

替罗非班不同输注时间对心肌灌注的影响

邓四军, 孙立平, 李玉伟, 王助衡
(首都医科大学大兴医院, 北京 102600)

摘要:目的 研究替罗非班不同的输注时间对心肌灌注缺损情况的影响。方法 将 84 例接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的急性前壁心肌梗死患者按随机数字表法随机分为 2 组, 分别给予替罗非班输注 24 h 和 48 h。术后 5 d 接受⁹⁹Tc 标记的心肌灌注扫描, 比较心肌灌注情况。结果 接受替罗非班输注 48 h 组的心肌灌注指标优于 24 h 组, 差异有统计学意义[心肌灌注评分: (11.97±7.34)分 vs. (15.61±4.6)分, $P<0.05$]。结论 延长替罗非班的输注时间至 48 h 是安全的, 并可以改善 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 治疗后心肌灌注。

关键词: 心肌梗死; 替罗非班; 心肌灌注显像; 血管成形术, 经皮, 经腔冠状动脉

中图分类号: R542.2+2 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2015)03-0298-04

Effects of tirofiban maintenance duration on myocardial perfusion

DENG Si-jun, SUN Li-ping, LI Yu-wei, WANG Zhu-heng

(Daxing Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 102600, China)

Abstract: Objectives To investigate if myocardial perfusion can be changed by different infusion duration of tirofiban. **Methods** A total of 84 patients with acute anterior ST-elevation myocardial infarction (STEMI) receiving percutaneous coronary intervention (PCI) were randomly allocated to two groups. Each patient received a tirofiban infusion for 24 or 48 hours depending on allocation, respectively. A resting ⁹⁹Tc-sestamibi scan was performed on the 5th day after PCI procedure. The primary efficacy endpoint was a patient's score on a 5-point scoring system for rating perfusion defect severity. **Results** Patients receiving tirofiban infusions for 48 hours had significant reductions in perfusion defect severity [(11.97±7.34) vs. (15.61±4.6), $P<0.05$]. **Conclusions** Tirofiban maintaining for 48 h is safe and can significantly reduce perfusion defect severity in patients with STEMI undergoing PCI.

Key words: myocardial infarction; tirofiban; ⁹⁹Tc-sestamibi scan; percutaneous coronary intervention

急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST-elevation myocardial infarction, STEMI)通常由粥样斑块破裂和血栓形成所致^[1], 其治疗手段包括经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗和溶栓治疗。二者均可以减少梗死区心肌死亡, 但与溶栓相比, PCI 治疗具有更好的近期和远期效果, 可以降低病死率及再梗死率^[2,3]。根据美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南, 在时间窗内的 STEMI, 推荐优先选择 PCI 治疗^[4]。然而, 尽管已经重建了冠状动脉血流, PCI 治疗有时仍不能达到良好的效果, 这往往是微循环障碍所致, 并且与梗死面积的增加和生存率的降低相关^[5,6]。⁹⁹Tc 标记的心肌灌注显像是测量心肌梗死大小

的理想工具。通过比较急性期和最终的灌注缺损, 可以用于评价心肌的存活情况, 进而评价治疗效果^[7,8]。替罗非班是一种糖蛋白 IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) 抑制剂, 同时具有抗凝及抗血小板效果^[9]。既往研究关注了给药的起始时间、剂量及给药途径, 但不同研究中给药的持续时间不尽相同^[10-12]。本研究的目的在于通过⁹⁹Tc 标记的心肌灌注显像来评价持续输注替罗非班 24 h 或 48 h, PCI 治疗的效果是否存在差别。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性随机对照试验。选择 2012 年 9 月至 2013 年 5 月在首都医科大学大兴医院诊断为 STEMI 的 84 例患者为研究对象, 其中男 56 例, 女 28 例。将患者按随机数字表法随机分为给药 24 h 组和给药 48 h 组。纳入标准: (1) 年龄 \geq

作者简介: 邓四军(1977-), 男, 主管药师, 研究方向为心血管药物的临床应用。

通信作者: 王助衡, E-mail: 1147070617@qq.com

18 岁；(2) 具有 STEMI 症状 >30 min；(3) 心电图提示 V₁-V₆ 导联至少 2 个导联 ST 段抬高 ≥2 mV；(4) 从发生症状到接受治疗 ≤6 h；(5) 具备接受 PCI 治疗的指征，冠状动脉造影提示左前降支阻塞。排除标准：(1) 既往心肌梗死病史；(2) 既往支架植入或冠状动脉旁路移植手术史；(3) 计划接受外科手术治疗；(4) 肾功能不全，肌酐 >177 μmol/L；(5) 血小板计数 <100×10⁹/L；(6) 既往 1 个月内有内脏出血史或 6 周内脑出血及外科手术史；(7) 严重原发性高血压（高血压）（血压 >180/110 mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa）；(8) 纳入之前已经接受糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂治疗。

1.2 治疗方法

纳入患者在给予替罗非班前，均接受阿司匹林 300 mg 及氯吡格雷 600 mg 口服、普通肝素 70 U/kg 静脉注射以及 PCI 治疗。PCI 治疗均经股动脉进行，在球囊扩张后放置 Driver 金属支架（Medtronic 公司，美国）。在 PCI 治疗中远端血流恢复后 3 min，开始给予替罗非班 25 μg/kg 负荷剂量静脉注射，此后依据分组情况，分别给替罗非班 0.15 μg/(kg·min) 持续输入 24 h 或 48 h。住院期间（5~10 d）患者均接受依诺肝素钠治疗，此后给予氯吡格雷（75 mg/d×12 个月）、阿司匹林（300 mg/d×30 d，此后 100 mg/d 维持）以及口服 β 受体阻断药治疗。伴有高血压或左心室功能不良者给予血管紧张素抑制剂转移酶（angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI），根据患者情况加用他汀类药物及呋塞米。

1.3 数据收集和预后评价

收集患者的人口学资料、用药情况、临床症状、实验室检查及 12 导联心电图、冠状动脉造影情况。PCI 治疗后 5 d 给予钆 99 标记的心肌灌注扫描，评估左前降支相关 8 个节段（前壁基底段、

前间隔基底段、前壁中部、前间隔中部、前壁心尖部、间隔心尖部、侧壁心尖部及心尖部）的灌注情况。采用 5 分法来评价心肌灌注：0 分为放射性分布正常；1 分为放射性分布轻度稀疏；2 分为放射性分布中度缺损；3 分为放射性分布重度缺损；4 分为放射性分布缺损^[13-15]。临床随访 6 个月。记录严重心血管不良事件，包括死亡和再发心肌梗死，同时记录出血事件。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用两独立样本 *t* 检验。偏态分布计量资料以中位数及四分位数表示，使用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数及百分比表示，采用卡方检验或 Fisher 确切概率法检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组在年龄、性别、体质量以及糖尿病、高血压及吸烟比例比较，差异均无统计学意义，详见表 1 和表 2。

2.2 两组实验室检查结果比较

两组之间除低密度脂蛋白外，其他生化检查及血小板计数、血红蛋白及心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 浓度比较，差异无统计学意义，详见表 3。

2.3 两组心肌灌注显像评分比较

两组之间心肌灌注显像评分间，前壁基底段及前间隔基底段评分比较，差异无统计学意义 (*P*>0.05)；其余各段及总分之间比较，差异有统计学意义 (*P*<0.05)，详见表 4。

2.4 两组不良事件发生率比较

两组不良事件发生率比较，差异无统计学意义 (*P*>0.05)，详见表 5。

表 1 两组计数基线资料比较

[*n*(%), *n*=42]

组别	男性	糖尿病	高血压	吸烟	阿司匹林	氯吡格雷	依诺肝素钠	β受体阻断药	ACEI	他汀类药物	利尿药
24 h 组	26(61.9)	2(4.8)	15(35.7)	23(54.8)	42(100)	42(100)	42(100)	42(100)	42(100)	42(100)	13(31)
48 h 组	30(71.4)	7(16.7)	10(23.8)	25(59.5)	42(100)	42(100)	42(100)	42(100)	40(95.2)	42(100)	14(33.3)
<i>P</i> 值	0.148	0.078	0.233	0.659	-	-	-	-	0.494	-	0.815

表 2 两组计量基线资料比较

[$\bar{x} \pm s$, *n*=42]

组别	年龄/岁	体质量/kg	入院至手术时间/min	发病至就诊时间/h	平均 ST 段抬高/mV
24 h 组	59.0±10.7	72.0±15.8	45.7±15.9	3.8±2.1	8.1±1.8
48 h 组	59.4±12.5	77.0±16.4	51.0±35.8	4.1±1.9	8.5±1.5
<i>P</i> 值	0.402	0.381	0.594	0.594	0.24

表 3 两组实验室检查结果比较

[$\bar{x}\pm s, n=42, \text{mg/dL}$]

组别	高密度脂蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	低密度脂蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	三酰甘油/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	肌酐/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	血糖/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	血小板计数/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$	血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	0 h cTn I/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	24 h cTn I/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$
24 h 组	41.5±10.2	139.5±35.8	144.7±44.5	0.94±0.21	132.6±75.9	258.6±84.5	15±1.5	3.9±4.8	17.3±5.4
48 h 组	37.6±6.7	150.1±27.1	186.3±112.2	0.97±0.23	122.9±64.8	244.6±51.7	16.1±1.6	3.8±3	17.9±5.1
P 值	0.226	<0.05	0.201	0.494	0.754	0.357	0.3	0.519	0.689

表 4 两组心肌灌注显像评分比较 [$\bar{x}\pm s, n=42$]

	24 h 组	48 h 组	P 值
前壁基底段	0.11±0.32	0.33±0.75	0.095
前间隔基底段	0.66±0.72	0.50±0.92	0.357
前壁中部	1.88±0.94	1.28±1.13	<0.05
前间隔中部	2.28±0.83	1.73±1.14	<0.05
前壁心尖部	2.69±0.81	2.00±1.43	<0.05
间隔心尖部	2.65±0.87	1.95±1.32	<0.05
侧壁心尖部	2.50±0.94	2.21±1.27	<0.05
心尖部	2.90±0.95	2.04±1.43	<0.05
总分	15.61±4.60	11.97±7.34	<0.05

表 5 两组不良事件发生率比较 [$n(\%), n=42$]

组别	非致命性心肌梗死	死亡	严重出血	轻微出血
24 h 组	4(9.5)	2(4.8)	0	5(11.9)
48 h 组	2(4.8)	1(2.4)	0	5(11.9)
P 值	0.397	0.957	-	1

3 讨论

STEMI 治疗的主要目标是恢复缺血心肌的灌注,挽救心肌细胞,并改善远期预后。Zwolle 心肌梗死研究团队最先提出 PCI 治疗是实现该目的的最佳手段^[16]。从传统意义上说,常把冠状动脉血流作为灌注恢复的标志。但是,越来越多的证据表明,血管再通并不一定意味着组织灌注的恢复。在冠状动脉发生解剖学意义上的阻塞之前,已经有许多时间依赖性的事件发生^[17-19]。替罗非班作为一种新型的糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂,同时具有抗凝及抗血小板效果,其临床疗效正被各种研究不断验证。多项研究表明,在急性心肌梗死中,使用替罗非班可能能使患者获益。但既往研究用药的维持时间从 12 h 到 36 h 不等^[10-12, 20-22]。糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂存在剂量依赖性,提供即时、持续和稳定的血小板抑制率(>80%)与急性冠脉综合征及 PCI 治疗后的良好预后相关。如果不能维持恒定的血小板抑制率,则观察不到显著的效果^[23]。

在本研究中,患者在使用常规阿司匹林、肝素/低分子肝素、氯吡格雷治疗的基础上,通过延

长替罗非班的输注时间,观察到心肌灌注缺损的严重程度得到改善。在评价的 8 个节段心肌灌注情况中,前壁基底段及前间隔基底段灌注情况两组之间比较无明显差异,可能是由于这两处的基线心肌灌注评分较低,基础情况较好所致。

本研究中存在的主要不足有:首先,我们只纳入了左前降支阻塞的患者。此类患者是临床最常见,也是最需要治疗的群体。对于其他冠状动脉分支病变的患者,尚不能确定替罗非班的治疗效果。其次,由于样本量并不大,不足以说明两种治疗手段对远期预后如病死率、再发心肌梗死等时间的影响。但本研究的主要重点指标是心肌灌注显像的改善,对于远期效果,有待进一步更大规模随机对照研究验证。

总之,延长替罗非班的输注时间至 48 h 是安全的,并可以改善 STEMI 患者 PCI 治疗后心肌灌注缺损。能否改善远期心脏不良事件的发生率,改善临床结局,有待更进一步的临床研究证明。

参考文献:

- [1] FALK E. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations[J]. Am J Cardiol, 1991, 68(7): 28B-35B.
- [2] ANDERSEN H R, NIELSEN T T, RASMUSSEN K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2003, 349(8): 733-742.
- [3] STENESTRAND U, LINDB CK J, WALLENTIN L, et al. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. JAMA, 2006, 296(14): 1749-1756.
- [4] American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'GARA P T, KUSHNER F G, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: 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): e78-e140.
- [5] 周恒, 刘福元, 骆峰, 等. 冠状动脉使用替罗非班对 STEMI 患者急诊 PCI 术后的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 2: 117-120.
- [6] STONE G W, MAEHARA A, WITZENBICHLER B, et al.

- Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial [J]. *JAMA*, 2012, 307(17): 1817-1826.
- [7] GIBBONS R J, CHRISTIAN T F, HOPFENSPIRGER M, et al. Myocardium at risk and infarct size after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: implications for the design of randomized trials of acute intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24(3): 616-623.
- [8] GIBBONS R J, MILLER T D, CHRISTIAN T F. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2000, 101(1): 101-108.
- [9] LANG S H, MANNING N, ARMSTRONG N, et al. Treatment with tirofiban for acute coronary syndrome (ACS): a systematic review and network analysis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(3): 351-370.
- [10] VALGIMIGLI M, CAMPO G, PERCOCO G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(15): 1788-1799.
- [11] 刘君, 李冬义, 靳文, 等. 早期应用替罗非班对 ST 段抬高性心肌梗死患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗后的疗效 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2014, 20(1): 40-43.
- [12] BALGHITH M A. High bolus tirofiban vs abciximab in acute STEMI patients undergoing primary PCI-The Tamp Study [J]. *Heart Views*, 2012, 13(3): 85-90.
- [13] PEREZTOL-VALD S O, CANDELL-RIERA J, SANTANA-BOADO C, et al. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(24): 2637-2643.
- [14] CARLSSON M, HEDEER F, ENGBLOM H, et al. Head-to-head comparison of a 2-day myocardial perfusion gated SPECT protocol and cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement for the detection of myocardial infarction [J]. *J Nucl Cardiol*, 2013, 20(5): 797-803.
- [15] BERMAN D S, HACHAMOVITCH R, KIAT H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(3): 639-647.
- [16] ZIJLSTRA F, DE BOER M J, HOORNTJE J C, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(10): 680-684.
- [17] LEE K L, WOODLIEF L H, TOPOL E J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators [J]. *Circulation*, 1995, 91(6): 1659-1668.
- [18] MARTÍNEZ-RÍOS M A, ROSAS M, GONZÁLEZ H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(3): 280-287.
- [19] GERSH B J, STONE G W, WHITE H D, et al. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? [J]. *JAMA*, 2005, 293(8): 979-986.
- [20] 赵瑞革, 赵月, 英海蓉, 等. 冠脉内小剂量替罗非班在急性 STEMI 急诊介入时应用观察 [J]. *心脏杂志*, 2014, (2): 168-170.
- [21] HEESTERMANS A A, HERMANIDES R S, GOSSELINK A T, et al. A comparison between upfront high-dose tirofiban versus provisional use in the real-world of non-selected STEMI patients undergoing primary PCI: Insights from the Zwolle acute myocardial infarction registry [J]. *Neth Heart J*, 2010, 18(12): 592-597.
- [22] 胡良巧, 黄俊, 李寰, 等. 老年急性冠脉综合征合并心房颤动患者冠状动脉介入治疗术后抗栓治疗现状调查 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(1): 99-101.
- [23] SCHNEIDER D J, HERRMANN H C, LAKKIS N, et al. Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlation with inhibition of platelet aggregation after greater bolus doses of tirofiban [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(3): 334-336.

(收稿日期: 2014-10-15)