

左卡尼汀联合尼可地尔治疗不稳定型心绞痛疗效观察

刘敏^① 杨明^① 于洋^① 程波^① 朱磊^① 张苏川^①

摘要 目的:评价左卡尼汀注射液联合尼可地尔片治疗不稳定型心绞痛的效果。方法:120例不稳定型心绞痛患者随机分为对照组、尼可地尔组、联合治疗组各40例。三组均给予冠心病常规治疗,尼可地尔组在此基础上加用尼可地尔片5 mg, po tid,持续30 d;联合治疗组在尼可地尔组治疗基础上再加用左卡尼汀注射液20 mg·kg⁻¹·d⁻¹, ivd,连用14 d。三组观察期均为30 d。比较三组患者治疗前后各项血脂指标、左室舒张末期径及左射血分数、心绞痛症状缓解情况、心电图的变化及主要心脏不良事件和药品不良反应。结果:与尼可地尔组及对照组比较,联合治疗组可明显改善心绞痛症状并显著减少主要心脏不良事件($P < 0.05$);联合治疗组的TC、LDL、TG等低于其他两组($P < 0.05$)。联合治疗组与尼可地尔组在改善心绞痛程度和心血管事件发生率方面均优于对照组($P < 0.05$)。结论:左卡尼汀注射液联合尼可地尔片治疗不稳定型心绞痛,可显著提高临床总有效率且较安全可靠,为临床医生治疗不稳定型心绞痛提供了新的思路。

关键词 左卡尼汀;尼可地尔;联合用药;不稳定型心绞痛

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2015)09-0520-04

Observation of the Effects of Levocarnitine Combined with Nicorandil in the Treatment of Unstable Angina Pectoris

Liu Min, Yang Ming, Yu Yang, Chang Bo, Zhu Lei, Zhang Suchuan

6th Hospital in Wuhan, Affiliated Hospital of Jianghan University, Wuhan 430015, China

ABSTRACT Objective: To study on the therapeutic effect of levocarnitine injection combined with nicorandil tablets on patients with unstable angina pectoris. **Methods:** 120 patients with unstable angina were randomly divided into three groups, 40 cases in the control group, nicorandil group 40 cases, nicorandil combined levocarnitine group 40 cases. The three groups were given conventional treatment of coronary heart disease, nicorandil group and routine treatment for oral nicorandil tablets 5mg tid, period of treatment was 30 days. Nicorandil combined levocarnitine group in addition to conventional treatment, treated with nicorandil tablets orally 5mg tid, period of treatment was 30 days, while addition of levocarnitine injection 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ intravenously for 14 days, the three groups were observed for 30 days. Blood lipid parameter, left ventricular end diastolic diameter and left ejection fraction, relieving angina pectoris symptom changes of electrocardiogram, adverse drug reactions and major adverse cardiac events were compared before and after the treatment. **Results:** Compared with the control group and nicorandil group, combined treatment group can significantly improve the symptoms of angina pectoris and significantly reduce the incidence of major adverse cardiac events ($P < 0.05$). The TC, LDL, TG of combination therapy group were below the other two groups and HDL was higher than the other two groups ($P < 0.05$). To improve the degree of angina pectoris combined treatment group and nicorandil group was better than the control group ($P < 0.05$). The occurrence rate of cardiovascular event in combined treatment group and nicorandil group were lower than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Levocarnitine injection combined nicorandil tablets in treatment of unstable angina pectoris, could significantly improve the clinical total effective rate and was safe and reliable. It provided a new idea for clinicians treating unstable angina pectoris.

KEY WORDS Levocarnitine; Nicorandil; Drug combination; Unstable angina pectoris

不稳定型心绞痛(Unstable angina pectoris, UAP)是冠心病临床常见症状,是冠状动脉粥样硬化斑块破裂、出血等引起不完全性堵塞性血栓的急性病变,属于急性冠状动脉综合征范畴,易演变进展至急性心肌梗死,临床需积极处理^[1]。针对UAP临床上除常规给予阿司匹林、低分子肝素、他汀类、硝酸酯类、β受体阻断药等治疗外,目前尼可地尔及左卡尼汀也广泛

用于UAP治疗^[2,3],但两种联合用药报道较少,本研究旨在探索改善UAP心肌缺血的联合用药新方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月~2014年6月入我院心内科住院、并明确诊断为冠心病不稳定型心绞痛患者共

①江汉大学附属武汉市第六医院(武汉 430016)。

120例。入选患者按随机数字表法随机分为三组:尼可地尔组40例,男22例,女18例,年龄41~76岁,平均年龄(64.7±7.9)岁;联合治疗组40例,男24例,女16例,年龄42~78岁,平均年龄(63.5±7.5)岁;对照组40例,男23例,女17例,年龄40~79岁,平均年龄(64.2±7.8)岁。三组患者性别比例、年龄构成,以及血糖、血脂、肝肾功能、心肌坏死标记物等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选及排除标准

入选患者均依据2007年中华医学会心血管分会制订的关于不稳定型心绞痛的诊断标准^[4]明确诊断为冠心病不稳定型心绞痛。排除标准:①严重的器质性心脏病伴心功能IV级者;②近半年有手术史及出血性疾病史;③存在凝血功能障碍;④肝功能及肾功能不良;⑤患者有精神类疾病或痴呆者⑥青光眼;⑦恶性肿瘤。本研究方案通过医院伦理委员会审核批准,所有患者签署知情同意书。

1.3 治疗方法

三组患者均采用UAP常规治疗方案包括阿司匹林(100 mg·d⁻¹ po)、瑞舒伐他汀(10 mg·d⁻¹ po)、美托洛尔(0.25~47.5 mg·d⁻¹)等治疗。在此基础上,尼可地尔组予尼可地尔片(喜格迈,默克雪兰诺制药有限公司,批号:11J090z,规格:5 mg/片)5 mg po tid,疗程30 d;联合治疗组予尼可地尔片5 mg po tid,连用30 d,左卡尼汀注射液(可益能,意大利罗马药业,批号:121037,规格:1 g/支)20 mg·kg⁻¹·d⁻¹加入5%葡萄糖注射液250 ml,ivd qd,连用14 d。对照组仅予UAP常规治疗方案。三组观察期均为30 d。

1.4 观察指标

1.4.1 实验室和影像学指标 患者入院时抽取外周静脉血检测总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL),超声心动图检测左室舒张末期内径(LVIDD)及左射血分数(EF),并于观察结束时复测上述指标;常规心电图检查,每周复查心电图观察其变化直至观察结束。

1.4.2 心绞痛发作情况 制定统一记录表格,主要内容有患者每天有无心绞痛发作、发作的次数、每次疼痛的程度、持续时间、发作时药物的使用情况及缓解的时间。患者自行填写调查表格,不能完成者由管床医生仔细询问后代为填写。研究者对调查表进行跟踪检查,以便及时查缺补漏、纠正错误、保证资料真实、完整。

1.4.3 主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE) 包括心源性死亡、急性心肌梗死和再次冠脉血运重建术。

1.4.5 药品不良反应 观察并记录患者治疗期间发生的药品不良反应,入院时与观察结束时监测患者肝肾功能。

1.5 疗效评定

参照2002年原卫生部药政局颁布的《心血管系统药物临床研究指导原则》评定^[5]。心绞痛缓解情况评定标准:①显效:心绞痛不再发作,或发作次数、持续时间和程度较用药前减少80%,体力活动耐量增加;②有效:心绞痛发作次数、持续时间和程度较用药前减少50%~80%;③无效:心绞痛发作次数、持续时间和程度较用药前减少不足50%。心电图sT-T改善情况评定标准:①显效:静息心电图原有缺血sT段恢复大于0.1 mv或sT段恢复正常;②有效:静息心电图原有缺血ST段恢复大于0.05~0.1 mv或主要导联倒置T波变浅达50%以上或T波由平坦转为直立;③无效:静息心电图原有缺血sT段治疗前后变化不足有效指标。总有效率=(显效数+起效数)/总例数。

1.6 统计学方法

运用SPSS 17.0统计软件包进行统计学分析。三组间率的比较应首先采用R行×C列的 χ^2 检验,若三组的率不全相等,再用 χ^2 检验的四格表法进行两两比较,检验水准调整为 $\alpha/3$,即0.017。计量资料组内比较采用t检验;组间比较采用单因素多水平方差分析,如三组总体均数不全相等,则进行两两比较采用q检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血脂指标比较

治疗前三组TC、LDL、TG、HDL-C比较差异均无统计学意义($P>0.05$);三组患者治疗后TC、LDL、TG均较治疗前明显降低($P<0.01$);三组患者治疗后TC、LDL、TG组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),联合治疗组低于尼可地尔组及对照组($P<0.01$),尼可地尔组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),联合治疗组效果更明显。治疗后联合治疗组HDL-C较治疗前明显升高($P<0.01$),尼可地尔组及对照组治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后各组间HDL-C水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),联合治疗组高于尼可地尔组及对照组($P<0.01$)。见表1。

表 1 三组患者治疗前后 TC、LDL、TG、HDL-C 比较($\bar{x} \pm s$, mmol · L⁻¹)

组别	时间段	TC	LDL	TG	HDL-C
联合治疗组	治疗前	5.89 ± 0.52	3.16 ± 0.35	2.26 ± 0.25	0.88 ± 0.06
	治疗后	4.88 ± 0.39 ^{abc}	2.57 ± 0.22 ^{bc}	1.61 ± 0.13 ^{abc}	0.99 ± 0.07 ^{abc}
尼可地尔组	治疗前	5.78 ± 0.53	3.19 ± 0.33	2.22 ± 0.24	0.87 ± 0.07
	治疗后	5.21 ± 0.43 ^a	2.73 ± 0.23	1.86 ± 0.15	0.88 ± 0.06
对照组	治疗前	5.82 ± 0.55	3.17 ± 0.34	2.21 ± 0.25	0.88 ± 0.05
	治疗后	5.17 ± 0.42 ^a	2.77 ± 0.25 [*]	1.82 ± 0.16 ^a	0.89 ± 0.06

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.01$;与尼可地尔组治疗后比较,^c $P < 0.01$ 。

2.2 三组患者心脏超声指标治疗前后比较

三组患者治疗前后 LVIDD 及 EF 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗前后,三组组间 LVIDD 及 EF 比较,差异也均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 三组患者心脏超声指标治疗前后比较

组别	LVIDD (mm)		LVEF (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	41.3 ± 4.6	42.4 ± 4.3	48.7 ± 5.2	49.3 ± 5.6
尼可地尔组	42.5 ± 4.3	41.8 ± 4.7	49.4 ± 5.5	48.3 ± 5.3
对照组	42.7 ± 4.2	41.9 ± 4.5	48.8 ± 5.7	49.1 ± 5.8

表 3 治疗后三组患者心绞痛改善程度及心电图恢复情况比较

组别	心绞痛改善程度				心电图恢复情况			
	显效	有效	无效	总有效率(%)	显效	有效	无效	总有效率(%)
联合治疗组	19	20	1	97.5 ^{ab}	12	20	8	80.0 ^a
尼可地尔组	11	19	10	85.0	10	21	9	75.0 ^a
对照组	7	17	16	65.0	6	15	19	62.5

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与尼可地尔组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.4 治疗后三组 MACE 发生情况比较

联合治疗组、尼可地尔组 MACE 发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。联合治疗组与尼可地尔组 MACE 发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 治疗后三组患者 MACE 发生情况比较

组别	MACE 发生例数	未发生 MACE 例数
联合治疗组	1 ^a	39
尼可地尔组	1 ^a	39
对照组	10	30

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 三组药品不良反应比较

对照组有 2 例应用硝酸酯类药物出现头痛症状,其中 1 例减量服用 5 天后症状缓解,另 1 例停药 1 天后症状缓解。尼可地尔组有 1 例服用硝酸酯类药物出现头痛症状但能够耐受,服药 7 d 后症状基本缓解,另有 2 例服用尼可地尔出现颜面潮红。联合治疗组有 1 例服用尼可地尔两周后出现失眠但可耐受,1 例于观察结束时出现肝酶升高,可能与他汀类药物有关,予以换用血脂康治疗。三组药品不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 三组治疗后心绞痛改善程度比较

心绞痛改善程度比较,联合治疗组与尼可地尔组及对照组总有效率比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),尼可地尔组与对照组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。心电图恢复情况比较,联合治疗组及尼可地尔组与对照组总有效率比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),而联合治疗组与尼可地尔组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

不稳定型心绞痛是冠心病的一种严重类型,具有较高的发病率和死亡率^[6],其发病机制十分复杂,目前认为主要原因为易损斑块破裂和糜烂并发血栓形成、血管痉挛及微血管栓塞等多因素作用下所导致的急性或亚急性肌供氧减少。

尼可地尔的化学结构中具有硝酸基,虽属于硝酸酯类药物的一种,其作用机制却有别于硝酸酯类药物,既可以通过代谢释放 NO 产生硝酸酯类药物作用从而改善心绞痛症状,又可以使心肌细胞线粒体膜上的钾离子通道开放,增加钾离子内流,减少钙离子内流,使线粒体膜去极化,促进 ATP 的生成,缓解缺血对机体的损伤,防止心肌细胞凋亡而保护心脏^[7]。本研究也证明了尼可地尔独特的治疗作用,从表 3 可以看出,在心绞痛的改善程度及心电图恢复方面尼可地尔组优于对照组,说明尼可地尔对于不稳定型心绞痛效果明显。这与其他文献研究结果相一致,如石昕等^[2]、石闰英等^[8]、付彩霞^[9]均通过临床观察证明尼可地尔治疗不稳定型心绞痛疗效

较好,值得推广。

左卡尼汀又名左旋肉碱,在体内的主要作用为促进细胞内的长链脂肪酸进入线粒体进行氧化代谢产生ATP,能够增加细胞膜的稳定性,具有抗氧化及抑制凋亡,改善血供和能量代谢等作用^[9]。左卡尼汀注射液治疗心绞痛的主要机制为使缺血缺氧的心肌由无氧代谢转为脂肪酸代谢,既改善缺氧心肌的能量代谢又可减少游离脂肪酸及其他毒性物质的堆积,从而起到保护缺氧心肌,缓解心绞痛及提高活动耐量的作用。另外,左卡尼汀还可通过增加缺氧心肌的毛细血管的生成而起到改善微循环的作用^[10]。从表3看出:左卡尼汀注射液联合尼可地尔治疗组的心绞痛发作次数及心电图改善情况显著优于尼可地尔组及对照组,说明左卡尼汀对不稳定型心绞痛确有良好疗效。冯俊等^[3]、陈坚^[12]及吴瑞^[13]也通过临床观察证明左卡尼汀对不稳定型心绞痛较常规治疗不但有更好疗效且能改善患者的生活质量。国内尚有文献报道左卡尼汀可显著改善脂代谢,提高血清HDL的浓度,降低血清总胆固醇的水平,增加心肌血流灌注及减少心绞痛发作次数及硝酸甘油用量^[14]。本文表1所列的数据结果也支持左卡尼汀可以显著改善脂代谢这一观点。总之,不稳定型心绞痛的常规治疗主要以扩张血管为主,而左卡尼汀则具有改善能量代谢,保护心肌细胞,新生血管等多种作用^[15]。

尼可地尔不良反应少见,说明书中列出的不良反应有头痛,恶心,呕吐,严重不良反应有肝功能障碍、血小板减少等。本研究中联合治疗组及尼可地尔组出现的不良反应有颜面潮红,失眠及肝功能异常,与对照组不良反应发生率无显著性差异。张建明等^[16]也通过临床观察证明尼可地尔5 mg tid给药6个月,患者的血常规及肝肾功能在治疗前后无显著性差异。左卡尼汀不良反应较少,说明书列出的主要不良反应为一过性的恶心和呕吐,严重不良反应罕见,文献报道的不良反应有高热、癫痫及过敏性休克等^[17]。本研究中联合治疗组未发现左卡尼汀可能相关的不良反应。

综上所述,尼可地尔通过类硝酸酯类药物作用改善UAP患者的临床症状,尼可地尔与左卡尼汀均可改善UAP患者的能量代谢,左卡尼汀还通过调节血脂,新生血管及保护心肌细胞等功能缓解心绞痛并提高患者的运动耐量。本研究表明,联合用药组不但改善心绞痛症状显著优于尼可地尔组及对照组

且显著减少主要心血管事件及改善患者的脂代谢,同时联合用药组不良反应发生率及对心功能的影响与尼可地尔组及对照组无显著性差异。因此,两药联用对于UAP患者具有协同作用且安全可靠,并可显著控制心绞痛症状及提高运动耐量,值得临床推广。

参 考 文 献

- 1 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2000,28(6):409-412
- 2 石昕,吕明睿,李星云. 尼可地尔治疗不稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. 中国实用医药,2013,8(10):177-178
- 3 冯俊,黄海涛,章美华,等. 左卡尼汀治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 安徽医药,2013,17(6):1024-1025
- 4 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304
- 5 卫生部药政局. 心血管系统药物临床研究指导原则[S].
- 6 赵明明,王海蓉,熊峰,等. 尼可地尔治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014,6(2):131-135
- 7 王彦山,宋坤青,王莉,等. 尼可地尔的临床应用进展[J]. 医学综述,2013,19(16):2930-2932
- 8 石闰英,叶天扬,钱敏,等. 尼可地尔治疗不稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. 广东医学院学报,2012,30(4):439-441
- 9 付彩霞. 尼可地尔治疗不稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. 临床合理用药,2014,7(4):49-50
- 10 Helton E,Darragh R,Francis P *et al.* Metabolic aspects of myocardial disease and a role of L-carnitine in the treatment of children cardiomyopathy [J]. *Pediatrics*,2000,105(5):1260
- 11 Allegra C, Antignani PL, Schachter I, *et al.* Propionyl L-carnitine in leriche-fontaine stage II peripheral arterial obstructive disease [J]. *Ann Vasc Surg* 2008,22(4):552
- 12 陈坚. 左卡尼汀治疗不稳定型心绞痛临床研究[J]. 吉林医学,2010,31(30):5321
- 13 吴瑞. 左卡尼汀治疗不稳定型心绞痛的疗效分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(1):120-121
- 14 杜晖. 左卡尼汀治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中国现代药物应用,2011,5(3):152-153
- 15 赵江龙,高大中. 左卡尼汀治疗心血管系统疾病研究进展[J]. 中国药房,2009,20(26):2068-2070
- 16 张建明,朱锋,牟华明,等. 应用尼可地尔治疗冠状动脉慢血流现象的疗效及安全性评价[J]. 重庆医学,2013,42(24):2869-2870
- 17 孟德宝,黎朝晖,薛学温,等. 左卡尼汀的药物不良反应[J]. 齐鲁药事,2009,28(10):636

(2015-02-15 收稿 2015-05-26 修回)

[通讯作者]张苏川,Tel:13037101068,E-mail:zhangsuchuan@163.com