

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.17.011

比伐芦定联合替罗非班用于急性心肌梗死急诊 PCI 术的疗效及出血风险评估*

曾 敬, 张小群, 温春兰, 杨小利[△]

(中国人民解放军陆军军医大学附属大坪医院心血管内科·重庆市心血管病研究所, 重庆 400042)

摘要:目的 观察比伐芦定联合替罗非班用于急性心肌梗死急诊经皮冠状介入术(PCI)术中及术后的疗效及出血风险。方法 回顾性分析收治的急性心肌梗死并行急诊 PCI 术患者 81 例的临床资料,根据 PCI 术中及术后选用的抗凝方案不同分为 A 组(41 例)与 B 组(40 例),A 组术中及术后只给予比伐芦定抗凝,B 组术中及术后均给予比伐芦定+替罗非班抗凝,两组术后均给予替格瑞洛 90 mg(每日 2 次)、阿司匹林 100 mg(每日 1 次)的双联抗血小板治疗。结果 B 组的术后心肌梗死溶栓治疗血流分级(TIMI)3 级血流占比(82.50%)较用药前(17.50%)明显增加($P < 0.05$);两组 72 h 内出血事件比较无明显差异($P > 0.05$)。结论 与使用比伐芦定相比,比伐芦定联合替罗非班用于 PCI 术中及术后能有效改善 TIMI,提高手术成功率,且不增加出血风险。

关键词:急性心肌梗死;经皮冠状介入治疗;比伐芦定;替罗非班;出血风险

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)17-0040-03

Effect and Bleeding Risk Assessment of Bivalirudin Combined with Tirofiban Used in Emergency Percutaneous Coronary Intervention for Patients with Acute Myocardial Infarction

Zeng Jing, Zhang Xiaoqun, Wen Chunlan, Yang Xiaoli

(Department of Cardiology, Daping Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing Institute of Cardiovascular Diseases, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To observe the clinical effect and bleeding risk of bivalirudin combined with tirofiban in patients with acute myocardial infarction(AMI) during and after the emergency percutaneous coronary intervention(PCI) operation. **Methods** The clinical data of 81 patients with AMI undergoing emergency PCI operation were analyzed retrospectively. According to the anticoagulant regimen selected during and after PCI, the patients were divided into group A(41 cases) and group B(40 cases). The group A only received bivalirudin for anticoagulation during and after the operation, and group B received bivalirudin combined with tirofiban during and after the operation. All patients were treated with dual antiplatelet therapy of 90 mg ticagrelor(twice a day) and 100 mg aspirin(once a day) after operation. **Results** The proportion of thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) 3 in group B was 82.50%, which was significantly higher than 17.50% before treatment($P < 0.05$). There was no significant difference in bleeding events between the two groups within 72 h($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with the bivalirudin, the bivalirudin combined with tirofiban used during and after PCI can effectively improve TIMI, improve the success rate of operation without increasing the risk of bleeding.

Key words: acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; bivalirudin; tirofiban; risk of bleeding

急性心肌梗死(AMI)是指冠状动脉(简称冠脉)急性闭塞所致的相应心肌缺血、损伤、坏死,常会引发心律失常、休克、心力衰竭等并危及生命。急诊行经皮冠状介入术(PCI)是治疗急性心肌梗死快速有效的方法,已成为众多指南的首选推荐^[1]。抗凝和抗血小板是急性心肌梗死药物治疗的基石,特别是急诊 PCI 术中的抗凝治疗。近年来,新型抗凝药物比伐芦定在急诊 PCI 中的疗效得到了大量的研究证实^[2]。比伐芦定为凝血酶直接抑制剂,能快速、特异、可逆地与凝血酶直接结合,抗凝效果可靠,在高出血风险患者中使用安全性好。急诊 PCI

中经常会遇到由于高血栓负荷导致的慢血流和无复流现象,增加了手术的难度,也影响 PCI 治疗的长期预后^[3]。替罗非班是目前国内唯一的小血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂,该药能迅速减少或阻止血栓形成,加速血小板功能的恢复,改善内皮细胞功能,提高血管开通的成功率^[4-5]。急诊 PCI 中严重血栓负荷的患者可能需要在比伐芦定的基础上冠脉内联合使用替罗非班,但联用的疗效和安全性尚不明确。本研究中对急诊 PCI 治疗中采用比伐芦定联合替罗非班的疗效和安全进行了分析,现报道如下。

*基金项目:重庆市科学技术委员会资助项目[cstc2017jcyjAX0153]。

第一作者:曾敬,硕士研究生,主治医师,研究方向为心内科疾病的诊治,(电子信箱)tduncan1130@163.com。

[△]通信作者:杨小利,硕士研究生,主治医师,研究方向为冠心病的诊治,(电子信箱)yx1032@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合欧洲心脏病学会、美国心脏病学会/美国心脏协会对于急性心肌梗死的诊断标准;符合上述协会对于急性心肌梗死行急诊 PCI 的标准^[6];患者的临床治疗符合医学伦理学要求。

排除标准:在急诊 PCI 中使用普通肝素抗凝。

病例选择与分组:回顾性分析我科 2017 年 9 月至 2018 年 2 月因急性心肌梗死行急诊 PCI 且基础抗凝药物选择为比伐芦定的患者 81 例,其中男 61 例,女 20 例;平均年龄(65.7 ± 11.7)岁。按治疗方式不同分为 A 组(41 例)和 B 组(40 例),两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	性别(男/女,例)	身高($\bar{X} \pm s$,cm)	体质量($\bar{X} \pm s$,kg)	血小板($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	PT($\bar{X} \pm s$,s)	APTT($\bar{X} \pm s$,s)
A 组($n=41$)	67.6 ± 12.7	30/11	165.7 ± 6.6	69.9 ± 9.8	191.2 ± 53.9	11.3 ± 1.1	33.7 ± 8.1
B 组($n=40$)	69.4 ± 9.6	31/9	165.3 ± 7.9	66.7 ± 10.5	198.2 ± 46.4	11.9 ± 2.2	32.6 ± 3.6
P 值	0.475	0.359	0.805	0.16	0.533	0.123	0.43

注:PT 为血浆凝血酶原时间,ATPP 为活化部分凝血活酶时间。

1.2 方法

所有患者均术前嚼服替格瑞洛片(瑞典阿斯利康公司,国药准字 J20130020,规格为每片 90 mg)180 mg 和阿司匹林肠溶片(Bayer Healthcare Manufacturing S. r. l., 国药准字 J20171021,规格为每片 100 mg)300 mg。所有患者于急诊 PCI 术前给予注射用比伐芦定(江苏豪森制药有限公司,国药准字 H20140057,规格为每瓶 0.25 g)0.75 mg/kg 静脉注射,术中给予 1.75 mg/(kg·h)持续微泵静脉滴注 4 h。导丝和(或)球囊通过闭塞处后,根据血栓负荷情况和心肌梗死溶栓治疗血流分级(TIMI)情况,按照《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》的标准^[7],如果血栓负荷重和(或)TIMI 血流差,术中给予冠脉内注射替罗非班注射液(武汉远大医药公司,国药准字 H20041165,规格为每支 5 mg:100 mL)10 μ g/kg,比伐芦定微泵完毕 2 h 后,继续给予替罗非班 0.15 μ g/(kg·min)微泵静脉滴注 36 h(B 组);如血栓及 TIMI 血流正常,则不给予替罗非班(A 组)。所有患者均植入雷帕霉素洗脱支架,术后均长期给予口服阿司匹林片 100 mg/d,替格瑞洛每 12 h 剂量 90 mg。

1.3 观察指标

术后成功判定:手术成功的判定标准为血管开通成功,术后残余狭窄 $\leq 20\%$ 。

患者 TIMI 血流分级判定:0 级,血管闭塞远端无前向血流;1 级,可以通过闭塞段,但不能充盈远端血管;2 级,可以完全充盈冠状动脉远端,但造影剂充盈及清除速度延缓;3 级,造影剂快速、完全充盈远端血管^[8]。

术后出血及不良事件监测:术后 72 h 内出血事件包括皮下淤血、牙龈出血、鼻出血、消化道出血、颅内出血等,按 2011 年美国学术研究联合会(ARC)提出的出血学术研究会(BARC)出血分型标准,将出血分为 0~5 型。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件分析。计量资料以均数 $\pm$

标准差($\bar{X} \pm s$)表示,采用 t 检验;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

结果见表 2 和表 3。术后持续观察 72 h,按 BARC 出血标准,两组患者出血类型分布见表 3,A 组的出血发生率为 17.07% (7/41),B 组的出血发生率为 20.00% (8/40),两组均无严重出血事件,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.019$, $P = 0.556$)。采取相应的止血治疗后,出血均得到控制。

表 2 B 组患者用药前后 TIMI 比较[例(%), $n=40$]

时间	0 级	1 级	2 级	3 级
用药前	4(10.00)	7(17.50)	22(55.00)	7(17.50)
用药后	1(2.50)	2(5.00)	4(10.00)	33(82.50)
P 值	0.359	0.154	0.000 029	$6.748 5 \times 10^{-9}$

表 3 两组患者出血类型比较[例(%)]

组别	1 型	2 型	3 型		
			3a 型	3b 型	3c 型
A 组($n=41$)	4(9.76)	3(7.32)	0(0)	0(0)	0(0)
B 组($n=40$)	5(12.50)	3(7.50)	0(0)	0(0)	0(0)
χ^2 值	0.002	0.001			
P 值	0.484	0.650			

3 讨论

急诊 PCI 是急性心肌梗死最有效的治疗方法,也是欧美及我国各大指南的首选推荐治疗措施,围术期的抗凝、抗血小板治疗是手术成功与否的重要环节之一。比伐芦定作为新型的直接凝血酶抑制剂,可与凝血酶进行直接、特异性、可逆性地结合,抗凝效果显著。近年的大量临床试验^[2]证明,比伐芦定可安全、有效地用于 PCI 治疗不稳定型心绞痛及溶栓的抗凝治疗,此外还包括外周血管介入治疗、心肺移植手术及肾功能不全患者的抗凝治疗。特别是对于需要高强度抗凝治疗或具有高出血

风险的患者,比伐芦定均能有效、安全地发挥作用。2012年欧洲ESC心肌梗死指南^[9]中对比伐芦定的推荐是I类推荐,2017年欧洲ESC心肌梗死指南^[10]中对比伐芦定的推荐是IIa类推荐,这都说明了比伐芦定是PCI手术的抗凝优选。

急性心肌梗死发病的主要机制是冠状动脉粥样硬化斑块破裂,引起血小板黏附、聚集,并形成急性血栓,造成急性血管闭塞,从而导致相应心肌的凋亡、坏死,故抗血小板治疗同样是治疗急性心肌梗死的关键。在PCI治疗中,有可能引起罪犯血管血栓及粥样硬化斑块、坏死的脂质和炎症因子的脱落,导致血管远端微循环栓塞、痉挛,出现冠脉慢血流、无复流现象,严重影响手术成功率及患者预后^[11]。血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂可阻断纤维蛋白原与血小板糖蛋白IIb/IIIa受体的结合,被认为是现今最强的抗血小板聚集药物,我国现常用的血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂为替罗非班,常规使用方式主要是静脉负荷剂量后再持续静脉给药。根据《替罗非班在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识》,在使用比伐芦定的情况下,不建议常规使用替罗非班。已有研究证实,替罗非班能有效改善冠脉PCI术中出现的慢血流、无复流现象^[4]。Wu等^[12]随机比较了不同给药途径使用替罗非班的疗效,发现与静脉给药相比,冠脉内给药能显著改善患者PCI术后的TIMI血流和近期左室射血分数(LVEF),降低近期心血管MACE事件的发生率。《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》也指出,在PCI术中如果出现慢血流、无复流则推荐使用冠脉内注射替罗非班。

本研究结果显示,对于使用了比伐芦定仍有明显血栓或仍出现慢血流、无复流的病例,及时给予替罗非班冠脉内注射,并在术后持续给予替罗非班微泵静脉滴注能有效地使冠脉的TIMI血流恢复到3级水平,从而提高了急诊PCI手术的成功率,改善了患者预后。术后连续观察72h,与以往单药使用比伐芦定比较,患者的主要及次要出血事件并未因联合使用比伐芦定和替罗非班而增加,说明联合用药并未增加不良出血事件,联合用药的安全性得到了保证。

综上所述,对于血栓负荷较重或出现慢血流、无复流的患者,急诊PCI术中联合使用比伐芦定和替罗非班

参考文献:

- [1] Alfonso F, Sionis A, Bueno H, et al. Comments on the 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70(12): 1039-1045.
- [2] Erlinge D, Koul S, Eriksson P, et al. Bivalirudin versus heparin in non-ST and ST-segment elevation myocardial infarction - a registry-based randomized clinical trial in the SWEDEHEART registry (the VALIDATE-SWEDEHEART trial) [J]. Am Heart J, 2016, 175: 36-46.
- [3] Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Epicardial and microvascular reperfusion with primary percutaneous coronary intervention[J]. Ital Heart J, 2005, 6(6): 447-452.
- [4] Clemmensen P, Wiberg S, Van't Hof A, et al. Acute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention: insights from the EUROMAX trial (European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(1 Pt B): 214-220.
- [5] Ozkan M, Sag C, Yokusoglu M, et al. The effect of tirofiban and clopidogrel pretreatment on outcome of old saphenous vein graft stenting in patients with acute coronary syndromes[J]. Tohoku J Exp Med, 2005, 206(1): 7-13.
- [6] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC. Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(10): 1235-1250.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [8] 唐强, 霍勇, 陈明, 等. 盐酸替罗非班对急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗中TIMI血流影响的临床研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2006, 14(2): 97-99.
- [9] 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.
- [10] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.
- [11] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon[J]. Circulation, 2002, 105(5): 656-662.
- [12] Wu TG, Zhao Q, Huang WG, et al. Effect of intracoronary tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2008, 72(10): 1605-1609.

(收稿日期: 2018-04-13)

本栏目由

重庆赢英康医疗器械有限公司

协办

安全、有效。但鉴于本研究样本量相对较小, 研究结果仍需循证医学试验进行进一步研究。