

## · 临床研究 ·

## 国产替罗非班对老年急性冠脉综合征介入治疗患者近期预后的影响

张玉霄, 卢才义\*, 薛 桥, 周圣华, 高 磊, 田进文, 高 伟, 陈 瑞,  
翟金月, 李丽君

(解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

**【摘要】** 目的 评价国产替罗非班对老年( $\geq 60$ 岁)急性冠脉综合征(ACS)接受冠状动脉介入治疗(PCI)患者近期预后的影响。方法 325例患者根据是否使用替罗非班分为替罗非班组( $n=210$ )和对照组( $n=115$ ),所有患者术中均植入了药物洗脱支架;替罗非班组在口服阿司匹林+氯吡格雷基础上加用替罗非班,对照组仅口服阿司匹林+氯吡格雷;比较两组基线资料、支架植入即刻心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流3级比率、支架内血栓发生率、轻微出血、大出血和血小板减少发生率、术后30d死亡、心肌梗死(MI)和靶血管血运重建(TVR)率。结果 替罗非班组PCI后即刻TIMI血流3级比率高于对照组(99.05% vs 94.78%,  $P < 0.05$ );支架内血栓发生率明显低于对照组(0.47% vs 3.47%,  $P < 0.01$ );术后30d,替罗非班组死亡、MI和TVR率明显低于对照组(分别为0.00% vs 2.61%、0.47% vs 3.47%和0.47% vs 1.73%,  $P < 0.01$ );替罗非班组轻微出血发生率高于对照组,但无统计学差异(7.14% vs 4.35%,  $P > 0.05$ ),两组大出血发生率和血小板减少发生率均无显著差异(分别为0.00% vs 0.00%和0.95% vs 0.87%,  $P > 0.05$ )。结论 国产替罗非班可明显改善老年ACS患者PCI术后即刻TIMI血流状况;有效降低支架内血栓发生率;减少术后30d死亡、MI和TVR发生率,且不增加大出血和血小板减少的发生,从而改善患者的近期预后。

**【关键词】** 老年人;急性冠状动脉综合征;经皮冠状动脉介入术;替罗非班;预后

**【中图分类号】** R541

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2011.00011

## Effect of tirofiban on short-term prognosis of elderly patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention

ZHANG Yuxiao, LU Caiyi\*, XUE Qiao, ZHOU Shenghua, GAO Lei, TIAN Jinwen, GAO Wei, CHEN Rui,  
ZHAI Jinyue, LI Lijun

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of tirofiban on short-term prognosis of elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** Totally 325 ACS patients were divided into two groups: Tirofiban group ( $n=210$ ) and control group ( $n=115$ ). All subjects underwent PCI with drug-eluting stents. Patients in tirofiban group received tirofiban, in addition to aspirin and clopidogrel. Patients in control group received oral administration of aspirin and clopidogrel only. The general data, the rate of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade 3 flow immediately after PCI, the in-stent thrombosis incidence, mild and severe bleeding rate, platelet decrease rate, mortality, and incidences of myocardial infarction (MI) and target vessel revascularization(TVR) at 30 days after PCI were compared between the two groups. **Results** The rate of TIMI grade 3 flow immediately after PCI was significantly higher in Tirofiban group than in control group (99.05% vs 94.78%,  $P < 0.05$ ). The in-stent thrombosis incidence was lower in Tirofiban group than in control group(0.47% vs 3.47%,  $P < 0.01$ ). The mortality and incidences of MI and TVR at 30 days after PCI were lower in Tirofiban group than in control group(0.00% vs 2.61%, 0.47% vs 3.47%, and 0.47% vs 1.73%,  $P < 0.01$ ). The mild bleeding rate was higher in Tirofiban group than in control group, with no significant difference (7.14% vs 4.35%,  $P > 0.05$ ). The rates of severe bleeding and platelets decrease were not significantly different between the two groups (0.00% vs 0.00%, and 0.95% vs 0.87%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Tirofiban can improve the TIMI grade flow in elderly patients with ACS after PCI. It can also decrease the in-stent thrombosis incidence, mortality, and incidences of MI and TVR at 30 days after PCI, but do not increase the rates of severe bleeding and platelets decrease in these patients. So it can improve the short-term prognosis in elderly patients with ACS undergoing PCI.

**【Key words】** elderly; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; Tirofiban; prognosis

替罗非班治疗的预后和再狭窄随机疗效 (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis, RESTORE) 研究和血小板受体抑制对缺血综合征的治疗——限于有不稳定的症状和体征的患者 (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms, PRISM-PLUS) 研究证明替罗非班可显著降低急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者术后 7d 和 6 个月的不良心血管事件发生率<sup>[1,2]</sup>。国内小样本研究显示在阿司匹林和氯吡格雷的基础上联合使用国产替罗非班, 对接受经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗的围手术期老年 ACS 患者安全有效<sup>[3,4]</sup>。为避免观察样本量小所带来的局限性, 我们对本研究所 3 年来应用国产替罗非班并接受 PCI 治疗的老年 ACS 患者围手术期及术后 30 d 的情况进行了分析评价, 现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2006 年 1 月至 2009 年 8 月接受 PCI 治疗的 325 例老年 ACS 患者 (年龄  $\geq 60$  岁), 根据是否使用替罗非班 (商品名: 欣维宁, 武汉远大制药厂生产) 分为: 替罗非班组和对照组。替罗非班组 210 (男 178, 女 32) 例, 平均年龄 ( $65.2 \pm 10.5$ ) 岁; 对照组 115 (男 96, 女 19) 例, 平均年龄 ( $64.5 \pm 9.2$ ) 岁。排除标准: (1) 顽固性高血压 [收缩压  $> 180$  mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ) 和 (或) 舒张压  $> 110$  mmHg]; (2) 48 h 内接受过静脉溶栓治疗者; (3) 活动性消化道溃疡; (4) 活动性出血或明显出血倾向者; (5) 血小板计数  $< 100 \times 10^9/\text{L}$  或血小板功能异常者; (6) 3 个月内脑卒中者; (7) 1 个月内行冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 和 6 个月内接受 PCI 治疗者; (8) 严重肝、肾功能异常者; (9) 心源性休克者。ACS 诊断符合文献标准<sup>[5,6]</sup>。

### 1.2 PCI 操作及成功标准

采用经股动脉或桡动脉途径, 由熟练的心脏介入医师完成 PCI 手术; PCI 成功标准: (1) 靶血管 TIMI 血流 2 级或以上; (2) 残余狭窄  $< 20\%$ ; (3) 无支架近远端明显夹层、死亡和急诊 CABG 等并发症。

### 1.3 抗血小板和抗凝方法

替罗非班组于 PCI 术前 24 h 给予阿司匹林和氯吡格雷各 300 mg; 导丝通过靶病变前, 静脉注射负荷量替罗非班 ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), 术中和术后持续静脉泵

入 [ $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ] 至少 36 h; 肌酐清除率  $< 30 \text{ ml}/\text{min}$  者, 替罗非班剂量减半。对照组 PCI 术前 24 h 给予阿司匹林和氯吡格雷各 300 mg; 对于高凝倾向、慢血流和术中植入 3 枚以上支架者, 术后酌情给低分子肝素 3~5 d 皮下注射。所有患者术中普通肝素抗凝; 术后阿司匹林 100 mg/d, 长期口服; 氯吡格雷 75 mg/d, 至少 12 个月。

## 1.4 观察指标和相关定义

观察指标包括各组基线资料、支架植入即刻心肌梗死溶栓治疗 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) TIMI 血流 3 级比率、支架内血栓发生率、轻微出血、大出血和血小板减少发生率、术后 30 d 的死亡、心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 和靶血管血运重建 (target vessel revascularization, TVR) 率。大出血和轻微出血定义同 TIMI 定义标准<sup>[7]</sup>。血小板减少定义:  $50 \times 10^9/\text{L} < \text{血小板计数} < 100 \times 10^9/\text{L}$ 。严重血小板减少: 血小板计数  $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 。支架内血栓定义与文献中的相关定义相同<sup>[8]</sup>。

## 1.5 随访

出院后通过电话和门诊随访事件发生情况。

## 1.6 统计学处理

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料以百分率表示; 计量资料采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 统计学检验用 SPSS 10.0 软件进行处理。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

替罗非班组高危 ACS 患者 ST 段抬高性心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 和非 ST 段抬高性心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 的比例明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而相对低危的不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA) 则明显少于对照组 ( $P < 0.01$ )。在合并其他心血管病、既往 MI、心功能情况及合并糖尿病方面两组无显著差异 ( $P > 0.05$ ; 表 1)。

### 2.2 随访结果

2.2.1 靶血管前向血流及支架内血栓 PCI 即刻靶血管 TIMI 3 级血流比率替罗非班组 (208/210) 明显高于对照组 (109/115) ( $99.05\% \text{ vs } 94.78\%$ ,  $P < 0.05$ ; 表 2)。支架内血栓发生率替罗非班组 (1/210) 明显低于对照组 (3/115) ( $0.47\% \text{ vs } 2.61\%$ ,  $P < 0.01$ ; 表 2)。

2.2.2 术后 30 d 内死亡、MI 和 TVR 率 替罗非班

表 1 两组患者基线资料比较

项目	对照组 (n=115)	替罗非班组 (n=210)
性别(男/女)	96/19	178/32
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	64.5 $\pm$ 9.2	65.2 $\pm$ 10.5
UA[n(%)]	110(95.65)	178(84.76)*
NSTEMI[n(%)]	5(4.35)	24(11.43)*
STEMI[n(%)]	0(0.00)	8(3.81)*
合并高血压[n(%)]	52(45.22)	101(48.09)
合并糖尿病[n(%)]	21(18.26)	39(18.57)
有 PCI 病史[n(%)]	6(5.22)	11(5.24)
OMI[n(%)]	6(5.22)	12(5.71)
心功能[n(%)]		
级	12(10.43)	20(9.52)
级	4(3.48)	8(3.81)
级	1(0.86)	3(1.43)

注: UA: 不稳定型心绞痛; NSTEMI: 非 ST 段抬高性心肌梗死; STEMI: ST 段抬高性心肌梗死; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; OMI: 陈旧性心肌梗死。与对照组比较, \* $P < 0.05$

表 2 两组患者 PCI 术后近、远期效果比较 [n(%)]

项目	对照组	替罗非班组
靶血管前向血流		
TIMI 2 级	6(5.22)	2(0.95)*
TIMI 3 级	109(94.78)	208(99.05)*
支架内血栓		
急性/亚急性血栓	3(2.61)	1(0.47)
30 d 随访		
死亡	3(2.61)	0(0.00)*
心肌梗死	4(3.48)	1(0.47)*
靶血管血运重建	3(2.61)	1(0.47)*
出血及血小板减少并发症		
轻微出血	5(4.35)	15(7.14)
需要输血的出血	0(0.00)	0(0.00)
致命性出血	0(0.00)	0(0.00)
血小板减少	0(0.00)	2(0.95)

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$

组无死亡; 1 例患者于术后第 6 日发生急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI), 经造影证实支架内血栓形成, 给予经导管抽栓、PTCA 及强化抗血小板治疗后康复出院; 对照组 1 例因 NSTEMI 行 PCI 治疗的患者, 术后第 20 日院外猝死; 另 3 例分别于术后第 36 h、第 4 日、第 7 日发生 AMI, 经急诊冠脉造影证实为支架内血栓。第 1 例经 PCI 治疗康复出院, 第 2 例在急诊冠脉造影过程中心跳骤停, 救治无效死亡; 第 3 例冠脉造影证实为支架内血栓形成, 经 PTCA 后回复前向血流 TIMI 3 级, 但患者很快发生心源性休克死亡 (表 2)。

2.2.3 出血及血小板减少并发症 替罗非班组轻微出血发生率高于对照组 (15/210; 5/115), 但无统计学差异 (7.14% vs 4.35%,  $P > 0.05$ ); 两组大出血和血小板减少发生率无明显差别 (0.00% vs 0.00%, 0.95% vs 0.00%,  $P > 0.05$ )。替罗非班组轻微出血表现为肉眼血尿 8 例 (2 例合并穿刺部位血肿)、鼻腔

和牙龈出血 4 例、肌肉注射部位血肿 2 例和呕血 1 例; 对照组轻微出血 5 例 (肉眼血尿 2 例、球结膜出血 1 例和穿刺部位血肿 2 例); 两组均无大出血病例发生; 替罗非班组 2 例术后血小板减少, 但均在  $80 \times 10^9/L$  以上, 给予严密观察, 停替罗非班 48 h 后复查血小板计数均恢复正常, 对照组 1 例血小板减少从术前  $160 \times 10^9/L$  降至  $110 \times 10^9/L$ , 继续口服阿司匹林和氯吡格雷 (表 2)。

### 3 讨论

替罗非班对 NSTEMI-ACS 患者治疗的安全性和有效性已经得到证明<sup>[2,7]</sup>。因为存在出血甚至致命性出血的风险<sup>[2,9]</sup>, 所以在老年 ACS 患者中应用替罗非班的安全性成为大家最为关注的问题之一。目前为止, 关于替罗非班在老年 ACS 患者接受 PCI 治疗的安全性和有效性的研究较少且样本量相对较小, 其远期效果尚不清楚。本研究将同期接受 PCI 治疗的老年 ACS 患者进行了对比观察, 结果发现, 尽管替罗非班组 MI 患者比例 (8 例 STEMI 和 24 例 NSTEMI) 明显高于对照组, 但 PCI 即刻靶血管 TIMI 血流 3 级的比率仍明显高于对照组, 说明在老年 ACS 患者中使用替罗非班强化抗血小板治疗可以达到改善心肌灌注的目的。

围手术期、术后 30 天随访发现, 在阿司匹林和氯吡格雷基础上, 联合使用替罗非班可有效减少老年 ACS 患者 PCI 术后急性和亚急性支架内血栓发生率。冠脉内血栓形成主要与血小板激活有关, 阿司匹林通过抑制  $TXA_2$  诱导的血小板聚集发挥抗血小板作用; 而氯吡格雷则通过抑制 ADP 诱导的血小板聚集发挥抗血小板作用; 二者分别不可逆地阻断血小板活化的其中一条途径, 而不是血小板与纤维蛋白原交联的最终途径。因此, 阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板不能完全避免血栓事件的发生, 而且因为其作用的不可逆性, 所以在血小板的生命周期中, 患者都存在出血风险。而替罗非班则是通过与血小板膜糖蛋白  $\beta_3/\alpha$  受体结合, 竞争性抑制纤维蛋白原和 (或) 血管性血友病因子介导的血小板聚集而发挥其抗栓作用, 此途径是血小板血栓形成的最后共同通路。因此, 在阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板基础上加用替罗非班, 可以更有效、更彻底地抑制血小板聚集, 防止血小板血栓的形成, 从而有效预防 PCI 术后不良心脏事件的发生。替罗非班的半衰期为 1.5~4.0 h, 加之其作用的可逆性, 因此, 在减少因血栓形成导致的心脏缺血事件发生的同时, 与阿司匹林和氯吡格雷相比, 可以缩短患者

出血风险持续的时间。

关于替罗非班的近期疗效, 本文观察结果显示, 替罗非班可有效减少老年 ACS 患者 PCI 术后 30 d 的死亡、MI 和 TVR 发生率。作者认为, 此获益与 PCI 术后靶血管血流改善以及支架内血栓形成风险降低密切相关, 因此达到改善心肌缺血, 减少与心肌缺血相关的不良事件发生率, 从而改善患者预后的目的。

替罗非班的主要副作用是出血和血小板减少。本研究发现, 替罗非班组的肉眼血尿、鼻腔和牙龈出血以及肌肉注射部位出血等轻微出血的发生率略高于对照组, 二者之间无统计学差异。替罗非班组 1 例因亚急性支架内血栓形成而急诊 PCI 的患者, 因靶血管血栓负荷较重, 术中及术后 2 周采用多种抗凝及抗血小板药物联合抗栓治疗, 该患者于术后 15 h 呕血, 估计出血量约 30 ml, 因发现及时, 经给予口服凝血酶等局部止血处理后出血即停止, 没有输血或血小板。我们还发现, 高龄、低体重、PCI 术程较长 (> 120 min) 及高血压病史较长者易发生出血并发症, 其他的相关研究也发现了这一现象<sup>[8]</sup>, 提示对有上述情况的患者应用替罗非班要给予严密观察, 甚至在血小板功能监测下个体化用药较为安全。

总之, 经过对两组患者的观察发现: 国产替罗非班可明显改善老年 ACS 患者 PCI 术后即刻 TIMI 血流状况, 有效降低急性和亚急性支架内血栓的发生率; 显著减少术后 30 天的死亡率、MI 和 TVR 发生率, 且不增加大出血和血小板减少的发生, 从而改善了患者的近期预后, 其中, 高危患者获益更多。因此, 老年 ACS 患者 PCI 术中及术后使用替罗非班是安全有效的。但是, 对于高龄、体重偏低、PCI 术程较长、既往有高血压以及术中和术后强化抗凝和抗血小板治疗的患者, 建议加强血小板计数、血小板聚集功能、血红蛋白及临床出血情况监测, 对有严重出血倾向的患者建议备血小板, 以防致命性出血事件的发生。

## 【参考文献】

- [1] The Restore Investigators. Effects of platelet glycoprotein b/ a blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis[J]. *Circulation*, 1997, 96(5): 1445-1453.
- [2] Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein b/ a receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(21): 1488-1497.
- [3] 彭志松, 叶 飞, 陈绍良, 等. 血小板糖蛋白 b/ a 受体拮抗剂治疗老年 ACS 的研究[J]. *实用老年医学*, 2006, 20(5): 331-332.
- [4] 陈 忠, 马根山, 冯 毅, 等. 国产替罗非班在高龄急性冠状动脉综合征患者介入治疗中的应用[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2006, 14(6): 365-368.
- [5] 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. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(5): 409-412.
- [6] 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, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(8): 710-725.
- [7] The Platelet Receptor Inhibition In Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(21): 1498-1505.
- [8] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, *et al*. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. *Circulation*, 2007, 115(17): 2344-2351.
- [9] Huynh T, Piazza N, DiBattiste PM, *et al*. Analysis of bleeding complications associated with glycoprotein b/ a receptors blockade in patients with high risk acute coronary syndromes: insights from the PRISM-PLUS study[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 100(1): 73-78.

(编辑: 王雪萍)