

# 替罗非班应用于急性冠状动脉综合症的出血危险因素分析

李晓烨<sup>1\*</sup>, 王齐兵<sup>2</sup>, 吕迁洲<sup>1#</sup>(1. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032; 2. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032)

中图分类号 R972<sup>+</sup>.6; R541.4; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)11-1526-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.29

**摘要** 目的: 在应用阿司匹林、氯吡格雷和肝素的基础上, 研究替罗非班应用于急性冠状动脉综合征(ACS)患者时的出血危险因素。方法: 收集2014年1—4月在我院因ACS使用替罗非班患者的临床资料并进行回顾性分析, 根据在用药过程中是否出血将患者分为出血组与未出血组。对影响出血的相关变量分别进行多因素回归分析并计算各个危险因素的比值比(OR)。结果: 入选患者288例, 住院期间共有42例发生了出血, 246例未发生出血。多因素Logistic回归分析的结果显示, 患者肌酐水平、合并慢性肾功能不全、内生肌酐清除率(eGFR)以及用药前血细胞比容水平是替罗非班引起出血的4个独立危险因素。其中eGFR<60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)的OR为3.03, 男性血细胞比容<40%的OR为4.38, 女性血细胞比容<35%的OR为3.56。结论: 所筛选出的能增加替罗非班出血的4个危险因素对临床制订安全用药方案可能有所助益。

**关键词** 急性冠状动脉综合征; 替罗非班; 出血; 危险因素

## Analysis of Bleeding Risk Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Tirofiban

LI Xiao-ye<sup>1</sup>, WANG Qi-bing<sup>2</sup>, LYU Qian-zhou<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Dept. of Cardiology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome treated with tirofiban based on the application of aspirin, clopidogrel and heparin. METHODS: The clinical data of patients receiving tirofiban for acute coronary syndrome in our hospital from Jan. to Apr. in 2014 were collected and retrospectively analyzed. The patients were divided into the bleeding group and the non-bleeding group according to the hemorrhage symptom. The relative variable of bleeding risk factors were analyzed by stepwise Logistic regression and the odds ratio (OR) were calculated. RESULTS: 288 patients were included. During hospitalization 42 cases suffered from bleeding and that was not found in 246 cases. Multi-factor Logistic regression analysis showed that creatinine level, chronic renal insufficiency, eGFR, blood hematocrit level before treatment were the independent risk factors for tirofiban-inducing bleeding. OR was 3.03 when eGFR was <60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>); OR=4.38 when male hematocrit<40% and OR was 3.56 when female hematocrit<35%. CONCLUSIONS: The screened 4 risk factors that can increase the tirofiban bleeding may be helpful for the regimen formulation of safety drug use.

**KEYWORDS** Acute coronary syndrome; Tirofiban; Bleeding; Risk factor

西医结合耳鼻喉科杂志, 2006, 14(2): 117.

- [8] 张玉莉, 王延升, 李学昌, 等. 鼻窦炎口服液鼻腔冲洗对鼻黏膜纤毛系统功能的影响[J]. 中国药房, 2007, 18(8): 609.
- [9] 王永钦, 李凡成, 谢强, 等. 中医耳鼻喉口腔科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 487-489.
- [10] 金建新, 方周溪, 杨继红, 等. 鼻内窥镜手术后窦口鼻道复合体黏膜超微结构与纤毛功能的观察[J]. 温州医学院学报, 2003, 33(4): 227.
- [11] Vaughan WC, Carvalho G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis [J]. *Otolaryngol*

*Head Neck Surg*, 2002, 127(6): 558.

- [12] Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis [J]. *Ear Nose Throat J*, 2002, 81(9): 648.
- [13] 贺广湘, 孙虹, 曾庆善, 等. 慢性鼻窦炎鼻内窥镜手术前后鼻黏膜观察[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2001, 36(5): 326.
- [14] Benninger MS, Sebek BA, Levine HL. Mucosal regeneration of the maxillary sinus after surgery [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989, 101(1): 33.
- [15] 时光刚, 李秀国, 王昭迪. 慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉内窥镜手术严重并发症分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(1): 19.

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 021-64041990-2482。

E-mail: li.xiaoye@zs-hospital.sh.cn

# 通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 021-64041990。E-mail: lv.qianzhou@zs-hospital.sh.cn

(收稿时间: 2014-06-10 修回时间: 2014-09-08)

(编辑: 胡晓霖)

急性冠状动脉综合征(ACS)的发病机制主要为冠状动脉粥样硬化斑块破裂,最终导致血栓形成。血小板在血栓形成中的作用举足轻重,因此抗血小板治疗是目前ACS治疗的关键<sup>[1]</sup>。然而,抗血小板治疗虽然减少了缺血事件,但出血患者明显增加,若发生严重出血并发症将影响患者的临床预后。替罗非班就是一种强效的血小板表面糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)受体拮抗药,具有迅速抑制血小板聚集的作用,但是其主要不良反应为血小板减少和增加出血风险,尤其在合并使用阿司匹林、氯吡格雷以及肝素时出血风险更高,因而对其规范使用可更大限度地降低出血风险。由于替罗非班半衰期为1.5~2 h,通常在停药或者减少给药剂量后出血即可好转<sup>[2]</sup>。本研究回顾性分析适用替罗非班治疗的ACS患者,观察替罗非班引起的出血情况,同时分析其相关危险因素,为临床制订安全用药方案提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取我院2014年1—4月接受替罗非班治疗的ACS患者288例进入研究,治疗方案经我院医学伦理委员会批准。入选患者符合2012年欧洲心脏病学会急性ST段抬高性心肌梗死/非ST段抬高性心肌梗死/不稳定性心绞痛(ESC STEMI/NSTEMI/UA)指南的诊断标准:24 h内均有胸闷、胸痛等症状发作,同时伴有典型的心电图ST-T波和心肌酶学的改变。排除近期内有重大手术、外伤出血性疾病、脑血管意外和血小板减少症病史(血小板计数 $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )者。观察患者静脉滴注替罗非班注射液期间是否出现出血等症状,将患者分为出血组与未出血组。

### 1.2 治疗方法

患者入院后即进行抗栓药治疗,其中阿司匹林在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前给予300 mg负荷剂量,次日起剂量为100 mg/d;氯吡格雷在PCI术前给予300 mg负荷剂量,次日起剂量为75 mg/d;依诺肝素在PCI围术期给予4 000 u, q12 h, 2~8 d;PCI术中给予普通肝素5 000~10 000 u;替罗非班在PCI手术过程中负荷剂量为10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,静脉推注,术后给予维持剂量0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,滴注维持时间为36~48 h。

### 1.3 研究方法

通过我院信息管理系统收集符合条件患者的病历,记录患者的性别、年龄、体质量、应用替罗非班前血小板计数、血清肌酐及内生肌酐清除率(eGFR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、用药前血红蛋白、用药前血细胞比容、是否合并有高血压、是否合并有糖尿病、是否合并有慢性肾功能不全、血糖、甘油三酯、总胆固醇以及用药过程中的收缩压和舒张压。采用参数和非参数检验从中筛选替罗非班相关出血的危险因素,并采用逐步Logistic回归分析法计算各个危险因素的比值比(OR)。

观察用药开始至停药后1 d患者出血的情况,同时记录患者滴注替罗非班的剂量和时间。出血的定义参照心肌梗死溶

栓治疗(TIMI)出血标准<sup>[3]</sup>,分为大量出血和少量出血。其中,大量出血包括颅内出血或有明显出血,血红蛋白降低 $>50 \text{ g/L}$ ;少量出血包括出现肉眼血尿、咯血、消化道出血或黑便等,血红蛋白降低 $>30 \text{ g/L}$ 。

## 1.4 统计学方法

应用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Logistic回归分析测定影响替罗非班出血并发症的危险因素。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

入选患者288例,其中男性229例,女性59例;年龄33~84岁,平均年龄为 $(61.2 \pm 11.6)$ 岁;体质量63~98 kg,平均体质量为 $(70.8 \pm 8.3)$ kg。所有患者均明确诊断为ACS,其中STEMI为82例(28.5%),NSTEMI为125例(43.4%),UA为81例(28.1%)。合并有高血压的患者为183例(63.5%),合并糖尿病的为138例(47.9%),合并肾功能不全的为47例(16.3%)。所有患者术前血小板计数均 $>100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。288例患者中,eGFR $<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 者有53例(18.4%),ALT异常者89例(30.9%),AST异常者101例(35.1%)。

### 2.2 出血情况

288例患者在住院期间共有42例(14.6%)发生了出血(鼻出血、皮下瘀斑、穿刺点血肿等),246例(85.4%)未发生出血。其中大量出血为4例,血红蛋白降低幅度均 $>50 \text{ g/L}$ ,给予输血治疗后血红蛋白恢复正常;少量出血为17例,血红蛋白降低幅度为30~50 g/L,停止滴注替罗非班后出血症状消失;其余21例为手术穿刺血肿、皮肤瘀斑等轻度出血,无需特殊处理。

### 2.3 出血危险因素分析

多因素Logistic回归分析的结果显示:患者肌酐水平、合并慢性肾功能不全、eGFR以及用药前血细胞比容是静脉滴注替罗非班引起出血的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表1。其中定义肾功能不全为eGFR $<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,通过卡方检验计算调整后的相对危险度为(OR=3.03, $P=0.011$ );血细胞比容为出血的另一危险因素,当男性血细胞比容 $<40\%$ 时,通过卡方检验计算调整后的相对危险度为(OR=4.38, $P=0.001$ ),当女性血细胞比容 $<35\%$ 时,通过卡方检验计算调整后的相对危险度为(OR=3.56, $P=0.014$ )。

## 3 讨论

血小板活化和聚集在动脉粥样硬化血栓的形成过程中起着关键作用,也是导致ACS的直接原因<sup>[4]</sup>。抗血小板治疗贯穿冠心病治疗始终,临床常用的口服抗血小板药均是在上游抑制血小板活化,而替罗非班为血小板膜蛋白抑制剂,其作用位点为血小板聚集的最后环节,通过拮抗GPⅡb/Ⅲa受体结合位点阻碍纤维蛋白原与其结合,是最强的抗血小板药物<sup>[5]</sup>。但是,其潜在的出血并发症成为了广大临床医师所关注的重点,尤其是在与其他抗血小板药或抗凝药联合应用时<sup>[6]</sup>。

表1 两组患者年龄、体质量和用药前血小板计数等指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of age, body weight, PLT count before treatment and other index between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	出血组(n=42)	未出血组(n=246)	P
性别(男性/女性),例	30/12	199/47	0.160
年龄,岁	61.3±13.0	61.6±11.4	0.856
体质量,kg	71.5±8.5	70.4±8.1	0.437
应用替罗非班前血小板计数,×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	207.9±62.0	193.5±49.8	0.094
ALT,U/L	35.8±26.1	36.6±32.6	0.907
AST,U/L	59.7±94.7	51.5±76.0	0.539
肌酐,μmol/L	91.0±30.7	82.6±19.2	0.015*
用药前血红蛋白,g/L	136.4±22.4	134.0±14.8	0.372
用药前细胞比容,%	44.2±14.7	39.6±5.2	0.000*
合并高血压比例,%	76.2	60.1	0.063
合并糖尿病比例,%	50.0	47.5	0.750
合并慢性肾功能不全比例,%	28.5	15.1	0.032*
总胆固醇,mmol/L	1.9±1.0	1.7±1.0	0.543
甘油三酯,mmol/L	4.1±1.1	4.0±1.0	0.307
高密度脂蛋白,mmol/L	1.1±0.3	1.1±0.5	0.987
血糖,mmol/L	6.5±2.4	6.9±2.8	0.467
eGFR,ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> )	74.2±24.7	86.5±20.6	0.001*
用药过程中收缩压,mm Hg	127.5±14.1	127.7±14.6	0.932
用药过程中舒张压,mm Hg	75.0±8.2	74.2±6.9	0.505

注:组间比较,\*P<0.05

Note: comparison among groups,\*P<0.05

目前,替罗非班的主要不良反应是出血和血小板减少,还可能出现的非出血性不良反应有恶心、发热、头痛、过敏反应等。临床中需严密监测血小板计数。替罗非班导致的出血多为轻微出血,发生率约为10%,严重出血(如颅内出血、腹膜后出血、心包积液、肺出血和脊柱硬膜外出血等)罕见,发生率约为1%~2%<sup>[7]</sup>。本研究得出关于替罗非班引起的出血发生率为14.5%,与国内外文献报道类似,且给予输血治疗和停止给药后出血症状消失。

多因素 Logistic 回归分析的结果显示:肌酐、合并慢性肾功能不全、eGFR 以及用药前血细胞比容是替罗非班治疗 ACS 发生出血并发症的 4 个独立危险因素。其中 eGFR<60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>) 经卡方检验计算调整后的相对危险度为 (OR=3.03,P=0.011);对于男性红细胞比容<40%调整后的相对危险度为 (OR=4.38,P=0.001);女性红细胞比容<35%调整后的相对危险度为 (OR=3.56,P=0.014)。

有文献报道,随肾功能不全加剧,血小板表面 GP II b/III a 受体数量显著减少,进而影响血小板的激活和聚集,增加出血并发症的发生几率<sup>[8]</sup>。本研究通过多因素回归分析后发现,当慢性肾功能不全患者的 eGFR<60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>) 时,其出血风险为肾功能正常患者的 3.03 倍。由于替罗非班主要通过肾脏排泄(65%)和胆汁排泄(25%),半衰期为 1.5~2.5 h,停药后 4 h 血小板功能即恢复 50%。eGFR<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>) 的患者,替罗非班的半衰期会延长 3 倍,即肾功能不全患者的出血风险将明显增加,故对该类患者静脉滴注时剂量应减半。

本研究还发现,贫血患者静脉滴注替罗非班的出血风险将增加,其中男性将增加 4.38 倍,女性增加 3.56 倍。有研究发现,对于贫血的 ACS 患者行 PCI 手术后出血风险将增加<sup>[9]</sup>。故对此类患者,临床医师应引起重视。

本研究为回顾性研究,样本量有限,若能进一步增加病例数可能会使结果更加准确。所筛选出的能增加替罗非班出血的 4 个危险因素对临床制订安全用药方案可能有所助益。

## 参考文献

- [1] Martinez-Rios MA, Rosas M, Gonzalez H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(3):280.
- [2] Kim JH, Jeong MH, Rhew JY, et al. Long-term clinical outcomes of platelet glycoprotein II b/III a inhibitor combined with low molecular weight heparin in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2005, 69(2):159.
- [3] Blankenship JC. Bleeding complications of glycoprotein II b/III a receptor inhibitors[J]. *Am Heart J*, 1999, 138(4 Pt 2):287.
- [4] Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(4):242.
- [5] Shattil SJ. Signaling through platelet integrin alpha II b beta 3: inside-out, outside-in, and sideways[J]. *Thromb Haemost*, 1999, 82(2):318.
- [6] Hermanides RS, Ottervanger JP, ten Berg JM, et al. Net clinical benefit of prehospital glycoprotein II b/III a inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction and high risk of bleeding: effect of tirofiban in patients at high risk of bleeding using CRUSADE bleeding score[J]. *J Invasive Cardiol*, 2012, 24(3):84.
- [7] 替罗非班治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病专家共识组. 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[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(5):434.
- [8] Starnes HB, Patel AA, Stouffer GA. Optimal use of platelet glycoprotein II b/III a receptor antagonist receptors in patients undergoing percutaneous coronary interventions [J]. *Drugs*, 2011, 71(15):2 009.
- [9] Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(3):547.

(收稿日期:2014-07-17 修回日期:2014-10-09)

(编辑:胡晓霖)