

不同时机给予替罗非班对急性心肌梗死患者介入术后冠脉血流及并发症的影响

何伟平*(抚州市第一人民医院,江西抚州 344000)

中图分类号 R614.2*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4551-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.31

摘要 目的:探讨不同时机给予替罗非班对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后冠脉血流以及并发症的影响。方法:214例急性ST段抬高型心肌梗死患者依据入院先后顺序分为晚期组98例和早期组116例,前者在PCI术后回到病房时静脉推注替罗非班,后者在进入急诊室前(PCI术前)1~2 h静脉推注替罗非班,比较两组制剂注射-球囊扩张时间,患者手术前后冠脉心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级、心功能及微循环灌注指标和住院期间并发症。结果:早期组注射替罗非班至球囊扩张时间为3~40 min,晚期组为30~65 min,差异具有统计学意义($t=8.94, P=0.00$);早期组患者造影时,梗死相关动脉(IRA)前向血流达到2级和3级的患者数分别为16例(13.8%)和20例(17.2%),较晚期组比例[7例(7.1%)、9例(9.2%)]更高,差异具有统计学意义($P<0.05$);PCI术后,两组患者的闭塞血管全部打通,早期组2例无再流,晚期组6例无再流,两组患者TIMI血流分级为3级的例数比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.21, P>0.05$);两组患者术后4、8 h的肌酸激酶同工酶含量与术后24 h左室射血分数相似,差异无统计学意义($P>0.05$);早期组患者ST段回落值为 (1.93 ± 0.57) mm,显著高于晚期组的 (1.07 ± 0.29) mm,差异有统计学意义($P<0.05$);早期组患者心脏不良事件发生率和出血并发症发生率为3.45%和7.76%,晚期组为4.08%和5.10%,差异无统计学意义($P<0.05$)。结论:不同用药时机对替罗非班的安全性无显著影响,且临床预后和造影结果一致,但早期用药可改善PCI术前IRA前向血流量,为最佳的给药时机。

关键词 给药时机;替罗非班;急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;冠脉血流;并发症

Effects of Tirofiban with Different Medication Timing on Blood Flow and Complications in Patients with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention

HE Wei-ping(Fuzhou Municipal First People's Hospital, Jiangxi Fuzhou 344000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of tirofiban with different medication timing on blood flow and complications in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (PCI). METHODS: 214 cases of acute ST-segment elevation myocardial infarction were divided into late stage group ($n=98$) and early stage group ($n=116$) based on the order of admission. The latter was given intravenous injection of tirofiban after PCI; the former was given intravenous injection of tirofiban before entered emergency room [1-2 h before PCI]. The injection-balloon dilation time was compared between 2 groups. The coronary TIMI flow situation, cardiac function and microcirculatory perfusion index before and after operation, and complications during hospitalization were also compared. RESULTS: Intravenous injection of tirofiban to balloon dilation time were 3-40 min in early stage group, and 30-65 min in late stage group, with statistical significance ($t=8.94, P=0.00$); during angiography, the number of patients with IRA prorsal blood flow rate to reach 2 and 3 grade was 16 cases (13.8% and 20 cases (17.2%)) in early stage group, which were higher than in late stage group [7 cases (7.1%), 9 cases (9.2%)], with statistical significance ($P<0.05$). After PCI, occluded artery of 2 groups opened up, there were 2 cases of no-reflow in early stage group and 6 cases of no-reflow; there was no statistical significance in 3 grade blood flow of TIMI between 2 groups ($\chi^2=1.21, P>0.05$). The amount of 4 and 8 h creatine kinase MB, and postoperative 24 h LVEF of 2 groups were similar after operation, without statistical significance ($P>0.05$); ST segment of early stage group drop value was (1.93 ± 0.57) mm, which was significantly higher than that of late stage group (1.07 ± 0.29) mm, with statistical significance ($P<0.05$); the incidence of cardiac adverse events and bleeding complication were 3.45% and 7.76% in early stage group, and 4.08% and 5.10% in late-stage group, without statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Different medication timing has no significant effect on the safety of tirofiban, but clinical outcomes and angiographic results are consistent. However, early treatment can improve IRA prorsal blood flow rate before PCI, which is the good medication timing of tirofiban.

KEYWORDS Medication timing; Tirofiban; Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Coronary blood flow; Complication

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)的发病诱因、病理改变和疾病预后等方面已经研究得比较透彻,依据其发病机制可分为ST段抬高型心肌梗死(STEMI)和非ST段

抬高型心肌梗死(NSTEMI),这对于该病的临床诊治具有更好的指导作用^[1]。目前,经皮冠状动脉介入(PCI)术已经成为STEMI再灌注治疗的主要方法^[2],它能够有效地开通梗死相关动脉(IRA),缩小或限制梗死面积,提高患者的生存率,并改善预后。医院常规治疗方式为PCI术后给予血小板受体拮抗药

* 副主任医师。研究方向:心血管疾病的诊治。电话:0794-8255263。E-mail:764634962@qq.com

来抑制血小板聚集,但部分研究报道患者早期服药能够有效改善血流和心肌灌注^[3],并改善预后。因此,本研究以替罗非班为模型药物,分别于不同时机给药,以探讨不同给药时机对AMI患者PCI术后冠脉血流及并发症的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析214例我院心脏中心重症监护病房(CCU)于2011年10月—2014年10月收治的急性STEMI患者,男性129例,女性85例,年龄36~79岁,平均年龄(58.9±15.7)岁。依据入院先后顺序分为晚期组(2011年10月—2013年4月)98例和早期组(2013年5月—2014年10月)116例。两组患者性别、年龄、心功能Killip分级等基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究经医院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别 (男/女),例	年龄,岁	高脂血症,例	发病至PCI术 时间,h	心功能Killip分级,%		
						I级	II级	III级
早期组	116	90/26	57.5±10.9	52	8.2±3.1	91.7	6.7	1.7
晚期组	98	39/59	59.8±17.1	42	7.9±3.5	90.6	5.7	3.8
检验值	1.23	1.32	1.09	0.99	2.56	1.89	0.78	2.12
P	0.07	0.08	0.05	0.54	0.08	0.07	0.87	0.08

1.2 纳入与排除标准^[4]

纳入标准:(1)急诊PCI诊断明确的急性STEMI患者;(2)患者同意使用替罗非班;(3)患者年龄<80岁,发病时间>12 h。

排除标准:(1)机械并发症患者;(2)有出血性疾病史、脑血管疾病史、重大手术史、血小板疾病史、贫血和法林华治疗史患者;(3)高血压患者;(4)肝肾功能不全患者;(5)合并糖尿病及其他系统疾病患者;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)对替罗非班过敏者。

1.3 治疗方法

所有患者入院经明确诊断后即口服300 mg阿司匹林(以后100 mg/d)和300~600 mg氯吡格雷(以后75 mg/d),直至术后18~30 d;每12 h皮下注射低分子量肝素0.4 ml,直至术后7 d。在此基础上,早期组患者于PCI术前1~2 h应用替罗非班,晚期组患者于PCI术后回到病房时开始应用替罗非班。用药方法:以10 μg/kg的负荷剂量在3 min内静脉推注盐酸替罗非班氯化钠注射液[商品名:欣维宁,远大医药(中国)有限公司,批准文号:国药准字H20041165,规格:100 ml:盐酸替罗非班5 mg与氯化钠0.9 g],随后以0.15 μg/(kg·min)静脉滴注24~36 h。两组患者均给予冠心病标准治疗。

PCI术方法^[5]:患者送入导管室,术区部位进行碘伏消毒和利多卡因麻醉,连接心电与压力监测等设备。选取患者股动脉,采用Seldinger穿刺法穿刺,插入动脉鞘管,置入导丝,在导丝牵引下,送入冠状动脉造影导管进行造影检查。造影6~8个体位,根据造影显示的病变,选择适宜的导管、导丝弹入病变血管,用适宜内径的球囊预扩张血管,随后置入支架。手术成功判断标准:支架能够跨越狭窄,充分扩张,再次造影时残余狭窄低于30%,使得病变血管的远端血流达到心肌梗死溶栓治疗(TIMI)3级血流标准。

1.4 考察指标及判定标准

(1)手术前后即刻造影,进行TIMI血流分级^[6]——0级:无血流灌注;I级:部分造影剂通过;II级:狭窄远端可完全充盈;III级:血流正常。(2)测定术后4、8 h时的肌酸激酶同工酶含量和术后24 h的左室射血分数(LVEF),以评价心肌损伤程度。(3)术后90 min行心电图检查,测定ST段回落程度。(4)统计住院期间出血并发症和血小板减少症的发生情况。(5)随访180 d,统计心脏不良事件的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较使用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组制剂注射-球囊扩张时间比较

早期组患者注射替罗非班至球囊扩张时间为3~40 min,晚期组为30~65 min,差异有统计学意义($t=8.94, P=0.00$)。两组制剂注射-球囊扩张时间比较见图1。

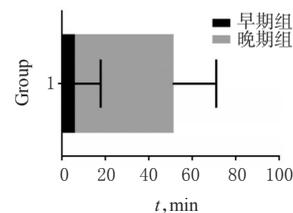


图1 两组制剂注射-球囊扩张时间比较

Fig 1 Comparison of injection-balloon dilation time between 2 groups

2.2 两组患者手术前后冠脉TIMI血流分级比较

早期组患者造影时,梗死相关动脉(IRA)前向血流达到2级和3级的患者分别为16例(13.8%)和20例(17.2%),较晚期组7例(7.1%)、9例(9.2%)更多,差异有统计学意义($P<0.05$);经PCI术后,两组患者的闭塞血管全部打通,早期组2例无再流,晚期组6例无再流,两组患者TIMI血流分级为3级的例数比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.21, P>0.05$)。两组患者手术前后冠脉TIMI血流分级比较见表2。

表2 两组患者手术前后冠脉TIMI血流分级比较[例(%)]

Tab 2 The degree of coronary TIMI flow in 2 groups before and after operation [case (%)]

组别	n	术前TIMI血流分级				术后TIMI血流分级			
		0级	1级	2级	3级	0级	1级	2级	3级
早期组	116	64(55.2)	16(13.8)	16(13.8)	20(17.2)	0(0)	0(0)	5(4.3)	111(95.7)
晚期组	98	65(66.3)	17(17.3)	7(7.1)	9(9.2)	0(0)	2(2.0)	6(6.1)	90(91.8)
χ^2		1.23	1.54	9.87	8.78	0.99	9.97	8.98	1.21
P		0.76	0.67	0.03	0.03	0.99	0.00	0.02	0.98

2.3 两组患者术后心功能及微循环灌注指标比较

两组患者术后4、8 h的肌酸激酶同工酶含量与术后24 h的LVEF相似,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。早期组患者ST段回落值为(1.93±0.57)mm,显著高于晚期组的(1.07±0.29)mm,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后心功能及微循环灌注指标比较见图2。

2.4 两组患者术后并发症比较

早期组患者心脏不良事件发生率和出血并发症发生率分别为3.45%和7.76%,晚期组分别为4.08%和5.10%。组间比较差异无统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后并发症的比较见

表3。

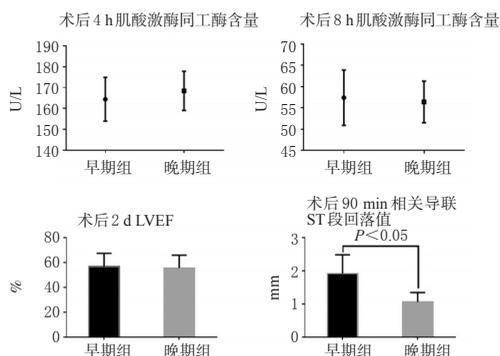


图2 两组患者术后心功能及微循环灌注指标比较

Fig 2 Comparison of cardiac function and microcirculation-infusion index between 2 groups after operation

表3 两组患者术后并发症比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of postoperative complication between 2 groups [case(%)]

组别	n	心脏不良事件				出血并发症				
		死亡	再次血运重建	新发心肌梗死	心绞痛	不良事件发生率,%	严重出血	轻度出血	血小板减少症	不良事件发生率,%
早期组	116	4(3.45)	0(0)	0(0)	0(0)	3.45	0(0)	9(7.76)	0(0)	7.76
晚期组	98	2(2.04)	0(0)	0(0)	2(2.04)	4.08	0(0)	5(5.10)	0(0)	5.10
χ^2						1.09				1.67
P						0.98				0.76

3 讨论

急性STEMI是在血流剪切力或神经-体液调节等因素作用下导致冠状动脉粥样硬化斑块破裂,引起胶原蛋白和血浆血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)暴露,激活血小板凝血系统,引起血小板黏附、聚集和活化形成血栓,导致冠脉血管管腔阻塞的病变^[7]。该类心肌梗死病变恶劣,需及时打通梗死血管,否则患者预后不良。目前,PCI术是治疗STEMI的首选方法,较溶栓治疗疗效好。但是,PCI术会增加血栓脱落和IRA远端“无复流”发生几率,从而延缓冠脉再通,增加血栓量,提高心肌细胞死亡率,增大手术难度和风险,加大患者治疗费用^[8]。因此,在PCI术中合用抑制血小板聚集药物至关重要。

血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a受体拮抗剂具有抗血小板功能,能够有效地减少血栓负荷及继发的远端栓塞,以促进冠脉血流和心肌组织灌注恢复。替罗非班与阿昔单抗的临床效果相似,为国内唯一的GP II b/III a受体拮抗剂,能与GP II b/III a受体特异性结合,但亦可与血小板解离,具有可逆的抗血小板作用。目前,替罗非班在PCI术中的良好作用已获得临床证实。据报道,应用替罗非班在5 min内即可产生较高的血小板抑制聚集率,高达96%^[9]。近年来文献表明,早期使用替罗非班能够改善疗效^[10],但关于替罗非班用药最佳时机的报道尚少。

本研究中,两组患者用药时间存在显著差异,但早期组患者PCI术前IRA前向血流达到2级和3级的患者数分别为16例(13.8%)和20例(17.2%),较晚期组7例(7.1%)、9例(9.2%)更多,差异有统计学意义($P < 0.05$);而经PCI术后,两组患者的闭塞血管全部打通,早期组2例无再流,晚期组6例无再流,两组患者TIMI 3级血流之间差异无统计学意义($P > 0.05$),说明早期应用替罗非班能够改善PCI术前血流。在术后

并发症方面,两组患者心脏不良事件和出血并发症发生率相似,心脏功能相似,说明早期和晚期用药的安全性一致。

综上所述,早期使用替罗非班能够改善术前TIMI血流与心肌灌注,以及术后90 min ST段回落值,且术后心脏不良事件和出血并发症的发生率与晚期组相当,故替罗非班的最佳应用时机为早期,即在PCI术前1~2 h应用。但是,本研究也存在不足之处,如样本量小、随访时间短等,所获取结果尚需扩大样本量、长期随访进一步证实。

参考文献

- [1] 徐峰,于海侠,陶斯阳,等.经皮冠状动脉介入联合替罗非班治疗老年急性心肌梗死44例[J].中国老年学杂志,2012,32(18):4 056.
- [2] 陈剑峰,薛书峰,张守彦,等.急性心肌梗死直接PCI术前早期应用替罗非班的有效性和安全性研究[J].中国心血管病研究,2011,9(8):596.
- [3] 靳志涛,邢新博,潘晶晶,等.早期维持量联合冠脉内团注负荷量替罗非班对老年急性心肌梗死患者介入术后的影响[J].中国心血管病研究,2013,11(10):813.
- [4] 周华,何晓燕,庄少伟,等.急诊经皮冠状动脉介入后无复流的临床及程序危险因素分析[J].中华急诊医学杂志,2013,22(3):280.
- [5] 王长华,陈韵岱,杨新春,等.急性心肌梗死急诊介入后无复流的预测模型[J].中华急诊医学杂志,2011,20(11):1 170.
- [6] 江明宏,郭海平,黄雄,等.静脉注射重组脑钠肽治疗急性心肌梗死合并严重心力衰竭二例[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):224.
- [7] Aksakal E, Inci S, Sevimli S, et al. Acute myocardial infarction during the early postpartum period successfully treated with tirofiban[J]. Eur Rev Med Pharmacol, 2012, 16(Suppl 1):22.
- [8] Valgimigli M, Campo G, Gambetti S, et al. Three-year follow-up of the MULTICentre evaluation of Single high-dose Bolus Tirofiban versus Abciximab with Sirolimus-eluting STent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) [J]. Int J Cardiol, 2013, 165(1):134.
- [9] Ferrante G, Presbitero P, Corrada E, et al. Sex-specific benefits of sirolimus-eluting stent on long-term outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: insights from the multicenter evaluation of single high-dose bolus tirofiban versus abciximab with sirolimus-eluting stent or bare-metal stent in acute myocardial infarction study trial [J]. Am Heart J, 2012, 163(1):104.
- [10] Liu CP, Lin MS, Chiu YW, et al. Additive benefit of glycoprotein II b/III a inhibition and adjunctive thrombus aspiration during primary coronary intervention: results of the Initial Thrombusuction and Tirofiban Infusion (ITTI) trial [J]. Int J Cardiol, 2012, 156(2):174.

(收稿日期:2015-02-10 修回日期:2015-07-01)

(编辑:胡晓霖)