

- [14] McDonald TE, Grinman MN, Carthy CM, et al. Endotoxin infusion in rats induces apoptotic and survival pathways in hearts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279 (5): H2053-2061.
- [15] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice [J].

- Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (25): 14541-14546.
- [16] Iwata A, Stevenson VM, Minard A, et al. Over-expression of Bcl-2 provides protection in septic mice by a trans effect [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (6): 3136-3141.

(收稿日期: 2008-02-27 修回日期: 2008-09-09)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

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

何洪月 高丽华 付静寨 王莉 胡亚力

【关键词】 急性冠脉综合征; 冠状动脉介入治疗; 替罗非班; 安全性

冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块破裂、血小板激活、血栓形成是导致急性冠脉综合征(ACS)的关键原因, 抗血小板治疗是 ACS 治疗的基础。目前临床已证实 ACS 患者应用新型抗血小板药物替罗非班可改善临床预后, 但其出血副作用值得关注。现将本院 ACS 患者应用国产替罗非班出现不良反应的情况进行总结, 观察其安全性。

1 资料和方法

1.1 患者: 选择 2004 年 5 月—2008 年 4 月在本院心脏内科确诊为 ACS 患者 628 例。按是否使用替罗非班分为两组。试验组 289 例中男 226 例, 女 63 例; 年龄 35~80 岁, 平均(65.3±11.5)岁。对照组 339 例中男 247 例, 女 92 例; 年龄 30~81 岁, 平均(67.2±13.8)岁。

1.2 治疗方法: ①患者均予常规检查用药; 入院时及次日检测血清心肌标记物; 冠脉介入治疗(PCI)前后及治疗后 1 周检查心电图; 给予拜阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg 顿服; 低分子肝素皮下注射, 12 h 1 次; 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、β₂受体阻滞剂、硝酸酯类、他汀类调脂药物等。②国产替罗非班(商品名欣维宁, 国药准字 H20041165)负荷剂量 10 μg·kg⁻¹·min⁻¹, 维持剂量 0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹, 肌酐清除率 < 0.5 ml/s 时剂量减半。

1.3 统计学处理: 使用 SPSS 11.5 统计软件; 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

作者单位: 061000 河北, 沧州市人民医院心内科(何洪月, 高丽华, 王莉, 胡亚力); 062550 河北, 任丘市医院心内科(付静寨)

作者简介: 何洪月(1966-), 男(汉族), 河北省人, 副主任医师。

表示, 采用 *t* 检验; 多因素 logistic 回归分析影响替罗非班出血并发症危险因素; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应: 试验组轻微出血 13 例, 发生率为 4.5%, 其中牙龈出血 6 例(占 2.1%), 咯血 5 例(占 1.7%), 呕血、便血 2 例(占 0.7%); 对照组轻微出血 8 例, 发生率为 2.4%, 其中消化道大出血 1 例(占 0.3%), 牙龈出血 7 例(占 2.1%)。两组均未发生严重出血。试验组血小板不同程度减少 23 例(占 8.0%), 其中 1 例无尿性肾功能衰竭患者在 PCI 后泵入替罗非班 50 ml, 血小板计数降至 0; 对照组未出现血小板减少。

2.2 出血并发症相关危险因素: 多因素回归分析表明, 年龄 ≥ 60 岁 (*OR* = 2.60, *P* = 0.008)、肾小球滤过率 ≤ 60 ml/min (*OR* = 3.15, *P* = 0.003) 是应用替罗非班出血并发症增加的危险因素 (*P* 均 < 0.01); 而与性别、体重、吸烟、高血压、糖尿病、高血脂、术前血小板水平、替罗非班维持时间均无相关性 (*P* 均 > 0.05)。

3 讨论

国内外不少试验对替罗非班的不良反应进行了研究, 著名的 PRISM 研究、ESTORE 研究和 PRISM-PLUS 研究中替罗非班引起血小板减少发生率与肝素组相近, 为 0.4%~2.4%。本研究中出血发生率与国内盐酸替罗非班多中心临床研究协作组得出的出血并发症 7.7% 相似^[1]。但血小板减少的发生率却高于 PRISM-PLUS 研究。

目前对替罗非班引起的血小板减少尚无明确解释, 不排除其引起的免疫反应所致。在溶栓前及应用替罗非班时静脉给予奥美拉唑, 可能会减少消化道出

血的发生率。易化 PCI 中应用盐酸替罗非班可能增加出血的风险, 故盐酸替罗非班在易化 PCI 中应慎用。Brown^[2] 分析后发现, 高龄是使用血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂后发生出血并发症的高危因素。本研究结果表明, 年龄 ≥ 60 岁是替罗非班出血并发症增加的危险因素, 提示高龄患者在使用替罗非班治疗时应更加注意出血并发症。肾功能对 PCI 后患者的病死率有一定影响, 而血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂能减少 PCI 缺血并发症的发生。本研究提示, 肾功能不全不是使用替罗非班后出血并发症增加的危险因素; Januzzi 等^[3] 报告, 轻至中度肾功能不全患者对替罗非班耐受很好。对依赖血液透析的肾功能衰竭患者是否适用替罗非班尚待研究。

参考文献

- [1] 盐酸替罗非班多中心临床研究协作组. 盐酸替罗非班对急性冠状动脉综合征的疗效和安全性评价 [J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22 (4): 220-222.
- [2] Brown DL. Deaths associated with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition treatment [J]. *Heart*, 2003, 89 (5): 535-557.
- [3] Januzzi JL Jr, Snapinn SM, DiBattiste PM, et al. Benefits and safety of tirofiban among acute coronary syndrome patients with mild to moderate renal insufficiency: results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial [J]. *Circulation*, 2002, 105 (20): 2361-2366.

(收稿日期: 2008-08-31)

修回日期: 2008-11-10)

(本文编辑: 李银平)