

氯吡格雷弱代谢患者改服替格瑞洛的安全性及临床疗效观察

李旭东, 路雯, 李明哲, 刘奕, 吴强, 王临光, 黄宜杰, 付强

(徐州市中心医院心内科, 江苏省徐州市 221009)

[关键词] 替格瑞洛; 氯吡格雷弱代谢; 血栓弹力图; 血小板抑制率

[摘要] **目的** 探讨氯吡格雷弱代谢患者改服替格瑞洛的临床疗效及安全性。**方法** 以本院心内科 2014 年 2 月至 2014 年 12 月期间住院行 PCI 术后存在氯吡格雷弱代谢的 136 例患者为研究对象, 按照随机对照原则将其分为替格瑞洛组和氯吡格雷组, 每组各 68 例。两组患者分别予以替格瑞洛(90 mg, 2 次/天)或氯吡格雷(150 mg, 1 次/天)治疗。治疗 3 天后予以复查血栓弹力图, 并对血小板抑制率进行评价。随访半年, 观察主要不良心血管事件(MACE)及出血事件发生情况。**结果** 治疗 3 天后替格瑞洛组 ADP 抑制率高于氯吡格雷组, ADP 诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度(MA_{ADP})低于氯吡格雷组($P < 0.05$)。两组患者不良事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者随访期间均无严重出血事件、心血管死亡事件发生。氯吡格雷组出现 1 例支架内血栓形成, 1 例非致死性心肌梗死。**结论** 替格瑞洛应用于氯吡格雷弱代谢患者中起效迅速, 抗血小板效果良好, 严重并发症小, 与氯吡格雷具有同样的安全性, 值得在临床上推广。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Efficacy and the Safty of Ticagrelor in Patients with Clopidogrel Resistance

LI Xu-Dong, LU Wen, LI Ming-Zhe, LIU Yi, WU Qiang, WANG Lin-Guang, HUANG Yi-Jie, and FU Qiang

(Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

[KEY WORDS] Ticagrelor; Clopidogrel Resistance; Thrombelastograph; Platelet Inhibition Rate

[ABSTRACT] **Aim** To observe the clinical efficacy and the safty of ticagrelor in patients with clopidogrel resistance. **Methods** A total of 136 patients with clopidogrel resistance after coronary intervention in the Department of Cardiology from February 2014-December 2014 of our hospital were enrolled in this study, the subjects were divided into ticagrelor group and clopidogrel group according to a randomized controlled principle, 68 cases in each group. Patients with clopidogrel resistance received ticagrelor treatment (90 mg, twice daily) or clopidogrel treatment (150 mg daily). After the treatment for 3 days patients with thromboelastography were reviewed, to evaluate platelet inhibition rate. Following up six months, observed major adverse cardiovascular events (MACE) and bleeding events were observed. **Results** After the treatment for 3 days, the inihition ratio against adenosine diphosphate (ADP) in patients with clopidogrel resistance in ticagrelor group was significantly higher than in the clopidogrel group, MA_{ADP} lower than clopidogrel group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse events in the two groups showed no significant difference ($P > 0.05$). There were no serious bleeding events and cardiovascular deaths during the follow-up. Clopidogrel group had 1 case of stent thrombosis, 1 case of nonfatal myocardial infarction. **Conclusions** Ticagrelor ap- plesia in patients with clopidogrel resistance has rapid onset and good anti-platelet effect, little serious complications, and the same security effect as clopidogrel, it is worth in clinical practice.

研究显示,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)已成为严重危害人民健康的重要原因。ACS 的主要病理机制为粥样斑块破裂导致冠状动脉出现不完全性或完全性闭塞性血栓,从而出现心肌缺血加重。在血栓形成过程中,血小板的作

用十分重要^[1]。ACS 治疗的一个重要基础就是抗血小板药物治疗^[2]。氯吡格雷是目前临床上应用最广泛的一种血小板二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体拮抗剂,它与阿司匹林联用进行的双联抗血小板治疗是临床上 ACS 患者治疗的基石。

[收稿日期] 2015-05-14

[修回日期] 2015-07-29

[作者简介] 李旭东, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心内科疾病诊疗, E-mail 为 abc88668300@163.com。路雯, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病的基础与临床。黄宜杰, 主任医师, 研究方向为冠心病的基础与临床。

然而氯吡格雷对血小板的对抗效应在不同的患者之间存在较大差异。有研究表明,氯吡格雷抵抗现象高达31%,较高的抵抗率导致患者术后并发症发生率大大增加^[3]。导致抵抗现象出现最常见原因是个体的基因多态性,其主要对策有提高氯吡格雷的给药剂量,联用其它抗血小板药物,采用新型药物等^[4]。目前,如何改变治疗剂量以及基于基因基础的治疗尚缺乏研究资料。替格瑞洛是一种可以对血小板的P2Y₁₂受体进行可逆性阻断的新型口服抗血小板药物,表现出更强、疗效均一的抗血小板聚集作用,且与肝CYP2C19基因多态性无关^[5]。2014 ACC/AHA NSTEMI-ACS指南指出,对于急性非ST段抬高ACS患者抗血小板治疗无论早期侵入治疗还是缺血指导策略治疗,均应该优选替格瑞洛。但替格瑞洛的抗血小板效应在氯吡格雷弱代谢患者中尚不够确切。本研究通过筛选ACS并行PCI术部分氯吡格雷抵抗患者,予以改服替格瑞洛,探讨其能否对血小板聚集充分抑制,并减少支架内血栓、非致死性心肌梗死、心血管死亡以及出血事件等不良事件的发生,对其安全性进行评价,为临床提供依据和经验。

1 资料和方法

1.1 一般资料

以本院本科室2014年2月至2014年12月期间住院行PCI术后存在氯吡格雷弱代谢的136例患者为研究对象,其中男92例,女44例,年龄37~75岁,平均 63.8 ± 4.2 岁。纳入标准:①符合ACS诊断标准^[6];②经冠状动脉造影术确定存在一支或多支冠状动脉主干或主要分支狭窄超过70%,并行PCI或冠状动脉球囊扩张治疗;③氯吡格雷抵抗血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)提示全血交联凝块大于 47 mm^3 ^[7]。排除标准:①最近6个月内有冠状动脉重建病史;②患自身免疫系统疾病或肿瘤的患者;③血小板计数低于 $100 \times 10^9/\text{L}$;④心源性休克患者;⑤严重的肺部疾患或肝、肾功能不全;⑥出、凝血功能异常或既往有凝血功能障碍病史患者;⑦对替格瑞洛、氯吡格雷或阿司匹林等药物过敏者。按照随机对照原则将其分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,每组各68例。其中替格瑞洛组男44例,女24例,年龄37~72岁,平均 63.5 ± 7.4 岁;氯吡格雷组男48例,女20例,年龄39~75岁,平均 64.0 ± 4.8 岁。本次研究获得本院医学伦理委员会批准,参与患者均知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

采用上海百傲科技有限公司CYP2C19基因检测试剂盒检测CYP2C19基因型,明确患者是否存在氯吡格雷弱代谢。行介入前均予以阿司匹林(首次负荷量300 mg,维持量100 mg,1次/天)治疗。替格瑞洛组予以替格瑞洛(负荷量180 mg,维持量90 mg,2次/天)联合阿司匹林(100 mg,1次/天)进行抗血小板治疗;氯吡格雷组予以氯吡格雷(负荷量300 mg,维持量150 mg,1次/天)联合阿司匹林(100 mg,1次/天)进行抗血小板治疗。

1.3 TEG监测

术晨空腹采血,将其分为成3份,装入真空采血管(美国,BD公司),2个含3.8%枸橼酸钠,1个为肝素管,2 h内送检。由专业人员严格按照TEG分析仪操作进行检验。

1.4 观察指标

治疗3天后予以复查TEG。观察两组患者血小板聚集抑制率,住院和随访半年期间发生的主要心脏不良事件(major adverse cardiac event, MACE),包括支架内血栓、非致死性心肌梗死、心源性死亡的发生率,以及呼吸困难、严重出血等不良事件发生率,评价药物安全性。

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,定性资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

两组在年龄、性别、吸烟、急性心肌梗死、糖尿病、高血压及高脂血症方面均无统计学差异($P > 0.05$;表1)。两组患者多支病变情况、支架植入数量、术后服用 β 受体阻滞剂、血管紧张素II受体抑制剂(angiotensin receptor blocker, ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、他汀类药物均无统计学差异($P > 0.05$;表2)。

2.2 治疗前后ADP抑制率比较

与治疗前比较,治疗3天后替格瑞洛组ADP抑制率升高,ADP诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度(MA_{ADP})降低($P < 0.05$);治疗3天后氯吡格雷组ADP抑制率和 MA_{ADP} 较治疗前无明显变化($P > 0.05$)。治疗前两组患者ADP抑制率和 MA_{ADP} 无明显差异($P > 0.05$);治疗3天后替格瑞洛组ADP抑

制率高于氯吡格雷组, MA_{ADP} 低于氯吡格雷组 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 1. 两组患者一般资料及既往病史资料比较

Table 1. Comparison of general information and past medical history information in the two groups

项 目	替格瑞洛组 ($n = 68$)	氯吡格雷组 ($n = 68$)	P 值
男/女(例)	44/24	48/20	0.604
年龄(岁)	63.5 ± 7.4	48/20	0.742
吸烟(例)	40(58.82%)	38(55.88%)	0.086
急性心肌梗死(例)	20(29.41%)	22(29.41%)	0.792
糖尿病	24(35.29%)	22(32.35%)	0.797
高血压(例)	28(41.76%)	32(47.06%)	0.625
高脂血症(例)	48(70.59%)	50(73.53%)	0.786

2.3 住院及随访期间不良事件发生情况比较

氯吡格雷组在住院期间有 1 例患者出现严重消化道大出血, 2 例患者出现轻微出血(皮肤紫癜), 1 例患者在出院 6 个月后又出现支架内再血栓, 1 例患者出院 1 月出现非致死性心肌梗死; 替格瑞洛组 1 例患者出现药物导致的呼吸困难、胸闷等症状而停药, 3 例患者出现紫癜、瘀斑及牙龈出血等轻微出血。两组患者不良事件发生率比较差异无统计学

表 4. 两组患者不良事件比较(例)

Table 4. Comparison of adverse events in the two groups(Case)

分 组	例数	严重大出血	轻微出血	不耐受停药	MACE 事件	
					支架再发血栓	非致死性心肌梗死
替格瑞洛组	68	0	3	1	0	0
氯吡格雷组	68	1	2	0	1	1

3 讨 论

氯吡格雷是一种前体药物, 口服被机体吸收后, 经过肝脏时必须被细胞色素 P450(CYP) 转变为活化的代谢产物, 然后才能通过不可逆地、选择性地阻断血小板膜表面的 ADP 受体, 产生对血小板聚集的抑制作用^[8-9]。2010 年 3 月, 美国食品药品监督管理局(FDA) 在氯吡格雷的说明书中警示部分 CYP2C19 肝药酶变异患者, 在氯吡格雷推荐剂量下体内产生的活性代谢物较少, 导致对血小板的作用也由此减小。伴有 ACS, 或正接受 PCI 的弱代谢型患者, 心血管事件(包括心脏病发作、中风和心血管死亡) 的发生率高于 CYP2C19 功能正常的患者。

差异($P > 0.05$)。两组患者随访期间均无严重出血事件、心血管死亡事件发生(表 4)。

表 2. 两组患者多支病变、支架植入及术后服药情况比较

Table 2. Comparison multivessel coronary artery disease, stent implantation and drug situation after surgery in the two groups

项 目	替格瑞洛组 ($n = 68$)	氯吡格雷组 ($n = 68$)	P 值
多支病变(例)	48	50	0.786
支架植入数量(枚)	1.62	1.59	0.987
β 受体阻滞剂(例)	50	48	0.786
ARB/ACEI(例)	40	42	0.804
他汀类药物(例)	60	58	0.720

表 3. 两组患者治疗前后 ADP 抑制率及 MA_{ADP} 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of ADP inhibition rate and MA_{ADP} before and after treatment in the two groups($\bar{x} \pm s$)

分 组	例数	ADP 抑制率(%)	MA_{ADP}
替格瑞洛组	68	治疗前	15.44 ± 3.8
		治疗 3 天后	38.26 ± 12.47^{ab}
氯吡格雷组	68	治疗前	16.24 ± 5.8
		治疗 3 天后	16.82 ± 3.1^a

a 为 $P < 0.05$, 与治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与氯吡格雷组比较。

目前主要对策有提高氯吡格雷的给药剂量, 联用其它抗血小板药物, 采用新型药物等。研究发现, 对使用维持量 75 mg/d 反应不佳患者改用维持量 150 mg/d, 其血小板抑制作用增加。然而, 即使最大剂量时仍有患者血小板抑制程度未能达到理想疗效。ARMYDA-4RELOAD 研究显示, 尽管 ACS 患者接受增量负荷量的氯吡格雷疗效有所改善, 但对 PCI 患者给予负荷量的氯吡格雷并非全部受益。此外, 在阿司匹林、氯吡格雷基础上加第三种药物如西洛他唑, 可增加血小板抑制效果。CILON-T 研究显示, 联用西洛他唑虽能增加其抗血小板作用, 并未减少 6 个月内的临床事件。西洛他唑与其它药物的相互作用及对胃肠道的不良反应影响其临床应用。

TRITON-TIMI38 亚组分析显示,新型抗血小板制剂普拉格雷虽可增加血小板抑制作用,减少临床事件发生率,但也使其大出血、致命性出血的风险增加。故普拉格雷不适用于缺血性脑卒中患者。而替格瑞洛为一种非前体性药物,蛋白结合率高,进入体内后不需要肝脏代谢的激活,可直接作用于 ADP P2Y₁₂ 受体,快速生成 AR-C124910XX 这一主要代谢产物,产生强效、快速地对 ADP 介导的血小板聚集进行抑制,且其效应的发挥与肝 CYP2C19 基因多态性无关^[10]。有研究显示,予以稳定型心绞痛患者口服替格瑞洛或格瑞洛负荷剂量后,通过光密度比浊法检测发现,替格瑞洛组在各个时间点都表现了更强的抑制血小板效果^[11]。随机、多中心、双盲实验显示,替格瑞洛应用于 ACS 患者与氯吡格雷相比,患者脑卒中、急性心肌梗死及心血管死亡的复合终点降低 16%^[12]。

本研究中,68 例行 PCI 术后存在氯吡格雷抵抗的患者分别予以替格瑞洛和氯吡格雷治疗 3 天后,替格瑞洛组 ADP 抑制率高于氯吡格雷组,MA_{ADP} 低于氯吡格雷组,与杨晓伟等^[13] 研究结论一致。住院期间及随访研究显示,两组患者不良事件发生率比较差异无统计学意义,两组患者随访期间均无支架内血栓事件、严重出血、心血管死亡事件发生,与楼善杰等^[14] 研究结果一致。表明替格瑞洛应用于 ACS 患者 PCI 术后并不增加患者不良事件发生率,并且替格瑞洛组无心血管死亡、支架内血栓等心脏不良事件发生,从某种程度上来说,替格瑞洛代替氯吡格雷有更好的耐受性及安全性。

研究认为,TEG 为目前血小板功能检测的良好工具,还可以对发生缺血事件进行预测^[15]。TEG 通过检测全血来检测凝血功能,无需血样标本制备,重复性好,易规范操作,避免了人为因素的干扰,结果更客观全面。

综上所述,PCI 术前有必要对患者进行基因检测以确认其 CYP2C19 所对应的基因型。替格瑞洛应用于氯吡格雷弱代谢患者中抗血小板效果良好,并发症小,与氯吡格雷具有同样的安全性,值得在临床上推广。

[参考文献]

[1] Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind

Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study[J]. *Am Heart J*, 2013, 165 (1): 515-522.

[2] Shand JA, Menown IB, Storey RF. Ticagrelor: from concept to clinical evaluation[J]. *Biomark Med*, 2011, 5 (12): 53-62.

[3] Wartak SA, Lotfi A, Rothberg M. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (11): 2386-387.

[4] 赵真, 包正军, 许宏伟, 等. 氯吡格雷与阿司匹林联合应用在急性脑梗死治疗中的疗效评定[J]. *国际神经病学神经外科杂志*, 2012, 39 (2): 117-120.

[5] Jeong YH, Bliden KP, Antonino MJ, et al. Usefulness of the VerifyNow P2Y₁₂ assay to evaluate the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel therapies[J]. *Am Heart J*, 2012, 164 (6): 35-42.

[6] Kern MJ. "Conversations in cardiology": How do you pick the best antiplatelet drug—clopidogrel, prasugrel, ticagrelor for your PCI patient[J]? *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79 (4): 255-262.

[7] Steiner S, Moertl D, Chen L, et al. Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108 (3): 318-327.

[8] Wang K, Zhou X, Huang Y, et al. Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel, added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine coronary thrombosis model[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104 (16): 609-617.

[9] 贾宁, 冯建萍, 明生王, 等. 氯吡格雷抵抗对急性心肌梗死合并糖尿病患者冠状动脉介入治疗预后的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35 (5): 750-755.

[10] Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (8): 1623-630.

[11] Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist[J]. *Cardiovasc Ther*, 2009, 27 (4): 259-274.

[12] 黄晓红, 陈昱, 唐勇, 等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后氯吡格雷抵抗相关因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27 (12): 1153-155.

[13] 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]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7 (9): 8696-610.

[14] 楼善杰, 黄诚意, 朱劲草, 等. 替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗*, 2015, 29 (1): 90-95.

[15] 董丹红, 宋杰, 郑红艳, 等. CYP2C19 681G > A 和 636G > A 基因多态性对冠心病行 PCI 术后服用氯吡格雷患者血小板活性及临床预后的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 1 (36): 42-44.