

替罗非班联合低分子肝素钙对急性非 Q 波心肌梗死患者的疗效观察

徐学广

(天津红桥医院, 天津 300131)

【摘要】 目的 探讨替罗非班与低分子肝素联合应用治疗急性非 Q 波心肌梗死(心梗)的临床疗效。方法 选择 90 例急性非 Q 波心梗患者,按其用药情况分成 3 组:①替罗非班组(30 例)只应用替罗非班 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$;②低分子肝素组(30 例)只皮下注射低分子肝素钙 6 100 U,每次 12 h;③两药合用组(30 例)治疗中选用替罗非班和低分子肝素钙。治疗 24 h 后观察并比较 3 组患者的疗效。结果 两药合用组有效率显著高于替罗非班组和低分子肝素钙组(24 h 内胸痛缓解率 $>70\%$ 为 100.0% 比 73.3%、63.3%,心电图缺血改善率为 93.3% 比 70.0%、46.7%,心肌酶指标下降率为 90.0% 比 66.7%、50.0%,均 $P < 0.05$),并且未发现严重的肝、肾功能损害及不良反应。结论 替罗非班与低分子肝素钙合用治疗急性非 Q 波心梗有效,治疗效果较单用其中一种药物更佳。

【关键词】 替罗非班; 低分子肝素钙; 急性非 Q 波心肌梗死

急性非 Q 波心肌梗死(心梗)是临床常见的心脏病急症,因冠状动脉(冠脉)硬化斑块破裂,使血小板和凝血酶激活,血栓形成导致血管闭塞,心肌严重缺血,相应心肌细胞坏死。心电图表现为 AVR 导联 ST 段抬高,相应导联 ST 段下降,无 Q 波出现,胸痛为临床常见症状,可出现急性左心衰竭、严重心律失常,心电图呈 ST-T 动态变化,心肌酶学检查异常。替罗非班和低分子肝素钙可以抑制血小板聚集,改善急性心肌梗死(AMI)患者症状。本研究探讨替罗非班、低分子肝素和两药合用对 90 例 AMI 患者的临床疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用前瞻性研究方法,选择 2014 年至 2015 年急性非 Q 波心梗患者 90 例作为研究对象,均符合急性非 Q 波心梗诊断标准,经心电图检查确诊,心肌酶指标增高。

1.2 分组:将患者按治疗用药分 3 组:①替罗非班组(30 例):男性 17 例,女性 13 例;年龄 58~72 岁,平均 65 岁;②低分子肝素组(30 例):男性 14 例,女性 16 例;年龄 55~69 岁,平均 63 岁;③两药合用组(30 例):男性 18 例,女性 12 例;年龄 53~67 岁,平均 64 岁。患者均无出血性疾病史,血小板及凝血检查无异常,患者均无严重并发症。3 组患者性别、年龄等临床资料均衡,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并获得本院医学伦理委员会批准,已告知患者及家属研究的目的是和方法,取得其知情同意。

1.3 给药方法:替罗非班组给予替罗非班 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续泵入 24 h;低分子肝素组给予低分子肝素钙皮下注射 6 100 U,每次 12 h;两药合用组同时给予替罗非班和低分子肝素钙。

1.4 观察指标:根据患者用药前后胸痛症状的缓解情况,心

电图及心肌酶指标变化评定临床疗效,并观察不良反应发生情况。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,结果符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 1):与替罗非班组和低分子肝素钙组比较,两药合用组 24 h 内胸痛症状缓解率 $>70\%$ 、心电图缺血改善率及心肌酶指标下降率均显著升高(均 $P < 0.05$)。

表 1 3 组患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	胸痛缓解率 $>70\%$ [% (例)]	心电图缺血改善率 [% (例)]	心肌酶指标下降率 [% (例)]
替罗非班组	30	73.3 (22)	70.0 (21)	66.7 (20)
低分子肝素组	30	63.3 (19)	46.7 (14)	50.0 (15)
两药合用组	30	100.0 (30) ^a	93.3 (28) ^a	90.0 (27) ^a

注:与替罗非班组和低分子肝素组比较,^a $P < 0.05$

2.2 不良反应:两药合用组有 1 例出现皮下瘀血,停药后症状消失。未发现有其他明显不良反应。

3 讨论

急性非 Q 波心梗的病因比较复杂,包括冠状动脉(冠脉)粥样硬化进展、血小板聚集、血栓形成等多种因素,临床需及时有效的治疗,急性非 Q 波心梗的病理表现主要为冠脉粥样硬化斑块破裂血栓形成,斑块的不稳定性表现为脂质核心饱满,炎性细胞浸润,斑块纤维帽由移行的巨噬细胞释放蛋白分解酶,外壳变薄致斑块破裂,内皮下组织暴露,血管收缩,血小板黏附、聚集和外源性凝血系统激活,纤维蛋白形成致微血栓形成,心肌冠脉管腔不完全阻塞,血流突然减少,导

致微小心肌细胞坏死^[1]；患者表现为胸痛、胸闷及心悸，可有急性左心衰竭以及心肌酶学改变和心电图的 ST-T 动态演变。

替罗非班是一种非肽类可逆性血小板糖蛋白 II b/ III a 非肽类受体拮抗剂。血小板 GP II b/ III a 受体与纤维蛋白原结合使血小板聚集，诱导 GP II b/ III a 受体发生结构改变，使受体与纤维蛋白原的亲合力增强，而纤维蛋白原又交联血小板，出现凝血。当凝血发生，糖蛋白 II b/ III a 受体与纤维蛋白原结合时，替罗非班可有效阻断和抑制血小板聚集^[2]，使出血时间延长，不易发生血栓，同时可以缩小血栓，对各种刺激因素诱发的血小板聚集都有效，持续静脉滴注有助于恢复冠脉血流，提高心肌再灌注^[3]。替罗非班的扩血管效应是通过增加内皮细胞介导来实现的，可使心肌细胞再灌注水平提高，有效增加冠脉血供^[4]，轻至中度肾功能不全患者对替罗非班耐受很好^[5]。提前应用替罗非班抗血小板治疗不会增加心肌梗患者手术区域和器官出血的概率，因此应用替罗非班抗血小板安全、可靠。替罗非班还可增加心肌血流，缩小梗死范围，抑制心肌重塑，保护心功能，抑制血小板活化分泌 5-羟色胺(5-HT)，缓解微循环痉挛^[6]。糖尿病患者冠脉介入治疗(PCI)术前加用替罗非班，其病死率较安慰剂组和对照组可降低 26%^[7]。动脉斑块破裂后血栓的形成造成冠脉急性闭塞是急性非 Q 波心梗的主要原因，替罗非班能够穿透血小板-纤维蛋白血栓，发挥持续快速且可逆的抑制血小板作用^[8]。与氯吡格雷相比，替罗非班抗血小板作用起效更快，作用更稳定，能彻底抑制血小板聚集通路，有效阻止血小板聚集而发挥抗血栓作用，被多个指南推荐应用于急性非 Q 波心梗的抗血小板治疗。有研究证实，冠脉内给予替罗非班可减少血栓性心脏事件及慢血流现象的发生，改善患者预后^[9]。

低分子肝素是肝素经过亚硝酸降解产生，是多糖链混合物，由糖醛酸与葡萄糖胺的交替残基链组成，是临床上广泛使用的一种抗凝、抗血栓药物，其强大的抗凝血因子和纤溶酶活性，可很好地降低血小板聚集力，达到抗血栓和抗凝作用，有效改善心肌供血，挽救缺血缺氧的心肌细胞，保护心功能。药理学研究表明，该药能抑制动脉血栓的形成，而对凝血机制和血液纤溶系统产生的影响小，降低出血可能，治疗心梗效果肯定^[10]。低分子肝素钙与血小板和血小板 4 因子(PF4)结合降低，因而其诱导的血小板减少的发生率低，减少了出血的风险^[11]。在 2000 年国际心肺复苏和心血管急救指南

指出应用低分子肝素钙治疗心梗效果肯定^[12]。

替罗非班和低分子肝素钙合用可以迅速抑制血小板聚集，增加心梗相关动脉血流，改善心肌灌注，有效缓解急性非 Q 波心梗症状，且疗效明显优于单用其中一种药物，且未发现严重出血倾向及其他不良反应，可见两药合用治疗急性非 Q 波心梗安全有效，临床上值得推广。

参考文献

- [1] Faruk AI, Arif YA, Biyik I, et al. Effects of verapamil and adenosine in an adjunct to tirofiban on resolution and prognosis of noreflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2014, 62(5): 389-397.
- [2] Valgimigli M, Tebaldi M, Campo G, et al. Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO (Facilitation through Aggrastat By drOpping or shortening Infusion Line in patients with ST-segment elevation myocardial infarction compared to or on top of PRasugrel given at loading dOse) trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(3): 268-277.
- [3] Chalouhi N, Jabbour P, Kung D, et al. Safety and efficacy of tirofiban in stent-assisted coil embolization of intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(3): 710-714.
- [4] 张玉霄, 卢才义, 周圣华, 等. 国产替罗非班对老年急性冠脉综合征介入治疗患者近远期预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23(12): 727-730.
- [5] 何洪月, 高丽华, 付静寒, 等. 289 例急性冠脉综合征介入治疗患者应用替罗非班的不良反应分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20(12): 736.
- [6] 钟一鸣, 周爱琴, 阳贻红, 等. 冠脉内注射替罗非班对急性冠状动脉综合征患者急诊 PCI 的影响 [J]. *山东医药*, 2011, 51(41): 70-71.
- [7] 关伟, 李广平, 焦占全, 等. 替罗非班对急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者介入治疗无复流的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19(6): 379.
- [8] 曹洪奎, 任长杰. 替罗非班在急性冠状动脉综合征介入治疗中的应用研究 [J]. *心血管病防治知识(下半月)*, 2014(3): 150-152.
- [9] 李响, 王春梅, 朱小玲, 等. 冠脉内替罗非班对急诊介入术中慢血流的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(1): 69-72.
- [10] 王乐丰. 急性冠脉综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 200-219.
- [11] 赵志明, 王毅, 段玉珍, 等. 低分子肝素治疗不稳定型心绞痛 23 例 [J]. *中华危重病急救医学*, 1999, 11(7): 391.
- [12] 沈洪, 黄先勇. 《国际心肺复苏和心血管急救指南 2000》系列讲座(8): 急性冠状动脉综合征(2) [J]. *中华危重病急救医学*, 2001, 13(10): 635-637.

(收稿日期: 2016-06-08)
(本文编辑: 邸美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对基金目标注的有关要求

基金项目指论文产出的资助背景,例如国家自然科学基金资助项目、国家高技术研究发展计划(863)项目、国家科技攻关计划、国家重点基础研究发展规划(973 项目);行业专项基金列出提供基金的单位,如国家卫生和计划生育委员会科研基金,临床重点专项资金建设项目可只列出国家临床重点学科建设项目或国家中医药管理局临床重点学科建设项目等。各省市基金也同上方法。

获得基金资助的论文应在文章首页左下方标注“基金项目”,基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,并在圆括号内注明其项目编号,多项基金应依次列出,其间以分号隔开。例如:基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271269);广东省建设中医药强省科研项目(20121078)。作者投稿时应向编辑部提供基金证书的复印件。