

冠脉支架置入术后三联抗栓塞治疗效果及其安全性的系统评价

袁 园 唐其柱 甘华文 纵 静 代 佳

摘 要 **目的** 我们纳入 4 篇文献进行 Meta 分析,将二联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷)与三联抗栓塞治疗(华法林、阿司匹林联合氯吡格雷)进行抗栓塞治疗的安全性和有效性的评价。**方法** 计算机检索 Pubmed(1966 ~ 2012 年 1 月)、Cochrane 图书馆 2012 年第 1 期、重庆维普中文科技期刊全文数据库(1989 ~ 2012 年 1 月)文献中关于冠脉支架置入术后抗栓塞治疗效果及其安全性的研究,同时筛选纳入文献的参考文献。由两名研究者对文献质量进行严格评价和资料提取,对符合质量标准的研究进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 4 篇文献。结果显示,与二联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷),三联抗栓塞治疗(华法林、阿司匹林联合氯吡格雷)减少脑卒中风险,具有统计学意义($OR = 0.22, 95\% CI: 0.05 \sim 0.98, P = 0.05$)。但三联抗栓塞治疗增加了出血的风险($OR = 2.24, 95\% CI: 1.07 \sim 4.70, P = 0.03$)。另外,两种治疗的远期死亡($OR = 0.84, 95\% CI: 0.27 \sim 2.61, P = 0.76$)没有统计学意义,而三联抗栓塞治疗再发急性冠脉综合征风险($OR = 0.77, 95\% CI: 0.37 \sim 1.61, P = 0.49$)低于二联抗血小板治疗。**结论** 三联抗栓塞治疗相比于二联抗血小板治疗,可以减少患者缺血性脑卒中和再发急性冠脉综合征风险,但增加了患者出血的风险。两种治疗的远期病死率没有显著差异。

关键词 冠脉支架置入 三联抗栓塞治疗 二联抗血小板治疗 系统评价

Efficacy and Safety of Triple Antithrombotic Treatment for Patients Undergoing Coronary Stenting: A Systematic Review. Yuan Yuan, Tang Qizhu, Gan Huawen, Zong Jing, Dai Jia. Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To assess the efficacy and safety of antithrombotic treatment for patients undergoing coronary stenting. **Methods** We searched Pubmed (1966 to 2012), Cochrane library (2012, No. 1) and Chongqing VIP Chinese Science and Technology Academic Journal (1989 to 2012) to collect researchs about antithrombotic therapy in patients undergoing coronary stenting. **Results** Four researchs with a total of 1080 patients were analyzed. The use of triple antithrombotic regimen (TT - warfarin, aspirin and clopidogrel) significantly reduced risk of ischemic stroke (odds ratio $OR = 0.22, 95\% CI: 0.05 - 0.98, P = 0.05$) and acute coronary syndromes ($OR = 0.77, 95\% CI: 0.37 - 1.61, P = 0.49$) as compared with dual antiplatelet therapy (DT - aspirin and Clopidogrel), while there was an increased risk of major bleeding in patients with triple antithrombotic regimen ($OR = 2.24, 95\% CI: 1.07 - 4.70, P = 0.03$). The overall incidence of death ($OR = 0.84, 95\% CI: 0.27 - 2.61, P = 0.76$) was not significantly different between the two regimens. **Conclusion** Our study demonstrated the increased risk of major bleeding of triple antithrombotic regimen. And we confirmed the cardiovascular benefits of triple antithrombotic regimen by reducing risk of ischemic stroke and acute coronary syndromes.

Key words Coronary stenting; Triple antithrombotic regimen; Dual antiplatelet regimen; Systematic review

二联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷)是目前的治疗指南所推荐的冠脉支架置入术后最佳的抗栓塞治疗^[1]。但是口服抗凝药物华法林是最有效的预防栓塞的药物,尤其对于患有心房纤颤、左心室壁栓塞、深静脉栓塞、肺栓塞以及机械瓣膜置换的患者^[2]。目前为止,对于这一亚群的患者,我们还未找

到最佳的抗栓塞治疗方法。本系统评价旨在评价对于冠脉支架置入且有口服抗凝药物指征的患者三联抗栓塞治疗以及二联抗血小板治疗的有效性及安全性。

资料与方法

1. 检索策略:本系统评价由两名研究人员独立检索中文/英文公开发表的文献。以英文关键词“aspirin、clopidogrel、warfarin、PCI、coronary stenting”计算机检索 Pubmed (1966 ~ 2012 年 1 月)、Cochrane 图书馆 2012 年第 1 期,以“华法林、阿司匹林、氯吡格雷、冠脉支架置入、PCI”为中文关键词计算机检索重庆维普中文科技期刊全文数据库(1989 ~ 2012 年 1 月)。

基金项目:中央高校基本科研业务费专项基金资助项目(20103020201000193);中央高校基本科研业务费专项基金资助项目(201130202020007)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心血管内科

通讯作者:唐其柱,电子邮箱:qztang@whu.edu.cn

2. 文献纳入和排除标准:①研究设计:对冠脉支架置入后患者接受三联抗栓塞治疗以及二联抗血小板治疗的有效性和安全性比较的文献进行分析;②纳入对象类型:研究对象为冠脉支架置入的患者。共分为两组,三联抗栓塞治疗以及二联抗血小板治疗组;③干预措施:三联抗栓塞治疗组为冠脉支架置入术后采用华法林、阿司匹林、氯吡格雷进行抗栓塞治疗。二联抗血小板治疗组为冠脉支架置入术后采用阿司匹林、氯吡格雷进行预防缺血性脑卒中的治疗。排除还未完成的研究以及随访期限小于1个月的研究。

3. 结局指标:①缺血性脑卒中的发生率;②主要的出血事件的发生率;③病死率;④再发急性冠脉综合征的发生率。

4. 文献质量评价:对于相关研究进行质量评价均参照 Cochrane Handbook 5.0.0 质量评价标准,由每位研究人员对每篇文献的质量进行独立评价后,根据评价标准讨论各篇文章质量,达成共识后最终决定是否纳入相应文献。

5. 统计学方法:采用 RevMan 5.0.0 软件对资料进行 Meta 分析。首先检验研究间是否存在异质性,若 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$ 可认为各同类型研究间具有同质性,选择固定效应模型进行分析;如果 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 但临床上判断组间具有一致性需要进行合并时,可选择随机效应模型进行分析。二分类变量的分析,本文选择比值比(odds ratio, OR)并且计算 95% CI 进行分析。

结 果

1. 纳入研究的一般情况:经过初检出相关文章 26 篇,其中中文 4 篇,英文 22 篇。剔除重复发表和交叉的文献及明显不符合纳入标准的文献,经阅读文题和摘要,纳入 9 篇,通过查找全文、阅读、质量评价,纳入 4 篇英文文献,无中文文献纳入。纳入文献的一般情况见表 1。

表 1 纳入文献的一般情况

研究	研究设计	病例数	随访期限(月)	口服抗凝药物指征
Jon 等, 2010 年 ^[3]	随机对照试验	10TT vs 10 DT	3	左心室功能不全
Fei 等, 2010 年 ^[4]	前瞻性研究	142TT vs 355DT	12	心房纤颤
Roberta 等, 2008 年 ^[5]	前瞻性病例对照研究	102TT vs 102DT	18	心房纤颤、左心室壁血栓、左心室瘤、肺栓塞等
Martine 等, 2009 年 ^[6]	前瞻性研究	125 TT vs 234 DT	12	心房纤颤、瓣膜疾病、肺栓塞、深静脉栓塞等

2. 方法学质量评价:根据 Cochrane Handbook 5.0.0 质量评价标准对文献质量进行评价,选入的文章中有 1 篇是随机对照试验,其他 3 篇分别是前瞻性研究、前瞻性病例对照研究以及前瞻性研究,见表 1。

3. 抗栓塞治疗的内容和方法:TT 是三联抗栓塞治疗,所用药物为华法林、阿司匹林联合氯吡格雷。DT 是二联抗血小板治疗,所用药物是阿司匹林联合氯吡格雷。

4. 抗栓塞治疗的随访期限:4 篇文献的随访时间

见表 1,为 3~18 个月不等。

5. 抗栓塞治疗的有效性评价:两篇文章评价了三联抗栓塞治疗以及二联抗血小板治疗预防缺血性脑卒中的有效性,共纳入 829 位患者,采用 Meta 分析,结果显示,三联抗栓塞治疗(华法林、阿司匹林联合氯吡格雷)相比于二联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷),更能减轻缺血性脑卒中的发生率($OR = 0.22$, 95% CI: 0.05 ~ 0.98, $P = 0.05$),见图 1。

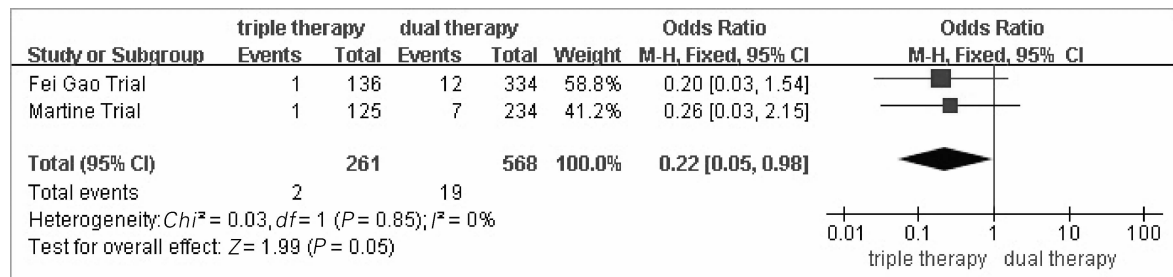


图 1 三联抗栓塞治疗相比于二联抗血小板治疗缺血性脑卒中的发生率的比较

6. 抗栓塞治疗的安全性评价:4 篇文章评价了抗栓塞治疗的安全性,共纳入 1053 位患者,进行 Meta 分析,结果显示,三联抗栓塞治疗增加了出血事件的发生率($OR = 2.24$, 95% CI: 1.07 ~ 4.70, $P = 0.03$),

见图 2。

7. 总病死率的比较:本研究还对两种治疗措施的总病死率进行了比较,两篇文章评价了两种治疗措施的总病死率,共纳入 829 位患者,进行 Meta 分析,结

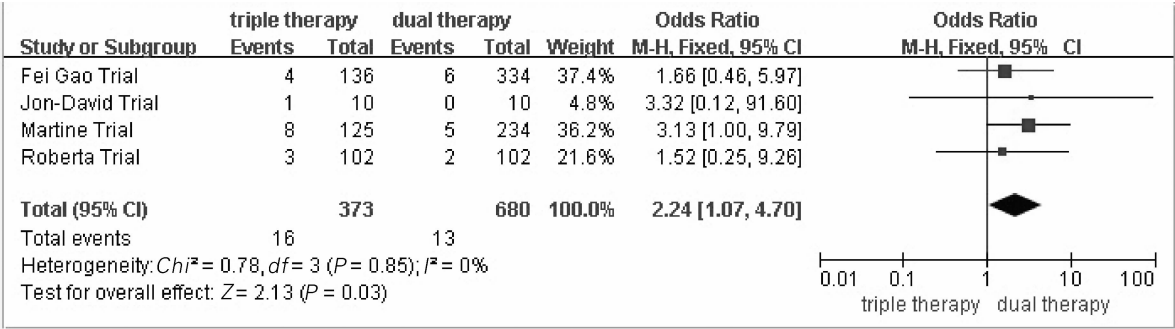


图 2 抗栓塞治疗的安全性评价

果显示,两种治疗措施随访期限内的总病死率差异没有统计学意义尚不能认为两种治疗措施下总病死率不同(OR = 0.84,95% CI:0.27 ~ 2.61,P = 0.76),见图 3。

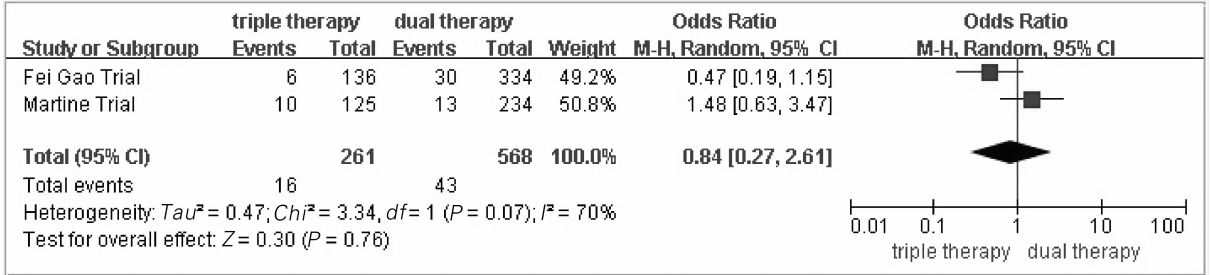


图 3 抗栓塞治疗随访期限内总病死率的评价

8. 再发急性冠脉综合征发生率的比较:两篇文章评价了两种治疗措施的再发急性冠脉综合征发生率,共纳入 829 位患者,结果显示,三联抗栓塞治疗减少

了再发急性冠脉综合征的发生率(OR = 0.77,95% CI:0.37 ~ 1.61,P = 0.49),见图 4。

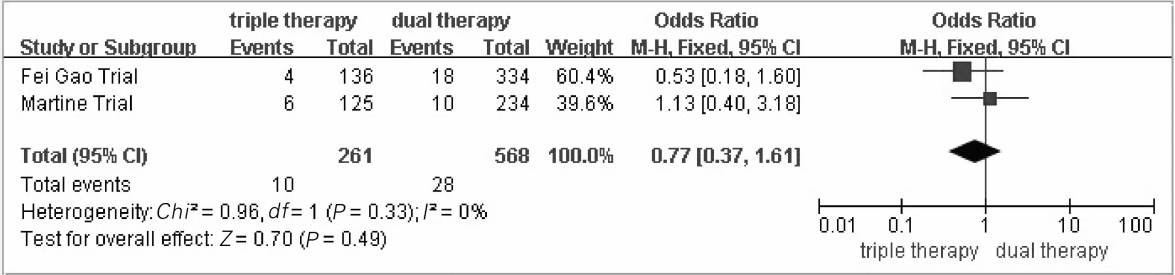


图 4 抗栓塞治疗随访期限内再发急性冠脉综合征发生率的评价

讨 论

本系统评价结果显示对于支架置入术后需要口服抗凝药物治疗的患者而言,三联抗栓塞治疗(华法林、阿司匹林联合氯吡格雷)相比于二联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷),可以减少患者缺血性脑卒中和再发急性冠脉综合征的危险,但增加了患者出血的风险,两种治疗方法随访期限中总病死率没有明显差异。

冠脉支架置入术后约 5% ~ 7% 的患者具有心房纤颤或者其他需要长期口服抗凝药物治疗的指征,

Rubboli 等^[7]的研究表明急性冠脉综合征(ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死或者不稳定型心绞痛)是冠脉支架置入的最常见的原因,而心房纤颤(阵发性心房纤颤、持续性心房纤颤或者永久性心房纤颤)为冠脉支架置入术后最常见的口服抗凝药物的指征,其次还有机械心脏瓣膜、静脉栓塞等。目前,冠脉支架置入术后抗凝治疗策略没有达成共识。但是对于该类患者而言,大多数都有中度到高度的发生血栓栓塞的危险,因此冠脉支架置入术后,不使用口服抗凝药物是没有依据的,而三联抗栓塞治疗则列

人推荐治疗策略之中^[7]。美国心脏病学会/心脏学会(ACC/AHA)心房纤颤指南对于该类患者建议给予三联抗栓塞治疗或者华法林联合氯吡格雷治疗,推荐级别为Ⅱb,证据水平为C级^[8]。但是在临床实践中,该类患者的抗凝治疗较为不统一。

本系统研究比较了三联抗栓塞治疗与二联抗血小板治疗,得出了三联抗栓塞治疗较于二联抗血小板治疗而言,预防缺血性脑卒中和再发急性冠脉综合征的治疗效果较为良好。Jon - David 等研究中三联抗栓塞治疗中 10 名纳入的研究对象中,有 1 例出现出血事件,为溃疡出血,其 INR 为 2.3。二联抗血小板治疗 10 名纳入的研究对象中无出血性事件^[3]。Fei Gao 等研究中出现出血性事件的患者有约一半的患者有胃肠道溃疡病史,大的出血性事件(颅内出血、临床出现症状的出血或者血红蛋白下降 > 5g/dl)的 INR 值为 2.5 ~ 3.0^[4]。Rossini 等^[5]的研究中,发生出血性事件患者的 INR 值大于未发生出血性事件的患者。这提示我们对于冠脉支架置入术后使用抗凝药物治疗的患者,控制 INR 值在合适的范围是十分重要的。但是具体的 INR 的控制何范围内,还是需要更多的研究来探讨该问题。而且在考虑是否给予三联抗栓塞治疗的时候,应该把患者的出血相关病史纳入评估患者治疗的出血风险。尽管华法林的治疗带来出血的并发症,但是对于支架置入术后具有血栓性事件高危险性的患者,选择华法林结合抗血小板治疗并不是没有道理的。David 等建议在综合评估患者脑卒中、支架血栓性事件和出血性事件的基础上,对于特定的患者可给予不同时间点和周期的三联抗栓塞治疗,但是其建议只是建立在专家依靠经验推荐的基础之上^[9]。对于冠脉支架置入术后接受抗栓塞治疗的患者,我们需要更完善可信的评价体系来综合评估特定患者该接受的特定治疗方案。

本次纳入的 4 篇文献中,只有 1 篇随机对照实验,其余为两篇前瞻性研究,1 篇前瞻性病例对照研究。所有研究均比较了患者的基线资料,结果均显示三联抗栓塞组和二联抗血小板组基线可比($P > 0.05$)。纳入研究的结局评价指标均相近。纳入 4 个研究中只有 1 个随机对照试验,这使纳入研究的质量较为局限,可能存在偏倚,也造成了本系统评价的局限性。本系统评价只是从几个方面比较了三联抗栓塞治疗与二联抗血小板治疗的有效性和安全性,得出如上述的结果,但由于纳入研究的文献质量,本系统研究的结果有待商榷。而且纳入的 4 篇文献的随访

期限的差异,可能会影响某些研究结果。此外,本系统研究只是比较了三联抗栓塞治疗与二联抗血小板治疗,得出了三联抗栓塞治疗较于二联抗血小板治疗而言,预防缺血性脑卒中和再发急性冠脉综合征的治疗效果较为良好,但对于三联抗栓塞治疗引发的出血事件,并未讨论得到预防缺血性脑卒中和出血风险能够平衡的最佳治疗方式。因此还需要更多的随机对照试验来予临床治疗提供支持,从而为相应患者选择最佳治疗方式。

参考文献

- King III SB, Smith Jr SC, Hirshfeld Jr JW, *et al.* 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(2):172 - 209
- ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE - W): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2006, 367(9526):1903 - 1912
- Schwalm JD, Ahmad M, Salehian O, *et al.* Warfarin after anterior myocardial infarction in current era of dual antiplatelet therapy: a randomized feasibility trial[J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 30(2):127 - 132
- Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, *et al.* Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug - eluting stent implantation[J]. Circ J, 2010, 74(4):701 - 708
- Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, *et al.* Long - term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(12):1618 - 1623
- Gilard M, Blanchard D, Helft G, *et al.* Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from stenting and oral anticoagulants [STENTICO]) [J]. Am J Cardiol, 2009, 104(3):338 - 342
- Rubboli A, Colletta M, Valencia J, *et al.* Periprocedural management And in - hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting[J]. J Intervent Cardiol, 2009, 22(4):390 - 397
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines(Writing committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) [J]. Eur Heart J 2006, 27(16):1979 - 2030
- David PF, John WE, Peter BB, *et al.* Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting A north American perspective: executive summary [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(5):522 - 534

(收稿日期:2012 - 04 - 19)

(修回日期:2012 - 05 - 04)