

• 介入治疗 •

口服尼可地尔预防桡动脉途径介入诊疗中 桡动脉痉挛作用的临床研究

高波¹ 贺莉¹ 肖杰¹ 刘涛¹ 李论¹ 顾晔¹

【摘要】 目的:观察术前应用尼可地尔口服制剂在经桡动脉途径介入诊疗中预防桡动脉痉挛(radial artery spasm, RAS)的疗效及安全性。**方法:**选择经桡动脉途径介入检查和治疗的患者400例,随机分成尼可地尔组(术前给予尼可地尔片5 mg口服)和对照组,比较两组RAS发生率,并观察尼可地尔的不良反应。**结果:**实际入选病例分为尼可地尔组198例,对照组199例。完成单纯冠状动脉(冠脉)造影(CAG)和冠脉介入治疗(CAG+PCI)的例数,两组无统计学差异。行单纯CAG,尼可地尔组RAS发生率低于对照组(9.7%:20.8%, $P<0.05$);行CAG+PCI,尼可地尔组与对照组RAS发生率差异无统计学意义(17.2%:23.2%, $P>0.05$);但总和RAS发生率,尼可地尔组与对照组比较,差异有统计学意义(12.1%:21.6%, $P<0.05$)。尼可地尔组不良反应发生率低下且轻微。**结论:**经桡动脉途径冠脉介入诊疗术前口服尼可地尔能安全、有效地预防单纯CAG桡动脉痉挛的发生,但不能有效预防CAG+PCI桡动脉痉挛。

【关键词】 桡动脉痉挛;桡动脉途径;介入诊疗;尼可地尔;口服

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.06.010

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Clinical study of the preventive role of oral nicorandil on artery spasm in transradial radial intervening treatment

GAO Bo HE Li XIAO Jie LIU Tao LI Lun GU Ye

(Department of Cardiology, Puai Hospital of Wuhan, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: GU Ye, E-mail: yegu2003cn@163.com

Abstract Objective: To observe the effectiveness and the security of oral nicorandil before intervention treatment on the preventing of radial artery spasm. **Method:** All 400 patients (transradial approach involves examination and treatment) were randomly divided into nicorandil group (preoperative nicorandil tablets, 5 mg p.o) and control group. RAS records, the incidence and outlook, and adverse reactions were compared. **Result:** The patients were actually enrolled into nicorandil group with 198 cases, 199 cases in control group. There were no angiography alone (CAG) and percutaneous coronary intervention (CAG + PCI) between two groups. With simple CAG, the RAS incidence was lower in nicorandil group than that in control group (9.7% vs 20.8%, $P<0.05$); With CAG + PCI, there was no statistically significant difference between two groups (17.2% vs 23.2%, $P>0.05$); There was statistically significant in total incidence of RAS between nicorandil group and control group (12.1% vs 21.6%, $P<0.05$). The adverse reactions in nicorandil group was low and mild. **Conclusion:** The oral nicorandil treatment before transradial coronary intervention is safe, simple and effective in preventing the occurrence of CAG radial artery spasm but not effective in preventing CAG + PCI radial artery spasm.

Key words radial artery spasm; interventional treatment; nicorandil; oral

近年来,经桡动脉途径冠状动脉(冠脉)介入诊疗技术因具有操作简便、并发症少而被广泛应用于临床。但经桡动脉诊疗也存在并发症的风险,其中,桡动脉痉挛(radial artery spasm, RAS)发生率高达3.8%~20.4%,给患者带来疼痛不适,导致手术失败甚至桡动脉闭塞^[1]。国内外研究显示,术中动脉内单用或联合应用血管舒张剂如硝酸甘油、尼

可地尔等预防RAS有效^[2]。尼可地尔兼具类硝酸酯及ATP敏感的K⁺通道开放的双重血管舒张作用,口服可起到缓解冠脉痉挛的作用,其对RAS的作用报道较少。本研究拟通过在经桡动脉途径冠脉介入手术前给予口服尼可地尔片,观察其对RAS的预防作用及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究对象来自2012-03—2013-07在武汉市普爱医院经桡动脉途径行择期介入检查和治疗的

¹ 武汉市普爱医院心内科(武汉,430030)

通信作者:顾晔, E-mail: yegu2003cn@163.com

住院患者,共400例,其中男243例,女157例,平均年龄(61.2 ± 12.7)岁,平均体重(74.9 ± 25.3) kg。患者随机分成2组,尼可地尔组200例,对照组200例。入选标准:①Allen's试验阳性;②签署知情同意书。排除标准:①既往曾行经桡动脉介入治疗;②急性冠脉综合征患者;③Allen's试验阴性或可疑阴性;④桡动脉穿刺次数 >3 次;⑤房室传导阻滞或严重的窦性心动过缓($HR < 50$ 次/min);⑥射血分数 $\leq 40\%$;⑦低血压(收缩压 ≤ 90 mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$);⑧术前1周内服用过尼可地尔片。

1.2 经桡动脉途径冠脉介入诊疗

术前行Allen's试验评价介入手术侧桡动脉与尺动脉侧支循环情况。尼可地尔组于术前30~60 min给予尼可地尔片5 mg口服,对照组术前不应用尼可地尔片。患者仰卧于手术床上,手臂自然平伸外展放置于臂托上。常规消毒、铺巾,选择距桡骨茎突近心端2~3 cm桡动脉搏动明显处为穿刺点,1%利多卡因1~2 ml局部浸润麻醉。使用20 G桡动脉穿刺针(Terumo公司Radifocus Introducer II型血管鞘组)穿刺桡动脉成功后,无阻力送入0.025亲水涂层导丝,X线透视证实在桡动脉内,插入16 cm长6 F亲水涂层动脉鞘管。两组均经鞘管给予肝素3 000 U,使用5F TIG共用型造影导管(Terumo公司)完成冠脉造影术(CAG),如需行冠脉介入治疗(PCI),追加肝素6 000 U。手术用时从动脉鞘管置入至撤出计算。动脉鞘管撤出后穿刺局部以无菌纱布压迫止血4 h。手术操作由富有经验的两位医师随机施行,RAS由两位手术医师共同判定。

1.3 临床RAS判定标准

根据术后对患者的即刻问卷判断临床RAS^[3]:①前臂是否持续疼痛;②导管或导丝操作时是否有疼痛感;③导管或导丝推送是否不畅或操作困难;④回撤导管或鞘管时是否疼痛;⑤回撤导管或鞘管时是否阻力较大。上述5项中达到或超过2项即判定为临床RAS。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有变量均经正态性检验服从正态分布,计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线特征比较

尼可地尔组2例因穿刺 >3 次被排除,共198例完成试验;对照组1例被排除,共199例完成试验。两组患者在年龄、性别、身高、体重、BMI、伴随高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟与否以及伴随用药情况等基线特征方面无统计学差异。详见表1。

2.2 两组手术特征及RAS发生率比较

尼可地尔组和对照组术式、手术用时及RAS发生率见表2。

2.3 不良反应

尼可地尔组有2例(1%)发生轻微头痛症状,1例(0.5%)出现面红症状,均为一过性,未经进一步处理自行缓解;无致死性不良反应发生。

3 讨论

Campeau(1989年)和Kiemeneij(1994年)最早将经桡动脉途径冠脉介入诊断和治疗术应用于

表1 两组患者基线特征比较

Table 1 General clinical data

例(%), $\bar{x} \pm s$

组别	年龄/岁	男	身高/cm	体重/kg	BMI	高血压	糖尿病
对照组(199例)	60.7 $\pm$ 11.3	131(65.8)	162.4 $\pm$ 8.0	63.6 $\pm$ 10.2	24.2 $\pm$ 3.4	149(74.9)	53(26.6)
尼可地尔组(198例)	62.2 $\pm$ 12.5	124(62.6)	160.9 $\pm$ 7.2	65.3 $\pm$ 9.5	25.1 $\pm$ 2.7	153(77.3)	45(22.7)
组别	血脂异常	吸烟	药物治疗				
			硝酸酯类	钙拮抗剂	β 受体阻滞剂	ACEI/ARB ^{a)}	他汀类
对照组(199例)	57(28.6)	45(22.6)	92(46.2)	57(28.6)	76(38.2)	98(49.2)	55(27.6)
尼可地尔组(198例)	64(32.3)	38(19.2)	89(44.9)	66(33.3)	74(37.4)	105(53.0)	59(29.8)

^{a)} ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂。

表2 两组手术特征比较

Table 2 Characteristics between CAG and CAG+PCI

$\bar{x} \pm s$

组别	术式/例(%)		手术用时/min		RAS/例(%)		
	CAG	CAG+PCI	CAG	CAG+PCI	CAG	CAG+PCI	总和
对照组(199例)	130(65.3)	69(34.7)	26.1 $\pm$ 4.6	59.5 $\pm$ 13.8	27(20.8)	16(23.2)	43(21.6)
尼可地尔组(198例)	134(67.7)	64(32.3)	25.3 $\pm$ 5.2	57.8 $\pm$ 15.0	13(9.7) ¹⁾	11(17.2)	24(12.1) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

临床。因其血管并发症少、易于压迫止血以及患者能早期下床活动等优点,桡动脉途径成为目前冠脉介入诊疗术的常规选择,尤其适用于腹主动脉、髂动脉疾病以及长期抗凝治疗的患者^[3]。然而,桡动脉血管直径较细,血管壁主要分布 α_1 肾上腺能受体,对血液循环中的儿茶酚胺极其敏感,患者术前及术中处于紧张、焦虑和疼痛状态,血液循环中儿茶酚胺水平增加,容易导致痉挛的发生,造成手术无法正常进行甚至桡动脉闭塞^[4-6]。

RAS的发生率各报道有所不同,与术者经验、痉挛的判断标准不一致有关。Chen等^[1]报道在术前仅使用肝素时,RAS的发生率为20.4%。本研究对照组RAS发生率是21.6%,与钟继明等^[4]的报道一致。

近年来的多项研究显示,应用亲水涂层导丝、导管以及经桡动脉单独或联合应用血管解痉药物均可减少RAS的发生^[2,6-7]。其中,硝酸甘油是通过释放一氧化氮(NO),增加cGMP,促进钙离子外流导致桡动脉舒张;维拉帕米是非二氢吡啶类钙拮抗剂,对外周血管具有明显的扩张作用。目前硝酸甘油单独或联合维拉帕米是较经典的预防RAS的方法^[8-9]。然而硝酸甘油有可能导致头痛发生率增加,维拉帕米导致血压降低及心律失常发生率增加,限制了其应用。

尼可地尔具有独特的扩张血管的双重作用机制,其硝酸盐侧链的烟酰胺衍生物可通过激活血管平滑肌细胞的鸟苷酸环化酶,产生类硝酸酯类作用;具有ATP敏感的 K^+ 通道开放作用,能扩张外周动脉和舒张冠脉微小血管。另外,尼可地尔对血压、心率影响作用小,更易被临床接受。2007年,韩国学者Kim等^[2]应用尼可地尔4mg经鞘管内注射能有效预防RAS发生,其疗效与硝酸甘油200 μ g+维拉帕米100 μ g相当。患者术前及术中血液循环中儿茶酚胺水平的增加容易导致痉挛的发生,离体实验表明尼可地尔能有效抑制苯肾上腺素诱导的桡动脉收缩作用。尼可地尔片口服后在胃肠道内快速完全吸收,无明显的肝脏首过效应,能很快进入血液循环,其生物利用度高达75%~100%,服药30min达峰浓度,清除半衰期短约1h。尼可地尔的上述研究及特性给我们缓解术中RAS带来了便利。

因此,本研究参照国内外既往的研究成果并结合我国国情,设计于经桡动脉途径冠脉介入诊疗术前应用尼可地尔片,观察其预防RAS的疗效及安全性。结果表明,与对照组相比,经桡动脉途径冠脉介入诊疗术前应用尼可地尔片,单纯CAG RAS发生率及总和RAS发生率明显减少;行CAG+

PCI时,两组无统计学差异。考虑可能与行CAG+PCI术更换导管次数增多和(或)尼可地尔半衰期短有关。另外,术前应用尼可地尔不良反应发生率,且症状轻微,无致死性不良反应发生。

总之,经桡动脉途径冠脉介入诊疗术前应用尼可地尔能安全、有效地预防单纯CAG中RAS的发生但不能有效预防CAG+PCI中RAS。未来,尼可地尔缓释剂型的出现可能在预防CAG+PCI时RAS问题上起到更大作用。

参考文献

- [1] CHEN C W, LIN C L, LIN T K, et al. A simple and effective regimen for prevention of radial artery spasm during coronary catheterization [J]. *Cardiology*, 2006,105: 43-47.
- [2] KIM S H, KIM E J, CHEON W S, et al. Comparative study of nicorandil and a spasmolytic cocktail in preventing radial artery spasm during transradial coronary angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2007,120: 325-330.
- [3] CARRILLO X, MAURI J, FERNANDEZ-NOFERRIAS E, et al. Safety and efficacy of transradial access in coronary angiography: 8-year experience[J]. *J Invasive Cardiol*, 2012, 24:346-351.
- [4] 钟继明,李浪,陆永光,等.经桡动脉冠心病介入诊疗中桡动脉痉挛的发生及其预测因素[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20(4): 265-268.
- [5] ERCAN S, UNAL A, ALTUNBAS G, et al. Anxiety score as a risk factor for radial artery vasospasm during radial interventions: a pilot study[J]. *Angiology*, 2014, 65:67-70.
- [6] TUNCEZ A, KAYA Z, ARAS D, et al. Incidence and predictors of radial artery occlusion associated transradial catheterization [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10:1715-1719.
- [7] BOYER N, BEYER A, GUPTA V, et al. The effects of intra-arterial vasodilators on radial artery size and spasm: implications for contemporary use of trans-radial access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2013,14:321-324.
- [8] CARRILLO X, FERNANDEZ-NOFRERIAS E, CIOMPI F, et al. Changes in radial artery volume assessed using intravascular ultrasound: a comparison of two vasodilator regimens in transradial coronary interventions[J]. *J Invasive Cardiol*, 2011, 23:401-404.
- [9] DHARMA S, SHAH S, RADADIYA R, et al. Nitroglycerin plus diltiazem versus nitroglycerin alone for spasm prophylaxis with transradial approach [J]. *J Invasive Cardiol*, 2012, 24:122-125.

(收稿日期:2014-05-05)