

## 急性冠脉综合征患者服用氯吡格雷临床预后分析

敖强国, 张丽萍, 李健, 王磊, 盛莉

**[摘要]** 目的 对比分析急性冠脉综合征(ACS)患者采用不同抗血小板治疗方案对临床预后的影响。方法 回顾性分析 338 例 ACS 患者,其中 93 例患者在出院时单用阿司匹林(阿司匹林组);245 例患者在出院时联合应用阿司匹林和氯吡格雷,其中 127 例患者 6~12 月后停用氯吡格雷(二联 1 年组),其余 118 例患者继续长期联合服用氯吡格雷和阿司匹林(二联 2 年组)。平均随访 24 个月,观察各组出院后 1 年、2 年时一级终点(心血管性死亡、非致死性心肌梗死及卒中)和出血(主要出血、次要出血、轻微出血)的发生率。同时对各组临床资料,首次治疗前、1 年时及 2 年时血小板、血脂指标进行比较。结果 出院后 1 年时和 2 年时,与阿司匹林组比较,二联 1 年组和二联 2 年组患者心血管死亡率和一级联合终点降低(均  $P < 0.05$ ),非致死性心肌梗死和卒中的发生率无显著性差异( $P > 0.05$ )。二联 1 年组与二联 2 年组比较,心血管死亡、非致死性心肌梗死、卒中发生率和联合终点均无显著性差异( $P > 0.05$ )。主要出血、次要出血、轻微出血,各组间比较无显著性差别( $P > 0.05$ )。结论 长期联合阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗有进一步降低 ACS 患者 2 年时心血管死亡率趋势,不增加严重出血风险。

**[关键词]** 急性冠脉综合征;氯吡格雷;血小板

**Outcomes of Clopidogrel for Patients with Acute Coronary Syndrome** AO Qiang-guo, ZHANG Li-ping, LI Jian, et al. Department of Geriatric Nephrology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**Abstract:** **Objective** To compare the effects of different antiplatelet therapy on outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 338 hospitalized patients with ACS were enrolled. They were assigned to three groups: group 1, aspirin alone after discharge,  $n=93$ ; group 2, dual antiplatelet treatment of aspirin and clopidogrel after discharge for 6~12 months, then aspirin,  $n=127$ ; and group 3, dual antiplatelet treatment of aspirin and clopidogrel after discharge for 2 years,  $n=118$ . All the patients were followed up for 2 years. The clinical data (basic clinical data, platelet count and serum lipids indeices), primary end point (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and stroke) and hemorrhagic events (major hemorrhage, moderate hemorrhage and minor hemorrhage) within 1 and 2 years were analyzed. **Results** During 1 and 2 years, compared with group 1, the incidence of cardiovascular death and all primary end points of groups 2 and 3 decreased significantly ( $P < 0.05$ ), but the nonfatal myocardial infarction and stroke did not ( $P > 0.05$ ). The difference was not statistically significant between groups 2 and 3 in all the end points ( $P > 0.05$ ). The difference of hemorrhagic events was not statistically significant among the 3 groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Dual antiplatelet treatment of clopidogrel plus aspirin for 2 years may decrease the mortality of cardiovascular disease while the incidence of severe hemorrhage doesn't increase.

**Key words:** acute coronary syndrome; clopidogrel; platelet

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2009)01-0076-03

**[本文著录格式]** 敖强国,张丽萍,李健,等.急性冠脉综合征患者服用氯吡格雷临床预后分析[J].中国康复理论与实践,2009,15(1):76—78.

氯吡格雷作为继阿司匹林后另一类抗血小板聚集药物,在降低急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病率和病死率上起到确切的作用。目前临床氯吡格雷使用疗程一般控制在 12 个月以内,然而部分学者提出更长期( $>12$  个月)的使用氯吡格雷可能使 ACS 患者进一步获益。本研究通过回顾性分析比较采用不同抗血小板治疗方案的 ACS 患者远期预后,旨在为临床抗血小板治疗方案的选择提供依据。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 2005 年 6 月~2006 年 6 月在解放军总医院住院治疗确诊的 ACS 患者 338 例,入选患者诊断均符合 ACC/AHA 2002“不稳定性心绞痛及非 ST

段抬高性心肌梗死诊断和治疗指南”和 2004 年“ST 段抬高性心肌梗死诊断和治疗指南”<sup>[1-2]</sup>。其中不稳定性心绞痛 125 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 115 例,ST 段抬高型心肌梗死 98 例。根据实际执行的治疗方案,首次治疗后单用阿司匹林者划为阿司匹林组( $n=93$ ),首次治疗后联合氯吡格雷和阿司匹林治疗 6~12 个月,在 1 年内停用氯吡格雷,继续阿司匹林治疗者为二联 1 年组( $n=127$ );首次治疗后持续联合氯吡格雷和阿司匹林治疗者为二联 2 年组( $n=118$ )。3 组患者的临床基本情况和冠心病危险因素均无显著性统计学差异(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

**1.2 方法** 根据患者存档的门诊和住院病案资料,收集患者就医时基本资料、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟、陈旧性心肌梗死史、卒中史、冠心病家族史等相关临床资料。同时收集治疗前、1 年时和 2 年时患者血小板(PLT)计数和血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白

(LDL)]等辅助检查结果,以及 1 年时、2 年时一级终点(心血管性死亡、非致死性心肌梗死及卒中)和出血(主要出血、次要出血、轻微出血)等相关资料。出血事件定义根据 TIMI 试验标准分为主要出血(颅内出血

或显著出血征象伴有血红蛋白下降>50 g/L)、次要出血(临床明显出血征象且血红蛋白下降 30~50 g/L)和轻微出血(临床明显出血征象且血红蛋白下降<30 g/L)<sup>[3]</sup>。

表 1 3 组患者临床基线特征[例(%)]

组别	例数	年龄	男性	高血压	糖尿病	高胆固醇血症	吸烟	心肌梗死史	卒中史	冠心病家族史
阿司匹林组	93	72.5±8.3	63(67.74)	58(62.37)	21(22.50)	43(46.24)	36(38.71)	9(9.68)	6(6.45)	35(37.63)
二联 1 年组	127	74.4±7.6	89(70.08)	76(59.84)	25(19.69)	64(50.39)	45(35.43)	13(10.23)	8(6.30)	49(38.58)
二联 2 年组	118	75.7±9.5	76(64.41)	71(60.17)	23(19.49)	67(56.78)	37(31.36)	14(11.86)	8(6.78)	42(35.60)

1.3 统计学方法 应用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较用  $t$  检验,多组间比较用  $F$  检验;计数资料以百分数表示,采用  $\chi^2$  检验。显著性水平  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一级终点 1 年时,阿司匹林组心血管死亡率较二联 1 年组及二联 2 年组增加(均  $P<0.05$ ),非致死性心肌梗死和卒中的发生率相似;心血管死亡、非致死性心肌梗死、卒中联合终点增加(均  $P<0.05$ )。2 年时,阿司匹林组心血管死亡率较二联 1 年组及二联 2 年组增加(均  $P<0.05$ ),非致死性心肌梗死和卒中发生率无显著性差异;联合终点增加(均  $P<0.05$ )。1 年时及 2 年时,二联 1 年组与二联 2 年组比较,心血管死亡、非致死性心肌梗死、卒中及联合终点的发生率无显著性差异。详见表 2。

表 2 3 组患者一级终点比较[例(%)]

组别	时间	心血管死亡	非致死性心肌梗死	卒中	联合终点
阿司匹林组	1 年	9(9.68)	2(2.15)	2(2.15)	13(13.98)
(n=93)	2 年	14(15.10)	6(6.45)	5(5.38)	25(26.88)
二联 1 年组	1 年	3(2.36) <sup>a</sup>	2(1.57)	1(0.79)	6(4.72) <sup>a</sup>
(n=127)	2 年	8(6.30) <sup>a</sup>	5(3.94)	4(3.15)	17(13.39) <sup>a</sup>
二联 2 年组	1 年	3(2.54) <sup>a</sup>	2(1.69)	1(0.85)	6(5.08) <sup>a</sup>
(n=118)	2 年	7(5.93) <sup>a</sup>	4(3.39)	3(2.54)	14(11.86) <sup>a</sup>

注:a:与相同时间点阿司匹林组比较, $P<0.05$ 。

2.2 出血事件 二联 1 年组和二联 2 年组出血的发生率较阿司匹林组有增高趋势,但无显著性差异。详见表 3。

表 3 3 组患者出血事件比较[例(%)]

组别	时间	主要出血	次要出血	轻微出血
阿司匹林组	1 年	1(1.08)	2(2.15)	4(4.30)
(n=93)	2 年	1(1.08)	4(4.30)	8(8.60)
二联 1 年组	1 年	2(1.57)	3(2.36)	9(7.09)
(n=127)	2 年	3(2.36)	5(3.94)	13(10.24)
二联 2 年组	1 年	1(0.85)	3(2.54)	9(7.63)
(n=118)	2 年	4(3.39)	6(5.08)	16(13.56)

2.3 实验室检查 3 组患者血小板计数各时间点组间比较均无显著性差异。3 组患者确诊 ACS 后,均接受正规的血脂调控治疗,1 年和 2 年时血脂与发病前比较,TC、TG、LDL 明显下降,HDL 明显上升(均  $P<0.01$ );1 年与 2 年时血脂水平无显著性差异。同一时

间点,各组间比较无显著性差异。详见表 4。

表 4 3 组患者部分实验室检查结果比较 (mmol/L)

组别	时间	TC	TG	HDL	LDL	PLT( $10^9/L$ )
阿司匹林组	治疗前	4.70±0.89	2.17±0.93	1.04±0.22	2.79±0.58	159±29
(n=93)	1 年	3.43±0.66 <sup>a</sup>	1.81±0.78 <sup>a</sup>	1.14±0.29 <sup>a</sup>	1.83±0.47 <sup>a</sup>	155±28
	2 年	3.41±0.55 <sup>a</sup>	1.68±0.69 <sup>a</sup>	1.16±0.25 <sup>a</sup>	1.80±0.44 <sup>a</sup>	154±26
二联 1 年组	治疗前	4.62±0.87	2.11±0.95	1.04±0.22	2.81±0.59	162±30
(n=127)	1 年	3.40±0.66 <sup>a</sup>	1.73±0.78 <sup>a</sup>	1.12±0.28 <sup>a</sup>	1.85±0.48 <sup>a</sup>	158±29
	2 年	3.43±0.55 <sup>a</sup>	1.61±0.67 <sup>a</sup>	1.13±0.20 <sup>a</sup>	1.82±0.47 <sup>a</sup>	156±28
二联 2 年组	治疗前	4.70±0.91	2.10±0.94	1.04±0.24	2.71±0.60	161±29
(n=118)	1 年	3.42±0.67 <sup>a</sup>	1.76±0.80 <sup>a</sup>	1.13±0.30 <sup>a</sup>	1.84±0.50 <sup>a</sup>	158±28
	2 年	3.43±0.55 <sup>a</sup>	1.64±0.70 <sup>a</sup>	1.16±0.26 <sup>a</sup>	1.78±0.48 <sup>a</sup>	159±27

注:a:与治疗前比较, $P<0.01$ 。

3 讨论

血小板在冠状动脉粥样硬化斑块破裂的基础上聚集,导致血栓形成,完全或不完全堵塞冠状动脉在 ACS 发病中起着关键性作用。近年来,通过抗血小板治疗减少 ACS 临床事件的重要性受到广泛关注。氯吡格雷作为继阿司匹林后的另一类抗血小板制剂,已经被广泛应用于急性冠脉综合征和 PCI 术后治疗<sup>[4]</sup>。CURE 和 CREDO<sup>[5]</sup> 等大规模随机临床试验结果显示,在阿司匹林抗血小板治疗的基础上加用氯吡格雷可以显著减少 ACS 及 PCI 术后心、脑血管缺血事件的发生率。然而,考虑氯吡格雷合用阿司匹林二联治疗方案可能带来的出血风险,以及基于药物经济学的考虑,氯吡格雷的使用疗程一般控制在 1 年以内。氯吡格雷的更长期(>12 个月)使用是否能更充分抑制血小板的激活和聚集,进一步减少心、脑血管事件的发生,是否增加出血风险等情况不明。因此,有必要探索更长期联合氯吡格雷和阿司匹林治疗的有效性和安全性。

与阿司匹林抑制血栓素 A2 生成不同,氯吡格雷通过选择性抑制二磷酸腺苷(ADP)与其血小板膜受体结合,直接导致与之耦连的糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 受体构象改变,纤维蛋白原无法与 GP Ⅱb/Ⅲa 受体结合,不可逆地抑制血小板聚集。因此,可以肯定氯吡格雷在阿司匹林基础上起到独立的血小板抑制作用。既往的 CURE 试验显示,氯吡格雷与阿司匹林合用时,可降低一级终点(心血管性死亡、非致死性心肌梗死或卒中)的发生率;同时还观察到,连续服用氯吡格雷 9~12 个月的患者与服用氯吡格雷 6 个月的患者比较,能进一步降低主要不良心血管事件<sup>[6]</sup>。Keller 等研究也证实与单用阿司匹林比较,联合阿司匹林和氯吡格雷治疗

可以降低心血管事件风险( $OR=0.87$ , 95%  $CI:0.81\sim0.94$ ,  $P<0.01$ )<sup>[7]</sup>。另一项针对氯吡格雷对住院治疗存活急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者 1 年死亡率的影响的研究结果也证实,加用氯吡格雷的患者与单用阿司匹林治疗患者比较,在出院后 1 年时的死亡率显著降低,非致死性再梗死和非致死性卒中的发生率均无显著性差异,死亡、心肌梗死、卒中联合终点显著下降<sup>[8]</sup>。

本研究回顾了部分在我院确诊的 ACS 患者,分析采取不同抗血小板治疗方案给患者临床结局带来的影响。研究结果显示,1 年时联合使用阿司匹林和氯吡格雷患者死亡率较单用阿司匹林组降低。长期联合使用阿司匹林和氯吡格雷组和二联 1 年组出血的发生率较阿司匹林组略有增加,但无显著性差异。氯吡格雷额外的抗血小板作用必然会带来出血风险增加,然而,在及时诊治的前提下,并不会增加患者大出血及死亡的风险。出血的副作用不能抵消抗血小板聚集的临床获益。

2 年时,阿司匹林组与二联 1 年组和二联 2 年组比较,心血管死亡明显增加,心肌梗死、卒中发生率相似;二联 1 年组心血管死亡率、非致死性心肌梗死和卒中的发生率与二联 2 年组比较无显著性差异,但心血管死亡率增加。回顾病史研究发现,二联 1 年组部分患者服用氯吡格雷的依从性较差,有的患者在 0.5 年后开始间断或停止使用氯吡格雷,心肌缺血事件发生增加。

ADP 和血栓素 A<sub>2</sub> 都是独立的血小板激活物质,氯吡格雷作为 ADP 受体抑制剂抑制血小板聚集,而阿司匹林通过抑制血栓素 A<sub>2</sub> 生成抑制血小板聚集;但阿司匹林也能够通过减少血栓素 A<sub>2</sub> 激活导致内源性 ADP 生成减少,而氯吡格雷还可抑制胶原诱导的血小板聚集,抑制血栓素 A<sub>2</sub> 及内皮前列腺环素的产生,抑制血小板和内皮下基质的相互作用。两者共同作用产生协同效应,放大血小板抑制作用。因此,我们推测,在联合使用阿司匹林和氯吡格雷达到充分的抗血小板作用的情况下停用氯吡格雷可能导致血小板抑制作用骤减,或者理解为现有剂量阿司匹林治疗方案抑制血小板作用不足,机体不能适应新的情况,血栓形成风险增加。是否存在氯吡格雷的停药反跳情况还没有临床研究证实。同时,阿司匹林临床治疗失败和阿司匹林药理学抵抗已经在各项研究中显现<sup>[9-10]</sup>,联合应用阿司匹林和氯吡格雷治疗是否掩盖了这一潜在的危险,为停用氯吡格雷后发生各种血栓事件埋下了隐患。

氯吡格雷由于其显著的抗血小板作用,以及与阿司匹林合用的联合效应,越来越得到公众的认可和广

泛的应用。本研究通过回顾性病例分析发现,对于 ACS 患者,在阿司匹林等治疗的基础上长期使用氯吡格雷可以降低患者的心血管死亡率。连续服用氯吡格雷 2 年的患者比仅服用 1 年的患者死亡率有下降趋势,同时不增加严重出血风险。本工作的局限性为回顾性研究,不能完全排除病例选择偏倚因素,同时无法检测在各时间点血小板功能实验室指标,无法为临床事件提供充分的实验室证据。因此还需大规模随机、对照临床研究证实长期联合应用阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗的远期疗效,对其更长期的疗效、安全性及效价比进一步深入探讨。

## [参考文献]

- [1]Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2004, 110(5):588—636.
- [2]Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002; summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2002, 106(14):1893—1900.
- [3]Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase[J]. J Am Coll Cardiol, 1988, 11(1):1—11.
- [4]Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl):576S—599S.
- [5]Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288(19):2411—2420.
- [6]The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2001, 345(7):494—502.
- [7]Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease[D/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 18(3):CD005158.
- [8]Zeymer U, Gitt AK, Junger C, et al. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice[J]. Eur Heart J, 2006, 27(22):2661—2666.
- [9]Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(3):230—235.
- [10]Guthikonda S, Lev EI, Patel R, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(3):490—496.

(收稿日期:2008-11-10)