

替格瑞洛对高血小板反应性高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血小板聚集率的影响

骆景光 韩 凌 杨 明 陈立伟 李晓红

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.022

全球冠状动脉事件注册评分(GRACE)高危的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者的预后极差,指南推荐中高危 NSTE-ACS 患者入院后尽快行双联抗血小板治疗(I 类证据, A 级推荐)^[1]。接受氯吡格雷治疗的患者中 45.7% 存在治疗后高血小板反应性(HPR),与不良预后直接相关^[2]。

新型非噻吩吡啶类抗血小板药物替格瑞洛能快速、可逆地直接作用于 P2Y₁₂ 腺苷二磷酸(ADP)受体,可有效改善抗血小板治疗后 HPR。本研究旨在探讨替格瑞洛对存在 HPR 的高危 NSTE-ACS 患者血小板聚集率的影响。

1 病例与方法

连续入选我院心脏中心 2013 年 10 月至 2014 年 3 月收治的 40 例 GRACE 高危、存在 HPR、年龄为 18~80 岁的 NSTE-ACS 患者。NSTE-ACS 诊断标准参照欧洲心脏病学会 2011 年 NSTE-ACS 治疗指南通用定义。GRACE 评分在患者入院时评定,以 GRACE 积分 >118 分定义为发病 6 个月内 GRACE 高危^[1]。采用 TEG 血栓弹力图(TEG 5000 型,美国 Haemoscope 公司)测定口服氯吡格雷(75 mg/d)5 d 后 ADP 抑制率,以 ADP 抑制率 <50% 定义为 HPR。所有患者均有意愿参加试验并接受随访,签署经伦理委员会批准的知情同意书。排除标准:预期寿命小于 1 年、既往有出血病史、目前正服用华法林抗凝治疗、血小板计数(PLT) <80 × 10⁹/mL 或 PLT >450 × 10⁹/mL、慢性肾脏病 3 期或以上、严重窦性心动过缓(心率 <50 次/min)、有呼吸困难症状。

患者入院 12 h 内完成基线特征录入。SAS 软件下随机分为替格瑞洛组和高剂量氯吡格雷组。

所有患者均接受规范阿司匹林(100 mg/d)及其他常规治疗。替格瑞洛组:在阿司匹林基础上,停用氯吡格雷,予口服替格瑞洛 180 mg 负荷量,90 mg 每日 2 次维持量;高剂量氯吡格雷组:在阿司匹林基础上,予口服氯吡格雷 150 mg/d。两组均于用药 5 d 后复查 ADP 抑制率。

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差表示,予独立样本 *t* 检验;计数资料采用例数和百分数表示,采用 Pearson χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共入选 40 例符合标准的高危 NSTE-ACS 患者。两组患者基线 ADP 抑制率、年龄、体质指数、高血压、糖尿病、高脂血症病史、入院时收缩压、心率、血肌酐以及可能影响 ADP 抑制率的药物(如质子泵抑制剂、布洛芬)服用情况等均无统计学差异($P > 0.05$)。

两组患者分别于应用替格瑞洛及高剂量氯吡格雷后 5 d 复查 ADP 抑制率。与高剂量氯吡格雷组相比,替格瑞洛组 ADP 抑制率及 ADP 抑制达标率均明显升高, $P < 0.001$ (见表 1)。

表 1 替格瑞洛及高剂量氯吡格雷组患者治疗 5 d 后 ADP 抑制率及达标率

项目	替格瑞洛组 (<i>n</i> = 20)	高剂量氯吡格雷组 (<i>n</i> = 20)	<i>P</i> 值
ADP 抑制率/%	78.45 ± 14.13	32.85 ± 14.42	<0.001
ADP 抑制达标率/例(%)	19(95)	3(15)	<0.001

3 讨论

本研究结果显示,对于应用氯吡格雷 ADP 抑制未达标的高危 NSTE-ACS 患者,更换替格瑞洛比加大氯吡格雷剂量能更显著地提高 ADP 抑制率及 ADP 抑制达标率。

抗血小板治疗后 HPR 是急性冠脉综合征患者

发生心源性死亡或心肌梗死等不良心血管事件的重要预测因素^[1]。氯吡格雷是目前应用最为广泛的抗血小板聚集药物,氯吡格雷为前体代谢药物,需经肝脏细胞色素 P450 代谢酶系统转化为活性代谢产物,故其药物反应性受多因素影响,服用氯吡格雷后 HPR 的发生率高达 45.7%^[3]。

近年的多项大型随机临床对照试验表明,增加氯吡格雷剂量对患者预后无明显改善^[3-4]。本研究针对高危 NSTEMI-ACS 患者,结果显示,增加氯吡格雷剂量对该类患者 ADP 抑制率的改善不明显,与既往研究结果一致。

本研究提示,新型抗血小板药物替格瑞洛可明显提高 ADP 抑制达标率。PLATO 研究显示,替格瑞洛对心血管复合终点有明显改善^[5]。本研究结果验证了替格瑞洛提高 ADP 抑制率的作用。2012 年美国心脏病学会基金会 (ACCF)/美国心脏协会 (AHA) 发布的不稳定型心绞痛(UA)/非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 管理指南也推荐对于 NSTEMI-ACS 患者,应在阿司匹林基础上尽早加用替格瑞洛治疗。

本研究存在局限性,仅针对应用替格瑞洛后短期 ADP 抑制率这一替代终点,今后有待更大样本量及长期随访的研究进一步探讨替格瑞洛对高危

NSTEMI-ACS 患者长期心血管终点事件的影响。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.

[2] Hou X, Shi J, Sun H. Gene polymorphism of cytochrome P450 2C19 * 2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: a meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014,70(9):1041-1047.

[3] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. JAMA,2011,305(11):1097-1105.

[4] Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy[J]. JAMA, 2012, 308 (17): 1785-1794.

[5] James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. BMJ,2011,342:d3527.

(收稿:2014-09-09 修回:2014-12-08)

(本文编辑:孙 雯)



马上扫一扫

欢迎您访问《国际心血管病杂志》!