

· 论 著 ·

替罗非班在急性非 ST 段抬高心肌梗死介入治疗中的安全性和有效性

李 南, 祖晓麟, 颜红兵

(首都医科大学附属北京安贞医院抢救中心, 北京 100029)

[摘要] **目的:** 评价血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂替罗非班用于急性非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者介入治疗中近期的安全性和有效性。**方法:** 2005 年 9 月至 2007 年 1 月我科收治的拟行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 NSTEMI 患者 114 例, 随机分为替罗非班组(57 例)及对照组(57 例), 所有患者 PCI 术前均常规联合应用阿司匹林、氯吡格雷和低分子肝素。比较两组用药后 24 h 和 30 d 的复合缺血事件的发生率, 以及用药后 48 h 和 30 d 的出血和可逆性血小板减少症等并发症发生率。**结果:** PCI 后 24 h 内: 对照组 1 例(1.8%)再发心绞痛, 2 例(3.6%)发生急性血栓; 替罗非班组无上述事件发生。术后 30 d: 对照组 2 例(3.6%)、替罗非班组 1 例(1.8%)再发心绞痛; 对照组 2 例(3.6%)发生亚急性血栓, 替罗非班组无亚急性血栓发生。住院期间对照组及替罗非班组均有 1 例(1.8%)发生了上消化道出血。两组 30 d 内均无死亡、无皮肤黏膜出血、无颅内出血及血小板减少等并发症发生。24 h 和 30 d 的复合缺血事件的发生率两组比较, 差异均有显著性(均 $P < 0.05$)。出血和可逆性血小板减少症等并发症发生率两组比较无显著性差异。**结论:** PCI 术后在常规治疗基础上加用替罗非班, 能降低近期心血管事件的发生, 出血事件及血小板减少较对照组无显著增加, 证明其在早期冠心病介入治疗中使用安全而有效。

[关键词] 血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂; 急性非 ST 段抬高心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

[中图分类号] R 542.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)05-0524-03

Tirofiban in percutaneous coronary intervention of patients with acute non-ST segment elevation myocardial infarct: safety and efficacy

LI Nan, ZU Xiao-lin, YAN Hong-bing (Center of First Aid, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100029, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of tirofiban, a platelet glycoprotein II b/III a Inhibitor, in percutaneous coronary intervention (PCI) of patients with acute non-ST segment elevation myocardial infarct (NSTEMI). **Methods:** A total of 114 patients with acute NSTEMI were enrolled in the trial from Sep. 2005 to Jan. 2007; they were randomly divided into 2 groups: tirofiban group ($n=57$) and placebo group ($n=57$). Patients in tirofiban group were given tirofiban for 24 h after PCI. All patients were routinely given heparin, aspirin and clopidogrel before CPI. The composite occurrence of death, myocardial infarction (MI), need for target vessel revascularization (TVR) after PCI, and the adverse effects (hemorrhage and thrombocytopenia) were compared between the 2 groups. **Results:** One (1.8%) patient had angina pectoris and the other (1.8%) developed subacute thrombus in control group within 24 h after PCI; there was no such event in the tirofiban group. Two (3.6%) patients developed angina pectoris and 2 (3.6%) developed subacute thrombus within 30 days after PCI in control group; one patient (1.8%) in tirofiban group developed angina pectoris and one patient in tirofiban group developed subacute thrombus. Each group had one case (1.8%) of upper digestive tract bleeding during hospitalization. No intracranial hemorrhage, skin/ mucosa hemorrhage, thrombocytopenia, or death occurred in the 2 groups. Intravenous tirofiban treatment reduced the composite occurrence of death of NSTEMI patients after PCI ($P < 0.05$). There was no significant difference in occurrence of complications such as intracranial hemorrhage, skin/mucosa hemorrhage, or thrombocytopenia between the 2 groups. **Conclusion:** Intravenous tirofiban treatment after PCI can reduce the composite occurrence of death, MI, and need for TVR without increasing the adverse reactions of the drugs; it is safe and effective in patients undergoing early coronary stenting.

[KEY WORDS] platelet glycoprotein II b/III a inhibitor; acute non-ST segment elevation myocardial infarct; percutaneous coronary intervention

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(5): 524-526]

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已被临床广泛应用, 各种介入治疗措施皆以损伤或撕裂血管内膜为代价, 同时伴有斑块内高度致凝脂质的释放或暴露, 激活血小板和形成凝血酶。因此支架的置入只是解决机械方面的问题, 对预防血管闭塞有利, 但并未消

除血栓形成的基础, 反而由于异物刺激诱发血小板激活和血栓形成。血小板在心血管疾病中起着十分重要的作用, 血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂替

[作者简介] 李 南, 主治医师. E-mail: z80z@tom.com

罗非班作用靶位是血小板聚集的最后阶段,可显著减少血小板表面的功能性受体,阻断其与凝血因子的结合,从而抑制血小板聚集^[1]。本研究旨在评价糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂替罗非班用于冠心病介入治疗中的安全性和有效性。

1 资料和方法

1.1 病例选择与分组 入选2005年9月至2007年1月入院行PCI治疗的急性非ST段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者114例,均符合NSTEMI诊断标准:持续性胸痛>30 min,含服硝酸甘油不缓解,心电图有相关导联ST段压低(≥ 0.05 mV)或T波倒置(≥ 0.2 mV),心肌酶谱CK-MB超过正常值上限2倍,肌钙蛋白T和(或)I阳性。替罗非班组:男39例,女18例,平均年龄(55.0 ± 10.7)岁,高血压30例(52%),糖尿病17例(29%),高脂血症18例(31%),吸烟27例(47%)。对照组:男40例,女17例,平均年龄(53.0 ± 11.2)岁,高血压28例(49%),糖尿病16例(28.3%),高脂血症19例(33%),吸烟27例(47%)。两组年龄、危险因素等无显著性差异。平均放入支架(1.5 ± 1.5)枚,两组术后冠脉血流均达TIMI 3级。排除标准:年龄超过75岁,心源性休克,有出血倾向,6周前曾行大手术,6个月内发生消化道或泌尿道出血,1年前发生过脑血管事件,血小板计数低于 $100\ 000/\text{mm}^3$ 。

1.2 PCI后支架内血栓形成判断标准 成功置入支架后出现以下任何一项应考虑支架血栓:(1)30 d内造影发现原支架部位闭塞(血流TIMI 0-1级),或

30 d出现支架闭塞合并急性冠脉综合征;(2)已知支架通畅,新出现无法解释的心脏性猝死;(3)支架所在血管所支配区域出现心肌梗死。按发生时间分类:(1)急性:发生于支架置入0~24 h以内;(2)亚急性:发生于术后24 h至30 d内再发心绞痛;(3)迟发性:发生于支架置入30 d以后;再发心绞痛或梗死。

1.3 所用药物及方法剂量 所有患者PCI术前均嚼服阿司匹林300 mg,氯吡格雷300 mg,术后每日1次口服阿司匹林300 mg,氯吡格雷75 mg。术中使用低分子肝素 0.75 mg/kg经动脉鞘内注射,术后予 1 mg/kg皮下注射,每12 h一次,维持48~96 h;替罗非班组除上述术中术后用药外,加用替罗非班(武汉远大制药集团有限公司生产的欣维宁,国药准字H20041165):术中静脉负荷量 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续30 min,维持量 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续48 h。对于肌酐清除率小于 30 ml/min的严重肾功能不全患者,所用剂量减半。

1.4 观察项目 有效性:近期主要心血管事件包括:任何原因的死亡、再发心梗、心绞痛和靶血管重建。安全性:用药后48 h和30 d出血(包括皮肤黏膜出血、消化道出血及脑出血)和可逆性血小板减少症。

1.5 统计学处理 数据分析以SPSS 11.5软件进行,所有计量资料分析用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况 两组病变支数差异无显著性(表1)。

表1 两组患者基础临床资料

Tab 1 Clinical data of 2 groups

[N=57, n(%)]

Group	Infarction related vessel			Diseased vessels		
	LAD	LCX	RCA	Single-vessel	Two-vessel	Triple-vessel
Tirofiban	23(40)	12(21)	22(39)	17(30)	25(44)	15(26)
Control	25(44)	10(18)	22(39)	15(26)	31(54)	11(19)

LAD: Left anterior descending coronary artery; LCX: Left circumflex coronary artery; RCA: Right coronary artery

2.2 有效性分析 术后24 h内,替罗非班组无再发心梗、心绞痛。对照组有1例(1.8%)再发心绞痛,1例(1.8%)发生急性血栓;术后30 d,替罗非班组1例(1.8%)再发心绞痛,无亚急性血栓形成。对照组共有2例(3.6%)再发心绞痛,2例(3.6%)发生亚急性血栓,1例发生于术后48 h,另1例发生于术后8 d。与对照组相比,应用替罗非班可降低急性、亚急性血栓发生率,两组比较有显著性差异(均

$P < 0.05$)。2例考虑急性、亚急性血栓形成患者,急诊冠脉造影证实此诊断,并再次行经皮腔内冠状动脉球囊成形术,加用替罗非班持续泵入,术后即刻胸痛缓解,5~7 d出院。两组30 d内无1例死亡。两组比较无显著性差异。

2.3 安全性分析 术后48 h内实验组及对照组均有2例发生了上消化道出血(3.6%),均给予质子泵抑制剂静脉输注,未予输血治疗。两组均无皮肤黏膜

出血发生,30 d内无颅内出血及血小板减少等并发症发生。两组出血并发症发生率比较无显著性差异。

3 讨论

目前急性冠脉综合征治疗首选介入治疗,临床上以阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗,肝素抗凝治疗及其他抗缺血药物的应用,使预后得到改善。PCI已成为冠心病治疗的重要手段。PCI术自1977年问世发展至今,仍有2%~8%的病例在24 h内发生闭塞,这些过程均与血小板的激活有关。替罗非班作为一种特异性高的非肽类血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂,其作用环节在血小板聚集的最后共同通路:通过RGD(精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸)序列占据血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa的交联位点,竞争性抑制纤维蛋白原或vWF(血管假血友病相关因子)介导的血小板聚集。冠脉支架置入术后急性、亚急性血栓一般发生于术后4 h至2周,发生率约为1%,多与支架与血管壁贴合不完全、支架过多、不稳定性斑块等因素有关,处理比较困难,常规方法处理效果不理想。RESTORE试验^[2]结果显示使用替罗非班制剂的高危PTCA或定向旋切患者在使用后的48 h,临床复合终点率(死亡、心肌梗死和血管重建手术)下降38%,7 d下降27%,但30 d只有16%,替罗非班未增加出血并发症。

在对31 402例非ST持续抬高的急性冠脉综合征患者的随机临床试验分析显示在所有早期经PCI冠脉血管重建的患者用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂能降低心肌梗死的发生,在全部观察患者中用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂患者几乎无意外事件发生^[3]。ADVANCE试验^[4]中PCI高危患者术前大剂量替罗非班[25 μg/(kg·3 min),继以0.15 μg/(kg·3 min)速度滴注24~48 h]或安慰剂,主要终点事件(死亡、心肌梗死和TVR)发生率比安慰剂组显著减少,主要因为心肌梗死发生减少和紧急使用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂的结果,反映了RESTORE中血小板抑制作用未达到最佳程度。另一临床研究^[5]发现对于ST抬高急性心肌梗死患者,PCI术前静脉滴注肝素和大剂量替罗非班[10 μg/kg弹丸式注入,0.4 μg/(kg·min)持续30 min,0.1 μg/(kg·min)持续12~24 h],冠脉血流增加,无不良事件发生。多中心研究^[6]显示联合口服应用阿司匹林、氯吡格雷,静脉应用肝素和替罗非班的介入治疗患者冠脉血流比安慰剂组明显增加,两组复合缺血事件没有差异。在我们的观察研究中,常规抗凝抗血小板基础上联用替罗非班,可降低急性、亚急性血栓发

生率,但对于远期预后的影响,有待今后进一步观察随访。非致命性出血较对照组似有增加,但无统计学差异,充分证明其良好的安全性。

有学者对6个随即试验的荟萃分析结果显示,在急性STEMI患者中早期(入心导管室前)应用可增加冠脉血流,并有改善临床预后的趋势^[7]。这些结果支持PCI方案的实施,在国人中替罗非班使用时机及联合用药和用量需要大规模的临床试验去论证。我们的研究发现持续静脉滴注替罗非班联用低分子肝素及阿司匹林与氯吡格雷,能降低支架术后的冠脉事件,没有增加出血事件和血小板减少并发症,其在早期冠心病介入治疗中的安全性和有效性是可靠的。所以在冠心病PCI术标准治疗的基础上,加用替罗非班可以更彻底的抑制血小板聚集,防止血小板血栓的形成,从而减少缺血终点事件的发生率。

[参考文献]

- [1] Ferguson J J, Zaqa M. Platelet glycoprotein II b/III a receptor antagonists: current concepts and future direction[J]. *Drugs*, 1999, 58: 965-982.
- [2] Effects of platelet glycoprotein II b/III a blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE investigators. Randomized efficacy study of tirofiban for outcomes and restenosis[J]. *Circulation*, 1997, 96: 1445-1453.
- [3] Boersman E, Harrington R A, Moliterno D J, et al. Platelet glycoprotein II b/III a inhibitors in acute coronary syndromes: a Meta-analysis of all major randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2002, 359: 189-198.
- [4] Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: The ADVANCE Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 14-19.
- [5] Kochman W, Dobrzycki S, Nowak K S, et al. Safety and feasibility of a novel dosing regimen of tirofiban administered in patients with acute myocardial infarction with ST elevation before primary coronary angioplasty: a pilot study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2004, 17: 127-131.
- [6] Juergens C P, White H D, Belardi J A, et al. A multicenter study of the tolerability of tirofiban versus placebo in patients undergoing planned intracoronary stent placement[J]. *Clin Ther*, 2002, 24: 1332-1344.
- [7] Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein II b/III a inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2004, 292: 362-366.

[收稿日期] 2007-03-19

[修回日期] 2007-04-20

[本文编辑] 曹 静