

· 论 著 ·

替格瑞洛与替罗非班联用在急诊经皮冠状动脉介入治疗中的疗效与安全性

肖艳平, 郑 义

(辽宁省鞍山市中心医院心内二科 114001)

摘要:目的 探讨替格瑞洛与替罗非班联用在急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中行经皮冠状动脉介入(PCI)的效果及安全性。方法 将该院 116 例确诊的急性 STEMI 并行 PCI 治疗的患者随机分为 A 组(38 例)、B 组(38 例)、C 组(40 例)、D 组(40 例)。A 组给予阿司匹林、低分子肝素和氯吡格雷;B 组给予阿司匹林、低分子肝素和替格瑞洛;C 组给予阿司匹林、低分子肝素、氯吡格雷、替罗非班;D 组在此基础上给予替格瑞洛。治疗 10 d 后比较各组的疗效和安全性。结果 PCI 术后 D 组 ST 段完全下降($P<0.05$),治疗后 D 组血小板聚集率显著低于 B、C 组($P<0.05$),D 组出血并发症显著低于 A、B、C 组($P<0.05$)。结论 急性 STEMI 患者行 PCI 时替格瑞洛与替罗非班联用疗效高于单用替格瑞洛,且出血并发症发生率低于单用替格瑞洛。

关键词:替格瑞洛; 替罗非班; 经皮冠状动脉介入治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)04-0489-03

Analysis of combination of ticagrelor and tirofiban in the treatment of patients who received emergency PCI

XIAO Yanping, ZHENG Yi

(Department of Cardiology, Anshan Central Hospital, Anshan, Liaoning 114001, China)

Abstract:Objective To explore the clinical efficacy and safety of combination of ticagrelor and tirofiban in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction(STEMI)patients who received emergency PCI. **Methods** 116 patients with STEMI treated with PCI were randomly divided into Group A($n=38$), Group B($n=38$), Group C($n=40$) and Group D($n=40$). Group A were given aspirin, low molecular heparin and Clopidogrel, Group B were given aspirin, low molecular heparin and ticagrelor for 10 days, based on this, C group was given aspirin and low molecular weight heparin, clopidogrel and tirofiban, D group is given on the basis of ticagrelor. **Results** After PCI, the D segment of ST group was completely back down significantly($P<0.05$), the platelet aggregation rate was significantly lower than that of B, C two group($P<0.05$), D group bleeding complications were significantly lower than those of A, B, C three group($P<0.05$). **Conclusion** Ticagrelor combined with tirofiban has better efficacy for treating STEMI patients received PCI than ticagrelor alone, while ticagrelor alone has higher hemorrhagic complications.

Key words: Ticagrelor; Tirofiban; percutaneous coronary intervention

直接经皮冠状动脉介入(PCI)是目前治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)最直接、最有效的方法,但仍需要抗血栓药物进行辅助治疗^[1]。替格瑞洛通过抑制 ADP 介导的血小板活化和聚集达到抑制血小板的作用,2012 年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死治疗指南》将替格瑞洛列为氯吡格雷的替代品^[2]。替罗非班是血小板糖蛋白受体的可逆性拮抗剂,减少血栓形成的效果明显^[3]。现探讨替格瑞洛与替罗非班联用在急性 STEMI 患者中行 PCI 的效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2015 年 12 月该院确诊的急性 STEMI 并行 PCI 治疗的患者 156 例。采用随机数字表法,将患者分为 A 组 38 例、B 组 38 例、C 组 40 例、D 组 40 例。A 组患者男 29 例,女 9 例,年龄 40~76 岁,平均年龄(52.4 ± 10.9)岁,前降支 20 例,回旋支 3 例,右冠状动脉 15 例;B 组患者男 28 例,女 10 例,年龄 43~79 岁,平均年龄(53.8 ± 9.3)岁,前降支 19 例,回旋支 5 例,右冠状动脉 14 例;C 组患者男 30 例,女 10 例,年龄 39~75 岁,平均年龄(51.5 ± 11.7)岁,前降支 22 例,回旋支 2 例,右冠状动脉 16 例;D 组患者男 29 例,女 11 例,年龄 38~76 岁,平均年龄(52.1 ± 11.4)岁,前降支 20 例,回旋支 3 例,右冠状动脉 17 例,所有患者均自愿入选,研究方案经该院伦理委员会批准。4 组患者的性

别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:按照美国心脏病学会/美国心脏协会/欧洲心脏病学会(ACC/AHA/ESC)制定的急性 STEMI 标准^[4],患者胸痛或者不适大于 30 min,心电图相连 2 个或 2 个以上导联 ST 段太高,肌酸激酶同工酶(CK-MB)至少 2 次超过正常上限 2 倍。排除标准:从发病到行 PCI 手术间隔超过 12 h;有脑出血病史;有凝血疾病和血小板减少症病史;术前接受过溶栓治疗;术前长期服用阿司匹林;有急性心肌梗死机械并发症;肾功能不全者;对本研究药物严重过敏者。

1.2 方法 基础治疗为术前皮下注射依诺肝素(赛诺菲安万特制药有限公司,国药准字 J20090095,1 mg/kg,1 次/12 小时),口服阿司匹林(长春新安药业有限公司,国药准字 H22023445) 300 mg/d。PCI 术后皮下注射依诺肝素(1 mg/kg,1 次/12 小时)口服阿司匹林 100 mg/d,维持 10 d。(1)A 组:术前口服氯吡格雷(赛诺菲安万特制药有限公司,国药准字 J20130083)300 mg/d。PCI 术后口服氯吡格雷 75 mg/d,维持 10 d。(2)B 组:术前口服替格瑞洛(瑞典 Astrazeneca AB,国药准字 J20130020)180 mg/d。PCI 术后口服替格瑞洛 180 mg/d,维持 10 d。(3)C 组:术前给予盐酸替罗非班氯化钠注射液[远大医药(中国)有限公司,国药准字 H20041165,起始以 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 滴注 2 h,然后以 0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 滴注 36 h],口服氯吡格雷(赛诺菲安万特制药有限公司,国药准

字 J20130083)300 mg/d。PCI 术后口服氯吡格雷 75 mg/d,维持 10 d。(4)D 组:术前给予盐酸替罗非班氯化钠注射液[远大医药(中国)有限公司,国药准字 H20041165,起始以 0.4 μg/(kg·min)滴注 2 h,然后以 0.05 μg/(kg·min)滴注 36 h],口服替格瑞洛 180 mg/d。PCI 术后口服替格瑞洛 180 mg/d,维持 10 d。10 d 结束后比较各组的疗效和安全性。

1.3 疗效和安全性评估 (1)心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流检测:0 级表示无灌注;1 级表示微灌注;2 级表示部分灌注;3 级表示完全灌注。检测术后及 6 个月 TIMI 血流比率。(2)4 组患者 ST 段下降百分比:测定 PCI 术前与术后 90 min 心电图梗死相关导联的 ST 段抬高总和之差与术前 ST 段抬高总和的比值为 ST 段下降百分比。ST 段下降百分比小于 30%定义为 ST 段无下降,30%~70%定义为 ST 段部分下降,>70%定义为 ST 段完全下降。(3)4 组患者 PCI 术前与术后 10 d 各指标:血小板计数(PLT)、血小板聚集率、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、部分凝血活酶时间(APTT)。(4)不良事件:回访患者术后 6 个月内主要心血管事件(急性心肌梗死、支架内血栓形成、再发性心绞痛、靶

血管血运重建、病死);一般不良事件(呼吸困难、过敏反应)和出血并发症。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 *t* 检验,组内治疗后与治疗前比较应用配对 *t* 检验。计数资料以百分数表示,使用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组患者 TIMI 血流比率及 ST 段下降百分比结果比较 D组 TIMI 3 级病例数及 ST 段完全下降率显著高于 B、C 组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 4 组患者凝血指标结果比较 治疗前 4 组患者的血小板聚集率差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后各组血小板聚集率均显著低于治疗前(A 组 $t=5.729, P<0.05$, B 组 $t=6.844, P<0.05$, C 组 $t=6.375, P<0.05$, D 组 $t=7.693, P<0.05$),D 组血小板聚集率显著低于其他 3 组($t=3.628, P<0.05$);4 组患者治疗后各凝血指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 4 组患者 TIMI 血流比率及 ST 段下降百分比结果比较[n(%)]

组别	例数 (<i>n</i>)	TIMI 级别				ST 段下降率		
		0 级	1 级	2 级	3 级	<30%	30%~70%	>70%
A 组	38	3(7.9)	7(18.4)	18(47.4)	10(26.3)	9(23.7)	19(50.0)	10(26.3)
B 组	38	1(2.6)	5(13.2)	16(42.1)	16(42.1)	5(13.2)	15(39.5)	18(47.3) [#]
C 组	40	1(2.5)	6(15.0)	17(42.5)	17(42.5)	6(15.0)	15(37.5)	17(42.5) [#]
D 组	40	1(2.5)	2(5.0)	10(25.0)	27(67.5) [*]	2(5.0)	10(25.0)	28(70.0) [*]

注:与 B、C 组比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 4 组患者凝血指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PLT($\times 10^9/L$)	血小板聚集率(%)	TT(s)	PT(s)	Fib(g/L)	APTT(s)
A 组	手术前	193.0±45.2	83.2±6.3	14.0±2.9	12.7±4.2	3.5±2.5	29.7±4.2
	手术后	191.0±35.0	62.2±7.4	15.2±3.9	14.2±3.7	3.9±1.6	32.1±3.4
B 组	手术前	195.9±40.8	85.2±5.8	13.7±3.7	12.2±3.5	3.6±1.4	30.2±3.7
	手术后	192.0±38.2	58.2±3.4	14.5±4.0	13.4±3.4	3.8±1.2	31.9±3.7
C 组	手术前	194.6±38.9	83.5±4.9	14.1±4.0	12.9±3.4	3.5±1.3	30.6±3.4
	手术后	192.3±39.7	57.4±3.3	14.9±4.3	14.1±3.3	3.9±1.5	31.3±3.1
D 组	手术前	192.2±39.0	83.5±4.9	13.9±3.9	12.8±3.2	3.6±1.2	30.8±3.5
	手术后	190.4±39.4	50.7±3.5	14.8±4.2	13.7±3.2	3.7±1.3	31.4±3.2

2.3 4 组患者不良事件结果比较 B、C、D 组患者主要心血管事件显著低于 A 组($P<0.05$),D 组出血并发症显著低于 A、B、C 组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 4 组患者不良事件结果比较[n(%)]

组别	例数(<i>n</i>)	不良事件	一般不良事件	出血并发症
A 组	38	6(15.8)	2(5.3)	10(26.3)
B 组	38	0(0)	1(2.6)	9(23.7)
C 组	40	0(0)	1(2.5)	8(20.0)
D 组	40	0(0)	1(2.5)	2(5.0)

2.4 4 组患者 6 个月后 TIMI 血流比率 各组 TIMI 血流比率术前术后一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

3 讨 论

临床上应用氯吡格雷治疗常出现氯吡格雷抵抗,治疗后血

小板聚集率仍然很高,其原因较多,如 CYP3A4 活性低,与 P2Y12 受体结合不可逆,而新型的抗血小板药物如非噻吩吡啶类的替格瑞洛是选择性 P2Y12 受体抑制剂,抑制 ADP 与血小板 P2Y12 结合,其本身作为活性物质,不经肝脏代谢激活即起效,抗血小板作用强于氯吡格雷,疗效稳定,服药 2 h 后血小板抑制率达 90%,与 P2Y12 受体结合呈可逆性,停药后血小板可恢复正常作用,导致出血的不良反应较小^[6-8]。此外,替格瑞洛抑制红细胞对腺苷的摄取,胞外腺苷浓度增加,血小板 A2A 受体得到激活,刺激 cAMP 生成,再分解为腺苷,增加的腺苷有抑制血小板活化、增加冠状动脉血流速度、舒张血管的功能,起效快,应用前景广阔。临床较多数据表明,替格瑞洛可弥补氯吡格雷个体差异大、疗效差、不良反应大的不足。

替罗非班是目前公认的最强抗血小板聚集药物,属于非肽类血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂,占据 Fib 与血小板糖蛋白受体结合的位点,阻断血小板聚集的最后通路,阻止 ADP

诱导的血小板激活,确保心肌组织良好的再灌注,同时替罗非班还能抑制 Fib 释放、促使已聚集的血小板解离、抑制收缩血管物质和炎性因子等物质的释放,抑制血管收缩作用和减少炎性反应。替罗非班已成为临床行 PCI 的常规药物之一。

替格瑞洛与替罗非班在抑制血小板激活方面有协同作用,分别从不同的位点同时抑制血小板聚集,作用效果更强,在更短时间内缓解病情。有研究表明,联合应用替格瑞洛与替罗非班可改善行 PCI 患者的心肌灌注,小剂量的替罗非班可降低不良反应发生率^[9-10]。替格瑞洛与替罗非班联用治疗的效果及安全性临床依据较少,仍需探究。

本研究替格瑞洛与替罗非班联用在急诊 PCI 介入治疗中的疗效高于单用替格瑞洛,联用会降低出血并发症的发生。临床上急性 STEMI 患者行 PCI 采用替格瑞洛治疗时,有联合替罗非班治疗的必要性。

参考文献

- [1] 姚红军. 经桡动脉与经股动脉入径行急诊经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高型急性心肌梗死临床对比研究[J]. 中国医学创新, 2013, 10(26): 36-37.
- [2] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-Elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update) a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(7): 645-681.
- [3] 徐会圃, 刘长梅. 比伐卢定与替罗非班加肝素在急诊经皮冠状动脉介入治疗中疗效与安全性的比较[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(6): 430-433.
- [4] Krumholz HM, Anderson JL, Lambrew CT, et al. ACC/

AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction-A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on performance measures (writing committee to develop performance measures on ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction) [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 236-265.

- [5] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials a consensus report from the bleeding academic research consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23): 2144-2736.
- [6] James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes; Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (Plato) trial[J]. Am Heart J, 2009, 157(4): 599-605.
- [7] 张勇, 王军, 董志军, 等. 新型抗栓药替格瑞洛对急诊经皮冠状动脉介入治疗的近期疗效及安全性评价[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(6): 543-546.
- [8] 张鞠蕾, 王宾, 陈华, 等. 替格瑞洛在急诊经皮冠状动脉介入治疗抗栓中有效性及安全性研究[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(10): 756-759.
- [9] 邱炳华, 齐欣. 急诊 PCI 术前应用替格瑞洛与替罗非班疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(17): 53-54.
- [10] 周觉, 陈之力, 李勇. 不同剂量替罗非班联合替格瑞洛对急性期 NSTEMI 患者的疗效及血栓抑制作用分析[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(2): 160-163.

(收稿日期: 2016-09-18 修回日期: 2016-11-24)

(上接第 488 页)

- 杂志, 2016, 35(10): 1099-1102.
- [2] 黄洁. 骨科术后机械通气患者 ICU 谵妄发生率及危险因素调查[J]. 护理学杂志, 2015, 30(18): 32-34.
- [3] 杨洁. 早期活动预防 ICU 谵妄及其临床应用进展[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(1): 151-153.
- [4] 李大亮, 唐国生. ICU 早期康复治疗的研究进展[J]. 医学与哲学, 2015, 36(24): 54-57.
- [5] Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measure: report of the ISPOR task force for translation cultural adaptation[J]. Value Health, 2005, 8(2): 94-104.
- [6] 赵久波, 张小远. 军校医学生睡眠质量与心理应激水平的相关分析[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(6): 792-793.
- [7] Zhang H, Lu Y, Liu M, et al. Strategies for prevention of postoperative delirium; a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care Med, 2013, 17(2): R47-R51.
- [8] Weinhouse GL. Delirium and sleep disturbances in the intensive care unit: can we do better[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2014, 27(4): 403-408.

- [9] Hata RK, Han L, Slade J, et al. Promoting sleep in the adult surgical intensive care unit patients to prevent delirium[J]. Nurs Clin North Am, 2014, 49(3): 383-397.
- [10] 汤展宏, 蒋良艳. ICU 谵妄的预防: 早期活动[J]. 医学与哲学, 2013, 34(24): 14-18.
- [11] 马清云, 马佩芬. 和顺精准医疗模式在机械通气患者早期功能锻炼中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(30): 2360-2363.
- [12] 纪莲莲, 许艳. 情志护理联合早期功能锻炼对老年全膝关节置换术后谵妄及关节功能恢复的影响[J]. 国际护理学杂志, 2016, 35(11): 1521-1524.
- [13] 张如梅, 王波, 杨圣强, 等. 运动疗法配合非药物辅助睡眠对机械通气患者谵妄的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(21): 1645-1647.
- [14] 盛孝敏, 甘秀妮, 张传来, 等. 夜间使用眼罩耳塞对 ICU 患者谵妄及睡眠障碍的疗效观察[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(5): 463-465.
- [15] 孙婷, 韩芳, 孙运良, 等. 重症监护病房谵妄患者 24 h 连续睡眠监测及褪黑素动态水平变化的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(10): 726-729.

(收稿日期: 2016-09-26 修回日期: 2016-12-02)