

# 不同时期小剂量国产替罗非班在急性冠状动脉综合征介入治疗中的初步应用的疗效及安全性

**【摘要】** 目的 观察小剂量国产替罗非班在急性冠状动脉综合征(ACS)介入治疗中应用的疗效及安全性。方法 共入选162例ACS患者,其中男90例,女72例,均符合冠状动脉介入治疗适应证并成功进行了冠状动脉血运重建。将入选患者随机分为两组,A组80例,术前30 min或术中立即按说明书提供的剂量减半( $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )静脉滴注应用国产盐酸替罗非班,30 min后改为 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,连续静脉滴注24~48 h;B组82例,术后回到病房即刻应用盐酸替罗非班,剂量及方法同A组。两组术后肝素或低分子肝素减为半量,阿司匹林及氯吡格雷按ACS的常规剂量使用。观察用药后30 d内任何原因的死亡、新的心肌梗死及顽固性心绞痛的发生情况。结果 A组30 d内因急性泵功能衰竭死亡1例(1.25%),无新的心肌梗死及顽固性心绞痛发生;B组30 d内出现顽固性心绞痛1例(1.22%),无死亡及新发心肌梗死;A、B两组间无统计学差异( $\chi^2 = 0.19, P > 0.05$ )。A组发生轻中度出血4例(5.00%),无严重出血发生;B组发生轻中度出血3例(3.66%),无严重出血发生;A、B两组间无统计学差异( $\chi^2 = 0.0001, P > 0.05$ )。A组血小板聚集率从( $63.5 \pm 17.4$ )%降为用药后的( $31.7 \pm 13.5$ )%,差异有统计学意义( $t = 6.28, P < 0.05$ );B组血小板聚集率从( $64.1 \pm 18.2$ )%降为用药后的( $32.4 \pm 13.3$ )%,差异有统计学意义( $t = 6.28, P < 0.05$ );A、B两组间无统计学差异( $t = 1.62, P > 0.05$ )。结论 术前30 min、术中或术后应用小剂量替罗非班均有良好的抗血小板作用,无严重出血并发症,安全性良好。

**【关键词】** 急性冠状动脉综合征; 血管成形术,经腔,经皮冠状动脉; 治疗结果; 替罗非班

**Clinical efficacy and safety of low-dose of tirofiban in percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome** ZHANG Xiao-zhong, WANG Hong, ZHANG Jun, ZHANG Jin, JIANG Jing. Center for Interventional Cardiology, Academy of Military Medical Sciences, Department of Cardiology, 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-zhong, Email: zxz947136@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To assess clinical efficacy and safety of low-dose of tirofiban in percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 162 patients with ACS (90 males, 72 females), who were in line with PCI indications and received coronary revascularization successfully, were enrolled and divided into two groups. 80 patients in Group A were given intravenous drip of tirofiban in a dose of  $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  for 30 min (half dose of that provided in the instructions), then given continuous intravenous drip in a dose of  $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  for 24-48 h. The difference in Group B was that 82 patients were given tirofiban after PCI. Heparin or low-molecular-weight heparin was reduced by half, and aspirin and clopidogrel were given by conventional-dose. Death for any reason, new myocardial infarction and refractory angina pectoris were observed within 30 days after use of tirofiban. **Results** Among 30 days of medication in Group A, one died of acute heart failure (1.25%), no more myocardial infarction and refractory angina pectoris occurred. In Group B, one presented with refractory angina pectoris (1.22%), no more death and myocardial infarction occurred. There was no significant difference between the two groups ( $\chi^2 = 0.19, P > 0.05$ ). In Group A, four cases presented with mild-moderate bleeding (5.00%). Three cases presented with mild-moderate bleeding (3.66%) in Group B. None severe bleeding occurred in two groups. Platelet aggregation rates were down from ( $63.5 \pm 17.4$ )% to ( $31.7 \pm 13.5$ )% in Group A. The difference had statistical significance ( $t = 6.28, P < 0.05$ ), and platelet aggregation rates were down

from (64.1 ± 18.2)% to (32.4 ± 13.3)% in Group B, the difference also had statistical significance ( $t = 6.28, P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups. **Conclusions** Low-dose of tirofiban is a safe drug with a good anti-platelet effect, whose using time is flexible with no serious bleeding complications.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Treatment outcome; Tirofiban

血小板膜糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a) 受体拮抗剂, 是目前应用最强的抗血小板聚集药物, 包括阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班这三大类药物<sup>[1]</sup>。目前盐酸替罗非班是唯一国产 GP II b/III a, 我们以前的临床应用表明<sup>[2-3]</sup>, 该药对急性冠状动脉综合征 (ACS) 有良好的治疗效果。为观察该药在小剂量临床应用的疗效及安全性, 我们对 162 例介入治疗的 ACS 患者进行了临床疗效观察, 报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选择 2009 年 1 月至 2011 年 2 月在我院住院的连续性 ACS 患者进行介入治疗 (PCI) 并在术中或术后静脉给予替罗非班, 有下列情况之一者从研究中排除: (1) 严重肝肾肺功能不全; (2) 不能耐受或有抗凝、抗血小板治疗禁忌证; (3) 对替罗非班过敏; (4) 妊娠、哺乳者。共入选 162 例, 其中男 90 例, 女 72 例, 年龄 31 ~ 82 岁, 平均 (62.3 ± 12.5) 岁。其中 ST 段抬高型 ACS 85 例, 男 51 例, 女 34 例, 平均年龄 (60.2 ± 11.3) 岁; 非 ST 段抬高型 ACS 77 例, 男 39 例, 女 38 例, 平均年龄 (63.1 ± 10.2) 岁。均经临床及冠状动脉造影确诊, 符合冠心病介入治疗适应证, 手术均成功进行了冠状动脉血运重建。

### 二、方法

随机将患者分为两组, A 组 80 例 [男 44 例, 女 36 例, 平均年龄 (61.7 ± 11.7) 岁], 术前 30 min 或术中立即按说明书提供的剂量减半 ( $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) 静脉滴注应用国产盐酸替罗非班 (武汉远大制药集团有限公司生产, 商品名: 欣维宁), 30 min 后改为  $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 连续静脉滴注 24 ~ 48 h; B 组 82 例 [男 46 例, 女 36 例, 平均年龄 (62.8 ± 13.2) 岁], 术后回到病房应用, 剂量及方法同 A 组。肝素或低分子肝素减为半量, 阿司匹林及氯吡格雷按 ACS 的常规剂量使用。

### 三、观察指标

1. 主要不良心血管事件 (MACE) 指标: 用药后 30 d 内任何原因的死亡、新发心肌梗死及顽固性心绞痛的发生情况。

(1) 新发心肌梗死标准: ①新的胸痛 > 30 min; ②伴有新的和持续性 (> 24 h) ST-T 改变, 或新的 Q 波

(≥ 2 个导联, > 0.03 s), 或两者均有; ③血清肌酸激酶 (CK) ≥ 正常上限值的 2 倍, 伴有肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 升高 (≥ 5% 总 CK); ④血清肌钙蛋白 I (cTnI) ≥ 正常上限值的 2 倍。

(2) 顽固性心绞痛标准: 反复发生胸痛 (≥ 3 次), 每次 3 ~ 5 min, 伴有 ST-T 缺血性改变 (ST 段升高或下移 0.1 mV, T 波倒置)。

2. 血小板功能检测: 应用替罗非班前及用药后 24 h 内各做 1 次血小板计数、出凝血指标及血小板聚集性检测。

3. 出血指标: 观察用药 3 d 内轻中度出血 (指皮肤和黏膜出血) 及严重出血 (内脏出血) 的发生情况。

### 四、统计学分析

采用 SPSS 10.0 软件, 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验, 计量资料的比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 30 d 内 MACE 发生情况: A 组因急性泵功能衰竭死亡 1 例 (1.25%), 无新发心肌梗死及顽固性心绞痛发生; B 组 30 d 内出现顽固性心绞痛 1 例 (1.22%), 无死亡及新发心肌梗死; A、B 两组间无统计学差异 ( $\chi^2 = 0.19, P > 0.05$ )。

2. 出血发生情况: A 组发生轻中度出血 4 例 (5.00%), 无严重出血发生; B 组发生轻中度出血 3 例 (3.66%), 无严重出血发生; A、B 两组间无统计学差异 ( $\chi^2 = 0.0001, P > 0.05$ )。本组患者未见过敏等不良反应。

3. 血小板功能检测: A 组血小板聚集率从 (63.5 ± 17.4)% 降为用药后的 (31.7 ± 13.5)%, 差异有统计学意义 ( $t = 6.28, P < 0.05$ ); B 组血小板聚集率从 (64.1 ± 18.2)% 降为用药后的 (32.4 ± 13.3)%, 差异有统计学意义 ( $t = 6.28, P < 0.05$ ); A、B 两组间无统计学差异。A 组血小板计数用药前为  $(231.6 \pm 31.4) \times 10^9/\text{L}$ , 用药后为  $(216.3 \pm 27.6) \times 10^9/\text{L}$ , 差异无统计学意义 ( $t = 1.26, P > 0.05$ ); B 组血小板计数用药前为  $(228.5 \pm 33.1) \times 10^9/\text{L}$ , 用药后为  $(221.5 \pm 24.4) \times 10^9/\text{L}$ , 差异无统计学意义 ( $t = 1.26, P > 0.05$ ); A、B 两组间亦无统计学差异。各项出凝血指标用药前、后无统计学差异。

## 讨 论

众所周知,ACS患者的治疗中应用有效的抗血栓形成药物,尤其是抗血小板药物尤为重要。指南推荐的抗血小板药物除阿司匹林、氯吡格雷外,血小板膜GP IIb/IIIa受体阻滞剂则是最强的抗血小板聚集的药物,而目前此类药物仍然只有阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班这三类<sup>[1]</sup>。替罗非班为非肽类高效、小分子、高选择性血小板膜GP IIb/IIIa受体阻滞剂,在与受体亲和力及特异性方面与阿昔单抗相似,但替罗非班与受体的分离比阿昔单抗更快。此外,替罗非班在输入后数小时内作用可逆,但阿昔单抗的作用是不可逆的。

自替罗非班问世以来,国内外已有较多的临床应用报道。有学者对比观察了隐静脉桥闭塞与自体冠状动脉闭塞导致的ST段抬高型心肌梗死(STEMI)直接PCI使用替罗非班的结果,发现隐静脉桥组三支病变发生率较高(71.4% vs. 48.2%,  $P=0.01$ )、替罗非班的使用率也更高(81% vs. 25.6%,  $P<0.001$ ),但两组间的术后心血管事件和死亡无明显差别<sup>[4]</sup>。STRATEGY亚组研究及MULTISTRATEGY研究<sup>[5-6]</sup>对比了阿昔单抗与替罗非班在STEMI中应用,结果阿昔单抗与替罗非班两组间在死亡、MACE和支架内血栓等均无明显差异。Li等<sup>[7]</sup>在STEMI直接PCI术中进行血栓抽吸+梗死相关血管内注入替罗非班的研究结果证实,比单纯抽吸组它在TIMI 3级血流率(97.22% vs. 87.04%)和ST段完全恢复率(66.67% vs. 50.91%)方面高,CK-MB和cTnI峰值则低于单纯抽吸组,两组出血发生率相似;韩莹等<sup>[8]</sup>对非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及丁晓隽等<sup>[9]</sup>对STEMI的临床应用均取得了较好的临床疗效。我们以前的研究发现,在ACS介入治疗中应用常规剂量的替罗非班,血小板的聚集率明显下降,但严重出血发生率为1.6%<sup>[2-3]</sup>。

关于替罗非班的应用时机及安全性,目前多建议直接PCI术前应用效果较好。但一项荟萃研究分析了七个临床试验共19 929例高危ACS进行PCI,分为术前应用GP IIb/IIIa(9981例)和术后应用(9948例)两组,结果术前组并没有减少30 d死亡率或再梗死的发生率,但出血发生率明显比术后组升高,因此研究者认为不应推荐术前应用GP IIb/IIIa<sup>[10]</sup>。我们在2009年之前一直采用说明书推荐的剂量应用替罗非班,疗效明确,但有严重出血的并发症,且后果严重。为减少或杜绝严重出血的并发症但又不明显降低临床疗效,我们在临床上摸索出按说明书推荐剂量的半量应用替罗非班,并随机分为两组观察了术前或术中(A组)及术后(B组)应用的疗效及安全性。结果发现,两组血小

板聚集率用药后均明显降低且差异显著( $P<0.05$ ),但两组间无显著差别,提示半量替罗非班亦有良好的抗血小板疗效,且用药时机对临床疗效无明显影响;30 d内MACE发生率两组无明显差别,两组均无严重出血发生,提示半量替罗非班安全性良好。

总之,替罗非班是一高选择性、抗血小板疗效好、安全性高的药物,采用说明书推荐剂量的半量亦有良好的临床疗效,安全性好且用药时机灵活。

## 参 考 文 献

- [1] Hagemeyer CE, Peter K. Targeting the Platelet Integrin GP II b/III a. *Curr Pharm Des*, 2010, 16:4119-4133.
- [2] 张孝忠,张军,张晋,等. 国产替罗非班在急性冠脉综合征经皮血运重建治疗中应用的疗效及安全性. *中国全科医学*, 2008, 11: 1280-1281.
- [3] 张孝忠,张军,王红,等. 国产替罗非班在急性冠脉综合征介入治疗中应用的安全性及长期疗效观察. *中国全科医学*, 2010, 13: 535-536.
- [4] Ergelen M, Uyarel H, Gül M, et al. Efficacy and outcome of primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction due to saphenous vein graft occlusion. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2010, 38:531-536.
- [5] Garg S, Sarno G, Serruys PW, et al. Prediction of 1-Year Clinical Outcomes Using the SYNTAX Score in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention A Substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4:66-75.
- [6] Valgimigli M, Campo G, Malagutti P, et al. Persistent Coronary No Flow After Wire Insertion Is an Early and Readily Available Mortality Risk Factor Despite Successful Mechanical Intervention in Acute Myocardial Infarction A Pooled Analysis From the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4:51-62.
- [7] Li SY, Yan HB, Wang J, et al. Efficiency and safety of thrombus aspiration plus intra-infarct-related artery administration of tirofiban during primary angioplasty. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2010, 38: 880-885.
- [8] 韩莹,袁勇,冯力,等. 替罗非班联合急诊介入治疗急性非ST段抬高心肌梗死两年随访研究[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5:4029-4032.
- [9] 丁晓隽,周旭晨,朱皓,等. 国产替罗非班对急性ST段抬高性心肌梗死患者急诊介入术后冠状动脉血流和心肌灌注影响的研究[J/

CD]. 中华临床医师杂志;电子版,2011,5:2429-2431.

2011,107:198-203.

- [10] De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, et al. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein II b/III a inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. Am J Cardiol,

(收稿日期:2011-11-07)

(本文编辑:张岚)

: , , , .  
: ,2012,6(5):1117-1120.

[J/CD].

