

## · 临床研究 ·

## 阿司匹林联合小剂量氯吡格雷治疗高龄老年不稳定型心绞痛的临床研究

李 波, 晏沐阳

(解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨阿司匹林联合小剂量氯吡格雷抗血小板治疗高龄老年不稳定型心绞痛(UA)患者的心血管事件发生率及安全性。方法 选择诊断明确的 UA 患者 120 例, 随机分为治疗组(60 例)和对照组(60 例), 对照组采用阿司匹林(0.1 g, 1 次/d)等冠心病二级预防药物治疗; 治疗组在以上治疗的基础上加用小剂量氯吡格雷(50 mg, 1 次/d), 观察用药 12 个月心血管事件发生率, 并评价其安全性。结果 与对照组比较, 治疗组能降低主要终点事件的发生率( $P < 0.05$ ), 而两组出血事件发生率无明显差别( $P > 0.05$ )。结论 阿司匹林联合小剂量氯吡格雷抗血小板治疗在高龄老年 UA 患者中的疗效肯定且安全。

【关键词】阿司匹林; 氯吡格雷; 药物治疗, 联合; 老年人; 不稳定型心绞痛

【中图分类号】R541

【文献标识码】A

【文章编号】1671-5403(2011)02-0143-03

## Aspirin combined with low dose clopidogrel for therapy of very old patients with unstable angina

LI Bo, YAN Muyang

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To study the cardiovascular event incidence in very old patients with unstable angina (UA) who received aspirin combined with low dose of clopidogrel, and to evaluate the safety of this protocol. Methods A total of 120 elderly UA patients aged over 75 years were randomized into treatment group and control group, with 60 cases in each group. All patients were treated with conventional therapy of standard dose of aspirin (0.1 g, qd), while patients in treatment group also received an extra dose of clopidogrel (75 mg, qd) administration. After 12 months of consecutive treatment, cardiovascular events incidence, bleeding incidence, and the safety of the treatment protocol were evaluated. Results The incidence of cardiovascular events in treatment group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference in the bleeding event incidence and hospital readmission rate caused by the cardiovascular disease between the two groups ( $P > 0.05$ ). Conclusion Aspirin in combination with low dose of clopidogrel shows better therapeutic effects and safety in very old patients with UA.

【Key words】aspirin; copidogrel; combination chemotherapies; aged; unstable angina

不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)作为非ST段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)的一个亚组, 是在不稳定的冠脉粥样硬化斑块的基础上形成血栓或血栓本身刺激血管痉挛所致管腔狭窄。有研究确定, 冠脉内通常形成的是一非闭塞性灰白色血栓<sup>[1]</sup>。血小板的激活在不稳定型心绞痛的发生中起着重要作用, 所以抗血小板的治疗显得尤为重要。目前阿司匹林与氯吡格雷是应用最广泛的口服抗血小板药物, 但针对高龄老年UA患者应用双联抗血小板药物治疗的系统研究资料仍较少, 尤其是考虑到高龄老年患者出血

的副作用。本试验选取此类患者接受阿司匹林与小剂量氯吡格雷抗血小板治疗的结果进行了对比研究。

## 1 对象与方法

## 1.1 对象

观察对象为 2008 年 12 月至 2009 年 3 月在解放军总医院老年心血管病研究所住院治疗的高龄(> 75 岁)老年 UA 患者 120 例, 平均年龄( $78.2 \pm 3.6$ )岁, 其中男 47 例, 女 73 例。入选标准: 符合 2007 年美国心脏病学院基金会/美国心脏病协会(ACC/AHA)非 ST 段抬高型急性冠脉综合征关于 UA 的诊断标准<sup>[2]</sup>。

患者本人及家属因经济或其他原因拒绝介入手术干预并自愿参加本试验的年龄大于 75 岁的缺血性心血管病患者,既往无消化道出血、溃疡史,无出血性脑卒中史,根据病史、全面体格检查以及实验室检查除外肝脏性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤以及有出血倾向者,并除外近期(2 周内)手术以及对实验药物过敏史者。经统计学分析,组间受试者实验前一般情况差别均无统计学意义(表 1)。

表 1 患者入院一般资料 (n=60)

特征	治疗组	对照组
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	78 $\pm$ 3	80 $\pm$ 4
男性[n(%)]	21(34.9)	26(43.4)
体质量指数	27 $\pm$ 7	27 $\pm$ 11
吸烟[n(%)]	22(36.7)	21(35)
高血压[n(%)]	45(75.0)	46(76.7)
糖尿病[n(%)]	22(36.7)	21(35.0)
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	117 $\pm$ 23	121 $\pm$ 14
TIMI危险评分 $\geq 5$ [n(%)]	12(20.0)	11(18.3)
D-二聚体(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.84 $\pm$ 0.17	0.81 $\pm$ 0.31
APTT( $\bar{x} \pm s$ )	35.27 $\pm$ 3.55	34.79 $\pm$ 4.43

注: TIMI: 心肌梗死溶栓评分; APTT: 部分活化凝血酶时间

## 1.2 研究方法

患者入院时随机分为治疗组及对照组,两组均在入院时开始给予阿司匹林肠溶缓释片(冀天成)0.1 g,口服,1 次/d,治疗组加用氯吡格雷(泰嘉)50 mg,口服,1 次/d,其他治疗方法包括他汀类降脂、降压等严格冠心病二级预防治疗措施。出院后两组服药方案不变,随访 12 个月,其中第 1, 3, 6 及 12 个月时定期嘱患者门诊复诊,不能来门诊复诊的电话随访,观察主要终点事件(心肌梗死、卒中和血管性死亡)、次要终点事件(因 UA、短暂性脑缺血发作或血管成型术住院事件数)和出血事件。其中出血分为严重出血和非严重出血,其中严重出血定义为致死性出血、颅内出血、心包出血伴心包压塞,出血导致的低血容量休克或严重的低血压,以及需要升压药物或手术治疗,血红蛋白水平下降 $\geq 0.5 \text{ g/L}$ 或至少需要输 4 个单位的红细胞。其他严重出血定义为导致有临床意义的残疾的出血,如眼内出血影响视力的。非严重出血定义为需医学干预但不符合严重出血标准的出血,如瘀斑、牙龈出血等。凝血检测通过我院临检科法国 Stago Diagnostica STA-R 型全自动血凝分析仪,活化部分凝血活酶时间(APTT)用比浊法检测, D-二聚体含量测定用免疫比浊法测定。

## 1.3 统计学处理

计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料采用率。分析软件采用 SPSS 13.0 进行。计量资料采用  $\chi^2$  检验和方差分析进行统计,计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组主要终点事件随访结果

两组患者均能完成规定随访内容,未出现失访情况。其中治疗组有 1 例、对照组 4 例患者均于入组后 6 个月内出现主要终点事件并死亡(表 2)。两组死亡患者入院一般资料无统计学差异。回顾其病史资料,入院 TIMI 危险评分  $> 5$  分,均合并糖尿病、高血压病多年,重要脏器功能较差,同时患者及家属拒绝进一步介入手术干预。

### 2.2 两组次要终点事件及出血事件随访结果

治疗组出现严重出血事件(黑便)1 例,经入院救治后好转,出院后加用质子泵抑制剂,严密监测未再出血。对照组未出现严重出血病例。治疗组出现 12 例非严重出血事件(牙龈出血 11 例,自发鼻出血 1 例),对照组有 7 例(牙龈出血),经对症处理后好转,严密观察后继续服药未再出血。两组出血事件发生率无统计学差异。治疗组反复出现心绞痛患者有 27 例,其中按照加拿大心血管病学会心绞痛分级大于 3 级者 10 例,而对照组分别为 34 例与 13 例。心绞痛发生率两组仍无统计学差异。治疗组有 19 例患者因病入院,而对照组有 22 例,组间无统计学差异。

表 2 12 个月主要终点事件 (n)

组别	主要终点事件	心血管原因死亡	卒中		心肌梗死	不详
			缺血性卒中	出血性卒中		
治疗组	4*	1	1	0	2	0
对照组	13	4	3	0	6	0

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$

## 3 讨论

高龄老年患者 UA 较正常人群有更高的发病率与死亡率,作为一个特殊的人群,常被排除在各类的相关临床试验之外,缺少专门针对此类患者的指南<sup>[3]</sup>。这类患者的脏器功能减退,对药物的耐受性差,易出现不良反应,同时该类人群心血管疾病的发病率高、心血管的合并症及危险因素比较多,临床用药情况复杂,所以高龄老年人的抗栓治疗的难度比较大。在抗血小板治疗中关于药物的预防获益与出血风险之间的权衡更应慎重,选择合适、安全、最有效的抗血小板药物种类和剂量不仅达到有效的抗血小板治疗目的,减少患者服药的不良反应和医疗费用,具有重要的临床意义。

目前,阿司匹林与氯吡格雷作为 UA 抗血小板

药物已被写入指南。著名的CURE试验证实阿司匹林治疗NSTE-ACS基础上加用氯吡格雷的获益,在9个月的随访里联合主要终点事件(死亡、心肌梗死、卒中)降低20%<sup>[4]</sup>。但2006年的CHARISMA试验结果显示:对于心血管事件高危患者(一级预防)和心血管疾病患者(二级预防),单纯阿司匹林治疗组疗效和氯吡格雷加阿司匹林组无显著性差异,但氯吡格雷组出血并发症发生率显著高于阿司匹林组<sup>[5]</sup>。但随后有人对其结果进行分析<sup>[6]</sup>,显示在CHARISMA试验中,对于那些已患心血管疾病症状明显的患者,阿司匹林联合氯吡格雷可减少12%的终点事件发生,提示在高危症状明显的人群中阿司匹林联合氯吡格雷治疗仍可能获益。最近有学者综合近年来有关阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板的长期获益与风险的资料,并进行荟萃分析得出,阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板可降低心血管事件的发生,但同时也增加了出血的风险,且只有在NSTE-ACS患者中受益大于风险<sup>[7]</sup>。

本研究正是通过观察阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗高龄老年UA患者,通过12个月的长期随访,治疗组主要终点事件(死亡、心肌梗死、卒中)发生稍低于对照组,有统计学意义( $P = 0.04$ ),但治疗组心绞痛发生率与对照组未见有统计学差别( $P = 0.27$ ),而出血事件治疗组稍高于对照组,但两组差异未达到统计学意义( $OR = 2.09$ , 95%CI 0.78~5.6,  $P = 0.22$ )。与CHARISMA试验所得出的结果相比,本试验中两组主要终点事件在治疗组中有下降,具有统计学意义。考虑与本试验所选研究对象有关,本试验研究对象为门诊收入院的高龄老年患者,病史较长,入院时绝大多数症状明显,合并各种心血管危险因素较多,其中TIMI危险评分 $\geq 5$ 的患者近20%,因此治疗组显示出较低的主要终点事件发生率。

本研究考虑到研究对象为高龄患者的特点,故选取氯吡格雷50mg为长期服用剂量,较常规服用剂量偏小,随访结果显示安全终点事件(出血事件)治疗组未见明显增加,因此,阿司匹林联合小剂量氯吡格雷的双联抗血小板在治疗高龄老年UA上是安全的。此外,两组因病再入院率及心绞痛发生率未见明显差异,提示加用小剂量氯吡格雷抗血小板

对此类患者胸痛症状控制上并无优势。

总之,通过本研究可以发现在无出血风险的高龄老年UA患者应用阿司匹林加小剂量氯吡格雷双联抗血小板可以获益,但两者差别处于统计学边缘状态,待更大样本的研究观察,但可以说明应用阿司匹林加小剂量氯吡格雷抗血小板在本试验所观察的人群是安全的。但本试验随访主要依靠电话随访,绝大多数患者无法来门诊复查,故安全终点(出血事件)判断上稍有粗略,不能排除部分患者大便潜血或尿红细胞异常,不能排除低估出血事件发生的可能。另本试验随访期较短,以上结果仍需要更长时间、更大样本的随访结果进一步验证。

#### 【参考文献】

- [1] Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18(3): 801-808.
- [2] Jeffrey L, Anderson, Cynthia D, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction-executive summary[J]. JACC, 2007, 50(7): 652-726.
- [3] Falconnet C, Carballo S, Roffi M, *et al.* Acute coronary syndrome: guidelines and geriatrics specificity[J]. Rev Med Suisse, 2009, 5(204): 1137-1147.
- [4] Fox KA, Mehta SR, Peters R, *et al.* Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial[J]. Circulation, 2004, 110(10): 1202-1208.
- [5] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1706-1717.
- [6] Alberts MJ. CHARISMA revisited: is the glass half full or just empty[J]?. Int J Stroke, 2008, 3(1): 16-19.
- [7] Squizzato A, Keller T, Romualdi E, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (1): CD005158.