文章编号:1000-5404(2008)05-0435-04

论著

150 mg高维持量氯吡格雷提高急性冠脉综合征患者药物洗脱支架植入术后的长期疗效

韩雅玲,徐 凯,李 毅,王守力,荆全民,马颖艳,王祖禄,王冬梅,栾 波 (沈阳军区总医院全军心血管病研究所心内科,沈阳 110016)

摘 要:目的 评价氯吡格雷600 mg负荷量后予150 mg维持量治疗对植入药物洗脱支架(drug eluting stents, DES)的急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者的长期疗效及安全性。**方法** 2004年12月到2005年12月前瞻性入选608名成功行DES植入术的ACS患者。所有患者于术前顿服600 mg负荷量氯吡格雷,术后在服用阿司匹林基础上随机接受每日75 mg(n=307)或150 mg(n=301)维持量的氯吡格雷治疗30 d,30 d后所有患者接受每日75 mg的氯吡格雷治疗直至术后1年。主要终点包括全因死亡、致死或非致死性心肌梗死(myocardial infarction, MI)以及靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)。次级终点包括严重及轻微出血事件。**结果** 平均随访时间为18个月。150 mg组MI及再次血运重建发生率均显著低于75 mg组(P<0.05)。包括死亡、MI及TVR的主要终点发生率三联组亦显著低于两联组(13% 比20.2%,绝对风险降低7.2%,P=0.017)。两组全因病死率无明显差异(2.7% 比4.2%,P=0.375)。两组间严重出血(2.3% 比1.6%,P=0.574)、轻微出血(9.0% 比6.8%,P=0.368)和输血(2.0% 比1.3%,P=0.542)的风险无差异。**结论** 在600 mg负荷量治疗后再给予150 mg高维持量氯吡格雷可降低ACS行DES植入术的患者术后长期发生不良事件的风险,并且不增加出血事件的发生。

关键词:血管成形术,经皮,经腔;氯吡格雷;维持量
中图法分类号:R543.305;R654.3;R973.2 **文献标识码:**A

A 150 mg high maintenance dose of clopidogrel improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing drug-eluting stent implantation

HAN Ya-ling, XU Kai, LI Yi, WANG Shou-li, JING Quan-min, MA Ying-yan, WANG Zu-lu, WANG Dong-mei, LUAN Bo (Department of Cardiology, Shenyang General Hospital of Shenyang Command, Shenyang110016, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of a 600 mg loading dose of clopidogrel followed by 150 mg as maintenance dose in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing drug-eluting stent (DES) implantation. **Methods** Totally 608 consecutive ACS patients undergoing DES implantation were enrolled in our hospital from December 2004 to December 2005. A 600 mg loading dose was administered before percutaneous coronary intervention (PCI), and then the patients were randomized to receive clopidogrel 75 mg (n=307) or 150 mg (n=301) per day for 30 d in addition to 300 mg aspirin daily. From 30 d to 12 months after the operation, all patients received 75 mg/d clopidogrel and were followed up for a mean period of 18 months. **Results** The ratios of fatal or non-fatal myocardial infarction (MI) and target vessel revascularization (TVR) were significantly lower in the 150 mg group than in the 75 mg group (3.7% *vs* 8.1%, P=0.025; 9% *vs* 14.7%, P=0.033). So the overall incidence of primary end point including death, MI and TVR was obviously lower in the 150 mg group than in the 75 mg group (13% *vs* 20.2%, absolute risk reduction 7.2%, P=0.017). There was no significant difference in the incidence of all-cause death between 2 groups (2.7% *vs* 4.2%, P=0.375). While for secondary end points such as major and minor bleeding events, no significant difference was seen between 2 groups (2.3% *vs* 1.6%, P=0.574; 9.0% *vs* 6.8%, P=0.368). So was the

作者简介:韩雅玲,女,湖北省武汉市人,博士,主任医师,教授,主要从事冠心病介入治疗及危重冠心病临床救治方面的研究,发表论文150余篇。电话:(024)23922184,E-mail:hanyal@mail.sy.ln.cn

收稿日期:2007-10-17 修回日期:2008-01-04

need for blood transfusions (2.0% *vs* 1.3%, $P=0.542$). Conclusion A high clopidogrel maintenance dose of 150 mg daily for the first month after PCI procedure following a 600 mg loading dose reduces the risk of adverse events in patients with ACS undergoing DES implantation and appears to be safe.

Key words: percutaneous transluminal coronary angioplasty; clopidogrel; maintenance dose

氯吡格雷和阿司匹林两联抗血小板治疗是当前经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)围术期和术后辅助药物治疗的基石。PCI-CURE、CREDO等多中心随机对照研究结果表明,接受冠状动脉支架治疗的患者在阿司匹林基础上加用氯吡格雷75 mg/d,可显著降低术后早期及晚期缺血事件。但8%~10%的患者在接受常规剂量的两联抗血小板治疗后仍会发生缺血事件[1,2]。近年报道在PCI术前予600 mg氯吡格雷负荷量与常规300 mg剂量相比,可产生更好的抗血小板效果,并且改善植入支架的急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者的短期临床结果[3,4],但氯吡格雷高维持剂量的近、远期疗效及安全性少见报道。本研究采用前瞻、随机对照方法,评价600 mg负荷量加上150 mg每日维持量氯吡格雷在行药物洗脱支架(drug eluting stents, DES)植入的ACS患者中的长期疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2004年12月到2005年12月,共入选在我院以ACS入院并成功接受首次DES植入术的患者608例。入选标准为:诊断为ACS,计划接受600 mg负荷量氯吡格雷(波立维,赛诺菲-安万特,法国)治疗,年龄在18岁以上,自身冠状动脉中至少一处狭窄需要接受PCI治疗并适合植入DES。排除标准包括出血素质,心功能Ⅳ级,3个月内接受过PCI或冠状动脉搭桥术(coronary artery bypass grafting, CABG),氯吡格雷或阿司匹林禁忌,白细胞计数小于4×10^9/L或血小板计数小于100×10^9/L,肌酐清除率小于25 ml/min,活动性肝病以及在PCI术前使用过血小板糖蛋白ⅡbⅢa受体拮抗剂。

1.2 PCI技术

植入DES支架常规:每例患者仅允许植入一种类型的DES,其中接受雷帕霉素洗脱支架治疗者250例,接受紫杉醇洗脱支架治疗者358例。所有患者在入院时接受600 mg氯吡格雷负荷量及300 mg阿司匹林预治疗,入院后48 h内行PCI术。术中在插入动脉鞘管后给予肝素100 U/kg,如有必要,可再追加5 000 U,以维持激活凝血酶原时间大于250 s。

1.3 PCI术后抗血小板及其他药物治疗方案

所有入选患者在PCI术后按研究方案随机接受每日75 mg或150 mg维持量氯吡格雷,以及100 mg阿司匹林治疗,持续到术后1个月。此后所有患者接受每日75 mg氯吡格雷直到DES植入术后12个月。研究期间所有患者的饮食习惯、生活方式以及伴随疾病的治疗均不变。高血压患者的血压在药物治疗后控制于≤140/90 mmHg。糖尿病的治疗参照AHA/ACC指南,糖化血红蛋白(HbA1c)控制在7%以内。

1.4 终点及随访

所有患者在首次PCI手术后6及12个月接受随访,此后每年随访1次,直到2006年12月。主要终点包括全因死亡、致死及非致死心肌梗死(myocardial infarction, MI)以及靶血管血运重建[target vessel revascularization, TVR,包括PCI及冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass graft, CABG)]。次要终点包括严重及轻微出血事件、严重血小板减少($<20\times10^3/\mu$l)以及输血。MI的诊断参照心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)试验标准:①在≥2个连续胸前导联或≥2个肢体导联中新出现的异常Q波(大于30 ms,0.1 mV),而不是前次MI的演变;② 肌酸激酶同工酶CK-MB水平升高至正常上限的3倍以上,如果PCI前CK-MB(或总CK)水平高于正常上限,则必须较PCI前水平升高至少50%,并且CK-MB(或总KC)水平在本次MI发生前已有降低;③对随机分组前即有CK-MB升高且无降低趋势的患者,须有与MI相符的复发性心绞痛或新出现心电图改变,伴随CK-MB高于峰值50%,或接受CABG的患者CK-MB水平高于正常上限10倍。次要终点为严重及轻微出血,其定义参照TIMI试验标准。严重出血定义为颅内出血或临床有明显迹象的出血且血红蛋白减少超过50 g/L。颅内出血的诊断要求头部CT或MRI证实。轻微出血定义为明显的出血征象且血红蛋白水平减少30~50 g/L,或出血部位不明确但血红蛋白降低40 g/L以上。

1.5 统计学分析

计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,计量资料采用t检验;计数资料采用χ^2检验或Fisher确切概率值法进行统计学处理。无事件存活率采用Kaplan-Meier方法估计,并行Log rank检验。采用二项分布计算各主要指标的风险比(*OR*)和95%可信区间(95% *CI*)。对预先设定的糖尿病、多支病变、ST段抬高心肌梗死亚组行多因素回归分析。

2 结果

2.1 临床及造影基线资料

2004年12月至2005年12月间,共入选608例成功植入DES的患者,其中301例于术后接受高维持剂量氯吡格雷治疗,307例接受常规维持剂量氯吡格雷治疗。两组临床基线资料包括年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、LVEF等均无明显差异,接受其他心血管药物治疗如β受体阻滞剂、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂等的比例亦无差异(表1)。两组基线造影及PCI手术特征具有可比性(表2)。

表 1　临床基线特征

特征	150 mg(n=301)	75 mg(n=307)	P 值
年龄(岁)	62.6±9.3	64.0±9.6	0.059
男性[n(%)]	234(77.7)	225(73.3)	0.221
高血压[n(%)]	156(51.8)	167(54.4)	0.569
糖尿病[n(%)]	96(31.9)	104(33.9)	0.606
吸烟[n(%)]	112(37.2)	134(43.6)	0.117
高脂血症[n(%)]	165(54.8)	158(51.5)	0.417
既往 ACS[n(%)]	123(40.9)	116(37.8)	0.456
冠心病家族史[n(%)]	124(41.2)	103(33.6)	0.054
药物治疗[n(%)]			
他汀类	156(51.8)	150(48.9)	0.467
β 受体阻滞剂	142(47.2)	133(43.3)	0.370
利尿剂	57(18.9)	49(16.0)	0.339
ACEI	68(22.6)	81(26.4)	0.300
LMWH	241(81.1)	232(75.6)	0.205
LVEF(%)	55.38±7.22	56.31±5.43	0.070
肌酐(μmol/L)	93.44±19.60	90.82±16.91	0.077

ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂；LMWH：低分子肝素；LVEF：左室射血分数

表 2　基线造影及 PCI 手术特征

参数	150 mg(n=301)	75 mg(n=307)	P 值
ST 段抬高心肌梗死[n(%)]	60(19.9)	75(24.4)	0.205
支架总长度(mm)	23.9±4.8	23.1±6.5	0.066
靶血管位置[n(%)]			0.722
左主干	21(7.0)	24(7.8)	
左前降支	149(49.5)	150(48.9)	
左回旋支	69(22.9)	61(19.9)	
右冠状动脉	47(15.6)	54(17.6)	
对角支	13(4.3)	15(4.9)	
静脉桥血管	2(0.7)	3(1.0)	
重叠支架[n(%)]	21(7.0)	27(8.8)	0.248
人均植入支架数(枚)	1.97±0.42	2.01±0.35	0.241
平均支架直径(mm)	2.50±0.27	2.48±0.22	0.382
支架类型[n(%)]			0.188
雷帕霉素洗脱	132(43.9)	118(38.4)	
紫杉醇洗脱	169(56.1)	189(61.6)	
病变特征[n(%)]			
多支病变	176(58.5)	161(52.4)	0.142
≥3 枚支架植入	56(18.6)	42(13.7)	0.122
参考血管直径≤2.75 mm	79(26.2)	66(21.5)	0.183
口部病变	42(14.0)	34(11.1)	0.327

2.2　30 d 临床结果

两组 30 d 主要和次要终点发生率均无显著性差异，但 150 mg 组主要终点发生率有降低趋势，150 mg 组和 75 mg 组分别有 6 例(2%)和 12 例(3.9%)发生主要终点事件(P=0.164)，两组 MI [3(1%)比 5(1.6%)，P=0.494]、全因死亡[1(0.3%)比 2(0.7%)，P=0.547] 及 TVR [3(1%)比 7(2.3%)，P=0.213]发生率均无显著差别。150 mg 组与 75 mg 组 30 d 主要出血[1/301(0.3%)比 0/307(0%)，P=0.495]及轻微出血事件发生率[2/301(0.7%)比 1/307(0.3%)，P=0.621]亦无显著差别。

2.3　长期临床结果

全部患者随访 12～24 个月，平均 18 个月，临床随访率 100%。150 mg 组共 39 例(13.0%)患者发生主要终点事件，75 mg为 62 例(20.2%)，150 mg 组主要终点事件绝对风险较 75 mg组降低 7.2%，相对风险下降 35.6% (P=0.017)。150 mg组 MI[11(3.7%) 比 25(8.1%)，P=0.040] 及 TVR [27(9.0%)比 45(14.7%)，P=0.030] 发生率亦显著低于 75 mg 组，但两组全因病死率[8(2.7%) 比 13 (4.2%)，P=0.375] 无差别。Kaplan-Meier 分析显示平均随访 18 个月时两组累计无事件生存率有显著性差异(Log rank，P=0.013 8)，见图 1。

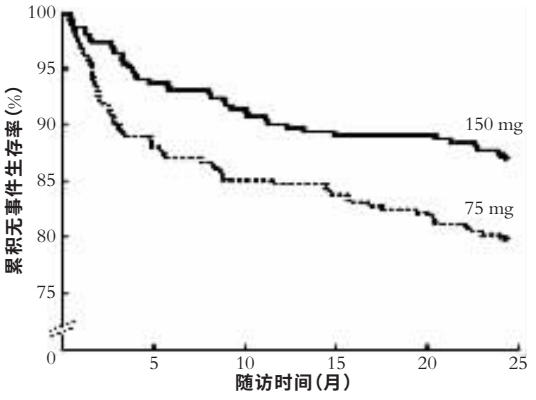


图 1　无事件存活率 Kaplan-Meier 曲线

对预先定义的高危亚组包括糖尿病、多支病变及 ST 段抬高 MI 患者进行分析，发现接受 150 mg 维持量氯吡格雷治疗者其主要终点事件发生率显著低于接受 75 mg 维持量治疗者。而不存在上述高危因素的患者，接受 150 mg 或 75 mg 维持量氯吡格雷治疗后其主要终点事件发生率无显著差别，见图 2。

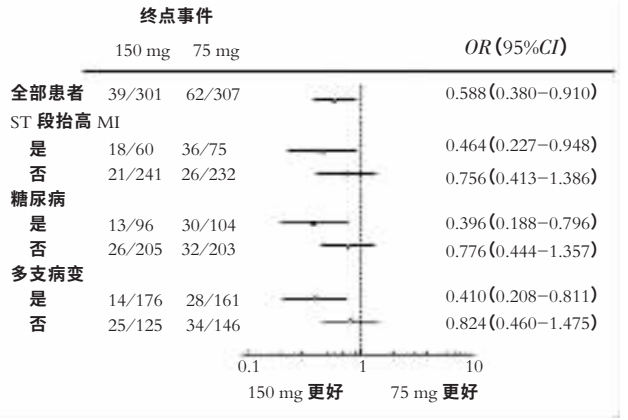


图 2　主要终点事件亚组分析结果

2.4　次要终点

平均 18 个月随访时，两组总的出血事件发生率无显著差异。150 mg 组与 75 mg 组主要出血事件发生率分别为 2.3%和 1.6% (P=0.574)，轻微出血发生率分别为 9.0% 和 6.8% (P=0.368)。因出血并发症需输血治疗者在 150 mg 组和 75 mg 组分别为 6 例(2.0%)和 4 例(1.3%) (P=0.542)。两组严重血小板减少症分别发生 2 例(0.7%)和 1 例(0.1%)，差异无统计学意义(P=0.621)。

3　讨论

在健康志愿者中进行的药效学研究结果表明，75 mg 氯吡格雷维持量能获得与噻氯匹啶(250 mg，2 次/d)相同的血小板抑制作用[5]，因此 75 mg 作为常

规氯吡格雷维持量一直延用至今。近年研究表明,人群中存在对氯吡格雷治疗反应性的差异,疾病状态、伍用其他经肝细胞色素 P450 3A4 代谢的药物、药物剂量不足或依从性差、遗传因素等均可造成患者对氯吡格雷治疗不敏感,即所谓的氯吡格雷抵抗[6]。在 ACS 患者中,氯吡格雷抵抗的比例可高达 25% ~40%,且与临床缺血事件发生率增高有关[7]。因此,有必要探讨增加氯吡格雷维持剂量在临床实际工作中,尤其是应用于 ACS 患者的有效性和安全性。

近期研究结果表明,采用 150 mg 氯吡格雷维持量治疗 1 个月对血小板功能的抑制作用明显强于接受 75 mg 维持量治疗者[8]。美国心脏学会/心脏协会(ACC/AHA)在 2005 年发表的 PCI 指南中指出,对发生血栓可能导致致死性后果的患者,如左主干、单支开放冠状动脉病变等,可在测定血小板功能的基础上酌情使用 150 mg 氯吡格雷维持量[9],但目前对此观点尚无充分的临床证据支持。本研究采用随机对照方法对比 150 mg 与 75 mg 氯吡格雷维持量长期疗效的临床研究,入选对象均为成功行 DES 植入的 ACS 患者,平均 18 个月的随访结果表明 150 mg 维持剂量氯吡格雷治疗 30 d 可显著降低术后长期 MACE 发生率,这与上述研究推论一致,提示可通过提高氯吡格雷维持量进一步抑制血小板功能,进而减少临床缺血事件的发生率。此外,针对高危因素如糖尿病、多支病变、ST 段抬高 MI 进行的亚组分析表明,这些高危 ACS 患者可从高维持量氯吡格雷治疗中获益,而低危 ACS 患者获益不明显。

本研究术后 30 d 的临床结果无统计学差异,但可看出 150 mg 组主要终点事件发生率有降低趋势。支架术后早期主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE)主要与急性/亚急性血栓发生率有关,但由于两联抗血小板治疗的广泛应用,早期支架内血栓发生率已降低至 1% 以下,因此,本研究的样本量可能不足以证实 150 mg 氯吡格雷负荷量的近期益处。Kaplan Meier 分析表明,两组生存曲线在术后 1 ~2 个月时即开始分离,在平均随访 18 个月时差异有统计学显著意义,提示早期高维持量氯吡格雷治疗的有益影响呈滞后性。既往研究表明,PCI 造成的血管局部损伤在早期即出现血小板活化、血栓形成、炎症介质激活等一系列反应,均可促进再狭窄发生。已有研究表明,氯吡格雷除抗血小板作用外,还可抑制炎症反应和平滑肌增生,从而在早期影响再狭窄发生的早期关键环节[10]。本研究中 150 mg 组 TVR 显著低于 75 mg 组,因此推测早期高维持量氯吡格雷治疗可能部分通过影响再狭窄进程的机制而提高长期疗效,但此结论还需基础研究进一步证实。

强化的抗血小板治疗能否引起出血并发症增高是临床需要考虑的重要问题之一。CURE 研究表明,阿司匹林与氯吡格雷联用时,阿司匹林剂量的增大可导致出血事件发生率增高,但高维持量氯吡格雷治疗是否会增加出血风险尚待研究。本研究结果表明,接受 150 mg 维持量治疗者无论 30 d 还是长期出血事件发生率均与 75 mg 组患者相近,初步证实了其安全性。

本研究结果提示高维持量氯吡格雷治疗在 ACS 中的临床应用具有可行性,但其对非 ACS 或低危 ACS 患者是否有益还有待证实。本研究的局限性在于样本量不大,未能证实高维持量氯吡格雷治疗的近期有效性。此外,还需进行相应的血小板功能检测进一步证实高维持量氯吡格雷治疗临床获益的机制。

参考文献:

[1] Mehta S R, Yusuf S, Peters R J, *et al*. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. Lancet, 2001, 358(9281): 527 - 533.

[2] Steinhubl S R, Berger P B, Mann J T 3rd, *et al*. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 288: 2411 - 2420.

[3] 韩雅玲,王守力,李 毅,等. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉支架术前高负荷量氯吡格雷预治疗近期疗效 [J]. 中国介入心脏病杂志, 2005, 13(1): 9 - 12.

[4] Zidar F J, Moliterno D J, Bhatt D L, *et al*. High-dose clopidogrel loading rapidly reduces both platelet inflammatory marker expression and aggregation (abstr) [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(Suppl): 64A.

[5] Kastrati A, von-Beckerath N, Joost A, *et al*. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy [J]. Circulation, 2004, 110(14): 1916 - 1919.

[6] Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, *et al*. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance [J]. Thromb Haemost, 2007, 97(3): 385 - 393.

[7] von-Beckerath N, Kastrati A, Wieczorek A, *et al*. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days [J]. Eur Heart J, 2007, 28(15): 1814 - 1819.

[8] Angiolillo D J, Shoemaker S B, Desai B, *et al*. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study [J]. Circulation, 2007, 115(6): 708 - 716.

[9] Bennett M R, OSullivan M. Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy [J]. Pharmacol Ther, 2001, 91(2): 149 - 166.

[10] Yip H K, Chang L T, Sun C K, *et al*. Impact of clopidogrel on suppression of circulating levels of soluble CD40 ligand in patients with unstable angina undergoing coronary stenting [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(2): 192 - 194.

(编辑 邓强庭)