

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.011

替罗非班联合瑞替普酶在 ST 段抬高性急性心肌梗死中的疗效观察

戴树人, 李芝峰[△], 廖荣宏, 李晓丽, 高崇瀚, 杨爽, 陈紫君

(重庆医科大学附属永川医院心内科 402160)

摘要:目的 观察常规剂量替罗非班联合半剂量瑞替普酶在 ST 段抬高性急性心肌梗死中的溶栓效果与安全性。方法 选取 2011 年 1 月至 2013 年 3 月于该院进行治疗的 60 例 ST 段抬高性急性心肌梗死患者,分为瑞替普酶组(对照组, $n=32$)和替罗非班联合瑞替普酶组(观察组, $n=28$),比较两组患者不同时间的梗死相关血管再通率、并发症发生率。结果 观察组不同时间梗死相关血管再通率均高于对照组($P<0.05$),两组并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 常规剂量替罗非班联合半剂量瑞替普酶在 ST 段抬高性急性心肌梗死中的溶栓效果较佳,且不增加并发症发生率。

关键词:替罗非班;瑞替普酶;ST 段抬高性急性心肌梗死;溶栓;并发症

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)21-2720-02

Effect of tirofiban combined with reteplase in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction

Dai Shuren, Li Zhifeng[△], Liao Ronghong, Li Xiaoli, Gao Chonghan, Yang Shuang, Chen Zijun

(Department of Cardiology, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: **Objective** To study the thrombolysis effect and safety of tirofiban combined with half dose reteplase in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. **Methods** 60 patients with ST segment elevation acute myocardial infarction in our hospital from January 2011 to March 2013 were selected as research object, and they were divided into reteplase group (control group, $n=32$) and tirofiban combined with reteplase group (observation group, $n=28$), then the recanalization rate of infarct-related artery at different time and incidence of complications were compared. **Results** The recanalization rate of infarct-related artery of observation group at different time were all higher than those of control group ($P<0.05$), while incidence of complications of two groups had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The thrombolysis effect of tirofiban combined with half dose reteplase in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction is better, and it does not increase the incidence of complications.

Key words: tirofiban; reteplase; ST segment elevation acute myocardial infarction; thrombolysis; complication

ST 段抬高性急性心肌梗死的治疗应及早进行,以尽早血运重建、开通血管,减少并发症,改善预后。血运重建的方法有溶栓治疗、急诊冠状动脉介入治疗和冠状动脉搭桥手术^[1-2],有些患者拒绝急诊冠状动脉介入治疗,选择溶栓治疗。瑞替普酶是临床中用于溶栓且效果较佳的一类药物,替罗非班是抗血小板聚集的 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂,已广泛应用于急性冠状动脉综合征患者,二者常规剂量联用则出血风险增加^[3-4]。本文就半剂量瑞替普酶联合常规剂量替罗非班在 ST 段抬高性急性心肌梗死中的治疗效果与安全性进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 3 月于本院进行治疗的 60 例 ST 段抬高性急性心肌梗死患者(有溶栓适应证、无溶栓禁忌证,拒绝行急诊冠状动脉介入治疗和冠状动脉搭桥手术,选择溶栓治疗且接受本研究),分为瑞替普酶组(对照组)和替罗非班联合瑞替普酶组(观察组)。对照组:32 例,男 20 例,女 12 例;年龄 39~71 岁,平均(58.4±6.5)岁;发病至溶栓时间 1.0~11.8 h,平均(4.6±0.6)h;前壁梗死 6 例,前间壁梗死 7 例,下壁梗死 10 例,下壁合并右室梗死 4 例,高侧壁梗死 5 例。观察组:28 例,男 19 例,女 9 例;年龄 42~72 岁,平均(59.1±6.8)岁;发病至溶栓时间 2.0~10.9 h,平均(5.1±0.4)h;前壁梗死 5 例,前间壁梗死 6 例,下壁梗死 11 例,下壁合并右室梗死 3 例,高侧壁梗死 3 例。两组患者性别、年龄、发

病至溶栓时间及梗死部位构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组以瑞替普酶 10 U 进行静脉注射(5~10 mL 生理盐水稀释),然后于 30 min 后再次以 10 U 静脉注射(5~10 mL 生理盐水稀释)。观察组以瑞替普酶 10 U 进行静脉注射(5~10 mL 生理盐水稀释),另给予替罗非班以 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉滴注 30 min,然后以 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉滴注维持 48 h。所有入选患者均于发病 10 d 后行冠状动脉造影检查,必要时行支架植入(病变适合支架植入时)。然后比较两组患者不同时间梗死相关血管再通率、并发症发生率。

1.3 评价标准

1.3.1 疗效评估 溶栓开始后 60~180 min 内监测临床症状、心电图 ST 段抬高和心律变化。

1.3.2 血管再通的间接判定指标 (1)60~90 min 内抬高的 ST 段至少回落 50%;(2)肌钙蛋白 T(I)峰值提前至发病 12 h 内,肌酸激酶同工酶峰提前到 14 h 内;(3)2 h 内胸痛症状明显缓解;(4)治疗后的 2~3 h 内出现再灌注心律失常,如加速性室性自主心律、房室传导阻滞或束支传导阻滞突然改善或消失,或者下壁心肌梗死患者出现一过性窦性心动过缓、窦房传导阻滞或不伴低血压。

1.3.3 冠状动脉造影判断标准 TIMI 血流 2~3 级表示梗死

相关血管再通,即溶栓成功;TIMI 血流 0~1 级表示梗死相关血管未再通,即溶栓失败。

1.3.4 并发症发生率 观察颅内出血、牙龈出血、消化道出血(便血)、泌尿道出血(血尿)和皮肤淤斑的发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者溶栓效果比较 观察组溶栓治疗后 30、60、90、120 min 的梗死相关血管再通率均高于对照组相应时间($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者的并发症发生率比较 溶栓治疗后,观察组并发症发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者溶栓效果比较

组别	n	溶栓后时间 (min)	血管再通 [n(%)]	血管未再通 [n(%)]
对照组	32	30	4(12.5)	28(77.5)
		60	13(40.6)	19(59.4)
		90	18(56.3)	14(43.7)
		120	22(68.8)	10(31.2)
观察组	28	30	6(21.4)	22(78.6)
		60	16(57.1)	12(42.9)
		90	19(67.8)	9(32.2)
		120	21(75.0)	7(25.0)

表 2 两组患者的并发症发生率比较[n(%)]

组别	n	颅内出血	牙龈出血	消化道出血	泌尿道出血	皮肤淤斑	合计
对照组	32	0(0.0)	3(9.4)	1(3.1)	0(0.0)	1(3.1)	5(15.6)
观察组	28	0(0.0)	2(7.1)	1(3.6)	0(0.0)	1(3.6)	4(14.3)

3 讨 论

瑞替普酶通过水解纤溶酶原肽链上第 560 位(精氨酸)和第 561 位(缬氨酸)之间的肽链,使无活性的纤溶酶原转化为有活性的纤溶酶,后者使不溶性成网状的纤维蛋白单体转变为可溶性的纤维蛋白降解产物,从而发挥溶栓作用。除溶解纤维蛋白外,纤溶酶还可使纤维蛋白原及凝血因子 V 和 VIII 降解^[5-6]。瑞替普酶的溶栓效果已经得到较多临床研究的证实^[7-9]。替罗非班是一种非肽类血小板受体 GP II b/III a 拮抗剂,它能够与该受体结合,竞争性阻断纤维蛋白原及血管性血友病因子(vWF)与血小板受体的结合,阻止血小板聚集、黏附等活化反应,有效地抑制血小板介导的血栓形成并延长出血时间^[10-11]。它对各种因素诱发的血小板聚集都有抑制作用,对急性冠状动脉综合征(不稳定型心绞痛、心肌梗死)和行冠状动脉内介入治疗的患者均有抑制血小板聚集的作用,且抑制作用与剂量相关,持续静脉滴注可使血栓不易形成^[12-15]。其对血小板聚集的抑制是可逆的。

本研究对瑞替普酶联合替罗非班在 ST 段抬高急性心肌梗死中的溶栓效果与安全性进行观察,发现二者联用的溶栓效果明显优于单用瑞替普酶,表现为溶栓治疗 30、60、90、120 min 的梗死相关血管再通率均明显增高,其可能原因是二者联用时从不同的药理机制作用于血栓,其溶栓效果优于单一药物。而两种治疗方案的并发症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),其可能原因是联用替罗非班可能增加出血风险,但减少了瑞替普酶的剂量却降低了出血风险。

综上所述,瑞替普酶联合替罗非班在 ST 段抬高急性心肌梗死中的溶栓效果较好,安全性与常规溶栓方法相当,但有待更大样本量的临床研究。

参考文献:

[1] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J,

2012,33(20):2569-2619.

[2] American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(4):e78-140.

[3] 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗中国专家共识组. 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识(修订版)[J]. 中华内科杂志, 2008,47(2):170-173.

[4] Ottani F, Bresciani B, La Vecchia L, et al. Combination therapy for acute myocardial infarction with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and fibrinolysis[J]. Ital Heart J Suppl, 2002,3(5):544-554.

[5] 杨世杰. 药理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 267.

[6] 陈新谦, 金有豫, 汤光, 等. 新编药理学[M]. 17 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:542.

[7] Kunadian V, Gibson CM. Thrombolytics and myocardial infarction[J]. Cardiovasc Ther, 2012,30(2):e81-88.

[8] Zoni A, Knoll P, Gherli T. Microvascular obstruction after successful fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Comparison of reteplase vs reteplase + abciximab: A cardiovascular magnetic resonance study[J]. Heart Int, 2006,2(1):54.

[9] 刘裕忠, 鄢飞奔, 夏子荣, 等. 瑞替普酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死临床疗效观察[J]. 中国医药, 2013,8(3): 412.

[10] 徐浩. 临床用药须知[M]. 天津:天津电子出版社, 2005: 760-765.

[11] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. (下转第 2724 页)

及时判断治疗效果,又不影响治疗的方式极为重要。CEUS 已用于临床肿瘤诊断及局部治疗后随访评价治疗效果^[11-13],但将 CEUS 用于 HIFU 治疗过程中实时评价消融效果的报道不多。

在 HIFU 消融过程中引入 CEUS 实时评价,有助于准确评价消融程度,提高 HIFU 消融的准确性。术前 CEUS 的使用,可以帮助明确病灶的范围,明确与子宫内膜和子宫边界的关系,为制定治疗计划提供依据;术中的使用可明确消融范围是否达到治疗目的,对于治疗中未出现团块状灰度变化的病例尤其重要。本研究中 15 例(22.4%)患者第一次结束治疗后行 CEUS,消融欠满意,继续治疗,保证了最终治疗的有效性;术后 CEUS 的使用保证了治疗的有效性,为患者后期临床症状的改善提供保障,本研究所有患者均达到了有效消融的目的。

由于在 CEUS 检查时使用超声微泡造影剂声诺维,而微泡在组织内不具有靶向性,选择好的治疗时机非常重要。HIFU 治疗在静脉注射声诺维 8~10 min,待绝大部分声诺维从声通道内及靶区组织中排出后才开始检查,保证了声通道正常组织的安全性。本研究患者术中出现骶尾部痛、治疗区痛、皮肤烫的比例与早期超声消融治疗子宫肌瘤等报道一致^[14-15],这些不良反应均为超声消融常见的不良反应,与超声微泡造影剂的使用无关。本研究中无 1 例发生并发症,表明在 HIFU 消融治疗子宫肌瘤病时行 CEUS 检查实时评价消融效果是安全的。

综上所述,CEUS 检查可以安全用在 HIFU 消融治疗子宫肌瘤病过程中实时评价治疗效果。对于治疗过程中出现团块状灰度变化的病灶,CEUS 可帮助确定已治疗的范围;对于未见团块状灰度变化的病灶,CEUS 可实时评价消融程度及效果。

参考文献:

- [1] 姜红叶,姚书忠,陈淑琴,等. 子宫腺肌症病灶切除术治疗子宫腺肌症 59 例临床分析[J]. 腹腔镜外科杂志,2011,16(10):788-790.
- [2] 王毅堂,徐惟,吴珂. 子宫腺肌症介入治疗 128 例临床分析[J]. 当代医学,2009,15(11):154-155.
- [3] Farquhar C, Brosens. Medical and surgical management of adenomyosis[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2006,20(4):603-616.
- [4] Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium

from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas[J]. Fertil Steril, 2004,79 Suppl 1:735-742.

- [5] Zhou M, Chen JY, Tang LD, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center[J]. Fertil Steril, 2011(3),900-905.
- [6] Fan TY, Zhang L, Chen W, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis[J]. Eur J Radiol, 2012,81(11):3624-3630.
- [7] Dong X, Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010,22:326-330.
- [8] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010,195(3):245-252.
- [9] 唐波,孙琰,冯蕾,等. 声诺维使用中的不良反应分析及安全管理讨论[J]. 临床超声医学杂志,2013,4(15):261-269.
- [10] 张昕. 声诺维声诺维致速发型变态反应 1 例[J]. 人民军医,2012,55(11):1149.
- [11] Moschouris H, Malagari K, Kornezos I, et al. Unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography during hepatic transarterial embolization and chemoembolization with drug-eluting beads[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010,33(6):1215-1222.
- [12] Solbiati L, Tonolini M, Cova L, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions[J]. Eur Radiol, 2001,11(Suppl 3):E15-26.
- [13] Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, et al. Hepatocellular cancer response to radiofrequency tumor ablation: contrast-enhanced ultrasound[J]. Abdom Imaging, 2008,33(5):501-511.
- [14] 鄢丽梅,何佳,黄国华,等. 高强度聚焦超声消融治疗子宫后位肌瘤的临床研究[J]. 中国超声医学杂志,2012,28(1):72-74.
- [15] 杨武威,祝宝让,李静,等. 超声消融治疗子宫肌瘤的近期并发症及其影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2010,45(12):913-915.

(收稿日期:2014-02-16 修回日期:2014-03-21)

(上接第 2721 页)

北京:人民卫生出版社,2009:1704.

- [12] 高燕霞,李毅,于学忠,等. 药物洗脱支架置入术后非急性血栓预防的临床研究[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(5):285-289.
- [13] Diaz JF, Cardenal R, Gomez-Manchero A, et al. Safety and efficiency of tirofiban as adjunctive therapy for patients with ST-elevation myocardial infarction: a comparison versus placebo and abciximab[J]. Cardiovasc Hematol A-

gents Med Chem, 2011,9(3):147-153.

- [14] 姜玉蓉,曾秋棠,杨俊,等. 替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死非介入治疗中的应用[J]. 临床心血管病杂志,2010,26(5):356-359.
- [15] 李卫东,张国辉,鲍中华,等. 替罗非班在急性心肌梗死介入治疗中的应用[J]. 江苏大学学报:医学版,2009,19(1):62-66.

(收稿日期:2014-02-20 修回日期:2014-04-09)