文章编号:1000-5404(2013)19-2121-02

经验交流

大剂量替罗非班对冠状动脉脉分叉病变复杂策略PCI术后支架内血栓形成及安全性影响

杨永曜,吴 强,杨天和,蒋清安,唐 峰,谭洪文,张长海 (550002 贵阳,贵州省人民医院心内科)

[关键词] 冠状动脉分叉病变;冠状动脉介入治疗;替罗非班;支架内血栓形成;心脏事件

[中图法分类号] R541.4 [文献标志码] B

随着经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)技术和器械的进步,很多冠状动脉复杂病变已成为PCI术适应证,但对于冠状动脉分叉病变采用复杂策略PCI术后支架内血栓形成(in-stent thrombosis,ST)的并发症也随之增加,并带来严重心血管事件后果,已成为介入心脏病学发展的巨大障碍[1]。作为目前最强的抗血小板聚集药物,近来研究证实不同时期应用小剂量血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂——替罗非班具有良好疗效,可减少术后主要心血管事件的发生[2]。为了解大剂量替罗非班是否能更有效防治冠状动脉分叉病变复杂策略的Crush或Culottes支架术术后支架内血栓形成及其安全性,本研究对比分析了PCI术后予以常规剂量及大剂量替罗非班的安全性及对支架内血栓的影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集自2007年7月至2013年1月在贵州省人民医院心内科行冠状动脉造影,结果显示为真性冠状动脉分叉病变并行PCI的患者。纳入标准:①不论病变形态、角度如何,病变位于大的分叉部;②主支血管(main vessel,MV)直径≥3.0 mm,分支血管(side branch,SB)直径≥2.5 mm;③MV及SB开口均有严重狭窄(均>50%以上)[3]。排除标准:①存在抗凝禁忌证;②血小板功能失调或血小板减少症病史;③有近期卒中或其他出血包括消化道出血等倾向的病史;④预计使用旋磨器(rotablator)患者;⑤其他:严重肝、肾功能低下,持续性的心源性休克和持续性的恶性高血压患者。共入选275例,其中男性162例,女性113例,年龄(64.1±16.3)岁。为保证可比性,由同一术者进行PCI术,术中采用复杂策略的Crush或Culottes支架术。本试验经本院伦理委员会批准,患者已知情同意。

1.2 方法

术后常规予标准剂量低分子肝素、阿司匹林和氯吡格雷三联抗凝、抗血小板治疗后,根据静脉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)剂量将入选患者分为3组:①A组为对照组(n=86):术后常规予标准三联抗凝治疗,未用替罗非班;②B组为常规剂量替罗非班组(n=91):术后即刻在标准抗凝、抗血小板基础上按说明给予标准剂量替罗非班10 μg/(kg·min),继以0.15 μg/(kg·min)的速度泵推24~48 h;③C组为大剂量替罗非班组(n=98):术后即刻给予大剂量替罗非班25 μg/(kg·min)后,继以0.3 μg/(kg·min)的速度泵推24~48 h。3组患者的临床基线特征见表1,可见冠状动脉分叉病变患者都伴随代谢综合征病变,除吸烟外(P<0.05),其余参数统计学无明显差别(P>0.05)。

表1 3组患者临床及冠状动脉造影基线特征及主要PCI结果

组别	例数	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	女性[例(%)]	体质量(kg,$\bar{x}\pm s$)	吸烟[例(%)]	高血压[例(%)]
A组	86	62.3±10.8	26(30.23)	72.15±10.68	34(39.53)	52(60.47)
B组	91	63.9±11.2	28(30.77)	72.53±11.06	48(52.75)[a]	58(63.74)
C组	98	61.8±9.6	31(31.63)	73.34±10.89	55(56.12)[a]	72(73.47)

组别	高血脂[例(%)]	糖尿病[例(%)]	急性心肌梗塞[例(%)]	不稳定性心绞痛[例(%)]	稳定性心绞痛[例(%)]	植入支架数(个,$\bar{x}\pm s$)
A组	68(79.07)	46(53.49)	29(33.72)	37(43.02)	20(23.26)	172.00±2.18
B组	66(72.53)	51(56.04)	30(32.97)	39(42.86)	22(24.18)	180.00±2.54
C组	76(77.55)	52(53.06)	33(33.67)	41(41.84)	24(24.49)	195.00±2.98

a:P<0.05,与A组比较

1.3 观察指标及定义

1.3.1 术后30 d内急性亚急性支架内血栓(ST) 定义为冠状动脉支架置入术后30 d内造影证实的ST性闭塞伴心肌梗死溶栓试验(TIMD)血流0~1级。

1.3.2 主要不良心血管事件(major adverse cardiac events,MACE)指标 用药后30 d内任何原因的死亡、新发心肌梗死的发生情况。

1.3.3 出血事件 严重出血指Hb较治疗前下降>50 g/L或有颅内出血或心脏压塞;轻度出血指Hb较治疗前下降30 g/L或出现肉眼血尿、咯血、消化道出血或黑便。

1.4 统计学方法

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,计数资料以百分数表示。两组计量资料间比较用t检验,计数资料间比较用χ^2检验精确检验。30 d累计生存率采用KaPlan-Meier方法分析。数据资料采用SPSS 17.0软件行统计分析。

2 结果

2.1 各组患者支架内血栓及主要心血管事件发生情况

两组临床随访率均为100%,作为主要观察终点,随访

[通信作者] 杨永曜,E-mail:yangyy19@hotmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130619.1517.001.html(2013-06-19)

30 d时A、B组ST发生例数分别为3例(3.49%)和2例(2.20%),C组未发生ST病例($\chi^2=4.305$,$P<0.05$),C组较B组相对降低70%的风险,风险比(*HR*)为0.068(95% *CI* 0.007~1.004,$P<0.05$)。而A组30 d内各组MACE的发生率为4.65%(4/86),高于B组的2.20%(2/91)及C组的1.02%(1/98,$\chi^2=4.709$,$P<0.01$),其中C组1例为术后1周患者自动停用阿司匹林和氯吡格雷后第5天发生猝死。图1示3组患者术后30 d的Kaplan-Meier累积生存率曲线,表明C组明显优于A组及B组($P<0.01$)。

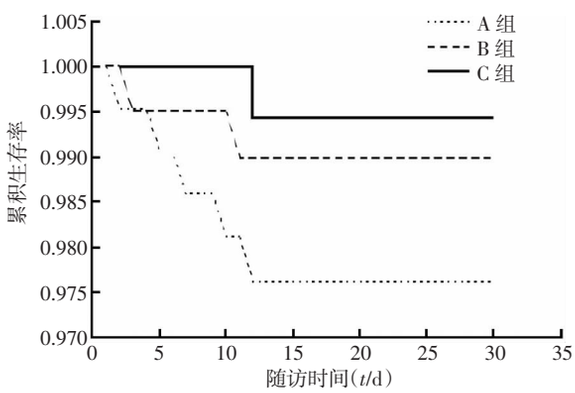


图1 各组患者Kaplan-Meier累积生存率曲线

2.2 各组患者出血及血小板减少情况

A组发生轻中度出血1例(1.16%),B组发生轻中度出血2例(2.20%),C组发生轻中度出血4例(4.08%),3组无显著统计学差异($\chi^2=0.689$,$P>0.05$)。3组均无严重出血或输血事件。其中C组发生严重血小板减少1例,A、B组为0;全部患者经停用替罗非班以及严重血小板减少予以相应治疗(静脉注免疫球蛋白和生血小板胶囊)后均在1周左右时血小板恢复到正常或原来水平。

3 讨论

冠状动脉分叉病变选择复杂策略PCI术是术后发生ST的重要因素,由于ST发生后常导致灾难性后果,病死率可达20%~40%,故强调针对性预防措施的应用[4]。除充分应用阿司匹林和氯吡格雷外,PCI围术期联用血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班可以更彻底地抑制血小板聚集,防止血小板血栓的形成,从而减少缺血终点事件的发生率。但由于担心出血倾向,以往研究多集中在标准剂量及小剂量替罗非班的静脉或冠状动脉内注射临床应用研究[2,5]。而近年一些学者研究了院前应用大剂量血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班的安全性,设计的随机对照分析显示,大部分ST段抬高急性心肌梗死患者均在院前急救情况下应用大剂量替罗非班较为安全。大剂量替罗非班应用并非出血的独立预测因子(*OR*=1.7,$P=0.116$),其仅与出血低风险性相关[6]。

而对于易发生支架内血栓形成的冠状动脉复杂病变,术后大剂量替罗非班应用的临床效果及安全性鲜见报道,本研究显示:大剂量替罗非班较常规剂量可降低术后30 d内70% ST的风险性,其在24 h内应用无严重出血或输血事件,超过24 h应严密观察,有轻微如牙龈/鼻出血等应立即减量使用,同时监测血常规、血小板计数及功能,采取必要措施,这样并未增加至严重出血倾向及造成输血事件,具有明显的临床获益。但我们同时发现大剂量替罗非班可发生严重血小板减少症,其机制推测除与免疫介导有关外,应与剂量增加后其抑制血小板和数目有关,在发现后即刻停药,适当使用激素或免疫球蛋白,严重时慎重考虑输血或输血小板治疗,大多可纠正。关于替罗非班的应用时机及安全性,最近一项荟萃研究分析了7个临床试验共19 929例高危急性冠状动脉综合征患者进行PCI治疗,结果术前应用GPⅡb/Ⅲa组并没有减少30 d病死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GPⅡb/Ⅲa拮抗剂[7]。

总之,本研究进一步证实了冠状动脉分叉病变大都伴随冠状动脉复合损伤因素,因此PCI术后更应积极抗凝、抗血小板治疗,在严密观察下加用大剂量替罗非班较常规剂量具有更好的临床疗效。同时血小板减少虽未导致严重不良后果,但对替罗非班致血小板减少的并发症不容小觑,临床医生应高度重视血小板减少症的并发症。

参考文献:

[1] Dangas G D, Caixeta A, Mehran R, *et al*. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2011, 123(16): 1745-1756.

[2] 张孝忠, 王红, 张军, 等. 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[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(5): 117-1120.

[3] Sakakura K, Ako J, Wada H, *et al*. ACC/AHA classification of coronary lesions reflects medical resource use in current percutaneous coronary interventions[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 80(3): 370-376.

[4] Holmes D R Jr, Kereiakes D J, Garg S, *et al*. Stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(17): 1357-1365.

[5] 张红雨, 王佩显, 曹艳君, 等. 冠状动脉内注射替罗非班对急性心肌梗死患者介入治疗中无复流现象的疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(20): 2253-2255.

[6] Hermanides R S, Ottervanger J P, Dambrink J H, *et al*. Risk of bleeding after prehospital administration of high dose tirofiban for ST elevation myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2012, 157(1): 86-90.

[7] De-Luca G, Navarese E P, Cassetti E, *et al*. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(2): 198-203.

(**收稿**:2013-02-17;**修回**:2013-05-17)

(编辑 栾 嘉)