

氯吡格雷在经皮冠状动脉支架成形术围术期的运用

蒋 峻 杨 倩 孙 勇 王建安(杭州 310016 浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科)

摘要 目的: 报告血小板 ADP 受体拮抗剂氯吡格雷(clopidogrel, plavix)在经皮冠状动脉支架成形术围术期运用的方法和结果。方法: 接受经皮冠状动脉支架成形术患者 21 例, 术前给予氯吡格雷负荷量 450mg, 顿服或 75mg 2 次/d \times 3d, 术后 75mg 1 次/d \times 30d。同时联合应用阿司匹林、GPIIb/IIIa 拮抗剂 integrilin 和肝素等其它抗凝和抗血小板药物。常规检测激活凝血时间(ACT)、凝血酶原时间(PT)和部分凝血酶原时间(KPTT), 如果 ACT \leq 150s, 则拔除鞘管。出院前和术后 1 个月复查血常规 1 次。同时记录有无皮疹等副反应。结果: 所有患者均在术后 2~4h 拔除鞘管, 无穿刺部位显著水肿形成者, 无冠状动脉急性和亚急性血栓形成者。9 例术后随访 1 年、12 例随访 1 月无负性心脏事件发生, 其中 5 例复查冠脉造影阴性。全部患者术后血小板、白细胞无显著改变。未发现皮疹等不良反应。结论: 氯吡格雷在经皮冠状动脉支架成形术围术期运用, 不良反应少, 联合阿司匹林和 integrilin, 是一种安全有效的方法, 可减少急性、亚急性支架内血栓形成, 进而可降低支架内再狭窄率。

关键词 氯吡格雷; 血小板 ADP 受体拮抗剂; 支架; 冠状动脉成形术

Application of clopidogrel in percutaneous transluminal catheter angioplasty and stent implantation

Jiang Jun, Yang Qian, Sun Yong, Wang Jianan(Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital, Affiliate of Zhejiang University, Hangzhou 310016)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To report the application of platelet ADP receptor antagonist(clopidogrel, plavix) in percutaneous transluminal catheter angioplasty and stent implantation. **METHOD:** Twenty-one patients who underwent percutaneous transluminal catheter angioplasty(PTCA) and stent implantation were included. Before the operation, a 450mg loading dose of clopidogrel were given, once or 75mg bid \times 3 days. After the operation, 75mg qd \times 30 days. Aspirin, integrilin and heparin were used at the same time. ACT, PT, KPTT, blood routine and side effects were routinely monitored. **RESULTS:** All sheaths were drawn out 2 to 4 hours after the operation. There was no severe complication such as hematoma, acute and subacute thrombosis in coronary artery, or thrombocytopenia. No adverse cardiac events were observed

in the first 9 patients within one year follow-up, and other 12 patients in one month follow-up. No restenosis was found in stents in the five patients who repeated coronary angiography one year later. **CONCLUSION:** Application of clopidogrel in percutaneous transluminal catheter angioplasty and stent implantation in combination with aspirin and integrilin is safe and effective, which could significantly reduce the risk of thrombosis in stent and the incidence of restenosis.

KEY WORDS clopidogrel, platelet ADP receptor antagonist, stent, PTCA

经皮冠状动脉扩张及支架成形术已是冠状动脉粥样硬化性心脏病的重要治疗手段之一,但也存在着一些并发症,早期如急性和亚急性血栓形成,晚期如冠脉再狭窄。其病理生理机制之一是动脉损伤后的血小板介导的血栓形成,先是血栓素与ADP诱导的血小板激活,然后是血小板通过GP IIb/IIIa受体聚集^[1]。阿司匹林可通过抑制环氧化酶1减少血栓素的产生而抑制血小板激活,噻氯匹定(抵克立得)与氯吡格雷可抑制ADP途径的血小板激活。近年来的研究表明阿司匹林联合抵克立得可降低再狭窄率,故两者联合用药已成为经皮冠脉介入治疗术后预防血栓并发症的标准抗血小板治疗方案^[2]。抵克立得不良反应发生率较高,严重的如粒细胞缺乏症、血小板减少症、过敏等,氯吡格雷是血小板ADP受体拮抗剂的新一代产品,据国外研究不良反应发生率低于抵克立得^[3],目前国内我们尚未见报道。在此我们报道血小板ADP受体拮抗剂氯吡格雷在经皮冠状动脉支架成形术围术期的初步运用体会。

1 资料与方法

1.1 病例选择

我院收治的冠心病患者21例(2000年4月9例,2001年4月12例),其中急性心肌梗死1例,亚急性心肌梗死3例,稳定性心绞痛6例,不稳定性心绞痛11例;男性19例,女性2例;平均年龄61岁(35-75岁)。

1.2 氯吡格雷的运用

美国俄亥俄州立大学医学中心所赠送,法国赛诺菲-圣德拉堡生产,片剂,75mg/片,接受经皮冠状动脉支架成形术前给予氯吡格雷负荷量450mg,顿服或75mg 2次/d × 3d,术后75mg 1次/d × 30d。

1.3 其他抗凝和抗血小板药物的运用

阿司匹林 300mg 术前qd × 3d,术后100mg qd 长期维持;动脉穿刺完成后即刻注入Integrilin 180μg/kg,然后按2μg/(kg·min)维持,维持时间为18h。同时注入肝素50μ/kg,保持术中ACT在200~250s,如果术中ACT < 200s,则适当追加肝素用量,术后不用肝素维持。

1.4 指标观察

术前测定ACT、PT和KPTT1次,术毕后每隔2h测定ACT、PT和KPTT,直至ACT < 150s, KPTT < 35s,并拔除鞘管。术前测定血细胞1次,出院前和术后1~2个月各复查血细胞1次。

1.5 统计

采用配对t检验

2 结果

2.1 全部患者均在术后2~4h拔除鞘管,无穿刺部位显著

水肿形成者,无冠状动脉急性 和亚急性血栓形成者。前9例术后随访1年,无胸闷、胸痛等心绞痛症状复发者,其中5例复查冠脉造影阴性;其它12例随访1月无心绞痛复发,无急

表1 21例患者临床及经皮冠状动脉支架成形术情况

NO	性别	年龄	病变冠脉及程度	所用支架
1	女	64	右冠状动脉起始部夹层	Nir 3.0× 9mm
2	男	57	前降支近端狭窄 80%	AVE 3.5× 24mm
3	女	68	回旋支远端狭窄 75%	AVE 3.0× 24mm
4	男	35	前降支完全闭塞	Jonstent 3.0× 26mm
5	男	75	前降支和对角支分叉病变 85%	Jonstent 3.0× 15mm Jonstent 2.5× 16mm Bestent 3.5× 10mm
6	男	70	回旋支远端 70%	Occam 3.0× 18mm
7	男	55	前降支完全闭塞	Occam 3.0× 18mm Occam 3.0× 24mm
8	男	56	前降支近端 99%	Nir 4.0× 18mm
9	男	50	前降支远端 85%	Occam 3.0× 23mm
10	男	65	前降支近端 99%	AVE 3.0× 24mm AVE 3.0× 12mm AVE 3.0× 18mm
11	男	58	右冠状动脉中段 80% 前降支中段 70%	AVE 3.5× 9mm
12	男	74	前降支近端 95% 回旋支中段 75% 右冠状动脉远端 70%	AVE 2.5× 12mm AVE 2.5× 16mm AVE 2.5× 8mm
13	男	65	回旋支近端 75%	2.5× 16mm 球囊 2.0× 20mm 球囊 AVE 3.5× 8mm AVE 3.0× 16mm
14	男	56	前降支近端 75%	切割球囊 2.25× 10mm AVE 3.0× 15mm AVE 3.0× 24mm
15	男	72	前降支多处病变 近端分叉处 85% 回旋支近端 95%	切割球囊 2.5× 10mm AVE 2.5× 16mm 2.5× 16mm 球囊
16	男	56	右冠状动脉远端 90% 前降支近端 85% 对角支分叉 70%	AVE 3.5× 24mm 切割球囊 2.25× 10mm AVE 2.5× 8mm
17	男	66	前降支近中段 100%,远端来自右冠交通支 右冠状动脉中段 60%	AVE 4.0× 9mm
18	男	69	右冠状动脉近端 95%	AVE 4.0× 9mm
19	女	53	回旋支近端狭窄 85%	AVE 3.5× 9mm AVE 3.5× 12mm
20	男	74	前降支近端(D1分叉前) 70%	JOMED 3.0× 19mm
21	男	67	右冠状动脉近端 70% 右冠状动脉近端 100%	JOMED 2.5× 20mm 球囊 JOMED 3.5× 26mm

性冠脉事件发生。21例患者临床及经皮冠状动脉支架成形术情况见表1。

2.2 冠状动脉支架成形术前后 PT, KPTT, ACT, 血小板和白细胞记数的变化见表 2。

表 2 冠状动脉支架成形术前后 PT, KPTT, ACT, 血小板和白细胞记数的变化($\bar{x} \pm s$)

PT(s)	KPTT(s)	ACT(s)	白细胞 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)
术前	12.9 \pm 1.2	31.3 \pm 4.1		5.8 \pm 1.4
术后 2h	13.2 \pm 1.6	45.5 \pm 9.4*	152 \pm 9	189 \pm 63
术后 4h	13.1 \pm 1.5	32.1 \pm 2.9	143 \pm 4	
出院时				6.1 \pm 1.8
术后 1 月	12.8 \pm 1.7	30.2 \pm 3.8		192 \pm 58
				5.6 \pm 1.6
				201 \pm 67

* 与术前相比 $P < 0.05$

2.3 全部患者服用氯吡格雷均未发现出血、粒细胞缺乏、血小板减少、过敏等严重不良反应。

3 讨论

血小板在经皮冠状动脉扩张及支架成形术后急性、亚急性血栓形成以及冠脉再狭窄的发生中起着重要作用^[1]。近年来的研究表明阿司匹林联合抵克立得可显著降低经皮冠状动脉扩张及支架成形术后各种负性心脏事件如死亡、心肌梗死、术后 1 年目标血管血运重建术的发生,故两者联合用药已成为经皮冠脉介入治疗术后预防血栓并发症的标准抗血小板治疗方案^[2]。Machraoui 等^[4]的研究表明支架术后抵克立得单药治疗组 3 月时再狭窄率为 27.8%,而抵克立得联合阿斯匹林治疗组再狭窄率为 29.4%,两组间并无显著差异。本研究前 9 例随访 1 年无心绞痛发作,其中 5 例 7 只支架复查冠脉造影无支架内再狭窄,余 12 例随访 1 月无心绞痛复发,无急性冠脉事件发生。初步说明围术期合理运用血小板 ADP 受体拮抗剂氯吡格雷以及阿司匹林、GP IIb/IIIa 受体拮抗剂 Integrilin 能减少支架成形术急性期并发症与远期再狭窄的发生。

早期临床研究表明如果在常规肝素剂量的基础上加用血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂 Abciximab,出血发生率可高达 14%,当减少肝素用量后,出血率可降低至 3.8%,进一步减少肝素剂量后,出血率下降至 2%,和安慰剂接近,但仍能显著降低并发症、死亡率、和术后再窄率^[5]。本研究在围术期应用 Integrilin 与小剂量肝素的基础上在术前给予氯吡格雷

负荷量 450mg,所有患者在术后 2~4h 拔鞘,无 1 例发生术后出血或显著水肿形成,表明术前给予负荷量氯吡格雷并不增加出血危险。

抵克立得不良反应发生率较高,严重的如粒细胞缺乏症、血小板减少症、过敏等。氯吡格雷是血小板 ADP 受体拮抗剂的新一代产品,据国外研究不良反应发生率低于抵克立得, Bertrand 等^[3]的研究表明出血并发症、中性粒细胞缺乏、血小板减少、及其它副作用发生率在氯吡格雷组为 4.5% 显著低于抵克立得组的 9.1%。有关氯吡格雷在国人中的安全性报道较少,本文观察 21 例病例手术前后 PT, KPTT, ACT, 白细胞及血小板表明,氯吡格雷不影响白细胞和血小板记数,联合小剂量肝素和 plavix 及阿司匹林不增加出血危险性,其它不良反应如过敏等发生率低,可减少急性、亚急性支架内血栓形成,并能减少支架内再狭窄的发生。

参考文献

- 1 King SB rd. Optimizing antiplatelet therapy in coronary interventions. Clin Cardiol 2000, 23 Suppl 6: V1-8-13.
- 2 Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. J Am Coll Cardiol. 1999, 34(7):1895.
- 3 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of colpidogrel with and without a loading dose in combination with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation, 2000, 102(6): 624.
- 4 Machraoui A, Germing A, Lindstaedt M, et al. Efficacy and safety of ticlopidine monotherapy versus ticlopidine and aspirin after coronary artery stenting: follow-up results of a randomized study. J Invasive Cardiol, 2001, 13(6): 431.
- 5 Kereiakes DJ. Preferential benefit of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade: specific considerations by device and disease state. Am J Cardiol, 1998, 81(7A): 49E-50E.

收稿日期: 2001-07-02