

· 临床研究 ·

3 种药联合盐酸替罗非班治疗急性冠状动脉综合征患者的疗效观察

汪亚芸, 陈曼华

(湖北省武汉市中心医院心内科 430014)

摘要:目的 探讨阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素联合替罗非班治疗急性冠状动脉综合征(ACS)患者的临床疗效和安全性。方法 选择 2008 年 2 月至 2010 年 5 月该院收治的 ACS 患者 120 例,其中观察组 61 例,对照组 59 例。两组患者均用阿司匹林、氯吡格雷相同剂量。观察组在应用盐酸替罗非班期间同时皮下注射低分子肝素,对照组患者则单用低分子肝素。结果 观察组与对照组比较 8 d 内全因死亡、顽固性心肌缺血的发生率明显下降($P < 0.05$)。观察组患者血小板聚集率在给药后明显降低($P < 0.01$)。两组轻度出血比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者的血小板计数与用药前相比稍有下降($P < 0.05$),但数值没有超出正常范围,活化部分凝血时间(APTT)在用药后虽有所升高($P < 0.05$),但未超过正常值的 1 倍以上。结论 在应用阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素的基础上合用盐酸替罗非班治疗 ACS 患者是有效并安全的。

关键词:替罗非班;不稳定心绞痛;急性非 ST 段抬高性心肌梗死

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2527-02

Efficacy of three-drug combination tirofiban hydrochloride on patients with acute coronary syndrome

Wang Yayun, Chen Manhua

(Wuhan Central Hospital, Wuhan, Hubei 430014, China)

Abstract: Objective To study the clinic curative and safety of tirofiban hydrochloride combined with applying aspirin, clopidogrel, low molecular weight heparin(LMWH) on patients with acute coronary syndrome [unstable angina(UA) or non-ST-segment elevation myocardial infarction(NSTEMI)]. **Methods** 120 cases of hospitalized patients with acute coronary syndrome were selected and divided into observation group (61 cases) and control group(59 cases). The two groups took aspirin and clopidogrel of the same dosage besides taking tirofiban hydrochloride, the observation group was injected with hypodermically LMWH. But in control group, only LMWH was given. **Results** All-caused death in 8 days, refractory angina pectoris of observation group and control group were decreased apparently($P < 0.05$). After administration the inhibition of platelets aggregations was evidently decreased in observation group than control group($P < 0.01$). In mild hemorrhage, there was significant difference in two groups($P < 0.05$). In observation group 61 patients' platelet count decreased after being given tirofiban hydrochloride($P < 0.05$), but it's still in normal range. APTT value increased slightly in observation group($P < 0.05$), but not exceeded its two times value of normal. **Conclusion** Combining tirofiban hydrochloride on the base of applying aspirin, clopidogrel, low molecular weight heparin(LMWH) to treat patients with acute coronary syndrome is effective and safe.

Key words: tirofiban hydrochloride; unstable angina(UA); Non-ST-segment elevation myocardial infarction(NSTEMI)

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破溃,继发完全或不完全闭塞性血栓形成病理为基础的一组临床综合征。近年来,人们认识到纤维蛋白原和血小板糖蛋白(GP) II b/III a 受体结合是血小板聚集的最后共同通路^[1]。而盐酸替罗非班是一种特异、高效、高选择性的 GP II b/III a 受体拮抗剂,可用于治疗 ACS,能成功地提高心肌灌注水平,而并未增加大出血的风险^[2]。本研究旨在观察替罗非班治疗 ACS 患者的早期疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2008 年 2 月至 2010 年 5 月住院患者 120 例,随机分为观察组 61 例,男 36 例,女 25 例,年龄 36~78 岁,平均(64.8±11.9)岁;对照组 59 例,男 37 例,女 22 例,年龄 35~80 岁,平均(64.8±14.1)岁。ACS 包括不稳定心绞痛和急性非 ST 段抬高性心肌梗死,症状发作 24 h 内,伴有反复发作的胸痛及典型的心电图 ST-T 段改变或血清酶水平变化。排除标准:1 个月内曾行冠状动脉搭桥术,6 个月内曾进行血管重建术;用药前 48 h 曾经溶栓;具有主动脉夹层动脉瘤的病史和体征;对受试药品中的任何成分过敏;具有抗凝治疗的禁忌证。两组患者的年龄、性别、体质量指数、疼痛开始至本

院开始治疗时间、合并症及合并治疗等两组差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基本特征比较

项目	观察组(n=61)	对照组(n=59)
性别(男/女)	36/25	37/22
年龄(±s,岁)	64.8±11.9	64.8±14.1
体质量指数(±s)	23.1±2.4	24.6±2.8
高血压[n(%)]	28(45.9)	30(50.8)
高脂血症[n(%)]	16(26.2)	18(30.5)
心肌梗死史[n(%)]	7(11.5)	6(10.2)
不稳定性心绞痛[n(%)]	26(42.6)	25(42.4)
非 ST 段抬高性心肌梗死[n(%)]	35(57.4)	34(57.6)

1.2 给药方法 在常规给予硝酸酯类、他汀类药物基础上,所有患者均首剂服用阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg,之后阿司匹林 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d。观察组给予盐酸替罗非班(欣维宁,武汉远大制药集团),首先使用负荷剂量 0.4 μg/

(kg·min)静脉滴注 30 min,之后采用维持剂量 0.1 μg/(kg·min)静脉滴注 2~3 d,给予盐酸替罗非班期间予低分子肝素皮下注射(依诺肝素:每 12 小时 40 mg),连用 2~3 d,停盐酸替罗非班 12 h 后皮下注射低分子肝素继续使用 4~5 d(依诺肝素:每 12 小时 1 mg/kg)。对照组给予低分子肝素皮下注射(依诺肝素:每 12 小时 1 mg/kg),连续使用 8 d。

1.3 观察指标 观察两组给药后 8 d 内全因死亡、顽固性心肌梗死、再发心肌梗死的病例数。5 d 内出血状况,包括严重出血(颅内出血、出血导致循环不稳定,血红蛋白下降 5 g/d,血细胞比容(Hct)降低大于或等于 15%);中度出血(由于药物引起的出血,如咯血、呕血量超过 100 mL/d,黑便、肉眼血尿等);轻度出血(牙龈出血、皮肤淤斑、咳血及呕血量小于 100 mL/d、镜下血尿等)。测定给药前及给药后 6、12、24、48、72 h 血小板计数、活化部分凝血时间(APTT),分别于给药前和给药结束时各检测 1 次血小板聚集率。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 、 χ^2 检验。用 Wilcoxon 秩和检验近似正态法分析两组间出血指标变化。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者终点指标变化见表 2,血小板聚集率见表 3,5 d

内出血状况变化情况见表 4,给药前、后各时间点血小板计数、APTT 的变化见表 5。

表 2 两组患者终点指标变化比较[n(%)]

组别	死亡	顽固性心肌梗死	再发心肌梗死
观察组	1(1.6)*	1(1.6)*	0(0)
对照组	8(13.6)	9(15.3)	3(5.1)

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

表 3 对血小板聚集率的影响($\bar{x} \pm s$)

时间	观察组实测值(n=61)	对照组实测值(n=59)
给药前	54.0±19.6	57.0±20.4
给药结束时	29.1±21.5*	52.1±19.3

*: $P < 0.01$,与给药前比较。

表 4 两组患者出血状况变化情况比较(n)

组别	无出血	轻度出血	中度出血	严重出血
观察组	41	16*	4	0
对照组	50	7	2	0

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

表 5 给药前后血小板计数、APTT 的变化($\bar{x} \pm s$)

检测指标	组别	给药前	给药后 6 h	给药后 12 h	给药后 24 h	给药后 48 h	给药后 72 h
血小板($\times 10^9/L$)	观察组	155.4±33.5	146.1±41.5*	145.6±40.8*	146.7±36.2*	144.1±45.5*	146.4±38.2*
	对照组	147.3±35.4	145.1±37.1	146.1±39.2	143.4±64.1	145.7±40.6	148.3±61.4
APTT(s)	观察组	24.7±2.5	32.6±5.8*	33.1±6.1*	35.9±4.4*	34.1±4.2*	36.5±3.8*
	对照组	25.3±3.9	27.6±5.3	28.1±4.7	29.5±7.2	28.1±8.7	28.5±7.2

*: $P < 0.05$,与给药前比较。

3 讨论

近年来,人们认识到纤维蛋白原和 GP II b/III a 受体结合是血小板聚集的最终共同通路^[1],因此,不论血栓形成的原因如何,血小板的活化、黏附和聚集是动脉血栓形成过程中的关键步骤^[3-4]。盐酸替罗非班是一种非肽类 GP II b/III a 受体的可逆性拮抗药,它可以特异地结合血小板表面受体,阻止纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体的结合,从而阻断血小板的黏附、聚集^[5-8],以减少缺血终点事件的发生。自诞生以来,盐酸替罗非班已被广泛用于治疗 ACS,并取得了良好的治疗效果^[9-12]。Saint-Jacques 和 Harrington^[13]荟萃分析证实,GP II b/III a 受体拮抗剂组发生心肌梗死或死亡的人数较安慰剂组或其他对照组明显降低。因此认为,对早期未接受冠状动脉血管重建术的 ACS 患者,应用 GP II b/III a 受体拮抗剂可使病死率和心肌梗死的发生率降低。本研究结果显示,观察组心肌梗死患者 8 d 内全因死亡、顽固性心肌梗死等终点事件发生率下降 ($P < 0.05$),与国外研究结果一致。而再次心肌梗死发生率,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),这可能与本研究病例数偏少有关。

目前,对 GP II b/III a 受体拮抗剂作用的评价主要采用血小板聚集功能,以抑制率达 80% 左右较为理想^[14-15]。本研究结果显示,观察组患者给药后,血小板聚集率明显降低 ($P < 0.01$),而对照组无明显变化 ($P > 0.05$)。本研究中,两组患者均未出现严重出血,观察组出现的中度出血并未影响患者的血

流动力学,无需输血,且两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组轻度出血发生率增加,但以牙龈出血、皮肤淤斑、镜下血尿为主。停用盐酸替罗非班后,观察组与用药有关的出血均很快消失。本研究结果显示,观察组血小板计数与用药前相比略有下降 ($P < 0.05$),但均在正常范围内,APTT 值虽有所升高 ($P < 0.05$),但并未超出正常值的 1 倍以上。因此,ACS 患者应用盐酸替罗非班是有效并安全的,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] Ferguson JJ, Waly HM, Wilson JM. Fundamentals of coagulation and glycoprotein II b/III a receptor inhibition[J]. Eur Heart J, 1998, 19 Suppl D: S3-9.
 [2] Martinez-Rios MA, Rosas M, Gonzalez H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2004; 93(3): 280-287.
 [3] Kasrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment: The ISAR-REACT2 Randomized Trial[J]. JAMA, 2006, 295: 1531-1538. (下转第 2531 页)

- 501.
- [2] 崔彦魁,王卿峰,张彦杰,等.显微手术治疗脑胶质瘤[J].中华神经外科杂志,2010,15(2):60-61.
- [3] 殷蔚伯,谷铤之.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2002:1019-1021.
- [4] 叶敏,李劲松,龙舟.脑胶质瘤的显微手术治疗[J].中华显微外科杂志,2004,27(1):73-74.
- [5] 张向荣,彭昌孝,袁勇孝,等.心身疾病患者负性情绪与心理防御机制研究[J].健康心理学杂志,2001,9(5):244.
- [6] Combs SE,Steck I,Schulz-Entner D,et al. Long-term outcome of high precision radiotherapy in Patients with brain stem gliomas; results from a difficult-to-treat patient population using fractionated stereotactic radiotherapy[J]. Radiother Oncol,2009,9(1):60-66.
- [7] van den Bent MJ,Afra D,de Witte O,et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22 845 randomised trial[J]. Lancet,2005,366(9490):985-990.
- [8] 王伟民,施冲,李天栋,等.脑功能区胶质瘤的手术策略[J].中华神经外科杂志,2004,20(2):147-150.
- [9] 范亦龙,陈绪珠,戴建平.脑胶质瘤动态变化的形态学观察及其临床意义[J].医学影像学杂志,2010,20(4):453-456.
- [10] 罗家发.情志医学研究的思考[J].安徽中医学院学报,2002,21(2):8.
- [11] 姚宏伟.颅内肿瘤误诊分析及对策[J].中国误诊学杂志,2001,1(6):856-857.
- [12] Stupp R,Hegi ME,Mason WP,et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. Lancet Oncol,2009,10(5):459-466.
- [13] Magalhães A,Godfrey W,Shen Y,et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology[J]. Acad Radiol,2005,12(1):51-57.
- [14] 王振宇,马长城,刘彬,等.枕下后正中切口扩大外侧入路显微手术切除枕大孔区前肿瘤[J].中华神经外科杂志,2005,21(1):42-43.
- [15] Kawashima M,Tanriover N,Rhoton A Jr,et al. Comparison of the far lateral and extreme lateral variants of the atlanto-occipital transarticular approach to anterior extradural lesions of the craniovertebral junction[J]. Neurosurgery,2003,53(3):662-675.

(收稿日期:2011-03-21 修回日期:2011-5-10)

(上接第 2528 页)

- [4] Lavi S,Gruberg L,Kapeliovich M,The impact of GP II b/III a inhibitors during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients[J]. J Invasive Cardiol,2005,17(6):296-299.
- [5] 李瑞建,陈玉国,张运,等.早期应用替罗非班对急诊冠状动脉介入术后心肌微循环再灌注的影响[J].中国新药与临床杂志,2007,26(3):207-211.
- [6] 彭志松,叶飞,陈绍良,等.血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂治疗老年 ACS 的研究[J].实用老年医学,2006,20(5):331-332.
- [7] 龚平,王朝晖,杜林林,等.替罗非班在家兔血栓模型中对血小板聚集的影响[J].中国药理学杂志,2006,41(8):593-596.
- [8] Topol E,Molitemo D,Hermann H,et al. Comparison of two platelet glycoprotein II b/III a inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization[J]. N Eng J Med,2001,344:1888-1894.
- [9] 张利华,王伯良,刘军,等.替罗非班治疗 ACS 介入术后无复流的临床研究[J].中国急救医学,2006,26(8):564-566.
- [10] Montalescot G,Barragan P,Wittenberg O,et al. For the ADMIRAL investigators. Platelet glycoprotein II b/III a inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction[J]. N Eng J Med,2001,21:1895-1903.
- [11] Lee DP,Herity NA,Hiatt BL,et al. Adjunctive platelet glycoprotein II b/III a inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcome: Results of the Tirofiban give in Emergency Room before primary angioplasty(TIGER-PA) pilot trial[J]. Circulation,2003,107:1497-1501.
- [12] 李胜训,党瑜华,黄振文.替罗非班治疗急性冠状动脉综合征临床观察[J].郑州大学学报:医学版,2004,33(3):490-492.
- [13] Saint-Jacques H,Harrington AR. Glucoprotein receptor inhibitors in the management of acute coronary syndroms [J]. Curr Cardiol Rep,2002,4(4):301-312.
- [14] McClellan K,Goa KL. Tirofiban. A review of Its use in acute coronary syndromes[J]. Drugs,1998,56(6):1067-1080.
- [15] Steinhubl SR,Talley DJ,Braden GA,et al. Point-of-care. Measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention. Results of the COLDAU-Assessing Ultegra multicenter study [J]. Circulation,2001,103(21):2528-2535.

(收稿日期:2011-04-26 修回日期:2011-05-28)