不同剂量氯吡格雷治疗急性 ST 段抬高心肌梗死的疗效及安全性分析

王渊铭 陈 德 黄 晴 王 蕊 姚建华

(同济大学附属上海市杨浦区中心医院心内科 上海 200090)

摘要目的探讨不同剂量氯吡格雷治疗急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)的疗效及安全性。方法:178 例急性 STEMI 患者随机分为高剂量组和常规剂量组,每组各 69 例。两组均给予阿司匹林、静脉溶栓、抗凝及降脂等常规治疗,高剂量组和常规剂量组分别口服氯吡格雷负荷量 600 mg、300 mg,之后两组患者给予维持量 75 mg/d。结果:治疗 30 d 后,高剂量组总有效率为 91.0%,常规剂量组为 77.5%,差异有统计学意义(P<0.05),高剂量组治疗后 36 h 及 30d 的 MACE 发生率为 3.4%和 6.7%,常规剂量组为 12.4%和 18.0%差异均有统计学意义(P<0.05),两组出血发生率分别为 9.0% 5.6%差异无统计学意义(P>0.05)。结论:高剂量(600 mg)氯吡格雷治疗急性 STEMI 疗效优于常规剂量(300 mg),且具有良好的安全性。

关键词 氯吡格雷 急性 ST 段抬高心肌梗死 剂量

中图分类号:R542.22 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)18-3505-03

Effectiveness and Safety of Different Doses of Clopidogrel in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction

WANG Yuan-ming, CHEN De, HUANG Qing, WANG Rui, YAO Jian-hua

(Department of Cardiology, Tongji University, Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai, 200090, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect and safety of different doses of clopidogrel on the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Methods :178 patients with acute STEMI were randomly divided into two groups. All the cases were given aspirin, intravenous thrombolysis, anticoagulants, lipid-lowering and so on. The patients respectively received 600 mg (high dose group, n=89) and 300 mg (normal dose group, n=89) loading dose of clopidogrel administration, followed by the maintenance dose of 75 mg/d. Result: The total effect rate of high dose group and normal dose group were 91.0% and 77.5%, the difference was statistically significant (P<0.05). The MACE rates within 24 hours(3.4% vs.12.4%)and 30 days(6.7% vs.18.0%) in high dose group were significantly lower than those in normal dose group (P<0.05). The rate of bleeding in high dose and normal dose group was 9.0% and 5.6%, respectively, with no significantly difference (P>0.05). Conclusions: High dose treatment of clopidogrel (600 mg) is better than normal dose treatment (300 mg) in acute STEMI and both methods have good safety.

Key words: Clopidogrel; Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Dose

Chinese Library Classification(CLC):R542.22 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)18-3505-03

急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)是冠心病临床急性表现之一,冠状动脉内斑块破裂、血小板粘附及血栓形成与该病的发生密切相关[1-3]。目前静脉溶栓、介入治疗与手术治疗等冠状动脉血运重建术已成为治疗急性 STEMI 的重要手段,但药物治疗尤其是抗血小板活化药物依然是急性 STEMI 的主要辅助治疗方式。氯吡格雷作为一种新型血小板活化抑制剂,具有显著的抗凝和缓解心肌缺氧等作用[4-6],而国内对于其治疗 STEMI的剂量选择的报道较少,且量效关系仍有待证实[7]。本研究应用不同剂量氯吡格雷辅助治疗 STEMI 患者,旨在探讨其适宜的治疗剂量及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 6 月 ~2010 年 12 月我院心内科收治的 178 例 STEMI 患者,其中男 83 例,女 95 例;年龄 37~79 岁,平均

作者简介:王渊铭(1973-) 大学本科,主治医师:研究方向:冠心病的诊断与治疗

(收稿日期 2012-03-07 接受日期 2012-04-05)

(57.8± 6.3)岁。入组标准 ①缺血性胸痛史 产少 2 个相邻的肢导联有 ST 段抬高≥ 0.1mV,相邻的胸导联有 ST 段抬高≥ 0.2mV,且血清心肌酶浓度发生变化;②发病 24h 内入院 ,年龄≤ 80 岁者;③近 6 个月未接受冠脉支架植入或冠脉搭桥治疗 ④无严重心、肝、肾及恶性病变 ,无药物过敏者或无法耐受者。合并高血压者 31 例 ,血脂异常者 20 例 糖尿病者 17 例。将所有患者随机分为高剂量组和常规剂量组 ,每组各 89 例。两组患者在性别、年龄、合并症等方面差异均无统计学意义(P>0.05) 具有可比性。

1.2 方法

两组患者均给予阿司匹林、静脉溶栓、抗凝、降脂及减轻心脏耗氧等常规综合治疗,并监测心电图变化及血清心肌酶水平。溶栓治疗前,高剂量组和常规剂量组分别口服氯吡格雷负荷量 600 mg、300 mg,之后两组患者给予维持量 75 mg/d。

1.3 观察指标

记录所有患者治疗 36 h 和 30 d 的主要不良心血管事件 (MACE) ,包括心源性猝死、再发心肌梗死、再发心绞痛。采用 抬高的 ST 段回落百分比作为疗效的判定标准。显效 :出现缺血

2 结果

性胸痛症状消失 ST 段回落百分比≥ 50% ;有效 :胸痛症状明显缓解 ,仍偶有发生 ,ST 段回落百分比 <50% ;无效 :胸痛症状无明显改善甚至加重 心电图无变化。其中总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 进行统计学分析 ,计数资料比较采用 X^2 检验 ,P<0.05 视为有统计学意义。

2.1 两组疗效比较

治疗 30 d 后 高剂量组治愈 63 例 ,有效 18 例 ,无效 8 例 ,总有效率为 91.0% ,常规剂量组治愈 43 例 ,有效 26 例 ,无效 20 例 ,总有效率为 77.5% ,二者差异有统计学意义($X^2=6.10$ P<0.05)。 见表 1。

表 1 两组患者疗效比较 [n(%)]

Table 1 The comparison of the clinical effect between the two groups[(%)]

Group	n	Cure	Valid	Invalid	Total effective rate(%)
High dose group	89	63(70.8)	18(20.2)	8(9.0)	91.0
Normal dose group	89	43(48.3)	26(29.2)	20(22.5)	77.5

2.1 两组 MACE 发生率的比较

治疗后 36 h ,高剂量组 MACE 发生率为 3.4% ,常规剂量

组为 12.4% 治疗后 30d 高剂量组 MACE 发生率为 6.7% ,常 规剂量组为 18.0% 差异均有统计学意义(P>0.05)。 见表 2。

表 2 两组 MACE 发生率的比较[n(%)]

Table 2 The comparison of the incidence of MACE between the two groups[(%)]

MACE	Treatme	nt for 36h	Treatment for 30d	
	High dose group	Normal dose group	High dose group	Normal dose group
	(n=89)	(n=89)	(n=89)	(n=89)
Myocardial infarction recurrence	0	3(3.4)	1(1.1)	4(4.5)
Angina recurrence	3(3.4)	7(7.9)	4(4.5)	11(12.4)
Sudden Cardiac death	0	1(1.1)	1(1.1)	2(2.2)
Total	3(3.4)*	11(12.4)	6(6.7)*	16(18.0)

Note: Compared with normal dose group, *P<0.05.

2.3 两组出血事件比较

治疗期间,高剂量组和常规剂量组出血发生率分别为9.0%(8/89)5.6%(5/89),差异无统计学意义(X²=0.75 P>0.05),主要表现为牙龈出血、呕血、皮肤及粘膜出血均未见严重出血病例。

3 讨论

急性 STEMI 是一种常见的心血管急症,发病率和病死率较高,其主要发病机制是不稳定斑块破裂,血管内膜下基质胶原暴露,导致血小板黏附、激活和聚集,凝血酶形成,继之血小板的血栓形成,从而引发冠状动脉急性阻塞^[8,9]。迅速有效的抗凝、抑制血小板粘附和聚集是治疗该病的关键。大量临床研究证实,急性 STEMI 患者在进行溶栓治疗时易再次发生心肌梗死,增加患者死亡率,因此选择安全有效的溶栓辅助治疗药物对于降低急性 STEMI 患者病死率,改善疾病预后具有十分重要的意义^[10-12]。

氯吡格雷是一种新型噻吩并吡啶类衍生物,具有起效快、特异性高、药物不良反应小等优点,已逐渐成为当前急性心肌梗死基础治疗的一线药物[13]。氯吡格雷可选择性、不可逆性地与血小板膜表面二磷酸腺苷(ADP)受体结合,抑制 ADP 介导

的糖蛋白 GP b/ a 复合物的活化,从而阻断血小板相互聚 集[1416]。此外 其还能通过阻断由释放的 ADP 引起的血小板活 化的扩增 ,抑制其他激动剂诱导的血小板聚集[17] ,对于溶栓有 一定的辅助作用,且与阿司匹林联合应用可产生协同作用[18,19]。 目前国内外研究普遍认为氯吡格雷(600 mg)联合标准阿司匹 林治疗急性非 ST 段抬高患者可更迅速、有效抑制血小板聚集, 降低患者 PCI 围手术期的风险[20]。但有关不同负荷剂量的氯吡 格雷应用对于急性 STEMI 患者有效性和安全性尚少有报道。 本研究结果显示,在溶栓及阿司匹林治疗的基础上,高剂量组 (600 mg)较常规剂量组(300 mg)疗效显著,可明显降低治疗后 36h 及 30d 后 MACE 的发生率 提示高剂量氯吡格雷治疗急性 STEMI 患者疗效优于常规剂量,并能改善患者近期预后,与国 内相关报道一致[21-23]。其可能原因是由于高负荷剂量的氯吡格 雷可进一步加强血小板凝聚抑制作用,减少氯吡格雷的抵抗, 延迟血栓形成时间以及改善内皮功能等[24,25]。治疗急性 STEMI 可发挥更有效抗血小板作用 ,且具有良好的安全性。研究还发 现,两组出血发生率相似(9.0% vs. 5.6%),证实高负荷剂量和 常规负荷剂量氯吡格雷具有同样的安全性。

综上所述,对急性 STEMI 患者进行高剂量氯吡格雷治疗 是安全有效的,能在较短时间内发挥最强的抗血小板作用,有 效抑制血小板活性 ,降低机体对药物的抵抗性 ,减少主要不良心血管事件的危险性 ,故笔者认为对无氯吡格雷药物禁忌症的 患者在其耐受范围内可适当增大药物剂量 ,以获得更好的临床疗效 ,但鉴于本研究样本量较小 ,观察时间较短 ,其远期疗效还有待于更多大样本前瞻性的研究进一步证实。

参考文献(References)

- [1] 王义梅,曹婉燕,刘贵昌.氯吡格雷,阿斯匹林与低分子肝素联合治疗 ST 段抬高型心肌梗死疗效观察[J].中国医疗前沿, 2010, 5(16):
 - Wang Yi-mei, Cao Wan-yan, Liu Gui-chang. Effect of clopidogrel plus aspirin and low molecular heparin on ST segments in patients with ST-Elevation Acute Myocardial Infarction [J]. National Medical Frontiers of China, 2010, 5(16):3-5
- [2] 刘金来,关良劲,陈磷,等.急性冠脉综合征患者颈动脉斑块检测的临床意义[J].第一军医大学学报 2004 24(2) 204-206. Liu Jin-lai, Guan Liang-jin, Chen Lin, et al. Clinical significance of detection of carotid artery plaque in patients with acute coronary syndrome[J]. J First Mil Med Univ, 2004,24(2):204-206
- [3] 杨艳敏 朱俊 ,谭慧琼 ,等.中国 ST 段抬高的急性心肌梗死临床特征及治疗现状[J].中华医学杂志,2005,85(31):2176-2182 Yang Yan-min, Zhu Jun, Tan Hui-qiong, et al. Clinical characteristics and management of patients with ST segment elevation myocardial infarction in China: survey of 7510 cases[J]. National Medical Journal of China, 2005,85(31):2176-2182
- [4] 李文涛 刘蕊 程颖博 等.氯吡格雷对急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓的疗效和安全性[J].临床医学 2009 29(6):12-13 Li Wen-tao, Liu Rui, Cheng Ying-bo, et al. Clinical effect and safety of clopidogrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Clinical medicine, 2009,29(6):12-13
- [5] 王欢 安峡.氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床分析[J].临床医学 实践,2009,10:728-730
 - Wang Huan, An Xia. Clinical analysis of plavix in treating unstable angina pectoris[J]. Proceeding of Clinical Medicine, 2009,10:728-730
- [6] Yusuf S, Mehta SR, Xie C, et al. Effects of reviparin, a low molecular weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST segment elevation[J]. JAMA, 2005, 293(4): 427-435
- [7] 刁增利 李海涛 . 葛庆峰 . 等.不同负荷剂量氯吡格雷辅助治疗急性 心肌梗死效果观察[J].山东医药 2008 . 48(40):74-75 Diao Zeng-li, Li Hai-tao, Ge Qing-feng, et al. Clinical effect of different doses of clopidogrel in patients with acute myocardial infarction [J]. Shandong Medical Journal, 2008,48(40):74-75
- [8] 张明德 ,曹应江 ,卜建学 ,等.盐酸替罗非班在急性 ST 段抬高心肌梗死介入治疗中的应用[J].重庆医学 2009 ,38(13) :1654-1656

 Zhang Ming-de, Cao Ying-jiang, Bu Jian-xue, et al. Application of interventional therapy of tirofiban hydrochloride in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chongqing Medicine, 2009, 38(13):1654-1656
- [9] De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acule ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials[J]. JAMA, 2005, 293 (14):1759-1765
- [10] 梁福贵 莫灼康 傅玉新.两种剂量氯吡格雷在急性 ST 段抬高心

肌梗死中应用的临床效果对比观察[J].中国医药导报 2011 8(21): 77-78

Liang Fu-gui, Mo Zhuo-kang, Fu Yu-xin. The clinical effect observation of two doses of Clopidogrel for treating acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. China Medical Herald, 2011, 8(21):77-78

- [11] 霍勇 陈明.急性 ST 段抬高心肌梗死的抗栓与再灌注治疗[J]. 国际心血管病杂志 2006,33(3):143-146
 - Huo Yong, Chen Ming. Reperfusion strategy for acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. International Journal of Cardiovascular Disease, 2006, 33(3):143-146
- [12] 宗道然 、陶贵周.急性 ST 段抬高心肌梗死治疗进展[J].中国心血管 病研究杂志 ,2007 ,5(9):717-719
 - Zong Dao-ran, Tao Gui-zhou. The progress in therapy of ST-elevation myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Review, 2007, 5(9):717-719
- [13] 吴荣辉. 氯吡格雷联合阿司匹林与单用阿司匹林治疗急性心肌梗死的临床疗效比较[J]. 中国实用医药 2010 5(26):10-12

 Wu Rong-hui. Compared the clinical efficacy of clopidogrel with Aspirin and Aspirin alone on patients with Acute Myocardial Infarction [J]. China Practical Medical, 2010, 5(26):10-12
- [14] 朱永锋 李继福 李贵双 等. 国产和进口氯吡格雷对不稳定性心 绞痛患者血小板功能的影响[J]. 中华老年脑血管病杂志 2004 6 (6):377-379

 Zhu Yong-feng, Li Ji-fu, Li Gui-shuang, et al. Effects of domestic
 - clopidogrel and imported clopidogrel on platelet function in patients with unstable angina[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2004, 6(6):377-379
- [15] Hernandez AV, Westerhout CM, Steyerberg EW, et al. Effects of plateletglycoprotein II b/III a receptor blockers in non-ST segment elevation acute coronary syndromes:benefit and harm in different age subgroups[J]. Heart, 2007, 93(4):450-455
- [16] Sulimov VA, Malova EV, Svrkin AL, et al. Effectiveness and safety of clopidogrel bisulfate in complex therapy of patients with acute coronary syndrome with STsegment devafion [J]. Kardiologiia, 2006, 46(7):26-32
- [17] 章靓 陈旺 庞文生 等.血栓形成机制及血小板膜糖蛋白 b/ a 受体拮抗剂的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志 2009 36(4): 268-271
 - Zhang Liang, Chen Wang, Pang Wen-sheng, et al. Mechanism of thrombosis and GP II b/ III a receptor antagonists: a research progress [J]. Journal of International Pharmaceutical Research, 2009, 36 (4): 268-271
- [18] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et a1. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study [J]. JAMA, 2005, 94(10):1224-1232
- [19] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2005, 35(14):1179-1189

(下转第3493页)

Xia Wan-wan. Designation and application of the teaching cases for the couses of social science category in medical universities and colleges[J]. China Higher Medical Education, 2003,27(1):55-56(In Chinese)

- [5] 李俐. 案例教学法在病理生理学教学中的应用 [J]. 继续医学教育, 2009,23(5):35-36
 - Li Li. The application of "case methods of teaching" to the teaching of pathophysiology [J]. Continuing Medical Education, 2009,23(5): 35-36(In Chinese)
- [6] 秦永德. 案例教学法在核医学教学中的应用 [J]. 西北医学教育, 2007,15(5):888-889
 - Qin Yong-de. The application of "case methods of teaching" to the teaching of nuclear medicine [J]. Northwest Medical Education, 2007,15(5):888-889(In Chinese)
- [7] 肖晓敏.医学临床理论课教学中采用案例教学法初探[J].医学教育探索.2009,8(5):497-498
 - Xiao Xiao-min. The application of case-based teaching in medical curriculum [J]. Researches in Medical Education, 2009,8(5):497-498 (In Chinese)
- [8] Neill PA. The role of basic sciences in a problem based learning clinical curriculum[J]. Med Education, 2000, 34(8): 608-613
- [9] 王晶桐.以问题为中心的教学法在医学教育中的地位[J].中国高等 医学教育,2006,(10):69-71
 - Wang Jing-tong. Practice of problem-based learning in clinical education[J]. China Higher Medical Education, 2006, (10):69-71 (In Chinese)
- [10] 赖亚曼,王伟廉,魏贻通.医学学科课程体系与以问题为中心的课程 体系的分析比较[J].中国高等医学教育,2006(7):29-30
 - Lai Ya-man, Wang Wei-lian, Wei Yi-tong. The comparison of medical curriculum system with problem-based curriculum system [J]. China

- Higher Medical Education, 2006(7):29-30(In Chinese)
- [11] 雷俊霞,郭振宇,郑芹.多环节引入临床案例分析的病理生理学教学 改革探讨[J].医学教育索,2009,8(9) 390-391 Lei Jun-xia, Guo Zhen-yu, Zheng Qin. Research on reform of incorporating case analysis into pathophysiology teaching by many ways [J]. Researches in Medical Education, 2009,8(9)390-391(In Chinese)
- [12] 雷俊霞,杨惠玲,郭振宇等.病理生理学国际化教学改革探究[J].中 国高等医学教育,2006,(12):53-54 Lei Jun-xia, Yang Hui-ling, Guo Zhen-yu. Research on international reform of pathophysiologic teaching[J]. China Higher Medical Education, 2006,(12):53-54(In Chinese)
- [13] 吴升华.论 PBL 医学教育模式[J].医学与哲学,2000,21(12):48-49 Wu Sheng-hua. Talking the PBL model of medical education [J]. Medicine and Philosophy, 2000,21(12):48-49(In Chinese)
- [14] 赖亚曼,蒋学武.医学教育中 PBL 教学法和案例教学法的比较研究 [J].西北医学教育,2009,17:(3)424-425

 Lai Ya-man, Jiang Xue-wu. A comparative study of problem-based learning and case-based teaching method in medical education [J].

 Northwest Medical Education, 2009,17:(3)424-425(In Chinese)
- [15] 段红,沈宜,姚欣.PBL 教学法在病理生理学教学中应用的问卷调查 [J].医学教育探索,2007,6(12):1182-1183 Duan Hong,Shen Yi,Yao Xin. The Questionnaire of application of PBL teaching in pathophysiology [J]. Researches in Medical Education, 2007,6(12):1182-1183(In Chinese)
- [16] 李超,梁敉宁,涂自智,等.病理生理学 PBL 教学刍议[J].医学教育探索,2006,5(9):822-823 Li Chao, Liang Mi-ning, Tu Zi-zhi, et al. Discussion on PBL teaching in pathophysiology [J]. Researches in Medical Education, 2006,5(9): 822-823(In Chinese)

(上接第 3507 页)

- [20] Patti G Colonna G Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myo- cardial infarction in patients undergoing coronary intervention results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damageduring Angioplasty)study [J]. Circulation, 2005,26 (16): 2009-2106
- [21] 林松 陈绍良 叶飞 等.不同负荷剂量氯吡格雷对植入药物洗脱支架患者术后影响[J].江苏医药 2007, 33(10):984-986 Lin Song, Chen Shao-liang, Ye Fei, et al. Effect of different loading dose of clopidogrel on implantation of the drug-eluting stent [J]. Jiangsu Medical Journal, 2007, 33(10):984-986
- [22] 刘新兵 ,冯六六 ,黄红漫 ,等.不同剂量氯吡格雷对急性冠脉综合征 并肾功不全患者血小板聚集率的影响[J].中华老年脑血管病杂志 , 2009 ,18(3):263-265
 - Liu Xin-bing, Feng Liu-liu, Huang Hong-man, et al. Effect of different doses clopidogrel on platelet aggregation rate in aged patients with acute coronary syndrome and chronic kidney dysfunction [J].

- Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine 2009 ,18 (3):263-265
- [23] 陆俊杰. 氯吡格雷治疗急性非 ST 段抬高心肌梗死的近期预后观察[J].中外医疗 2010 29 (12): 90-91

 Lu Jun-jie. Short Term Prognosis of Clopidogrel Treatment in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardiol Infarction [J]. China Foreign Medical Treatment, 2010, 29 (12):90-91
- [24] 王喜梅. 不同剂量氯吡格雷在急性 ST 段抬高心肌梗死患者中应用的临床对比[J].中国老年学杂志 2010 31(12): 2213-2214

 Wang Xi-mei. Clinical comparison of different doses of clopidogrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2010, 31(12): 2213-2214
- [25] 丁素菊 黎佳思 赵辉 海.氯吡格雷对脑梗死患者血管内皮功能的影响[J].国外医学(脑血管疾病分册) 2005 ,13 (8):569-571

 Ding Su-ju, Li Jia-si, Zhao Hui, et al. The Influence of Clopidogrel on Vascular Endothelial Function in Patients with Cerebral Infarction[J].

 Cerebrovascular Diseases Foreign Medical Sciences, 2005,13 (8): 569-571