

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2008)16-08-0636-03

氯吡格雷不同给药方案预防经皮冠状动脉介入治疗术后心血管事件疗效观察

杨德辉, 许晓琼, 王湘川, 朱新林

(中国人民解放军第163医院心内科, 湖南省长沙市 410003)

[关键词] 内科学; 氯吡格雷; 经皮冠状动脉介入治疗; 主要心血管事件; 药物副作用

[摘要] 目的 比较冠心病介入治疗中氯吡格雷两种给药方案预防心血管事件的有效性和安全性。方法 对245例择期行冠状动脉介入治疗的患者进行回顾性分析。观察组(120例)于术前48 h及24 h分别给予氯吡格雷300 mg和225 mg双重负荷量,以后按常规口服75 mg每天1次;对照组(125例)于术前6 h给予氯吡格雷300 mg单负荷量,以后按常规口服75 mg每天1次。随访3个月,统计两组出现心血管事件、血栓形成以及出血并发症的情况。结果 治疗3个月两组凝血功能相似($P > 0.05$);治疗后观察组缺血性事件及血栓形成发生率均显著低于对照组($P < 0.01$);两组出血发生率差异无显著性($P > 0.05$),均无需停药。结论 冠心病患者行择期冠状动脉介入治疗时,术前给予双重负荷量氯吡格雷可降低再缺血性事件及血栓形成发生率,而且安全性良好,是值得进一步研究的给药方案。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Clopidogrel Different Treatment Programs on Preventing Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention

YANG De-Hui, XU Xiao-Qiong, WANG Xiang-Chuan, and ZHU Xin-Lin

(Department of Cardiology, 163 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Changsha 410003)

[KEY WORDS] Clopidogrel; Percutaneous Coronary Intervention; Major Cardiovascular Events; Drug Side-Effect

[ABSTRACT] **Aim** To compare efficacy and safety of clopidogrel two treatment programs on preventing cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. **Methods** 245 cases of patients undergoing coronary intervention were analyzed retrospectively. The patients of the observation group (120 cases) were given double of capacity clopidogrel 300 mg and 225 mg on the preoperative 48 h and 24 h respectively, then conventional oral 75 mg, qd; and the patients of the control group (125 cases) were given clopidogrel 300 mg on the preoperative 6 h single, then conventional oral 75 mg, qd. After three months, incidence rates of cardiovascular events, thrombosis and bleeding complications were compared between the two groups.

Results After three months of treatment, blood coagulations of the two groups were similar ($P > 0.05$). The incidence of reischemic event and thrombosis in observation group was significantly lower compared with the control group ($P < 0.01$), but the incidences of bleeding of the two groups had no significant difference ($P > 0.05$). Nobody was obliged to stop treating for drug side-effects.

Conclusion giving double load of clopidogrel to patients with coronary heart disease undergoing coronary intervention before operation can reduce the incidences of reischemic event and thrombosis, and is safe.

心血管事件、血栓形成以及出血并发症是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的严重并发症,其主要原因是血小板的粘附和聚集以及由此继发的血栓形成。充分、合理利用抗血小板药物阿司匹林和氯吡格雷可以明显降低支架内血栓形成的发生率,但氯吡格雷的用药方案尤其是其负荷剂量的用法仍需进一步探讨。本文旨在初步探讨双重负荷剂量氯吡格雷预防支架内血栓形成的有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择2002年1月至2007年6月在湘雅医院、中国人民解放军163医院住院诊治行PCI患者,参照有关冠心病诊断标准^[1],并排除以下情况:①1个月内出血史,活动性消化性溃疡;②血小板 $< 100 \times 10^9/L$;③严重肝、肾功能损害;④有抗凝抗血小板聚集禁忌者。有脑出血病史或消化道出血病史的均未纳入研究。符合上述条件的共245例,其中男性140例,女性105例,所有患者均无出血倾向和肝肾功能不全。所有受试者在检查前半个月内均未服用氯吡格雷。

[收稿日期] 2008-03-18

[修回日期] 2008-06-30

[作者简介] 杨德辉, 硕士, 主任医师, 联系电话 13170487368。许晓琼, 硕士, 主治医师, E-mail 为 108754011@163.com。王湘川, 副主任医师。

1.2 给药方法

将患者随机分为两组: 观察组 120 例, 术前 48 h 及 24 h 分别给予氯吡格雷 300 mg 和 225 mg 双重负荷剂量, 以后按常规口服 75 mg 每天 1 次。④对照组 125 例, 术前 6 h 给予氯吡格雷 300 mg 单次负荷剂量, 之后按常规口服 75 mg 每天 1 次。两组病例术前均常规服用阿司匹林 100 mg 每天 1 次, 术前日晚及手术当日晨分别口服 500 mg; 术后予低分子肝素抗凝 5 d。所有不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者术前均充分抗凝, 不稳定型心绞痛于病情稳定 2~3 d 后、急性心肌梗死于病程 1 周后行择期冠状动脉介入治疗。两组患者疗程均为 3 个月。所有患者术终即刻造影显示靶病变无残余狭窄、夹层及血栓形成, 血管远端血流均达到 TIMI3 级。

1.3 临床观察及检查

每天观察患者的临床症状及不良反应, 记录心率和血压, 手术前及 3 个月疗程结束后做 18 导联心电图, 进行血常规、尿常规、出血和凝血时间及肾功能检测。于治疗的前 3 天每天进行血清心肌酶检查。治疗期间观察心血管原因死亡、急性心肌梗死、血栓、缺血性事件及心力衰竭发生的情况和各种出血发生情况。

1.4 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组患者年龄、性别、高血压病、糖尿病、血压、血常规及肾功能等危险因素差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不稳定型心绞痛、急性心肌梗死及左心室功能不全等临床特征差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$); 病变特点、病程、置入支架数、支架直径和置入支架的最大扩张压力两组对比差异也无统计学意义 ($P > 0.05$), 但两组置入支架长度差异有统计学意义 ($P = 0.05$, 表 1)。

2.2 出凝血功能及血小板聚集率

治疗前观察组与对照组出凝血功能及血小板聚集率对比差异无显著性; 两组治疗后血小板功能、血小板计数及出凝血功能较治疗前均无显著改变, 且治疗后两组凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 及血小板聚集率等各项指标对比差异均

无显著性 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 1. 两组患者治疗前临床资料对比

临床资料	对照组 (n= 125)	观察组 (n= 120)	P
年龄(岁)	57.6 ± 9.5	58.1 ± 9.8	> 0.05
男/女(例)	71/54	68/52	> 0.05
高血压病(例)	82(65.0%)	78(65.0%)	> 0.05
糖尿病(例)	14(11.2%)	14(11.6%)	> 0.05
收缩压(mmHg)	138.5 ± 15.3	140.1 ± 15.2	> 0.05
舒张压(mmHg)	83.1 ± 9.7	84.0 ± 8.4	> 0.05
总胆汁酸(μmol/L)	9.8 ± 5.7	10.4 ± 6.3	> 0.05
谷丙转氨酶(U/L)	19.2 ± 10.8	20.1 ± 12.0	> 0.05
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.6	> 0.05
血小板($\times 10^9/L$)	183.8 ± 51.3	181.5 ± 50.1	> 0.05
白细胞($\times 10^9/L$)	6.2 ± 2.7	6.7 ± 3.6	> 0.05
尿素氮(mmol/L)	5.8 ± 1.9	6.1 ± 2.5	> 0.05
肌酐(μmol/L)	85.2 ± 22.9	84.8 ± 26.1	> 0.05
急性心肌梗死(例)	14(11.2%)	8(6.6%)	> 0.05
不稳定型心绞痛(例)	109(87.2%)	106(88.0%)	> 0.05
左心室功能不全(例)	2(1.6%)	6(5.0%)	> 0.05
病程(月)	16.7 ± 4.0	15.5 ± 3.0	> 0.05
置入支架数(枚)	129(103.2%)	132(110.0%)	> 0.05
平均置入支架数(枚)	1.26 ± 0.45	1.52 ± 0.74	> 0.05
支架直径(mm)	3.00 ± 0.37	2.88 ± 0.35	> 0.05
支架长度(mm)	18.47 ± 5.32	21.93 ± 5.86	0.05
支架扩张压力(atm)	13.84 ± 2.55	14.20 ± 2.72	> 0.05

2.3 并发症观察

治疗后两组出血、病死、再梗死及心力衰竭发生率差异均无显著性 ($P > 0.05$); 但观察组支架内血栓形成和缺血性事件发生率明显低于对照组 ($P < 0.01$, 表 3)。

3 讨论

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 已成为冠状动脉血运重建的有效方法, 但与其相关的并发症也一直是人们高度重视的问题, 心血管事件是 PCI 的严重并发症。氯吡格雷是一种新型的抗血小板聚集药物, 它与噻氯吡啶同属噻吩吡啶类药, 是一种二磷酸腺苷受体拮抗剂, 能够抑制血小板的粘附聚集, 起效快, 单剂量口服 2 h 即可发挥抗血小板作用。近年有报道指出^[2], 在 PCI 术后治疗中氯吡格雷与阿司

表 2. 两种给药方案治疗前后止血功能与血小板聚集率比较

观察指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血小板活性	77.5% ±10.0%	78.0% ±11.0%	76.5% ±10.3%	77.0% ±9.6%
血小板比率	0.85 ±0.09	0.87 ±0.12	0.89 ±0.06	0.91 ±0.07
血小板国际标准化比率	1.87 ±0.66	1.89 ±0.65	1.89 ±0.62	1.92 ±0.68
血小板聚集率	0.52 ±0.23	0.51 ±0.22	0.54 ±0.25	0.52 ±0.21
PT (s)	14.50 ±1.28	15.60 ±1.18	15.20 ±1.19	16.30 ±1.21
APTT (s)	44.6 ±8.1	45.7 ±8.2	45.3 ±7.9	46.4 ±8.4
凝血酶时间 (s)	17.30 ±1.59	16.20 ±1.64	18.20 ±1.48	17.10 ±1.56
纤维蛋白原 (g/L)	1.96 ±0.29	1.98 ±0.31	1.82 ±0.27	1.76 ±0.26

表 3. 两组治疗后并发症发生情况对比

并发症	对照组(n= 125)	观察组(n= 120)
缺血性事件(例)	38(30.4%)	13(10.8%) ^a
再梗死(例)	6(4.8%)	2(1.7%)
心力衰竭(例)	14(11.2%)	8(6.7%)
血栓形成(例)	16(12.8%)	2(1.7%) ^a
病死(例)	2(1.6%)	1(0.8%)
出血(例)	7(5.6%)	8(6.7%)

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

匹林联合应用,可双重抑制血小板的粘附和聚集,能够增加静脉溶栓、血运重建术后梗死相关的冠状动脉血流和心肌灌注,在救治急性冠状动脉综合征中,能够改善心肌梗死患者的预后^[3]。本研究结果表明,观察组中患者出血、白细胞减少、血小板减少和心血管事件等药物副作用无增加。在安全性比较中,无论在各种出血,还是在血小板减少方面,两组间差异均无统计学意义,提示双重负荷剂量治疗能够更有效地抑制血小板的活化和聚集,而且不增加出血等危险并发症。因此我们认为,双重负荷剂量能有效地发挥抗血栓作用,控制急性冠状动脉综合征的症状,降低再缺血事件发生率,而且安全性良好。

本研究中两组病例在危险因素、临床特征、冠状动脉病变特点及介入治疗的一些基线特征(如支架直径、保证支架能良好贴壁的固定支架最大扩张压力)等方面差异无统计学意义,具有可比性。2004年9月欧洲心脏年会上认为,支架内血栓形成发生率与支架的长度有关,即支架越长血栓形成发生率越高。本研究中观察组支架平均长度较对照组长而

支架内血栓形成的发生率却更低,因此两组间支架长度的差异对血栓形成发生率无负面影响,相反,说明观察组给药方法的改变更有效地预防了支架内血栓形成。2004年ESC会议上^[4],西班牙 Angiolillo 医生比较了支架置入过程中常规剂量氯吡格雷(300 mg)和大负荷剂量氯吡格雷(600 mg)对血小板活性的影响,结果发现应用600 mg 氯吡格雷的血小板抑制作用更强烈并且更快速,从而认为应用首剂600 mg 的氯吡格雷比常规剂量有更好的抑制血小板作用。本研究中为进一步消除一次给予高负荷剂量氯吡格雷可能存在的副作用,改变了单次高负荷剂量的给药方法,采取术前48 h及24 h分别给予300 mg和225 mg的双重负荷剂量,之后以75 mg/d维持的新给药方案,同样显著预防了支架置入后血栓形成,也没有增加消化道或其他部位出血的风险。提示双重负荷剂量氯吡格雷给药方案是安全、有效的,值得临床进一步研究。

[参考文献]

- [1] Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial [J]. *Circulation*, 2004, **110**: 1 202-208.
- [2] The FRISC II investigators. Invasive compared with noninvasive treatment in coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study [J]. *Lancet*, 2003, **359** (9183): 708-715.
- [3] Abdullah Dogan, Mustafa Ozgul, Mehmet Ozaydin. Effect of clopidogrel plus aspirin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy [J]. *Am Heart J*, 2005, **149**: 1 037-042.
- [4] Robert B, Fathi, Deepak L, et al. Enhancing reperfusion therapy for myocardial infarction with dual antiplatelet therapy: breaking the glass ceiling [J]. *Am Heart J*, 2005, **149**: 947-949.

(此文编辑 许雪梅)