文章编号:1000-5404(2009)14-1391-03

论著

氯吡格雷在非ST段抬高心肌梗死患者急诊冠脉介入治疗中的作用

朱秀龙,张 灿,孙喜文,陈 炎,黄 猛 (高州市人民医院心血管内科,广东 高州 525200)

摘 要:目的 观察氯吡格雷(clopidogrel)应用于非ST段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗的作用。**方法** 选择诊断为非ST段抬高心肌梗死患者112例,随机分为对照组和氯吡格雷组,每组各56例,均实行相同的标准治疗。病例均急诊行冠脉造影及冠脉介入治疗(PCI)。氯吡格雷组除标准治疗外,入院即刻给予氯吡格雷,对照组给予噻氯匹啶。2组均随访半年。**结果** PCI术后氯吡格雷组患者的TIMI 3级血流获得数为91.1%,较对照组(87.5%)高,2组间差异无统计学意义($P>0.05$)。2组在心功能分级、威胁生命出血方面亦无统计学差异($P>0.05$)。氯吡格雷组轻度出血明显少于对照组($P<0.05$),氯吡格雷组血小板降低程度、白细胞总数均明显低于对照组($P<0.05$)。半年的随访中,氯吡格雷组联合终点与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 氯吡格雷对非ST段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗有良好的效果,能降低急诊介入治疗的心血管事件风险。

关键词: 心肌梗死;氯吡格雷;冠脉介入治疗
中图法分类号: R459.7;R542.22;R973.2 **文献标识码:** A

Value of clopidogrel in emergency corona interventional therapy for myocardial infarction patients with non-ST segment elevation: report of 112 cases

ZHU Xiu-long, ZHANG Can, SUN Xi-wen, CHEN Yan, HUANG Meng (Department of Cardiology, Gaozhou People's Hospital, Gaozhou 52500, Guangdong province, China)

Abstract: Objective To observe the efficiency of clopidogrel combined with emergency corona interventional therapy for non-ST segment elevation myocardial infarction. Methods A total of 112 patients with non-ST segment elevation myocardial infarction who were admitted in our hospital from February 2004 to November 2007 were divided into 2 groups at random with 56 patients in each, the experimental group and the control group. All patients were treated with emergency corona interventional therapy and the other routine standard therapies. The experimental group was treated with clopidogrel (75 mg, once per day for 8 weeks), and the control group administered ticlopidine (250 mg, twice per day for 8 weeks). The two group were followed up for a time of half a year. Results The TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) myocardial-perfusion grade 3 angiographic flow was achieved in 91.1% of the experimental group, higher than that of the control group (87.5%), but there was no significant difference between them. What's more, there was no obvious difference between the 2 group in cardiac functional grading and life-threatening bleeding. The experimental group had significantly lesser hyporrhea, and lower platelet degradation and total white blood cells counts in comparison to the control group. After the followed-up of half a year, there was significant difference between them in combination-end point. Conclusion Addition of clopidogrel is effective in emergency corona interventional therapy for non-ST segment elevation myocardial infarction, which can degrade the risk of emergency corona interventional therapy.

Key words: myocardial infarction; clopidogrel; emergency corona interventional therapy

作者简介:朱秀龙,男,广东省广州市人,副主任医师,主要从事心血管临床及心脏介入方面的研究。E-mail:tashanzhishiye@163.com
收稿日期:2009-03-15;修回日期:2009-04-18

表1 112例非ST段抬高心肌梗死患者临床一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	性别		糖尿病	高血压病	高脂血症	心肌酶			梗死部位			
			男性	女性				CPK-Mb(U/L)	肌红蛋白(μg/L)	肌钙蛋白(μg/L)	广泛前壁	下壁	前壁+下壁	其他部位
氯吡格雷组	56	62±8	38	18	16(28.6%)	39(69.6%)	22(39.3%)	8±4	51±11	9±7	26(46.4%)	17(30.4%)	8(14.3%)	5(9%)
对照组	56	61±7	34	22	19(33.9%)	38(67.9%)	24(42.9%)	9±3	49±13	8±7	28(50.0%)	15(26.8%)	7(12.5%)	6(10.7%)

表2 非ST段抬高心肌梗死患者PCI术后4周的临床指标比较

组别	n	TIMI 3级血流	心功能Killip分级(Ⅲ、Ⅳ级)	轻度出血	威胁生命出血	白细胞计数(10^9/L)	血小板计数(10^9/L)
氯吡格雷组	56	51(91.1%)	9(16.1%)	10(17.9%)[a]	0(0)	7.1±1.9[a]	136±38[a]
对照组	56	49(87.5%)	11(19.6%)	22(39.3%)	0(0)	4.2±3.5	92±46

a: $P<0.05$,与对照组比较

急性非ST段抬高心肌梗死属于冠心病的严重类型,发病急骤、凶险,病死率高,容易被忽视,激活凝血系统形成血栓是其重要病理生理机制[1,2]。非ST段抬高心肌梗死的血栓形成以富含血小板的白血栓或灰血栓为主,不宜溶栓治疗,但其病死率和心肌梗死发生率高。因血小板及凝血因子的激活是其血栓形成的机制,抗血小板药物是其治疗措施之一。本研究旨在探讨急诊冠脉介入手术联合氯吡格雷(clopidogrel)治疗急性非ST段抬高心肌梗死患者的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2004年2月至2007年11月入住我院的112例诊断为非ST段抬高心肌梗死的患者,其中男性72例,女性40例,年龄56~74(61.2±8.3)岁,全部患者符合2002年ACC/AHA诊断标准。随机均分为氯吡格雷组和对照组,每组各56例,2组在年龄、性别、心率、血压、心肌梗死部位、血脂、心功能,心肌酶等方面差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。患者均排除休克、肝肾功能不全、恶性肿瘤。

1.2 治疗方法

2组患者明确诊断后均常规给予阿司匹林,降脂,减轻心脏氧耗,β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等药物。病例均急诊行冠脉造影及急诊PCI术,操作按照中华心血管病学会冠脉介入治疗指南进行[3]。氯吡格雷组于急诊PCI术前30 min给予氯吡格雷300 mg+阿司匹林300 mg,1次顿服,PCI治疗过程中使用普通肝素8 000~10 000 U,PCI术后根据患者TIMI计分的血流情况应用抗凝药物,TIMI 3级者6 h后拔除动脉鞘,TIMI 2级血流者维持静脉普通肝素静脉滴注24 h,然后拔除动脉鞘。拔除动脉鞘后,均用那曲肝素钙4 100 U,皮下注射,2次/d,3~5 d。氯吡格雷组术后口服氯吡格雷75 mg,1次/d,8周,阿司匹林100 mg,1次/d,6个月以上。对照组于介入治疗前30 min给予噻氯匹啶500 mg+阿司匹林300 mg,1次顿服,介入治疗中及治疗后肝素抗凝的方法同氯吡格雷组,对照组术后应用噻氯匹啶250 mg,2次/d,8周,阿司匹林100 mg,1次/d,6个月以上。2组观察时间均6个月。

1.3 观察项目

通过门诊就诊、电话等调查2组患者在PCI术后4周内并发症及6个月内临床心血管事件及出血事件的发生情况。心血管事件包括心力衰竭、心绞痛复发、脑卒中、再次梗死等。出血事件按TIMI试验协作组的定义分类。

1.4 统计学方法

采用SPSS 12.0统计软件,计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用χ^2检验。

2 结果

PCI术后4周氯吡格雷组患者的TIMI 3级血流获得数为91.1%,较对照组(87.5%)高,但2组间差异无统计学意义($P>0.05$)。2组在心功能分级、威胁生命出血方面亦无统计学差异($P>0.05$)。氯吡格雷组轻度出血人数明显少于对照组($P<0.05$),血小板计数、白细胞计数均显著高于对照组($P<0.05$)。见表2。

随访6个月,氯吡格雷组和对照组无随访失败,氯吡格雷组联合终点与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$,表3)。

表3 2组非ST段抬高心肌梗死患者PCI术后6个月随访疗效比较

组别	n	梗死后心绞痛	心力衰竭	联合终点	死亡	再发梗死	脑卒中
氯吡格雷组	56	6	6	3[a]	1	2	0
对照组	56	13	11	9	5	2	2

a: $P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

急性非ST段抬高心肌梗死属于冠心病的严重类型,发病急骤、凶险,病死率高。非ST段抬高心肌梗死

的血栓形成以富含血小板的白血栓或灰血栓为主,不宜溶栓治疗,要改善患者的预后,减少死亡率,防治血栓形成就显得极为重要。由于血小板激活和聚集在血栓形成的发生和发展中起着关键作用,临床上常用包括抗血小板药在内的综合措施预防缺血性事件的发生。临床试验表明,阿司匹林和噻氯匹啶均为有效抗血小板药物,能减少缺血性事件的发生,但有严重的不良反应,在临床应用中受到一定的限制[4]。阿司匹林通过使环氧化酶失活而抑制血小板激活剂血栓素 A 的合成,从而使血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体生成减少,但血小板的聚集仍可通过非血栓素 A 依赖途径产生血小板聚集和血栓形成造成再次闭塞[5,6]。而噻氯匹啶能有效抗血小板药物,能显著减少缺血性事件的发生,其主要不良反应血液系统抑制及皮疹限制其在临床的应用。

新一代 ADP 受体拮抗剂氯吡格雷(clopidogrel)被认为是很有前景的抗血小板药物。我们就氯吡格雷在非 ST 段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗的作用进行探讨,结果亦显示:在 PCI 术后 4 周,对照组在血小板计数、白细胞计数、TIMI 3 级血流比例均低于氯吡格雷组,而且在血小板计数、白细胞计数、轻度出血方面有统计学差异($P<0.05$),说明噻氯匹啶在急诊介入治疗中较氯吡格雷增加了出血的风险。经半年随访后,噻氯匹啶心血管事件亦较氯吡格雷高,说明氯吡格雷在急诊介入治疗非 ST 段抬高心肌梗死患者有更好的效果,能降低急诊介入治疗的心血管事件风险。

氯吡格雷较噻氯匹啶具有更好的疗效,其原因可能是:噻氯匹啶表现出较缓慢的血小板抑制,在 4 h 内还难以达到充分的药理效果,而氯吡格雷较噻氯匹啶起效时间更快,约 2 h 即可发挥抗血小板作用,持续时间长达 48 h,效果呈剂量依赖性。其作用的机制主要是在肝内经过细胞色素 P450 生物转化产生的活性代谢产物,能不可逆地阻断 ADP 受体,与受体相偶联的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅱa 受体的纤维蛋白原结合位点不能暴露,从而抑制了纤维蛋白原与糖蛋白Ⅱb/Ⅱa 受体的结合,使血小板不能进一步相互聚集;此外,氯吡格雷的抗血小板聚集作用还与减少 ADP 受体激活所致的对腺苷酸环化酶的抑制作用有关[7-11]。

氯吡格雷较噻氯匹啶有更少的不良反应,且发生率较低,其不良反应主要有胃肠道出血、消化道不适、肝功能损害等,其发生率较低($P<0.05$)。同时氯吡格雷较噻氯匹啶中性粒细胞减少发生率低,极少有噻氯匹啶并发的严重不良反应如血栓性血小板减少性紫癜等。

总之,氯吡格雷在急性非 ST 段抬高心肌梗死患者急诊介入手术治疗中的效果是肯定的,其安全性或耐受性优于噻氯匹啶。急性非 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗前口服,能快速抑制血小板聚集,作为新一代 ADP 受体拮抗剂,氯吡格雷具有很好的应用前景,仍需进一步临床实践验证其效果。

参考文献:

[1] 黄克钧. 急性冠脉综合征的介入治疗[J]. 河南诊断与治疗杂志, 2003, 17(1): 22-24.

[2] 陈在嘉. 冠心病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 907.

[3] 中华医学会心血管病学分会、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(12): 707-718.

[4] Chew D P, Bhatt D L, Sapp S, *et al*. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase Ⅲ multicenter randomized trials[J]. Circulation, 2001, 103(2): 201-206.

[5] Patrono C, Coller B, FitzGerald G A, *et al*. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Ssuppl): 234S-264S.

[6] Yasuda T, Gold H K, Leinbach R C, *et al*. Lysis of plasminogen activator-resistant platelet-rich coronary artery thrombus with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and antiplatelet GPIIb/IIIa antibody[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 16(7): 1728-1735.

[7] Herbert J M, Savi P, Maffrand J P. Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: a new ADP receptor antagonist[J]. Eur Heart J, 1999, 1(Suppl A): A31-A40.

[8] 陈　凌, 郭若冰, 戴　军. 氯吡格雷在缺血性心血管疾病防治中的作用[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(10): 718-721.

[9] 韩雅玲, 徐　凯, 李　毅, 等. 150 mg 高维持量氯吡格雷提高急性冠脉综合征患者药物洗脱支架植入术后的长期疗效[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(5): 435-438.

[10] 车红岩. 氯吡格雷治疗非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征临床观察[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(24): 3255-3256.

[11] 崔喜梅, 戴强生, 刘　艳, 等. 氯吡格霉治疗急性非 ST 段抬高心肌梗死的临床观察[J]. 岭南急诊医学杂志, 2008, 13(2): 93-94.

(编辑　张　维)