

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.025

尼可地尔对冠心病合并 2 型糖尿病不完全血运重建术后的疗效观察

张玉卓¹ 贺兆发^{1△} 高艳辉² 贾 静² 杨庆辉² 韦 宏²

(1 佳木斯大学附属第一医院 黑龙江 佳木斯 154002; 2 哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:比较尼可地尔与单硝酸异山梨酯对冠心病合并 2 型糖尿病患者不完全血运重建术后的疗效。**方法:**入选 112 例经皮冠状动脉介入治疗(PCI)部分血运重建的冠心病合并 2 型糖尿病患者。随机分为 2 组:尼可地尔组(5 mg, 3 次/d, 口服)60 例, 单硝酸异山梨酯组(50 mg, 1 次/d, 口服)52 例, 两组患者均给予常规冠心病及糖尿病药物治疗。术后 4 周末行运动负荷试验, 观察总运动时间, 从开始运动到出现 ST 段压低 1.0 mv 和出现心绞痛的时间(s), 以及最大 ST 段压低幅度, 同时记录每周心绞痛发作次数及硝酸甘油用量。**结果:**4 周后两组患者同服药前比较, 从开始运动到出现 ST 段压低 1.0 mv 的时间延长, 总运动时间延长, 从开始运动到出现心绞痛的时间延长, 最大 ST 段压低幅度降低($P<0.01$), 但尼可地尔组与单硝酸异山梨酯组比较无明显统计学差异($P>0.05$); 尼可地尔组每周心绞痛发作次数及硝酸甘油用量明显少于单硝酸异山梨酯组($P<0.05$)。**结论:**尼可地尔可增加冠心病合并糖尿病患者行不完全血运重建术后患者运动耐量, 在减少心绞痛方面作用优于单硝酸异山梨酯。

关键词:尼可地尔; 冠心病; 2 型糖尿病; 不完全血运重建

中图分类号:R541.4, R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)12-2299-04

The efficacy of Nicorandil in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease Complicated with Type 2 Diabetes Undergoing Incomplete Revascularization

ZHANG Yu-zhuo¹, HE Zhao-fa^{1△}, GAO Yan-hui², JIA Jing², YANG Qing-hui², WEI Hong²

(1 The First Affiliated Hospital of Jiamusi Medical University, Jiamusi, Heilongjiang, 154002, China;

2 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To assess the efficacy between Nicorandil and isosorbide mononitrate in patients with multivessel coronary artery disease complicated with type 2 Diabetes undergoing incomplete revascularization by percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods:** Patients (n=112) with multivessel coronary artery disease complicated with type 2 Diabetes suffered incomplete revascularization by PCI were randomly divided into 2 groups: Nicorandil group (N=60) and isosorbide mononitrate group (N=52). Exercise tolerance test, number of weekly angina attacks, nitroglycerin consumption were evaluated. **Results:** Both groups improve the total exercise time and the time to 1 mv ST-segment depression in an exercise tolerance test, there was no significant difference between the two groups, however, Nicorandil significantly decreased the number of angina attacks and nitroglycerin consumption. **Conclusions:** Nicorandil may have better antianginal effect than isosorbide mononitrate as treatment for patients after incomplete revascularization by PCI with type 2 Diabetes.

Key words: Nicorandil; Coronary artery disease; Type 2 Diabetes; Incomplete revascularization

Chinese Library Classification(CLC): R541.4, R587.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)12-2299-04

前言

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前治疗冠心病的最有效方法之一,具有创伤小、恢复快、治疗效果好的优点,能够有效恢复心肌血流灌注,改善心肌缺血所诱发的心绞痛等症状。而对于 2 型糖尿病病人中常合并有多支血管病变、弥漫性小血管病变和微循环障碍^[1], PCI 治疗往往受到病变复杂等因素影响,不能对所有病变血管采取血运重建治疗,只能进行部分血运重建治疗,且术后仍有 46% 的患者出现心绞痛发作^[2]。硝酸酯类药物能够有效扩张冠状动脉,缓解心绞痛症状,是治疗冠心病心

绞痛的基础药物。但由于其头痛发生率较高,以及耐药性等问题限制其临床应用。尼可地尔是以烟酰胺为基本骨架、同时具有硝酸基的化合物,具有双重抗心绞痛机制^[3],与传统的硝酸酯类药物相比,不仅能有效控制各种类型的心绞痛发作,还可以显著减少心血管事件发生率,改善患者预后。但是目前国内尚无关于尼可地尔治疗冠心病合并糖尿病患者不完全血运重建术后临床疗效的研究,本研究旨在观察尼可地尔在冠心病合并糖尿病患者不完全血运重建术后的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

连续入选 2012 年 1 月至 2012 年 10 月在哈医大四院心内科治疗的 119 例行不完全血运重建(PCI)的冠心病合并 2 型糖尿病患者,术后行运动负荷试验阳性,除外合并恶性肿瘤、严重

作者简介:张玉卓(1976-),男,硕士,医师,主要研究方向:冠心病介入治疗

△通讯作者:贺兆发,电话:0454-8606416, E-mail:hzf555888@163.com

(收稿日期:2013-11-30 接受日期:2013-12-25)

脑、肝、肺、血液、肾脏疾病,心力衰竭 NYHA III、IV 级者,需抗心律失常药物治疗的心律失常病人,严重外周血管疾病或其他疾病限制运动负荷试验病人。共有 7 人未完成运动负荷试验,予以排除,因此本试验共入选 112 名患者。将患者随机分为 2 组,术后分别给予尼可地尔或单硝酸异山梨酯口服,观察 4 周内的临床疗效。

1.2 治疗方法

两组均给予常规药物治疗,包括阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、他汀类调脂药物。尼可地尔组在常规治疗基础上口服尼可地尔(商品名:喜格迈,默克·雪兰诺公司),用量 5 mg,一日三次口服。单硝酸异山梨酯组在常规治疗基础上口服单硝酸异山梨酯缓释胶囊(商品名:异乐定,珠海许瓦兹制药有限公司),用量 50 mg,一日一次口服。

1.3 观察项目

分别记录 4 周内两组患者心绞痛每周发作次数和持续时间,用药后起效时间,每周硝酸甘油用量。药物治疗前后,所有

患者均予以运动负荷试验检查,观察从开始运动到出现 ST-段压低 1.0 mv 的时间,总运动时间,从开始运动到出现心绞痛发作的时间,最大 ST 段压低幅度。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学分析,计量资料统计学描述以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况(表 1)

该研究共入选 112 名患者,随机分为两组,其中尼可地尔组 60 人,单硝酸异山梨酯组 52 人。所有患者中,共有 4 名出现服药后头痛症状,其中尼可地尔组患者 1 例,单硝酸异山梨酯组 3 例,但 4 例患者头痛症状均可耐受,无患者因药物不良反应停药或改用其它替代药物。两组患者在年龄、性别比例、体重指数、心率、血压、临床基础用药及血管病变程度方面均无统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 两组患者临床基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical baseline data between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

project	Nicorandil group(n=60)	ISMN group(n=52)
age	65.3 $\pm$ 8.7	66.8 $\pm$ 9.0
Sex(male:female)	32:28	32:20
weight(kg)	70 $\pm$ 9.4	72 $\pm$ 8.6
BMI	25.4 $\pm$ 2.4	26.0 $\pm$ 2.7
Smoke	37(61.7%)	32(61.5%)
Hypertention	42(70.0%)	38(73.1%)
Hyperlipidemia	34(56.7%)	29(55.8%)
Beta blockers	58(96.7%)	50(96.2%)
ACEI	34(56.7%)	30(57.7%)
ARB	18(30.0%)	16(30.8%)
CCB	22(36.7%)	18(34.6%)
Heart rate (beats / min)	70.7 $\pm$ 8.2	72.7 $\pm$ 9.2
SBP(mmHg)	124.6 $\pm$ 16.4	120.8 $\pm$ 14.8
DBP(mmHg)	78.4 $\pm$ 8.2	77.6 $\pm$ 7.6
vasculopathy		
Single vessel	24(40.0)	20(38.5)
Multi vessel	36(60.0)	32(61.5)

2.2 运动负荷试验结果(表 2)

运动负荷试验结果显示:两组病人较药物治疗前 ST 段下降 1 mv 时间及总运动时间延长,从开始运动到出现心绞痛的时间延长,最大 ST 段压低幅度,治疗后均较治疗前改善, $P < 0.01$,有统计学意义;药物治疗 4 周后,尼可地尔组与单硝酸异山梨酯组比较,运动负荷试验各观察指标无统计学差异($P > 0.05$)。

2.3 临床疗效比较

尼可地尔组病人每周心绞痛发作次数较单硝酸异山梨酯组减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图 1;尼可地尔组患者每周硝酸甘油用量亦少于单硝酸异山梨酯组患者, $P < 0.05$,见图 2。

3 讨论

糖尿病是冠心病的独立危险因素之一,引起的冠脉病变多为弥漫性病变,具体机制尚不清楚,目前研究认为与高糖毒性、氧化应激、内皮功能受损、炎症、血管壁重构、胰岛素抵抗等作用有关^[1],本研究通过冠脉造影发现糖尿病合并冠心病患者冠脉多为多支多处病变,与报道相一致。随着 PCI 技术的成熟与发展,越来越多的多支病变的冠心病患者拒绝 CABG,接受 PCI 治疗,由于病变的复杂性及手术的风险性,一部分病人采用了不完全血运重建技术,不完全血运重建技术已成为冠心病的治疗手段之一^[4],但部分病人术后仍有心绞痛发作^[5],本研究患者术后均给予抗心绞痛药物治疗,传统的硝酸酯类药物,能

表 2 尼可地尔和单硝酸异山梨酯对运动负荷试验参数的影响($\bar{x} \pm s$)Table 2 Effects of Nicorandil and ISMN on Exercise Parameters ($\bar{x} \pm s$)

The time of ST segment decline 1mv	Nicorandil	p	ISMN	(P / P)
n	60		52	
0 week	312± 160	<0.01	320± 164	<0.01
4 weeks	390± 150		386± 160	>0.05*
△	78± 120		66± 130	
The total time (s)				
n	60		52	
0 week	406± 140	<0.01	400± 144	<0.01
4 weeks	445± 132		440± 136	>0.05*
△	39± 80		40± 90	
Movement to the time of chest pain (s)				
N	28		26	
0 week	324± 170	<0.01	330± 156	<0.01
4 weeks	410± 163		420± 160	>0.05*
△	86± 124		90± 117	
The maximum degree of ST-segment depression				
n	60		52	
0 week	0.175± 0.069	<0.01	0.182± 0.076	<0.01
4 weeks	0.132± 0.064		0.141± 0.072	>0.05*
△	-0.043± 0.056		-0.041± 0.064	

注:P 值为两组患者用药前后组内比较的统计结果,P* 值为两组患者用药后统计结果。

Note: P: the results of two groups of patients before and after treatment. P*: the statistics results of two groups of patients after treatment

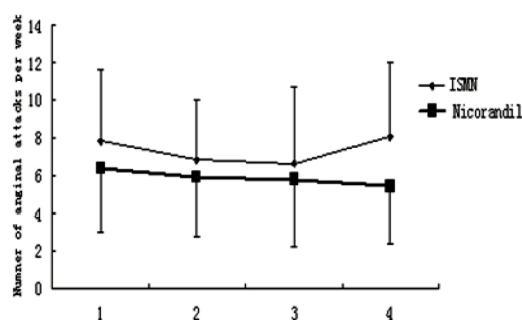


图 1 两组每周心绞痛发作次数比较

注:每周心绞痛发作次数,尼可地尔组少于单硝酸异山梨酯组,P<0.05.

Fig.1 Comparison of two groups of weekly angina attack frequency

Note: the Number of angina attacks per week, nicorandil group less than isosorbide mononitrate group,p<0.05

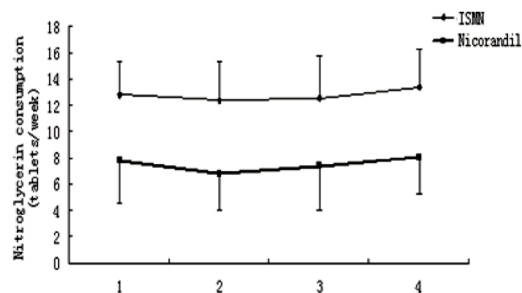


图 2 两组每周硝酸甘油用量比较

注:每周硝酸甘油用量,尼可地尔组少于单硝酸异山梨酯组,P<0.05.

Fig.2 Comparison of two groups of weekly doses of nitroglycerin

Note: Weekly doses of nitroglycerin, nicorandil group was less than isosorbide mononitrate group,p<0.05

有效的扩张冠脉血管,是缓解心绞痛发作的有效药物,但由于易产生耐药性,需要"空白期",部分病人产生头痛作用,给临床应用产生了很大困扰^[6],本研究单硝酸异山梨酯组 3 例病人出现明显头痛。2006 年 ESC 指南指出,尼可地尔可以显著减少稳定性心绞痛患者的主要冠脉事件,具有心脏保护作用^[7]。2007 年中国慢性稳定性心绞痛指南也将尼可地尔作为 Ic 推荐用于心绞痛的临床治疗^[8]。尼可地尔具有双重作用机制,通过激活血管平滑肌的鸟苷酸环化酶,产生类硝酸酯作用,对大的冠脉有较强的扩张作用,增加冠脉血运量,也能扩张静脉降低前负荷;另一方面,具有 ATP 敏感的钾通道开放作用,使血管平滑肌细胞和心肌线粒体的 ATP 敏感的钾通道开放,通过细胞超极化,抑制电位依赖性的钙离子内流,舒张小冠状动脉和阻力血管,增加心肌供血,还能抑制冠脉痉挛,增加侧枝循环和心内膜下供血^[1,9],大量临床试验研究证实,尼可地尔作为抗心绞痛药物,对不同直径的冠状动脉均扩张作用^[10],作用等同或优于单硝酸异山梨酯^[11,12]。目前虽有尼可地尔对冠心病介入治疗后心绞痛影响的相关报道^[13],但尚缺乏尼可地尔在冠心病合并糖尿病患者采取不完全血运重建术后的研究。本研究证实,尼可地尔在冠心病合并糖尿病患者不完全血运重建术后,能有效的提高运动耐量,作用与单硝酸异山梨酯相似,但尼可地尔能减少每周心绞痛发作次数及硝酸甘油用量,与单硝酸异山梨酯比较有统计学意义,机制尚不清楚,可能与硝酸酯类空白期发作心绞痛或产生耐药有关。

磺脲类降糖药主要通过抑制 ATP 敏感的钾通道开放,促进胰岛素释放,降低血糖,尼可地尔与磺脲类作用恰恰相反,所以关于尼可地尔在糖尿病人中的应用一直受到争议。研究发

现,钾通道由通道亚单位以及磺脲类调节受体组成。通道亚单位有 Kir6.1 和 Kir6.2 亚型,磺脲类调节受体也有 SUR1 和 SUR2 两种亚族,SUR2 又分为 SUR2A 和 SUR2B 亚型,不同的 ATP 敏感性钾通道由不同亚型构成,胰腺中主要为 Kir6.2 和 SUR1,平滑肌中主要为 Kir6.2 和 SUR2B,所以尼可地尔对糖尿病病人血糖无明显影响^[14]。

尼可地尔不良反应出现率低(不良反应主要包括:血压降低,头痛,头胀,体位性低血压)。尼可地尔上市后安全性观察发现,对 14324 例使用该药物的患者,不良反应总发生率为 4.6%,头痛发生率为 3.6%,且 95%为轻中度,远低于硝酸酯头痛发生率和严重程度。此外,尼可地尔无硝酸酯的耐药性,无须偏心给药,可 24 小时防治心绞痛发作。综上,该药物具有不良反应发生率低、无耐药性、持续作用时间长且血药浓度稳定等优点,可广泛应用于临床。

尼可地尔有改善冠心病预后作用,可能与尼可地尔的钾通道开放作用有关,动物实验研究证实,尼可地尔能模拟缺血预适应,减少心肌梗死面积,减少心肌细胞凋亡^[15-18],两项大型临床研究 IONA 和 JCAD 中证实尼可地尔可显著减少死亡和心血管事件,改善长期预后^[19,20]。由于本研究周期较短,两组病人未发现心血管事件,今后需要长时期的随访关于两组预后方面数据,为进一步明确尼可地尔在冠心病合并糖尿病患者不完全血运重建术后病人中应用提供更好的理论依据。

4 结论

尼可地尔可增加冠心病合并糖尿病患者行不完全血运重建术后患者运动耐量,在减少心绞痛方面作用优于单硝酸异山梨酯。

参考文献(References)

- [1] Wang Y, Yu Q, Fan D, et al. Coronary heart disease in type 2 diabetes: mechanisms and comprehensive prevention strategies [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012, 10(8): 1051-1060
- [2] G?ssl M, Faxon DP, Bell MR, et al. Complete versus incomplete revascularization with coronary artery bypass graft or percutaneous intervention in stable coronary artery disease [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(4): 597-604
- [3] Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization[J]. Drugs, 2011, 71(9): 1105-1119
- [4] Hahalis G, Dangas G, Davlouros P, et al. Revascularization strategies for stable multivessel and unprotected left main coronary artery disease: from BARI to SYNTAX [J]. Int J Cardiol, 2011, 153(2): 126-34
- [5] Hasdai D, Lerman A, Grill DE, Rihal CS, Holmes DR. Medical therapy after successful percutaneous coronary revascularization [J]. Ann intern Med, 1999, 130: 108-115
- [6] Thadani U, Rodgers T. Side effects of using nitrates to treat angina[J]. Expert Opin Drug Saf, 2006, 5(5): 667-674
- [7] Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology [J]. European heart Journal, 2006, 27: 1341-1381
- [8] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 193-206
Chinese Society of Cardiology. The diagnosis and treatment guidelines of chronic stable angina pectoris [J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(3): 193-206
- [9] Falase B, Easaw J, Youhana A. The role of nicorandil in the treatment of myocardial ischaemia [J]. Expert Opin Pharmacother, 2001, 2(5): 845-856
- [10] Vasodilatory effect of nicorandil on coronary arterial microvessels: its dependency on vessel size and the involvement of the ATP-sensitive potassium channels [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1995, 26: 541-547
- [11] Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K (ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization[J]. Eur Heart J, 1999, 20(1): 51-57.
- [12] Zhu WL, Shan YD, Guo JX, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China[J]. Circ J, 2007, 71(6): 826-833
- [13] 陈宗宁. 尼可地尔对冠心病介入治疗后心绞痛的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(3): 870-871
Chen zong-ning. The Effect of Nicorandil on Angina after Percutaneous Coronary Intervention Therapy [J]. Chinese General Practice, 2011, 14(3): 870-871
- [14] 刘丽华. 钾离子通道开放剂尼可地尔与糖尿病研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2012, 33(5): 632-634
Liu li-hua. Advancement in the Study of Relation K⁺ Channels Opener Nicorandil and Diabetes [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2012, 33(5): 632-634
- [15] Serizawa I K, Yogo I K, Aizawa I K. Paclitaxel-Induced Endothelial Dysfunction in Living Rats Is Prevented by Nicorandil via Reduction of Oxidative Stress [J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2012, 119: 349-358
- [16] Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M. Impact of a Single Intravenous Administration of Nicorandil Before Reperfusion in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. Circulation, 2005, 112: 1284-1288
- [17] Wang A, Chen F, Xie Y, et al. Protective mechanism of Nicorandil on rat myocardial ischemia-reperfusion [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2012, 13(8): 511-515
- [18] Malysheva AM, Martsevich Slu, Ginzburg ML. Cardioprotective characteristics of the drug nicorandil in patients with coronary heart disease[J]. Ter Arkh, 2011, 83(9): 14-19
- [19] IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial[J]. Lancet, 2002, 359(9314): 1269-1275
- [20] Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study[J]. Circ J, 2010, 74(3): 503-509