

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.020

解痉鸡尾酒预防介入诊疗中桡动脉痉挛的对比研究

于 昆,田晓沂,李江津,任 毅

(南京医科大学附属淮安市第一人民医院心内 2 科,淮安 223300)

【摘 要】目的:对经桡动脉介入诊疗患者行硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、地尔硫卓、维拉帕米不同药物组合干预,观察其预防桡动脉痉挛(Radial artery spasm,RAS)效果。方法:患者被随机分为 3 组:鞘管置入后 A 组予硝酸甘油 200 μ g+维拉帕米 200 μ g 处理;B 组予单硝酸异山梨酯 5 mg+维拉帕米 200 μ g 处理;C 组予硝酸甘油 200 μ g+地尔硫卓 2.5 mg 处理,记录各组 RAS 发生率并比较。结果:RAS 发生率 A 组小于 C 组,差别具有统计学意义($P<0.05$)。结论:在桡动脉介入诊疗中,联合使用硝酸甘油 200 μ g+维拉帕米 200 μ g 预防 RAS 更有效。

【关键词】桡动脉痉挛;硝酸甘油;维拉帕米;单硝酸异山梨酯;地尔硫卓

【中国图书分类法分类号】R543

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-19

Comparative study of spasmolytic cocktail in preventing radial artery spasm during percutaneous coronary intervention through radial artery

YU Kun, TIAN Xiaoyi, LI Jiangjin, REN Yi

(Department of Cardiology, the First People's Hospital in Huai'an Affiliated to Nanjing Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy of spasmolytic cocktail composed of Nitroglycerin, Verapamil, Diltiazem and Isosorbide mononitrate in reducing the incidence of radial artery spasm in patients undergoing transradial coronary interventions. Methods: Patients enrolled were randomly divided into three groups. After successful cannulation and sheath insertion into radial arteries, patients in group A received intra-arterial Nitroglycerin 200 μ g and Verapamil 200 μ g, patients in group B received Isosorbide mononitrate 5 mg and Verapamil 200 μ g, patients in group C received Nitroglycerin 200 μ g and Diltiazem 2.5 mg. Then the incidence of spasm was determined. Results: There were significant statistical differences between groups A and C ($P<0.05$). Conclusion: Intra-arterial pre-medication with cocktail composed of 200 μ g Nitroglycerin and 200 μ g Verapamil is more effective in preventing radial spasms during percutaneous coronary interventions through radial artery.

【Key words】radial artery spasm; Nitroglycerin; Verapamil; Isosorbide mononitrate; Diltiazem

自 1992 年荷兰医生 Kiemeneij 开展首例经桡动脉路径冠状动脉介入手术治疗以来,传统经股动脉路径逐渐受到挑战。桡动脉路径以安全、病人能够早期下床、较少的局部血管并发症^[1]等明显优势受到医生及病人欢迎。然而桡动脉在操作过程中的易痉挛倾向成为决定该手术成败最重要的瓶颈之一,其发生率 3.8%~20%,因药物预处理与否、评价系统差异等而不同^[2,3]。有研究表明桡动脉直径的增加与血管痉挛呈负相关^[3],基于此,目前多项小规模研究已提示术中应用血管舒张药物(硝酸甘油、维拉帕米、酚妥拉明、尼可地尔等)有效^[2,4-6],且多数研

究提示联合应用多种药物即各异的“鸡尾酒”方案更优^[2,7-9]。本研究参照既往研究,选择 3 种“鸡尾酒”方案(硝酸甘油+维拉帕米;单硝酸异山梨酯+维拉帕米;硝酸甘油+地尔硫卓)进行初步对比研究,观察各方案在经桡动脉冠心病介入手术中的解痉作用及安全性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2010 年 11 月至 2011 年 11 月在淮安市第一人民医院经桡动脉路径行择期介入检查或治疗的住院患者。入选标准:依据中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2009 年)进行,并签署知情同意书。排除标准:术前曾连续应用血管舒张药

作者介绍:于 昆(1980-),女,主治医师,博士,
研究方向:心血管介入治疗。

物、急性冠脉综合征、既往曾行桡动脉介入治疗、Allen 试验^[10]异常、严重窦性心动过缓(HR<50 次/min)、房室传导阻滞、射血分数<35%、低血压(收缩压<90 mmHg)者。

1.2 桡动脉痉挛(Radial artery spasm,RAS)判定标准

(1)持续的前臂疼痛;(2)只在操作时前臂疼痛;(3)鞘管回撤时疼痛;(4)操作时导管转动困难;(5)导管回撤阻力增强。上述 5 项中达到至少 2 项可判定 RAS。如需要再次应用指定剂量的扩血管药物,则仅此 1 项 RAS 即可成立^[9]。

1.3 方法

1.3.1 人群分组 如前述病人随机分为 3 组(A、B、C)。术中 A 组予硝酸甘油 200 μg+维拉帕米 200 μg 处理;B 组予单硝酸异山梨酯 5 mg+维拉帕米 200 μg 处理;C 组予硝酸甘油 200 μg+地尔硫卓 2.5 mg 处理。

1.3.2 手术流程 患者仰卧于手术床上,手臂自然平伸外展放置在臂托上,常规消毒、铺巾,选择距桡骨头 2~3 cm 桡动脉搏动明显处为穿刺点,1%利多卡因 1~2 ml 局部麻醉。用桡动脉穿刺针(Cordis 公司,21 G)按 Seldering 法以 30°~45°角沿桡动脉走行穿透桡动脉,缓慢回撤穿刺针,直至针尾有血液喷出,说明针尖位于桡动脉内,送入 0.021 英寸(25 cm)导引钢丝,确认无阻力且 X 线透视证实在桡动脉内,插入 6F 动脉鞘。于置鞘成功后,经鞘内予肝素 5 000 IU,后经鞘内各组缓慢注入 3 组相应预防 RAS 药物,各组药物均用生理盐水

稀释为 10 ml。3 min 后观察患者血压、心率等情况。手术由富有经验的两位医师随机实行,RAS 由两位手术医师共同判定。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料的组间比较采用单因素方差分析(One way ANOVA),计数资料的组间比较用卡方检验,同一对象处理前后比较采用重复测量的方差分析。

2 结 果

2.1 各组病人基线特征比较

共入选 300 例病人,其中 A 组 100 例,B 组 98 例,C 组 102 例。3 组病人在性别、年龄、体重、身高、吸烟与否,伴随糖尿病、高血压病、高脂血症等基础资料方面没有显著差异($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 术中各组生命体征及 RAS 情况比较

与给药前比,给药后各组血压及心率数值上存在下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但给药前后 3 组组间血压及心率差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2、图 1、图 2)。各组无严重窦性心动过缓、窦性停搏、传导阻滞等恶性心律失常及休克出现。RAS 发生率进行两两比较采用卡方检验,经计算

表 1 基线情况比较
Tab.1 Comparison of baseline data

	A组	B组	C组	$F\chi^2$ 值	P 值
病例数(男/女)	100(71/29)	98(72/26)	102(70/32)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.1 ± 7.5	61.2 ± 8.2	60.9 ± 8.0	0.514	0.598
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	77.4 ± 27.3	72.7 ± 26.8	75.6 ± 26.3	0.774	0.462
身高(cm)	166.6 ± 12.3	168.1 ± 13.2	166.3 ± 13.7	0.539	0.584
高血压病(例)	65(65.0%)	67(68.4%)	70(68.6%)	0.323	0.851
糖尿病(例)	25(25.0%)	22(22.4%)	28(27.5%)	0.667	0.716
吸烟(例)	59(59.0%)	56(57.1%)	57(55.9%)	1.566	0.457
高脂血症(例)	49(49.0%)	51(52.0%)	56(54.9%)	0.705	0.703

注:A组,硝酸甘油 200 μg+维拉帕米 200 μg;B组,单硝酸异山梨酯 5 mg+维拉帕米 200 μg;C组,硝酸甘油 200 μg+地尔硫卓 2.5 mg

表 2 各组术中情况比较
Tab.2 Comparison of intraoperative condition

	A组	B组	C组	F值		P值	
				给药前后	组间	给药前后	组间
平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)				828.987	1.017	0.000	0.363
给药前	99.1 ± 14.3	99.7 ± 16.3	97.2 ± 15.4				
给药后	93.0 ± 12.7	91.1 ± 13.5	89.5 ± 12.5				
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)				509.12	0.434	0.000	0.434
给药前	72.5 ± 11.3	70.2 ± 9.8	71.3 ± 10.5				
给药后	65.2 ± 8.5	64.8 ± 7.7	66.7 ± 9.1				
桡动脉痉挛(例)							
是	10(10.0%)	20(20.4%)	23(22.5%)				
否	90(90.0%)	78(79.6%)	79(77.5%)				

注:桡动脉痉挛比较:A/B($P=0.041$);B/C($P=0.713$);A/C($P=0.016$)

检验水准为 $P < 0.0167$ 认为差异有统计学意义。结果示 A 组 RAS 发生率明显低于 C 组 ($P < 0.0167$), 但 A 组与 B 组、B 组与 C 组之间没有统计学差异 ($P > 0.0167$)。

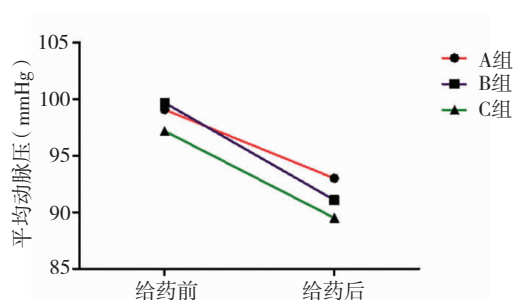


图 1 3 组给药前后平均动脉压比较

Fig.1 Comparison of mean arterial pressure among three groups before administration

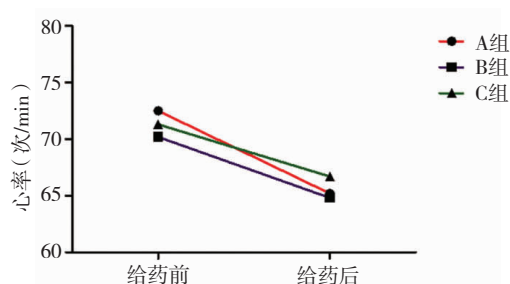


图 2 3 组给药前后心率比较

Fig.2 Comparison of heart rate among three groups after administration

3 讨论

经桡动脉路径行冠心病介入手术以其独特的优势更适用于合并存在糖尿病、腹主动脉及髂动脉疾病、长期应用抗凝药物等人群^[11]。目前预防 RAS 的手段包括药物预防、镇静、应用亲水涂层导管等。Goldberg^[12]指出,预防性用药比痉挛发作后处理更有效。随后多项研究表明预防性应用血管舒张药物较对照组可明显降低 RAS 发生率。2000 年 Shinya Abe 等^[13]发现体内硝酸异山梨酯舒张桡动脉作用强于维拉帕米,相反,作为经验性鞘管内用药的利多卡因却有收缩桡动脉倾向,但仍有许多导管室应用利多卡因,提示当前药物选择多依赖于个人喜好及手术团队经验,尚无循证医学证据。2006 年 Chen 等^[2]报道应用联合应用肝素和硝酸甘油,或者联合应用肝素、硝酸甘油、维拉帕米的鸡尾酒疗法能大大降低 RAS 的发生率。随后 2009 年贾德安等^[8]研究发现,联合应用硝酸甘油及维拉帕米效果更佳。2010 年林文果等^[14]发现联合使用硝酸甘油及地尔硫卓效

果优于单药应用。药物间的协同作用可能为鸡尾酒疗法优于单药应用的重要原因之一。

硝酸甘油通过释放一氧化氮及增加 cGMP 来舒张血管。与其他肌性动脉相比,桡动脉对硝酸盐类更加敏感^[15]。动脉注入硝酸甘油即刻起效。体内鞘管注射及体外桡动脉环试验中均证实硝酸甘油能有效扩张动脉。维拉帕米及地尔硫卓是第一代钙通道阻滞剂,通过调节动脉血管平滑肌细胞细胞膜上的钙离子内流发挥其药理学作用,对外周血管具有明显的扩张作用。单硝酸异山梨酯为二硝酸异山梨酯主要活性代谢物,血管内给药后可迅速分布全身,舒张血管平滑肌,扩张动脉末梢及静脉。本研究参照既往研究成果并结合我国情况,选择 3 种已被证实的优于单药的鸡尾酒舒张血管疗法并进行初步对比研究,因多项研究^[2,7,16]已证实术中空白对照组 RAS 发生率明显高于药物处理组,故本研究从伦理学角度出发,未设置生理盐水对照组。

本研究发现,术中 3 组病人心率、血压较平稳,波动情况组间比较无统计学差异,提示 3 组药物预处理具有安全性及稳定性。联合硝酸甘油 200 μg +维拉帕米 200 μg 方案优于硝酸甘油 200 μg +地尔硫卓 2.5 mg,但上述两方案与单硝酸异山梨酯 5 mg+维拉帕米 200 μg 比较无优劣意义。硝酸甘油+维拉帕米组合具有更廉价、半衰期短、痉挛发作时可重复给药并具有追加剂量空间、低血压状态易于纠正的次要优势。本实验研究结果与国内贾德安等^[8]施行的前瞻性随机双盲研究部分一致。单硝酸异山梨酯 5 mg+维拉帕米 200 μg 组结果不优于硝酸甘油 200 μg +维拉帕米 200 μg 组,考虑原因可能为静脉用单硝酸异山梨酯 0~5 min 内起效,起效时间略逊于硝酸甘油的即刻分布,其剂量设计因无国内相关研究,据国人体质差异药量选择小于文献^[17];硝酸甘油 200 μg +地尔硫卓 2.5 mg 组 RAS 发生率较高,考虑除与药物分布和代谢时间差异有关外,亦可能因既往国内外研究给药剂量^[14,17,18]为 2.5~25 mg 之间,本实验选择剂量倾向于保守,造成药效差异。本研究仍有局限性。对于 RAS 的判定,以主观因素为主,有待于进一步行导管回撤阻力测定、通过造影或血管内超声比较桡动脉内径等客观指标辅助判定。当前多项研究入选人群虽然在一般资料相匹配,但神经内分泌变化及个体对药物代谢的差异等不可避免会影响实验结果。在下一步的研究中,应进一步亚组探索更大剂量单硝酸异山梨酯及地尔

疏卓的有效性及其安全性。

维拉帕米+硝酸甘油作为较经典的解痉鸡尾酒组合在国内外多项临床研究中剂量探索较为成熟,但迄今为止未出现上述药物及其他各种解痉鸡尾酒方案效果的系统性评价,为进一步探索更优化的治疗方案,多样化的舒张血管药物有待于深度发掘,其药效剂量、安全范围探索有待于进一步的研究。尚需大样本、多中心的临床试验如 SPASM 研究等^[16]研究来进一步提升药物治疗空间并制定标准化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Jolly S S, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial[J]. Lancet, 2011, 377(9775): 1409–1420.
- [2] 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(1): 43–47.
- [3] Ruiz-Salmerón R J, Mora R, Velez-Gimon M, et al. Radial artery spasm in transradial cardiac catheterization. Assessment of factors related to its occurrence, and of its consequences during follow-up[J]. Rev Esp Cardiol, 2005, 58(5): 504–511.
- [4] Caputo R P, Tremmel J A, Rao S, et al. Transradial arterial access for coronary and peripheral procedures; executive summary by the transradial committee of the SCAI[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011, 78(6): 823–839.
- [5] Ruiz-Salmerón R J, Mora R, Masotti M, et al. Assessment of the efficacy of phentolamine to prevent radial artery spasm during cardiac catheterization procedures: A randomized study comparing Phentolamine vs Verapamil[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 66(2): 192–198.
- [6] 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(3): 325–330.
- [7] Kiemeneij F, Vajifdar B U, Eccleshall S C, et al. Evaluation of a spasmolytic cocktail to prevent radial artery spasm during coronary procedures[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 58(3): 281–284.
- [8] 贾德安, 周玉杰, 赵迎新, 等. 预防桡动脉痉挛的前瞻性随机双盲研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2009, 17(5): 241–245.
- [9] Jia D A, Zhou Y J, Zhao Y X, et al. Prospective, randomized and double-blind study on prevention of radial artery spasm[J]. Chin J Intervent Cardiol, 2009, 17(5): 241–245.
- [10] Dahm J B, van Buuren F. Transradial percutaneous coronary interventions: technique, materials & procedure in the light of anatomical and technical considerations[J]. Indian Heart J, 2010, 62(3): 214–217.
- [11] Pullen R L Jr. Performing a modified Allen test[J]. Nursing, 2005, 35(10): 26.
- [12] Hildick-Smith D J, Walsh J T, Lowe M D, et al. Transradial coronary angiography in patients with contraindications to the femoral approach: an analysis of 500 cases[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, (61): 60–66.
- [13] Goldberg S L, Renslo R, Sinow R, et al. Learning curve in the use of the radial artery as vascular access in the performance of percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. Cathet Cardiovasc Diagn, 1998, 44(2): 147–152.
- [14] Abe S, Meguro T, Endoh N, et al. Response of the radial artery to three vasodilatory agents [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2000, 49(3): 253–256.
- [15] 林文果, 刘 丽, 何 江, 等. 经桡动脉介入诊疗联合地尔硫和硝酸甘油防治桡动脉痉挛有效性和安全性临床观察[J]. 四川医学, 2010, 31(5): 592–593.
- [16] Lin W G, Liu L, He J, et al. Efficacy and safety of diltiazem and nitroglycerin during trans-radial approach coronary intervention[J]. Sichuan Medical Journal, 2010, 31(5): 592–593.
- [17] Shapira O M, Xu A, Aldea G S, et al. Enhanced nitric oxide-mediated vascular relaxation in radial artery compared with internal mammary artery or saphenous vein[J]. Circulation, 1999, 100(s19): 322–327.
- [18] Varenne O, Jégou A, Cohen R, et al. Prevention of arterial spasm during percutaneous coronary interventions through radial artery: the SPASM study[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 68(2): 231–235.
- [19] Mont'Alverne Filho J R, Assad J A, Zago Ado C, et al. Comparative study of the use of diltiazem as an antispasmodic drug in coronary angiography via the transradial approach[J]. Arq Bras Cardiol, 2003, 81(1): 54–63.
- [20] Coppola J, Patel T, Kwan, et al. Nitroglycerin, nitroprusside, or both, in preventing radial artery spasm during transradial artery catheterization [J]. Invasive Cardiol, 2006, 18(4): 155–158.

(责任编辑: 关蕴良)