

替罗非班在急性缺血性脑卒中的应用及研究进展

王建坤¹ 徐金静²

河北燕达医院 河北 廊坊 065201

摘要: 因为脑动脉狭窄和堵塞而造成的一系列病理生理反应,以部分血液循环系统供应阻碍为体制,造成脑部萎缩,称之为缺血性脑卒中。我国人口基数大,社会老龄化比较严重。因为脑卒中患者通常是老人,此病患病率逐年递增。及时治疗后仍然有较高的发病率和致死率,并且复发性高,增强了社会以及家庭的经济负担。血小板聚集是血栓形成的主要问题,因而阻断这一过程是预防急性缺血性脑卒中的关键所在。血小板聚集和血栓形成去激活表面糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体,替罗非班是受体抑制剂,能够阻断纤维蛋白和血小板的融合。基于此,文章主要科学研究替罗非班在AIS里的临床治疗,为AIS的临床观察提供借鉴。

关键词: 急性缺血性脑卒中;替罗非班;抗血小板聚集

引言: 急性缺血性脑卒中是现阶段临床医学患病率非常高的脑血管病,具备病死率高、病发率高、复发性强的特性。发病机理为血小板活性造成形成血栓、心脑血管堵塞、缺血性脑卒中。因而,怎样抑止血小板聚集是当前治疗的重要问题。现阶段,临床观察治疗的药品比较多,当中替罗非班是一种可选择性相对较高的血小板糖蛋白受体拮抗剂与非多肽类血小板糖蛋白受体拮抗剂,能抑止血小板聚集和静脉血栓生长发育与蔓延。是一种新式临床医学抗血药品,并且对急性缺血性脑卒中有比较好的疗效^[1]。

1 替罗非班的药理作用

表面糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体原为整合素,在血小板以及巨核细胞膜上开始表述,受体形成血栓是血小板活性和密集的最终方式。替罗非班是这个受体的抗剂,其基本原理是由阻拦纤维蛋白与血小板的融合及后面血小板汇聚全过程合理防止血栓产生。替罗非班药物半衰期短、效果好,能快速融解静脉血栓,停药4~8血小板功能恢复,血栓风险小。治疗脑卒中前,替罗非班在急性冠脉综合症(ACS)中获得了相当不错的疗效。根据分析很多研究资料,确认替罗非班医治ACS是合理、安全的。自此,一些探索性研究期待把它直接或协同[静脉溶栓(IVT)或血管内治疗]当作急性脑卒中治疗替代选择,以比较宽的时间点、更高的疗效和较低的脑出血风险性修复脑灌注。

2 急性缺血性脑卒中的发病机制

急性缺血性脑卒中的产生与脑血流量降低度与再灌注恢复期成正相关。一般情况下,人的大脑的血流量大约为50~55mL/100(g·min)。若患者脑血流量降到15~20mL/100(g·min),表明患者脑组织缺血。这个

时候,人体大脑神经电位差已接近尾衰退阈值。患者脑血流量低于10mL/100(g·min)的时候,说明体细胞离子泵和能量消耗泵衰退,表明身体内神经元细胞迅速死亡。缺血一部分与正常的灌注区脑组织之间有脑血流量轻中度下降的缺血半暗带。缺血半暗带主要是由近侧血流量动脉闭塞、侧支循环偿还等多种因素造成。这个时候,患者神经元细胞处在缺氧状态,但患者生理作用早已开始降低,但依然能够存活。

3 替罗非班对急性缺血性脑卒中(AIS)的应用进展

3.1 替罗非班单药应用

轻微急性脑卒中风险并不是自己的神经系统症状,反而是可能性的进展性脑卒中所导致的临床恶变。任意和指定临床实验轻微缺血性脑卒中或TIA的数据统计分析表明,脑卒中的发作和进展在头几日最大。研究发现,替罗非班组静脉注射后24h内,轻微脑卒中患者NIHSS得分下落速度显著快于双抗体治疗。TAO等觉得,与规范双抗血小板治疗对比,替罗非班可以降低脑出血发生率和病死率,且替罗非班单药安全性。LIN等科学研究数据显示,替罗非班组静脉注射可以从减轻脑出血率及致死率的情形下得到相对较高的自主神经愈后率。但初期SATIS实验中,替罗非班治疗患者在精神病学结论层面无绝对的优势。尽管SATIS实验并没有清除动脉闭塞患者,但是对于动脉闭塞的脑卒中患者,血管内治疗能够使得他们获益大量。次之,在SATIS实验中,从病症发生到住院负相关期为9钟头,从病发到治疗时长会更长。因而,较早运用替罗非班,患者比较容易获利。2020年我国脑卒中学好《替罗非班在动脉硬化性脑血管病里的临床运用专家共识》也强调,肺动脉堵塞进展性脑卒中患者,提议静脉注射替罗非班,前30min0.4g/

(kgmin), 后24钟头0.4g/(kgmin)。医院临床工作中对大多数进展性轻微脑卒中患者, 选用专家共识强烈推荐的解决方案, 绝大多数患者病症在24h内大大提高, 随后进一步复诊临床材料^[2]。

3.2 替罗非班联合IVT治疗

现阶段, 阿替普酶是当前世界各国IVT介绍的治疗AIS的高效药品。但有关研究表明, 通过阿替普酶溶栓医治后AIS患者仅有1/3预后良好, 一部分患者(14%~34%)溶栓后依然存在毛细血管再阻塞的情况。目前已经确认, AIS患者根据重组人的组织型纤溶酶原激活物质(rt-PA)溶栓医治可诱发血小板计数产生一系列活性反应, 造成原发性形成血栓、远方血栓性静脉炎, 乃至大血管再阻塞。本质上, 初期应用抗血小板药物能通过抑止这一方式, 避免毛细血管再阻塞来改变愈后。但ARTIS实验下结论, 试验组接纳AISIVT治疗的患者24h内最后不良反应(病症性脑出血)发病率远远超过对照组, 且患者愈后无大大提高。因而, 2013年美国脑卒中研究会AIS管理方法手册提醒, IVT后不适合初期应用阿司匹林等药物(Ⅲ级、循证医学c级)。但是考虑到后面学者对阿司匹林血小板功能的持续抑制效果与试验有争议, 高使用量阿司匹林(300mg), 目前直接证据无法完全清除溶栓后初期抗血小板治疗的所有很有可能好处。替罗非班可以有效阻隔血小板凝集全过程, 药物半衰期短, 血小板功能恢复快。SaTIS实验基本验证了替罗非班安全性, 有些学者在静脉血管溶栓后给与替罗非班治疗, 作为一部分AIS患者初期抗血小板聚集的行得通计划方案。大家选用替罗非班协同溶栓治疗41例缺血性脑卒中患者, 剖析其可靠性和实效性。研究表明, 替罗非班协同溶栓组(RT-PA0.9mgkg⁻¹、替罗非班0.1gkg⁻¹min⁻¹、30min, 并0.1gkg⁻¹min⁻¹, 最少24h) sICH的患病率和病死率(70.7%; 46.2%; $P < 0.05$)。24钟头闭塞率不高(2.4%; 22%; $P = 0.002$)。SEITZ对47例AIS患者开展开放性试验, 科学研究rt-PA协同替罗非班对AIS患者的临床应用, 把它分成3组。即rt-PA组16例, rt-PA协同替罗非班13例, 对照组18例(禁忌症未行溶栓治疗)治疗后8d影像诊断数据显示, rt-PA和替罗非班脑梗塞总面积低于rt-PA组, 但病发症以及发病率差别无统计学意义。WU等作为讨论替罗非班治疗后24h内初期自主神经恶变(END)患者安全性和高效性, 对1764例AIS患者信息进行回顾性研究, 在其中278例患者溶栓后24h内发生自主神经恶变, 最后187例患者列入科学研究规范^[3]。其中, 观察组有121例患者。9mgkg⁻¹阿替普酶+替罗非班静脉输液, 替罗非班总剂量5mg, 输注0.25-0.5mg⁻¹不断

24h)与对照组66例(0.9mg·kg⁻¹阿替普酶单用)。研究表明, 溶栓后初期, 观察组没有症状的性脑溢血($P = 1.000$); 非症状性脑出血在($P = 0.512$); 致死率($P = 0.875$)、预后良好(mRS0~1分)占38.0%。22.7%($P = 0.033$), 与对照组对比, 预后良好(mRS0~2分)得分的占比在57.0%:39.4%($P = 0.021$)。与对照组对比差距有显著性差异。STRAUB等挑选19例影像诊断人的大脑中动脉闭塞的AIS患者, 给予低剂量rt-PA(静脉输液20mg, 之后1h内给与40mg)协同替罗非班(注入0.4μg·kg⁻¹·min⁻¹输注30min, 随后调到0.1μg·kg⁻¹min⁻¹注入48h)医治, 结论显示经过医治以后68%患者的责任血管闭塞的大脑中动脉成功再通, 并且治愈后效果比较好, 没有出现显著的出血情况。现阶段, 对rt-PA治疗后AIS患者什么时候给予替罗非班的探索与分析偏少。对于rt-PA治疗后不一样时间段AIS患者运用替罗非班展开了科学研究。本分析对240例AIS患者, rt-PA治疗后给与替罗非班(5gkg⁻¹、静脉输注0.1μg·kg⁻¹·min⁻¹、24h后依据不一样的时间段开展分组、主要分成2-12钟头组、12-24钟头组与对照组)(仅限于rt-PA), 治疗的结论表明, 在(7±1)d个(14±2)d时相对比, 溶栓之后2h之内和2~12h之内进行替罗非班的医治疗效显著要比12~24钟头之内开展替罗非班治疗组和对照组, 并且不良情况出现的几率四个组都没有显著的区别^[4]。

3.3 替罗非班应用于机械取栓术

机械栓塞是预防大血管闭塞而致亚急性缺血性脑卒中的有效途径。但8%的前循环卒中患者在机械栓塞打磨再次出现血管闭塞, 后循环脑中风介入手术时远侧栓塞发生率达到30%^[5]。初期再闭塞与拔栓位置残余静脉血栓残片相关。那样手术过程中机械的实际操作, 造成血管内膜损伤, 血小板凝集提升。残留静脉血栓残片造成部分血液混乱, 流动速度减少, 血栓形成消除降低, 易出现再阻塞。尾端梗塞造成梗塞区血液降低, 侧支循环偿还遭受抑止, 自主神经愈后很差。一项判别分析研究表明, 手术前静脉输液替罗非班可血管再灌注率, 降低手术过程中血管闭塞再通时间与脑中风致死率, 改进手术后3个月的功效愈后^[6]。能通过取代替罗非班改进手术前微血管再灌注来改变作用结论。替罗非班一般作为手术过程中和手术后静脉血栓摘除术区残余静脉血栓残片或狭小的药品。早期KELLERT研究说明, 为替罗非班机械取栓也会增加颅内出血风险。最近世界各国多种研究发现, 主动脉内注入医治替罗非班是一种救护方法, 可让75%之上有再闭塞或残留狭小征兆的病人修复注浆, 改进机械栓塞AIS病人血管再通和自主神经, 减轻颅内出

血风险性。KELLERT研究中颅内出血率大可能就是因为早期机械栓塞术和机械尚不够成熟。支撑架务必数次根据血管病损区,且数次机械实际操作造成血管损害也会增加脑出血的风险性。有研究表明,血管内术后接纳中使用量替罗非班(3.4g/kg)主动脉内医治的病人与实验组对比,病症性颅内出血发病率增强了近3倍,至死性颅内出血发病率增强了近6倍。接纳小剂量替罗非班医治的病人颅内出血发病率显著从这当中使用量到全剂量增强了AIS病人比较严重脑出血的风险性^[7]。《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018》^[8]和替罗非班在动脉硬化性脑血管病症里的临床治疗专家共识均是提倡,并且针对急性缺血性卒中取栓之后内皮损伤持续闭塞的疾病患者,能够动脉给药开展负荷剂量0.4μg/(kg·min)连续给予30min(总剂量不能超过1mg),之后静脉泵入0.1μg/(kg·min)连续24~48h^[4]。

结束语:替罗非班以其药物半衰期短、见效快、合理抑止血小板聚集但撤药后血小板功能快速恢复得药理学特性,已广泛用于急性冠脉综合征,在AIS中的运用也备受瞩目。但目前替罗非班在AIS治疗中的循证医学证据尚不全面,其实效性及安全系数尚需进一步多中心、大样本、随机双盲试验确认。

参考文献

[1]陈小芳.缺血性进展性脑卒中的研究进展[J].中国实

用神经疾病杂志,2021,12(3):94-95.

[2]王嘉晶,况杰,涂江龙,等.氯吡格雷联合阿司匹林精准用药与脑卒中患者短期预后的关系[J].实用医学杂志,2021,37(13):1737-1741.

[3]贾小霞.替罗非班联合阿司匹林肠溶片、氯吡格雷治疗急性脑梗死患者的回顾性分析[J].包头医学,2021,45(4):16-18.

[4]李黎光,谢全社,贾红停.替罗非班联合低分子肝素在缺血性脑卒中患者中的应用研究[J].药品评价,2020,17(16):25-27.

[5]范顺太,杨霄鹏.替罗非班联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死的效果观察[J].中国实用神经疾病杂志,2021,18(6):119-120.

[6]杨勇.盐酸替罗非班联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效[J].中国老年学杂志,2021,34(19):5578-5579.

[7]李黎光,谢全社,贾红停.替罗非班联合低分子肝素在缺血性脑卒中患者中的应用研究[J].药品评价,2020,17-18.

[8]陈英道,李海宁,张岐平,等.脑侧支循环对急性脑梗死患者机械取栓术后疗效及预后的影响[J].实用医学杂志,2021,37(12):1563-1568.(16):25-27.