

## 华法令对经皮冠状动脉介入治疗术后 心肌缺血的疗效观察

余泽洪, 陈林祥, 区转换

(江门市人民医院心内科, 广东省江门市 529051)

**[关键词]** 内科学; 华法令对冠状动脉疾病的治疗作用; 冠状动脉疾病; 经皮冠状动脉介入治疗; 心绞痛, 稳定型; 心绞痛, 不稳定型; 心肌缺血, 无症状性

**[摘要]** 为观察华法令对经皮冠状动脉介入治疗术后心绞痛与无症状性心肌缺血的疗效。将我院经皮冠状动脉介入治疗术后有心绞痛或无症状性心肌缺血的 86 例患者, 随机分为两组, 对照组按常规治疗, 治疗组除常规治疗外加华法令, 对比观察两组心绞痛缓解与消失时间, 无症状性心肌缺血发作次数及心肌缺血总负荷的改变, 并观察华法令的副作用。结果发现, 治疗组和对照组的心绞痛缓解时间分别为  $3.28 \pm 1.67$  d 和  $4.98 \pm 1.69$  d ( $P < 0.01$ ); 消失时间分别为  $8.87 \pm 0.60$  d 和  $11.04 \pm 3.68$  d ( $P < 0.01$ ); 有效率分别为 90.0% 和 73.9% ( $P < 0.05$ )。心肌缺血总负荷差值分别为  $659.1 \pm 257.6$  mm·s 和  $369.7 \pm 297.2$  mm·s ( $P < 0.01$ )。说明治疗组心绞痛与无症状性心肌缺血改善比对照组明显, 极少数患者虽出现出血副作用, 但不严重。此结果提示, 华法令对经皮冠状动脉介入治疗术后心绞痛与无症状性心肌缺血有一定疗效, 可作为重要辅助治疗, 只要严格按用药要求是安全的。

**[中图分类号]** R543

**[文献标识码]** A

### Clinical Effect of Warfarin to Myocardial Ischemia after Percutaneous Coronary Intervention

YU Zhe-Hong, CHEN Lin-Xiang, and OU Zhuan-Huan

(Department of Cardiology, Jiangmen People's Hospital, Jiangmen 529051, China)

**[KEY WORDS]** Warfarin; Percutaneous Coronary Intervention; Angina Pectoris; Asymptomatic Myocardial Ischemia

**[ABSTRACT]** **Aim** To observe the effect of warfarin to angina pectoris and asymptomatic myocardial ischemia (AsMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 86 cases with angina pectoris or AsMI after PCI were divided into 2 groups. The control group was normative treatment. The therapy group was add Warfarin except normative treatment. It is compared in relieve or disappear time of angina pectoris and the times of AsMI stroke and total ischemia burden and side effects of warfarin in the two groups. **Results** The relieve time of angina pectoris in therapy and control groups are  $3.28 \pm 1.67$  d and  $4.98 \pm 1.69$  d ( $P < 0.01$ ), respectively. The disappear time of angina in the two groups are  $8.87 \pm 0.60$  d and  $11.04 \pm 3.68$  d ( $P < 0.01$ ), respectively. The effective rate to treatment of angina pectoris are 90.0% and 73.9% ( $P < 0.05$ ), respectively. The AsMI stroke difference of total ischemia burden in the two groups are  $659.1 \pm 257.6$  mm·s and  $369.7 \pm 297.2$  mm·s ( $P < 0.01$ ), respectively. It is explanation that the therapy group have significant clinical effects in angina pectoris and AsMI after PCI compare with control group. Side effects of warfarin have bleeding but no so serious. **Conclusion** The study demonstrated that warfarin had effect of important assist therapy to angina pectoris and AsMI after PCI. It is safety as careful use.

对心肌梗死和心绞痛患者进行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI), 对恢复冠状动脉血流再灌注疗效确切, 已在国内外广泛开展。但部分病例由于各种原因术后仍有心绞痛或无症状性心肌缺血(asymptomatic myocardial ischemia, AsMI)。我们用华法令对这些患者进行治疗, 效果满意, 现予报道。

**[收稿日期]** 2003-12-02

**[修回日期]** 2003-12-20

**[作者简介]** 余泽洪, 男, 1961 年出生, 广东省江门市人, 1983 年毕业于遵义医学院, 副主任医师, 副教授, 心内科主任。陈林祥, 男, 1938 年出生, 湖南省益阳市人, 1963 年毕业于湖南医学院(现中南大学湘雅医学院), 主任医师, 教授, 心血管病研究所所长, 硕士研究生导师。区转换, 女, 1961 年出生, 广东省江门市人, 1980 年毕业于广东省江门市卫校, 心导管室主管护师。

### 1 对象与方法

#### 1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 自 1996 年以来将 86 例患者随机分为两组, 对照组 46 例, 治疗组 40 例, 两组一般资料见表 1(Table 1)。

1.1.2 行经皮冠状动脉介入治疗术的病因 两组患者行 PCI 术的病因见表 2 (Table 2), 可见两组行 PCI 的原因差异不大。

1.1.3 冠状动脉造影结果 两组患者冠状动脉造影病变分布见表 3, 可见两组冠状动脉病变分布差异不大。

1.1.4 经皮冠状动脉介入治疗术后心绞痛和无症

状性心肌缺血发作原因 两组患者 PCI 术后心绞痛与无症状性心肌缺血发作原因见表 4。可见两组患者发作原因差别不大, PCI 后再次冠状动脉造影共 11 例, 均证实为再狭窄。

表 1. 两组患者的一般资料

Table 1. The ordinary data of patients in tow groups.

项目	对照组	治疗组
性别(男/女)	31/15	25/15
年龄(岁)	62.5±1.2	60.7±2.0
心绞痛(例)	21	17
无症状性心肌缺血(例)	25	23
合并心功能不全(例)	13	11
合并心房颤动(例)	12	19
合并其他心律失常(例)	18	16

表 2. 两组患者行经皮冠状动脉介入治疗术的病因

Table 2. Cause of percutaneous coronary intervention in patients of two groups.

病因	对照组	治疗组
不稳定型心绞痛(例)	16	19
稳定型心绞痛(例)	14	11
心肌梗死(例)	16	10
合计(例)	46	40

表 3. 两组患者冠状动脉造影病变分布

Table 3. Distribution of pathologic change discovered with coronary arteriography

病变类型	对照组	治疗组
单支病变(例)	5	4
2支病变(例)	11	10
3支病变(例)	28	25
左主干(例)	2	1
合计(例)	46	40

表 4. 经皮冠状动脉介入治疗后心绞痛与无症状性心肌缺血发作原因

Table 4. The attack cause of angina pectoris and asymptomatic myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention

发作原因	对照组	治疗组
本身病变严重(例)	18	14
术后未完全再通(例)	16	11
再狭窄(例)	7	4
原因不明(例)	5	11
合计(例)	46	40

## 1.2 治疗方法

对照组按 PCI 术后常规治疗给予低分子肝素(速避凝)0.4 mg, 腹部皮下注射, 每天 2 次, 共 5 天, 抵克力得 0.2 g, 每天 1~2 次, 阿斯匹林 0.1 g, 每天一次, 再给予单硝酸异山梨酯 40 mg, 每日一次, 硫氮酮 30 mg 每日 3 次, 倍他乐克 25 mg 每日一次。治疗组除上述常规治疗外, 停低分子肝素后加华法令, 用量为 2.5~5 mg/d, 连续 1 月, 利用凝血酶原时间与凝血酶原时间国际比率检测结果指导用药, 因凝血酶原时间检测结果不稳定, 以凝血酶原时间国际比率检测结果为准, 并根据患者年龄及个体差异调整剂量, 使凝血酶原时间国际比率维持在 1.3~2.3 为治疗范围。

## 1.3 疗效判断

1.3.1 心绞痛 ①显效: 用药 1 月后心绞痛消失或基本消失(每周发作 2 次以下); ②有效: 用药一月后心绞痛次数减少 50% 以上; ③无效: 用药一月后心绞痛次数无明显减少。

1.3.2 无症状性心肌缺血(AsMI) 以 ST 段水平型或下垂型下移  $\geq 1$  mm, 持续  $\geq 1$  min, 两阵缺血之间至少相隔 1 min 作为一次无症状性心肌缺血发作。计算发作次数差值(治疗前发作次数 - 治疗后发作次数)。

1.3.3 缺血总负荷 本组使用美国 Marquette Holter 系统, 根据 24 h 动态心电图测得的心肌缺血时间与 ST 段下移幅度的乘积, 得到缺血总负荷, 然后计算缺血总负荷差值 = (治疗前缺血总负荷 - 治疗后缺血总负荷)。

## 1.4 华法令副作用观察

主要是观察出血及是否有再狭窄, 部分病例怀疑有再狭窄而行冠状动脉造影。

## 1.5 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验。临床疗效比较采用 *U* 检验。

## 2 结果

### 2.1 疗效比较

两组心绞痛缓解时间与临床疗效见表 5。可见治疗组心绞痛缓解时间明显缩短 ( $P < 0.01$ ), 消失时间亦缩短 ( $P < 0.05$ )。临床疗效比较发现, 治疗组显效病例增加, 总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组无症状性心肌缺血发作比较

两组患者无症状性心肌缺血发作比较见表 6。

可见治疗组无症状性心肌缺血发作次数差值和缺血总负荷差值亦较对照组明显增加( $P < 0.01$ )。

表 5. 两组心绞痛缓解和临床疗效比较

Table 5. Comparison of angina remission and therapeutic effectiveness between two group

分 组	心绞痛		临床疗效			
	缓解时间(d)	消失时间(d)	显效(例,构成比)	有效(例,构成比)	无效(例,构成比)	有效率
对照组	4.98 ± 1.69	11.04 ± 3.68	15, 0.326	19, 0.413	12, 0.261	73.9%
治疗组	3.28 ± 1.67 <sup>b</sup>	8.87 ± 0.6 <sup>a</sup>	20, 0.5	16, 0.4	4, 0.1	90.0%*

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ ; 与对照组比较。

表 6. 两组无症状性心肌缺血发作的疗效比较

Table 6. Comparison of therapeutic effectiveness attacked with asymptomatic myocardial ischemia in two group

分 组	发作次数差值(次)	缺血总负荷差值(mm·s)
对照组	5.8 ± 3.2	369.7 ± 297.2
治疗组	7.8 ± 2.7 <sup>b</sup>	659.1 ± 257.6 <sup>b</sup>

b:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

### 2.3 华法令副作用

牙龈出血 8 例,鼻衄 5 例,皮下出血 3 例,均能在调整剂量后症状消失,一般停药或减少剂量后 1~3 天,出血表现可消失。该药在使用过程中个体差异较大,部分患者 2.5 mg/d 即可维持 INR 在治疗范围内,有 2 例患者用 5 mg/d 尚不能达到 INR 治疗范围最低值,可能与凝血功能亢进有关,考虑患者年龄较大未再加大剂量。

## 3 讨论

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的抗凝治疗已引起广泛重视,一般常用阿司匹林,对一些有全身或静脉血栓栓塞的患者主张加用肝素或华法令。长期使用华法令可减少血栓栓塞事件,再次心肌梗死及心脏性死亡,对 ACS 与冠状动脉搭桥术后心绞痛都有良好效果<sup>[3,4]</sup>。ACS 有高凝状态,因血液粘稠度增加,引起血流缓慢,回心血量降低。因血液粘稠阻力增加,左心室射血阻抗增加使心搏出量降低,冠状动脉供血不足。应用华法令后可使血液稀释,随着血液粘稠度降低,冠状动脉供血可得到改善<sup>[1,5]</sup>。

本文研究表明,治疗组心绞痛缓解与消失时间、临床疗效、无症状性心肌缺血发作的次数,以及缺血总负荷比对照组有明显改善,可能与华法令防治血栓栓塞及改善血液粘稠度有关。本组病例心绞痛与无症状性心肌缺血的原因与病变严重,手术未达

到完全再通及术后再窄关系甚为重要。

华法令系维生素 K 拮抗剂,它通过阻碍维生素 K 的代谢,使维生素 K 缺乏,凝血因子 II、III 和 X 的合成减少而显著延长凝血酶原时间<sup>[5]</sup>,是常用的控制与防止血栓栓塞的口服药。但可引起出血,剂量不易掌握。因该药有复杂的剂量—反应(dose-response)关系,要达到最低剂量有良好抗血栓栓塞作用,需根据凝血酶原时间与凝血酶原时间国际比率调整剂量<sup>[6]</sup>。有报道平均维持量 4~6 mg/d,凝血酶原时间国际比率在 2~3 范围内,我们用量偏小,2.5~5 mg/d,凝血酶原时间国际比率 1.3~2.3,临床疗效好,副作用少,认为是最佳剂量,这一剂量与国外报道的中等用量相似。

有报道华法令与阿司匹林合用在防治血栓栓塞及防止心脏病发作方面,比单用两药中的任何一种的有效率提高 60% 以上。但也增加出血的危险,但总的来说疗效大于风险<sup>[3,7]</sup>。我们两药合用,未见严重出血。

我们的研究表明,华法令对 PCI 后心绞痛与 AsME 有一定疗效,可作为重要辅助治疗手段,只要严格按用药要求是安全的。

### [参考文献]

- [1] 张荣江, 刘建文, 林 丽, 安立敏, 尹金花. 长期应用华法令治疗不稳定心绞痛 32 例报告. 临床心血管病杂志, 1996, 12 (2): 102-103
- [2] Cohn PF. Total ischemic burden: Pathophysiology and progress. *Am J Cardiol*, 1987, 59 (1): 3c-6c
- [3] Kouvaras G. The effects of long-term antithrombotic treatment on left Ventricular thrombi in patients after an acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1990, 119 (1): 73-78
- [4] Topol EJ. *Comprehensive cardiovascular medicine*. Philadelphia, New York, 1998: 523-524
- [5] 范家骏, 赵国欣. 血液流变学基础与临床. 西安, 陕西科学技术出版社, 1995: 281-322
- [6] Horton J, Bushwick B. Warfarin therapy: Evolving strategies in anticoagulation. *Ann Fam Physician*, 1999, 59 (3): 635-646
- [7] Versaci F, Gasparone A, Tonai F, Chiaarello L, et al. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med*, 1997, 336 (12): 817-822 (此文编辑 胡必利)