

脑脊液中 5-羟色胺的代谢产物 5-羟吲哚乙酸含量减少,而艾地苯醌可促进 5-羟色胺的释放^[11],抑制脑缺血中 5-羟吲哚乙酸含量的降低,并可抑制脑内乙酰胆碱的减少^[12],从而改善大脑的情感调节功能,为艾地苯醌预防缺血性脑卒中后抑郁提供了理论依据。脑卒中患者服用艾地苯醌可改善神经功能^[13],提高生活自理能力,进一步增强了康复的信心,从心理因素方面可降低抑郁的发生率。目前临床上用于 PSD 的抗抑郁药物心血管及胃肠道等副作用较大,患者耐受性较低,而艾地苯醌吸收很快,副作用小,安全性高,更易于在未发生 PSD 时早期用药,预防作用更佳。

本研究结果显示,急性脑梗死患者服用艾地苯醌可以降低 PSD 的发生率,同时促进神经功能恢复和提高日常生活能力。口服用药方便,且副作用小,患者耐受性好,可考虑在临床上推广使用。

4 参考文献

- [1] Bartoli F, Lillia N, Lax A, et al. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke Res Treat*, 2013: 862978.
- [2] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 397.
- [3] 中华医学会精神病学分会编. 中华精神障碍分类与诊断标准第 3 版 [M]. 济南:山东科学技术出版社, 2001: 87-91.
- [4] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381.
- [5] 马颖,刘红. 卒中后抑郁的发病机制 [J]. *国外医学:老年医学分册*, 2009, 30(3):138-139.
- [6] Orsucci D, Mancuso M, Ienco E C, et al. Targeting mitochondrial dysfunction and neurodegeneration by means of coenzyme Q10 and its analogues [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(26):4053-4064.
- [7] 赵茜. 唯一的线粒体靶向治疗药物-艾地苯醌 [J]. *中国药房*, 2011, 22(38):3631.
- [8] Erb M, Hoffmann-Enger B, Deppe H, et al. Features of idebenone and related short-chain quinones that rescue ATP levels under conditions of impaired mitochondrial complex I [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e36153.
- [9] Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy [J]. *Brain*, 2011, 134(9):2677-2686.
- [10] Haefeli R H, Erb M, Gemperli A C, et al. NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17963.
- [11] 袁湘杰,李书昌. 艾地苯醌的药理作用与临床应用进展 [C]. 第十一届全国神经病学学术会议论文汇编, 2008.
- [12] 杨学义,韩宝福. 艾地苯醌治疗缺血性脑血管疾病的药理作用和临床应用 [J]. *新药与临床*, 1993, 12(1):11-13.
- [13] 董凤其,焦红军. 艾地苯醌治疗急性脑梗塞的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(15):55-56.

(收稿:2013-07-11 编辑:袁宁)

磺达肝癸钠在非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者中应用的疗效和安全性

赵征 贾志 王群 梁海青 郭牧 宋昱

摘要 目的:评价磺达肝癸钠在非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者中应用的疗效和安全性。方法:选择符合入选标准的患者 863 例,按随机原则分为 A 组和 B 组,按 CRUSADE 积分方法进行出血风险分级,依次分为极低危组、低危组、中危组、高危组和极高危组。患者均给予硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、ACEI 或者 ARB、他汀类、氯吡格雷、肠溶阿司匹林等常规治疗;在此基础上 A 组给予磺达肝癸钠,B 组给予依诺肝素。比较 9 d 内两组中各亚组间主要不良心血管事件(MACE)及出血事件发生率。结果:(1)两组 MACE 发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)两组出血发生率比较差异有统计学意义(1.9% vs. 6.5%, $P < 0.05$)。对两组中 5 个亚组分别进行比较,两组中的极高危及高危亚组出血事件发生率差异有统计学意义(3.3% vs. 10.8%, 1.7% vs. 11.0%,均 $P < 0.05$)。中危、低危及极低危亚组出血事件发生率($P > 0.05$)差异无统计学意义。结论:磺达肝癸钠应用于 NSTE-ACS 患者有良好的安全性,出血不良反应少,尤其对 CRUSADE 出血风险分级中的高危组和极高危组的人群获益明显。

关键词 冠状动脉疾病; 非 ST 段抬高急性冠脉综合征; 磺达肝癸钠; 依诺肝素; CRUSADE 出血风险评分

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2013.19.046

作者单位:300457 天津医科大学心血管病临床学院泰达国际心血管病医院 CCU

通信作者:宋昱 E-mail:TDsongyu@163.com

不稳定型心绞痛(UA)和非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)统称为非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTE-ACS)。主要因冠状动脉粥样斑块破裂或糜烂,血小板黏附、聚集和释放,凝血系统启动形成血栓,造成冠状动脉部分或完全血栓性闭塞。目前,临床对 NSTE-ACS 主张早期抗血小板及抗凝治疗^[1],但出血并发症随之增加,成为 ACS 患者死亡的重要预测因素^[2]。而磺达肝癸钠,在多项研究中显示出强大的抗凝效果及较少的出血风险。最近国外提出一种评估出血风险的评分系统——CRUSADE 评分系统,对于出血风险的评估具有一定价值^[3]。它是目前被认可的出血危险评估方法,本研究观察应用 CRUSADE 评分系统评估 NSTE-ACS 患者应用磺达肝癸钠治疗的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择 2010 年 9 月至 2012 年 12 月,天津市泰达国际心血管病医院 ICU 收治符合 ACC/AHA 关于 NSTEMI 及 UA 诊断标准^[4]的 NSTE-ACS 患者 863 例。其中男 595 例,女 268 例,年龄 24~79 岁,平均(62.6±11.3)岁;其中 UA 422 例, NSTEMI 441 例;所有患者按随机原则分为 A 组 430 例和 B 组 433 例。排除以下患者:入院时肌酐清除率<30 mL/min,活动性出血,在过去 3 个月内有脑卒中病史、血小板计数<100×10⁹/L,严重贫血,对肝素有过敏史等^[5]。A、B 两组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒、NSTEMI、UA、PCI 及药物治疗等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A、B 两组患者后期血运重建情况差异无统计学意义[PCI:135 例(31.2%) vs. 146 例(33.7%), $P>0.05$;CABG:19 例(4.4%) vs. 17 例(3.9%), $P>0.05$]。

1.2 方法 按随机原则分为 A 组和 B 组,按 CRUSADE 积分方法^[6]对患者进行出血风险评分分级,并划分为极低危组(积分≤20)、低危组(积分 21~30)、中危组(积分 31~40)、高危组(积分 41~50)和极高危组(积分>50)5 个亚组,其中各亚组在 A、B 两组间分布差异无统计学意义(表 1)。所有患者均给予硝酸酯类、β 受体阻滞剂、ACEI 或者 ARB、他汀类、氯吡格雷、肠溶阿司匹林等药物治疗;在此基础上 A 组给予磺达肝癸钠;B 组给予依诺肝素。疗程观察时间均为 9 d。

1.3 观察指标 (1)死亡(包括心血管性死亡及非心血管性死亡)、再梗死^[7]和顽固性心绞痛。(2)出血情况:①严重出血:眼内出血、颅内出血、出血伴有血流动力学改变需特殊治疗(补液、输血、手术等)等。②轻度出血:包括鼻黏膜出血、痰带血丝、

表 1 A、B 两组患者按照 CRUSADE 评分划分的亚组例(%)

项目	例数	极高危	高危	中危	低危	极低危
A 组	430	120(27.9)	116(27.0)	66(15.4)	67(15.6)	61(14.2)
B 组	433	130(30.0)	100(23.1)	70(16.2)	66(15.2)	67(15.5)
χ^2 值		0.500	1.733	0.109	0.019	0.283
P 值		0.480	0.188	0.742	0.890	0.595

牙龈出血等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。两组率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

A、B 两组主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。A、B 两组出血事件发生率分别为 1.9%、6.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

对 A、B 两组 5 个亚组分别进行比较, MACE 差异无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。两组中极高危和高危组出血事件发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。中危、低危及极低危亚组出血事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)(表 4)。

表 2 A、B 两组 MACE 及出血发生率比较 例(%)

项目	例数	顽固性心绞痛	再发心肌梗死	死亡	MACE	出血
A 组	430	11(2.6)	5(1.2)	2(0.5)	18(4.2)	8(1.9)
B 组	433	14(3.2)	4(0.9)	2(0.5)	20(4.6)	28(6.5)
χ^2 值		0.350	0.119	0	0.096	11.450
P 值		0.554	0.730	0.994	0.757	0.001

表 3 A、B 两组 5 个亚组间 MACE 发生率对比 例(%)

项目	例数	极高危	高危	中危	低危	极低危
A 组	430	8/120(6.7)	5/116(4.3)	3/66(4.6)	2/67(3.0)	1/61(1.6)
B 组	433	9/130(6.9)	7/100(7.0)	2/70(2.9)	1/66(1.5)	1/67(1.5)
χ^2 值		0.006	0.740	0.273	0.326	0.004
P 值		0.936	0.390	0.601	0.568	0.947

表 4 A、B 两组 5 个亚组出血发生率对比 例(%)

项目	例数	极高危	高危	中危	低危	极低危
A 组	430	4/120(3.3)	2/116(1.7)	1/66(1.5)	1/67(1.5)	0/61(0.0)
B 组	433	14/130(10.8)	11/100(11.0)	2/70(2.9)	1/66(1.5)	0/67(0.0)
χ^2 值		5.164	8.169	0.284	0	-
P 值		0.023	0.004	0.594	0.991	-

3 讨论

NSTE-ACS 多由不稳定斑块引起,其所致冠状动脉狭窄为轻至中度狭窄,因此多无明显症状。但

不稳定斑块脂核大,纤维帽薄,存在大量炎症细胞,在斑块与正常血管壁交界处容易破裂^[8]。因此 NSTEMI-ACS 患者抗栓治疗非常重要。

磺达肝癸钠,是种新型抗血栓药物,它选择性与抗凝血酶 结合,使其构象发生不可逆改变,导致 Xa 因子快速抑制凝血级联反应的进程,从而在内源性和外源性凝血途径交汇点处干扰凝集级联反应,起到抑制凝血酶生成及血栓进展的目的^[9]。目前国外已进行多项研究,其中 OASIS-5^[10]研究发现,对于 NSTEMI-ACS 患者,磺达肝癸钠可明显降低出血事件的发生。ACC/AHA 指南^[11]指出,无论保守或介入治疗的 ACS 患者,磺达肝癸钠均为 b 类建议,并强调在出血高风险患者中优先选择磺达肝癸钠。ESC 指南^[12]建议,在非紧急情况如早期介入或者保守治疗时,磺达肝癸钠可优先选用(a)。因此可以说磺达肝癸钠是治疗急性冠脉综合征的首选抗凝用药。

CRUSADE 积分法是在美国 485 家医院 89 134 例患者的临床数据基础上建立的^[3]。它填补了出血风险量化评估手段的空白,为出血风险的评价提供新的量化工具。从本实验可以看出,随着 CRUSADE 评分增高,出血发生率增加,而极高危亚组出血发生率明显高于其他亚组。本研究观察到:(1)在 NSTEMI-ACS 患者,分别使用磺达肝癸钠、依诺肝素治疗,观察 MACE 事件差异无统计学意义。(2)两组出血发生率相比具有统计学意义(1.9% vs. 6.5%, $P < 0.05$),使用磺达肝癸钠的出血风险低于依诺肝素,这与 OASIS-5 研究结果一致。(3)对两组中 5 个亚组分别进行比较,极高危及高危亚组出血事件发生率差异有统计学意义(3.3% vs. 10.8%, 1.7% vs. 11.0%,均 $P < 0.05$)。因此,对于 CRUSADE 评分提示为极高危和高危出血风险患者,可以给予磺达肝癸钠抗栓治疗,与依诺肝素相比,可以获得更好收益。

综上所述,磺达肝癸钠应用于 NSTEMI-ACS 患者有良好的安全性,出血不良反应少,尤其对 CRUSADE 出血风险分级中的高危和极高危级人群获益明显。临床试验已证实磺达肝癸钠在各种 ACS 背景下具有良好的有效性和安全性,因此有望在 ACS 治疗中发挥重要作用,值得临床推广使用。

4 参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管杂志编辑委员会.

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] Eikelboom J W, Mehta S R, Anand S S, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2006, 114(8): 774-782.
- [3] Subherwal S, Bach R G, Chen A Y, et al. Risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1873-1882.
- [4] Bhatt D L, Scheiman J, Abraham N S, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [J]. *Circulation*, 2008, 118(18): 1894-1909.
- [5] 孙晋亮,贾永平,吕吉元,等. 磺达肝癸钠治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(10): 1176-1177.
- [6] 董干,裴小锐,刘志华,等. CRUSADE 评分系统在 PCI 术后上消化道出血基线评估中的价值 [J]. 西南国防医药, 2011, 21(2): 146-148.
- [7] OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The OASIS-6 randomized trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1519-1530.
- [8] 钱学贤. 不稳定性冠状动脉病危险分层与治疗策略(一) [J]. 岭南心血管病杂志, 2001, 7(5): 326-327.
- [9] 李虎,王健,肖军,等. 比较磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(3): 370-375.
- [10] Yusuf S, Mehta S R, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(14): 1464-1476.
- [11] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): e1-e157.
- [12] Bassand J P, Hareem C W, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(13): 1598-1660.

(收稿:2013-04-01 编辑:张倩)