

- 志,2013,41(4):267-275.
- 4 陆 晓,励建安,吴 涛,等.短暂缺血阈强度运动促进心肌侧支循环生成的机制[J].中华物理医学与康复杂志,2009,(9):587-592.
- 5 赵英艺,姜 喜,何文真,等.个体化心脏康复运动对农村社区高血压患者左心室肥厚的影响[J].中国临床新医学,2013,6(3):205-208.
- 6 张庆沙,陆 晓,郑 瑜.生理性缺血训练促进远隔缺血心肌侧支生成中内皮祖细胞的作用[J].中国康复医学杂志,2014,29(6):511-516.
- [收稿日期 2016-06-20][本文编辑 吕文娟]

临床研究·论著

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗前单剂量替格瑞洛应用的有效性及其安全性评价

刘国楼, 彭 勇, 高文俊, 王军贤, 董俊青, 李五江, 牛红梅

作者单位: 463000 河南,驻马店市第一人民医院心内科

作者简介: 刘国楼(1982-),男,大学本科,在职硕士学位,主治医师,研究方向:心血管内科冠脉介入。E-mail:21011146@qq.com

[摘要] 目的 评价急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction,STEMI)行急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)术前给予单剂量替格瑞洛的有效性及其安全性。**方法** 选择 2015-03~2016-03 该院收治的 80 例发病 12 h 以内、接受急诊 PCI 的急性 STEMI 患者为研究对象,应用随机数字量表分为替格瑞洛组 40 例和氯吡格雷组 40 例。术后 12 h 替格瑞洛组更换为氯吡格雷,氯吡格雷组继续维持治疗,观察并比较两组患者术后血小板计数、PCI 术后 2 h、6 h 通过血栓弹力图检测花生四烯酸(arachidonic acid,AA)及二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)诱导的血小板抑制率、梗死相关血管 TIMI 血流水平和住院期间主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)及出血事件。**结果** 两组患者一般临床资料、冠状动脉病变特征比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。替格瑞洛组术后 2 h、6 h ADP 诱导的血小板抑制率高于氯吡格雷组($P<0.05$)。替格瑞洛组术后梗死相关血管 TIMI 血流 <3 级者 4 例,氯吡格雷组 13 例,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。替格瑞洛组住院期间 MACE 发生率为 10.0%(4/40),氯吡格雷组为 12.5%(5/40),差异无统计学意义($P>0.05$)。两组出血事件发生率分别为 10.0%和 7.5%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 单剂量替格瑞洛对急性 STEMI 患者行急诊 PCI 具有良好的有效性和安全性。

[关键词] 替格瑞洛; 抗血小板治疗; 单剂量; 心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)03-0235-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.03.12

Evaluation on the efficacy and safety of single-dose ticagrelor on acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing emergency percutaneous coronary intervention LIU Guo-lou, PENG Yong, GAO Wen-jun, et al. Department of Cardiovascular Disease, the First People's Hospital of Zhumadian, Henan 463000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the safety and efficacy of antiplatelet therapy of single-dose ticagrelor on patients suffering from acute ST segment elevation myocardial infarction(STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** Eighty patients with STEMI within 12 h undergoing primary PCI from March 2015 to March 2016 were randomly divided into the ticagrelor group($n=40$) and the clopidogrel group($n=40$) by using the method of random number table. 12 hours after the operation, ticagrelor was replaced with clopidogrel in the ticagrelor group, while clopidogrel was used before and after the operation in the clopidogrel group. The platelet count before and after the operation, arachidonic acid(AA) and adenosine diphosphate(ADP) induced platelet inhibition rate by thrombelastograph in 2 h, 6 h after the operation, the level of TIMI blood flow of IRA and the major adverse

cardiovascular events and bleeding events during hospitalization were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences between the two groups in the baseline data and the features of coronary artery lesions($P>0.05$). ADP induced platelet inhibition rates in 2 h and 6 h after the operation in the ticagrelor group were significantly higher than those in the clopidogrel group($P<0.05$). TIMI flow less than 3 of the infarction related artery occurred in 4 cases in the ticagrelor group, while in 13 cases in the clopidogrel group, with a significant difference between the two groups($P<0.05$). During the hospitalization, the major adverse cardiovascular events occurred in 4 cases in the ticagrelor group(10.0%), and in 5 cases in the clopidogrel group(12.5%)($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of bleeding between the ticagrelor group and the clopidogrel group(10.0% vs 7.5%), $P>0.05$. **Conclusion** Antiplatelet therapy of single-dose ticagrelor is effective and safe on the patients suffering from acute STEMI and undergoing primary PCI.

[**Key words**] Ticagrelor; Antiplatelet therapy; Single-dose; Myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention(PCI)

在全球范围内,急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)发病急、病死率高,已成为冠状动脉疾病中最常见的死亡原因之一。冠状动脉不稳定斑块的破裂诱发血小板的聚集和黏附是 AMI 的病理生理基础,最终血栓形成导致冠状动脉急性闭塞^[1],及时、有效、持续、完全地开通闭塞血管是 AMI 的治疗关键。目前,在 12 h 内及时行急诊冠脉介入治疗(PCI),充分恢复闭塞血管的前向血流,是急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的主要治疗方法^[2],成为国内外多项指南推荐的治疗措施。而 AMI 早期大量血小板活化,血液高凝状态,是影响急诊 PCI 成功的主要因素,怎样迅速有效的抑制血小板活性是急诊 PCI 成功的关键。当前,阿司匹林 300 mg 联合氯吡格雷 300/600 mg 是国内急性 STEMI 行急诊 PCI 术前抗血小板治疗最常见的组合方式,然而氯吡格雷口服吸收经多步代谢后仅有约 15% 转化为有活性的代谢产物,选择性不可逆地与血小板表面 ADP 受体 P2Y₁₂ 结合,抑制血小板聚集,起效慢,个体间差异性大^[3]。新型的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛为活性药物,不需肝药酶代谢激活,直接作用于 P2Y₁₂ 受体,其活性代谢产物同样具有 P2Y₁₂ 受体拮抗功能^[4],是理想的行急诊 PCI 术前抗血小板药物。但是目前替格瑞洛上市时间短,用药经验不足,费用高,属自费药品。本研究根据中国红十字基金会一包药捐赠项目,对入组患者术前免费给予阿司匹林 300 mg + 替格瑞洛 180 mg,术后 12 h 更换为氯吡格雷,观察研究组的疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015-03 ~ 2016-03 我院心内科收治的在发病后 12 h 内行急诊 PCI 的 AMI 患者,共 80 例,按随机数字量表分为替格瑞洛组 40 例和氯吡格雷组 40 例。替格瑞洛组中男 22 例,女 18

例,年龄 54 ~ 72(64.87 ± 5.45)岁;氯吡格雷组中男 23 例,女 17 例,年龄 55 ~ 74(65.24 ± 3.76)岁。纳入标准:(1)持续性胸痛 > 30 min;(2)心电图上相邻 2 个或 2 个以上导联有 ST 段抬高,且 ST-T 动态改变;(3)肌钙蛋白 I(cTnI)阳性或肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)大于正常值上限 2 倍;(4)心电图提示病理性 Q 波形成。排除标准:(1)既往有心梗病史;(2)心脏骤停心肺复苏者;(3)肝功能异常,谷丙转氨酶大于正常值上限 3 倍;(4)肾功能严重损害,血液透析者;(5)凝血功能障碍,血小板减少者;(6)对氯吡格雷和替格瑞洛过敏者。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 两组患者均在入院时接受急诊行 PCI。替格瑞洛组术前给予顿服阿司匹林(德国拜耳医药,拜阿司匹林)300 mg 和替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司,商品名倍林达)180 mg,术后 12 h 更换为氯吡格雷(首次)300 mg,之后 75 mg/d,至少 1 年。氯吡格雷组患者于术前顿服阿司匹林(德国拜耳医药,拜阿司匹林)300 mg 和氯吡格雷[赛诺菲-安万特(杭州)制药有限公司,商品名波立维]600 mg,术后 75 mg/d,至少 1 年。两组患者均根据病情给予硝酸酯类、他汀类、β 受体阻滞剂、低分子肝素和血管紧张素转化酶抑制剂等药物。

1.2.2 观察指标 (1)PCI 前后血小板计数。(2)应用北京乐普医疗科技公司生产的 CFMS 血栓弹力图(TEG)分析仪,分别以花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)为激活物测定阿司匹林、替格瑞洛及氯吡格雷的血小板抑制率。监测两组 PCI 后 2 h、6 h 血小板抑制率。(3)PCI 术后梗死相关血管 TIMI 血流分级^[5]:0 级(无灌注),血管闭塞远端无前向血流;1 级(渗透而无灌注),造影剂部分通过闭塞部位,但不能充盈远

端血管;2 级(部分灌注),造影剂可完全充盈冠状动脉远端,但造影剂充盈及清除的速度较正常冠状动脉延迟;3 级(完全灌注),造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除。(4)两组患者住院期间及随访 30 d 发生的主要不良心血管事件,包括心源性休克死亡、再发心肌梗死、再发心绞痛、支架内急性或亚急性血栓形成。(5)出血事件,根据 TIMI 出血分级标准判定出血^[6]。①主要出血:血红蛋白下降 ≥ 50 g/L,需要紧急输血 4 U、手术治疗、应用升压药物的低血压,包括致命性颅内出血、低血容量性休克等;②其他主要出血:血红蛋白下降 30 ~ 50 g/L,需输血 2 ~ 3 U,具有受累器官显著的功能丧失;③次要出血:需要药物干预或治疗;④轻微出血:不需要干预的皮肤

黏膜、牙龈等出血。

1.3 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料和冠状动脉病变特征比较 两组患者在性别、年龄、既往高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组 PCI 术后 TIMI 血流 <3 级比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 PCI 术中应用替罗非班例数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料和冠状动脉病变特征比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

组 别	例数	性 别		年龄(岁)	冠心病高危因素				替罗非班应用	TIMI 血流 <3 级
		男	女		高血压	糖尿病	高脂血症	吸烟		
替格瑞洛组	40	22	18	64.87 $\pm$ 5.45	28(70.0)	12(30.0)	19(47.5)	16(40.0)	10(25.0)	4(10.0)
氯吡格雷组	40	23	17	65.24 $\pm$ 3.76	27(67.5)	10(25.0)	20(50.0)	15(37.5)	23(57.5)	13(32.5)
χ^2/t	-	0.028		0.185			0.007		12.647	10.553
P	-	0.487		0.327			0.734		0.022	0.047

2.2 两组 AA 及 ADP 途径血小板抑制率比较 两组术后 2 h、6 h 血小板抑制率比较,AA 途径相比,两组差异无统计学意义($P>0.05$),ADP 途径替格瑞洛组明显高于氯吡格雷组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 AA 及 ADP 途径血小板抑制率比较 [$(\bar{x}\pm s)$, %]

组 别	例数	AA 途径血小板抑制率		ADP 途径血小板抑制率	
		术后 2 h	术后 6 h	术后 2 h	术后 6 h
替格瑞洛组	40	53.46 $\pm$ 8.65	76.45 $\pm$ 2.35	56.76 $\pm$ 2.58	80.73 $\pm$ 2.64
氯吡格雷组	40	54.74 $\pm$ 7.87	75.85 $\pm$ 2.67	35.73 $\pm$ 2.56	58.86 $\pm$ 2.36
t	-	10.575	10.367	1.283	1.146
P	-	0.544	0.535	0.035	0.042

2.3 两组主要不良心血管事件及出血事件比较 住院其间及随访 30 d,替格瑞洛组心源性猝死 1 例,再发心绞痛 3 例。氯吡格雷组心源性休克死亡 1 例,再发心绞痛 3 例,再发心肌梗死 1 例,造影示支架内亚急性血栓形成,给予强化抗栓后好转。两组主要不良心血管事件发生率分别为 10.0% 和 12.5%,差异无统计学意义($\chi^2=3.741$, $P=0.381$)。替格瑞洛组牙龈出血 2 例,鼻黏膜出血 2 例;氯吡格雷组皮肤瘀斑 2 例,牙龈出血 1 例。两组出血总发生率分别为 10.0% 和 7.5%,差异无统计学意义($\chi^2=$

2.865 , $P=0.326$)。

3 讨论

3.1 长期以来,在 AMI 行急诊 PCI 术前抗血小板治疗中,阿司匹林联合氯吡格雷作为标准抗血小板治疗在临床上广泛应用^[2],为挽救 AMI 患者生命及改善其生存预后起着重要的积极作用。然而近年发现氯吡格雷需经过肝 CYP450 酶代谢反应后转化成活性代谢物发挥抗血小板作用,导致了氯吡格雷起效慢,不能迅速发挥抗血小板作用,带来的出血事件发生率增高。

3.2 替格瑞洛是一种新型的口服环戊基三唑嘧啶类抗血小板药物,是选择性 P2Y12 受体抑制剂,可直接与 P2Y12 受体结合,无需肝药酶代谢激活,直接起效,具有更快更强的抗血小板聚集作用,对氯吡格雷抵抗的患者应用替格瑞洛其抗血小板聚集作用仍明显有效。国外有研究^[7] 显示,替格瑞洛不受 CYP2C19 基因多态性影响的特点,使其比氯吡格雷在抗血小板聚集方面具有更快的起效速度,更强的抗凝集作用,且远期疗效具有明显优势。国内夏经钢等^[8] 研究显示,在血小板抑制率方面,替格瑞洛在 ADP 途径比氯吡格雷有更强的抑制血小板聚集效果。蒲春华等^[9] 研究发现替格瑞洛相对氯吡格

雷早期能更高效地抑制血小板聚集。部分研究显示^[10,11],负荷剂量替格瑞洛(180 mg)比负荷剂量氯吡格雷(600 mg)起效快,血小板聚集率大约2 h后降至最低,在给药后24 h内任何一个时间检测点,氯吡格雷对血小板聚集抑制程度均低于替格瑞洛,而在维持治疗阶段,替格瑞洛组术后更换为氯吡格雷,替格瑞洛组仍能有效降低血小板聚集率。本研究在术后2 h、6 h检测血小板抑制率,替格瑞洛组高于氯吡格雷组,与以上研究结果相符。杨敏等^[12]将可能与PCI术后慢血流相关的因素纳入多因素Logistic回归模型,结果提示替格瑞洛相对于氯吡格雷是急性STEMI行直接PCI的患者术后发生慢血流的最强保护因子。而范芙蓉等^[13]研究考虑AMI行PCI术后TIMI血流水平与冠脉微血管功能相关。本研究两组术后梗死相关血管TIMI血流水平比较,TIMI<3级所占比例,替格瑞洛组低于氯吡格雷组,差异有统计学意义($P<0.05$),且在两组PCI术中替罗非班的使用率上,替格瑞洛组仍是低于氯吡格雷组。多中心、随机、双盲对照试验抑制血小板与患者转归(PLATO)研究结果显示,替格瑞洛较氯吡格雷能够有效降低急性冠脉综合征(ACS)患者心血管病死率、减少心血管事件及不增加出血风险^[14]。而本研究两组的主要不良心血管事件及出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),考虑与本研究的样本量小有关。

3.3 与国内外多数有关替格瑞洛的研究不同之处在于本研究仅根据一包药项目支持,顿服负荷剂量替格瑞洛后12 h更换为氯吡格雷,观察的AMI直接PCI短期临床疗效,从结果分析,单次负荷剂量的替格瑞洛在STEMI患者急诊PCI中能抑制血小板聚集、减少术中替罗非班用量、降低短期不良心血管事件,不增加出血风险,是安全有效的,是可行的,但是对于具有长期服用替格瑞洛条件的,不建议1年内更换其他ADP受体拮抗剂。本研究样本量小,短期负荷量替格瑞洛是否具有更大的优势,仍需临床多中心大样本的研究去验证。

参考文献

1 Wallentin L,Becker RC,Budaj A,et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med,2009,

361(11):1045-1057.

- 2 Steg PG,James SK,Atar D,et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J,2012,33(20):2569-2619.
- 3 刘治军.2012年ACCF/AHA对不稳定心绞痛/非ST段抬高性心肌梗死患者管理的指南更新简介[J].药品评价,2013,10(22):19-27.
- 4 Harrington RA,Stone GW,McNulty S,et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI[J]. N Engl J Med,2009,361(24):2318-2329.
- 5 Chabielska E,Pawlak R,Golatoski J,et al. Losartan inhibits experimental venous thrombosis in SHR[s]. Thromb Res,1998,90(6):271-272.
- 6 James S,Akerblom A,Cannon CP,et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. Am Heart J,2009,157(4):599-605.
- 7 Wallentin L,James S,Storey RF,et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial[J]. Lancet,2010,376(9749):1320-1328.
- 8 夏经钢,曲 杨,胡少东,等. 替格瑞洛对急性ST段抬高型心肌梗死患者行急诊介入治疗的中期随访[J]. 北京大学学报(医学版),2015,47(3):494-498.
- 9 蒲春华,周 鹏,王沛坚,等. 急性心肌梗死患者急诊PCI术前使用负荷剂量替格瑞洛的安全性及有效性[J]. 山东医药,2014,54(36):1-3.
- 10 Gurbel PA,Bliden KP,Butler K,et al. Randomized double blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study[J]. Circulation,2009,120(25):2577-2585.
- 11 赵梦华,宋文奇,陈海鱼. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的研究现状[J]. 临床荟萃,2013,28(11):1308-1311.
- 12 杨 敏,姜祖超. 替格瑞洛和氯吡格雷对急性ST段抬高心肌梗死直接经皮冠状动脉介入治疗术后慢血流的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志,2015,23(12):677-681.
- 13 范芙蓉,侯 艳. 急性心肌梗死PCI术前早期大剂量应用瑞舒伐他汀对冠状动脉微血管功能及预后的影响[J]. 中国临床新医学,2015,8(3):241-243.
- 14 Kohli P,Wallentin L,Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study[J]. Circulation, 2013,127(6):673-680.

[收稿日期 2016-06-24][本文编辑 韦 颖]