

· 论 著 ·

冠状动脉内注射替罗非班治疗老年急性 ST 段抬高型心肌梗死疗效和预后的评价

杨成明,曾春雨,方玉强,王旭开,王红勇,傅春江,张 晔,石伟彬
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心内科,重庆 400042)

摘要:目的 本研究旨在分析冠状动脉(简称冠脉)内应用 II b/III a 血小板受体拮抗剂盐酸替罗非班对老年 ST 段抬高型 AMI(STEMI)急诊冠脉介入术(PCI)治疗中 TIMI 血流及 PCI 术后及随访期间主要不良心脏事件发生率的影响,评价冠脉内应用盐酸替罗非班的临床疗效、安全性及预后。方法 79 例老年 STEMI 患者根据冠脉介入术中是否冠脉内应用替罗非班分为标准治疗组(39 例)和替罗非班组(40 例),对比两组介入治疗术后梗塞相关血管的 TIMI 分级、校正的 TIMI 计帧数和相关血管支配心肌的 Blush 分级,观察两组患者出血情况、住院期间和出院后半年主要心血管事件发生率。结果 冠脉介入术后 TIMI 3 级血流获得率替罗非班组明显高于标准治疗组,差异有统计学意义(92.5% vs 71.8%, $P < 0.05$),校正 TIMI 计帧数显示替罗非班组血流快于标准治疗组,差异有统计学意义[(21.8±8.6)帧 vs (30.7±3.5)帧, $P < 0.05$];而替罗非班组心肌 Blush 分级 3 级获得率明显高于标准治疗组,差异有统计学意义(77.5% vs 30.8%, $P < 0.01$)。替罗非班组出血发生率高于标准治疗组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组住院期间主要心血管事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。6 个月内主要心血管事件发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 初步研究表明在老年 STEMI 介入治疗中冠脉内注射替罗非班是安全的,可以明显改善 PCI 术后的冠脉血流和心肌灌注及临床预后。

关键词:冠状动脉疾病;替罗非班;血管成形术,经腔,经皮冠状动脉

中图分类号:R543.3;R654.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)02-0159-02

Efficacy and safety of intracoronary use of tirofiban in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

YANG Cheng-ming, ZENG Chun-yu, FANG Yu-qiang, et al.

(Department of Cardiology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To assess the clinical effect and safety of intracoronary use of tirofiban in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction(STEMI) treated with percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** A total of 79 elderly patients with STEMI were divided into tirofiban group($n=39$) and normal group($n=40$) according to whether intracoronary using tirofiban, compared with each other for TIMI grade, corrected TIMI frame count(CTFC) and myocardial Blush grade of related vascular after PCI operation. To observe bleeding case, as well as major adverse cardiac events(MACE, including death, re-infarction and target vessel revascularization) in hospital and at 6 months after PCI. **Results** There was more percentage of TIMI 3 flow achieved in tirofiban group after PCI(92.5% vs 71.8%, $P < 0.05$). Fewer TIMI frames(21.8±8.6) frames: (30.7±3.5) frames, $P < 0.05$; and higher percentage of Blush grade 3 of related vascular(77.5% vs 30.8%, $P < 0.01$) achieved in tirofiban group. There was no significant difference between the two groups in occurrence of MACE or bleeding between both groups($P > 0.05$). There was significant difference between the two groups in occurrence of MACE in 6 months follow up($P < 0.05$). **Conclusion**

Intracoronary using of tirofiban during PCI in the elderly patients with STEMI is safe and effective, which improves microvascular perfusion and clinical results.

Key words: myocardial infarction; tirofiban; angioplasty, transluminal, percutaneous coronary

斑块破裂基础上继发血栓是引起急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的主要原因,急诊经皮冠状动脉(简称冠脉)介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是重建冠脉血流最有效的手段^[1],但老年 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者,尽管 PCI 能使冠状动脉达到良好的再通,但心肌灌注无复流、慢血流现象发生率较高。已有研究显示血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a 受体拮抗剂糖磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidyl inositol, GPIIb/IIIa)能显著减轻血栓负荷、有效改善心肌组织水平再灌注,提高直接 PCI 术的成功率^[2]。但是对于应用 GP 的合适途径和临床预后,目前尚不明确。本研究试图通过随机对比分析冠状动脉内注射替罗非班对老年 STEMI 患者 PCI 术后冠脉血流、心肌灌注及临床预后的影响,探讨其安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 3 月至 2009 年 3 月在本院心内科确诊为 STEMI 并进行 PCI 治疗的老年患者 79 例,年龄 65~86 岁,平均(73.1±8.4)岁。根据 PCI 术中是否冠脉内应用替罗非班随机分为两组,标准治疗组(阿司匹林+氯吡格雷, 39 例)和替罗非班组(阿司匹林+氯吡格雷+替罗非班, 40 例)。患者均具备急诊 PCI 适应证,同意接受直接 PCI 治疗。排除心功能 Killp 分级 III 级以上,继发心脏破裂、心肌穿孔、腱索断裂、严重肝肾功能不全,出血性疾病史,脑出血史,血小板减少病史,血压大于或等于 180/110mm Hg 者。两组年龄、性别、心肌梗死部位、冠脉病变特点、胸痛至球囊扩张时间等具有可比性。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 替罗非班组应用替罗非班(武汉远大制药生产) 10μg/kg,原药稀释 1 倍后通过指引导管于冠状动脉内给药,

2min 注射完毕,并以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持静脉泵入 24h,标准治疗组不应用替罗非班。两组术前均给予阿司匹林 300mg、氯吡格雷 300mg 顿服,术中按 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 给予肝素抗凝,术后分别给予阿司匹林 300mg,氯吡格雷 75mg,1 次/天口服,术后均皮下注射低分子肝素 5~7d。根据病情给予他汀类、ACEI 类和 β 受体阻断剂。PCI 由熟练的心脏介入医师参考指南并结合经验进行^[3],具有多支血管病变者本次 PCI 时仅处理梗塞相关血管病变。PCI 成功标准:术后梗塞相关血管开通,残余狭窄小于 30%;TIMI 血流 2 级以上;无死亡、急诊冠状动脉旁路移植术适应证、急性肾功能衰竭、脑卒中等并发症。

1.3 观察指标

1.3.1 PCI 术后即刻结果,包括心肌梗死溶栓治疗临床研究(TIMI)分级、校正的 TIMI 帧数(corrected TIMI frame count,CTFC)和相关血管心肌的 Blush 分级。

1.3.2 住院期间主要心血管事件(major adverse cardiovascular event,MACE)发生,包括心血管性死亡、新出现心肌梗死、胸痛、靶血管重建、脑卒中、心功能不全等。

1.3.3 左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF):采用惠普 SONO5500 型彩色超声心动图机,以 Simpson 法检测 CHF 患者的 LVEF。

1.3.4 出血并发症。

1.3.5 6 个月时 MACE,包括死亡、非致命性再梗死、冠状动脉旁路移植术、心源性休克、恶性心律失常、心功能恶化、严重出血并发症等。

1.4 统计学方法 应用统计学 SPSS 13.0 版软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以 % 表示,分别行 t 检验和 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 替罗非班组和标准治疗组的最终造影结果 见表 1。

表 1 冠脉介入术两组的最终造影结果

组别	n	TIMI 分级[n(%)]		CTFC	Blush 分级[n(%)]	
		1~2 级	3 级		0~2 级	3 级
标准治疗组	39	11(28.2)	28(71.8)	30.7 \pm 3.5	27(69.2)	12(30.8)
替罗非班组	40	3(7.5)*	37(92.5)*	21.8 \pm 8.6*	9(22.5) [#]	31(77.5) [#]

组间比较,*: $P<0.05$;[#] $P<0.01$ 。

2.2 住院期间和术后 6 个月内 MACE 住院期间标准治疗组死亡 1 例(心源性休克),替罗非班组死亡 0 例。标准治疗组住院期间出现再梗死 1 例,表现为肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高 5 倍,经保守治疗后好转出院。两组均无靶血管重建及脑卒中病例,两组主要心血管事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。但胸痛再发生率替罗非班组明显减少[12.5%(5/40) vs 25.6%(10/39), $P<0.05$]。6 个月内替罗非班组消化道出血 1 例,标准治疗组死亡 1 例,非致命性再梗死 1 例,消化道出血 1 例,心功能恶化 1 例,MACE 发生率替罗非班组明显低于对照组[2.5%(1/40) vs 10.3%(4/39), $P<0.05$]。

2.3 术后 1 周和 6 个月 LVEF 术后 1 周内两组 LVEF 差异无统计学意义[(56.2 \pm 12.6)% vs (57.6 \pm 11.9)%, $P>0.05$]。6 个月时替罗非班组 LVEF 显著高于标准治疗组[(62.3 \pm 7.4)% vs (52.1 \pm 9.6)%, $P<0.05$]。

2.4 住院期间出血并发症 替罗非班组牙龈出血 1 例,穿刺局部大血肿 1 例,消化道出血 1 例,皮下淤斑 1 例,出血并发症发生率高于标准治疗组(鼻出血 1 例,局部血肿 1 例和皮下淤

斑 1 例),但差异无统计学意义(10.0% vs 7.7%, $P>0.05$)。两组均无颅内出血和输血等严重出血病例。

3 讨论

急诊 PCI 是重建 AMI 患者冠脉灌注最有效的方法。但 PCI 后梗死相关动脉达 TIMI3 级血流患者中,近 30% 的患者存在心肌微循环灌注缺损^[4],阻塞血管虽然重新开放,但心肌微循环结构和功能破坏,缺血区得不到充分的血流灌注,即无再流(No-reflow)现象。其发生机制目前尚不清楚,一般认为,对富含血栓的冠脉行介入治疗必然增加血栓脱落和远端微循环栓塞的可能性,是导致冠脉无再流的重要因素^[5]。尽快恢复心肌组织细胞的血液灌注,避免其功能和存活性进一步受损,是目前 AMI 治疗的重要课题。强化抗凝和抗血小板治疗可能有助于减少血栓栓塞和无再流现象的发生^[6-7]。

血小板表面的膜糖蛋白 GP II b/III a 受体是血栓形成的最后途径。替罗非班属于非肽类的血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体的可逆性拮抗剂,通过阻止纤维蛋白原与血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体结合,从而可阻断血小板交联和血小板聚集。本研究发现,术中冠脉内应用替罗非班可以有效提高梗塞相关血管的 TIMI3 级血流,CTFC 显示替罗非班组血流快于标准治疗组。更为重要的是替罗非班组心肌 Blush 分级 3 级获得率明显高于标准治疗组,术后 6 个月 LVEF 较对照组明显升高。随访 6 个月主要心血管事件发生率替罗非班组明显低于对照组。提示替罗非班组具有更好的血流和组织灌注,从而防止左室重塑,明显改善心功能,改善近、远期预后。同时采取梗死相关动脉冠脉内局部用药,避免了静脉用药的首过效应;而且 AMI 时梗死相关动脉大多无前向血流,静脉用药很难达到冠脉病变处,因此替罗非班冠脉内局部应用可能是一种更好的办法,可使老年 STEMI 患者 PCI 术后得到更好的冠脉血流和心肌灌注。

本研究中,住院期间主要心血管事件发生率差异无统计学意义,除与样本量较小有关外,与应用初期入选标准较严格有关,其确切临床作用有待进一步扩大研究规模和更详细的亚组分析。此外,本研究还提示,冠脉内应用替罗非班是安全的,未增加出血并发症,值得进一步探讨和推广。

参考文献:

- [1] 王乐丰,杨新春,王明生,等.急性心肌梗死行急诊 PCI 的疗效观察[J].中华心血管病杂志,2002,30(2):165.
- [2] Antman EM,Anbe DT,Armstrong PW,et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction)[J]. Circulation,2004,110(1):e82.
- [3] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.经皮冠状动脉介入治疗指南[J].中华心血管病杂志,2002,30(8):707.
- [4] Greaves K,Dixon SR,Fejka M,et al. Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction [J]. Heart,2003,89(2):139.
- [5] Galiuto L,Garramone B,Burzotta F,et al. (下转第 163 页)

表 5 合并心脏疾病对临时起搏器工作的影响[n(%)]

组别	冠心病 (n=141)	高心病 (n=98)	扩心病 (n=21)	传导束硬化 症(n=67)	晕厥发作 (n=18)
起搏组	45(31.9)	29(29.6)	10(47.6)	29(43.3)	16(88.9)
备用组	96(68.1)	69(70.4)	11(52.4)	38(56.7)	2(11.1)
P	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.001

3 讨 论

在非心脏手术时,麻醉对循环、呼吸系统产生不同程度的影响,导致或加重心动过缓、血压下降等;手术创伤、出血、组织牵拉、术后疼痛等均可诱发或加重心律失常,尤其是原有窦房结功能或传导功能障碍者。老年患者大多数存在不同程度的心血管病变或心脏退行性病变和呼吸系统疾病,在手术中诱发或加重心律失常时可使心输出量进一步降低,血压下降,严重影响心、脑、肾等重要脏器血供,并可危及患者生命,药物有时亦难以奏效。

术前置入临时起搏器,可在围手术期临时保护性心内膜起搏,从而预防和治疗术中、术后各种类型的心律失常,尤其是缓慢性心律失常,合并快慢综合征患者也有利于用药^[5]。因此临时起搏器为老年患者在麻醉、术中及术后提供安全可靠的保障。但是安装心脏临时起搏器是一种有创性的操作;患者医疗费用增加;术中使用电灼、电刀等设备也会对一些临时起搏器的正常工作可能产生干扰,增加患者发生心律失常的风险。这些风险在老年患者更为增高,因此,掌握术前老年患者临时起搏器的安装指征尤显重要。

本研究观察了 327 例植入临时起搏器的老年患者术中和术后起搏情况,发现老年患者合并以下心律失常时其临时起搏器在围手术期有可能处于工作状态而起到保护作用:窦性心动过缓、房颤伴长间歇(>2s)、快慢综合征未置入永久起搏器者,而对于合并 II 度以上 AVB、双束支阻滞、完全左后分支阻滞、完全左束支阻滞的患者临时起搏器工作状态较少。虽然全麻状态下起搏器处于工作状态的比例较高,但统计学结果显示手术的麻醉方式对临时起搏器的工作状态并无影响。但大手术患者起搏器处于工作状态的显著高于中小手术,可能与大手术情况下患者多采用全麻方式,且由于手术时间长,患者受植物神经功能的调节作用减弱有关。由于患者合并扩心病、传导束硬化症、晕厥发作等时其传导系统或起搏系统出现障碍,起搏器处于工作状态的情况远多于其他疾病状态如冠状动脉粥样

硬化性心脏病和高血压性心脏病,这一结果与曾辉等^[5]结果不一致,可能与本研究的统计有关,因为本研究的统计基于所有行临时起搏器安置术的老年患者,这其中大部分冠心病患者并未处于缺血状态,而大部分高血压性心脏病也未引起其电生理系统的改变,故差异无统计学意义。

本研究的观察虽然发现完全性左束支阻滞时临时起搏器处于工作状态与备用状态差异无统计学意义,但在行临时起搏器安置术中有 2 例患者发生了阿斯综合征,其原因系术中误伤右束支而导致完全性房室传导阻滞所致。由于相对左侧传导系统而言,右束支极为细小脆弱,电解质紊乱、精神刺激等应激状态均可引起右束支的传导阻滞,所以对完全性左束支阻滞的老年患者也建议行临时起搏器安置术。

综上所述,老年患者行非心脏手术前,如果存在以下情况时,不论手术大小、麻醉方式如何,最好先行临时起搏器安置术:(1)严重窦性心动过缓 III 度房室传导阻滞;(2)房颤伴长间歇(>2s);(3)快慢综合征;(4)完全性左束支阻滞;(5)有晕厥发生史。当患者存在如下情况并合并扩心病、传导束硬化症时,在行大手术、全麻时可先行临时起搏器安置术以保证手术安全:II 度房室传导阻滞、双束支阻滞、完全左后分支阻滞。

参考文献:

[1] 张承中,张宏敏,杨娟. 保护性心内膜临时起搏在老年非心脏手术中的应用[J]. 中国保健,2007,15(11):69.
 [2] Gammage MD. Temporary cardiac pacing[J]. Heart,2000,83(5):715.
 [3] Toprak V, Yentur A, Sakarya M. Anaesthetic management of sever bradycardia during general anaesthesia using temporary cardiac pacing[J]. Br J Anaesth,2002,89(4):655.
 [4] 郑亚西,王元林,张放香. 非心脏外科手术中临时心脏起搏的应用观察[J]. 中国心血管病研究杂志,2004,2(6):463.
 [5] 曾辉,张京娟,张莉,等. 非心脏手术前安装心脏临时起搏器指征的探讨[J]. 中国微创外科杂志,2008,8(5):416.
 [6] 唐延先,雷晓锋,熊章荣,等. 术前患者心腔心电图引导临时心脏起搏器放置的可行性[J]. 中华麻醉学杂志,2005,25(11):870.

(收稿日期:2009-07-23 修回日期:2009-08-28)

(上接第 160 页)

Thrombus aspiration reduce microvascular obstruction after primary coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2006,48(7):1355.

[6] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon[J]. Circulation,2002,105(2):656.

[7] Heitzer T, Ot hmann I, Kcke K, et al. Platelet glycoprotein II b/III a receptor blockade improves vascular nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease [J]. Circulation,2003,108(2):536.

(收稿日期:2009-07-23 修回日期:2009-08-28)