

· 临床研究 ·

## 三联抗血小板在老年复杂冠状动脉介入患者术后有效性和安全性对照研究

杜大勇, 柳 杨, 李运田\*, 赖晓辉, 黄 海, 江 枫, 王新亮

(解放军第305医院心血管疾病诊疗中心, 北京 100017)

**【摘要】目的** 评价西洛他唑、氯吡格雷和阿司匹林三联抗血小板药物在老年复杂冠状动脉介入患者植入多枚药物洗脱支架(DES)术后的疗效和安全性。**方法** 2006年3月至2009年9月入选128例冠状动脉B2/C型病变、采用多DES植入的老年(65~75岁)患者。所有入选患者术后随机分为两组: 标准化治疗组(对照组,  $n=67$ )和三联抗血小板治疗组(试验组,  $n=61$ )。3个月后所有患者接受标准化治疗直至术后12个月。观察两组患者临床特征、冠状动脉病变特点以及支架植入特征, 平均随访( $20.4 \pm 5.1$ )个月主要心血管事件、支架内血栓和出血事件。**结果** 试验组心肌梗死及再次血运重建发生率均显著低于对照组(6.56% vs 11.94%,  $P=0.043$ ; 6.56% vs 13.43%,  $P=0.042$ )。两组全因病死亡率差异无统计学意义(1.64% vs 2.99%,  $P=0.615$ )。试验组主要终点事件绝对风险较对照组降低8.07% ( $P=0.043$ )。试验组近期、远期支架内血栓事件发生率显著低于对照组(0.00% vs 2.99%,  $P=0.050$ ; 1.64% vs 4.48%,  $P=0.048$ ) ; 两组间出血发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 三联抗血小板药物可降低复杂冠状动脉介入老年患者术后发生主要不良心血管事件、支架内血栓形成的风险, 并且不增加出血事件的发生风险。

**【关键词】** 经皮冠状动脉介入术; 氯吡格雷; 西洛他唑; 主要不良心血管事件; 复杂病变; 老年人

**【中图分类号】** R543.3

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00153

## Efficacy and safety of triple antiplatelet therapy in senile patients undergoing drug-eluting stents for complex coronary lesions

DU Dayong, LIU Yang, LI Yuntian\*, LAI Xiaohui, HUANG Hai, JIANG Feng, WANG Xinliang

(Department of Cardiology, Chinese PLA 305th Hospital, Beijing 100017, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of triple antiplatelet therapy (cilostazol combined with clopidogrel and aspirin) in senile patients undergoing multiple drug-eluting stents (DES) implantation of complex coronary lesions. **Methods** Totally 128 senile patients (65–75 years old) undergoing multiple DES implantation for complex coronary lesions were enrolled from March 2006 to September 2009. After percutaneous coronary intervention, the patients were randomly divided into control group (clopidogrel 75 mg/d and aspirin 100mg/d,  $n=67$ ) and triple antiplatelet therapy group (cilostazol 100mg twice a day for 3 months in addition to aspirin 100mg/d and clopidogrel 75mg/d,  $n=61$ ). From 3 months to 12 months after the operation, all patients received 75mg/d clopidogrel. The clinical data were analyzed, including the clinical characteristics, coronary lesion, parameter of multiple DES implantation and major cardiovascular event (MACE) of all the patients in a follow-up period of a mean ( $20.4 \pm 5.1$ ) months. **Results** The ratios of fatal or non-fatal myocardial infarction (MI) and target vessel revascularization (TVR) were significantly lower in triple antiplatelet therapy group than in control group (6.56% vs 11.94%,  $P=0.043$ ; 6.56% vs 13.43%,  $P=0.042$ ). So the overall incidence of primary end point including death, MI and TVR was obviously lower in triple antiplatelet therapy group than in control group (9.84% vs 17.91%, absolute risk reduction 8.07%,  $P=0.043$ ). There was no significant difference in the incidence of all-cause death between the 2 groups (1.64% vs 2.99%,  $P=0.615$ ). The incidence of stent thrombosis during 30 days and follow-up period was obviously lower in triple antiplatelet therapy group than in control group (0.00% vs 2.99%,  $P=0.050$ ; 1.64% vs 4.48%,  $P=0.048$ ). While for secondary end points such as major and minor bleeding events, no significant difference was found between the 2 groups (1.64% vs 0.00%,  $P=0.343$ ; 3.28% vs 2.98%,  $P=0.846$ ). **Conclusion** Triple antiplatelet therapy for 3 months after PCI procedure significantly reduces the risk of adverse events and stent thrombosis in senile patients undergoing multiple DESs for complex coronary lesions and appears to be safe.

**【Key words】** percutaneous coronary intervention; clopidogrel; cilostazol; major adverse cardiovascular events; complex coronary lesions; elderly

在“真实世界”中复杂冠状动脉病变患者约占一半以上,老年患者更为显著,复杂冠状动脉介入治疗成为目前热点领域。在复杂病变介入中存在支架贴壁不良、未完全覆盖病变和药物载体残留等因素而增加支架内血栓的风险<sup>[1-3]</sup>,同时在国人中阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗发生率较高,约占25%~40%<sup>[4]</sup>,因此,经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后血栓风险增加成为影响患者预后的最主要原因,是术后药物治疗亟待解决的重要问题之一。

研究发现,PCI术后西洛他唑联合氯吡格雷和阿司匹林三联抗血小板治疗与标准两联抗血小板治疗相比,可明显降低支架内再狭窄率和血栓发生率<sup>[5]</sup>。上述三联抗血小板治疗在老年PCI术后的临床应用鲜有报道。本研究通过前瞻性、随机性研究,评价在老年复杂冠状动脉介入患者应用三联抗血小板治疗方案的有效性和安全性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入选 2006年3月至2009年9月间,复杂病变采用多枚药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)植入、年龄65~75岁的128例患者。排除标准:预计寿命<1年,接受过PCI或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG),出血素质,心功能IV级,肌酐清除率小于25 ml/min,6个月内有脑血管意外,氯吡格雷或阿司匹林禁忌,DES过敏,白细胞计数小于 $4 \times 10^9/L$ 或血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$ ,活动性肝病以及在PCI术前、中使用过血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂。

### 1.2 复杂冠状动脉病变定义

1998年美国心脏病学院和美国心脏协会(ACC/AHA)专家组将冠状动脉病变根据复杂程度分为A、B1、B2、C型,其中B2和C型属于复杂病变。本研究中所有患者的冠状动脉病变均属于B2或C型病变。

### 1.3 PCI术后抗血小板药物和其他药物治疗方案及分组

所有入选患者在入院时接受3~5d氯吡格雷(75mg/d)及阿司匹林(100mg/d)常规治疗,在PCI术后按研究方案计算机抽取奇偶数随机分为两组,对照组继续接受标准化治疗,试验组在标准化治疗基础上加用西洛他唑100mg,2次/d,持续到术后3个月。此后所有患者继续接受标准化治疗到

DES植入术后12个月。研究期间所有患者伴随疾病治疗方案不变。高血压患者的血压在药物治疗后控制于 $\leq 140/90$  mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。降脂药物均选用阿托伐他汀钙,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)小于2.6 mmol/L,针对糖尿病治疗,其糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)控制在6.5%以内。

### 1.4 终点及随访

所有患者在首次PCI手术后1,6及12个月接受随访,此后每年随访1次,直到2010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CABG)。MI是指肌酸激酶同工酶(creatin kinase MB, CK-MB)升高3倍以上。TVR是指包括支架近端及远端5mm在内的支架段存在直径狭窄超过50%的病变,并且需要血运重建治疗。

支架内血栓栓塞是指患者出现急性冠脉综合征、冠状动脉造影证实存在靶血管闭塞、支架内或者邻近支架部位存在充盈缺损的血栓,或者没有血管造影的结果,但是靶血管支配区域出现急性心肌梗死,或难以用非心源性因素解释的猝死。

次要终点包括严重及轻微出血事件、严重血小板减少( $< 20 \times 10^9/L$ )以及输血。出血事件为3个月内发生的出血事件,包括严重出血和轻微出血。严重出血定义:致死的或临床明显的出血,如颅内出血或导致HbA1c下降 $\geq 50g/L$ ,需输血或住院处理的消化道大出血。轻微出血定义:除大出血外的便血、大便潜血阳性、牙龈出血或直径 $< 2mm$ 的皮下出血以及尿常规检查有红细胞。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS13.0软件进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料均以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确性检验。主要终点采用Kaplan-Meier方法和Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床及造影、支架植入基线资料比较

2006年3月至2009年9月间,共入选128例复杂病变多DES植入的老年患者,其中61例接受三联抗血小板治疗,67例按标准化治疗。两组临床基线资料,包括年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等

差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 接受其他心血管药物治疗, 如  $\beta$  受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂等的比例差异亦无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表1)。两组基线造影、病变类型及其参数以及PCI手术特征具有可比性, 两组患者中分叉病变双支架最终对吻扩张 (final kissing balloon inflation, FKBI) 成功率均在95%以上 (表2)。

表1 两组患者临床基线特征  
Table 1 Baseline clinical characteristics of the subjects

项目	试验组 (n=61)	对照组 (n=67)
男性[n(%)]	53(86.9)	55(82.1)
高血压[n(%)]	44(72.1)	47(70.1)
糖尿病[n(%)]	18(29.5)	23(34.3)
吸烟[n(%)]	45(73.8)	51(76.1)
高脂血症[n(%)]	30(49.2)	35(52.2)
心肌梗死史[n(%)]	19(31.1)	23(34.3)
冠心病家族史[n(%)]	17(27.9)	13(19.4)
药物治疗[n(%)]		
他汀类	60(98.4)	65(97.0)
$\beta$ 受体阻滞剂	41(67.2)	43(64.2)
钙离子拮抗剂	19(31.1)	21(31.3)
ACEI/ARB	44(72.1)	48(71.6)
LMWH	60(98.4)	65(97.0)
LVEF(%)	48.23 $\pm$ 5.63	49.01 $\pm$ 7.84
肌酐( $\mu$ mol/L)	88.49 $\pm$ 18.17	86.50 $\pm$ 16.31

注: ACEI/ARB: 血管紧张素抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂; LMWH: 低分子肝素; LVEF: 左室射血分数

表2 冠脉造影基线特征及支架植入参数  
Table 2 Baseline characteristics of coronary angiography and stent implantation parameters

项目	试验组 (n=61)	对照组 (n=67)
病变数量[处]	134	147
ACC/AHA 病变分型[n(%)]		
B2型	41(67.21)	43(64.18)
C型	20(32.79)	24(35.82)
病变特征[n(%)]		
含血栓	6(4.5)	8(5.4)
严重钙化	4(3.0)	5(3.4)
扭曲	13(9.7)	16(10.9)
慢性闭塞	17(12.7)	15(10.2)
分叉病变	21(15.7)	25(17.0)
无保护左主干	2(1.5)	2(1.4)
小血管病变	19(14.2)	21(14.3)
球囊数量(个, $\bar{x} \pm s$ )	2.4 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.9
造影剂(ml, $\bar{x} \pm s$ )	189.4 $\pm$ 25.9	180.4 $\pm$ 31.4
支架数量(枚, $\bar{x} \pm s$ )	2.3 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.5
病变长度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	35.6 $\pm$ 11.0	33.9 $\pm$ 14.3
支架长度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	38.9 $\pm$ 14.2	36.8 $\pm$ 12.3
支架直径(mm, $\bar{x} \pm s$ )	3.15 $\pm$ 0.36	3.07 $\pm$ 0.49
双支架术式[n(%)]	19(14.18)	17(11.56)
FKBI[n(%)]	18(95.0)	17(100.0)

注: FKBI: 最终对吻扩张

## 2.2 近期、远期随访结果

两组30d主要和次要终点发生率差异均无统计学意义, 但试验组主要终点发生率有降低趋势, 两组支架内血栓栓塞显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。试验组与对照组30d严重出血及轻微出血事件发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表3)。

表3 两组患者在近期、远期主要和次要终点事件的差异  
Table 3 Difference in the near future, long-term primary and secondary end points between two groups [n(%)]

项目	试验组 (n=61)	对照组 (n=67)
近期主要终点事件	4(6.56)	5(7.46)
全因死亡	0(0.00)	1(1.49)
非致死性心肌梗死	4(6.56)	4(5.97)
致死性心肌梗死	0(0.00)	1(1.49)
血运重建	2(3.28)	3(4.48)
支架内血栓栓塞	0(0.00)*	2(2.99)
近期次要终点事件	2(3.28)	1(1.49)
轻微出血	1(1.64)	1(1.49)
严重出血	1(1.64)	0(0.00)
远期主要终点事件	6(9.84)*	12(17.91)
全因死亡	1(1.64)	2(2.99)
非致死性心肌梗死	4(6.56)*	8(11.94)
致死性心肌梗死	1(1.64)	2(2.99)
血运重建	4(6.56)*	9(13.43)
支架内血栓栓塞	1(1.64)*	3(4.48)
远期次要终点事件	1(1.64)	1(1.49)
远期微出血	1(1.64)	1(1.49)
严重出血	0(0.00)	0(0.00)

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$

全部患者随访14~26个月, 平均(20.4  $\pm$  5.1)个月, 6~12个月进行冠状动脉造影复查102例, 占79.7%。临床随访率100.0%。试验组非致死性MI、TVR和支架内血栓发生率亦显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ; 表3)。

试验组共6例(9.84%)患者发生主要终点事件, 对照组为12例(17.91%), 试验组主要终点事件绝对风险较对照组降低8.07% ( $P = 0.043$ )。试验组TVR和支架内血栓发生率亦显著低于对照组, 但两组全因病死亡率差异无统计学意义。

## 2.3 次要终点

平均(20.4  $\pm$  5.1)个月随访时, 两组总的出血事件发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。试验组与对照组严重出血事件发生率、轻微出血发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。因出血并发症需输血治疗者在试验组和对照组分别为1例(1.64%)和0例(0.00%;  $P = 0.345$ )。两组患者未发生严重血小板减少症和粒细胞减少 (表3)。

## 2.4 其他不良反应

试验组其他不良反应发生率高于对照组(9.8%

vs 2.9%;  $P < 0.05$ ), 其主要不良反应为轻中度头痛或心悸症状, 但96.8%的患者可以耐受而维持治疗, 极少数患者减量或停药后不良反应可完全消失。对照组患者的不良反应以胃肠道不适和皮疹为主, 对症治疗后可缓解。试验组患者停药率高于对照组 (3.2% vs 0.0%;  $P = 0.039$ ), 头痛、心慌不能耐受为试验组主要停药原因。

### 3 讨论

复杂病变包括形态学高危病变、操作技术复杂、成功率相对较低和并发症相对高, 据ACC/AHA 1998年冠状动脉病变分型标准, 从形态学上B2/C型病变为复杂病变。复杂病变是PCI领域的一个难点, 主要心脏不良事件发生率和靶病变血运重建率高, 其与再狭窄和支架内血栓有关。DES的应用使PCI的再狭窄率大幅度降低, 但复杂冠状动脉病变病理学复杂, 呈多节段粥样硬化、炎症反应剧烈和反复血栓, 而且支架金属丝和多聚物涂层对局部的刺激、过敏和炎症<sup>[1-3, 6, 7]</sup>, 药物使内皮化过程延迟<sup>[1-3, 8]</sup>, 再加之25%~40%患者存在氯吡格雷抵抗<sup>[4]</sup>, 都会使该部位血栓的发生率增加。据报道, 标准抗血小板药物治疗复杂分叉病变双DES患者支架内血栓的发生率达2.6%~5.0%<sup>[9]</sup>。而支架内血栓形成后30d的死亡率高达25%~40%, 非致命MI的发生率则高达60%~70%<sup>[10]</sup>, 成为复杂病变多DES治疗难以避免的“灾难”。最新指南建议对高危患者术后采用高倍维持剂量氯吡格雷治疗6d, 以后标准剂量维持1年<sup>[11]</sup>。这是缘于基因分型和个体的抗血小板效果未严格确定的“无奈”的最优个体化剂量选择。因此, 非常必要探索应用三联抗血小板药物治疗在复杂冠状动脉病变多DES治疗老年患者的有效性和安全性。

西洛他唑能选择性抑制磷酸二酯酶Ⅲ, 可逆性抑制血小板聚集, 作用温和、半衰期短, 对阿司匹林、氯吡格雷过敏或反应低下者西洛他唑可替代治疗。研究发现, 西洛他唑与噻氯匹啉或氯吡格雷在减少低危患者PCI支架内急性血栓及主要不良心血管事件 (major adverse cardiac events, MACE) 风险等方面疗效近似, 并有降低支架内再狭窄率的倾向<sup>[5, 12-15]</sup>。但关于老年患者应用三联强化抗血小板治疗安全性研究鲜有报道。本研究对老年患者复杂病变多DES患者采用随机对照方法, 对比三联强化抗血小板治疗与标准化方案的疗效和安全性。平均20个月的随访结果表明, 支架内血栓发生率明显减少, 其获益于强化抗血小板功能; 虽然在近期MACE未见显著改变,

但呈下降趋势, 而对远期MACE显著降低, 这种早期三联抗血小板治疗的获益滞后现象, 可能与西洛他唑扩张动脉血管、抑制炎症反应、抑制新生内膜增殖和平滑肌增生有关, 从而在早期进一步降低PCI支架内再狭窄发生率和改善患者预后<sup>[5, 12-15]</sup>。

此外, 在三联强化抗血小板治疗中发挥更强效抗栓作用的同时, 出血并发症的发生有所增加。两组患者出血发生率分别为3.28%和1.49%, 除试验组1例出现消化道出血外均为轻微出血, 三联强化抗血小板治疗与标准化治疗出血并发症发生率相近, 三联强化抗血小板治疗组其他不良反应发生率高于对照组, 其主要不良反应为轻中度头痛或心悸症状, 但绝大多数患者可以耐受而坚持原治疗方案, 极少数患者减量或停药后不良反应可完全消失。本研究初步证实了在老年患者三联强化抗血小板治疗的安全性。因此, 从总体上来看, 三联抗血小板治疗在临床上明显减少支架内血栓发生率, 显著降低MACE发生, 相当安全。

本研究结果提示, 三联强化抗血小板治疗在老年复杂冠状动脉病变多枚DES植入患者临床应用具有可行性, 但其对简单病变PCI、低危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, 早期强化三联抗血小板治疗延迟获益的机制还有待进一步大型、多中心、前瞻随机对照研究证实。

### 【参考文献】

- [1] Finn AV, Joner M, Nakazawa G, *et al.* Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization[J]. *Circulation*, 2007, 115(18): 2435-2441.
- [2] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. *JAMA*, 2005, 293(17): 2126-2130.
- [3] Joner M, Finn AV, Farb A, *et al.* Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 193-202.
- [4] Mobley JE, Bresse SJ, Wortham DC, *et al.* Frequency of nonresponse antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment of cardiac catheterization[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(4): 456-458.
- [5] Douglas JS, Weintraub WS, Holmes D. Rationale and design of the randomized, multicenter, cilostazol for RESTenosis (CREST) trial[J]. *Clin Cardiol*, 2003, 26(10): 451-454.
- [6] Colombo A, Moses JW, Morice MC, *et al.* Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions[J]. *Circulation*, 2004, 109(10): 1244-1249.

- [7] Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(8): 1446-1455.
- [8] Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, *et al.* Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus-and paclitaxel-eluting stents[J]. *Circulation*, 2006, 113(8): 1108-1113.
- [9] Hoye A, Iakovou I, Ge L, *et al.* Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the “crush” technique: predictors of an adverse outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10): 1949-1958.
- [10] Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, *et al.* Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stents versus era: insights from the ERACI III trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1): 205-207.
- [11] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): e426-579.
- [12] Schleinitz MD, Olkin I, Heidenreich PA. Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent subacute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Am Heart J*, 2004, 148(6): 990-997.
- [13] Lee KM, Lee HJ, Kim MK, *et al.* Cilostazol inhibits high glucose and angiotensin II-induced type 1 plasminogen activator inhibitor expression in artery wall and neointimal region after vascular injury[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(2): 391-398.
- [14] Han Y, Li Y, Wang S, *et al.* Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 733-739.
- [15] Lee SW, Park SW, Kim YH, *et al.* A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1264-1270.

(编辑: 王雪萍)