

替格瑞洛对老年急性心肌梗死患者血小板功能及临床预后的影响

王小东 庄少伟 张旭敏 周 华 来 晏 康 晟 夏 光 周 建 刘学波

【摘要】 目的:探索替格瑞洛联合阿司匹林对老年急性心肌梗死(AMI)患者血小板功能及临床预后的影响。 方法:纳入 2013 年 10 月至 2014 年 10 月期间在我院就诊的老年(≥ 65 岁)AMI 患者 200 例,随机分为氯吡格雷组($n=101$)和替格瑞洛组($n=99$),分别给予负荷量阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 600 mg 或阿司匹林 300 mg+替格瑞洛 180 mg,次日起改为维持剂量阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 或替格瑞洛 180 mg/d,用药前及用药后 1、6 和 12 个月分别检测血小板反应指数(PRI),观察主要不良心血管事件(MACE)和心肌梗死溶栓治疗(TIMI)出血事件。 结果:共有 196 例患者完成随访,两组治疗前 PRI 无统计学差异;PCI 术后 6 个月和 12 个月时两组 PRI 均较治疗前分别下降($P<0.05$);与氯吡格雷组比较,替格瑞洛组在 6 个月和 12 个月时 PRI 降低更加明显($P<0.01$);随访 1 年时,替格瑞洛组 MACE 发生率明显低于氯吡格雷组(9.2% 对 12.9%, $P=0.01$);两组 TIMI 出血事件发生率无差别(氯吡格雷组 9.6% 对替格瑞洛组 10.3%, $P>0.05$)。 结论:与氯吡格雷相比,老年 AMI 患者服用替格瑞洛可进一步降低 MACE 事件,而不增加出血风险。

【关键词】 替格瑞洛;氯吡格雷;老年

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.03.015

Effect of ticagrelor on platelet reactivity and clinical outcome in elderly acute myocardial infarction patients

WANG Xiaodong, ZHUANG Shaowei, ZHANG Xumin, ZHOU Hua, LAI Yan, KANG Sheng, XIA Guang, ZHOU Jian, LIU Xuebo. Department of Cardiology, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the effect of ticagrelor with aspirin on platelet activity and clinical outcome in elderly patients with of acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** A number of 200 elderly AMI patients from October 2013 to October 2014 were involved in this study, and were divided into clopidogrel group ($n=101$) and ticagrelor group ($n=99$). A loading dose of aspirin 300 mg with clopidogrel 600 mg or ticagrelor 180 mg loading dose were prescribed respectively for the two groups. Then aspirin 100 mg/d with clopidogrel 75 mg/d or ticagrelor 180 mg/d were prescribed for maintenance dose from the next day. Platelet reaction index (PRI) was measured at the time before and 1, 6, 12 month after medication respectively. The major adverse cardiovascular events (MACE) and thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) bleeding were observed. **Results:** 196 patients finished follow-up. There was no statistical difference in PRI between two groups at baseline. PRI was decreased after medication at 6 and 12 months in both groups respectively ($P<0.05$). Compared to the clopidogrel group, PRI in ticagrelor group decreased significantly at 6 and 12 months ($P<0.01$). During 1-year follow-up, the occurrence rate of MACE in the ticagrelor group was lower than that in clopidogrel group

基金项目:上海市浦东新区卫生与计划生育委员会面上项目(PW2014A-16)

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院心内科

通信作者:刘学波,Email:lxw70@hotmail.com

(9.2% vs. 12.9%, $P=0.01$). There was no statistical difference in TIMI bleeding between two groups (clopidogrel group 9.6% vs. ticagrelor group 10.3%, $P>0.05$). **Conclusion:** Compared with clopidogrel, ticagrelor can further reduce the incidence of MACE without increase of TIMI bleeding.

【Key words】 Ticagrelor; Clopidogrel; Elderly

阿司匹林联合二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征 (ACS) 和稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后二级预防的基石,其通过抑制血小板活性,阻断凝血瀑布激活,从而预防和减少血栓发生,在欧美和中国指南中均作为 I A 类证据推荐。目前广泛应用的是阿司匹林联合第二代 ADP 受体拮抗剂氯吡格雷,但氯吡格雷治疗效果存在个体差异,并受 CYP2C19 基因多态性、质子泵抑制剂和钙离子拮抗剂的影响,即氯吡格雷抵抗,可使主要不良心血管事件 (MACE) 发生率增加。PLATO 研究显示,第三代 ADP 受体拮抗剂替格瑞洛抗血小板作用优于氯吡格雷,同时未增加出血风险^[1]。替格瑞洛在中国老年人群中应用经验较少,本研究旨在观察替格瑞洛在 ≥ 65 岁急性心肌梗死 (AMI) 患者中的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 10 月至 2014 年 10 月来我院就诊的 200 例老年 AMI 患者。在获得知情同意后将患者随机分为氯吡格雷组 ($n=101$) 和替格瑞洛组 ($n=99$)。

入选标准:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)按照心肌梗死全球统一定义诊断为 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 或非 ST 段抬高心肌梗死 (NSTEMI)^[2];(3)预期寿命 >1 年。

排除标准:(1)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;(2)对阿司匹林或 ADP 受体拮抗剂有禁忌证;(3)急、慢性上消化道出血;(4)严重肝肾功能损害;(5)心源性休克使用主动脉球囊反搏 (IABP)。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 两组患者在确诊为 AMI 即刻均予阿司匹林 300 mg 嚼服,氯吡格雷组予氯吡格雷 600 mg 口服,替格瑞洛组予替格瑞洛 180 mg 口服。次日开始口服阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d 或替格瑞洛 180 mg/d 直至 12 个月随访结束。低分子肝素、血小板膜糖蛋白 (GP) II b/III a 受体拮抗剂、他汀类药物、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、

血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 的应用由主治医师和介入医师决定,不使用比伐卢定。

1.2.2 冠脉造影和 PCI 所有 STEMI 患者在发病后 6 h 内均接受急诊冠脉造影和 PCI;高危 NSTEMI (持续胸痛、ST 段持续压低或抬高、心脏生化标志物进行性升高) 在 24 h 或 48 h 内完成 PCI;采用桡动脉或股动脉入路,穿刺成功后即刻注射普通肝素 100 U/kg,酌情使用血栓抽吸,置入支架均为第二代药物洗脱支架 (DES)。

1.2.3 检测指标 对患者入组前及发病后 1 个月、6 个月和 12 个月采用血管扩张剂刺激磷蛋白 (VASP) 法检测血小板反应指数 (PRI)。

1.2.4 临床随访和终点事件 采用门诊、电话、短信或微信对所有患者随访 12 个月。MACE 定义为心血管死亡、再梗死、再发不稳定型心绞痛 (UAP)、支架内血栓、靶血管血运重建 (TVR)^[3]。所有死亡均被认为心血管死亡,除非有明确原因。出血事件采用心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 出血标准^[4]。

1.3 统计学分析

所有资料采用均数 \pm 标准差表示,计量资料两组间单时间点比较采用 t 检验,多重比较采用重复测量设计的方差分析 (ANOVA);计数资料采用例数和百分数表示,组间比较用卡方检验,例数 <5 时采用 Fisher 精确检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

氯吡格雷组 99 例、替格瑞洛组 97 例完成了随访,其中氯吡格雷组有 5 例、替格瑞洛组有 6 例因不能耐受阿司匹林而改为西洛他唑。两组中无因氯吡格雷或替格瑞洛过敏而停止服药者。未发现除出血外的严重并发症,包括粒细胞减少、严重窦性心动过缓和高度房室传导阻滞。替格瑞洛组有 10 例患者发生轻度呼吸困难,但无因此停药者;氯吡格雷组无呼吸困难发生。两组间年龄、性别构成、合并疾病、用药及手术情况均无统计学差异,见表 1。

2.2 治疗前后 PRI 变化情况

与治疗前相比,两组患者治疗 6 及 12 个月后 PRI 均有所降低 ($P<0.05$);与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组 6 及 12 个月时 PRI 进一步降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者基线资料的比较

	氯吡格雷组($n=99$)	替格瑞洛组($n=97$)	P
年龄/岁	74.2±11.6	76.1±13.8	0.82
男性/例(%)	65(66)	66(68)	0.74
BMI/kg·m ²	26.5±4.3	25.8±3.8	0.88
心血管危险因素/例(%)			
目前吸烟	40(41)	36(38)	0.67
高脂血症	49(49)	50(52)	0.72
糖尿病	72(72)	60(62)	0.21
高血压	58(59)	62(64)	0.85
治疗药物/例(%)			
阿司匹林	94(95)	91(94)	0.83
氯吡格雷	94(95)	91(94)	0.83
β受体阻滞剂	47(48)	48(50)	0.62
ACEI	70(71)	67(69)	0.71
ARB	18(18)	22(23)	0.29
钙拮抗剂	13(13)	10(11)	0.64
他汀	99(100)	96(99)	0.95
AMI 类型/例(%)			
STEMI	76(77)	77(80)	0.82
NSTEMI	23(23)	20(20)	0.77
LVEF/%	54.3±13.6	56.2±18.9	0.65
PCI 相关参数			
病变血管数	2.2±1.0	2.1±1.7	0.28
干预血管数	1.5±0.7	1.3±0.5	0.34
置入支架数	1.2±0.5	1.3±0.8	0.49
首次 PRI/%	69.3±18	72.1±11.4	0.46
血红蛋白/g·L ⁻¹	136.4±44.9	132.3±32.1	0.18
血小板/×10 ⁹ ·L ⁻¹	199±34	192±66	0.56
肌酐/mmol·L ⁻¹	57±18	72±26	0.14

注:BMI 为体质量指数,LVEF 为左室射血分数

表 2 两组患者治疗前后 PRI 变化情况

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
氯吡格雷组	69.3±13.6	58.2±12.2	47.4±11.8 ⁽¹⁾	44.6±10.5 ⁽¹⁾
替格瑞洛组	72.1±15.3	56.3±10.9	32.9±9.6 ⁽²⁾⁽³⁾	21.8±9.3 ⁽²⁾⁽⁴⁾

注:与组内治疗前相比,⁽¹⁾ $P<0.05$,⁽²⁾ $P<0.01$;与氯吡格雷组相比,⁽³⁾ $P<0.05$,⁽⁴⁾ $P<0.01$

2.3 MACE 发生情况

随访 1 年时氯吡格雷组 MACE 发生率为 12.9%,替格瑞洛组为 4.1%,两组间差异有统计学意义 ($P=0.01$,见表 3)。

2.4 TIMI 出血发生情况

随访 1 年时,两组患者 TIMI 出血发生率无统计学差异,替格瑞洛并未增加出血风险,见表 4。

表 3 随访 1 年时两组 MACE 发生率/例(%)

临床终点	氯吡格雷组($n=99$)	替格瑞洛组($n=97$)	P
心血管死亡	1(1.0)	0(0)	0.65
再梗死	3(3.0)	1(1.0)	0.10
再发不稳定心绞痛	5(5.0)	2(2.0)	0.02
支架内血栓	2(2.0)	0(0)	0.18
靶血管血运重建	1(1.0)	1(1.0)	1.00
总计	12(12.9)	4(4.1)	0.01

表 4 随访 1 年时两组患者 TIMI 出血情况/例(%)

	氯吡格雷组(<i>n</i> = 99)	替格瑞洛组(<i>n</i> = 97)	<i>P</i>
TIMI 大出血	2(2. 0)	3(3. 1)	0. 73
TIMI 小出血	7(7. 0)	7(7. 2)	0. 92
总计	9(9. 0)	10(10. 3)	0. 88

3 讨论

2013 年美国心脏协会（AHA）STEMI 指南^[5]、2015 年欧洲心脏病学会（ESC）NSTEMI-ACS 指南^[6]和 2015 年中国 STEMI 指南^[7]均将替格瑞洛列为 I B 类推荐。

动脉粥样硬化斑块破裂、血小板激活和血栓形成是 STEMI 和 NSTEMI 发生的关键环节,无论是否进行 PCI,联合阿司匹林和 ADP 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗是抗栓治疗的基石。PLATO 研究表明,在 STEMI 或 NSTEMI 患者中,与氯吡格雷比较,替格瑞洛降低了心血管死亡、AMI 和卒中的风险,同时并未增加与操作无关的出血^[1]。本研究发现,与氯吡格雷相比,在老年 ACS 患者中应用替格瑞洛可进一步改善血小板反应性,降低 MACE 事件发生率,而不增加出血风险。

与本研究相似,骆景光等^[8]发现,对于应用氯吡格雷后 ADP 抑制率未达标的高危 NSTEMI-ACS 患者,更换替格瑞洛比增加氯吡格雷剂量能更显著地提高 ADP 抑制率。

本研究中替格瑞洛降低 MACE 发生率主要是通过降低 UAP 的发生率实现。虽然氯吡格雷组有 2 例支架内血栓发生,替格瑞洛组无支架内血栓,但无统计学差别。而在 PLATO 研究中,替格瑞洛降低了明确或可能的支架内血栓发生。出现这种差异的原因可能是本研究样本量较少和种族差异。

TIMI 出血是广泛运用的出血定义,与患者临床预后相关^[4]。在 PLATO 研究中,替格瑞洛减少了非颅内致命性出血,本研究中替格瑞洛并未增加或减少出血发生率。这可能和替格瑞洛与血小板膜 ADP 受体结合具有可逆性及半衰期短有关,也说明替格瑞洛应用于老年 ACS 患者是安全的。

本研究样本量较少,需更大样本的随机对照研究加以证实。替格瑞洛是新型 ADP 受体拮抗剂,疗效优于氯吡格雷,且安全性好,将来有望广泛应用于老年 ACS 患者。

参 考 文 献

[1] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel versus clopidogrel coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057.

[2] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(20): 2525-2538.

[3] Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents[J]. N Engl J Med, 2007, 356(10): 1020-1029.

[4] Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial-phase I : hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase [J]. J Am Coll Cardiol, 1988, 11(1): 1-11.

[5] O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): e78-e140.

[6] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST- Segment Elevation of the European Society of Cardiology(ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(3): 267-315.

[7] 沈卫峰,张 奇,张瑞岩. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J]. 国际心血管病杂志,2015,42(4): 217-219.

[8] 骆景光,韩 凌,杨 明,等. 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[J]. 国际心血管病杂志,2015,42(2):133-134.

(收稿:2015-12-15 修回 :2016-04-12)

(本文编辑:梁英超)