125.1	7.314	0.004
观察组	39	296.1 ± 23.5	438.7 ± 40.5	3.340	0.024	3 690.9 ± 385.6	550.2 ± 105.8	8.461	0.001
t值		0.618	2.537			1.737	6.941		
P值		0.573	0.043			0.334	0.005		

续表 2

组别	n	LVESD(mm)		t 值	P 值	LVEDD(mm)		t 值	P 值	LVEF(%)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	39	57.3 ± 6.5	50.7 ± 7.1	2.668	0.045	64.4 ± 7.0	58.8 ± 8.7	2.763	0.044	32.5 ± 6.4	50.3 ± 5.8	6.376	0.006
观察组	39	56.8 ± 7.6	45.7 ± 6.4	4.562	0.013	65.7 ± 5.9	53.4 ± 7.4	4.675	0.006	33.7 ± 6.1	58.2 ± 7.6	7.346	0.004
t 值		0.538	3.247			0.642	3.227			1.564	5.347		
P 值		0.624	0.034			0.519	0.030			0.439	0.02		

3 讨论

ICM 是冠状动脉严重狭窄或慢性闭塞、心肌细胞慢性缺血而导致的严重心功能障碍,是老年冠心病患者心力衰竭的主要原因,其机制包括缺血心肌细胞坏死、凋亡和左室重构以及心肌顿抑或冬眠^[3]。本研究结果显示,在常规药物治疗的基础上联合尼可地尔、曲美他嗪治疗 ICM 6 个月后,患者每周心绞痛发作次数、持续时间明显减少,心功能明显改善,血浆 NT-proBNP 水平下降,活动耐量提高,再住院率明显下降。

尼可地尔是一种具有类似硝酸酯类药物特性的三磷酸腺苷敏感性钾通道开放剂,既有硝酸盐类药物的特性,又有增加细胞膜对钾离子通透性的作用,这种双重作用既减轻心肌前负荷,又减轻心脏后负荷。有研究表明,尼可地尔可拮抗二磷酸腺苷诱导的血小板聚集,降低血液黏滞度,改善缺血区微循环,抑制白细胞氧自由基对缺血心肌细胞的再灌注损伤^[4]。该药还具有抗炎^[5]、抑制增殖和凋亡^[6]、抗心律失常以及保护内皮细胞和线粒体等作用^[7-8]。曲美他嗪通过改变心肌代谢发挥抗心绞痛作用而不受血流动力学影响,作为缺血性心肌代谢治疗药物已广泛应用于临床^[9]。3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶是心肌细胞内游离脂肪酸的氧化酶,曲美他嗪可将其选择性抑制,将心肌内的游离脂肪酸代谢转变为糖代谢^[10],从而改善缺血心肌氧的利用。

综上所述,在常规药物治疗基础上,联合尼可地尔、曲美他嗪治疗可明显改善老年 ICM 患者心功能,减少心绞痛发作次数,降低再住院率,提高患者生活质量。

参 考 文 献

[1] 邹 彤,杨杰孚. 心脏再同步化治疗新指南要点及进展[J]. 中国介入心脏病学杂志,2014,21(8):538-542.

- [2] 宿燕岗. 收缩性心力衰竭的非药物治疗[J]. 上海医药, 2015,36(2):10-12.
- [3] Briceno N, Schuster A, Lumley M, et al. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation[J]. Heart, 2016,102(5):397-406.
- [4] Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization[J]. Drugs, 2011,71(9):1105-1119.
- [5] Ishibashi Y, Takahashi N, Tokumaru A, et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008,51(3):311-316.
- [6] 陈文华,孙 畅,张 颖,等. 尼可地尔、谷氨酰胺、美托洛尔单独及合用对大鼠心肌缺血/再灌注损伤后心肌细胞抗凋亡和 HSP70 的影响[J]. 中国药理学通报, 2014,30(9):1242-1246.
- [7] Kasama S, Toyama T, Iwasaki T, et al. Effects of oral nicorandil therapy on sympathetic nerve activity and cardiac events in patients with chronic heart failure: subanalysis of our previous report using propensity score matching[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014,41(1):144-154.
- [8] 邓翠云,董明慧,孙世博,等. 尼可地尔对老年急性非 ST 段抬高心肌梗死的心脏保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2014,34(12):3238-3240.
- [9] 吴 璠,严广东,周惠明,等. 曲美他嗪改善冠心病患者冠状动脉重建术相关心肌损伤的 Meta 分析[J]. 广西医学, 2016,38(11):1551-1556.
- [10] Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase[J]. Circ Res, 2000,86(5):580-588.

(收稿日期:2018-02-06 修回日期:2018-04-27)

● 关于文稿中图表的要求

文稿中表一律采用三线表格(有合计或统计学数据时在其上方加一横线),表内数据保留的小数位要相同。线条图请用白纸墨绘或电脑绘制,高宽比例约为 5:7 左右。照片图要清晰、对比度好。图中需要标注的符号(包括箭头)请另用纸标注,背面注明图号及位置。若刊用人像,应征得本人的同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内需有标尺标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。