

经皮冠状动脉介入术后应用国产和进口氯吡格雷安全性比较的系统评价

周明 王俊峰 党书毅 谢建 董晓 李军 高振

【摘要】 目的 系统评价国产氯吡格雷(泰嘉)与进口氯吡格雷(波立维)在接受冠状动脉介入术(PCI)患者中的安全性差异。方法 采用Cochrane系统评价方法,计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库等三大中文文献数据库,追踪检索已获得文献或相关研究提供的参考文献。对纳入文献进行质量评价和资料提取后,采用系统评价专用软件Review manager 4.2进行Meta分析。结果 根据纳入标准和排除标准,最终有20个临床研究纳入Meta分析,包括4392例经皮冠状动脉介入患者,其中泰嘉组2066例,进口波立维组2326例。Meta分析主要结果显示,有11个研究报道了术后12个月的主要心血管不良事件(MACE)发生率,经异质性检验, $I^2=0\%$,表明研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型合并分析,泰嘉组和波立维组之间的MACE发生率无统计学差异($OR=1.00$; 95% $CI: 0.75\sim 1.34$; $P=0.99$);有11个研究报道了术后12个月的不良反应发生率,经异质性检验, $I^2=0\%$,表明研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型合并分析,泰嘉组和波立维组之间的不良反应发生率无统计学差异($OR=1.14$; 95% $CI: 0.82\sim 1.59$; $P=0.44$)。结论 经皮冠状动脉介入术后使用泰嘉和波立维的MACE和不良反应的发生等方面无明显差异,为泰嘉替代波立维抗血小板治疗提供了一定的循证医学证据。

【关键词】 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; Meta分析; 氯吡格雷; 安全性

Safety of domestic clopidogrel applied to patients after PCI: a systematic review ZHOU Ming, WANG Jun-feng, DANG Shu-yi, XIE Jian, DONG Xiao, LI Jun, GAO Zhen. Department of Cardiology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China
Corresponding author: DANG Shu-yi, Email: sythydsy@163.com

【Abstract】 Objective To compare the safety and effectiveness of domestic and imported clopidogrel in patients after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** The inclusion and exclusion criterias of literatures were drawn up, and the trials of domestic and imported clopidogrel applied to patients after PCI were retrieved from Chinese Journal full texdatabse(CJFD), Chinese Academic Journal, and CBM and analyzed by Rev Man software 4.2 version. **Results** There were total 20 clinical studies including 4392 patients after PCI, which were divided into two groups, namely 2066 patients for Talcom group and 2326 patients for Plavix group. The main results of meta analysis showed that ,the difference in major adverse cardiac events(MACE) occurrence was not significant statistically between Talcom and Plavix groups($OR=1.00$; 95% $CI:0.75-1.34$; $P=0.99$), between which 11 studies reported the 12th month's MACE occurrence after PCI, by choosing the fixed-effect model after heterogeneity test($I^2=0\%$); and the difference in the occurrence of diverse reaction was not also significant statistically between Talcom and Plavix groups($OR=1.14$;95% $CI:0.82-1.59$; $P=0.44$), between which 11 studies reported the 12th month's MACE occurrence after PCI, by choosing the fixed-effect model after heterogeneity test($I^2=0\%$). **Conclusion** The difference in the occurrence rate of MACE and diverse reaction for patients between domestic-made clopidogrel and imported clopidogrel groups are not obvious, so this conclusion would provide some evidence of EBM for the application of domestic clopidogrel.

【Key words】 Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Meta-analysis; Clopidogrel; Safety

氯吡格雷作为一种有效的抗血小板药物,近年来被广泛用于心血管疾病的抗栓治疗。氯吡格雷联合阿司匹林双重抗血小板可显著降低经皮冠状动脉介入

(percutaneous coronary intervention)术后患者的血栓事件发生率。国产氯吡格雷(泰嘉,深圳信立泰药业有限公司)与进口氯吡格雷(波立维,塞诺菲公司)相比,价格相对经济。为证实国产氯吡格雷的安全性,本研究广泛收集关于经皮冠状动脉介入术后应用泰嘉和波立维的临床对照试验,采用循证医学方法进行Meta分析,以期为临床应用泰嘉提供依据和参考。

资料与方法

一、文献纳入标准

1. 研究对象:公开发表的有关在经皮冠状动脉介入患者中应用国产和进口氯吡格雷的对照研究文献,将文献中所有经冠状动脉造影诊断并行经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者分为泰嘉和波立维两组。

2. 干预措施:全部病例均予以冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入术,治疗组选用泰嘉,对照组选用波立维,术后两组均给予双联抗血小板治疗,具体为服用泰嘉或波立维 75 mg/d,阿司匹林 100 mg/d。根据病情选择应用低分子肝素,常规给予 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或受体阻滞剂等治疗。

3. 观察指标:经皮冠状动脉介入术后随访的主要终点指标为主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE),包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中、心力衰竭事件、支架内血栓、再发心肌梗死及靶血管血运重建。次要终点指标为不良反应发生,包括胃肠道反应、出血、皮疹、粒细胞减少和血小板减少等。

二、文献排除标准

符合下列之一的均予以排除:(1)无 MACE 或不良反应记录的研究;(2)无基线资料均衡性比较的研究;(3)数据信息不完整或无法根据原始数据获取相关信息的研究;(4)重复发表的研究。

三、文献检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库等三大中文文献数据库及 Pubmed 英文数据库。以“氯吡格雷”为检索词进行一次检索,“国产氯吡格雷”或“泰嘉”、“冠状动脉介入”或“PCI”为检索词,对题名、关键词、摘要、主题分别进行二次检索,英文检索词为“clopidogrel” and “domestic”。检索日期限定在 2012 年 12 月 31 日之前,并追踪检索已获得文献或相关系统评价提供的参考文献。通过浏览文献标题和摘要剔除明显不相关和重复文献,下载全文后,参照纳入、排除标准对文献进行筛选。

四、资料提取和质量评价

由两名研究者独立检索文献、提取资料并交叉核对。由两名研究者按照 Jadad 量表评分标准对纳入文献质量独立进行评价,0~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究,意见不一致时通过讨论解决或征求第三方意见解决。

五、统计学分析

采用 Meta 分析专用软件 Review Manager 4.2(Rev Man 4.2)进行数据合并和分析。对入选文献研究结果

进行异质性检验,用 I^2 评估异质性大小($I^2=0\sim 25\%$:无异质性; $I^2=25\%\sim 50\%$:中度异质性; $I^2=50\%\sim 75\%$:高异质性; $I^2=75\%\sim 100\%$:超高异质性)。若 $I^2<50\%$,则采用固定效应模型合并分析;若 $I^2\geq 50\%$,采用随机效应模型进行数据合并。计数资料采用合并效应量 OR 值及 95% CI,由 Rev Man 4.2 软件给出漏斗图,评估发表偏倚。

结果

一、文献检索结果

将以上三大中文文献库检索所得文献合并,初检出相关文献 85 篇,经阅读文题及摘要后排除明显不相关文献 35 篇,进一步阅读 50 篇文献全文后,按纳入排除标准剔除文献 30 篇,最终纳入分析文献 20 篇中文文献。Pubmed 共检出 268 篇英文文献,阅读标题、作者信息及摘要后,无一符合本研究制定的纳入标准。

二、文献一般特征和质量评价

纳入的 20 篇文献中,合计 4392 例经皮冠状动脉介入术后冠心病患者,其中泰嘉组 2066 例,波立维组 2326 例。所有文献均提及了基线特征的均衡性比较,两组均具备基线可比性。全部文献均描述了年龄、性别的基线特征,有 14 篇文献描述了高血压、糖尿病、高脂血症及吸烟等危险因素的两组均衡性,其余还有少量文献提及了肥胖、平均植入支架数、病程及病情的均衡性比较。有 15 篇文献均在文中提及“随机”分组,但仅有 1 篇提及详细的随机分配方案,所有研究均未提及实施盲法,仅 1 篇对失访和退出情况进行了详细描述,无 1 篇的 Jada 评分达到 3 分,均为低质量研究。具体结果见表 1。

三、Meta 分析结果

1. MACE 发生率:有 17 篇文献报道了经皮冠状动脉介入术后 MACE 发生率,其中泰嘉组和波立维组发生心源性死亡的分别为 17/24 例,非致死性心肌梗死 9/10 例,再次心肌梗死 14/23 例,卒中 5/7 例,心力衰竭事件 16/18 例,支架内血栓 4/6 例,靶血管血运重建 38/49 例。段罡^[9]报道未发生 1 例 MACE,故未纳入 Meta 分析研究。根据术后不同随访时间行亚组分析,其中有 11 篇文献报道了术后 12 个月的 MACE 发生率,经异质性检验, $I^2=0\%$,表明研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型合并分析,泰嘉组和波立维组之间的 MACE 发生率无统计学差异($OR=1.00$; 95% CI: 0.75~1.34; $P=0.99$)。术后 6 个月及 9 个月 MACE 发生率分别有 2 篇文献进行报道,Meta 分析结果均表明两组的 MACE 发生率无统计学差异($P>0.05$) (图 1)。

表1 纳入文献一般特征及质量评分

纳入研究(年份)	纳入病例数		观察指标	随访时间	Jada 评分
	泰嘉组	波立维组			
顾俊(2008) ^[1]	39	46	MACE, 不良反应, 冠状动脉再狭窄率	6个月	1
王骏(2008) ^[2]	29	47	MACE, 不良反应	12个月	2
李满生(2009) ^[3]	127	125	MACE, 不良反应	12个月	1
卢春山(2009) ^[4]	120	144	MACE, 不良反应	12个月	3
冯克福(2009) ^[5]	73	95	MACE, 不良反应	6个月	0
王绍欣(2009) ^[6]	25	25	不良反应	1个月	1
陈容(2009) ^[7]	130	130	不良反应	1个月	0
张荣林(2009) ^[8]	44	117	MACE, 不良反应	6个月	1
段罡(2009) ^[9]	40	43	MACE	6个月	0

纳入研究(年份)	纳入病例数		观察指标	随访时间	Jada 评分
	泰嘉组	波立维组			
方中(2010) ^[10]	57	65	MACE, 不良反应	9个月	0
雷鸣(2010) ^[11]	52	58	MACE, 不良反应	12个月	1
钱利华(2010) ^[12]	89	78	MACE, 不良反应, 冠状动脉再狭窄率	12个月	1
周利民(2010) ^[13]	224	202	MACE, 不良反应	12个月	1
赵英丽(2010) ^[14]	108	108	MACE, 不良反应	12个月	1
阴赅茜(2010) ^[15]	563	695	MACE, 不良反应, 冠状动脉再狭窄率	9个月	0
薛瑞璐(2011) ^[16]	89	87	MACE, 不良反应	12个月	0
王文英(2011) ^[17]	64	68	MACE, 不良反应	12个月	1
郭朝阳(2011) ^[18]	50	50	不良反应	1个月	1
张远政(2011) ^[19]	60	60	MACE, 不良反应	12个月	1
陈小林(2011) ^[20]	83	83	MACE, 不良反应, 冠状动脉再狭窄率	12个月	1

2. 不良反应发生率: 纳入的 20 个研究中, 除段罡^[9]未报道不良反应外, 其余均有报道。其中泰嘉组和波立维组发生出血事件分别为 76/87 例, 胃肠道反应分别为 24/13 例, 皮疹 44/41 例, 粒细胞减少 2/1 例, 血小板减少 1/1 例。根据术后随访时间分亚组将每个研究的不良反应例数合并分析, 有 11 个研究报道了术后 12 个月的不良反应发生率, 经异质性检验, $I^2=0\%$, 表明研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型合并分析, 泰嘉组和波立维组之间的不良反应发生率无统计学差异 ($OR=1.14$; $95\% CI: 0.82\sim 1.59$; $P=0.44$)。分别有 2 个研究报道了术后 1 个月及 9 个月不良反应发生率, 有 3 个研究报道了术后 6 个月不良反应发生率, Meta 分析结果均表明两组的不良反应发生率无统计学差异 (图 2)。

四、发表偏倚评估

用 Rev Man 4.2 提供的 Funnel plot 命令绘制漏斗图, 由图 3 可以看出, 中心轴两边基本对称, 有关 MACE 发生率的发表偏倚不明显。图 4 的漏斗图两侧较分散, 提示不良反应发生率可能有潜在的发表偏倚。

讨 论

冠状动脉内血栓形成是所有冠心病患者终生需要面临的风险, 血小板的活化和聚集在冠状动脉内血栓

形成的过程中有着重要地位, 如何防止血小板的活化和聚集成为预防血栓形成的重要途径。氯吡格雷属于二磷酸腺苷受体拮抗剂, 通过选择性地与血小板表面腺苷酸环化酶偶联的二磷酸腺苷受体结合, 抑制纤维蛋白原与其血小板受体 GP II b/III a 结合, 明显抑制二磷酸腺苷、花生四烯酸及胶原诱导的血小板聚集, 抑制血栓形成。研究证实, 经皮冠状动脉介入术后患者接受阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗可明显改善预后, 减少支架冠状动脉支架术后 MACE 发生^[21]。阿司匹林联合氯吡格雷已成为当前经皮冠状动脉介入术后预防血栓的标准方案^[22]。自 2008 年国产氯吡格雷 (泰嘉) 上市以来, 由于在价格上比进口氯吡格雷 (波立维) 具有优势, 符合我国国情, 受到国内临床医生和患者的青睐。李志娟等^[23]的研究证实它们具有相似的抗血小板聚集和活化作用。国内也有不少研究者对其联合阿司匹林抗血小板疗效和安全性与波立维进行了比较, 临床观察结果表明泰嘉和波立维在主要心血管事件发生率和不良反应发生率方面并无统计学差异。本研究是首次系统评价经皮冠状动脉介入术后阿司匹林联合泰嘉或波立维的疗效和安全性的差异, 为经皮冠状动脉介入术后应用泰嘉提供循证医学证据。

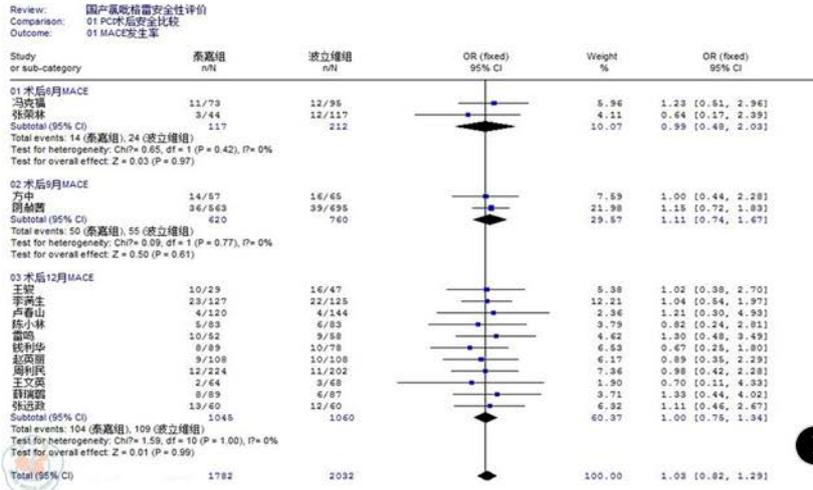


图1 两组MACE发生率比较的Meta分析

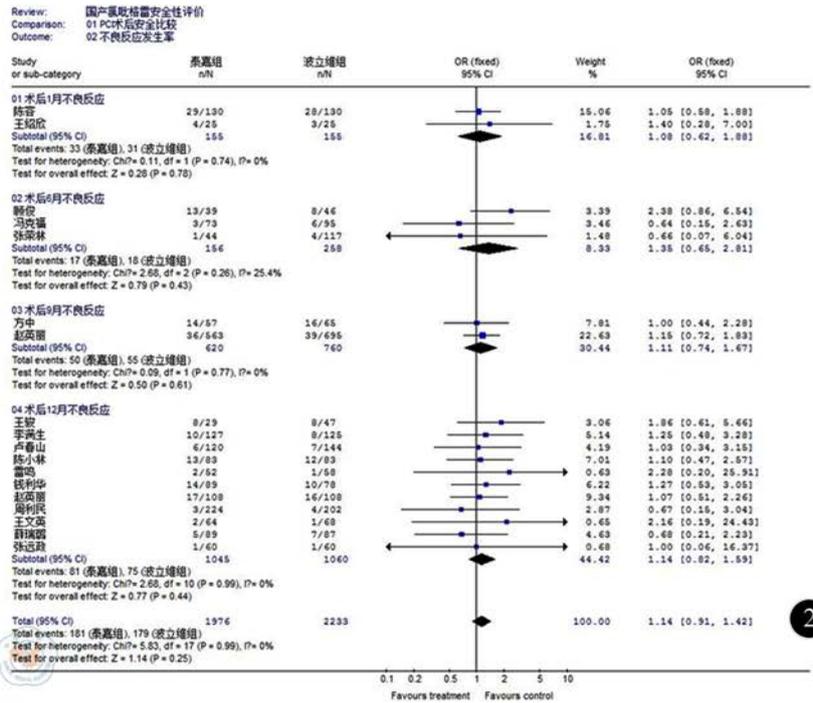


图2 两组不良反应发生率比较的Meta分析

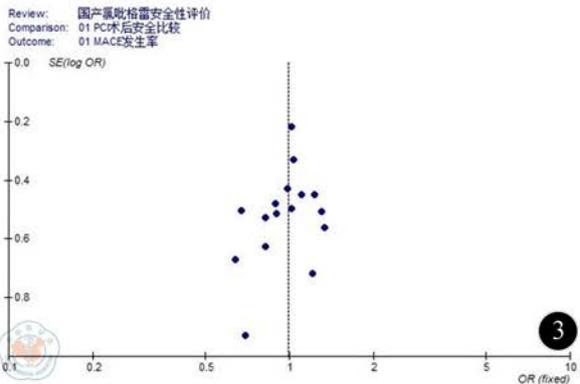


图3 两组MACE发生率比较的漏斗图

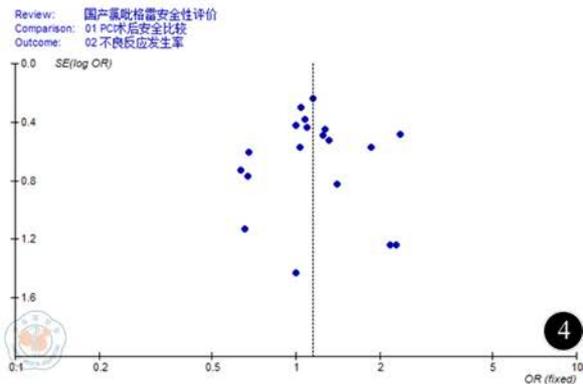


图4 两组不良反应发生率比较的漏斗图

在广泛收集泰嘉和波立维在经皮冠状动脉介入术后患者的临床对照研究的基础上,经过合并后的 Meta 分析结果显示,在各个观察时间点上,经皮冠状动脉介入术后使用泰嘉和波立维的 MACE 和不良反应的发生等方面无明显差异,为泰嘉替代波立维抗血小板治疗提供了循证医学证据。但在方法学上仍有两点不足之处,一是本研究结果提示可能存在发表偏倚,可能与缺少报道有差异的“阳性结果”文献有关,本次研究也未有符合入选标准的国外发表文献,最后纳入文献的质量评价总体也较低,这些都会降低本次循证医学评价的证据级别;二是根据目前的指南建议在药物支架术后,双重抗血小板治疗时间至少 1 年。本研究纳入的 20 篇文献中,报道的观察时间不一,报道治疗时间达 1 年的仅有 10 篇文献,导致文献信息无法合并分析;而支架内再狭窄发生率也是评价经皮冠状动脉介入术后双抗联疗效和安全性评价的重要指标,本次纳入文献中少有此观察结果,无法纳入合并分析,这些都降低了本次 Meta 分析结果的论证强度。在后续临床观察研究中,建议相关临床研究应统一采用 Cochrane 推荐的随机对照试验报告标准(CONSORT),延长术后治疗时间至 12 个月,增加靶血管再次血运重建和再狭窄发生率等有效观察指标,提高临床观察的方法学研究质量,减少和控制各种偏倚产生,为二次评价提供更高级别的循证医学证据。

从现有的资料分析,经皮冠状动脉介入术后应用泰嘉的安全性不劣于波立维,而泰嘉的价格相对低廉,值得在临床推广。

参 考 文 献

- [1] 顾俊,胡伟,肖红兵,等. 国产和进口氯吡格雷对 PCI 近中期预后的影响. 上海交通大学学报:医学版,2008,28:608-609.
- [2] 王骏,王鸣和,周赞,等. 国产氯吡格雷对高龄冠状动脉介入术后患者的疗效评价. 世界临床药物,2008,29:598-601.
- [3] 李满生,张领,石高举,等. 国产氯吡格雷对 PCI 术后患者的长期疗效及安全性观察. 中国现代药物应用,2009,3:27-28.
- [4] 卢春山,周志强,柳景华,等. 冠状动脉支架术后进口氯吡格雷(波立维)与国产氯吡格雷(泰嘉)抗血小板治疗的对照研究. 中国介入心脏病学杂志,2009,17:67-70.

- [5] 冯克福,马礼坤,余华,等. 国产氯吡格雷在冠心病合并糖尿病患者冠状动脉支架术后的临床应用. 中国临床保健杂志,2009,12:233-234.
- [6] 王绍欣,董平栓,李转珍,等. 国产氯吡格雷在急性心肌梗死急诊冠状动脉介入治疗中的临床观察. 疑难病杂志, 2009, 8:605-606.
- [7] 陈容. 国产氯吡格雷在急性心肌梗死急诊冠状动脉介入治疗中的临床观察. 中国误诊学杂志,2009,9:6110-6111.
- [8] 张荣林,董康琦,乔青,等. 急性冠状动脉综合征患者置入多支架术后应用国产氯吡格雷的疗效观察. 中国现代药物应用,2009,3:20-22.
- [9] 段罡. 进口和国产氯吡格雷对 PCI 术后的心小板功能及预后的影响. 临床合理用药,2009,2:6-7.
- [10] 方中,孙一康,高敏,等. 不稳定型心绞痛合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入术后应用国产氯吡格雷的疗效观察. 昆明医学院学报,2010, 31:57-60.
- [11] 雷鸣,刘志辉,徐惠琳,等. 冠状动脉支架术后国产(泰嘉)与进口氯吡格雷(波立维)疗效及安全性的对照研究. 中国实用医药,2010,5:148-149.
- [12] 钱利华. 国产和进口氯吡格雷对 PCI 术治疗中的效果比较. 药物与临床,2010,48:49-50.
- [13] 周利民,李开如,陶春明,等. 国产和进口氯吡格雷对经皮冠状动脉介入治疗术后近中期预后的影响. 中国医药指南,2010,8:27-28.
- [14] 赵英丽. 国产氯吡格雷在经皮冠状动脉介入治疗患者中应用的疗效观察. 中国现代医生,2010,48:29-30.
- [15] 阴颖茜,李志忠,张京梅,等. 国产与进口氯吡格雷在冠状动脉介入治疗中的疗效对比分析. 中国新药杂志,2010,19:849-852.
- [16] 薛瑞璐,石小燕,李小琴. 国产氯吡格雷对急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入术的疗效. 心血管康复医学杂志, 2011,20:565-567.
- [17] 王文英,孟立军,曹俊强,等. 国产氯吡格雷与进口氯吡格雷在冠状动脉支架术后抗血小板治疗的疗效对比. 滨州医学院学报,2011, 34:357-358.
- [18] 郭朝阳. 国产氯吡格雷在急性心肌梗死急诊冠状动脉介入治疗中的临床观察. 中国实用医药,2011,6:164-165.
- [19] 张远政. 国产氯吡格雷治疗非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征的长期疗效观察. 中国社区医师, 2011,13:111-112.
- [20] 陈小林,刘婷婷,余泽洪,等. 国产氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合征的有效性和安全性. 中国医药导报, 2011,8:64-66.
- [21] Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. Am heart J, 2004, 147:4632-4637.
- [22] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本). 中华心血管病杂志, 2012, 40:271-277.
- [23] 李志娟,董平栓,杨旭明,等. 国产和进口氯吡格雷对经皮冠状动脉介入术后血小板功能的影响. 中国介入心脏病学杂志, 2006, 14:208-210.

(收稿日期: 2013-04-28)

(本文编辑: 戚红丹)