

辛伐他汀联合氯吡格雷和低分子肝素 治疗不稳定型心绞痛疗效观察

董萌

(天津市红桥医院内科, 天津 300131)

【摘要】目的 探讨辛伐他汀与氯吡格雷、低分子肝素联合应用对不稳定型心绞痛(UAP)的治疗效果。**方法** 选择天津市红桥医院内科收治的 UAP 患者 86 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 43 例。对照组给予常规卧床、吸氧,并给予抗血小板药物、硝酸酯类药物、 β -受体阻滞剂、钙拮抗剂等常规治疗;治疗组在对照组基础上加用辛伐他汀、氯吡格雷口服及低分子肝素皮下注射。治疗 4 周内观察患者心绞痛发作的频率、心肌缺血改善情况、胆固醇的变化及不良反应和并发症发生情况。**结果** 与对照组比较,治疗组心绞痛发作频率明显降低(次/周: 2.77 ± 1.12 比 3.78 ± 2.57 , $P < 0.05$),硝酸甘油消耗量明显减少(mg/d : 1.16 ± 0.46 比 2.89 ± 1.89 , $P < 0.05$);心绞痛症状及心电图改善情况明显优于对照组,总有效率明显升高(心绞痛症状: 95.3% 比 79.1%,心电图: 90.7% 比 62.8%,均 $P < 0.05$)。治疗组治疗后血浆总胆固醇含量较治疗前明显降低(mmol/L : 3.78 ± 1.23 比 5.76 ± 1.74 , $P < 0.05$),而对照组治疗前后比较差异无统计学意义(5.66 ± 1.14 比 5.69 ± 1.89 , $P > 0.05$)。两组患者在治疗前、后血小板计数(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、肝功能、肾功能均无明显变化,未出现出血、过敏、严重不良反应;对照组有 2 例患者发生心肌梗死。**结论** 在常规治疗的基础上,加用辛伐他汀、氯吡格雷和低分子肝素联合治疗,对于治疗 UAP 有积极作用。

【关键词】 不稳定型心绞痛; 氯吡格雷; 辛伐他汀; 低分子肝素; 疗效

Therapeutic effect of co-administration of simvastatin, clopidogrel and low molecular weight heparin on patients with unstable angina pectoris Dong Meng. Department of Internal Medicine, Tianjin Hongqiao Hospital, Tianjin 300131, China

Corresponding author: Dong Meng, Email: 3199364@qq.com

【Abstract】Objective To approach the effects of the combination of simvastatin, clopidogrel and low molecular weight heparin on patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods** A total of 86 patients presented with UAP in Department of Internal Medicine of Tianjin Hongqiao Hospital were divided into control group and therapy group (each 43 cases) by random number table. The patients in the control group were treated with routine therapies such as oxygen, anti-platelet agents, nitrates, β -blockers, calcium channel antagonists, et al, while the patients in treatment group received besides the above conventional treatments, they additionally took simvastatin, clopidogrel orally and subcutaneous injection of low molecular weight heparin. The frequency of recurrence of angina, improvement of cardiac ischemia, the change of cholesterol, adverse reaction and the occurrence of complication were observed during 4 weeks of treatment. **Results** Compared to the control group, the frequency of angina (time/week: 2.77 ± 1.12 vs. 3.78 ± 2.57 , $P < 0.05$) and consumption of nitroglycerin (mg/d : 1.16 ± 0.46 vs. 2.89 ± 1.89 , $P < 0.05$) were obviously less, the improvement of cardiac ischemia (95.3% vs. 79.1%, $P < 0.05$) and electrocardiogram (ECG: 90.7% vs. 62.8%, $P < 0.05$) was superior and the total effective rate was higher obviously in the therapy group. After treatment, plasma cholesterol levels were decreased obviously in treatment groups compared with before treatment (mmol/L : 3.78 ± 1.23 vs. 5.76 ± 1.74 , $P < 0.05$), but the statistical difference in cholesterol levels in control group was found between before and after treatment (5.66 ± 1.14 vs. 5.69 ± 1.89 , $P > 0.05$). Before and after treatment, there were no significant changes of platelet count (PLT), activated partial thromboplastin time (APTT), liver functions and renal functions, and after treatment, bleeding and allergy serious adverse reactions were not seen in patients of both groups. Myocardial infarction occurred in 2 patients in the control group. **Conclusion** The addition of combined application of simvastatin, clopidogrel and low molecular weight heparin onto routine therapies has better effects for treatment of UAP.

【Key words】 Unstable angina pectoris; Clopidogrel; Simvastatin; Low molecular weight heparin; Curative effect

不稳定型心绞痛(UAP)是介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死(AMI)之间的临床表现,主要包括初发心绞痛、恶化劳力型心绞痛、静息心绞痛等,

UAP 的发生往往意味着冠状动脉(冠脉)狭窄的急性加重,如不及时处理,随时可能发展为 AMI,预后极差,其发病机制主要是首先以冠脉粥样硬化为基础,继而发生纤维斑块破裂并诱发血小板聚集、血栓形成^[1]。有研究显示,约有 1/3 的 UAP 患者冠脉造

影显示其缺血区有血栓形成。目前主张联合使用抗血小板和抗凝药物以防止或减少冠脉内的血栓形成和扩展,从而减少 AMI、猝死等严重心血管事件的发生率。本研究采用辛伐他汀联合氯吡格雷、低分子肝素治疗 UAP 患者 43 例,疗效满意,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2011 年 8 月至 2012 年 7 月收入本科诊断明确的 UAP 患者 86 例,诊断标准参照美国心脏病学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 2002 年修订后的 UAP 诊断标准执行。86 例患者中包括初发心绞痛 32 例,劳力型心绞痛 26 例,混合型心绞痛 28 例。病例排除标准:① 3 个月内曾患严重的出血性疾病、诊断明确的活动性、消化性溃疡;② 血常规显示血小板计数 (PLT) 减少 $<100 \times 10^9/L$;③ 恶性肿瘤、严重的肝、肾功能不全;④ 合并重度心力衰竭 (心衰)、高度房室传导阻滞;⑤ 年龄 >80 岁。将所有病例按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 43 例。表 1 结果显示,两组患者临床资料均衡,差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$),有可比性。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病 (%, $\bar{x} \pm s$)	心绞痛类型 (例)		
		男性	女性			初发型	劳力型	混合型
对照组	43	23	20	63.9 $\pm$ 8.1	47.42 $\pm$ 3.75	15	14	13
治疗组	43	26	17	64.3 $\pm$ 7.8	45.73 $\pm$ 2.92	16	12	15

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法:患者入院后常规卧床休息、吸氧,对照组给予抗血小板药物、硝酸酯类药物、 β -受体阻滞剂、钙拮抗剂等常规治疗,其中入院首日给予 300 mg 阿司匹林嚼服,后改为每日 100 mg 空腹顿服。心绞痛发作时立即复查心电图,并舌下含服硝酸甘油。治疗组在对照组治疗基础上加用辛伐他汀 20 mg/d 睡前顿服;低分子肝素 4.1 kU/d 皮下注射,每 12 h 1 次,共用 7 d;氯吡格雷 75 mg/d 顿服。共治疗 4 周后观察疗效。

1.3 疗效观察:观察所有患者入院时、入院后每周及心绞痛发作时的心电图变化及改善情况;心绞痛发作的诱因、频率、持续时间、程度等变化;硝酸甘油消耗量;同时监测总胆固醇 (TC)、血常规、凝血 4 项、肌酸磷酸激酶、肝肾功能等血生化指标,并观察两组不良反应及并发症发生情况。

1.4 疗效判定标准

1.4.1 心绞痛疗效判定标准:显效:诱发心绞痛

发作的劳力程度较前降低或心绞痛发作次数降低 $>80\%$;有效:心绞痛的发作次数每周约减少 $50\% \sim 80\%$ 或硝酸甘油每周的消耗量降低 $50\% \sim 80\%$;无效:心绞痛的发作次数每周约减少 $<50\%$ 。总有效 = 显效 + 有效。

1.4.2 心电图疗效评定标准^[2]:显效:心电图缺血改变恢复正常或大致正常;有效:心电图 ST-T 段改善 $>50\%$ 或相关导联 T 波由低平、倒置转为直立;无效:心电图无明显改善或变化未达上述指标者。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;等级资料采用秩和检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心绞痛发作次数及硝酸甘油消耗量比较 (表 2~3):治疗 4 周后,治疗组心绞痛发作次数明显少于对照组,因此硝酸甘油消耗量也明显少于对照组;心绞痛症状改善情况明显优于对照组,治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 两组患者心绞痛发作次数及硝酸甘油消耗量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	心绞痛发作次数 (次/周)	硝酸甘油消耗量 (mg/d)
对照组	43	3.78 $\pm$ 2.57	2.89 $\pm$ 1.89
治疗组	43	2.77 $\pm$ 1.12 ^a	1.16 $\pm$ 0.46 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

表 3 两组患者心绞痛症状改善情况比较

组别	例数 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
对照组	43	7	27	9	79.1
治疗组	43	18	23	2	95.3 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.2 两组心电图改善情况比较 (表 4):治疗组心电图的改善情况优于对照组,总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 4 两组患者心电图改善情况比较

组别	例数 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
对照组	43	5	22	16	62.8
治疗组	43	17	22	4	90.7 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.3 两组血脂情况比较 (表 5):治疗组治疗后血浆 TC 水平较治疗前明显降低 ($P<0.01$),而对照组治

疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.01$)。说明辛伐他汀降血脂疗效确切,治疗前后肝肾功能监测均未发现明显异常,说明其治疗剂量范围内安全。

表 5 两组治疗前后 TC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TC (mmol/L)	
		治疗前	治疗后
对照组	43	5.69 ± 1.89	5.66 ± 1.14
治疗组	43	5.76 ± 1.74	3.78 ± 1.23 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.01$

2.4 不良反应及并发症观察:两组患者治疗前后 PLT、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、肝肾功能均无明显变化,未出现出血、过敏、严重不良反应;对照组有 2 例患者发生心肌梗死。

3 讨论

UAP 是急性冠脉综合征 (ACS) 中的常见类型,其病理生理变化主要是在冠脉粥样硬化基础上继发动脉内膜下出血、斑块破裂,继而破损处血管内膜下基质暴露与血小板表面受体结合,导致血小板与纤维蛋白凝集形成血栓、冠脉痉挛以及远端小血管栓塞引起的急性或亚急性心肌供血减少;也可能是血管壁脂质浸润导致动脉斑块增大,诱发心绞痛发作,但这种情况少见^[3-4]。由于 UAP 患者冠脉内的血栓主要由富含血小板血栓构成,血栓新旧混合,不能完全溶解于纤溶药物,血小板与凝血酶的促凝血作用反而进一步形成新的血栓使冠脉完全闭塞,从而阻断血流,导致疾病进展。因此在 UAP 的治疗中,抗血小板与抗凝治疗显得更为重要^[5-6],国内外的治疗指南中也把抗血栓治疗放在首位^[7-8]。

阿司匹林作为一种经典的抗血小板药物,其发挥作用主要是依靠抑制环氧合酶-1 的活性而抑制血小板激活剂血栓素 A_2 (TXA₂) 的合成,从而阻断体内凝血过程的进展。有试验证明抗血小板治疗能够减少 25% 的患者心肌梗死后的再梗死率和病死率,目前建议阿司匹林用量为 75 ~ 325 mg/d^[9]。但由于阿司匹林仅能阻断 TXA₂ 介导的凝血,对于体内其他因素激活血小板的途径不能一一阻断,且由于部分患者出现阿司匹林抵抗现象、胃肠道疾患的禁忌,所以有时疗效不甚满意。在此背景下,1997 年氯吡格雷在被证实心血管疾患中的二级预防作用以后,广泛应用于临床。氯吡格雷不但能通过拮抗血小板表面的二磷酸腺苷 (ADP) 受体,阻断 ADP 介导的血小板激活通路,而且能刺激血小板内的腺苷酸环化酶,使其合成的环磷酸腺苷 (cAMP) 浓度

增高,抑制血小板聚集,从而发挥不可逆的抑制血栓形成的作用^[10]。也有研究表明,氯吡格雷能控制动脉炎症反应,减缓动脉粥样硬化的形成和进展,从而减少血管内血栓形成^[11]。CAPRIE 试验已经证实,服用氯吡格雷后,高危的心绞痛患者发生 AMI 的相对可能性会降低 19.2%^[10]。因此,在冠心病的治疗药物中,氯吡格雷的地位日益提高,被国际多个冠心病治疗指南推荐用于全部 ACS 患者。但这并不意味着氯吡格雷可以替代阿司匹林。CURE 研究表明,当阿司匹林与氯吡格雷联用时,可放大氯吡格雷的抗血小板作用及抗动脉炎症反应作用。在国内外多个心血管疾病治疗指南中均建议与阿司匹林联用,而不是单独应用。

低分子肝素由普通肝素解聚而成,但是较普通肝素发挥作用时间更长,疗效更确切,更安全,目前临床广泛应用。低分子肝素通过较强的抗 Xa 因子活性具有较强的抗血栓和抗凝作用^[12];还有间接抑制体内血小板活化的作用^[13],从而增加缺血区的侧支循环建立及供血;作用时间长,应用后预防性抗血栓的作用能持续至 24 h 以上。已有研究证实,低分子肝素能有效降低 ACS 患者的病死率,使患者心绞痛发作次数明显减少,诱发发作的活动量增加以及缺血时的心率压力乘积增加^[14]。

冠心病的病理生理变化主要是动脉粥样硬化的同时,炎性细胞的破坏作用与平滑肌细胞的修复作用二者相互平衡的过程^[15]。他汀类药物能通过抑制 3-羟甲基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶而降低肝细胞中胆固醇含量发挥作用,因此对于 UAP 患者,无论血脂正常与否,口服他汀类药物已成为治疗方案中重要的一环。此外,有研究表明他汀类药物能同时降低患者血清中同型半胱氨酸的浓度,以减少血管内皮损伤、减缓血管功能的异常,减少患者动脉硬化发生率^[16]。再次,UAP 是一种炎症性疾病^[17],他汀类药物能够通过抑制黏附分子在白细胞和内皮细胞上的表达^[18-19]、减少氧自由基的形成、减少脂质的过氧化反应^[20-21]以及防止一些促炎因子的形成^[22-23],降低血清铁蛋白的水平,从而延缓动脉硬化的发展。多方面的作用机制使他汀类药物成为各指南中要求治疗冠心病的基础药物^[24],这也极大降低了各种心脑血管事件的发生率^[25]。氯吡格雷发挥其抗血小板作用前需首先经过肝脏细胞色素 P450 氧化的活化后才能与血小板表面的 ADP 受体结合,而大多数他汀类药物也都需要肝脏细胞色素 P450 的参与^[26-27],二者之间是否存在

竞争拮抗作用,曾经是人们关注的问题。2003 年, Wienbergen 等^[28]的研究发现,二者联合应用不但能显著降低 UAP 患者心脑血管事件的发生率和病死率,而且他汀类药物对于氯吡格雷的抗血小板作用无明显影响,这与本实验结果相符。

本研究治疗组与对照组治疗前后疗效比较,加用辛伐他汀、氯吡格雷及低分子肝素治疗后,患者心肌缺血的发作频率、发作程度明显降低,治疗药物消耗量明显减少,疗效明显,且安全可靠,减少了单独使用一种药物产生的不良反应,疗效确切,这也被国内其他研究结果^[29-30]所证实。因此,在其他常规治疗的基础上,应用氯吡格雷、辛伐他汀、低分子肝素,能有效的发挥抗凝、抗血小板、稳定斑块、防止斑块破裂、防止冠脉痉挛、改善血管内皮功能等作用,且其各个作用间能协同放大,值得推广。

参考文献

- [1] 丁文惠. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死的危险分层和处理[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6 (6): 430-432.
- [2] 中华心血管病杂志编委会心血管药物对策专题组. 心血管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26 (6): 405-413.
- [3] 段连强, 杨冬梅. 低分子肝素钙联合小剂量尿激酶治疗不稳定型心绞痛的疗效分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20 (3): 483-484.
- [4] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 265-267.
- [5] 严晓伟. 心血管热点聚焦[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 18-21.
- [6] 张辉, 赵旭兰, 王凤飞, 等. 氯吡格雷、低分子肝素与阿司匹林联用治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 临床荟萃, 2004, 19 (11): 609-611.
- [7] 高润霖, 吴宁, 胡大一, 等. 心血管病治疗指南和建议[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 1-9.
- [8] Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45 (9): 1392-1396.
- [9] 朱海燕, 沈洪. 欧洲心脏病学会指南 (五) 生活方式的建议[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16 (1): 63-64.
- [10] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)[J]. Lancet, 1996, 348 (9038): 1329-1339.
- [11] 顾晴, 陈纪林, 阮英茆, 等. 氯吡格雷对实验性动脉粥样硬化形成的影响[J]. 中国循环杂志, 2004, 19 (2): 145-148.
- [12] Li N, He S, Blombäck M, et al. Platelet activity, coagulation, and fibrinolysis during exercise in healthy males: effects of thrombin inhibition by argatroban and enoxaparin [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27 (2): 407-413.
- [13] 侯文广, 刘克强, 齐新, 等. 低分子肝素对急性冠脉综合征患者内源性抗纤溶系统及血小板活化的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (10): 636-637.
- [14] 张三强, 潘苗, 刘建庄. 低分子肝素和辛伐他汀联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2010, 26 (10): 1808-1809.
- [15] 梁燕敏, 靳瑾, 姜晓梅, 等. 阿托伐他汀对老年男性急性冠脉综合征患者血清铁蛋白水平的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (1): 39-41.
- [16] 戚国庆, 刘刚, 刘坤申. 高同型半胱氨酸与血栓形成性疾病[J]. 实用心脑血管病杂志, 2003, 11 (4): 250-252.
- [17] 姜霞, 田凤石. 急性冠状动脉综合征与巨噬细胞集落刺激因子关系的研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (3): 190-192.
- [18] Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? [J]. Eur Heart J, 2003, 24 (3): 225-248.
- [19] Kimura M, Kurose I, Russell J, et al. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17 (8): 1521-1526.
- [20] Wagner AH, Köhler T, Rückschloss U, et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (1): 61-69.
- [21] Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM, et al. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins [J]. Circulation, 2004, 110 (7): 856-861.
- [22] Corsini A, Raiteri M, Soma MR, et al. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors [J]. Am J Cardiol, 1995, 76 (2): 21A-28A.
- [23] 蔡久英, 翟桂兰, 高薇, 等. 前列地尔对急性冠状动脉综合征患者炎症反应指标的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16 (3): 157.
- [24] 李瑞杰. 冠心病调脂治疗新进展[J]. 临床荟萃, 2005, 20 (15): 844-845.
- [25] 赵广阳, 高山, 曲红玉, 等. 辛伐他汀、低分子肝素联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛疗效分析[J]. 中国医药科学, 2011, 1 (13): 104.
- [26] Poulsen TS, Vinholt P, Mickley H, et al. Existence of a clinically relevant interaction between clopidogrel and HMG-CoA reductase inhibitors? Re-evaluating the evidence [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2005, 96 (2): 103-110.
- [27] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45 (8): 1157-1164.
- [28] Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies [J]. Am J Cardiol, 2003, 92 (3): 285-288.
- [29] 陈铁虎, 黄宇清. 辛伐他汀与氯吡格雷联合治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 基层医学论坛, 2009, 13 (1): 36-37.
- [30] 曾明安, 贺琳, 马涛, 等. 辛伐他汀合并氯吡格雷对急性冠脉综合征患者血脂的影响分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6 (5): 124-125.

(收稿日期: 2014-02-10)

(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

- ① 天津红日药业: 血必净注射液 封二
- ② 天津生化制药: 琥珀珀可 插页
- ③ 珠海健帆: 血液灌流器 封三
- ④ 江苏新晨: 艾贝宁®盐酸右美托咪定注射液 封四