

本文引用:赵东晖,范谦,柳景华.替罗非班联合腺苷应用在急性非ST段抬高型心肌梗死患者介入治疗中的有效性和安全性[J].新乡医学院学报,2015,32(4):332-335.

【临床研究】

替罗非班联合腺苷应用在急性非ST段抬高型心肌梗死患者介入治疗中的有效性和安全性

赵东晖, 范 谦, 柳景华

(首都医科大学附属北京安贞医院心内科 北京市心肺血管疾病研究所,北京 100029)

摘要: **目的** 探讨替罗非班联合腺苷在急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者介入治疗中的有效性和安全性。**方法** 选取2011年1月至2013年1月于首都医科大学附属北京安贞医院行介入治疗的急性NSTEMI患者251例,随机分为单药治疗组和联合治疗组。其中单药治疗组120例,术中给予替罗非班治疗;联合治疗组131例,术中给予替罗非班联合腺苷治疗。分析并比较2组患者手术前后心肌梗死溶栓治疗(TIMI)和TIMI心肌组织灌注分级(TMPG)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平、血小板聚集率(PAR)、出血情况及随访不良心脏事件(MACE)发生情况。**结果** 术后联合治疗组TIMI 3级和TMPG 3级的患者比例均显著高于单药治疗组($P < 0.05$)。术前及术后24、72 h 2组患者CK-MB水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者术后7 d出血发生率,48 h PAR和30 d MACE发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后6个月MACE发生率联合治疗组显著低于单药治疗组($P < 0.05$)。**结论** 与单用替罗非班相比,替罗非班联合腺苷可明显提高急性NSTEMI患者介入治疗的疗效,且安全性方面与前者无明显差异。

关键词: 急性非ST段抬高型心肌梗死;介入治疗;替罗非班;腺苷

中图分类号: R542.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)04-0332-04

Safety and efficacy of tirofiban combined with adenosine during interventional therapy in patients with acute non-ST elevation myocardial infarction

ZHAO Dong-hui, FAN Qian, LIU Jing-hua

(Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University Beijing Institute of Cardio Vascular Disease, Beijing 100029)

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of tirofiban combined with adenosine during interventional therapy in patients with acute non-ST elevation myocardial infarction(NSTEMI). **Methods** A total of 251 acute NSTEMI patients who accepted interventional therapy in Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University during January 2011 to January 2013 were chosen and divided into single treatment group and combined treatment group. There were 120 cases in single treatment group who were given tirofiban during interventional therapy, while 131 cases in combined treatment group who were given tirofiban and adenosine. The grading of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) and TIMI myocardial perfusion grade (TMPG), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) level before and after treatment, the platelet aggregation rate (PAR), the bleeding condition and the incidence of main adverse cardiac events (MACE) between the two groups were compared and analyzed. **Results** The proportions of TIMI grade 3 and TMPG grade 3 in combined treatment group were significantly higher than those in single treatment group after operation ($P < 0.05$). The differences of CK-MB before operation and 24, 72 h after operation between the two groups were not significant ($P > 0.05$). The bleeding incidence in seven days, PAR in 48 h and MACE incidence in 30 d between the two groups had no significant difference ($P > 0.05$). While the MACE incidence in six months in combined treatment group was significantly lower than that in single treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with tirofiban single treatment, tirofiban combined with adenosine can obviously increase the efficacy of interventional therapy in acute NSTEMI patients, and the safety has no significant difference.

Key words: non-ST segment elevation acute myocardial infarction; interventional therapy; tirofiban; adenosine

心血管疾病因其发病率和病死率均较高,已成为危害人类健康的主要疾病,其中冠状动脉病变所致急性心肌梗死是中老年心血管疾病患者的常见死

因^[1]。临床通常将急性心肌梗死分为ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)和非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)。目前,对

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.04.012

收稿日期:2014-05-26

作者简介:赵东晖(1971-),男,辽宁锦州人,硕士,副主任医师,研究方向:冠状动脉硬化性心脏病的介入治疗。

于STEMI的治疗研究较多^[2-3],因此,本研究重点关注NSTEMI,其治疗基本原则为抗凝、抗血栓及恢复冠状动脉血运。对于急性NSTEMI患者,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)通常为其首选治疗方法^[4]。替罗非班是一种短效、高选择性的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,因其能够有效抑制血小板聚集和血栓形成,恢复冠状动脉血流动力学的稳定,故在临床上得到广泛应用,目前主要用于急诊PCI术中^[5-6]。近年来有文献报道PCI术中冠状动脉内注射高剂量的腺苷能够快速恢复冠状动脉血流,减少心肌梗死面积,提高PCI术的疗效^[7]。然而腺苷在PCI术中应用的安全性仍不十分明确,故其在临床上的应用仍然较少。因此,本研究旨在对急性NSTEMI患者急诊PCI术中应用替罗非班联合高剂量腺苷治疗效果进行观察,并与单独应用替罗非班进行比较,分析其有效性和安全性,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用单中心、前瞻性随机对照研究,选择2011年1月至2013年1月在首都医科大学附属北京安贞医院急诊行PCI的急性NSTEMI患者251例为研究对象。入选标准(同时满足以下各项):(1)NSTEMI诊断符合《内科学》第7版NSTEMI诊断标准^[8]; (2)20岁<患者年龄<80岁; (3)危险分层显示需急诊PCI手术者^[7-8]; (4)依从性良好且能配合随访者; (5)患者术前签署知情同意书。排除标准: (1)抗凝、抗血小板治疗存在禁忌证患者; (2)既往进行过冠状动脉旁路移植手术患者; (3)血小板减少症患者。符合以上标准的251例患者随机分为单药治疗组(术中给予替罗非班)和联合治疗组(术中给予替罗非班与腺苷)。2组患者年龄、性别、白细胞计数、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟者比例、饮酒者比例、既往史(脑卒中、高血压及糖尿病)、病变血管数目、心脏Killip分级和出现症状至PCI术时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

1.2 药物治疗和PCI术 急诊PCI术前,患者均接受阿司匹林(太原卫星制药有限公司,国药准字H14020442),首剂量300 mg,后改用100 mg,每日1次,口服,氯吡格雷(杭州赛诺菲制药有限公司,国药准字H20056410),首次剂量300 mg,之后改用75 mg,每日1次,口服。术中采用肝素抗凝[40~70 U·kg⁻¹,激活凝血时间(activated clotting time, ACT)>200 s],2组患者均给予替罗非班(药品名:盐酸替罗非班,山东鲁南贝特制药有限公司,国药准

字H20090225)10 μg·kg⁻¹静脉推注3 min后,按0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹连续静脉滴注48 h。联合治疗组除上述治疗方法外,给予腺苷(沈阳光大制药有限公司,生产批号04111701)40 μg并用生理盐水稀释至20 mL,分2次进行静脉推注,每次10 mL,分别在推注替罗非班后和支架植入后进行,每次推注时间为1 min。术后根据患者临床特点给予低分子肝素、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin Ⅱ receptor inhibitor, ACEI/ARB)、β受体阻滞剂、他汀类等药物。入院24 h内,患者接受PCI,血管造影结果[首次心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)和末次TIMI]由2位经验丰富且不了解患者分组情况的主任医师进行评价,并进行TIMI心肌组织灌注分级(TIMI myocardial perfusion grade, TMPG)评分。

表1 2组患者一般资料比较
Tab.1 Comparison of the general data of patients between the two groups

项目	单药治疗组 (n=120)	联合治疗组 (n=131)	χ ² /t/Z	P
年龄/岁	53.4±2.0	54.1±3.2	0.898	0.198
性别/例				
男	62	71	1.178	0.309
女	58	60		
白细胞计数/(×10 ⁹ L ⁻¹)	9.7±1.8	10.3±1.1	0.851	0.190
BMI/(kg·m ⁻²)	23.4±2.9	23.9±2.5	0.676	0.250
吸烟/例(%)	12(10.0)	69(52.7)	0.013	0.911
饮酒/例(%)	23(19.2)	87(66.4)	0.004	0.948
脑卒中/例(%)	8(6.7)	12(9.2)	0.334	0.640
高血压/例(%)	32(26.7)	35(26.7)	0.000	0.992
糖尿病/例(%)	21(17.5)	23(17.6)	0.000	0.990
病变血管数目/例(%)				
单支病变	80(66.7)	93(71.0)	0.547	0.459
双支病变	31(25.8)	27(20.6)		
三支病变	9(7.5)	11(8.4)		
Killip分级/例(%)				
1级	110(91.7)	121(92.4)	0.041	0.815
2级	8(6.7)	8(6.1)		
3级	2(1.6)	3(2.3)		
症状出现至PCI术时间/min	99.7±1.8	99.3±2.4	1.487	0.070

1.3 观察指标 (1)比较2组患者PCI术前和术后即刻TIMI分级; (2)分别在入院时和PCI术后24、72 h测量肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme, CK-MB)水平; (3)超声心动图观察术后1周左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF); (4)随访术后30、180 d内不良心脏事件(main adverse cardiac events, MACE)发生情况,其定义为任何原因导致的死亡、新出现的心肌梗死、病变血管发生重构以及由于各种原因再次行介入手术; (5)观察出血情况(皮肤黏膜和内脏出血,如胃

肠道出血、肉眼血尿、颅内出血等);(6) 术后 48 h 检测血小板聚集率 (platelet aggregation rate, PAR)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件处理数据, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验或方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠状动脉灌注情况分析 结果见表 2。PCI 术前 TIMI 血流分级 2 组患者间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后 2 组间 TIMI 1 级和 TIMI 2 级的患者比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), TIMI 3 级的患者比例联合治疗组显著高于单药治疗组 ($P < 0.05$)。术后 TMPG 评分显示 2 组间 TMPG 1 级和 TMPG 2 级患者比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而联合治疗组 TMPG 3 级患者比例显

表 2 2 组患者冠状动脉灌注情况比较

Tab.2 Comparison of indexes of coronary perfusion between the two groups												例 (%)
组别	n	术前 TIMI				术后即刻 TIMI				术后 TMPG		
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	1 级	2 级	3 级
单药治疗组	120	64(53.3)	40(33.3)	16(13.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.5)	18(15.0)	99(82.5)	3(2.5)	19(15.8)	98(81.6)
联合治疗组	131	84(64.1)	44(33.6)	19(14.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	10(7.6)	120(91.6) ^a	0(0.0)	13(9.9)	118(90.1) ^b

注: 与单药治疗组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 。

表 3 2 组患者 CK-MB、术后 PAR 和 LVEF、术后出血情况及临床事件随访结果比较

Tab. 3 Comparison of CK-MB, PAR, LVEF and the bleeding condition, the result of clinical follow up after operation between the patients of the two groups

项目	单药治疗组 (n = 120)	联合治疗组 (n = 131)	χ^2/t	P
CK-MB/(U · L ⁻¹)				
术前	182.3 ± 66.8	180.4 ± 66.2	1.034	0.478
术后 24 h	119.7 ± 31.8	121.7 ± 29.8	1.178	0.309
术后 72 h	49.7 ± 7.1	29.7 ± 5.6	0.851	0.190
术后 48 h PAR/%	22.7 ± 2.1	22.3 ± 2.9	1.241	0.107
术后 7 d LVEF/%	52.7 ± 5.8	53.4 ± 5.1	-1.017	0.155
术后 30 d 内出血情况/例(%)				
皮肤黏膜出血	11(9.2)	13(9.9)	0.041	0.838
内脏出血	2(1.7)	3(2.3)	0.124	0.724
术后 30 d 内临床事件/例(%)				
MACE	7(5.8)	2(1.5)	3.360	0.066
死亡	0(0.0)	0(0.0)		
新发心肌梗死	6(4.2)	1(0.8)	4.146	0.041
病变血管发生重构	2(1.7)	1(0.8)	0.432	0.510
再次介入手术	0(0.0)	0(0.0)		
术后 180 d 内临床事件/例(%)				
MACE	16(13.3)	6(4.6)	6.000	0.014
死亡	0(0.0)	0(0.0)		
新发心肌梗死	10(8.3)	3(2.3)	4.657	0.030
病变血管发生重构	4(3.3)	2(1.5)	0.876	0.349
再次介入手术	2(1.7)	1(0.8)	0.432	0.510

著高于单药治疗组 ($P < 0.01$)。

2.2 2 组患者 CK-MB、术后 PAR 和 LVEF、术后出血情况及临床事件随访结果比较 结果见表 3。

2 组患者 PCI 术前及术后 24、72 h CK-MB 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者术后 48 h PAR 以及术后 7 d LVEF 虽有差异, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 30 d 总 MACE 发生率 2 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但联合治疗组患者新发心肌梗死率显著低于单药治疗组 ($P < 0.05$)。术后 30 d 2 组患者皮肤黏膜和内脏出血发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 6 个月, 联合治疗组患者总 MACE 发生率显著低于单药治疗组 ($P < 0.05$), 联合治疗组患者新发心肌梗死率以及病变血管的心肌重构率均显著低于单药治疗组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

阿司匹林和华法林是临床常用和有效的抗凝溶栓药, 但其在改善 NSTEMI 患者预后方面仍不理想^[8]。据相关文献报道, PCI 术中应用阿司匹林和华法林, 术后患者再发血栓的风险依然高达 10%, 即使无血栓形成, 患者术后冠状动脉的血流动力学状态并不十分理想, 常出现无回流现象, 且术后 MACE 的发生率亦较高^[9]。故寻找可应用于 PCI 术中有效且安全性高的抗凝溶栓药物对临床心肌梗死治疗的意义重大。替罗非班是目前临床上起效快、选择性高的血小板聚集抑制剂, 腺苷有强大的扩血管作用及抗炎作用^[10], 二者在临床 PCI 术中应用的有效性已得到肯定^[7], 但其安全性及二者联合应用的有效性和安全性仍不十分清楚。本研究比较了替罗非班联合腺苷和单用替罗非班在急性 NSTEMI 患者的 PCI 术中的有效性和安全性, 为临床应用提供参考依据。

本研究结果显示, 术中单用替罗非班和联合腺苷应用均有较好的疗效, 术后冠状动脉再通率 (TIMI 2 级和 3 级) 分别达 97.5% 和 99.2%。2 组患者术后 CK-MB 水平均显著低于术前, 且组间比较差异无统计学意义, 但联合治疗组 TIMI 3 级患者比例显著高于单药治疗组。血管无复流的原因包括远端血栓栓

塞、缺血性损伤和再灌注损伤等。替罗非班本质为可逆性非肽类血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂,其主要作用于血栓形成通路中的关键环节 GP II b/ III a 受体,从而可有效阻断血栓形成^[10]。腺苷的具体作用机制尚不十分清楚,但目前有研究证明其可抑制细胞内钙离子信号通路,调节血管平滑肌的收缩性,起强大的扩血管作用,可有效改善冠状动脉缺血状态,亦可缓解冠状动脉因缺血-再灌注引起的损伤^[11],此结果亦与 Sabbah 等^[12]研究显示冠状动脉内使用腺苷能够减小心肌梗死面积相同。二者联用可显著提高术后完全再通率(MITI 3 级)。

本研究结果还显示,2 组患者术后皮肤黏膜出血率均较高(>9.0%),可能与替罗非班和腺苷较好的抗凝作用及药物术后代谢衰减有关;但内脏出血率均小于 3.0%,故相对而言还是较为安全的药物。单用替罗非班和替罗非班联合腺苷应用,二者术后并发症及 MACE 发生率均较低,有较好的安全性,可能与二者较快的代谢速率有关。替罗非班的半衰期<2 h,而腺苷的半衰期短至 10 s 以内,故临床应用时常注射较高剂量的腺苷^[4]。Wang 等^[13]研究显示,动脉内给予高剂量的腺苷不但能够改善冠状动脉的血流动力学,缩小梗死范围,还能减少 PCI 术后患者 MACE 的发生^[14-15]。本研究结果显示 2 组患者术后并发症与 MACE 发生率比较差异均无统计学意义,但本研究样本量相对较少,来源单一,追踪时间较短,入选对象的年龄范围较大,其生活事件对预后亦可能有较大影响,以上因素均可能影响 2 种治疗方法的安全性。

综上所述,与单用替罗非班比较,替罗非班联合腺苷可显著提高 PCI 术后冠状动脉再通率。二者的主要不良反应为术后皮肤黏膜出血,为相对较为安全的术中用药。二者的术后并发症及 MACE 发生率差异不明显,但其安全性的比较和评价仍需扩大样本量进一步研究。

参考文献:

[1] 刘辉,袁宇,张永春,等. 青壮年冠心病患者的危险因素及临床特点[J]. 新乡医学院学报,2011,28(3):343-345.

[2] Desch S,Wöhrle J,Hambrecht R,et al. Intracoronary versus intravenous abciximab bolus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction1-year results of the randomized AIDA STEMI trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,62(13):1214-1215.

[3] 王健,颜红兵,郑斌,等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗后非梗死相关动脉病变进展的临床研究[J]. 新乡医学院学报,2011,28(3):317-319.

[4] Mohr F W,Morice M C,Kappetein A P,et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in pa-

tients with three-vessel disease and left main coronary disease;5-year follow-up of the randomised,clinical SYNTAX trial[J]. *Lancet*,2013,381(9867):629-638.

[5] Berger P B,Janzen M C,Manoukian S V. CRT-33 peri-procedural CK-MB levels in percutaneous coronary intervention with high-dose bolus tirofiban vs. abciximab plus either unfractionated heparin or bivalirudin;an analysis from TENACITY[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2013,6(2/3):S11.

[6] Jia Z,Guo M,Zhang Y Q,et al. Short-term effect of upstream administration in comparison to deferred injection of tirofiban on patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Inter Cardiovasc*,2013,26(4):332-339.

[7] Niccoli G,Rigattieri S,De Vita M R,et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside afterthrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascularobstruction in acute myocardial infarction;the REOPEN-AMI study(intracoronary nitroprusside versus adenosine in acute myocardial infarction) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2013,6(6):580-589.

[8] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版,北京:人民卫生出版社,2008:722-724.

[9] Souza C F,Mehran R,Kirtane A J,et al. Safety and efficacy of bivalirudin monotherapy in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction undergoing PCI: results from the ACUTY study[J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,62(18/S1):B85-B86.

[10] Sanborn T A,Mehran R,Genereux P,et al. Reduced bleeding complications and increased event-free survival with femoral vascular closure device use and bivalirudin in STEMI patients undergoing primary angioplasty in the HORIZONS-AMI trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,62(18/S1):B95.

[11] Chorzempa A,Tamis J,Simon C,et al. Safety and feasibility of intra-arterial bivalirudin bolus administration during primary angioplasty[J]. *Coron Artery Dis*,2013,24(5):419-421.

[12] Sabbah H N,Gupta R C,Kohli S,et al. Chronic therapy with a partial adenosine A1-receptor agonist improves left ventricular function and remodeling in dogs with advanced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*,2013,6(3):563-571.

[13] Wang M,Gupta R C,Rastogi S,et al. Acute intravenous infusion of an adenosine regulating agent improves left ventricular function in dogs with advanced heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2013,27(6):489-498.

[14] Hansen B J,Csepe T A,Kalyanasundaram A,et al. Leading reentry circuit(s) in the right atrial free wall underlies adenosine-induced atrial fibrillation in coronary perfused human hearts[J]. *Heart Rhythm*,2013,10(11):1745.

[15] López-Palop R,Carrillo P,Frutos A,et al. Comparison of effectiveness of high-dose intracoronary adenosine versus intravenous administration on the assessment of fractional flow reserve in patients with coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*,2013,111(9):1277-1283.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)