

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2010.06.015

双倍负荷量及维持量氯吡格雷 对急性冠脉综合征患者 PCI 的近期疗效

王海洋¹ 任长杰² 孙晓斐²

(¹ 山东省医学科学院, 山东 济南 250013; ² 济宁医学院附属第一人民医院, 济宁 272011)

摘要 **目的** 比较双倍负荷剂量及维持剂量的氯吡格雷在急性冠脉综合征患者(ACS)经皮冠脉介入治疗(PCI)术前、术后应用的近期疗效,对双倍负荷剂量及维持剂量的氯吡格雷的有效性和安全性进行评估。**方法** 选取 2009 年 8 月到 2010 年 4 月我院心内科收治的 132 例行药物洗脱支架(DES)植入术的 ACS 患者,随机分为双倍剂量组(n=58)和常规剂量组(n=74)。双倍剂量组术前给予阿司匹林 300mg、氯吡格雷 600mg,术后给予 150mg 治疗 30d,30d 后所有患者接受 75mg/d 氯吡格雷治疗直至术后 1a。常规剂量组服用阿司匹林和氯吡格雷各 300mg,术后在服用阿司匹林基础上给予氯吡格雷 75mg 继续治疗。术后随访 30d 内出血及心脏主要不良事件(major adverse cardiac events,MACE)发生情况。**结果** 平均随访时间为 30d。两组 MACE 发生情况及出血事件无显著性差异,但双倍剂量组较常规剂量组 MACE 发生情况有减少趋势。**结论** 在 600 mg 负荷量治疗后给予 150 mg 双倍维持量氯吡格雷对 ACS 行支架植入术者近期 MACE 发生情况并无显著性差异。

关键词 血管成形术;氯吡格雷;维持量
中图分类号:R543.3 **文献标志码**:B **文章编号**:1000-9760(2011)03-189-02

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 8 月到 2010 年 4 月我院心内科收治的 132 例行药物洗脱支架(DES)植入术的 ACS 患者,随机分为双倍剂量组(n=58)、常规剂量组(n=74)。入选标准:参见 1999 年 ACC/AHA 和 WHO 诊断标准,计划接受负荷量氯吡格雷(波立维,赛诺菲安万特,法国)治疗的患者。排除标准:1)有出血史的患者;2)术前使用 GP II b/IIIa 抑制剂和噻氯吡啶药物者;3)3 个月内出现脑血管事件的患者;4)对氯吡格雷及阿司匹林过敏者;5)血小板功能异常;6)凝血障碍;7)血小板计数低(Plt,<100×10⁹/L);8)严重肝、肾损伤。

1.2 试验方法

植入 DES 支架常规:所有患者均随机植入雷帕霉素及紫杉醇药物洗脱支架。双倍剂量组术前给予阿司匹林 300mg、氯吡格雷 600mg,术后给予 150mg 治疗 30d,30d 后所有患者接受 75mg/d 氯吡格雷治疗直至术后 1a。常规剂量组服用阿司匹林和氯吡格雷各 300mg,术后在服用阿司匹林基础上给予氯吡格雷 75mg 继续治疗。

1.3 终点及随访

所有患者均在 30d 内进行随访,随访内容包括

死亡、致死及非致死心肌梗死(myocardial infarction,MI)以及靶血管血运重建(target vessel revascularization,TVR)包括 PCI 及冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass graft,CABG)。出血事件包括主要出血事件及次要出血事件,主要出血事件包括颅内出血及消化道出血;次要出血事件包括皮肤淤点、局部血肿及牙龈出血。颅内出血的诊断要求头部 CT 或 MRI 证实。

1.4 统计学分析

采用 SPSS11.3 统计软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 两组临床基线资料比较 见表 1,2。

表 1 两组临床基线特征比较

特征	双倍剂量组	常规剂量组	χ^2/t	P
年龄(岁)	64.6±10.3	65.3±9.4	0.407	0.685
男性[n(%)]	42(72.4)	52(70.3)	0.073	0.787
高血压[n(%)]	28(48.8)	38(51.4)	0.123	0.726
糖尿病[n(%)]	17(29.3)	24(32.4)	0.148	0.700
吸烟[n(%)]	23(39.7)	31(41.9)	0.067	0.795
高脂血症[n(%)]	31(53.4)	32(43.2)	1.357	0.244
既往 ACS[n(%)]	22(37.9)	25(33.8)	0.244	0.621
冠心病家族[n(%)]	23(39.7)	22(29.7)	1.425	0.233
药物治疗[n(%)]				
他汀类	45(77.6)	62(83.8)	0.813	0.367
β受体阻滞剂	26(44.8)	30(40.5)	0.245	0.621
利尿剂	12(20.7)	7(9.6)	3.328	0.068

ACEI	12(20.7)	25(33.8)	2.764	0.096
LMWH	45(77.6)	54(73.0)	0.369	0.544
LVEF(%)	55.27±6.68	53.85±8.23	1.067	0.288
肌酐(μmol/L)	92.44±18.60	90.93±16.96	0.486	0.627

ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; LMWH: 低分子肝素; LVEF: 左室射血分数

表 2 两组基线造影资料(%)

组别	n	LAD	LCX	RCA	LM	多支血管病变
双倍剂量组	58	43.1	27.6	31.0	3.45	46.5
常规剂量组	74	48.6	31.1	29.7	2.7	52.7

注: 两组相比 $\chi^2=0.518, P=0.991$, 无明显统计学差异

LM: 左主干; LAD: 左前降支; LCX: 左旋支; RCA: 右冠状动脉

2.2 2组 30d 内出血事件比较 见表 3。

表 3 出血事件发生情况比较(n, %)

	双倍剂量组	常规剂量组	χ^2	P
出血事件	22(37.9)	21(28.4)	0.213	>0.05
次要出血事件				
皮肤淤点	11	10		
局部血肿	6	7		
牙龈出血	3	3		
主要出血事件				
消化道出血	2	1		
颅内出血	0	0		

2.3 两组主要心脏不良事件发生情况 见表 4。

表 4 心脏主要不良事件发生情况

	靶血管重建	死亡	心肌梗死	合计	χ^2	P
双倍剂量组	1	0	1	2	1.333	>0.05
常规剂量组	1	2	3	6		

3 讨论

本研究观察 ACS 植入 DES 患者随机予不同负荷剂量及维持量氯吡格雷的有效性安全性。结果双倍负荷剂量及维持量组 30d 内随访 MACE 发生率有下降趋势, 但出血事件有上升趋势。

氯吡格雷能有效减少不良心血管事件的发生, 但可能由于所谓“抵抗”现象的存在, 仍有部分病人发生心肌梗死、猝死等不良事件^[1]。目前经研究认为患者在经氯吡格雷治疗中有 4%~30% 未得到有效的抗血小板治疗^[2]。有研究结果表明, 采用 150mg 氯吡格雷维持量治疗 1 个月对血小板的抑制作用明显强于采用 75mg 维持量治疗者^[3]。既往有研究表明, PCI 造成的血管局部损伤在早期就出现血小板活化、血栓形成、炎症介质激活等一系列的反应, 均可以促进再狭窄的发生, 已有研究表明, 氯吡格雷除抗血小板作用外, 还可以抑制炎症反应和平滑肌增生, 从而在早期作用在狭窄发生的

早期关键环节^[4]。强化的抗血小板治疗是否引起出血率增高是临床需要注意的问题之一。CURE 研究表明, 增大阿司匹林的剂量可致出血发生率的增高, 但双倍维持量氯吡格雷治疗能否增加出血风险尚待研究。

在健康志愿者中的药效学研究结果表明, 75 mg 氯吡格雷维持量能获得与噻氯匹啶(250 mg, 2 次/d)相同的小血小板抑制作用^[5], 因此 75 mg 作为常规氯吡格雷维持量一直沿用至今。氯吡格雷是噻氯匹啶类药物, 为血小板二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂, 有较强抑制血小板激活作用。氯吡格雷是防止支架内血栓标准方案的内容, ACS 术前 6~24h 给予 300mg 氯吡格雷负荷剂量已成为经典方案, 近年来, 国外有学者报道, 采用高负荷剂量氯吡格雷用于 PCI 术前抗血小板治疗可更快抑制血小板, 但由于缺乏与 300mg 负荷量对比的安全性资料, 因此绝大多数临床指南仍推荐采用 300mg 负荷量。本研究结果表明高负荷剂量及维持剂量的氯吡格雷对 ACS 患者行 PCI 治疗后近期临床疗效较常规剂量组并无显著性差异($P>0.05$), 临床出血事件亦无可比性($P>0.05$)。但近期心脏主要不良事件发生率有降低趋势, 对远期预后和不良事件发生率的影响是否有显著性差异, 还需要进一步的研究。

参考文献:

[1] Malek L A, Spiewak M, Filipiak KJ, et al. Persistent platelet activation is related to very early cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome[J]. Kardiol Pol, 2007, 65:40-45.

[2] Fitzgerald D J, Mearns A. Aspirin and clopidogrel resistance[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2007, 2007; 114-120.

[3] Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study[J]. Circulation, 2007, 115(6):708-716.

[4] Yip H K, Chang L T, Sun C K, et al. Impact of clopidogrel on suppression of circulating levels of soluble CD40 ligand in patients with unstable angina undergoing coronary stenting[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(2):192-194.

[5] Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, et al. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy[J]. Circulation, 2004, 110(14):1916-1919.

(收稿日期 2011-05-15)