

临床药理学

氯吡格雷联合低分子肝素钠治疗
中老年急性冠脉综合症的疗效观察汪建波, 黄 瑞, 王振华
(重庆市巫山县人民医院, 重庆, 404700)

摘要:目的 分析氯吡格雷联合低分子肝素钠治疗中老年急性冠脉综合症的疗效。方法 选择94例急性冠状动脉综合征患者,随机分为对照组、观察组各47例。对照组服用氯吡格雷治疗,观察组给予氯吡格雷联合低分子肝素钠治疗。比较2组疗效、血小板聚集率、用药安全性以及心功能改善情况。结果 观察组治疗总有效率为93.62%,显著高于对照组的78.72% ($P < 0.05$)。治疗1、2周后,观察组血小板聚集率均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,2组左室舒张末内径(LVEDD)及左室收缩末内径(LVESD)水平均显著低于治疗前,左室射血分数(LVEF)水平显著高于治疗前,且观察组LVEDD及LVESD水平显著低于对照组,LEVF水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。2组出血、胃肠道反应、头痛、皮疹等不良反应发生率对比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 氯吡格雷联合低分子肝素钠治疗中老年急性冠脉综合症疗效显著,可有效降低血小板聚集率,增强患者心功能及运动耐力,降低猝死风险,改善预后。

关键词: 急性冠脉综合征; 低分子肝素钠; 氯吡格雷; 临床疗效

中图分类号: R 541.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2018)07-107-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201807030

Effect observation of clopidogrel combined with low
molecular weight heparin on treating middle-aged
and elderly patients with acute coronary syndrome

WANG Jianbo, HUANG Rui, WANG Zhenhua

(Wushan County People's Hospital, Chongqing, 404700)

ABSTRACT: Objective To analyze the effect of clopidogrel combined with low molecular weight heparin on the treatment of middle-aged and elderly patients with acute coronary syndrome. **Methods** Totally 94 patients with acute coronary syndrome were selected and randomly divided into control group and observation group, 47 cases in each group. The patients in the control group were given clopidogrel, while patients in the observation group were given clopidogrel combined with low molecular weight heparin sodium. The clinical efficacy, platelet aggregation rate, drug safety and cardiac function improvement were observed and compared between the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.62%, which was significantly higher than 78.72% in the control group ($P < 0.05$). After the treatment for 1 and 2 weeks, the platelet aggregation rate in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, LVEDD and LVESD levels in both groups were significantly lower than those before treatment, LVEF level was significantly higher than that before treatment, LVEDD and LVESD levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, and LVEF level was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). There was no significant differences between the two groups in the incidence rates of bleeding, gastrointestinal reactions, headache and rash ($P > 0.05$). **Conclusion** Clopidogrel combined with low molecular weight heparin is effective in the treatment of middle-aged and elderly patients with acute coronary syndrome, which can effectively reduce the platelet aggregation rate, enhance cardiac function and exercise tolerance,

收稿日期: 2017-10-13 录用日期: 2017-12-13

通信作者: 王振华

reduce the risk of sudden death and improve prognosis.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; low molecular weight heparin; clopidogrel; clinical efficacy

急性冠脉综合征是一组以冠状动脉粥样硬化斑块破裂为发病基础的临床综合征,属冠心病的一种严重类型^[1]。据研究资料^[2]显示,在急性冠脉综合征临床发病24~48 h,有75%~95%的患者会并发心律失常,增加猝死风险。避免动脉粥样硬化形成及发展是治疗急性冠脉综合征的基础,配合其他常规治疗可有效改善心功能,降低急性冠脉综合征死亡率。氯吡格雷是应用较广泛的一种抗血小板凝聚药,低分子肝素钠是常用的抗血栓形成药物,在逆转动脉粥样硬化中均有重要意义^[3-4]。本研究在中老年急性冠脉综合征患者中联合应用氯吡格雷与低分子肝素钠局进行治疗,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年6月—2017年8月本院收治的94例急性冠脉综合征患者,应用随机数表法分为对照组和观察组各47例。对照组中男30例,女17例;年龄46~82岁,平均年龄(65.82±5.16)岁;其中不稳定型心绞痛19例,急性非ST段抬高性心肌梗死16例,急性ST段抬高性心肌梗死12例。观察组中男29例,女18例;年龄46~84岁,平均年龄(65.91±5.22)岁;不稳定型心绞痛20例,急性非ST段抬高性心肌梗死16例,急性ST段抬高性心肌梗死11例。纳入标准:①所有患者均经心电图、心脏生物标志物等联合检查确诊为急性冠脉综合征^[5];②对研究所用药物耐受;③研究经医院伦理委员会批准;④均自愿参与研究,并签署知情同意书。排除标准:①患者为心肌炎等其他类型心脏病;②存在精神异常;③合并凝血、肝肾、免疫系统及代谢等功能障碍或出血风险;④为妊娠或哺乳期妇女;⑤对研究所用药物不耐受;⑥拒绝参与研究或对研究内容不知情者。2组基本资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

2组患者在入院后接受相同的抗凝、降压、吸氧、营养心肌等治疗。在此基础上,对照组口服波立维[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字号

H20056410]治疗,初始剂量为300 mg/次,1次/d,之后维持剂量为75 mg。在对照组的基础上,观察组联合应用低分子肝素钠(意大利阿尔法韦士曼制药有限公司,批准文号H20090248)进行治疗,于腹壁进行皮下注射,5 000 U/次,12 h/次。2组均持续治疗2周。

1.3 评价标准

治疗后评估临床疗效,并对比治疗前后2组血小板聚集率及心功能改善情况,以及用药安全性。①临床疗效:无效:患者临床体征、心律失常症状改善不明显,心电图无较大变化,6 min最快行走距离升高0%~<10%;有效:患者临床体征、症状有所改善,心电图显示T波有所变浅,ST段改善不低于0.05 mV,6 min最快行走距离升高10%~30%;显效:患者临床体征、症状改善明显,心电图趋于正常水平,6 min最快行走距离升高30%及以上^[6]。②心功能:观察指标包括左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD)及左室射血分数(LVEF),LVEDD及LVESD水平升高,且LVEF水平降低则说明心功能改善^[7]。③安全性:根据患者治疗期间出血、肠道反应、头痛、皮疹等药物不良反应发生情况进行评估,发生率高则安全性较差^[8]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计数资料以百分数和例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组治疗总有效率93.62%(44/47),显著高于对照组的78.72%(37/47)($P<0.05$)。见表1。治疗1、2周后,观察组血小板聚集率均显著低于对照组($P<0.05$)。见表2。治疗前,2组LVEDD、LVESD及LVEF对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组LVEDD及LVESD水平均低于治疗前,LVEF水平高于治疗前,观察组LVEDD及LVESD水平显著低于对照组,LVEF水平显著高于对照组($P<0.05$)。见表3。2组患者治疗期间出血、胃肠道反应、头痛、皮疹

等不良反应总发生率对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

表1 2组临床疗效比较[n(%)]

组别	无效	有效	显效	总有效
对照组(n=47)	10(21.28)	18(38.30)	19(40.43)	37(78.72)
观察组(n=47)	3(6.38)	16(34.04)	28(59.57)	44(93.62)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表3 治疗前后2组心功能指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDD/mm		LVESD/mm		LEVF/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=47)	59.32 ± 3.74	57.53 ± 2.97*	44.81 ± 2.93	42.26 ± 2.35*	45.71 ± 2.51	49.32 ± 2.76*
观察组(n=47)	59.38 ± 3.82	55.04 ± 2.66**	44.92 ± 2.95	40.33 ± 1.87**	45.63 ± 2.58	52.57 ± 2.38**

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表4 2组用药安全性对比[n(%)]

组别	出血	胃肠道反应	头痛	皮疹	合计
对照组(n=47)	4(4.41)	4(8.82)	2(4.41)	2(4.41)	12(25.53)
观察组(n=47)	2(5.88)	3(7.35)	2(4.41)	3(7.35)	10(21.28)

3 讨论

据急性冠脉综合征病原学研究资料^[9]分析发现, 在动脉粥样硬化斑块破裂的动态变化过程中, 继发冠脉不完全闭塞性血栓形成则表现为非ST段抬高心肌梗死和不稳定性心绞痛。当冠状动脉基本或完全闭塞时, 则心电图表现为ST段明显抬高, 称为急性ST段抬高心肌梗死, 之后则发展为相关冠状动脉心室坏死, 若治疗不及时有效, 极易引发休克、心力衰竭等, 病死率较高^[10]。因此, 加强抗血小板及抗血栓治疗在增强急性冠脉综合征临床治疗效果中具有重要意义。

氯吡格雷为血小板聚集抑制剂, 口服后经肝脏作用转化为活性代谢产物, 然后起到抗血小板聚集作用, 从而有效预防动脉粥样硬化血栓形成事件^[11]。但氯吡格雷药效受肝脏转化率影响, 据调查, 约30%的急性冠脉综合征患者因对药物敏感性较差而出现不同程度的氯吡格雷抵抗^[12]。因此, 临床存在明显肝肾功能障碍及代谢异常患者对此药物不适用, 需谨慎选择。同时经药物实验发现, 长期使用氯吡格雷会增加出血风险, 但标准剂量使用药物安全性较高, 引起出血情况较少^[13-14]。低分子量肝素钠为抗血栓药, 经皮下注射给药后可被完全吸收, 且见效迅速, 临床可通过酶化或化学解聚生成肝素片段, 并与抗凝血酶Ⅲ及复合物进行结合, 对凝血酶和Xa因子起到持续抑制作用作用, 同时还具有良好的纤溶作用, 对血管内皮组织进行保护, 增强抗血栓效

表2 2组不同时间血小板聚集率对比($\bar{x} \pm s$) %

组别	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
对照组(n=47)	66.85 ± 6.34	50.27 ± 5.73	41.57 ± 6.02
观察组(n=47)	66.92 ± 6.49	46.81 ± 5.62*	37.25 ± 6.24*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

果^[15]。大量研究^[16]表明, 低分子量肝素钠过量或长期注射会增加出血风险, 妊娠、哺乳期妇女及存在出血风险的患者需慎用。

本研究结果显示, 观察组治疗总有效率高于对照组, 血小板聚集率低于对照组, 心功能指标水平改善效果好于对照组, 且2组治疗期间出血等不良反应发生率对比无显著差异。说明在中老年急性冠脉综合征患者中应用氯吡格雷与低分子量肝素钠联合治疗效果显著, 安全性高^[17]。其原因在常规治疗基础上, 本研究联合应用氯吡格雷与低分子量肝素钠进行治疗, 在降低血小板聚集率的同时还起到抗血栓形效果, 从而加速动脉粥样硬化逆转, 改善患者心功能及运动耐力, 避免疾病发展, 降低猝死风险^[18-19]。同时研究中氯吡格雷与低分子量肝素钠的使用均为标准安全剂量, 疗程也较短, 减少药物毒副作用, 且本研究在选择研究对象时排除存在肝肾、代谢、凝血等功能异常及出血风险者, 降低氯吡格雷抵抗及出血发生概率, 提高用药安全性^[20]。

综上所述, 联合应用氯吡格雷与低分子量肝素钠治疗中老年急性冠脉综合征疗效显著, 安全性高, 可有效降低血小板聚集率, 增强患者心功能及运动耐力, 降低猝死风险, 改善预后。

参考文献

- [1] 李靖, 李莉艳, 卢志强, 等. 急性冠脉综合征患者颈动脉斑块与血清IL-6、sIL-6R的关系[J]. 贵州医科大学学报, 2015, 40(01): 65-67. (下转第113面)

- Mortality Risk Score for Severe Hand, Foot and Mouth Disease in China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3371-3371.
- [2] 程文英, 张旭力. 喜炎平与利巴韦林治疗小儿手足口病的效果及临床辅助干预分析[J]. *中国社区医师*, 2016, 32(13): 105-106.
- [3] 官玉兰, 劳丽芬, 谢炳林, 等. 复合溶葡萄球菌酶口腔消毒喷雾剂治疗轻型小儿手足口病的临床研究[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(7): 153-154.
- [4] 续畅, 吴汀溪, 廖音, 等. 喜炎平注射液联合干扰素治疗小儿手足口病的临床疗效 Meta 分析[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(2): 45-59.
- [5] 丁百全. 喜炎平联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床效果观察[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(3): 98-100.
- [6] 龚琼, 程国珍, 陈丽竹, 等. 喜炎平注射液对手足口病患者临床症状的改善作用研究[J]. *世界临床医学*, 2016, 10(19): 175-175.
- [7] Zhang J, Jin Y, Sun JL, et al. Clinical stages and outcomes of severe cases on hand, foot and mouth disease[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2017, 38(5): 651-655.
- [8] 赵永朝. 中西医结合用于小儿手足口病治疗的临床效果研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(32): 162-162.
- [9] 李裕昌, 吕波, 吴赞开, 等. 疏风解毒胶囊外泡内服治疗肠道病毒 71 型小儿手足口病疗效观察[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(7): 1430-1432.
- [10] 张志刚, 蔡钢. 手足口病方辅助治疗手足口病患儿的临床疗效及对细胞因子的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(24): 2935-2938.
- [11] 张琳. 喜炎平与利巴韦林联合用药方案治疗小儿手足口病的临床疗效分析[J]. *航空航天医学杂志*, 2016, 27(8): 1011-1012.
- [12] 王良超. 喜炎平联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床效果观察[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(4): 41-42.
- [13] 郭尚因, 廖友明, 利汉其, 等. 小儿手足口病应用喜炎平和利巴韦林注射液的治疗效果研究[J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(8): 1202-1203.
- [14] 涂琼. 利巴韦林联合喜炎平治疗小儿手足口病临床疗效探讨[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(23): 4460-4461.
- [15] 吴婷婷. 康复新液、喜炎平配伍利巴韦林治疗小儿手足口病 55 例[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(1): 110-111.
- [16] 陈自芬. 喜炎平联合利巴韦林治疗小儿手足口病的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(7): 105-106.
- [17] 孟秀芝. 观察小儿手足口病应用喜炎平结合利巴韦林治疗的临床疗效[J]. *中国保健营养*, 2016, 26(24): 228-229.
- [18] 黄文兴, 黄敏宜. 利巴韦林联合喜炎平治疗小儿手足口病的临床疗效探讨[J]. *临床医学工程*, 2016, 23(3): 373-374.

(上接第 110 面)

- [2] 陈婧. 急性冠脉综合征患者血浆 Hcy、hs-CRP 和 BNP 水平变化探讨[J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2016, 13(03): 77-80.
- [3] De Lorenzo R J, Sun D A, Blair R E, et al. An in vitro model of stroke-induced epilepsy: elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2014, 81(26): 59-84.
- [4] 段发亮, 黄从刚, 倪厚杰, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中的疗效及对血小板聚集率的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(07): 470-472.
- [5] 杨苓, 陈心容, 彭耀灏, 等. 氯吡格雷联合低分子肝素抗血栓治疗引起出血的原因分析及护理[J]. *国际护理学杂志*, 2016, 35(12): 1723-1726.
- [6] 耿亚兰. 氯吡格雷片联合阿司匹林肠溶片治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(24): 2215-2217, 2221.
- [7] 李名亮. 低分子肝素联合辛伐他汀治疗急性冠脉综合征的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(01): 40-43.
- [8] 李翠萍. 低分子肝素联合硫酸氢氯吡格雷治疗非 ST 段抬高型急性心肌梗死疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(06): 820-822.
- [9] 张冬梅. 替罗非班对直接行经皮冠状动脉介入术治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 B 型脑钠肽水平的影响[J]. *安徽医药*, 2016, 20(06): 1204-1205.
- [10] Eef, Erdmann E, Nia A M, et al. Esmolol for tight heart rate control in patients with STEMI: Design and rationale of the beta-blocker in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) Trial[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 190(06): 351-352.
- [11] 徐大飞, 李凯, 陈海波. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展性缺血性脑卒中的临床疗效和安全性[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(09): 1282-1285, 1288.
- [12] 龚贵香, 汤健. 缺血性脑卒中二级预防中阿司匹林与氯吡格雷的不良反应[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(04): 118-119.
- [13] 薛艳玲. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗轻型缺血性脑卒中 100 例的疗效及安全性[J]. *中国实用医刊*, 2017, 44(06): 96-98.
- [14] 侍永伟, 周仁华, 徐建红, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗对急性缺血性脑卒中患者血小板聚集率的影响[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(03): 379-381.
- [15] 洪霞, 刘国韬, 袁村容. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性脑卒中的效果分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2014, 20(12): 1752-1755.
- [16] Stearns S C, Bernard S L, Fasiel S B, et al. The economic implications of self-care: the effect of lifestyle, functional adaptations, and medical self-care among a national sample of Medicare beneficiaries [J]. *American Journal of public Health*, 2014, 90(10): 1608-1612.
- [17] 宋海英, 牛向宏. 阿司匹林在有脑出血史缺血性脑卒中复发患者中的预防应用[J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2016, 13(04): 133-135.
- [18] 郎明健, 王越, 李志, 等. 不同疗程氯吡格雷对老年急性冠脉综合征患者血小板活性指标、凝血指标及炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(03): 587-589.
- [19] 曾鹏, 马应旭, 罗飞, 等. 阿司匹林/氯吡格雷治疗对冠心病患者血小板聚集率的影响及其药物抵抗相关因素分析[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(09): 1366-1369.
- [20] 金大鹏, 王文丰, 赵秀娟, 等. 低分子肝素治疗急性冠脉综合征的疗效及对外周血血细胞膜表面组织因子的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(08): 1194-1196.