

老年冠心病患者联用他汀对氯吡格雷疗效的影响:回顾性队列研究

高燕 曹剑 卢学春 刘先锋 马聪 范利

【摘要】目的 比较老年冠心病患者单用氯吡格雷与氯吡格雷联用不同代谢途径他汀的疗效。**方法** 入选1021例2000年1月至2011年2月服用氯吡格雷的老年冠心病患者,其中单用氯吡格雷178例,氯吡格雷联用他汀843例[经细胞色素P-450家族3A亚家族多肽4(CYP3A4)代谢的他汀636例和非CYP3A4代谢他汀207例]。研究主要终点为随访期内全因死亡,次要终点为心绞痛或心肌梗死再入院、血管再通术(冠状动脉介入治疗或冠状动脉搭桥术)、脑卒中和短暂性脑缺血发作。**结果** 单用氯吡格雷组和氯吡格雷联用他汀组发病密度(全因死亡)分别是6.86‰和3.18‰,RR=2.15(95%CI:1.39~3.33),两组全因死亡率比较差异有统计学意义($\chi^2=3.53, P<0.01$);终点事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);对所有混杂因素倾向评分后,按1:1匹配,氯吡格雷联用他汀组较单用氯吡格雷组明显降低全因死亡率,RR=0.42(95%CI:0.19~0.93),差异有统计学意义($\chi^2=7.23, P<0.01$);不同代谢途径他汀匹配前后全因死亡率及终点事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 老年冠心病患者氯吡格雷联用他汀的全因死亡率明显低于单用氯吡格雷;而不同代谢途径他汀(经CYP3A4途径代谢和不经CYP3A4途径代谢)对死亡率及不良事件发生率影响的差异无统计学意义。

【关键词】 冠心病;老年患者;氯吡格雷;他汀;队列研究

Comparison on the effects of clopidogrel, statins combination in treating coronary artery disease among the elderly patients: a retrospective cohort study

GAO Yan^{1,3}, CAO Jian¹, LU Xue-chun², LIU Xian-feng¹, MA Cong¹, FAN Li¹. 1 First Geriatric Cardiology Division, 2 Department of Geriatric Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 3 The Third Department of Cadre Ward, General Hospital of Ji'nan Military Region

Corresponding author: FAN Li, Email: fanli301@163.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Project of China (No. 2009BAI86B04).

【Abstract】Objective To compare the effects of clopidogrel with or without combined with CYP3A4-metabolized statin in treating coronary artery disease (CAD) among the elderly patients. **Methods** The study cohort was defined as all patients were over 60 years of age and hospitalized for CAD who were prescribed clopidogrel between January 2000 and February 2011. A total of 1021 patients were enrolled, with 178 of them prescribed clopidogrel and 843 patients were administrated clopidogrel combined with statins (CYP3A4-metabolized statins 636 and non CYP3A4-metabolized statins 207). The primary endpoint was all cause of death and the second endpoint were non-fatal myocardial infarction (MI), but hospitalized for unstable angina, stroke, transient ischemic attack, or repeated revascularization (PCI or coronary artery bypass graft). **Results** Among the clopidogrel group and the clopidogrel plus statins group, the incidence density of death was 6.86/1000 and 3.18/1000 respectively, with crude RR as 2.15 (95%CI: 1.39-3.33) and statistically significant ($\chi^2=3.53, P<0.01$). The incidence density of composite thromboembolic events did not show statistical significance ($P>0.05$). The two groups were 1:1 matched, after propensity score matching, clopidogrel coadministrated with statins group showed significant decrease in all cause of death, with RR as 0.42 (95%CI: 0.19-0.93), $\chi^2=7.23, P<0.01$. No significant difference was observed in deaths or composite thromboembolic events between statins via different cytochrome P450 pathways.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.020

基金项目:国家科技支撑计划(2009BAI86B04)

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼心一科(高燕、曹剑、刘先锋、马聪、范利),血液科(卢学春);济南军区总医院干三科(高燕)

通信作者:范利, Email: fanli301@163.com

Conclusion Clopidogrel with statin could reduce the mortality of elderly CAD patients compared with clopidogrel without statin. The result did not show statistical significance between CYP3A4-metabolized statins or non CYP3A4-metabolized statins regarding the mortality or composite endpoint events.

【Key words】 Coronary artery disease; Elderly patients; Clopidogrel; Statins; Retrospective cohort study

抗动脉粥样硬化及抗血小板活性治疗是冠心病治疗最基本的两项措施,对于冠状动脉介入治疗(PCI)后患者,临床普遍联用氯吡格雷与他汀类药物。2003年Lau等^[1]提出阿托伐他汀可降低氯吡格雷的抗血小板活性,引起广泛关注与质疑。目前尽管体外实验证实阿托伐他汀及辛伐他汀均可减少氯吡格雷前体到活性代谢产物的转化,降低氯吡格雷抗血小板活性^[2],但多项临床试验认为两药合用并不出现有临床意义的相互作用^[3-5]。由于这些临床试验普遍随访时间较短,研究对象均是PCI术后患者,而近年氯吡格雷也广泛应用于非PCI冠心病患者中,对这部分患者尤其是老年患者,尚缺乏联用氯吡格雷和他汀的随访。本研究采用回顾性队列分析及巢式病例对照研究,探讨老年冠心病患者氯吡格雷与他汀联用对临床预后的影响。

对象与方法

1. 研究对象:选择自2000年1月至2011年2月解放军总医院西院住院服用氯吡格雷的老年冠心病患者1021例。其中单用氯吡格雷组(CLO)178例,同时服用他汀和氯吡格雷组(CLO+Statin)843例。入选标准:①年龄≥60岁;②确诊冠心病,包括稳定和不稳定心绞痛、急性心肌梗死(ST及非ST段抬高)已行或未行PCI治疗的患者;③有≥1次的完整住院资料及系统门诊随访记录,联用氯吡格雷及他汀的时间≥1个月且连续服用至随访期结束。排除标准:①氯吡格雷与他汀联用<1个月或间断服用,每次联用<1个月者;②恶性肿瘤患者;③非冠心病患者应用氯吡格雷。

2. 研究方法:

(1)调查内容:一般情况调查包括年龄、性别、民族、婚姻状况、初次开始应用氯吡格雷的时间及年龄、饮酒、吸烟情况。吸烟的定义参照WHO 1984年标准,现在吸烟即目前每天至少吸烟1支,已持续1年以上;戒烟为已停止吸烟≥2年。合并疾病指开始服用氯吡格雷及他汀类药物时同时合并的疾病,包括高血压、冠心病、心律失常、心功能不全、脑血管疾病、糖尿病、血脂异常、慢性阻塞性肺病(COPD)、肾功能不全、高尿酸血症或痛风、消化道溃疡或胃

炎、肺动脉高压。长期同时服用的其他经CYP450代谢的药物:①钙拮抗剂:氨氯地平、地尔硫卓、维拉帕米、非洛地平、硝苯地平、尼卡地平;②镇静剂:咪达唑仑、地西洋、艾司唑仑;③抗心律失常药物:胺碘酮、奎尼丁、普罗帕酮。长期服用可能影响终点事件的药物包括糖尿病口服药物(磺脲类、双胍类、胰岛素增敏剂、胰岛素促分泌剂、糖苷酶抑制剂及胰岛素),他汀类降脂药之外的贝特类、烟酸类、胆固醇吸收抑制剂(依折麦布)、鱼油,质子泵抑制剂(PPI),H₂受体阻滞剂,前列腺增生用药非那雄胺、盐酸坦索罗辛缓释胶囊等。相关实验室检验包括血尿酸、C反应蛋白、B型尿钠肽,心脏彩超,心功能指标如左心室射血分数(EF)及是否有左室舒张功能减退。主要终点:随访期内全因死亡;次要终点:缺血性心脑血管事件包括心绞痛再入院、心肌梗死再入院、血管再通术[PCI或冠状动脉搭桥术(CABG)]、新发脑卒中、短暂性脑缺血发作。

(2)质量控制:调查表经预调查,多次修改后正式使用。统一制定调查内容和项目的执行定义及判断标准。采用Excel 2007软件进行数据建库,双人录入,对比查错。随机从整个样本中挑出10%进行重复调查,符合率达85%以上认为合格。选择自2000年1月至2011年2月所有住院并同时服用氯吡格雷及他汀类药物的患者控制选择偏倚;其中有52例在随访期结束前失访,失访率为5.1%,但作为截尾数据保留,且采用人时计算法计算发病密度,以降低失访偏倚的影响。直接调查住院病案和门诊资料及其他长期合用经CYP450酶代谢和可能影响冠心病患者预后的药物,避免混杂偏倚。

3. 统计学分析:

(1)发病密度即按人时计算的发病率。本研究指发病(死亡或终点事件)人数/随访人月。其中随访人月以个人为单位,所有入组个体随访月相加即得到随访人月。

(2)倾向评分分配比法(propensity score matching, PSM)是将研究对象按是否服用他汀分为两组(CLO+Statin=1, CLO=0),以是否应用他汀作为应变变量,其他所有可能的混杂因素(包括调查的合并疾病及合并用药情况,共32项)作为自变量,建立

logistic 回归模型,计算出每个研究对象的倾向评分(propensity score, PS)。采用单纯 PSM 法(最邻配比法),用 SPSS 软件宏程序进行匹配,配比精度为 $PS < 0.001$ ^[6,7]。不同代谢途径他汀间配比同上。

(3)采用 SPSS 16.0 软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,单因素分析采用方差分析、秩和检验与 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier (K-M) 单因素生存分析,评价累积风险率,log-rank 检验比较生存曲线间的区别,Cox 回归模型及 logistic 回归进行多因素分析。发病密度的比较用 χ^2 score 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组基线水平比较:CLO 组和 CLO+Statin 组分别入选 178 例和 843 例。两组患者性别比例、合并疾病如糖尿病、高血压、肾功能不全、外周血管疾病、脑血管病、COPD 的差异无统计学意义($P > 0.05$),而年龄[分别为(75.61 ± 10.05)岁和(77.89 ± 9.11)岁]、血脂异常、冠心病分类、胃炎或溃疡、心功能分级、介入治疗选择的差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访时间分别为(22.92 ± 18.94)月和(26.13 ± 19.13)月, $P = 0.04$ 。

2. 全因死亡及终点事件多因素 Cox 回归分析:冠心病分类、介入治疗选择、心功能分级、肾功能不全及 COPD 对终点事件影响有统计学意义,而年龄分组、血脂异常、胃炎、糖尿病、高血压、脑血管病以及口服降糖药、胰岛素、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)、镇静剂、抗心律失常药、PPI、非那雄胺、盐酸坦洛新等的应用对终点事件影响无统计学意义。冠心病不稳定心绞痛和心肌梗死发生缺血性心脑血管事件风险分别是稳定心绞痛的 1.70 倍和 2.83 倍($P = 0.00$),死亡风险分别是 1.83 倍和 3.44 倍($P = 0.00$)。而 PCI 和 CABG 与未进行血运重建组比较是降低死亡及终点事件的保护因素,差异有统计学意义($P < 0.01$)。心功能 4 级死亡风险及缺血性终点事件风险分别是心功能 1 级的 6.50 倍和 2.51 倍($P < 0.01$)。EF 值

越高,死亡率越低。肾功能不全尿毒症期死亡风险是肾功能正常的 7.13 倍,差异有统计学意义($P < 0.01$)。倍他乐克的应用可降低全因死亡($RR = 0.50, 95\%CI: 0.30 \sim 0.85, P = 0.01$);利尿剂无论单用还是联用均是死亡的危险因素($P = 0.00$)。见表 1。

表 1 全因死亡和全部终点事件的多因素 Cox 回归分析 (RR 值及其 95%CI)

因素	全因死亡	P 值	全部终点事件	P 值
单用 1 种利尿剂	2.67(1.55 ~ 4.61)	0.00	1.11(0.73 ~ 1.69)	0.64
联用 2 种利尿剂	2.65(1.55 ~ 4.52)	0.00	0.96(0.61 ~ 1.52)	0.88
倍他乐克	0.50(0.30 ~ 0.85)	0.01	1.15(0.85 ~ 1.55)	0.37
不稳定心绞痛	1.83(1.10 ~ 3.04)	0.02	1.70(1.36 ~ 2.33)	0.02
心肌梗死	3.44(1.92 ~ 6.18)	0.00	2.83(1.87 ~ 3.49)	0.00
PCI	0.37(0.16 ~ 0.83)	0.02	0.36(0.17 ~ 0.78)	0.02
CABG	0.60(0.21 ~ 1.74)	0.35	0.54(0.19 ~ 1.65)	0.28
EF	0.98(0.96 ~ 1.00)	0.02	1.00(0.98 ~ 1.01)	0.89
COPD	3.07(2.00 ~ 4.70)	0.00	1.43(1.12 ~ 1.83)	0.01
心功能 4 级	6.50(2.62 ~ 16.15)	0.00	2.51(1.40 ~ 4.50)	0.00
肾功能不全尿毒症	7.13(2.81 ~ 18.07)	0.00	1.72(0.79 ~ 3.77)	0.17

3. CLO 组和 CLO+Statin 组终点事件比较:

(1)单因素生存分析:全因死亡的单因素 K-M 生存分析及 log-rank 检验,差异有统计学意义(log-rank = 10.63, $P = 0.001$),CLO+Statin 组较 CLO 组病死率低。

(2)发病密度比较:CLO 组和 CLO+Statin 组发病密度(全因死亡)按人月计算,分别是 6.86‰ 和 3.18‰, $RR = 2.15 (95\%CI: 1.39 \sim 3.33)$,两组全因死亡率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 3.53, P = 0.00$);两组终点事件发病密度分别是 9.56‰ 和 11.85‰, $RR = 0.81 (95\%CI: 0.58 \sim 1.13)$,差异无统计学意义($\chi^2 = -1.26, P = 0.10$)。由于两组在基线水平上有多项不平衡,直接进行发病密度比较结果还有待验证。按是否服用他汀为暴露因素,对所有混杂因素进行倾向评分(两组 1:1 匹配,配比精度为 $PS < 0.001$,共匹配成功 114 对)。CLO+Statin 组较 CLO 组明显降低全因死亡率, $RR = 0.42 (95\%CI: 0.19 \sim 0.93)$,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.23, P = 0.00$);而全部终点事件比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

(3)不同随访时间终点事件比较:两组患者按随

表 2 CLO 组和 CLO+Statin 组全因死亡率及全部终点事件比较(匹配前及 1:1 匹配后)

分组	随访人数	全因死亡			全部终点事件		
		例数	发病密度(‰)	粗 RR 值(95%CI)	例数	发病密度 ^b (‰)	粗 RR 值(95%CI)
CLO 组 ^c	4 078.92	28	6.86	2.15(1.39 ~ 3.33)	39	9.56	0.81(0.58 ~ 1.13)
CLO+Statin 组 ^c	22 028.04	70	3.18		261	11.85	
CLO 组 ^d	2 769.00	21	7.58	2.35(1.08 ~ 5.13)	28	10.11	1.09(0.64 ~ 1.85)
CLO+Statin 组 ^d	2 805.00	9	3.21		26	9.27	

注:^a全因死亡,^b全部终点事件,^c匹配前,^d1:1 匹配后

访时间分层进行全因死亡率比较,随访时间 ≤ 1 年及 ≥ 5 年时,CLO组全因死亡风险分别是CLO+Statin组的2.02倍(95%CI: 1.12~3.63)和3.76倍(95%CI: 1.20~11.84),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组全部终点事件比较差异无统计学意义,K-M检验与发病密度比较结果一致(表3)。

4. CYP3A4代谢他汀组与非CYP3A4代谢他汀组的终点事件比较:

(1)匹配前后两组比较:CYP3A4代谢他汀组(636例)和非CYP3A4代谢他汀组(207例)倾向评分比较差异有统计学意义($P < 0.01$),两组次级终点事件比较差异有统计学意义($P = 0.02$);全因死亡及复合终点事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。用SPSS宏程序^[7],按照倾向评分差值 < 0.001 的标准进行个体匹配,匹配成功207对,再对两组全因死亡及终点事件发生率进行 χ^2 score检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

(2)不同代谢途径他汀组的K-M生存分析比较:两组缺血性心脑血管事件累计风险差异无统计学意义($P > 0.05$),见图1。

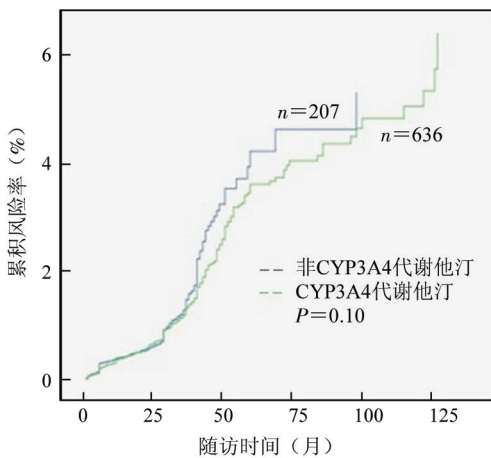


图1 随访期内不同他汀组缺血性心脑血管事件累积风险的K-M曲线

5. CLO组和CLO+Statin组与不同代谢途径他汀组之间并发症的比较:出血是服用氯吡格雷最关注的并发症,CLO组有3例发生出血,分别为尿血、

皮下出血、牙龈出血,短期停药后出血停止。CLO+Statin组有4例出血,分别为消化道出血、颅内出血、皮下出血、牙龈出血,其中前2例出血患者死亡,分别为联用阿托伐他汀钙和瑞舒伐他汀钙1年。

讨 论

氯吡格雷与他汀是冠心病尤其是急性冠状动脉综合征患者的基础用药,目前临床上广泛联用,但两种药物在药代动力学上有竞争,经CYP3A4代谢的他汀可能影响氯吡格雷活性代谢产物的形成,进而影响其抗血小板活性的功效。Lau等^[1]通过临床研究提出阿托伐他汀可降低氯吡格雷的抗血小板活性。Neubauer等^[8]通过一项流式细胞研究,也提出经CYP3A4代谢的他汀可削弱氯吡格雷的抗血小板活性。但也有药物代谢动力学研究指出辛伐他汀与氟伐他汀降低氯吡格雷抗血小板作用,而阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀对氯吡格雷抗血小板作用无影响^[9]。但目前多数临床研究均认为,阿托伐他汀或辛伐他汀不减弱氯吡格雷的抗血小板功效,两药联用不增加死亡率及缺血性心脑血管事件发病率^[3-5]。

本研究结果显示,氯吡格雷联用他汀较单用氯吡格雷可降低全因死亡率及缺血性不良事件的发生率,而接受不同代谢途径他汀治疗的患者,其死亡率及缺血性不良事件发生率的差异无统计学意义,这与文献报道一致^[3,4,10]。且随访时间延长,氯吡格雷联用他汀降低死亡率的优势越明显。

本研究入组患者中有473例(46.33%)为80岁以上者,该人群应用阿司匹林抗血小板治疗的出血风险已日益引起关注,而氯吡格雷是否可更安全代替阿司匹林,尚待进一步研究。本研究中2例80岁以上氯吡格雷联用他汀患者分别死于上消化道出血和颅内出血。而Farid等^[11]的一项研究也发现阿托伐他汀与维持剂量的氯吡格雷联用增加小量出血的风险。

总之,通过回顾性研究,表明氯吡格雷联用常规剂量的他汀治疗是有益的,可降低全因死亡率;不同

表3 CLO组和CLO+Statin组按随访时间分层的全因死亡率(发病密度)比较

随访时间(年)	分组	随访人数	全因死亡例数	发病密度(‰)	粗RR值(95%CI)	log-rank 检验	P值
≤ 1	CLO组	378	16	42.33	2.02(1.12~3.63)	6.51	0.01
	CLO+Statin组	1 607	33	20.54			
1~	CLO组	1 446	7	4.84	1.37(0.61~3.12)	0.45	0.50
	CLO+Statin组	8 526	30	3.52			
≥ 3	CLO组	2 255	5	2.22	3.76(1.20~11.84)	6.57	0.01
	CLO+Statin组	11 895	7	0.59			

代谢途径他汀之间死亡率及不良事件发生率无明显差别。但本研究样本量偏小,按随访时间分层后,样本量对结果有一定影响。

参 考 文 献

- [1] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*, 2003, 107:32-37.
- [2] Zahno A, Brecht K, Bodmer M, et al. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro. *Br J Pharmacol*, 2010, 161:393-404.
- [3] Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, et al. High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients—A Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis. *Am Heart J*, 2008, 155:954-958.
- [4] Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50:291-295.
- [5] Wenaweser P, Eshtehardi P, Abrecht L, et al. A randomised determination of the effect of fluvastatin and atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. *Thromb Haemost*, 2010, 104:554-562.
- [6] Newgar CD, Hedges JR, Arthur M, et al. Advanced statistics: the propensity score—a method for estimating treatment effect in observational research. *Acad Emer Med*, 2004, 11:953-961.
- [7] Li ZW, Li HT, Zhang L, et al. Application of propensity score matching based on SPSS macro-program. *Chin J Health Stat*, 2011, 28(1):89-92. (in Chinese)
李智文,李宏田,张乐,等.用SPSS宏程序实现观察对象的倾向评分配比. *中国卫生统计*, 2011, 28(1):89-92.
- [8] Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function — a flow cytometry study. *Eur Heart J*, 2003, 24:1744-1749.
- [9] Mach F, Senouf D, Fontana P, et al. Not all statins interfere with clopidogrel during antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35:476-481.
- [10] Han YL, Zhang ZL, Li Y, et al. Comparison on long-term effects of atorvastatin or pravastatin combined with clopidogrel for patients undergoing coronary stenting: a randomized controlled trial. *Chin Med J*, 2009, 89(32):2240-2244. (in Chinese)
韩雅玲,张子龙,李毅,等.冠状动脉支架术后阿托伐他汀或普伐他汀与氯吡格雷联合治疗的远期疗效比较:随机对照试验. *中华医学杂志*, 2009, 89(32):2240-2244.
- [11] Farid NA, Small DS, Payne CD, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects. *Pharmacotherapy*, 2008, 28:1483-1494.

(收稿日期:2011-09-25)

(本文编辑:张林东)