

• 综述 •

替罗非班在急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗中的应用

卢清龙 综述 霍勇 韩立宪 审校

近些年来,无论是从治疗的角度还是从发病原理的角度,血小板功能活性在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)中的地位越来越受到人们的关注。因此,抗血小板治疗是ACS治疗中的一个重要内容。血小板糖蛋白II b/III a (GP II b/III a)受体拮抗剂的问世已成为抗血小板治疗中的一个重要里程碑。大规模随机对照研究^[1]表明,GP II b/III a受体拮抗剂可以减少经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后缺血并发症50%~60%,减少非PCI治疗ACS病人的缺血并发症30%。替罗非班(tirofiban)是近年来开发的一种可逆性非肽类GP II b/III a受体拮抗剂,其在ACS和PCI治疗中的应用倍受关注,笔者对其应用情况综述如下。

1 血小板黏附、聚集在ACS发病机制中的作用

ACS是由各种原因导致冠状动脉内皮损伤,粥样硬化斑块破裂,诱发血小板激活、聚集而引起的急性心肌缺血缺氧的临床综合征,包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)。目前认为冠状动脉内动脉粥样硬化斑块的破裂以及随后发生血小板黏附、聚集、血栓形成是造成ACS和PCI术后急性冠脉事件如AMI、猝死、需紧急行经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)的最重要原因。正常条件下,血小板没有活性,血管内皮损伤时,血小板被激活,血管内皮损伤后,内皮下的蛋白基层暴露,血小板迅速黏附于损伤部位。凝血酶、胶原蛋白、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、血栓烷(thromboxane, TX)₂等进一步引起血小板聚集。GP II b/III a是一种

杂合二聚体整合素,激活时由于血小板 α 颗粒膜上的GP II b/III a外移,血小板膜表面的GP II b/III a数目可增加1倍,同时血小板激动剂能触发受体构像改变,使之与配体亲和力增加。GP II b/III a受体可以和纤维蛋白原、血管性假血友病因子、纤维粘连蛋白及玻璃体结合蛋白等配体结合。血小板在多种刺激因素的作用下,其膜GP II b/III a受体由配体-非结合状态变为配体-结合状态,从而发生血小板交联,介导血小板聚集,这是血小板性血栓形成的最后共同途径^[2]。血小板聚集一方面可作为血栓形成的核心,另一方面通过凝血系统使血栓形成发生。因此,血小板聚集在血栓形成中发挥最关键的作用。

早期开通闭塞的冠状动脉,使缺血的心肌得到再灌注即再灌注治疗,濒临坏死的心肌可能得以存活,或坏死范围缩小,改善预后,是一种积极的治疗措施。直接PCI术被认为是一种目前最安全、有效的恢复心肌再灌注的手段,其特点是梗死相关血管再通率高和残余狭窄小。溶栓失败未达到再灌注也可实行补救性PCI。然而PCI治疗同样可以引起强烈的血小板活化。大规模临床实验观察,AMI患者经溶栓或机械介入治疗,大于30%的患者可以发生无复流^[3,4]。无复流现象的发生与血小板血栓和纤维蛋白血栓的形成密切相关。可见血小板在PCI治疗后的缺血事件中起着关键作用,针对血小板聚集,应用GP II b/III a受体拮抗剂的治疗方案可使经皮冠脉血运重建术取得重大进展。

2 抗血小板治疗和血小板GP II b/III a受体拮抗剂

目前抗血小板药物主要分为3类:(1)环氧化酶抑制剂:以阿司匹林为代表;(2)血小板ADP受体拮抗剂:以噻氯匹定、氯吡格雷为代表;(3)血小板GP II b/III a受体拮抗剂。临床上主要通过阿司匹林和氯吡格雷进行抗血小板治疗,阿司匹林主要通过不可逆地抑制血小板膜上环氧化酶活性使TXA₂合成减少,氯吡格雷主要通过抑制ADP诱导的血小板聚集。它们分别只能阻止血小板聚集的某一环节,而血小板的活化还可通过其他途径进行。血小

收稿日期:2006-03-06

作者单位:063000 唐山市,华北煤炭医学院(卢清龙);100034 北京市,

北京大学第一人民医院(霍勇);河北省沧州市中心医院(韩立宪)

作者简介:卢清龙,男,1975年12月生,河北省沧州市人,在读硕士研究生。

通讯作者:韩立宪, Tel:13333367978

板 GP II b/III a 受体拮抗剂通过抑制血小板性血栓形成的最后共同途径而发挥抗血小板作用,因此,从理论上讲其作用更全面、彻底、有效。目前临床上静脉应用的此类药物包括单克隆抗体阿昔单抗(ab-ciximab)、肽类药埃替巴肽(epifibatide)和非肽类药物拉米非班(lamifiban)、tirofiban。肽类和非肽类制剂不同于单克隆抗体,具有特异性强,生物半衰期短,易控制滴定速度,价格相对便宜等优点^[5],所以被广泛应用于 ACS 及其介入治疗后并发症防治的临床研究,并取得了令人瞩目的结果。

3 替罗非班的药理学作用

Tirofiban 为 1998 年 FDA 批准上市的选择性的非肽类 GP II b/III a 受体拮抗剂,为酪氨酸的衍生物^[6],可特异性地抑制纤维蛋白原依赖性血小板聚集,可抑制凝血酶、ADP、胶原等诱发的血小板聚集。其静脉滴注的 $T_{1/2}$ 约为 2h,主要以原形从尿(81%)和粪便排泄,严重肾病和老年人的血浆清除率显著下降。所以此类病人应用时剂量应相应减少,有出血史、严重高血压、急性心包炎等的患者一般禁用 tirofiban。

3.1 抑制血小板聚集 Tirofiban 通过选择性地与血小板膜上 GP II b/III a 受体结合,占据了其上的结合位点,使 GP II b/III a 受体不能与纤维蛋白原结合,从而抑制血小板聚集。研究^[7,8]表明 tirofiban 对 ACS 和行 PCI 治疗的病人均有抑制血小板聚集的作用。体外研究^[6]表明,本品可剂量依赖性抑制 ADP、胶原、花生四烯酸、血栓烷类似物 U46619 和凝血酶引起的人体外血小板聚集,而对瑞斯托菌素引起的血小板聚集无影响。其中对 $2\mu\text{g/ml}$ 胶原或 $3.4\mu\text{mol/L}$ ADP 引起血小板聚集的 IC_{50} 分别为 (66 ± 8) , $(39\pm 4)\text{nmol/L}$ 。此外,本品可竞争性抑制¹²⁵I-纤维蛋白原与 ADP 活化血小板的结合, IC_{50} 为 $(10.0\pm 4.2)\text{nmol/L}$,抑制常数 K_i 为 $(2.1\pm 1.0)\text{nmol/L}$ 。

3.2 抗血栓形成作用 由于血小板聚集发生在血栓形成的早期,所以在 ACS 的早期使用 tirofiban 在 PCI 治疗前预防性使用本药,可延迟或抑制血栓形成,减少血栓负荷。有研究^[9]表明快速推注 tirofiban 300,1000 $\mu\text{g/kg}$,可使狗冠状动脉左旋支狭窄引起血小板依赖性循环血流减少模型全部消除的时间分别达 (18 ± 1) , $(37\pm 5)\text{min}$ 。在电损伤引起的冠状动脉左旋支闭塞性血栓模型中,本品静注 10.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 即可防止 3 只狗形成闭塞性血栓,使

万方数据

血栓形成时间延长,血栓重量减少,与对照组相比有显著差异。

还有动物实验^[10]表明本药持续静滴可使血栓形成不易阻塞血管,并促进成功再灌注。

4 替罗非班的临床应用

目前美国心脏病学院和美国心脏协会(ACC/AHA)建议:所有即将接受 PCI 的高危 UA 患者,必须使用 GP II b/III a 受体拮抗剂,对于未接受 PCI 的上述患者,建议使用 GP II b/III a 受体拮抗剂^[11]。

在早期已完成的使用 tirofiban 的 3 项大规模临床研究中,有 7 286 例 ACS 患者参加,研究期间均同时服用阿司匹林。在 PRISM^[12] 研究中,3 232 例非 ST 段抬高的 ACS 患者使用本药或肝素,使用 tirofiban 的患者在治疗 2d 发生死亡、心梗或难治性缺血症的可能性减少 32%,治疗 30d 可能性减少 36%,与对照组相比有明显差异($P=0.002$)。在 PRISM-PLUS^[13] 研究中,应用阿司匹林、肝素和 tirofiban 的 UA 和非 ST 段抬高的 AMI 患者 7d 和 30d 的死亡、MI 和顽固性心绞痛的发生率较单纯应用阿司匹林和肝素者低,7d 时分别为 12.9% 和 17.9% ($P=0.004$),30d 时分别为 18.5% 和 22.3% ($P=0.03$),6 个月时绝对值仍下降 3.0%~3.2%。在 RESTORE 研究中^[14] 对 2 139 例行 PTCA 或直接冠状动脉粥样硬化斑块切除的 ACS 病人随机给予本品或安慰剂 72h,结果显示于 PTCA 或动脉粥样硬化斑块切除后 2,7,30d,本品组的死亡、心肌梗死和血管重建手术的人数较安慰剂组相对减少了 38%、27% 和 16%。

近几年来,国内外对 tirofiban 的临床应用研究逐渐增多。在国内,李胜利等^[15] 在 tirofiban 治疗 ACS 临床观察中,共入选 ACS(不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高型心肌梗死)患者 73 例,按就诊顺序双盲随机分为受试组($n=37$)和对照组($n=36$)。两组分别持续泵入 tirofiban 和安慰剂,疗程均为 2.0~4.5d,所有患者均静脉应用普通肝素和口服阿司匹林。结果显示 tirofiban 组较对照组心电图缺血性改变明显好转($P<0.05$),血小板聚集率明显下降($P<0.01$),主要终点事件有下降趋势。李芳等^[16] 同样证明 tirofiban 在 ACS 标准治疗基础上能进一步减少缺血事件发生率,且安全性好。赵秀丽等^[17] 进行的冠脉内支架病人应用 tirofiban 的安全性和耐受性评价中,结果显示 tirofiban 对冠脉内支架治疗的病人应用安全有效,病人耐受性好。

Montalescot 等^[18]进行的一项荟萃分析共入选 931 名 ST 段抬高型心肌梗死患者,随机分成 6 组,在行急诊 PCI 的同时联合应用阿昔单抗(3 组)或 tirofiban(3 组),结果显示,在 ST 段抬高型心肌梗死患者中,早期(转送到导管室之前)应用 GPIIb/IIIa 拮抗剂可提高冠脉造影时梗塞责任血管通畅率(TIMI 2~3 级血流),并有降低联合终点事件发生率的趋势。有研究^[19]进行的 ADVANCE 试验是评价大剂量 tirofiban 静注(在 PCI 前即刻应用,首先 3min 内静注 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$,然后以 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持 24~48h)对预防高危 PCI 术缺血并发症的额外价值的试验,结果显示:安慰剂组和 tirofiban 组主要联合终点事件发生率分别为 35%,20%(HR 0.51,95% CI 0.29~0.88; $P=0.01$)。同时得出结论,大剂量 tirofiban 在 PCI 中应用安全,并减少血栓并发症的发生率。Danzi 等^[20]同样得出结论,在行 PCI 治疗的病人中应用大剂量 tirofiban 是安全的,且不增加大出血的危险,同时可以降低围手术期恶性事件发生率。Okmen 等^[21]的研究(成功 PCI 术中应用 tirofiban 对微小心肌损伤的作用)表明 tirofiban 可降低择期 PCI 术后 cTn-T、cTn-I,减少微小心肌损伤的发生,这也可能是减少 PCI 后远期心血管事件的机制。Martinez-Rios 等^[22]在对 ST 段抬高拟行 PCI 治疗的急性心肌梗死患者应用或不应用 tirofiban 对再灌注的对比研究中,结果显示,支架联合 tirofiban 治疗不仅提高 TIMI 3 级血流发生率,而且提高 TMP 3 级血流发生率。同时降低复合终点事件发生率,且不增加出血的危险。

支架内再狭窄是介入心脏病学所面临的严重问题。药物洗脱支架是治疗再狭窄的最新进展,其通过抑制新生内膜增生而明显降低再狭窄。由于药物洗脱支架可抑制内膜增生,因此需考虑应用后急性、亚急性血栓形成。在一项名为 STRATEGY^[23]的单盲、随机、对照的前瞻性研究中,175 名急性 ST 段抬高型心肌梗死的病人被随机分为 2 组:单一大剂量 tirofiban 及雷帕霉素洗脱支架治疗组($n=87$);标准剂量阿昔单抗及金属裸支架治疗组。术后随访 8 个月,观察主要终点及次要终点的发生情况。结果发现,两组的主要终点事件发生率分别为 19%和 50%($P<0.001$);次要终点的发生率分别为 18%和 32%($P=0.04$);两组支架内再狭窄的发生率分别为 9%及 36%($P=0.002$)。研究者认为,在急性 ST 段抬高型心肌梗死的直接介入治疗中,tirofiban 支持下置入雷帕霉素洗脱支架在改善病人预后的同

万方数据

时,并不增加病人的费用,是一种经济有效的治疗配伍。

5 安全性

Tirofiban 主要副作用是出血和血小板减少,但发生率均较低。PRISM 研究^[12]表明,使用本品后颅内出血和心脏压塞发生率为 0.4%,和肝素组相同。RESTORE 研究^[14]表明,tirofiban 引起出血并发症发生率为 2.4%,而肝素组为 2.1%。PRISM-PLUS 研究^[13]表明,tirofiban 引起血小板减少发生率为 1.9%,而肝素组为 0.8%($P=0.07$)。但停药后血小板计数迅速恢复正常。出血主要与同时应用的肝素剂量、拔除血管鞘时间有关。根据体重调节肝素的用量以及尽早拔除鞘管,使用 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂治疗组与安慰剂组的出血并发症差不多,而且 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂并不增加颅内出血的发生率。关于血小板减少的原因尚不明确,使用肝素可能对其产生一定的影响。

6 小结

ACS 的药物治疗非常复杂,而且也在不断发展,除了传统的抗缺血治疗外,ACS 的早期治疗现越来越强调治疗斑块破裂,如药物治疗和血运重建,新的抗血小板药物和抗凝药物单用或与 PCI 合用都能有效地治疗 ACS,但都有利有弊。抗血小板疗法亦不例外,有利的一面是防止“坏”的凝血块,防止血栓形成;不利的一面是该疗法会影响血液凝固机制,出血并发症是该疗法的最大缺点。Tirofiban 作为一种新的抗血小板药物,目前存在的问题是:剂量大小、用药时机、用药多长时间、监护手段等,还需要大型临床试验的验证。特别是该药与抗凝疗法合用时,更要注意出血并发症,长期使用该药的远期疗效还不太清楚。总之,Tirofiban 是一个新型、有效和有前途的抗血小板药物,一旦其有效性得到最好发挥,安全性得到最好控制,将成为 ACS 治疗的一线药物。

参考文献

- [1] Lincoff AM, Korngold S. An overview of platelet GPII b/III a receptor antagonists trials. Eur Heart J, 1999, 1(Suppl E): E18-E26.
- [2] Madan M, Berkowitz SD, Tcheng JE. Glycoprotein II b/III a integrin blockade. Circulation, 1998, 98: 2629-2635.

- [3] Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*, 1992, 85: 1699-1705.
- [4] Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 1994, 89: 2514-2518.
- [5] Collier BS. Blockade of platelet II b/III a receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation*, 1995, 92: 2373-2380.
- [6] Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, et al. MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein II b/III a antagonist, is active in man. *Circulation*, 1993, 88: 1512-1517.
- [7] Theroux P, White H, David D, et al. A heparin controlled study of MK-383 in unstable angina. *Circulation*, 1994, 90: 231.
- [8] Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ambrose J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban(MK-383) platelet II b/III a blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27: 536-542.
- [9] Lynch JJ Jr, Cook JJ, Sitko GR, et al. Nonpeptide glycoprotein II b/III a inhibitors. 5. antithrombotic effects of MK-0383. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 272: 20-32.
- [10] McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban: a review of its use in acute coronary syndrome. *Drugs*, 1998, 56: 1067-1080.
- [11] Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 970.
- [12] Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management(PRISM) study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1498-1505.
- [13] The PRISM-PLUS investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1488-1497.
- [14] The RESTORE investigators. Effects of platelet glycoprotein II b/III a blockade with tirofiban on adverse cardiac events inpatients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation*, 1997, 96: 1445-1453.
- [15] 李胜利, 党瑜华, 黄振文. 替罗非班治疗急性冠脉综合征临床观察. *郑州大学学报*, 2004, 39: 490-492.
- [16] 李芳, 余素琴, 王琳. 替罗非班对急性冠脉综合征患者临床症状和心电图的影响. *临床心血管病杂志*, 2004, 20: 466-467.
- [17] 赵秀丽, 胡大一, 贾三庆, 等. 冠状动脉内支架病人使用替罗非班的安全性和耐受性评价. *中国医药导刊*, 2000, 2: 13-18.
- [18] Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein II b/III a inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*, 2004, 292: 362-366.
- [19] Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ANVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 14-19.
- [20] Danzi GB, Capuano C, Sesana M, et al. Preliminary experience with a high bolus dose of tirofiban during percutaneous coronary intervention. *Curr Med Opin*, 2003, 19: 28-33.
- [21] Okmen E, Sanli A, Uyarel H, et al. Effects of glycoprotein II b/III a receptor inhibition with tirofiban on minor myocardial damage in angiographically successful percutaneous coronary angioplasty. *Cardiology*, 2004, 102: 18-23.
- [22] Martinez-Rios MA, Rosas M, Gonzalez H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 280-287.
- [23] 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. *JAMA*, 2005, 293: 2109-2117.