

冠状动脉内注入大剂量替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死直接经皮冠状动脉介入治疗中的应用研究

蔡海鹏 阮君英 林祖近 陈磊 宋伟 徐玉顺 泮慧俐

(浙江省台州市中心医院心内科, 浙江 台州 318000)

【摘要】目的 探讨冠状动脉(冠脉)内应用大剂量替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者行直接经皮冠脉介入治疗(PCI)时的疗效和安全性。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择浙江省台州市中心医院心内科收治的 STEMI 患者 218 例,按替罗非班的使用剂量分为大剂量替罗非班组(102 例)和常规剂量替罗非班组(116 例)。两组均在行直接 PCI 时经冠脉内给予负荷量替罗非班,其中大剂量组负荷量为 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$,常规剂量组负荷量为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,然后均以 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持 18~24 h。观察 PCI 术后即刻心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流、术后 2 h ST 段回落情况、出血事件发生率、术后 30 d 主要不良心血管事件[MACE,包括死亡、再梗死、靶血管血运重建(TVR)]发生率及预后。**结果** 大剂量替罗非班组 PCI 术后即刻恢复 TIMI 3 级血流、术后 2 h ST 段回落率均高于常规剂量替罗非班组[TIMI 3 级血流:92.16% (94/102) 比 81.90% (95/116),术后 2 h ST 段回落率:89.22% (91/102) 比 73.28% (85/116),均 $P < 0.05$],30 d 内再梗死、TVR、总 MACE 事件的发生率均明显低于常规剂量替罗非班组[再梗死发生率:0.98% (1/102) 比 2.59% (3/116),TVR:0.98% (1/102) 比 2.59% (3/116),总 MACE 事件发生率:1.96% (2/102) 比 6.03% (7/116),均 $P < 0.05$],大剂量替罗非班组和常规剂量替罗非班组病死率[0 (0/102) 比 0.86% (1/116)],总出血发生率[1.96% (2/102) 比 0.86% (1/116)]比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 冠脉内应用大剂量替罗非班对于 STEMI 患者行直接 PCI 治疗是安全有效的,可为 STEMI 患者带来更多的临床获益。

【关键词】 冠脉动脉; 大剂量替罗非班; ST 段抬高型心肌梗死; 直接经皮冠状动脉介入术

A research on large dosage of tilofiban injection into coronary artery in patients with ST-segment elevated myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention Cai Haipeng, Ruan Junying, Lin Zujin, Chen Lei, Song Wei, Xu Yushun, Pan Huili. Department of Cardiology, Taizhou Central Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 318000, Zhejiang, China

Corresponding author: Cai Haipeng, Email: caihp@enzemed.com

【Abstract】Objective To discuss the effect and safety about large dosage of tilofiban injection into coronary artery in patients with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A prospective study was conducted. Two hundred and eighteen patients with STEMI admitted into Cardiology Department of Taizhou Central Hospital were enrolled. According to the difference in dosage, they were divided into a large dosage tilofiban group (102 cases) and a routine dosage tilofiban group (116 cases). In both groups, they received the injection of load dosage of tilofiban into coronary artery during they underwent primary PCI, the load dosage being 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in the large dosage group, and 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in the routine dosage group. Afterwards, the dosage was kept on 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in both groups lasting for 18–24 hours. The flow of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) immediately after PCI, the return of ST-segment after operation for 2 hours, the rate of bleeding events, the rate of major adverse cardiac event [MACE, including death, re-infarction and target vessel revascularization (TVR)] and prognosis after operation for 30 days were observed. **Results** The ratios of the immediate reflow of TIMI 3 grade after operation and the return of ST-segment after operation for 2 hours in the large dosage tilofiban group were higher than those in the routine dosage tilofiban group [the ratio of the reflow of TIMI 3 grade: 92.16% (94/102) vs. 81.90% (95/116), the ratio of the return of ST-segment after operation for 2 hours: 89.22% (91/102) vs. 73.28% (85/116), both $P < 0.05$]. The ratios of re-infarction, TVR and the total MACE in 30 days after operation in large dosage tilofiban group were lower than those in the routine dosage tilofiban group [re-infarction: 0.98% (1/102) vs. 2.59% (3/116), TVR: 0.98% (1/102) vs. 2.59% (3/116), total MACE: 1.96% (2/102) vs. 6.03% (7/116), all $P < 0.05$]. There were no statistically significant differences in mortality and the bleeding events between the large dosage tilofiban group and routine dosage tilofiban group [mortality: 0 (0/102) vs. 0.86% (1/116), bleeding events: 1.96% (2/102) vs. 0.86% (1/116), both $P > 0.05$]. **Conclusion** The injection of a large dosage of tilofiban into a coronary artery in patients with STEMI undergoing primary PCI is an effective and safe method to allow them to get more clinical benefits.

【Key words】 Coronary artery; Large dosage of tilofiban; ST-segment elevated myocardial infarction; Primary percutaneous coronary intervention

直接经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者最有效的手段之一。但在进行直接PCI时可能出现无复流或慢血流现象,影响STEMI患者的再灌注效果^[1]。而冠状动脉(冠脉)血栓负荷是导致无复流或慢血流的重要因素之一。替罗非班是血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(GPI),可有效减少血栓负荷和继发的远端血管阻塞^[2]。有研究表明,直接PCI时冠脉内注射替罗非班可改善心肌灌注,预防和治疗术中出现慢血流或无复流现象的发生,改善近期预后^[3-4]。目前有人将替罗非班的负荷剂量由10 μg/kg提升至25 μg/kg,并发现可进一步提高抗血小板效果。但在冠脉内大剂量应用替罗非班的研究极少,本研究探讨了直接PCI时冠脉内应用大剂量替罗非班对STEMI患者的安全性和疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择

1.1.1 入选标准:①STEMI患者诊断符合2012年中国PCI指南^[5]的标准,在典型缺血性胸痛症状发病的12 h内伴ST段抬高或血清心肌标志物升高。②患者均同意接受PCI治疗。

1.1.2 排除标准:出血性疾病、近期脑血管意外、外伤及大手术史等;已知对抗血小板药物过敏者;48 h内曾接受过溶栓治疗;严重肝肾功能不全者。

1.2 研究对象的一般情况:采用前瞻性研究方法,纳入2012年6月至2014年6月在本院行急诊PCI治疗的218例STEMI患者,其中男性136例,女性82例;年龄31~86岁,平均(61.26±13.14)岁。根据替罗非班(欣维宁,武汉远大制药集团)的使用剂量分为常规剂量组(116例)和大剂量组(102例)。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得受试者或家属知情同意。

1.3 处理方法:患者均采用桡动脉(215例)或股动脉(3例)途径行PCI,只处理梗死相关血管。PCI成功标准:术后梗死相关血管开通,残余狭窄<10%;心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流3级;无死亡、急诊冠脉旁路移植术(CABG)、急性肾衰竭、脑卒中等并发症。两组患者均在穿刺成功后经鞘管给予普通肝素70 U/kg,于指引导丝通过闭塞病变后在冠脉内注入替罗非班;大剂量组注入替罗非班25 μg/kg负荷量并以0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹维持;常规剂量组注入替罗非班10 μg/kg负荷量并以0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹维持,两组均维持18~24 h。两组均给予常规药物治疗(阿司匹林300 mg,氯吡格雷600 mg负荷量

后分别以100 mg/d和75 mg/d维持);低分子肝素4 kU,每日2次皮下注射,连用5~7 d;同时给予他汀类药物;根据病情给予血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻断剂(ACEI/ARB)和β受体阻滞剂;常规使用质子泵抑制剂(PPI)抑酸护胃。两组患者用药剂量和时机均保持一致。

1.4 心电图ST段分析:阅读分析PCI术前及术后2 h的心电图。ST段的测量:以TP段为等电位线,测量J点后20 ms的ST段抬高幅度,以术前ST段抬高值减去术后同导联ST段残余的抬高值,再除以术前ST段抬高值,定义为ST段回落率。ST段回落率<50%为ST段回落不良,ST段回落率≥50%为ST段回落。

1.5 出血事件判断:按全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)出血分级标准^[6]判断出血事件:①严重或威胁生命的出血:颅内出血或血流动力学受损且需要干预的出血;②中度出血:需要输血但不导致血流动力学受损伤的出血;③轻微出血:不符合严重和中度出血标准的出血。

1.6 观察指标及安全性终点指标:观察PCI术后即刻TIMI血流;术后2 h ST段回落情况;出血事件发生率;术后30 d主要不良心血管事件(MACE)发生率,包括死亡、再梗死、靶血管血运重建(TVR)。

1.7 统计学分析:使用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料的比较(表1):两组患者性别、年龄、吸烟、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、低密度脂蛋白(LDL)、入院时心肌肌钙蛋白I(cTnI)阳性率及合并高血压、糖尿病等基线资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组患者发病至球囊扩张时间、冠脉置入支架数量、罪犯血管等比较差异也无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组患者安全性终点与疗效终点比较(表2):大剂量替罗非班组PCI术后即刻血流恢复TIMI 3级率高于常规剂量组,且术后2 h心电图ST段回落率高于常规剂量组(均 $P < 0.05$)。除死亡外,大剂量替罗非班组的30 d内再梗死、TVR及总MACE发生率均低于常规剂量组(均 $P < 0.05$)。

2.3 再出血发生率比较(表2):两组均未发生严重出血和中度出血病例,轻微出血发生率比较差异也无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 STEMI 患者 PCI 术后使用常规剂量或大剂量替罗非班两组间基线资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟 [例(%)]	合并症[例(%)]		CK-MB (U/L, $\bar{x} \pm s$)	cTnI 阳性率 [% (例)]	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
				高血压	糖尿病			
常规剂量替罗非班组	116	63.04 ± 14.27	30 (25.86)	44 (37.93)	33 (28.45)	98.72 ± 36.63	75.00 (87)	3.68 ± 1.04
大剂量替罗非班组	102	60.31 ± 12.35	26 (25.49)	41 (40.20)	32 (31.37)	86.37 ± 32.48	71.57 (73)	3.77 ± 0.93

组别	例数 (例)	发病至球囊扩张 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	置入支架数量 (枚/例, $\bar{x} \pm s$)	罪犯血管[例(%)]			
				左主干	左前降支	左回旋支	右冠脉
常规剂量替罗非班组	116	347.37 ± 202.54	1.26 ± 0.52	1 (0.86)	49 (42.24)	18 (17.65)	48 (39.25)
大剂量替罗非班组	102	312.55 ± 171.83	1.32 ± 0.34	2 (1.96)	43 (42.16)	19 (18.63)	38 (37.25)

表 2 两组 STEMI 患者 PCI 术后疗效、出血及 MACE 事件发生率比较

组别	例数 (例)	术后 TIMI 3 级 血流 [% (例)]	术后 2 h ST 段 回落 [% (例)]	病死率 [% (例)]	轻微出血 [% (例)]	再梗死 [% (例)]	TVR [% (例)]	总 MACE 事件 [% (例)]
常规剂量替罗非班组	116	81.90 (95)	73.28 (85)	0.86 (1)	0.86 (1)	2.59 (3)	2.59 (3)	6.03 (7)
大剂量替罗非班组	102	92.16 (94) ^a	89.22 (91) ^a	0 (0)	1.96 (2)	0.98 (1) ^a	0.98 (1) ^a	1.96 (2) ^a

注:与常规剂量替罗非班组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

随着 STEMI 患者接受直接 PCI 治疗的逐步普及,急诊 PCI 治疗中的无复流或慢血流越来越多受到重视。有报道无复流或慢血流在急诊 PCI 中的发生率高达 10%~30%^[7],而无复流或慢血流可导致患者病死率明显升高,严重影响患者预后^[8]。研究证明,非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者行 PCI 治疗时使用 GPI 可显著增加手术成功率及提高术后 TIMI 血流分级,同时可明显降低患者 TVR 及总 MACE 的发生率,从而改善患者预后,使心肌梗死患者明显受益^[9-10]。张玉霄等^[11]研究发现,替罗非班可明显改善老年 ACS 患者 PCI 术后即刻 TIMI 血流状况和患者的近远期预后。然而,对于 STEMI 患者行直接 PCI 过程中替罗非班的给药途径及使用剂量问题仍然值得进一步探讨。有研究显示,替罗非班静脉内给药起效时间有一定的延迟,同时静脉内给药降低了冠脉病变处的浓度,明显降低了其抗血小板聚集的作用^[12]。

本研究中两组患者均为经冠脉内给予替罗非班,发生无复流或慢血流的比例分别为 7.84% 和 18.10%,较目前多数研究报告的结果低。分析原因可能为:与静脉全身给药比较,经冠脉直接注入药物后冠脉内药物迅速达到有效浓度,使冠脉及微循环内的局部药物浓度迅速升高,微循环中几乎所有的 GP II b/III a 受体均与药物处于结合状态,而不能与纤维蛋白相结合,最终减少冠脉微血管内的白色血栓形成。II b/III a 受体阻滞的程度越高,冠脉微循

环中形成血栓的可能性就越小,更有利于改善心肌灌注,最终改善临床终点。

替罗非班的负荷剂量问题,在二代依维莫司洗脱支架优于紫杉醇洗脱支架研究(COMPARE^[13])及替罗非班与阿昔单抗疗效对比研究(TARGET^[14])中均发现,替罗非班 10 μg/kg 的负荷剂量对血小板的抑制水平低于阿昔单抗,且 PCI 术后 30 d 替罗非班组 MACE 发生率高于阿昔单抗组。Bilsel 等^[15]进行的大剂量与常规剂量替罗非班在 STEMI 急诊 PCI 术中的对比研究显示,大剂量替罗非班组 TIMI 3 级血流率明显高于常规剂量替罗非班组,2009 年美国经导管心血管治疗大会(TCT)公布的临床荟萃分析(包含 7 项随机对照研究)结果均显示,对 STEMI 行 PCI 患者使用大剂量替罗非班的作用等同于阿昔单抗,且安全。另有研究发现,替罗非班与地尔硫草合用可进一步改善冠脉血流^[16],为临床上治疗无复流增加了新方法。

本研究显示,冠脉内使用大剂量替罗非班负荷量治疗,在 PCI 术后罪犯血管 TIMI 3 级血流恢复高于常规剂量组,且大剂量替罗非班组 30 d 内再梗死、TVR 及总的 MACE 发生率均低于常规剂量组。更说明大剂量负荷可完全抑制血小板功能,减少冠脉内微血栓的形成,增加远端血流恢复概率,更加有效的增加心肌灌注。

替罗非班的主要安全性问题是出血事件,以轻微出血为主,严重出血少见。Boersma 等^[17]荟萃分析提示,替罗非班可能增加大出血的发生率,但对颅

内出血无明显影响。也有研究发现,对高龄及重度肾功能不全的患者使用替罗非班可能增加其出血风险^[18]。本研究提示,大剂量替罗非班治疗引起的严重出血、中度出血及轻微出血的发生率均较常规负荷剂量低,且两组之间差异无统计学意义,证明冠脉内应用大剂量负荷替罗非班对于 STEMI 患者更为安全;另外,本研究常规剂量替罗非班组中有 1 例患者出现血小板减少,最低时达 $2.1 \times 10^9/L$,3 d 后血小板回升至正常水平,无明显出血发生。高丽华等^[19]发现,替罗非班可致血小板降至 0,而该患者使用的为小剂量替罗非班,考虑血小板减少与免疫异常有关,而与替罗非班使用剂量无关。

综上,本研究表明,STEMI 患者 PCI 时直接经冠脉注射大剂量替罗非班有助于进一步提高罪犯血管即刻血流恢复为 TIMI 3 级的比例,减少术后 30 d MACE 事件,改善临床预后;同时并不增加患者的出血发生率。因此,对 STEMI 患者行急诊 PCI 治疗经冠脉内注射大剂量替罗非班是安全有效的,可为 STEMI 患者带来更多的临床益处。

参考文献

- [1] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2009, 120 (22): 2271-2306.
- [2] Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial [J]. Circulation, 2003, 107 (11): 1497-1501.
- [3] 吴焱贤,吴赛珠,钟建开,等. 冠状动脉内注射替罗非班对急诊介入治疗中慢血流现象的临床疗效[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (2): 139-142.
- [4] 王剑锋,王兴祥. 冠脉注入替罗非班对急性心肌梗死患者介入治疗中无复流现象的疗效[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2013, 6 (3): 41-43.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本) [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (4): 271-277.
- [6] An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators [J]. N Engl J Med, 1993, 329 (10): 673-682.
- [7] Kopetz VA, Penno MA, Hoffmann P, et al. Potential mechanisms of the acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon - insight from a plasma proteomic approach [J]. Int J Cardiol, 2012, 156 (1): 84-91.
- [8] Wozakowska-Kaplon B, Niedziela J, Krzyzak P, et al. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias [J]. Cardiol J, 2009, 16 (5): 462-468.
- [9] Huber K, Holmes DR Jr, van 't Hof AW, et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention: insights from the APEX-AMI trial [J]. Eur Heart J, 2010, 31 (14): 1708-1716.
- [10] Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial [J]. Circulation, 2002, 105 (20): 2347-2354.
- [11] 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.
- [12] Juwana YB, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Tirofiban for myocardial infarction [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11 (5): 861-866.
- [13] 赵强,林梓卿,罗景云,等. 老年急性冠状动脉综合征患者急诊介入治疗中冠状动脉内应用替罗非班的临床观察[J]. 中国心血管杂志, 2009, 14 (4): 270-273.
- [14] Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Utegra) multicenter study [J]. Circulation, 2001, 103 (21): 2572-2578.
- [15] Bilsel T, Akbulut T, Yesilcimen K, et al. Single high-dose bolus tirofiban with high-loading-dose clopidogrel in primary coronary angioplasty [J]. Heart Vessels, 2006, 21 (2): 102-107.
- [16] 高丽华,何洪月,胡亚力. 单用替罗非班与联用地尔硫草对经皮冠状动脉介入治疗后逆转无复流现象的疗效比较[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (5): 304-305.
- [17] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials [J]. Lancet, 2002, 359 (9302): 189-198.
- [18] 何洪月,高丽华,付静赛,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.
- [19] 高丽华,何洪月,胡亚力. 1 例静脉泵入替罗非班致肾功能衰竭血小板为 0 病例报告[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (6): 374.

(收稿日期: 2015-02-15)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对关键词的有关要求

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取,中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,建议排在最后。

医脉通中英文 MeSH 检索网址: <http://mesh.medlive.cn/>