

# 大剂量与常规剂量氯吡格雷联合替罗非班治疗急性心肌梗死的对比研究

郑爱娣 王咏梅 徐静 童国新

杭州第一人民医院心内科 (浙江杭州 310006)

**【摘要】** 目的: 探讨大剂量与常规剂量氯吡格雷与替罗非班联用治疗急性心肌梗死的疗效及安全性。方法: 选取我院 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治急性心肌梗死患者 120 例, 随机分为常规剂量组 (300mg) 和大剂量组 (600mg), 每组各 60 例; 两组患者均给予替罗非班治疗, 其中常规剂量组加用常规剂量氯吡格雷治疗; 大剂量组患者加用大剂量氯吡格雷治疗; 比较两组患者治疗前后 ST 段下降幅度, 可溶性 CD40 配体 (sCD40L)、重组人血小板源性生长因子-BB (PDGF-BB), 并发症及心血管不良事件发生情况等。结果: 常规剂量组和大剂量组患者治疗后 ST 段下降幅度及 sCD40L、PDGF-BB 较治疗前均明显降低, 且大剂量组患者降低程度明显高于常规剂量组 ( $P < 0.05$ )  $[(0.38 \pm 0.10)\text{mm}, (150.3 \pm 26.9)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, (2\ 071.7 \pm 577.8)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$  比  $[(0.72 \pm 0.19)\text{mm}, (194.5 \pm 33.4)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, (2\ 564.2 \pm 623.6)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$ ; 常规剂量组和大剂量组患者出血发生率间比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ) (21.7% 比 25.0%); 大剂量组患者心绞痛再发、心肌梗死再发及死亡率均明显低于常规剂量组 ( $P < 0.05$ ) (10.0%, 1.7%, 3.3%) 对 (23.3%, 11.7%, 15.0%)。结论: 相较于常规剂量氯吡格雷, 大剂量氯吡格雷与替罗非班联用治疗急性心肌梗死能够显著改善心电图, 缓解心肌缺血症状, 降低不良心脏事件发生风险。

**【关键词】** 氯吡格雷; 替罗非班; 剂量; 急性心肌梗死

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.009

## Hign- Dose or Conventional Dose Clopidogrel Combined with Tirofiban for Acute Myocardial Infarction

ZHENG Ai-di, Wang Yong-mei, Xu jing, Tong Go-xin. Department of Cardiology, Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 310006, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the therapeutic effect and safety of hign-dose or conventional dose clopidogrel combined with tirofiban for acute myocardial infarction. **Methods:** 120 patients with acute myocardial infarction in our hospital were randomly assigned conventional dose group (60 patients, conventional dose clopidogrel combined with tirofiban) or hign-dose group (60 patients, hign-dose clopidogrel combined with tirofiban; and the decline degree of ST segment, sCD40L and PDGF-BB before and after treatment, complications and adverse cardiac events were assessed in both groups. **Results:** The decline degree of ST segment and the related indicators of acute myocardial infarction of both groups after treatment were significantly better than before treatment ( $p < 0.05$ ); and the improving degree of the decline degree of ST segment and the related indicators of acute myocardial infarction of large dose group were significantly better than conventional dose group ( $p < 0.05$ )  $[(0.38 \pm 0.10)\text{mm}, (150.3 \pm 26.9)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, (2\ 071.7 \pm 577.8)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$  vs  $[(0.72 \pm 0.19)\text{mm}, (194.5 \pm 33.4)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, (2\ 564.2 \pm 623.6)\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$ . There was no significant difference in the bleeding incidence between 2 groups ( $P > 0.05$ ) (21.7% vs 25.0%); The recurrent rate of angina and myocardial infarction and mortality of large dose group were significantly lower than conventional dose group ( $p < 0.05$ ) (10.0%, 1.7%, 3.3%) vs (23.3%, 11.7%, 15.0%). **Conclusion:**

Compared with clopidogrel for conventional dose, clopidogrel for large dose combined with tirofiban on acute myocardial infarction can efficiently improve electrocardiogram imaging, relieve symptoms of myocardial ischemia, reducing the risk of adverse cardiac events.

【Keywords】Dose; Clopidogrel; Tirofiban; Acute myocardial infarction

流行病学研究<sup>[1]</sup>显示,我国急性心肌梗死发病率呈逐年增高及年轻化趋势,这与人民生活水平提高,饮食习惯改变及社会压力增大密切相关。目前世界卫生组织(WHO)心肌梗死防治指南推荐以氯吡格雷联合替罗非班治疗作为一线用药<sup>[2-3]</sup>;但常规剂量氯吡格雷的治疗效果存在争议;如何选择合适剂量氯吡格雷提高急性心肌梗死临床效果,改善预后已成为医学界关注的热点。笔者选取我院近年来收治急性心肌梗死患者 120 例,分别采用常规剂量和大剂量氯吡格雷与替罗非班联合疗法,探讨两者治疗急性心肌梗死的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取我院心内科 2009 年 1 月~2012 年 12 月收治急性心肌梗死患者 120 例,患者均符合中华医学会心血管病学分会《急性心肌梗死诊断及治疗指南》(2001)及《内科学》(第 7 版)<sup>[4]</sup>临床诊断标准,并排除收缩压 $\geq 180\text{mmHg}$ 或舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ ,合并脑血管意外及血小板异常减少者。入选患者采用随机数字表法分为常规剂量组和大剂量组,每组各 60 例;其中常规剂量组患者中男性 33 例,女 27 例,平均年龄为 $(62.1 \pm 7.8)$ 岁,就诊时间 6h 以内 20 例,6~12h 24 例,24h 以上 6 例;大剂量组患者中男性 36 例,女 24 例,平均年龄为 $(62.5 \pm 7.6)$ 岁,就诊时间 6h 以内 18 例,6~12h 25 例,24h 以上 7 例;两组患者在年龄,性别及就诊时间等无显著性差异( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者治疗前后 ST 段下降及 sCD40L、PDGF-BB 比较.  $n=60, \bar{x} \pm s$

组别	ST 段下降幅度 /mm		sCD40L/ng·mL <sup>-1</sup>		PDGF-BB/ng·mL <sup>-1</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规剂量组	2.20 $\pm$ 0.77	0.72 $\pm$ 0.19	312.1 $\pm$ 47.2	194.5 $\pm$ 33.4	2 985.5 $\pm$ 752.8	2 564.2 $\pm$ 623.6
大剂量组	2.14 $\pm$ 0.72 <sup>1)</sup>	0.38 $\pm$ 0.10 <sup>1)</sup>	307.8 $\pm$ 45.6 <sup>1)</sup>	150.3 $\pm$ 26.9 <sup>1)</sup>	2 957.1 $\pm$ 739.4 <sup>1)</sup>	2 071.7 $\pm$ 577.8 <sup>1)</sup>

注: <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , 与大剂量组比较

### 1.2 治疗方法

入选患者均给予司匹林、低分子肝素钙、他汀类药物及替罗非班等基础治疗措施。常规剂量组患者加用氯吡格雷 300mg 治疗;大剂量组患者加用氯吡格雷 600mg 治疗;两组患者治疗时间均为 4d。

### 1.3 观察指标

治疗前后采集患者外周静脉血进行可溶性 CD40 配体(sCD40L)及重组人血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)等急性心肌梗死实验室相关指标水平检测;24h 动态心电图检测患者 ST 段下降幅度;同时随访半年观察患者出血、心绞痛、心肌梗死再发及死亡例数。

### 1.4 统计学处理

选择 SPSS15.0 软件进行统计学分析;其中计量资料采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 ST 段下降幅度及实验室相关指标

常规剂量组和大剂量组患者治疗后 ST 段下降幅度及 sCD40L、PDGF-BB 较治疗前均明显降低,且大剂量组患者降低程度明显高于常规剂量组( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组患者并发症及心血管不良事件发生情况

常规剂量组和大剂量组患者出血发生率组间比较无显著差异( $P > 0.05$ );大剂量组患者

心绞痛再发、心肌梗死再发及死亡率均明显低于常规剂量组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 3 讨论

已有研究<sup>[5]</sup>证实, 急性心肌梗死发病与血管炎性反应、血小板异常激活等多种因素诱发冠状动脉粥样硬化斑块破裂密切相关; 其中冠状动脉炎性反应被认为是诱发冠脉痉挛及血栓出现的关键步骤。急性心肌梗死患者血小板功能被异常激活, 导致跨膜蛋白 CD40L 大量释放, 进而引起血管内皮细胞炎性反应。而血小板过度激活亦可引起血浆 PDGF 水平升高; 而临床报道证实, PDGF-BB 水平上升可提示急性心肌梗死 PCI 术后冠脉再狭窄风险明显高于水平正常者<sup>[6]</sup>。替罗非班是一种高效 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂, 通过竞争性结合精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸序列 GP IIb/IIIa 位点, 一方面发挥凝血因子 I 活性抑制作用, 另一方面具有血管内皮细胞保护作用, 从而起到稳定冠脉粥样斑块, 改善心肌缺血及减少再灌注损伤作用<sup>[7]</sup>。而氯吡格雷主要药理成分是噻吩吡啶衍生物, 其作用机制为进入肝脏代谢后产生 2-羟基-氯吡格雷, 进而结合血小板 ADP 受体, 高效拮抗血小板活性。欧洲心脏学会推荐常规采用 350mg 氯吡格雷用量, 但临床报道证实患者经常规剂量氯吡格雷治疗心肌缺血发生风险居高不下<sup>[8]</sup>。近年来临床医师开始在临床应用大剂量氯吡格雷治疗方案。本试验结果中, 常规剂量组和大剂量组患者两组患者治疗后 ST 段下降幅度及心肌梗死实验室相关指标较治疗前均明显降低, 且大剂量组患者降低程度明显高于常规剂量组, 提示大剂量氯吡格雷可以更有效改善临床症状, 促进心电图恢复; 常规剂量组和大剂量组患者

出血发生率组间比较无显著性差异, 提示不同剂量氯吡格雷诱发出血风险相似; 大剂量组患者心绞痛再发、心肌梗死再发及死亡率均明显低于常规剂量组, 提示大剂量氯吡格雷相较于常规剂量可明显降低心血管不良事件发生率。

综上所述, 与常规剂量氯吡格雷相比较, 大剂量氯吡格雷与替罗非班联用治疗急性心肌梗死能够显著改善心电图, 缓解心肌缺血症状, 降低不良心脏事件发生风险。国内有关不同剂量氯吡格雷治疗急性心肌梗死报道较少, 疗效差别存在争议; 本试验对这一问题进行探讨并得到初步结果; 但受到患者例数及非多中心临床研究等因素限制, 试验结果还有待进一步研究确证。

#### 【参考文献】

- [1] 黄伟剑, 周浩, 吴钟伟, 等. 不同负荷剂量替罗非班对急性心肌梗死介入治疗疗效和安全性评价 [J]. 中国急诊医学杂志, 2008, 17(7): 749-750.
- [2] Goodman S. Enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndrome: insights from the INTERACT trial [J]. Am Heart J, 2005, 149(4Suppl): S73-S80.
- [3] Kim JH, Jeong MH, Rhew JY, et al. Long-term clinical outcomes of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor combined with low molecular weight heparin in patients with acute coronary syndrome [J]. Circ J, 2005, 69(2): 159-164.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断及治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710.
- [5] Giugliano RP, Newby LK, Harrington RA, et al. The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLYACS) trial: a randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatide in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome-study design and rationale [J]. Am Heart J, 2005, 149(6): 994.
- [6] 高艳霞, 李凌, 刘怀霖, 等. 替罗非班治疗非 ST 段抬高型急性心肌梗死临床观察 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2009, 44(2): 406-407.
- [7] 赵炳联, 余清, 方雪花, 等. 半剂量替罗非班对高龄急性冠脉综合征患者的疗效及安全性 [J]. 心血管康复医学杂志, 2011, 20(1): 70-72.
- [8] Santilli F, Davi G, Consoli A, et al. Thromboxane-dependent CD40 ligand release in type 2 diabetes mellitus [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(2): 391-397.

表 2 两组患者并发症及心血管不良事件发生情况比较. [ $n=60$ ,  $n(\%)$ ]

项目	组别	
	常规剂量组	大剂量组
出血	13 (21.7)	15 (25.0)
心绞痛再发	14 (23.3)	6 (10.0)
心肌梗死再发	7 (11.7)	1 (1.7)
死亡	9 (15.0)	2 (3.4)