

LVEDd、LVEF、LVMI 均显著好转,QTd 及 QTcd 显著下降($P < 0.05$)。治疗组左室指标显著优于对照组($P < 0.05$) ,QTd 及 QTcd 显著低于对照组($P < 0.05$)。说明卡维地洛联合曲美他嗪治疗缺血性心肌病心衰临床改善左室功能及缩短 QTd 作用更为显著。黄国鹏等^[8]报道,与常规心衰治疗药物相比,加用曲美他嗪可显著提高 LVEF 及 6 min 步行距离,改善患者左室功能,与本组报道结果一致。当心肌缺血时,机体产生较多的丙酮酸及乳酸,导致细胞酸中毒的发生,引起心脏收缩能力下降。游离脂肪酸是维持正常心肌能量代谢最重要的物质,可引起心肌异位脂质沉积,继而激活 RAS 系统,促进心肌细胞肥大及凋亡,能促进患者心室重塑的进展,左心室功能下降。曲美他嗪可抑制线粒体活性,使心肌能量代谢脂肪酸途径转变为葡萄糖途径,葡萄糖有氧代谢增加,心肌耗氧减少^[9]。曲美他嗪同时还可以拮抗去甲肾上腺素及肾上腺素的作用,使冠状动脉血流量增加,降低外周血管阻力。

综上所述,卡维地洛联合曲美他嗪治疗缺血性心肌病心衰可显著改善患者左室功能,缩短 QTd 及 QTcd。

参考文献:

- [1] Chugh AR ,Beache GM ,Loughran JH ,et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance [J]. Circulation , 2012 ,126(11 Suppl 1) : S54-S64.
- [2] 张佳妮 刘英佳 王健. 卡维地洛与美托洛尔预防冠脉搭桥术后房颤的疗效比较[J]. 实用药物与临床 2012 15(6) : 324-326.
- [3] Bozkurt B ,Bolos M ,Deswal A ,et al. New insights into mechanisms of action of carvedilol treatment in chronic heart failure patients—a matter of time for contractility[J]. J Card Fail 2012 , 18(3) : 183-193.
- [4] 彭孟仲. 卡维地洛联合依那普利治疗风湿性心脏病心衰的临床疗效[J]. 中国老年学杂志 2013 33(10) : 2439-2440.
- [5] Koro CE Sowell MD Stender M. An assessment of the association between carvedilol exposure and severe hypersensitivity reactions , angioedema ,and anaphylactic reactions: a retrospective nested case-control analysis [J]. Clin Ther 2012 34(4) : 870-877.
- [6] 周云. 卡维地洛治疗慢性心衰的疗效及对血浆脑钠肽水平的影响[J]. 海峡药学 2013 25(2) : 90-92.
- [7] 袁华兵. 卡维地洛对急性心肌梗死室性心律失常的影响[J]. 中国老年学杂志 2011 31(7) : 1172-1174.
- [8] 刘斌. 曲美他嗪联合参松养心胶囊治疗慢性心力衰竭合并频发室早[J]. 实用药物与临床 2011 14(2) : 164-165.
- [9] 徐伟丽 曹磊. 曲美他嗪治疗慢性心力衰竭效果观察[J]. 中国医药 2013 8(9) : 1214-1215.

心梗静脉溶栓患者序贯应用左卡尼汀和曲美他嗪疗效分析

徐菲菲,刘晶淼

[摘要] 目的 研究序贯应用左卡尼汀和曲美他嗪对心梗静脉溶栓患者的临床疗效。方法 选取急性心梗行静脉溶栓的患者 80 例,随机分为左卡尼汀联合曲美他嗪治疗组及常规治疗对照组。观察比较两组间血管再通情况以及再灌注损伤情况,行超声检查比较两组间左室舒张末压(LVDF)及心脏射血分数(LVEF)的值。结果 治疗组血管再通率、胸痛缓解时间、心肌标志物(肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白)峰值出现时间[70%; (1.70 ± 0.19) h; (12.0 ± 0.21) h; (14.0 ± 0.13) h]与对照组比较[67.5%; (1.65 ± 0.25) h; (12.1 ± 0.19) h; (15.0 ± 0.06) h],差异无统计学意义($P > 0.05$);发生再灌注严重心律失常、泵衰竭及再发心绞痛患者数,治疗组(9例,6例,4例)与对照组比较(19例,15例,12例),差异有统计学意义($P < 0.05$)。LVDF和LVEF数值,治疗组[(45 ± 1.6) mm,(59 ± 1.0)%]与对照组[(52 ± 2.0) mm,(54 ± 2.1)%]比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 左卡尼汀和曲美他嗪对血管再通无作用,但能够缓解缺血再灌注损伤,保护或改善心肌功能。

[关键词] 左卡尼汀;曲美他嗪;心梗;静脉溶栓

Effect of L-carnitine and trimetazidine on patients with acute myocardial infarction undergoing thrombolytic

XU Fei-fei ,LIU Jing-miao (Emergency Center ,The 4th Affiliated Hospital of China Medical University ,Shenyang 110032 ,China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of L-carnitine (L-CN) and trimetazidine(TMZ) on patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing thrombolytic therapy. **Methods** 80 patients with AMI undergoing throm-

收稿日期:2013-08-01

作者单位:中国医科大学附属第四医院急诊急救中心 沈阳 110032

bolytic were divided into drug treatment(L-carnitine and trimetazidine group) group and regular group 40 cases in each group. To compare the data of reperfusion and injury. Left ventricular diastolic diameter (LVDF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were detected. **Results** There were no difference with reperfusion incidence and time of chest pain release and peak value of CK-MB and cTnT between drug treatment group [70%; (1. 70 ± 0. 19) h; (12. 0 ± 0. 21) h; (14. 0 ± 0. 13) h] and regular group [67. 5%; (1. 65 ± 0. 25) h; (12. 1 ± 0. 19) h; (15. 0 ± 0. 06) h] (*P* > 0. 05) . The incidence of severe arrhythmia heart failure and angina were different between drug treatment group(9 6 A) and regular group (19 15 12) (*P* < 0. 05) . The data of LVDF and LVEF had significant difference between drug treatment group [(45 ± 1. 6) mm (59 ± 1. 0) %] and regular group [(52 ± 2. 0) mm (54 ± 2. 1) %] (*P* < 0. 05 , *P* < 0. 05) . **Conclusion** L-carnitine and Trimetazidine can inhibit reperfusion injury and improve left ventricular function.

Key words: L-carnitine; Trimetazidine; AMI; Thrombolytic therapy

0 引言

急性心肌梗死是内科常见急危重症 ,严重威胁人民生命健康。治疗急性心梗最重要的是尽快实施再灌注治疗 ,开通梗死的相关血管 ,时间就是生命。目前再灌注治疗主要包括介入治疗(Percutaneous coronary intervention ,PCI) 和溶栓疗法。同 PCI 比较 ,静脉溶栓治疗简便易行 ,且受患者经济因素和依从性影响 ,目前仍是急诊科广为延用的干预手段。但静脉溶栓存在局限 ,如血管再通率偏低、开通冠脉后出现再灌注心律失常、缺血事件复发率高等。左卡尼汀和曲美他嗪从不同机制为心肌提供能量 ,能够改善细胞内能量代谢 ,目前研究认为其能缓解心肌缺血损伤^[1-2]。本文对急性心梗静脉溶栓患者序贯应用左卡尼汀和曲美他

嗪 进行对照研究 ,评估其疗效 ,以期为该类游戏临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2010 - 2013 年我科急性心梗行静脉溶栓治疗的患者 80 例 随机分为 2 组 ,左卡尼汀联合曲美他嗪治疗组(治疗组) 40 例及对照组 40 例。两组患者根据临床症状、心电图表现及心肌标志物检查均明确诊断为急性心肌梗死。两组患者年龄、性别、心肌梗死部位、发生恶性心律失常例数、及从发病到开始溶栓的时间间隔等情况比较差异无统计学意义(*P* > 0. 05 ,见表 1) 。所有患者均存在溶栓治疗的适应证 ,且无溶栓治疗禁忌。

表 1 两组患者一般资料比较(例)

	年龄(岁)	性别(男/女)	梗死部位			心律失常	溶栓时间(h)
			前(间) 壁	广泛前壁	下(后) 壁		
治疗组(n = 40)	66 ± 3. 2	26/14	26	9	5	9	5. 4 ± 0. 2
对照组(n = 40)	65 ± 4. 0	27/13	24	9	7	8	5. 5 ± 0. 1

1.2 治疗 所有患者急性期均给予安静卧床休息 吸氧 动态监测心电、血压、血氧 ,口服药物包括拜阿司匹林、氯吡格雷 ,无禁忌证尽早应用 β 受体阻滞剂和 ACEI(或 ARB) 类药物 ,非右室梗死患者且无休克存在静脉给予硝酸酯类药物扩冠 ,静脉给予极化液防治心律失常 ,剧烈疼痛时应用吗啡或哌替啶止痛 ,心律失常发作时给予对症用药或电复律。

溶栓方案: 重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA) 100 mg 在 90 min 内静脉给药 ,先静脉注入 15 mg ,继而在 30 min 内静脉滴注 50 mg ,其后 60 min 内再静脉滴注 35 mg。溶栓前后分别给予低分子肝素的负荷剂量和维持剂量。溶栓开始后动态复查心电图及监测凝血指标、心肌标志物(心

肌酶和肌钙蛋白) 等。血管再通标志: ①心电图抬高的 ST 段于 2 h 内回降 > 50%; ②胸痛在 2 h 内消失; ③2 h 内出现再灌注心律失常; ④心肌酶血清 CK-MB 峰值提前出现(14 h 内) 。在以上治疗基础上 ,药物治疗组加用左卡尼汀注射液 2. 0 g ,1 次/ d 静点 ,疗程 14 d ,继之 3 次/ d 口服曲美他嗪片 20 mg ,疗程 1 ~ 3 个月。

1.3 观察指标 溶栓开始后 ,观察患者临床症状 ,记录两组间胸痛缓解的时间; 每 2 h 复查肌酸激酶同工酶(CK-MB) 及肌钙蛋白(cTnT) ,记录其达峰值时间; 24 h 内密切监测心电图变化 ,记录心律失常发生的频次和性质 ,区分记录严重心律失常和不需特殊处理的一过性非阵发性室性心动过速; 记录两组间出现泵衰竭患者的比率; 4 周后随

访,记录再发心绞痛发作情况;行心脏超声检查,比较左室舒张末压(LVDF)及心脏射血分数(LVEF),以评估心室肌顺应性、心脏功能及心室重塑情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两样本均数比较用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组患者血管再通比较(h)

组别	再通率(n=40)	胸痛缓解时间	CK-MB 峰值	cTnT 峰值
治疗组(n=28)	70%	1.70 ± 0.19	12.0 ± 0.21	14.0 ± 0.13
对照组(n=27)	67.5%	1.65 ± 0.25	12.1 ± 0.19	15.0 ± 0.06

2.2 再灌注损伤及预后 治疗组心律失常多为一过性非阵发性室性心动过速,而对照组多发生严重心律失常。出现严重并发症泵衰竭的患者,对照组更高。4周内再发心绞痛,对照组患者数更

2 结果

2.1 血管再通 治疗组 40 例溶栓后血管再通 28 例。对照组溶栓后血管再通 27 例,两组再通率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。再通患者在溶栓后 2 h 内胸痛均明显缓解,CK-MB 及 cTnT 达峰值时间均有所提前,但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

多。经超声测得 LVDF 及 LVEF 数值提示,治疗组患者心功能较对照组更佳。以上数据两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者再灌注损伤比较(例)

组别	心律失常		泵衰竭	再发心绞痛	心脏超声	
	一过性室速	严重心律失常			LVDF(mm)	LVEF(%)
治疗组(n=28)	19	9	6	4	45 ± 1.6	59 ± 1.0
对照组(n=27)	8	19	15	12	52 ± 2.0	54 ± 2.1

3 讨论

指南强调,急性心梗的再灌注治疗必须争分夺秒。综合选择恰当的血管开通策略,如果发病时间 < 3 h,溶栓和直接 PCI 效果无显著差别;患者到达医院后,如不能在 90 min 内进行直接 PCI,又没有溶栓禁忌证应首先溶栓治疗^[3]。临床试验显示,从症状发生到开始溶栓,其时间延迟的中位数是 130 min,而直接 PCI 是 190 min,两组 30 d 的复合终点(包括死亡、再次非致命性心肌梗死及非致命性脑卒中)发生率分别为 8.2% 和 6.2%,差异无统计学意义^[4]。此研究证实,不管采用什么方法开通闭塞血管,都可阻止心肌梗死的发生,改善预后。同 PCI 比较,静脉溶栓最大优势在于其迅捷、易行、经济,目前仍是急诊科主要治疗手段。但静脉溶栓治疗亦存在不足。如梗死血管再通率偏低,90 min 冠状动脉造影显示血流达到 TIMI III 级的比率仅为 50% ~ 60%,而在达到 III 级的患者中半数未实现心肌水平的灌注^[5]。溶栓后血管残余狭窄仍然存在,缺血事件复发率高等。如能应

用干预手段,改善心肌水平灌注,增加心肌能量代谢,在一定程度上弥补上述溶栓治疗的不足,将为患者带来很大临床收益。

左卡尼汀和曲美他嗪都属于直接作用于心肌水平的改善能量代谢类药物。心肌活动需要的能量主要来源于脂肪和糖类,其中 60% ~ 80% 来源于脂肪酸氧化,但长链脂肪酸不能自由地通过线粒体膜,必须借助左卡尼汀的转运才能进入。另外,心脏只能通过血液摄取左卡尼汀而且不能大量储备左卡尼汀,在缺血缺氧时,心肌中左卡尼汀大量消耗,脂肪酸转运发生障碍,大量脂肪酸堆积在细胞膜表面,加重心肌组织坏死和心功能恶化。多项研究证实,左卡尼汀有直接正性肌力作用、扩张冠脉、改善血流动力学等作用,增加缺血-再灌注心肌中葡萄糖的有机氧化,促进再灌注心肌恢复从脂肪酸氧化中获取能量,降低自由基含量,减轻再灌注损伤^[6-7]。

曲美他嗪主要通过抑制游离脂肪酸代谢,增加葡萄糖代谢,增加心肌能量供应,是一种抗心肌缺血的药物^[8-9]。曲美他嗪对缺血心肌的作用可

能是直接细胞保护作用。通过保存缺血细胞内的能量代谢,防止细胞内 ATP 水平下降,在维持细胞内环境稳定的同时,确保离子泵的功能完善和跨膜钠-钾泵正常转运,减少细胞内酸中毒以及阻止心肌细胞内钠和钙的聚集,保护细胞收缩功能和限制氧自由基造成的细胞溶解和内膜损伤^[10]。随着研究进展,曲美他嗪的临床应用已从单纯治疗稳定型心绞痛扩展到对多种心肌缺血状态以及缺血性功能障碍的保护^[11-13]。一项关于急性口服负荷剂量曲美他嗪对于 PCI 术后心肌再灌注损伤的保护研究中,证实 PCI 术前给予曲美他嗪显著降低手术诱导的心肌损害;术后持续给予曲美他嗪显著改善左心功能^[14-15]。本研究中,急性心梗患者经静脉溶栓治疗,反映梗死血管再通的指标包括治疗后血管再通率、胸痛明显缓解时间及心肌标志物峰值提前出现时间,治疗组与对照组比较,差异均无统计学意义,说明左卡尼汀与曲美他嗪不能增加血管再通机率,其作用机制与血管再通无关,同时印证了两组患者一般状态、病情严重程度及治疗有效性相仿,具有可比性。但在反映缺血再灌注损伤及评价预后的指标中,两组患者均出现再灌注心律失常,发生数量相似,但治疗组发生心律失常以一过性非阵发性室性心动过速为主,通常不需特殊处理,而对照组发生严重心律失常的患者数量较高,说明改善心肌能量代谢类药物可以保护心肌,减少缺血再灌注损伤,与文献报道一致^[15]。在治疗 4 周后的随访观察中,治疗组发生再发心绞痛的患者数量明显低于对照组,且治疗组心脏超声证实,对心脏功能的评价指数治疗组亦优于对照组,说明长期应用心肌能量代谢类药物,能够改善心功能,抑制心室重构,与其他学者的研究报道相符^[16-17]。

药物左卡尼汀和曲美他嗪通过优化心肌的能量底物代谢,更好地保存或改善心肌功能^[18]。与其他药物包括阿司匹林、硝酸酯类、他汀类、 β 受体阻滞剂和 ACEI(或 ARB)类相比,在急性心梗的治疗中的地位与意义尚缺乏循证医学证实。但越来越多的临床资料表明,左卡尼汀和曲美他嗪能够缓解缺血再灌注损伤,相信随着研究的深入及大规模临床试验的开展,心肌能量代谢类药物将得到更广泛的认同与应用。

参考文献:

- [1] 陈静,尹定丛.左卡尼汀的临床应用进展[J].中国医药导报 2010 7(22):9-11.
- [2] 宋书田,安淑芬,周岂梧,等.曲美他嗪的心肌保护机制及其在心血管疾病中的应用进展[J].中国心血管杂志 2008,13(6):463-466.
- [3] 黄德嘉.急性心肌梗死再灌注治疗策略的选择——欧洲心脏病学会指南导读[J].中华心血管病杂志 2004,32(3):195-196.
- [4] Dimopoulos K,Dudek D,Mielecki W,et al. Timing of events in STEMI patients treated with immediate PCI or standard medical therapy: implications on optimization of timing of treatment from the CARESS-in-AMI trial[J]. Int J Cardiol 2012,154(3):275-281.
- [5] Zhang BC,Zhou ZW,Hou L,et al. A meta-analysis of early percutaneous coronary intervention within 24 hours of thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2011,91(28):1961-1965.
- [6] 赵习玲,孟立军,王文英.左卡尼汀的临床应用进展[J].实用心脑血管病杂志 2008,16(10):75-76.
- [7] Tarantini G,Scrutinio D,Bruzzi P,et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial [J]. Cardiology, 2006,106(4):215-223.
- [8] 周大亮,于熙滢,于丽芳,等.曲美他嗪对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤保护作用[J].中国医师杂志 2013,15(4):457-460.
- [9] 徐伟丽,曹磊.曲美他嗪治疗慢性心力衰竭效果观察[J].中国医药 2013,8(9):1214-1215.
- [10] 赵志宏,何并文.曲美他嗪对心肌保护的研究进展[J].医学综述 2010,16(7):1074-1077.
- [11] 高俊峰.盐酸曲美他嗪与阿托伐他汀联合治疗不稳定型心绞痛临床观察[J].中国医药 2012,7(8):919-920.
- [12] 曲美他嗪 IV 期临床试验协作组.曲美他嗪治疗冠心病合并左心功能不全患者的疗效研究[J].中华心血管病杂志,2005,33(9):793-796.
- [13] 于淼,赵红丽,王帅,等.曲美他嗪对急性冠状动脉综合征患者介入术后运动耐量的影响[J].中国医药,2012,7(7):803-804.
- [14] Stadnik M,Handzlik-Orlik G,Samecki K,et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine in the prevention and treatment of myocardial diseases [J]. Praegl Lek 2013,70(9):730-734.
- [15] 李亚萍,郭丽君,张福春,等.左旋卡尼汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者的心肌保护作用[J].中国介入心脏病学杂志 2006,14(4):195-197.
- [16] 陶志强,高想,姜卫东,等.左卡尼汀对扩张型心肌病的代谢重构及心功能的影响[J].江苏大学学报(医学版) 2009,19(1):23-24.
- [17] 唐瑞康.左卡尼汀治疗心血管疾病的临床应用[J].当代医学 2012,18(16):22-24.
- [18] 苏冠华,孙雨霏,卢永昕.心力衰竭的能量代谢重构及其治疗[J].国际心血管病杂志 2012,39(2):65-67.