◇ 经验与体会 ◇

不同时间窗应用替罗非班对 PCI 术中无复流的疗效观察

李超 程自平 陈刚 赵韧 胡茜茹 赵宇飞

摘要 选择经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中因急性血栓形成出现无复流的急性冠脉综合征(ACS)患者128例,随机分为两组,各64例,均冠脉内推注负荷量替罗非班。A组:通过导丝、球囊或使用球囊预扩后出现心肌梗死溶栓治疗临床试验血流分级(TIMI)≥1级血流时经指引导管给药,或经上述处理后仍无前向血流时经微导管给药;B组:无前向血流时直接经指引导管给药。观察PCI术后靶血管即刻血流,术后3d症状改善及30d主要心血管不良事件(MACE)的发生率。结果显示A组术中血流恢复情况、术后3d症状改善情况均优于B组($P < 0.05$),术后1个月MACE发生比率低于B组($P < 0.05$)。A组方法可以更好地逆转无复流,减少患者术后不适症状及短期主要不良心脏事件的发生率。

关键词 急性冠脉综合征;替罗非班;无复流;PCI

中图分类号 R 543.3+1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)01-0119-03

急性血栓形成致使靶血管无复流是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术中最为棘手的难题之一,严重影响PCI质量及患者预后,甚至威胁患者生命。血小板膜蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂(glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, GPI)是目前唯一能在术中使用即刻起效的对抗无复流的药物,疗效显著^[1]。目前在我国广泛应用于临床的是GPI—盐酸替罗非班(商品名欣维宁)。相关研究^[2]显示不同时间窗不同途径使用盐酸替罗非班临床疗效有所差别。安徽医科大学心脏介入中心使用盐酸替罗非班已有数年,积累了较多经验,发现PCI术中发生急性血栓形成时,不同前向血流条件下应用盐酸替罗非班的疗效相差较大。该研究即探讨何时使用盐酸替罗非班效果较好。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择2012年6月~2014年3月住

2014-09-10 接收

基金项目:安徽省高校省级自然科学研究重点项目(编号:KJ2014A122)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

作者简介:李超,男,住院医师,硕士研究生;

程自平,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: czp8085@sina.com

院行PCI术中无复流的ACS(包括急性ST段抬高型(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)/非ST段抬高性心肌梗死(non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)、不稳定心绞痛(unstable angina, UA))患者128例^[3-4],随机分为两组,各64例。男106例,女22例。STEMI患者在急诊PCI时间窗者均急诊行PCI术,超出时间窗者均于发病后第7天行PCI术, NSTEMI和UA患者均于入院第3天行PCI术。入选标准:患者同意行PCI术,年龄<85周岁,术前未行溶栓治疗,手术均只处理靶血管,术中冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)均证实为新鲜血栓形成且靶血管血流TIMI 0级。排除标准:术前使用盐酸替罗非班,靶血管痉挛或夹层所致无前向血流,术中使用抽吸导管,左主干病变,分叉病变,<2.0 mm分支血管病变,冠脉搭桥术后,严重多脏器功能衰竭,严重未控制高血压(血压≥24/15 kPa),怀疑主动脉夹层,3个月内脑出血或消化道出血史,怀孕或哺乳期,抗凝禁忌证,身体条件差不能耐受手术。

1.2 给药方法 术前:STEMI急诊PCI患者均临时给予氯吡格雷及阿司匹林各300 mg,其余患者均予以氯吡格雷75 mg/d、阿司匹林100 mg/d。术中:所有患者PCI均给予普通肝素100 U/kg,时间每超过1 h,追加1 000 U。A组在通过导丝、球囊或使用球囊预扩后出现TIMI 1级或以上血流时经指引导管推注负荷量盐酸替罗非班(武汉武药制药有限公司,商品名:欣维宁)或经上述处理后仍无前向血流时经微导管给药。B组患者在无前向血流时直接经指引导管推注盐酸替罗非班。两组患者均给予负荷剂量10 μg/kg, 3 min内推完。然后经静脉0.15 μg/(kg·min)维持泵入36 h。术后:全部患者均应用依诺肝素4 000 U, 12 h一次,连续使用3 d。同时口服氯吡格雷75 mg/d、阿司匹林100 mg/d,常规应用硝酸酯制剂、ACEI、β受体阻滞剂及他汀类药物,至少服用1年。

1.3 观察指标

1.3.1 靶血管用药前及PCI结束时TIMI血流分级 0级:靶血管远端无前向血流;1级:靶血管远端

主支有前向血流,微小分支未显影;2级:靶血管远端主支及微小分支均有前向血流,但需>3个心动周期才能完全显影;3级:≤3个心动周期,靶血管微小分支即充分显影且排空迅速。

1.3.2 术后3d患者症状改善情况 包括心绞痛、胸闷。

1.3.3 术后1个月MACE 包括任何原因的死亡、再发非致死性心肌梗死、顽固性缺血、严重心力衰竭(通过电话随访完成)。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件进行分析。计数资料采用χ²检验,两组计量数据采用x̄±s表示,组间计量资料的比较采用t检验。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者的基本特征比较差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 两组患者基本特征[n=64 n(%), x̄±s]

项目	A组	B组	t/χ ² 值	P值
男性	52(81.25)	54(84.38)	0.220	0.639
年龄(岁)	63.83±11.72	62.96±12.68	0.366*	0.715
吸烟	34(53.13)	30(46.88)	0.500	0.480
高血压	28(43.75)	25(39.06)	0.290	0.590
高血脂	16(25.00)	12(18.75)	0.731	0.392
糖尿病	19(29.69)	24(37.50)	0.876	0.349
冠心病及PCI类型				
STEMI急诊手术	35(54.69)	38(59.38)	0.287	0.592
STEMI择期手术	14(21.88)	17(26.56)	0.383	0.536
NSTEMI	8(12.50)	5(7.81)	0.771	0.380
UA	7(10.93)	4(6.25)	0.895	0.344
靶血管				
前降至	27(42.19)	25(39.06)	0.130	0.719
回旋支	16(25.00)	19(29.69)	0.354	0.552
右冠	21(32.81)	20(31.25)	0.036	0.850
病变血管数				
单支	25(39.06)	23(35.94)	0.133	0.715
双支	24(37.50)	28(43.75)	0.518	0.472
三支	15(23.44)	13(20.31)	0.183	0.669

*表示t值

2.2 分组比较 经过统计分析后得出:①A组PCI结束时靶血管前向血流达到TIMI 3级的比例明显高于B组(96.88% vs 85.94%, P=0.027)。②A组术后3d发生胸痛胸闷的总发生率明显低于B组(9.38% vs 23.44%, P=0.032)。③两组术后1个月MACE发生13例,A组的总发生率明显低于B组(4.69% vs 15.63%, P=0.041)。见表2。

3 讨论

在PCI术中发生急性血栓形成的ACS患者,术

表2 两组术后情况比较[n=64 n(%), x̄±s]

项目	A组	B组	χ ² 值	P值
PCI术后即刻TIMI血流3级	62(96.88)	55(85.94)	4.873	0.027
术后3d不适症状				
胸痛	3(4.69)	6(9.38)		
胸闷	3(4.69)	9(14.06)		
合计	6(9.38)	15(23.44)	4.614	0.032
术后1个月MACE				
死亡	0(0)	1(1.56)		
非致死性心梗	1(1.56)	2(3.12)		
心衰	1(1.56)	2(3.12)		
顽固性心绞痛	1(1.56)	5(7.81)		
合计	3(4.69)	10(15.63)	4.195	0.041

后易出现无复流或慢复流现象。血小板活化和聚集是致使急性血栓形成的关键因素之一,因此术前术中的抗血小板治疗至关重要。盐酸替罗非班作用于血小板聚集的最后共同环节,具有起效快、作用强、半衰期短、剂量依赖性、副作用小等特点。目前相关研究^[5-6]显示替罗非班在急性心肌梗死等危重冠心病患者中的应用价值最为显著,可明显改善靶血管前向TIMI血流及预后,且冠脉内应用疗效强于经静脉应用,亦强调早期应用、负荷剂量使用。主要是由于冠脉内应用替罗非班可以迅速使靶血管局部达到一定的血药浓度从而使替罗非班充分扩散到血栓内部,使聚集的血小板失去稳定性而发挥抗栓作用,改善冠脉微循环再灌注^[7-9]。而林施峰等^[10]的研究更显示出无复流和血栓负荷的严重程度之间存在较强相关性。该研究选择了128例PCI术中出现急性严重血栓形成致使靶血管无前向血流的ACS危重患者,血栓新鲜,且负荷重,符合目前国际研究方向。

该研究显示A组患者PCI前向血流恢复TIMI 3级的比率及短期预后明显高于B组患者。在面对急性血栓形成时微导管使用的益处与其他研究^[11]结果亦相同。提示在PCI术中,急性严重血栓形成致使靶血管无前向血流时,A组在通过导丝、球囊或使用球囊预扩后出现TIMI 1级或以上血流时经指引导管推注负荷量盐酸替罗非班或经上述处理后仍无前向血流时经微导管给药优于B组在无前向血流时直接经指引导管推注盐酸替罗非班。分析其原因可能为,替罗非班的主要作用是:①减轻靶血管主支的血栓负荷^[12];②促进微循环系统血栓溶解^[9],从而使微循环得到充分再灌注。而无复流多为微循环障碍所致,是影响患者预后的重要预测因素^[13]。靶血管完全无前向血流时应用替罗非班,替罗非班不能充分到达病变部位及进入微循环,在靶血管恢复前向血流时使用替罗非班则可同时到达这两个部位,靶血管完全无前向血流时经微导管给药

亦可达到微循环这一个部位而发挥作用。相关研究^[14-15]显示替罗非班的半衰期期为 2 h, 给药后 5 min 血小板抑制率达 96%, 停药后 2~4 min 血小板即开始恢复功能。所以该研究亦推荐在冠脉内给予替罗非班负荷量后均应同时经静脉持续泵入, 维持一定的血药浓度, 从而使替罗非班发挥最大的作用。

参考文献

[1] 黎晓兰, 陆莉, 刘福元. 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]. 疑难病杂志 2013, 12(3): 174-6.

[2] 胡文字, 赵奕楠, 田文等. 急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入术中不同给药途径应用替罗非班的疗效与安全性的 meta 分析[J]. 中国医科大学学报 2012, 41(10): 915-20.

[3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志 2010, 38(8): 675-90.

[5] Kastrati A, Mehilli J, Neumann F J, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial [J]. *JAMA* 2006, 295(13): 1531-8.

[6] ten Berg J M, van't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short-and long-term clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55(22): 2446-55.

[7] Horil M, Uemura S, Uemura M, et al. Acute myocardial infarction as a systemic prothrombotic condition evidenced by increased von will

ebrand factor protein over ADAMTS 13 activity in coronary and systemic circulation [J]. *Heart Vessels* 2008, 23(5): 301-7.

[8] Nardone R, De Blasi P, Seidl M, et al. Cognitive function and cholinergic transmission in patients with subcortical vascular dementia and microbleeds: a TMS study [J]. *J Neural Transm* 2011, 118(9): 1349-58.

[9] 朱强, 刘福元, 黎晓兰等. 冠状动脉内注射替罗非班对急诊冠状动脉介入术中无再流的作用 [J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(1): 22-5.

[10] 林施峰, 高峰, 林杰. 急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中无复流的危险因素及应对体会 [J]. 中国实用医药杂志 2013, 8(25): 105-7.

[11] 杨俊, 廖文云, 李秀花等. 经微导管注射与经导引导管注射替罗非班对经皮冠状动脉介入术中无复流的疗效观察 [J]. 昆明医科大学学报 2013, 34(6): 116-9.

[12] Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial [J]. *JAMA* 2005, 293(17): 2109-17.

[13] Napodano M, Bamondo A, Tarantini G, et al. Predictors and time-related impact of distal embolization during primary angioplasty [J]. *Eur Heart J* 2009, 30(3): 305-13.

[14] The Restore Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa 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): 1445-53.

[15] Lincoff A M. Trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists during percutaneous coronary revascularization [J]. *Am J Cardiol* 1998, 82(8B): 36-42.

Effects of tirofiban administrated at various time points on no-reflow phenomenon during PCI

Li Chao, Cheng Ziping, Chen Gang et al

(Dept of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract 128 patients who had no-reflow due to acute thrombosis during PCI were selected. Patients were randomized into two groups with 64 cases in each group. All people bolus loading tirofiban in coronary artery. Group A: Tirofiban was injected *via* guiding catheter when TIMI grade was ≥ 1 after passing-through of guidewire, balloon or pre-dilatation of balloon, or injection *via* microcatheter when there was no antegrade flow after aforementioned management; Group B: Tirofiban was directly injected *via* guiding catheter when no-reflow occurred. Immediate blood flow in target vessel after PCI, improvement of symptoms 3 days after procedure as well as 30-day major adverse cardiovascular events (MACE) were assessed. Results were that intraprocedural blood flow recovery and symptom improvement 3 days after procedure were better in Group A than in Group B with statistical significance ($P < 0.05$); the incidence of 30-day MACE was lower in Group A than that in Group B with statistical significance ($P < 0.05$). The methods of group A may reverse no-reflow, reduce symptomatic discomfort as well as lower short-term MACE incidence more than group B.

Key words acute coronary syndrome; tirofiban; no-reflow; percutaneous coronary intervention