

不同剂量替罗非班联合替格瑞洛对糖尿病 STEMI 患者急诊 PCI 的疗效观察

刘洋, 刘恒亮*, 陈奇, 姬劲锐, 陈楠, 贾凯龙(南方医科大学郑州人民医院心内科, 郑州 450002)

摘要: 目的 探讨双联抗血小板(阿司匹林加替格瑞洛, DAPT)联合不同剂量的替罗非班对糖尿病合并急性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的近期疗效和安全性。方法 接受急诊 PCI 的糖尿病合并 STEMI 患者 158 例, 随机分为 DAPT 组(A 组)53 例, DAPT 加常规剂量替罗非班组(B 组)52 例, DAPT 加 1/2 剂量替罗非班组(C 组)53 例; PCI 时 B、C 组冠状动脉内注射盐酸替罗非班($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), PCI 后 B 组以 $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、C 组以 $0.075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续静脉泵入 24 h; 统计分析 3 组的临床资料、冠状动脉病变特征、住院时间和并发症的发生率。结果 与 A 组比较, PCI 术后 B 组和 C 组 TIMI 3 级血流和 TMPG 3 级心肌灌注明显升高($P<0.05$); 住院期间再梗死、梗死后心绞痛、严重心律失常、Killip III 级以上心功能的发生率显著降低($P<0.05$)。B 组严重出血、中度出血的发生率显著高于 A 组和 C 组患者($P<0.05$), B 组和 C 组轻度出血的发生率显著高于 A 组($P<0.05$)。结论 糖尿病合并 STEMI 急诊 PCI 时 1/2 剂量的替罗非班加 DAPT 能够有效改善 TIMI 血流和 TMPG 心肌组织水平灌注, 降低梗死后心绞痛、再梗死、严重心律失常、心力衰竭等严重并发症的发生, 减少严重出血的并发症。

关键词: 糖尿病; 急性心肌梗死; 急诊经皮冠状动脉介入治疗; 抗血小板; 并发症; 出血

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)15-1927-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.014

引用本文: 刘洋, 刘恒亮, 陈奇, 等. 不同剂量替罗非班联合替格瑞洛对糖尿病 STEMI 患者急诊 PCI 的疗效观察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1927-1931.

Therapeutic Effect of Different Doses of Tirofiban Combined with Ticagrelor on Emergency PCI in Patients with Diabetic STEMI

LIU Yang, LIU Hengliang*, CHEN Qi, JI Jinrui, CHEN Nan, JIA Kailong(Department of Cardiology, People's Hospital of Zhengzhou, Southern Medical University, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the efficacy and safety of dual antiplatelet treatment(aspirin+ticagrelor, DAPT) combined with different doses of tirofiban on diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction(STEMI) receiving emergency percutaneous coronary intervention(PCI). **METHODS** One hundred fifty eight diabetic patients with STEMI undergone emergency PCI were randomly divided into three groups: 53 patients in the DAPT group(group A), 52 patients with DAPT plus conventional doses of tirofiban group(group B), and 53 patients with DAPT plus one-half dose of tirofiban group(group C). In PCI, group B and C were injected intracoronally with tirofiban hydrochloride($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). After PCI, group B was $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, group C was $0.075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ continuous intravenous infusion for 24 h. Statistical analysis of the clinical data, coronary artery lesion characteristics, length of hospital stay and complications. **RESULTS** Compared with group A, thrombolysis in myocardial infarction 3(TIMI 3) blood flow and TIMI myocardial perfusion grade 3(TMPG 3) myocardial perfusion of patients in group B and group C after PCI was significantly higher($P<0.05$), reinfarction during hospitalization, post-infarction angina, severe arrhythmia, the incidence of cardiac function above Killip III level of patients in group B and group C after PCI was significantly lower($P<0.05$). Severe bleeding and moderate incidence of bleeding in group B was significantly higher than that in group A and group C($P<0.05$). Minor bleeding incidence of group B and group C was significantly higher than that of group A($P<0.05$). **CONCLUSION** Emergency PCI for diabetes mellitus complicated with STEMI, one-half dose of tirofiban plus DAPT can effectively improve TIMI blood flow and TMPG myocardial tissue perfusion, reduce the occurrence of severe complications such as angina pectoris, re-infarction, severe arrhythmia and heart failure after infarction, and reduce the complications of severe hemorrhage.

KEYWORDS: diabetes; acute myocardial infarction; emergency percutaneous coronary intervention; antiplatelet; complications; bleeding

基金项目: 郑州市创新型科技人才队伍建设项目(096SYJH33114)

作者简介: 刘洋, 男, 硕士, 主治医师 Tel: (0371)67077035
任医师 Tel: (0371)67077035 E-mail: liuhengliang66@163.com

E-mail: 13525560584@163.com

*通信作者: 刘恒亮, 男, 硕士, 主

急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是开通梗死相关动脉最有效的治疗方法^[1-3], 梗死相关动脉恢复前向血流后慢血流、无复流和血栓形成是急诊 PCI 的主要并发症和心血管事件(major adverse cardiac events, MACE)的重要原因^[4-5], 糖尿病患者急诊 PCI 后慢血流和无复流的发生率及血栓事件显著高于非糖尿病患者^[6-7], 双联抗血小板治疗(dual antiplatelet treatment, DAPT)是 PCI 后的基础用药。然而, 即使给予足量的 DAPT, 仍有发生慢血流、无复流和血栓形成的严重并发症, DAPT 联合 II b/IIIa 受体抑制剂能够进一步减少慢血流、无复流、急性、亚急性血栓形成的并发症和 MACE 的发生, 但是, 由于 II b/IIIa 受体抑制剂强力的抗血小板作用, 常规剂量应用后出血的概率显著升高^[8-9], 再与 DAPT 联合应用缺血事件发生率显著降低, 但是出血的发生概率也显著提高^[10]。研究旨在探讨 1/2 和常规剂量的 II b/IIIa 受体抑制剂(替罗非班)联合 DAPT(替格瑞洛和阿司匹林)对糖尿病合并急性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的缺血事件和出血并发症的影响, 为糖尿病合并 STEMI 患者 PCI 后用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选择 2015 年 10 月—2018 年 8 月入住南方医科大学郑州人民医院 CCU 经急诊 PCI 治疗的糖尿病 STEMI 患者 158 例, 随机分为 DAPT 组(A 组)53 例, 年龄 50~79 岁, 平均年龄(59.9±7.9)岁; DAPT 加常规剂量替罗非班组(B 组)52 例, 年龄 52~77 岁, 平均年龄(60.6±7.7)岁; DAPT 加 1/2 剂量替罗非班组(C 组)53 例, 年龄 51~78 岁, 平均年龄(59.9±9.3)岁。

STEMI 的诊断根据美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)制订的 ST 段抬高性心肌梗死的处理指南^[2]。糖尿病诊断根据 1999 年世界卫生组织标准^[11]。

入选标准: ①STEMI 发病时间≤12 h; ②已确诊为糖尿病; ③同意行急诊 PCI 术。排除标准: ①STEMI 发病时间≥12 h; ②怀疑主动脉夹层; ③不能控制的高血压≥180/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa); ④溶栓治疗后补救性 PCI; ⑤有脑出血史及 1 年内缺血性脑卒中史; ⑥严重肝、肾功

能不全; ⑦有出血性疾病史。退出研究标准: 已经签署手术同意书并随机分组后, 经冠状动脉造影不能行 PCI 治疗者, 包括冠脉痉挛不需要植入支架、病变复杂不适宜支架需要外科搭桥、家属拒绝支架植入者。

此研究符合医学伦理学标准, 经南方医科大学郑州人民医院伦理委员会批准, 所有治疗均获得患者或家属的知情同意。

1.2 急诊 PCI

患者入院后立即描记心电图, 检查生命体征, 抽血查心肌酶、肌钙蛋白及其他相关生化和常规检验项目, 同时给予拜阿司匹林 300 mg(德国拜耳公司, 每片 100 mg)和替格瑞洛(倍林达片, 阿斯利康公司, 每片 90 mg)180 mg 口服。完善相关术前检查, 征得患者和/或家属同意后入导管室行急诊手术。

冠状动脉造影明确罪犯血管后, 送指引导管到达冠状动脉开口, 造影若发现肉眼可见的血栓影, 使用血栓抽吸导管抽吸血栓(3 组使用血栓抽吸导管的例数分别为 3 例、3 例和 4 例), 然后指引导丝通过罪犯血管的闭塞病变后, B 组和 C 组冠状动脉内注射盐酸替罗非班(欣维宁注射液, 中国武汉远大制药集团有限公司, 5 mg 每 100 mL 0.9% 氯化钠注射液), 按 $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量, 弹丸式注射, A 组不给予替罗非班; 重复造影, 了解冠状动脉血流情况, 根据靶病变情况行 PTCA+支架置入术或直接支架术, 所有患者均使用药物洗脱支架, PCI 后 B 组以 $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、C 组以 $0.075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续静脉泵入盐酸替罗非班 24 h。

急诊 PCI 仅处理罪犯血管, 非罪犯血管如需处理, 10~14 d 后择期 2 次 PCI。术后复查心肌酶、肌钙蛋白、心电图、超声心动图、肝肾功能, 继续服用拜阿司匹林 $100 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 替格瑞洛 $180 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 早晚 2 次服用, 他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂和降糖药物。

1.3 观察指标

依据冠状动脉造影结果分析病变特征, 并分别统计分析 3 组罪犯血管置入支架的直径、长度(如罪犯血管 2 处以上病变需置入 2 个以上支架, 置入支架长度相加后为支架总长度, 如靶病变较长串联置入 2 个以上支架者, 以置入 2 枚支架的总长度-4 mm 为置入支架的总长度, 非罪犯血管

择期 2 次手术置入支架直径和长度不计算在内)、入院到球囊扩张平均时间、住院时间、急诊 PCI 置入 2 个以上支架数、住院期间择期再次 PCI、梗死后心绞痛、住院期间再梗死、支架内急性和亚急性血栓、严重心律失常(持续性室性心动过速、心室纤颤、新出现的血液动力学不稳定的心房颤动或心房扑动、高度房室传导阻滞,但是不包括 PCI 术中的再灌注性心律失常)、Killip III 级以上心功能、心源性休克、30 d 病死率。

分别统计严重出血(颅内出血,或消化道出血,大咯血导致循环不稳定,血红蛋白下降 $\geq 5\text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$,血细胞比容降低 $\geq 15\%$)、中度出血(咯血、呕血量 $\geq 100\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$ 及黑便、肉眼血尿等)、轻度出血(咯血、呕血量 $<100\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$ 及穿刺部位血肿、皮肤瘀斑、黏膜、牙龈出血和镜下血尿)等不良事件。

记录 PCI 后梗死相关血管 TIMI 血流分级及心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion grade, TMPG)情况^[12-13]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件,数据资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,资料分析采用方差分析、 χ^2 检验和 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床资料比较

3 组患者年龄、性别、高血压、吸烟史、高脂血症、肾功能、既往 PCI 史和冠心病家族史比较,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 3 组患者的一般临床资料比较

Tab. 1 General clinical data of patients in the three groups

组别	A 组	B 组	C 组	P 值
年龄/岁	59.9 $\pm$ 7.9	60.6 $\pm$ 7.7	60.6 $\pm$ 7.7	0.892
性别(男/女)	22/31	21/31	23/30	0.951
高血压/例(%)	33(62.26)	35(67.30)	36(67.92)	0.797
吸烟史/例(%)	17(32.08)	15(28.85)	19(35.85)	0.744
高脂血症/例(%)	31(58.49)	35(67.30)	33(62.26)	0.645
血肌酐/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	89.6 $\pm$ 9.9	91.8 $\pm$ 10.8	88.3 $\pm$ 13.9	0.873
PCI 史/例(%)	3(5.67)	5(9.62)	6(11.32)	0.593
梗死前心绞痛/例(%)	2(3.77)	7(13.46)	4(7.55)	0.191
冠心病家族史/例(%)	4(7.55)	3(5.77)	8(15.09)	0.222

2.2 3 组患者冠状动脉病变特征比较

与 A 组比较,PCI 术后 B 和 C 组患者 TIMI 3 级血流和 TMPG 3 级心肌灌注明显升高($P<0.05$);而 B 组和 C 组之间比较差异无统计学意义,结果见表 2。

表 2 3 组患者冠状动脉病变特征比较

Tab. 2 Characteristic comparisons of coronary artery lesions for patients in the 3 groups

项目	A 组	B 组	C 组	P 值
病变特点				
单支病变/例(%)	10(18.87)	11(21.15)	9(16.98)	0.861
双支病变/例(%)	19(35.85)	13(25.00)	16(30.19)	0.481
3 支病变/例(%)	24(45.28)	28(53.84)	28(52.83)	0.630
合并左主干病变/例(%)	3(5.66)	4(7.69)	4(7.55)	0.901
急诊 PCI 靶血管				
左前降支/例(%)	27(50.94)	29(55.77)	31(58.49)	0.731
左回旋支/例(%)	10(18.87)	8(15.38)	9(16.98)	0.893
右冠状动脉/例(%)	16(30.19)	15(28.85)	13(24.52)	0.794
支架直径/mm, $\bar{x}\pm s$	2.69 $\pm$ 0.33	2.67 $\pm$ 0.31	2.70 $\pm$ 0.39	0.823
支架长度/mm, $\bar{x}\pm s$	24.52 $\pm$ 3.74	25.03 $\pm$ 4.77	26.39 $\pm$ 4.29	0.876
术前 TIMI 分级				
0 级/例(%)	49(92.45)	50(96.15)	51(96.23)	0.599
1~2 级/例(%)	4(8.55)	2(3.85)	2(3.77)	0.599
3 级/例(%)	0	0	0	0
术后 TIMI 分级				
0 级/例(%)	5(9.43) ³⁾	1(1.92) ³⁾	0(0.00) ³⁾	0.027
1~2 级/例(%)	8(15.09)	1(19.23) ¹⁾	1(18.87) ¹⁾	0.005
3 级/例(%)	40(75.47) ³⁾	50(96.15) ¹³⁾	52(98.11) ¹³⁾	0.000 4
术前 TMPG 分级				
0 级/例(%)	51(96.23)	51(98.08)	52(98.11)	0.779
1~2 级/例(%)	2(3.77)	1(1.92)	1(1.89)	0.779
3 级/例(%)	0	0	0	0
术后 TMPG 分级				
0 级/例(%)	9(16.98) ⁴⁾	1(1.92) ¹⁴⁾	1(1.89) ¹⁴⁾	0.002
1~2 级/例(%)	12(22.64) ⁴⁾	2(3.85) ¹⁾	2(3.77) ¹⁾	0.001
3 级/例(%)	32(60.38) ⁴⁾	49(94.23) ¹⁴⁾	50(94.34) ¹⁴⁾	0

注:与 A 组比较,¹⁾ $P<0.05$;与 B 组比较,²⁾ $P<0.05$;与组内术前同级别 TIMI 比较,³⁾ $P<0.05$;与组内术前同级别 TMPG 比较,⁴⁾ $P<0.05$ 。Note: Compared with group A, ¹⁾ $P<0.05$; compared with group B, ²⁾ $P<0.05$; compared with TIMI of the same grade before operation in the group, ³⁾ $P<0.05$; compared with TMPG of the same grade before operation, ⁴⁾ $P<0.05$ 。

2.3 3 组患者住院时间和 PCI 特征及并发症发生率

与 A 组比较, B 组和 C 组患者平均住院天数显著缩短($P<0.05$),住院期间再梗死、梗死后心绞痛、严重心律失常、Killip III 级以上心功能的发生率显著降低($P<0.05$), B 组和 C 组之间对比差异无统计学意义。心源性休克和 30 d 病死率 3 组间差异无统计学意义。B 组严重出血、中度出血的发生率显著高于 A 组和 C 组($P<0.05$)。B 组和 C 组轻度出血的发生率显著高于 A 组($P<0.05$), B 组和 C 组间差异无统计学意义,结果见表 3。

表 3 3 组患者住院时间和 PCI 特征及并发症发生率比较
Tab. 3 Hospital stay, PCI features and the incidence of complications of the patients in the three groups

项目	A 组	B 组	C 组	P 值
平均住院时间/d, $\bar{x} \pm s$	11.2 $\pm$ 3.7	8.6 $\pm$ 2.1 ¹⁾	8.3 $\pm$ 2.9 ¹⁾	0.032
入院到球囊扩张时间/min, $\bar{x} \pm s$	85.2 $\pm$ 29.7	83.9 $\pm$ 30.8	88.7 $\pm$ 39.6	0.794
置入 2 个以上支架/例(%)	10(18.87)	15(28.85)	18(33.96)	0.207
住院择期二次 PCI/例(%)	15(28.30)	19(36.54)	21(39.62)	0.449
梗死后心绞痛/例(%)	14(26.42)	4(7.69) ¹⁾	5(9.43) ¹⁾	0.011
再梗死/例(%)	8(15.09)	1(1.92) ¹⁾	1(1.89) ¹⁾	0.005
支架内血栓/例(%)	2(1.79)	0	0	0.134
严重心律失常/例(%)	16(30.19)	5(9.62) ¹⁾	6(11.32) ¹⁾	0.004
Killip III 级以上心功能/例(%)	13(24.52)	4(7.69) ¹⁾	4(7.55) ¹⁾	0.012
PCI 术后心源性休克/例(%)	3(5.66)	1(1.92)	0	0.168
30 d 病死率/例(%)	2(3.77)	2(3.85)	1(1.89)	0.779
出血				
严重出血/例(%)	0	4(76.92) ¹⁾	0 ²⁾	0.015
中度出血/例(%)	0	8(15.38) ¹⁾	1(1.89) ²⁾	0.000 2
轻度出血/例(%)	1(5.67)	8(15.09) ¹⁾	9(13.21) ¹⁾	0.027

注: 与 A 组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 B 组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with group A, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with group B, ²⁾ $P < 0.05$.

3 讨论

DAPT 是 PCI 后的基础用药, 糖尿病患者抗血小板药物治疗的效果较非糖尿病患者差^[14], 急诊 PCI 后慢血流和无复流的发生率及血栓事件显著高于非糖尿病患者^[13]。第三代 P2Y₁₂ 受体抑制剂替格瑞洛由于其具有双重抑制、可逆结合、作用快速、强效、一致, 并且具有抗血小板外的增加冠脉血流的有益作用, 尤其对于氯吡格雷无应答者的抗血小板治疗具有独特的优势^[15], PLATO 研究证实^[16]: 与氯吡格雷对比, 替格瑞洛的主要疗效终点(CV 死亡/心梗/卒中的复合终点)下降 16%, 显著减少支架内血栓和急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者 1 年的心血管死亡率, 且并不增加出血的发生率, 基于 PLATO 研究的结果, 多项国内外指南 I 类推荐替格瑞洛用于 ACS 的治疗^[2-3]。

然而, 即使应用 DAPT 仍有部分患者发生血栓形成的严重并发症^[8-9], II b/IIIa 受体抑制剂加 DAPT 能够有效减少慢血流、无复流的发生, 减少急性、亚急性血栓形成, 减少急性心肌梗死的并发症和 MACE 的发生^[9]。

盐酸替罗非班是一种强效血小板膜糖蛋白 II b/IIIa 受体的可逆性拮抗剂, 可以显著减少 PCI 时慢血流、无复流的发生率^[8,13,15,17-18]。本研究显示, 冠脉内注射替罗非班(无论 1/2 剂量还是标准

剂量)可有效减少无复流和慢血流的发生, 增加 TIMI 3 级血流和心肌组织水平的灌注率, 有效减少再梗死、梗死后心绞痛、严重心律失常、心力衰竭等严重并发症的发生, 说明急诊 PCI 时冠状动脉内注射替罗非班对减少 STEMI 并发症是有益的。

充分的抗血小板、抗凝能有效预防支架内血栓的发生^[8,15], 本研究 DAPT 对照组中 1 例术后 6 h 发生急性支架内血栓, 1 例术后 35 h 发生亚急性血栓, 而无论标准常规剂量和半剂量的替罗非班组观察期内无 1 例发生血栓事件。说明糖尿病合并 STEMI 患者加用替罗非班的三联抗血小板治疗与 DAPT 比较, 能够减少 PCI 后血栓事件的发生。

由于替罗非班的强力抗血小板作用, 再加 DAPT, 出血并发症一直是医师密切关注的问题, 威胁生命的并发症如脑出血和胃肠道出血均有可能发生, 尤其对于糖尿病合并 STEMI 患者^[8,13,16-17]。本研究表明, 联用标准剂量的替罗非班组出血的发生率显著增加, 其中 4 例严重出血者中, 2 例为颅内出血, 仔细追问病史, 术前均有高血压病史, 且血压控制长期未达标, 但入院时血压和 PCI 术后监测血压均不高, 提示在应用 DAPT 加用替罗非班时不仅注意入院时和 PCI 术后 CCU 监测的血压, 更要关注既往血压控制是否达标; 1 例为消化道大出血, 既往有消化性溃疡病史; 1 例 PCI 术后 4 h 发生大咯血急诊化验血小板下降至 $19.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 立即停止应用替罗非班, 在密切关注血糖波动的情况下, 给予甲强龙的松龙每日 40 mg 静脉注射, 每天复查血小板, 5 d 后血小板恢复至 $52.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 出血停止, 停用甲强龙的松龙。Elcioglu 等^[19]报道 2 例应用替罗非班后因血小板减少引起大出血, 及时监测血小板变化, 发现血小板下降时及时停用替罗非班可以减少大出血的发生; Whitmore 等^[20]报道联合应用阿司匹林和替格瑞洛后发生肺出血, 停用抗血小板治疗后出血停止, 肺活检发现为药物诱导的肺损伤。本例大咯血患者血小板明显下降, 停用替罗非班后出血停止, 可能与替罗非班引起的血小板减少有关, 提示在应用替罗非班时一定要密切关注血小板的变化。轻度出血包括皮肤黏膜出血常规剂量和 1/2 剂量的替罗非班组显著多于对照组, 均无不良后果。Liu 等统计分析 3 807 例 ACS 患者出血的发生率是 1.5%, 出血患者中 9.6% 是致命性大出血, 颅内出血的发生率 0.24%, 死亡率 4.1%, 分析出血的危险因素: 70 岁以上的老年患者, 以前有出血病史, 肾功能异

常和心力衰竭病史, 氯吡格雷联合 GP IIb/III 受体拮抗剂的联合应用等都是引起出血的危险因素^[21]。本研究中出血的发生率升高可能因为所有患者均是在阿司匹林和替格瑞洛 DAPT 的基础上联合应用替罗非班。PLATO 研究证明, 替格瑞洛与氯吡格雷对比: 发挥作用更快, 抗血小板作用更强、更持久^[16,22]。本研究常规剂量的替罗非班组出血的并发症显著高于 1/2 剂量的替罗非班, 提示应用阿司匹林和替格瑞洛 DAPT 时如需联合应用替罗非班应用标准剂量的 1/2, 可以有效避免严重出血并发症的发生。

总之, 糖尿病合并 STEMI 急诊 PCI 时在 DAPT 的基础上联合应用替罗非班能够有效的改善 TIMI 血流和 TMPG 心肌组织水平灌注, 降低梗死后心绞痛、再梗死、严重心律失常、心力衰竭等严重并发症的发生。但常规剂量的替罗非班与 1/2 剂量的替罗非班对比显著增加出血并发症的发生, DAPT 的基础上联合应用 1/2 剂量的替罗非班是安全有效的。

REFERENCES

- [1] MENEVEAU N, SOUTEYRAND G, MOTREFF P, et al. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: Results of the multicenter, randomized DOCTORS study(Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting) [J]. *Circulation*, 2016(134): 906-917.
- [2] SCHULZ-SCHUPKE S, BYRNE R A, TEN BERG J M, et al. Intracoronary stenting and antithrombotic regimen: safety and efficacy of 6 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting(ISAR-SAFE) trial investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting [J]. *Eur Heart J*, 2015(36): 1252-1263.
- [3] O'GARA P T, KUSHNER F G, ASCHEIM D D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary 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): 485-510.
- [4] PALMERINI T, BENEDETTO U, BACCHI-REGGIANI L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 385(9985): 2371-2382.
- [5] PRICE M J, BERGER P B, TEIRSTEIN P S, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial [J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1097-1105.
- [6] LIU H L, LIU Y, HAO Z X, et al. Comparison of primary coronary percutaneous coronary intervention between diabetic men and women with acute myocardial infarction [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(2): 420-425.
- [7] VARENNE O, COOK S, SIDERIS G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 41-50.
- [8] LIN L, LIU Y G, XIAO J, et al. Pharmacoeconomical efficacy analysis of antiplatelet therapies in patients after PCI [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2018, 35(9): 1400-1404.
- [9] MENOZZI A, LINA D, CONTE G, et al. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(1): 27-42.
- [10] LEE P H, AHN J M, CHANG M, et al. Left main coronary artery disease: secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(11): 1233-1246.
- [11] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(Suppl 1): S62-S69.
- [12] CHESEBRO J H, KNATTERUD G, ROBERTS R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge [J]. *Circulation*, 1987, 76(1): 142-154.
- [13] LIU Y, LIU H L, GENG G Y, et al. Effects of coronary arterial injection of tirofiban on diabetes mellitus complicated with acute myocardial infarction in the elderly [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2013, 29(6): 550-556.
- [14] NYLANDER S, SCHULZ R. Effects of P2Y12 receptor antagonists beyond platelet inhibition: comparison of ticagrelor with thienopyridines [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(7): 1163-1178.
- [15] HUO L R, XU Q L, ZHAO Q, et al. Crystal structure study of ticagrelor [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2017, 34(6): 868-870.
- [16] MA L, GUO R C. Analysis of risk factors and therapeutic strategies for gastrointestinal bleeding following PCI in a patient who was given antiplatelet agents and anticoagulants [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2017, 34(1): 107-110.
- [17] BRENER S J, MEHRAN R, DRESSLER O, et al. Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty(from HORIZONS AMI) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(8): 1111-1116.
- [18] MA Y, DING Y H, QU B M, et al. Correlation between response variability of platelet aggregation inhibitors and Seattle angina questionnaire in early stage undergoing percutaneous coronary intervention patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2017, 34(4): 587-590.
- [19] ELCIOGLU O C, OZKOK A, AKPINAR T S, et al. Severe thrombocytopenia and alveolar hemorrhage represent two types of bleeding tendency during tirofiban treatment: case report and literature review [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(3): 370-375.
- [20] WHITMORE T J, O'SHEA J P, STARAC D, et al. A case of pulmonary hemorrhage due to drug-induced pneumonitis secondary to ticagrelor therapy [J]. *Chest*, 2014, 145(3): 639-641.
- [21] WAN L, YI L, WANG H. Anti-platelet aggregation activity of Jujuboside A [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2018, 35(10): 1514-1516.
- [22] AHN J M, PARK D W, SHIN E S, et al. Fractional flow reserve and cardiac events in coronary artery disease: Data from a prospective IRIS-FFR registry(Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve) [J]. *Circulation*, 2017, 135(23): 2241-2251.

收稿日期: 2018-11-02

(本文责编: 沈倩)