

替罗非班对高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合症的疗效评价

李福涛¹, 王助衡², 王晶锐², 俞晓薇²

(1.北京市大兴区人民医院药剂科, 北京 102600; 2.北京市大兴区人民医院心脏中心, 北京 102600)

摘要: **目的** 通过与常规治疗方案对比来评估替罗非班对高危非 ST 段抬高型急性冠脉(冠脉)综合症的疗效。**方法** 将自 2012 年 2 月至 2013 年 10 月在北京市大兴区人民医院就诊并诊断为高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征并符合纳入标准的患者 226 例随机分为替罗非班治疗的试验组和安慰剂治疗的对照组, 其中试验组 114 例, 对照组 112 例。分别在治疗后的第 7、第 14、第 30 和第 90 天(T1、T2、T3 和 T4)对观察指标进行测量并记录。研究的主要终点指标包括致命和非致命的心肌梗死, 次要终点指标包括心脏原因以外的死亡和药物治疗无效的难治性心肌缺血。**结果** 与对照组相比, 试验组主要终点事件的发生显著减少。试验组和对照组第 7 天时发生的主要终点事件分别是 9 和 21 例($P=0.039$); 第 14 天分别是 10 和 26 例($P=0.021$); 第 30 天分别是 10 和 29 例($P=0.019$); 第 90 天分别是 13 和 34 例($P=0.012$)。**结论** 研究结果证实替罗非班可以改善高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的预后, 疗效确切。

关键词: 急性冠脉综合征; 心肌梗死; 替罗非班

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2014)04-0421-04

Evaluation on the role of tirofiban in high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes

LI Fu-tao¹, WANG Zhu-heng², WANG Jing-rui², YU Xiao-wei²

(1.Department of Pharmacy, The People's Hospital of Daxing District, Beijing 102600, China; 2.Heart Centre, The People's Hospital of Daxing District, Beijing 102600, China)

Abstract: Objectives To compare tirofiban combined with conventional therapy and conventional therapy for patients with high-risk non-ST-segment elevation (NSTE) acute coronary syndromes (ACS), in order to evaluate the immediate and early outcomes. **Methods** Totally 226 patients who were diagnosed with high-risk NSTE ACS in The People's Hospital of Daxing District from February 2012 to October 2013 and met the inclusive criteria were randomly divided into two groups. In control group, 112 patients received conventional therapy with a placebo, and in experimental group, 114 patients received conventional therapy combined with tirofiban. Observation indexes were measured and recorded on the 7th, 14th, 30th and 90th day after therapy. The primary endpoint of our study was fatal and nonfatal myocardial infarction. Non-cardiac-caused death and refractory myocardial ischemia which was not amenable to conservative medical therapy was considered as secondary endpoints. **Results** A significant reduction was noted in the occurrence of primary endpoints in patients receiving tirofiban combined with conventional therapy, compared to those who received a placebo only. The numbers of primary endpoint events in experimental group and control group were 9 and 21 ($P=0.039$) on the 7th day, 10 and 26 ($P=0.021$) on the 14th day, 10 and 29 ($P=0.019$) on the 30th day and 13 and 34 ($P=0.012$) on the 90th day after therapy respectively. **Conclusions** Tirofiban can be effective in improving outcomes of patients with high-risk NSTE ACS.

Key words: acute coronary syndromes; myocardial infarction; tirofiban

血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a 受体拮抗剂被发现可以治疗不稳定性心绞痛(UA)

和心肌梗死(MI)^[1]。这些药物可以强有力地抑制血小板聚集。有研究报道^[2,3], GP II b/III a 受体拮抗剂可以改善不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后。替罗非班作为一种新的低分子量的 GP II b/III a 受体拮抗剂^[4,5]已经取得了较好的临床应用效果,但其对于急性冠脉(冠

作者简介: 李福涛(1968-), 男, 主管药师, 研究方向为药物的临床应用研究。

通信作者: 王助衡, E-mail: 1147070617@qq.com

脉)综合征患者预后的影响尚不明确。本研究采用随机对照的方法评估替罗非班对高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者早期预后的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

该研究经过了北京市大兴区人民医院伦理委员会审查并获得批准, 整个研究过程均接受该委员会的监督。所有参加本研究的患者家属均签署知情同意书。自 2012 年 2 月至 2013 年 10 月在北京市大兴区人民医院就诊并符合高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI ACS) 诊断标准^[6]的患者被纳入本研究, 其中高危是指心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 危险评分 ≥ 4 ^[7]。排除标准: (1) 年龄 > 80 岁; (2) 持续的 ST 段抬高; (3) 近 3 个月内曾经服用过替罗非班; (4) 近 6 个月内接受过经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗; (5) 心源性休克; (6) 有使用抗血小板药物的禁忌证。最终纳入患者 226 例, 年龄 (65.1 ± 5.7) 岁, 男性 118 例, 女性 108 例, 其中 128 例 (56.6%) 患有原发性高血压 (高血压), 107 例 (47.3%) 既往有过心肌梗死病史。

对于符合条件的患者按照计算机产生的随机数字表被随机分在试验组或对照组。具体分组及治疗流程见图 1。

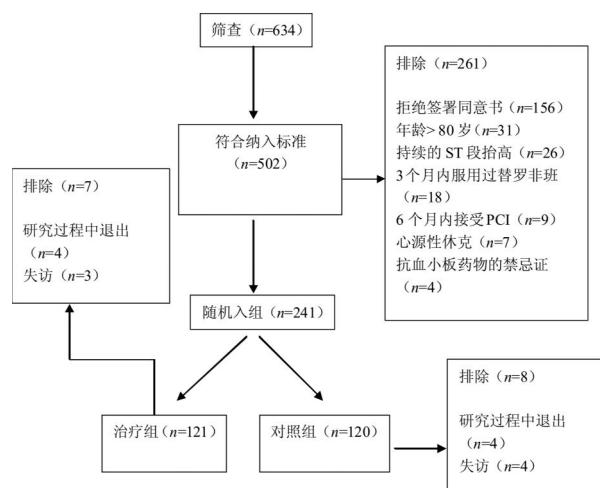


图 1 患者筛选流程图 (经皮冠状动脉介入治疗)

1.2 干预措施的实施

所有入选患者均接受以下常规治疗: 接受抗血小板药物, 阿司匹林 (375 mg) 和氯吡格雷 (负荷剂量 300 mg, 维持剂量每天 70 mg) 与低分子肝素

(LMWH) (1 U/kg, 每天两次)^[8,9]。此外, 根据两组患者各自的状态由临床医师决定是否接受 β -受体阻断药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂, 钙通道阻滞剂, 他汀类药物, 硝酸酯和抗糖尿病药物的治疗。

试验组接受替罗非班治疗: 最初接受 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量持续静脉泵入 30 min, 之后剂量降低到 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 再持续静脉泵入 47.5 h。对照组接受同样体积和持续时间的 0.9% 氯化钠溶液安慰剂的静脉持续泵入。接受治疗的患者本人和对患者进行评价的临床医生都不知道哪些患者接受的是替罗非班或安慰剂的治疗。

1.3 数据的收集

所有患者接受以下检查: (1) 常规临床评估: 空腹血脂、空腹和餐后血糖, 血常规、血清尿素、肌酐、 Na^+ 、 K^+ ; (2) 心肌损害程度的生化检查: 肌酸磷酸激酶 (CPK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT); (3) 定期的心电图检查: 用于对比 ST 段的动态变化和记录新出现的 Q 波; (4) 进行超声心动图检查评价心肌收缩性和射血分数。

无论患者是住院治疗还是已经出院回家, 都由临床医生在治疗后的第 7、第 14、第 30 和第 90 天 (T1、T2、T3 和 T4) 对所有患者的以上观察指标进行测量并进行评估记录, 并在此期间, 与患者保持电话联系。研究的主要终点指标是心肌梗死 (肌酸激酶同工酶与肌酸激酶的比值 > 0.065 , 且男性肌酸激酶 $> 200 \text{ U/L}$, 女性肌酸激酶 $> 170 \text{ U/L}$), 次要终点指标包括心脏原因以外的死亡和药物治疗无效的难治性心肌缺血。在计数以上 3 项终点指标时按照以下方法: 死亡病例不再计入其他 2 个终点指标组; 发生心肌梗死的病例不再计入发生难治性心肌缺血组; 即发生任何不良终点的病例在结果中只出现一次。

1.4 统计学分析

本研究采用意向性统计处理原则。样本量通过预实验结果查表确定每组至少需要 80 例患者。计数资料以例数和百分率表示。对于计量资料, 首先进行正态分布检验, 符合正态分布的资料, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 非正态分布资料以中位数和四分位间距表示。对于主要转归指标, 根据是否正态分布采用 t 检验或秩和检验比较。

患者基线资料的比较, 计数资料采用卡方检验比较, 计量资料采用 t 检验 (正态分布) 或秩和检验 (非正态分布) 比较。均以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

临床基线数据显示两组具有可比性。两组患者的临床基线数据见表 1 和表 2。

表 1 两组临床基线计数资料比较 [n(%)]

	试验组	对照组	P 值
n	114	112	
冠心病家族史	27(24)	26(23)	0.750
高血压	67(59)	62(55)	0.827
陈旧心肌梗死	55(48)	52(46)	0.54
吸烟	48(42)	45(40)	0.795
高胆固醇血症	66(58)	57(51)	0.426
ST段压低	101(89)	101(90)	0.998

表 2 两组临床基线计量资料比较 [$\bar{x}\pm s$]

	试验组	对照组	P 值
n	114	112	
年龄	65.6±5.9	64.0±6.1	0.689
收缩压/mm Hg	147±18.6	143±13.5	0.725
肌酸激酶同工酶/IU·L ⁻¹	25.6±9.2	23.6±11.6	0.302
TIMI危险评分	4.51±0.85	4.73±0.69	0.238
血小板计数/10 ⁹ ·L ⁻¹	195±42	197±46	0.659

注:TIMI-心肌梗死溶栓试验。

试验组与对照组相比,主要终点事件的发生显著减少。试验组和对照组第 7 天时发生的主要终点事件分别是 9 和 21 例($P=0.039$);第 14 天分别是 10 和 26 例($P=0.021$);第 30 天分别是 10 和 29 例($P=0.019$);第 90 天分别是 13 和 34 例($P=0.012$)。试验组与对照组相比,次要终点事件,包括药物治疗无效的难治性心肌缺血的发生也显著减少($P<0.05$),心脏原因以外的死亡的发生差异无统计学意义($P=0.972$)。两组终点事件的发生情况比较见表 3。

表 3 两组终点事件的发生情况比较 [n(%)]

	n	[n(%)]			
		7 d	14 d	1 个月	3 个月
心肌梗死	试验组 114	9(7.9)	10(8.8)	10(8.8)	13(11.4)
	对照组 112	21(8.8)	26(23.2)	29(25.9)	34(30.4)
	P 值	0.039	0.021	0.019	0.012
非心源性死亡	试验组 114	3(2.6)	3(2.6)	3(2.6)	3(2.6)
	对照组 112	2(1.8)	3(1.8)	3(2.7)	4(3.6)
	P 值	0.889	1	1	0.972
难治性心肌缺血	试验组 114	10(8.8)	12(10.5)	13(11.4)	14(12.3)
	对照组 112	13(11.6)	19(17.0)	21(18.8)	25(22.3)
	P 值	0.452	0.126	0.031	0.018

3 讨论

不稳定动脉粥样硬化斑块和血小板异常沉积形成不稳定心绞痛的发病基础,这类患者血栓性并发症的风险较高,从而进一步引发复发性缺血甚至心肌梗死或死亡^[10,11]。有效的血小板抑制剂,如 GP II b/III a 受体拮抗剂能防止血栓性并发症的形成^[12]。在我国及其他发展中国家,ACS 患者的住院时间及预后与发达国家相比还有较大差距,原因可能是能够得到规范、及时的急诊经皮冠状动脉介入的患者相对较少。有研究证实,替罗非班的酪氨酸衍生物是一个特定的低分子量 GP II b/III a 受体拮抗剂,可以改善不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后^[3,13]。但这些结论都来源于一些小样本回顾性的研究,而评估 GP II b/III a 抑制剂对于高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者早期预后的影响的标准随机对照试验却不足,特别是针对发展中国家患者的研究则非常缺乏。本研究以中国患者为研究对象,严格按照临床随机对照研究的方法实施,研究结果提供了重要的证据资料。

在之前的 PRISM-PLUS 研究中,由于阶段性的结果——替罗非班组患者 7 d 的病死率升高而终止了该组患者的研究。但该研究中替罗非班联合肝素治疗组患者的 7 d 病死率和再缺血发生率分别为 12.9%和 17.9%,30 d 的病死率和再缺血发生率分别为 18.5%和 22.3%。而且无论是在经皮冠脉介入治疗组还是药物治疗组,替罗非班联合肝素治疗组与对照组相比,其病死率和再缺血发生率均降低($P=0.004$ vs. $P=0.03$)^[8]。本研究的结果说明给予连续 48 h 的替罗非班静脉注射可以减少心肌梗死和难治性心肌缺血发生的风险,这一结果和之前的研究成果类似^[2,3,13-16]。我们的研究突出了心肌梗死溶栓试验(TIMI)危险评分在 ACS 患者的风险评估的作用,其作为一个简单的工具来对患者风险进行分层的结果是可靠的。这种分层方法在 PRISM-PLUS 研究中曾被应用,且该研究的结果表明,当心肌梗死溶栓试验(TIMI)危险评分 ≥ 4 时,死亡、心肌梗死或复发性动脉缺血发生的风险是增加的($P=0.025$)^[8]。

本研究不可避免地存在一些问题。首先,对于抗血小板药物阿司匹林,我们采用了欧洲指南推荐的 375 mg 的剂量,这与我国抗血小板治疗专家共识推荐的 300 mg 不同,目前尚无证据证明哪个

剂量更加安全、有效;其次,本研究未能把所有终点不良事件纳入进来。但我们认为这些问题并不影响研究的结论。

替罗非班可以明确改善高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的预后,使更多患者避免侵入性的介入治疗或外科手术治疗。尽管本研究的主要结果并非第一次报道,但其重要性在于这是第一组中国大陆患者的临床研究数据。

参考文献:

- [1] SIMOONS M L, DE BOER M J, VAN DEN BRAND M J, et al. Randomized trial of a GP II b/III a platelet receptor blocker in refractory unstable angina. European Cooperative Study Group[J]. *Circulation*, 1994, 89 (2): 596-603.
- [2] THÉROUX P, KOUZ S, ROY L, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein II b/III a antagonism in unstable angina. The Canadian Lamifiban Study[J]. *Circulation*, 1996, 94 (5): 899-905.
- [3] Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein II b/III a receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(14): 956-961.
- [4] Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study[J]. *Lancet*, 1997, 349(9063): 1429-1435.
- [5] VAN'T HOF A W, DE VRIES S T, DAMBRINK J H, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(15): 1401-1405.
- [6] ANDERSON J L, ADAMS C D, ANTMAN E M, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): e426-e579.
- [7] ANTMAN E M, COHEN M, BERNINK P J, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making[J]. *JAMA*, 2000, 284(7): 835-842.
- [8] MORROW D A, ANTMAN E M, SNAPINN S M, et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(3): 223-229.
- [9] OWA M, ORIGASA H, SAITO M. Predictive validity of the Braunwald classification of unstable angina for angiographic findings, short-term prognoses, and treatment selection[J]. *Angiology*, 1997, 48(8): 663-671.
- [10] A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1988, 338(21): 1498-1505.
- [11] Inhibition of the platelet glycoprotein II b/III a receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(21): 1488-1497.
- [12] RASOUL S, OTTERVANGER J P, DE BOER M J, et al. A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(12): 1401-1407.
- [13] 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(5): 1445-1453.
- [14] HERNÁNDEZ A V, WESTERHOUT C M, STEYERBERG E W, et al. Effects of platelet glycoprotein II b/III a receptor blockers in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: benefit and harm in different age subgroups[J]. *Heart*, 2007, 93(4): 450-455.
- [15] The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein II b/III a receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(24): 1689-1696.
- [16] TCHENG J E, HARRINGTON R A, KOTTKE-MARCHANT K, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein II b/III a blocker Integrelin in elective coronary intervention. IMPACT Investigators[J]. *Circulation*, 1995, 91(8): 2151-2157.

(收稿日期:2013-12-31)