

氯吡格雷联合阿司匹林治疗老年冠心病的临床疗效观察

李开亮 司全金[△] 张 帷

(北京市解放军总医院南楼 心血管一科 北京 100853)

摘要 目的 探讨氯吡格雷联合阿司匹林治疗老年冠心病(CHD)的临床疗效和安全性。方法 60例老年CHD患者随机分为治疗组 and 对照组。对照组采用阿司匹林治疗,治疗组采用氯吡格雷联合阿司匹林治疗,治疗4周后观察血小板聚集率(PAG)和凝血功能。结果 治疗4周后,治疗组PAG显著下降,APTT显著上升,与治疗前和对照组比较均有显著性差异($P < 0.05$),两组治疗前后PT、PA变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均未出现不良反应。结论 阿司匹林联合氯吡格雷治疗老年CHD患者,较单用阿司匹林治疗更能有效地抑制血小板聚集和预防血栓形成,并能得到更好的临床疗效。

关键词 氯吡格雷 阿司匹林 血小板聚集 老年冠心病

中图分类号 R541.4 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)08-1529-03

Clinical study of clopidogrel combined with aspirin for elderly patients with coronary heart disease

LI Kai-liang, SI Quan-jin[△], ZHANG Wei

(PLA GENERAL HOSPITAL Nanlou Cardiology Dept 1, Beijing China, 100853)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of clopidogrel combined with aspirin for treating the old patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** A total of 60 elderly patients with CHD were divided randomly into the treatment group and control group. The control group's patients were given aspirin therapy, the treatment group's patients were given the treatment of clopidogrel combined with aspirin. The platelet aggregation rate (PAG) and coagulation were observed after treatment for 1 week. **Results:** After treatment for 4week, the PAG of the treatment group was significantly decreased, the APTT significantly increased, compared with the prior-treatment and control group the difference was significant ($P < 0.05$); The PT and PA of the two group were not statistically significant between the prior-treatment and post-treatment ($P > 0.05$). The two groups were not adverse reactions. **Conclusion:** Compared with aspirin therapy, the clopidogrel combined with aspirin for treating the old patients with CHD can effectively inhibit platelet aggregation and prevent thrombosis.

Key Words: clopidogrel; aspirin; platelet aggregation; coronary heart disease

Chinese Library Classification(CLC):R541.4 Document code:A

Article ID:1673-6273(2011)08-1529-03

冠心病(Coronary heart disease, CHD)又称冠状动脉性心脏病,是指因冠状动脉狭窄、供血不足而引起的心肌功能障碍和(或)器质性病变,故又称缺血性心脏病。CHD是成为当前社会严重威胁人类健康的主要疾病,也是导致死亡的主要原因之一。近年来,随着我国人口老化进程的加快,CHD的发病率和致死率呈逐年增加的趋势,对其预防和治疗是全社会关注的重点^[1]。抗血小板治疗在心血管疾病中有着重要地位和作用,也是简单有效的防治CHD的方法。以阿司匹林为代表的抗血小板药物的应用大大地降低了CHD的致死率或致残率,但由于服用阿司匹林引起的胃肠道不良反应和剂量依赖性限制了其临床应用^[2]。因此,寻找安全有效的治疗药物一直是临床关注的热点。近年来,我们采用新型抗血小板药物氯吡格雷联合阿司匹林治疗老年CHD患者,取得较满意的效果,现将结果报道如下:

1 资料和方法

作者简介:李开亮(1981-),男,主治医师,主要研究方向:心血管抗凝抗血小板以及血脂方面等。

[△]通讯作者:司全金 E-mail: xuanjin2004@sohu.com

(收稿日期:2011-01-23 接受日期:2011-02-18)

1.1 一般资料

选择2008年1月~2010年10月在我院心内科住院的年龄 ≥ 65 岁的60例CHD患者为研究对象,均符合WHO有关冠心病的诊断标准^[3],均知情同意参与本研究。排除患有血液、消化系统疾病、恶性肿瘤患以及对阿司匹林过敏者;入组前15天应用抗血小板和抗凝的药物,心功能级者。60例CHD患者中,其中男36例,女24例,年龄67~88岁,平均 (70.17 ± 6.43) 岁,体重指数BMI $24.0 \sim 31.0 \text{ kg/m}^2$,平均 $(28.14 \pm 4.18) \text{ kg/m}^2$,病程 $7 \sim 27$ 年,平均 (12.54 ± 5.72) 年。60例患者随机分为治疗组和对照组,各30例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。

1.2 治疗方法

所有患者给予常规药物治疗,包括他汀类降脂药、 β 受体阻滞剂和硝酸酯类扩血管等药物。对照组给予阿司匹林治疗,治疗组给予氯吡格雷(波立维)联合阿司匹林治疗,用法:口服阿司匹林100mg/d。硫酸氢氯吡格雷75mg/d。

1.3 观察指标

抽取受试对象入院时和治疗4周后空腹12h肘静脉血,测血小板聚集率及常规凝血功能指标。其中血小板聚集诱导剂分为二磷酸腺苷(ADP)及花生四烯酸(AA),根据其诱导剂不同,

分别测出其血小板聚集率 PAG(ADP)和 PAG(AA)。凝血功能主要监测：血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原活动度(PA)。。

1.4 疗效评价

治疗 4 周后比较两组患者: ①心绞痛发作次数、持续时间; ②心电图 ST 段变化; ③疗效评价。治疗 6 个月期间心血管事件发生率及药物不良反应。疗效评价: 显效, 心绞痛发作次数减少 > 80%, 静息心电图缺血性 ST 段恢复 > 0.1 mV 或 ST 段恢复正常;有效,心绞痛发作次数减少 50% ~80%,缺血性 ST 段恢复 0.05~0.10 mV;无效,心绞痛发作次数减少 < 50%,心电图与治疗前相同。

1.5 统计学方法

所有计量资料采用均数±标准差表示($\bar{x} \pm s$) ,数据分析采用 SPSS13.0 统计分析软件 ,计数资料比较采用 χ^2 检验 ,计量资料比较采用 t 检验 ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组血小板聚集率比较

治疗前 ,两组 PAG 比较差异无统计学意义($P > 0.05$) ,治疗 4 周后 ,治疗组 PAG(AA)及 PAG(ADP)均显著下降 ,与治疗前和对照组比较均有显著性差异 ($P < 0.05$) ; 对照组治疗前后 PAG(ADP)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但是 PAG(AA)较治疗前显著下降 ,有显著性差异($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 治疗前后两组血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of platelet aggregation in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别 group	n	PAG(AA)	PAG(ADP)
对照组 control	治疗前 before treatment	76.25±8.87	76.45±9.43
	治疗后 after treatment	24.36±4.65 [#]	74.27±8.89
治疗组 treatment	治疗前 before treatment	78.54±7.92	76.52±8.68
	治疗后 before treatment	17.72±3.34 ^{*#}	14.53±3.26 ^{*#}

注 :与对照组比较 * $P < 0.05$;与治疗前比较 [#] $P < 0.05$ Compared with control* $P < 0.05$; compared with the group before treatment[#] $P < 0.05$

2.2 治疗前后两组凝血指标比较

治疗前后两组 PT、PA 变化差异无统计学意义($P > 0.05$) ; 治疗后 ,治疗组 APTT 显著上升 ,与治疗前比较有显著性差异

($P < 0.05$) ,且治疗组与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$) , 对照组治疗前后 APTT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 2。

表 2 治疗前后两组凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of coagulation in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别 group	n	PT(s)	APTT(s)	PA
对照组 control	治疗前 before treatment	12.09±2.87	34.45±7.43	1.01±0.18
	治疗后 after treatment	14.27±3.65	35.35±7.67	0.98±0.17
治疗组 treatment	治疗前 before treatment	12.13±2.92	34.39±7.68	1.02±0.20
	治疗后 after treatment	15.72±3.40	40.46±9.81 ^{*#}	0.97±0.18

注 :与对照组比较 * $P < 0.05$;与治疗前比较 [#] $P < 0.05$ Compared with control* $P < 0.05$; compared with the group before treatment[#] $P < 0.05$

2.3 治疗前后两组临床疗效的比较

表 3 两组临床疗效比较(例 %)

Table 3 Comparison of therapy in two groups(n ,%)

组别 group	n	显效 obvious effect	有效 effective	无效 no effect	总有效率(%) the total rate of effect
治疗组 treatment	30	21(70)	7(23.3)	2(6.7)	93.3*
对照组 control	30	12(40)	11(36.7)	7(23.3)	76.7

注 :与对照组比较 * $P < 0.05$ Compared with control* $P < 0.05$

2.4 不良反应 用药期间两组均未出现不良反应。

3 讨论

CHD 是一个发病率和死亡率高,已严重威胁着老年人健康的主要疾病。而且老年人由于体力活动少,稳定型心绞痛较中青年少,而以不稳定型心绞痛多见,发病次数多,症状较严重^[4-5]。血小板抑制剂能有效地对抗动脉粥样硬化而被广泛就用于 CHD 的临床治疗,抗血小板治疗是其主要的治疗方案,但老年患者由于脏器功能的减退,对药物的耐受性较差,较其它人群更容易出现不良反应^[6-7]。阿司匹林是临床常用于治疗 CHD 的血小板抑制剂,临床疗效早已得到证实,但采用阿司匹林抗血小板治疗后,老年患者容易出现胃肠系统的不良反应而导致抗血小板治疗达不到预期效果,患者依从性差^[8-9]。对老年 CHD 患者采用抗血小板治疗难度较大。因此,选择安全、有效的抗血小板药物种类具有重要的临床意义。

氯吡格雷作为一种新型抗血小板药物已经广泛应用于临床^[10]。氯吡格雷是一种新型的噻吩吡啶类衍生物,其活性代谢产物可选择性并不可逆的与血小板表面的一种腺苷酸环化酶偶联的二磷酸腺苷(ADP)受体结合,阻断 ADP 对腺苷酸环化酶的抑制作用,从而不可逆的抑制血小板聚集^[11-12]。有研究报道,氯吡格雷能够有效预防动脉粥样硬化事件的发生,并且可以使心肌梗塞、缺血性卒中、血管性死亡或因缺血或出血造成的住院率明显下降^[13-14]。本研究中结果显示,两组治疗 1 周后,复查血小板聚集率,发现对照组 AA 诱导的 PAG 明显下降,但是 ADP 诱导的 PAG 变化与治疗前无统计学意义,治疗组 AA 诱导及 ADP 诱导的 PAG 均显著下降,且与对照组比较有统计学意义。这与阿司匹林及氯吡格雷对血小板抑制的途径不同有关。氯吡格雷除了可以通过 ADP 途径抑制血小板聚集外,其抑制血小板聚集的另一个机制是还能通过阻断由释放的 ADP 引起的血小板活化的扩增,抑制其它激动剂诱导的血小板聚集,所以其能增强阿司匹林抗血小板的作用^[15-16]。联合使用氯吡格雷和阿司匹林具有协同作用,能从更多途径抑制血小板的活化和聚集,从而更有效的防止血栓形成或扩展,本研究中治疗组的临床疗效优于对照组也很好的说明了这一点。本研究中结果显示,两组治疗 4 周后,患者 PT 及 PA 变化均无统计学意义($P>0.05$);而治疗组 APTT 显著上升,与治疗前和对照组比较均有显著性差异($P<0.05$)。APTT 是反映血浆中凝血因子、水平的指标,是内源性凝血系统的筛选试验。目前关于抗血小板药物引起 APTT 时间延长的报道研究较少,有关其确切机制尚不完全清楚。

综上所述,氯吡格雷联合阿司匹林治疗老年 CHD 患者,较单用阿司匹林治疗更能有效地抑制血小板聚集和预防血栓形成,并能改善其临床疗效。同时需要注意的是:由于本研究样本数较少,有关其临床疗效和不良反应还有待于进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] Muller I, Besta F, Schulz C et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement [J]. Thromb haemost 2003, 89(5): 783-787
- [2] 胡威,郭志刚,陈君,等.冠心病患者危险因素与冠状动脉病变程度的相关性分析[J].南方医科大学学报, 2009, 29(2): 307-309
HU Wei, GUO Zhi-gang, CHEN Jun, et al. Correlation between cardiovascular risk factors and the severity of coronary artery lesions in female patients[J]. J South Med Univ, 2009, 29(2): 307-309

- [3] 阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用:中国专家共识(2005)[J].中华心血管病杂志, 2006, 34(3): 281-284
Clinical Application for Aspirin on Atherosclerotic Cardiovascular Disease the Same Minds of Experts in China (2005) [J]. Chin J Cardio, 2006, 34(3): 281-284
- [4] Gurbel P, Dorfflemerly J, Imboden K et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 745(11): 1748-1752
- [5] 陈灏珠.心脏病学[M].第 5 版.北京:人民卫生出版社, 2001: 407
CHEN Hao-zhu. Cardiology [M]. 5th ed. Beijing: People Health Press, 2001: 407
- [6] Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprezole to prevent recurrent ulcer bleeding [J]. N Eng J Med, 2005, 352(3): 238-44
- [7] 陈晖.老年冠心病患者冠脉支架置入后双联抗血小板治疗的临床评价[J].医药论坛杂志, 2009, 30(9): 8-9
CHEN Hui. Clinical appraisal of combined application of clopidogrel and aspirin after percutaneous coronary intervention in old man [J]. Journal of Medical Forum, 2009, 30(9): 8-9
- [8] 刘岩,郝卫军,李小鹰等.高龄老年应用氯吡格雷与阿司匹林抗血小板治疗的临床研究[J].中华老年心脑血管病杂志, 2006, 4(4): 219-221
LIUYan, HAOWei-jun, SIl Quan-jin et al. A clinical study on antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in the very old patients [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2006, 4(4): 219-221
- [9] Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study (clinical investigation and reports) [J]. Circulation, 2004, 109: 706-13
- [10] 顾晴,陈纪林,陈曦.阿司匹林和氯吡格雷抑制兔粥样硬化主动脉基质金属蛋白酶 1 的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(7): 577-580
GU Qing, CHEN Ji-lin, CHEN Xi. Aspirin and Clopidogrel Reducing Matrix Metalloproteinase-1 Expression in Aortic Artery of Atherosclerotic Rabbits [J]. Chin J Arterioscler, 2006, 14(7): 577-580
- [11] Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprezole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding [J]. N Eng J Med, 2005, 352(3): 238-244
- [12] 顾晴,陈纪林,阮英茆.阿司匹林、氯吡格雷及合用对兔动脉粥样硬化病变进展的抑制作用[J].中国医学科学院学报, 2005, 27(1): 87-91
GU Qing, CHEN Ji-lin, RUAN Ying-mao. Inhibitory effects of aspirin, clopidogrel, and their combination on the progression of atherosclerosis in rabbits [J]. Acta Acad Med Sin, 2005, 27(1): 87-91
- [13] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Clopidogrel and Meroprolol in Myocardial Infarction Trial [J]. Lancet, 2005, 366(9): 1607-1621
- [14] Bowry A, Brookhart M, Choudhry NK. Meta-Analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(7): 960-966
- [15] Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprezole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding [J]. N Eng J Med, 2005, 352(3): 238-244
- [16] Moutalecot G, Saleris G, Meuleuuu C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading dose in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(5): 931-938