

替格瑞洛对急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗围术期血小板聚集率的影响

时义宝,李磊,程鹏,周跟东,张晓红

(合肥市第一人民医院心内科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨替格瑞洛对急性冠脉综合征(ACS)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)围术期血小板聚集率(MPAR)的影响。**方法** 80例确诊为ACS行PCI术患者为研究对象,术前采用随机数字表法分为替格瑞洛治疗组(观察组)和氯吡格雷治疗组(对照组),每组40例。所有研究对象入院前已连续服用氯吡格雷(泰嘉)75 mg·d⁻¹持续7 d以上者维持原剂量,未曾服用过氯吡格雷者予以300 mg负荷剂量后75 mg·d⁻¹维持。观察组入院前已连续服用替格瑞洛每次90 mg,2次/天,持续7 d以上者维持原剂量,未曾服用过替格瑞洛者予以180 mg负荷剂量后改标准剂量替格瑞洛(每次90 mg,2次/天)治疗。分别于治疗前、术后5 d抽取空腹外周血标本进行MPAR的测定。**结果** 治疗前观察组和对照组患者MPAR比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后5 d外周血MPAR均明显低于治疗前($P<0.05$);观察组MPAR明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 替格瑞洛较氯吡格雷能更好地抑制ACS血管病变患者PCI围术期MPAR,降低早中期不良心血管事件的发生率,对重度冠状动脉血管病变的患者具有更好抗血小板聚集的治疗效果。

关键词:替格瑞洛;急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;血小板聚集率

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.033

Influence of ticagrelor on maximum platelet aggregation rate in patients with acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention

SHI Yibao, LI Lei, CHENG Peng, ZHOU Gendong, ZHANG Xiaohong

(Department of Cardiology, The First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230001, China)

- [6] CHEN AP, SETSER A, ANADKAT MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments; the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 [J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(5): 1025-1039.
- [7] VAN CUTSEM E, LENZ HJ, KÖHNE CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(7): 692-700.
- [8] DE GRAMONT A, FIGER A, SEYMOUR M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(16): 2938-2947.
- [9] HONG YS, PARK YS, LIM HY, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer; a randomised, non-inferiority phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(11): 1125-1132.
- [10] YAMADA Y, TAKAHARI D, MATSUMOTO H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(13): 1278-1286.
- [11] YAMADA Y, TAHARA M, MIYA T, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 98(6): 1034-1038.
- [12] YAMAZAKI K, KUWANO H, OJIMA H, et al. A randomized phase II study of combination therapy with S-1, oral leucovorin, and oxaliplatin (SOL) and mFOLFOX6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 75(3): 569-577.
- [13] YE J, CHEN J, GE L, et al. Effectiveness and safety of s-1-based therapy compared with 5-Fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer: a meta-analysis [J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, 2014: 146530.
- [14] KIM GM, JEUNG HC, RHA SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 518-526.
- [15] 焦洋, 宁洁, 王芳, 等. 晚期乳腺癌替吉奥与卡培他滨治疗疗效及安全性对比研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(7): 452-456.
- [16] KIM YW, KIM MJ, RYU KW, et al. A phase II study of perioperative S-1 combined with weekly docetaxel in patients with locally advanced gastric carcinoma: clinical outcomes and clinicopathological and pharmacogenetic predictors for survival [J]. Gastric Cancer, 2015, 19(2): 586-596.

(收稿日期:2017-03-18, 修回日期:2017-04-01)

Abstract: Objective To explore the effect of ticagrelor on maximum platelet aggregation ratio (MPAR) of patients diagnosed as acute coronary syndrome (ACS) during perioperative period of percutaneous coronary interventional therapy (PCI). **Methods** There were 80 cases of patients diagnosed as ACS undergoing PCI as the objects of study, randomly assigned into two groups: the clopidogrel group (the control group, $n=40$) and the ticagrelor group (the experiment group, $n=40$). For the control group, patients given $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ of clopidogrel (Techno) for more than 7 days in the pre-admission maintained the original dose. Other patients, if not given clopidogrel, were given a loading dose of 300 mg of clopidogrel (techno) and then maintained with $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. For the experiment group patients were given 90 mg of ticagrelor twice daily for more than 7 days in the pre-admission maintained the original dose. Other patients, if not given ticagrelor, were given a loading dose of 180 mg of ticagrelor and then maintained with the dose of 90 mg twice daily. Fasting peripheral blood samples were drawn for detection of MPAR in preoperative and postoperative 5 days separately. **Results** The difference of MPAR between the experiment and control group before treatment was not statistically significant ($P > 0.05$); in preoperative 5 days, the MPAR was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$); the MPAR of the experiment group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ticagrelor can better suppress MPAR of ACS patients with serious coronary artery disease during perioperative period of PCI compared to clopidogrel (Techno), reduce the incidence of early and midterm major adverse cardiac events, and have a better anti-platelet therapy effect on patients with severe vascular disease.

Key words: Ticagrelor; Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Maximum platelet aggregation ratio

急性冠脉综合征(ACS)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)发生严重心血管事件甚至心源性猝死的主要原因。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已成为ACS患者血运重建的重要手段。目前认为,与稳定型心绞痛相比较,ACS血管病变患者PCI围术期支架内血小板的聚集被认为是引起早期支架内急性血栓事件发生的重要原因,且由此导致的严重心血管不良事件(MACE)的发生率呈逐年上升的趋势。以氯吡格雷及阿司匹林为代表的强化双联抗血小板治疗,目前已经被国内外冠心病介入指南推荐为PCI围术期的基本治疗。但是,即使接受了双联强化抗血小板治疗,仍有2%~3%的PCI术患者出现支架内急性血栓事件发生。相关研究显示^[1],氯吡格雷抵抗与ACS患者PCI围术期MACE发生率明显相关。

替格瑞洛是一种新型的口服的血小板二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂,能够直接的、可逆性的拮抗血小板表面P2Y₁₂受体,阻止与之耦联的血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)与纤维蛋白原的结合,从而抑制血小板聚集和活化。PLATO系列试验证实,与氯吡格雷比较,替格瑞洛联合阿司匹林双联抗血小板能显著降低ACS患者PCI围术期MACE的发生率,且不增加主要出血的风险^[2]。本研究通过对ACS患者PCI围术期血小板聚集率(MPAR)的测定,探讨替格瑞洛和氯吡格雷对MPAR抑制的差异,以优化PCI围术期抗血小板治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据2002年欧洲心脏病学ACS

的诊断标准,连续选取2015年6月—2016年6月合肥市第一人民医院心内科住院拟行冠状动脉造影(CAG)检查患者80例,经CAG检查存在严重冠状动脉病变,符合支架植入术标准,均成功植入1~3枚雷帕霉素药物涂层支架(支架植入术参照2016年中国经皮冠脉介入治疗指南标准^[3])。所有患者入院时采用随机数字表法分为替格瑞洛治疗组(观察组)和氯吡格雷治疗(对照组),每组40例。其中男性44例,年龄44~81岁;女性36例,年龄47~85岁。排除标准:(1)凝血功能障碍或外周血小板 $100 \times 10^9 \sim 450 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;(2)任何重要脏器有出血性疾病史或3个月内行大手术史;(3)目前活动性消化道溃疡或消化道穿孔病史;(4)既往有出血性脑卒中病史或6个月内发生缺血性脑卒中;(5)在近1个月内接受冠状动脉溶栓治疗或48 h内使用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂;(6)对抗血小板药物过敏或不能耐受;(7)严重心律失常、严重心功能不全、急慢性心包炎、控制不达标的高血压及糖尿病、严重肝肾功能不全、自身免疫性疾病、激素替代治疗、急慢性血液系统疾病、恶性肿瘤、各种具有明确感染灶的急慢性感染性疾病患者。两组在年龄、原发性高血压、2型糖尿病及估算肾小球滤过率(eGFR)水平、冠状动脉病变及支架植入情况等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表1。

1.2 研究方法

1.2.1 临床治疗过程 两组患者入院后均接受阿司匹林抗血小板及低分子肝素钙抗凝治疗(拜阿司匹林肠溶片,厂家:拜耳医药,批号:BJ33007)口服,

表 1 两组一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	原发性高血 压/例(%)	2 型糖尿 病/例(%)	eGFR/(mL· min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	血管病变/例(%)				支架植入数/ (个, $\bar{x}\pm s$)
		男	女					左主干	前降支	回旋支	右冠	
对照组	40	24	16	70.90±13.72	22 (55.0)	11 (27.5)	87.06±15.31	—	18(45.0)	15(37.5)	7(17.5)	1.69±0.70
观察组	40	20	20	69.10±11.95	20(50.0)	12 (30.0)	83.34±14.69	—	20(50.0)	12(30.0)	8(20.0)	1.60±0.64
<i>t</i> (χ^2)值		(0.816)		0.626	(0.157)	(0.064)	1.109	—	(1.368)	(1.707)	(2.535)	0.600
<i>P</i> 值		0.374		0.533	0.692	0.800	0.271	—	0.272	0.205	0.280	0.550

注:“—”表示此项无数据。

100 mg·d⁻¹,皮下注射低分子肝素钙(河北常山生化医药,批号:F402170405)4 100 U,皮下注射,2 次/天,至术后 48 h)。对照组入院前已连续服用氯吡格雷(深圳信立泰药业,批号:AC20161002)75 mg·d⁻¹持续 7 d 以上者维持原剂量。未曾服用过氯吡格雷予以 300 mg 负荷剂量后 75 mg·d⁻¹维持。观察组入院前已连续服用替格瑞洛每次 90 mg,2 次/天持续 7 d 以上者维持原剂量,未曾服用过替格瑞洛者 180 mg 负荷剂量后改标准剂量替格瑞洛(阿斯利康,批号:RAKS1611130)每次 90 mg,2 次/天给予治疗。

1.2.2 标本收集及处理 所有患者分别于治疗前、PCI 术后 5 d 采集空腹外周血样本进行 MPAR 的测定(使用替罗非班患者在停止使用 24 h 后抽取外周血样本,防止合用替罗非班影响结果)。所有外周血标本在抽血后 2 h 以内送至检验科进行连续性检验,相同试剂均为同一厂家生产,严格质控并对测得的值进行记录。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件系统进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用两独立样本配对 *t* 检验,两时点间采用配对 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 严重出血及 MACE 事件发生情况 入选患者在住院治疗期间均无死亡、急性支架内血栓形成、非致死性心肌梗死、再次靶血管重建、重要脏器出血、脑卒中以及皮疹等情况的发生;有 2 例出现呼吸困难,3 例发生轻微出血,其中 1 例鼻及口腔黏膜出血,2 例皮下淤血。

2.2 用药前后 MPAR 比较 所有患者使用替格瑞洛和氯吡格雷后 5 d 的 MPAR 显著低于 PCI 术治疗前,差异有统计学意义(*P* = 0.000);术后 5 d 观察组较对照组的 MPAR 降低,差异有统计学意义(*P* = 0.001),具体数据见表 2。

表 2 两组治疗前后 MPAR 的变化/(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	术后 5 d	配对 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	40	56.40±17.35	33.98±16.98	5.541	0.000
观察组	40	57.34±17.34	22.01±12.29	9.924	0.000
成组 <i>t</i> 值		0.242	3.612		
<i>P</i> 值		0.809	0.001		

3 讨论

CHD 是严重威胁人类健康的重要疾病之一,其主要病理生理机制是冠状动脉粥样硬化狭窄或堵塞导致的心肌缺血坏死。近年来我国每年因严重 CHD 行 PCI 术治疗的均超过 60 万例,且呈逐年增长的趋势。PCI 围术期应用抗血小板药物至关重要,PCI 围术期患者抗血小板治疗过程中出现支架内血栓形成是造成 ACS 患者早中期预后不良的重要原因之一。阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗是目前美国、欧洲及我国指南共同推荐的预防 PCI 围术期 MACE 事件常规治疗策略。但是近年来临床上发现,氯吡格雷联合阿司匹林虽显著降低了 PCI 围术期 MACE 事件的发生率,但仍有一部分 PCI 围术期患者对阿司匹林和氯吡格雷药物反应性低,甚至不反应,出现阿司匹林抵抗或氯吡格雷抵抗^[4],导致支架内急性血栓事件发生。研究发现^[5],ACS 患者 PCI 围术期由于血小板聚集、支架血栓形成导致的 MACE 事件发生率呈现明显上升趋势,其中的绝大多数发生于 PCI 围术期的早中期。故尽早发现阿司匹林或氯吡格雷抵抗,及时更换有效抗血小板药物,预防血栓事件,减少心肌梗死范围及支架内血栓形成,也是减少 PCI 围术期 MACE 事件发生的条件。目前试验研究中多采取光学比浊法来检测 MPAR,以此比较抗血小板药物抑制血小板聚集和反应的程度^[6],并作为观察抗血小板药物对血小板聚集抑制的强度指标。氯吡格雷作为目前应用最为广泛的噻吩吡类抗血小板药物,必须经过肝脏 CYP450 系统代谢之后才能特异地与

血小板 P2Y₁₂ 受体不可逆的结合,从而抑制 ADP 诱导的血小板聚集,因此起效缓慢并且个体间反应差异大,同时其在肠上皮细胞吸收过程受转运体 P-糖蛋白的影响。氯吡格雷抵抗定义在给予负荷剂量 600 mg 氯吡格雷后对 ADP 诱导的 MPAR 较基线相比较 <10% 的定义为无反应,10% ~ <30% 定义为半抵抗,≥30% 定义为正常反应^[6]。氯吡格雷的抗血小板作用呈现剂量依赖性,增加氯吡格雷剂量可以在更短时间内发挥更强的抗血小板作用^[7]。目前相关研究已证实^[8],改善氯吡格雷抵抗,降低 MPAR 能够明显降低 PCI 围术期 MACE 事件发生率。

替格瑞洛属于一种非噻吩吡啶类抗血小板药物,是一种新型的可逆的、直接的、口服的 ADP 受体 P2Y₁₂ 抑制剂,PLATO III 期临床研究表明,替格瑞洛可显著降低包括心血管死亡、心肌梗死等在内的心血管死亡终点事件的发生率,且没有增加致命性出血的风险^[2],本研究中也发现,在 PCI 围术期使用替格瑞洛和氯吡格雷出血风险差异无统计学意义。相关临床研究中发现对于 PCI 围术期的氯吡格雷抵抗患者,将氯吡格雷更换为替格瑞洛后,能进一步降低 MPAR、而出血并发症方面两者差异无统计学意义^[9-10]。与氯吡格雷相比,替格瑞洛无需经过肝脏 CYP450 系统代谢激活,具有更快、更强、更加一致的抑制血小板聚集作用,弥补了氯吡格雷个体疗效差异大且起效缓慢等不足^[11-12],本研究也验证了在 PCI 围术期使用替格瑞洛较使用氯吡格雷能进一步降低 MPAR,从而达到更好的抑制血小板聚集作用。在 Varenhorst 等^[13]的研究中发现,替格瑞洛对抑制血小板聚集的作用显著优于氯吡格雷,并在联合阿司匹林抗血小板临床应用中较氯吡格雷起效更快,能进一步降低 PCI 围术期 MACE 的发生率。

目前,替格瑞洛在国内使用还处于早期起步阶段,我国人群对替格瑞洛的个体反应差异性还缺少相关大型临床循证医学证据,其所产生治疗效果和不良反应还有待于进一步临床评估。目前,替格瑞洛对于 ACS 患者 PCI 围术期 MPAR 影响的报道较少,且体内血栓形成环境及机制复杂,体外血小板聚集功能的检测只能从某一个侧面反映出 MPAR 受抑制的程度,其与 PCI 围术期临床冠脉事件的关联性仍需进一步的大样本量的深入研究。

参考文献

- [1] LANDEL JB, BAUTER A, DELHAYE C, et al. Impact of initial clinical presentation on clopidogrel low response[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2013, 106(11): 593-600.
- [2] HUSTED S, JAMES S, BECKER RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a sub-study from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5(5): 680-688.
- [3] 中华医学会心血管病分会介入心脏病组, 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(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [4] HELD C, ÅSENBLAD N, BASSAND JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 57(6): 672-684.
- [5] 彭瑜, 张征, 白明, 等. 平均血小板体积和血小板聚集率与急性冠状动脉综合征患者支架内血栓的相关性研究 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(2): 75-79.
- [6] 张涌, 聂小燕, 刘健, 等. 血栓弹力图法与光学比浊法评价急性冠状动脉综合征患者氯吡格雷反应性的临床研究 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(1): 22-26.
- [7] 元民成, 韩薇. 阿司匹林和氯吡格雷抵抗机制及应对方略 [J]. 安徽医药, 2015, 19(3): 413-416.
- [8] 刘宣彤. 冠脉介入术后双倍剂量氯吡格雷治疗氯吡格雷抵抗患者的疗效及安全性 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(1): 30-32, 52.
- [9] 李江, 刘文娟, 赵一楠, 等. 替格瑞洛在治疗氯吡格雷抵抗患者时血小板聚集率分析 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(19): 2231-2234.
- [10] KOTSIA A, BRILAKIS ES, HELD C, et al. Extent of coronary artery disease and outcomes after ticagrelor administration in patients with an acute coronary syndrome: insights from the PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. Am Heart J, 2014, 168(1): 68-75.
- [11] HIBBERT B, MAZE R, POURDJABBAR A, et al. A comparative pharmacodynamic study of ticagrelor versus clopidogrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CAPITAL RELOAD study [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92078.
- [12] 杨晓伟, 张君毅, 易甫, 等. 替格瑞洛对急性冠状动脉综合征择期介入治疗患者近中期疗效观察 [J/CD]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7(19): 8696-8700.
- [13] VARENHORST C, ALSTRÖM U, BRAUN OÖ, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes [J]. Heart, 2014, 100(22): 1762-1769.

(收稿日期:2016-11-29, 修回日期:2016-12-19)