

不稳定型心绞痛患者择期 PCI 术后替格瑞洛抗血小板治疗晚期临床疗效及安全性评价

滕树恩, 黄铮, 谢晋国, 朱庭延, 洪承路, 陈燕玉, 刘深荣

(南方医科大学南方医院心血管内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 不稳定型心绞痛; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 主要不良心脏事件

[摘要] 目的 评估不稳定型心绞痛患者择期 PCI 术后替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板治疗的晚期临床疗效及安全性。方法 连续纳入 2014 年 1 月至 2014 年 12 月南方医院诊断不稳定型心绞痛并择期 PCI 术 135 例患者, 根据术后抗血小板治疗不同分为替格瑞洛组(55 例)、氯吡格雷组(80 例), 随访时间至少 6 个月, 随访指标包括心绞痛复发率、主要不良心脏事件(MACE)、出血事件及呼吸困难等发生率。结果 替格瑞洛组平均随访时间为 13.0 ± 3.2 个月、氯吡格雷组为 13.7 ± 3.0 个月; 替格瑞洛组心绞痛复发率为 18.2% (10/55), 氯吡格雷组 27.5% (22/80), 两组间无统计学差异 ($P=0.21$); MACE 发生率(替格瑞洛组 3/55、氯吡格雷组 6/80) 两组间无统计学差异 ($P=0.9$), 出血事件(替格瑞洛组 9/55、氯吡格雷组 17/80) 两组间无统计学差异 ($P=0.48$), 呼吸困难发生率(替格瑞洛组 9/55、氯吡格雷组 4/80) 在替格瑞洛组高于氯吡格雷组 ($P=0.03$)。结论 替格瑞洛用于不稳定型心绞痛患者择期 PCI 术后抗血小板治疗的晚期疗效显著, 且不增加出血风险。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Evaluation of the Late Clinical Efficacy and Safety of Anti-platelet Therapy with Ticagrelor in Unstable Angina Pectoris After Selective PCI

TENG Shu-En, HUANG Zheng, XIE Jin-Guo, ZHU Ting-Yan, HONG Cheng-Lu, CHEN Yan-Yu, and LIU Shen-Rong
(Department of Cardiology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] Unstable Angina Pectoris; Ticagrelor; Clopidogrel; Major Adverse Cardiac Events

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the late clinical efficacy and safety of anti-platelet therapy between ticagrelor and clopidogrel in unstable angina pectoris after selective PCI. **Methods** A total of 135 unstable angina pectoris after selective PCI was collected from Nanfang Hospital during January 2014 to December 2014. All patients were divided into ticagrelor group ($n=55$) and clopidogrel group ($n=80$) according to different anti-platelet therapeutic regimen. Follow-up period was at least 6 months. The endpoints included recurrence rate of angina pectoris, incidence of major adverse cardiac events (MACE), bleeding events and dyspnea. **Results** The average follow-up time in the ticagrelor group and the clopidogrel group was 13.0 ± 3.2 months and 13.7 ± 3.0 months. The recurrence rate of angina pectoris in the ticagrelor group [18.2% (10/55)] and clopidogrel group [27.5% (22/80)] showed no significant difference ($P=0.21$). The incidence of MACE in the ticagrelor group (3/55) and clopidogrel group (6/80) showed no significant difference ($P=0.9$). The incidence of bleeding events in the ticagrelor group (9/55) and clopidogrel group (17/80) showed no significant difference ($P=0.48$). But the incidence of dyspnea in the ticagrelor group (9/55) and clopidogrel group (4/80) showed significant difference ($P=0.03$). **Conclusion** The late clinical efficacy of anti-platelet therapy with ticagrelor was significant in unstable angina pectoris after selective PCI, and without increasing the risk of bleeding.

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 发病机制主要是由于冠状动脉内斑块的不稳

定性, 斑块表面易突发破裂, 导致血小板聚集, 血栓形成, 病情多进展为急性心肌梗死^[1]。经皮冠状动

[收稿日期] 2015-07-24

[修回日期] 2015-10-11

[作者简介] 滕树恩, 硕士, 研究方向为冠心病诊治, E-mail 为 tengshuen617@163.com。通讯作者黄铮, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病诊治与预防及介入治疗, E-mail 为 drhuangzheng@163.com。谢晋国, 副主任医师, 副教授, 研究方向为冠心病与高血压的诊治及预防, E-mail 为 xie1921@163.com。

脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)目前是冠心病治疗的主要方法,然而术后的抗血小板治疗更是至关重要,氯吡格雷联合阿司匹林过去被认为是 PCI 术后抗血小板的标准方案^[2],但是由于氯吡格雷体内代谢酶 CYP2C19 基因的多态性,部分患者呈氯吡格雷抵抗,增加支架内血栓风险^[3-4]。替格瑞洛作为新型口服抗血小板药物,进入体内后无需经肝脏代谢激活即可起效,可直接与血小板表面二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的 P2Y₁₂ 受体可逆性结合抑制血小板聚集,因此替格瑞洛作为非前体药物,具有起效快、作用强、无首过效应等优点^[5]。而目前我国在这方面的临床研究大多局限于急诊 PCI 术后的早期(6 个月以内)疗效观察,较少涉及择期 PCI 术后 6 个月,甚至随访 18 个月的晚期疗效观察。本研究旨在对比分析 UAP 择期 PCI 术后替格瑞洛与氯吡格雷的晚期临床疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 病例纳入

本研究选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月在南方医科大学附属南方医院心血管内科诊断 UAP 并择期行 PCI 术的 135 例患者作为随访观察对象。通过患者临床症状特点、心电图、心肌酶谱变化等依据诊断 UAP,符合 2007 年中华医学会心血管病分会《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》的诊断标准^[6]。入选标准:UAP 且择期行 PCI 的患者,心功能 I~III 级;排除标准:急性心肌梗死、冠状动脉完全闭塞病变、心功能 IV 级、需抗凝治疗的心房纤颤、慢性阻塞性肺部疾病、严重肝肾功能障碍、血液系统疾病、消化道溃疡未愈合、肿瘤晚期、替格瑞洛或氯吡格雷过敏及失访患者等。共纳入 135 例患者,根据术后抗血小板的方案不同,分为替格瑞洛组(55 例)和氯吡格雷组(80 例),根据既往病史资料提取两组患者的年龄、性别、心功能、生物化学指标、造影资料及影响预后的危险因素等基线资料。

1.2 研究方法

两组患者 PCI 术前均给予氯吡格雷(波立维,每片 75 mg,赛诺菲公司生产) 300~600 mg 或替格瑞洛(倍林达,每片 90 mg,阿斯利康公司生产) 180 mg 负荷剂量,术后维持剂量(氯吡格雷 75 mg,每日 1 次;替格瑞洛 90 mg,每日 2 次)持续口服近 12 个月。PCI 术后均给予普通肝素或低分子肝素抗凝 2

~3 天,其余用药包括阿司匹林(100 mg/d)、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂及他汀类药物,如有其它合并症则予以相应治疗。

1.3 随访及疗效性、安全性评价

随访指标均来源于门诊随诊记录及电话随访,随访时间至少术后 6 个月,可持续到术后 18 个月;随访指标包括主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括(全因死亡、支架再狭窄、支架血栓、再次心肌梗死)、术后心绞痛复发率(至少 2 次及以上)、不良反应包括轻度出血(皮肤瘀斑、牙龈出血、黑便)、呼吸困难及其他出血事件等。

1.4 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,两组间率的比较采用 χ^2 检验;等级资料则采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较

纳入 135 例患者,替格瑞洛组 55 例,氯吡格雷组 80 例,替格瑞洛组在平均植入支架数目及术前心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI) 高于氯吡格雷组($P < 0.05$)。两组间其余基线资料无统计学差异($P > 0.05$;表 1)。

2.2 心绞痛复发率

替格瑞洛组心绞痛复发率为 18.2% (10/55),氯吡格雷组心绞痛复发率为 27.5% (22/80),两组间无统计学差异($P = 0.21$;表 2)。

2.3 MACE 发生率

替格瑞洛组发生 MACE 3 例(1 例支架内血栓,1 例支架再狭窄,1 例死亡),氯吡格雷组发生 MACE 6 例(1 例支架内血栓,3 例支架再狭窄,2 例再次心肌梗死),两组间 MACE 发生率无统计学差异($P = 0.9$;表 2)。

2.4 不良事件发生情况

替格瑞洛组发生出血事件 9 例,氯吡格雷组发生出血事件 17 例,两组均为轻度出血,主要表现为皮下或真皮下瘀斑、穿刺或注射部位出血、牙龈出血、鼻出血等,且均无严重出血事件,两组间无统计学差异($P = 0.48$)。替格瑞洛组出现呼吸困难 9 例,氯吡格雷组出现呼吸困难 4 例,表现为气喘、咳嗽、胸闷等症状,多发生在用药前 3 个月,且替格瑞洛组

高于氯吡格雷组 ($P=0.03$)。所有患者呼吸困难症状较为轻微,均能耐受、未作特殊处理(表 2)。

表 1. 纳入患者基线资料

Table 1. Baseline data of included patients

项 目	替格瑞洛组 ($n=55$)	氯吡格雷组 ($n=80$)	P 值
女性(例)	10(18.2%)	23(28.8%)	0.16
年龄(岁)	59±10.0	62±9.8	0.09
高血压(例)	38(69.1%)	61(76.2%)	0.35
糖尿病(例)	25(45.5%)	38(47.5%)	0.82
血脂异常(例)	43(78.2%)	67(83.8%)	0.41
吸烟史(例)	32(58.2%)	49(61.2%)	0.72
心功能分级(例)			0.6
I 级	34(61.8%)	44(55%)	
II 级	16(29.1%)	32(40%)	
III 级	5(9.1%)	4(5%)	
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	89.3±21.3	91.3±24.1	0.63
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	399.3±84.4	389.6±89.3	0.81
cTnI($\mu\text{g/L}$)	0.52±1.4	0.16±0.4	0.03
pro-BNP(ng/L)	494.9±958.0	460.1±915.4	0.83
靶血管(例)			0.94
单支病变	34(61.8%)	51(63.8%)	
两支病变	12(21.8%)	14(17.5%)	
三支病变	9(16.4%)	15(18.8%)	
支架长度(mm)	23.7±6.3	22.4±6.9	0.14
支架大小(mm)	2.97±0.38	2.99±0.41	0.71
支架数目(个)	2.2±1.2	1.8±1.0	0.04
随访时间(月)	13.0±3.2	13.7±3.0	0.19

表 2. 随访指标

Table 2. Follow up index

项 目	替格瑞洛组 ($n=55$)	氯吡格雷组 ($n=80$)	P 值
MACE(例)	3(5.5%)	6(7.5%)	0.9
再次心肌梗死(例)	0(0%)	2(2.5%)	0.65
支架内血栓(例)	1(1.8%)	1(1.2%)	1
支架内再狭窄(例)	1(1.8%)	3(3.8%)	0.89
死亡(例)	1(1.8%)	0(0%)	0.85
心绞痛复发率(例)	10(18.2%)	22(27.5%)	0.21
出血事件(例)	9(16.4%)	17(21.2%)	0.48
呼吸困难(例)	9(16.4%)	4(5.0%)	0.03
合计	31(56.4%)	49(61.2%)	0.57

3 讨 论

UAP 通常是介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死之间的过渡期,冠状动脉内斑块由于脂质沉积,

使斑块内脂质池增大、斑块表面纤维帽变薄,即稳定斑块逐渐趋于不稳定,其发病机制正是由于斑块不稳定破裂或血管内皮受损,引起血小板聚集、血管痉挛狭窄^[1]。当前氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗一直是减少冠状动脉内血栓负荷、预防 PCI 术后支架内血栓形成的重要措施^[2,7-8]。氯吡格雷是经典的双联抗血小板用药之一,但氯吡格雷作为前体药物进入体内不能直接与 ADP 受体结合发挥抗血小板作用,而是首先经肝脏细胞色素 P450 酶代谢为活性产物,进而非可逆性拮抗 ADP 受体而发挥抗血小板聚集的作用,即使术前负荷剂量 600 mg 也需 2 h 后才能发挥抗血小板作用^[9],因此其起效较慢,尤其是 PCI 术后早期容易引起缺血风险增加^[10];且近年来发现由于受体基因的遗传多态性、P450 代谢酶系基因的变异、胰岛素抵抗、肥胖等因素影响,使部分患者对氯吡格雷存在低反应或无反应等现象,称之为氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CPGR)^[3-4],使其疗效具有明显的个体差异性。因此亟需探索新型抗血小板药物以弥补其不足之处。替格瑞洛作为一种环戊基三唑嘧啶类 (cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidines, CPTP) 新型口服抗血小板药物,其作用机制与氯吡格雷相似,但其与 ADP 受体为可逆性结合,且替格瑞洛作为非前体药物进入体内后无需经肝脏 P450 酶代谢,即可直接与 ADP 受体可逆性结合发挥抗血小板聚集作用,随着体内药物的撤除,药物对 ADP 受体的抑制作用减弱,血小板即可恢复活性^[11],因此长期应用替格瑞洛抗血小板并不会引起数量减少^[12]。2009 年欧洲心脏病学会公布了一项替格瑞洛与氯吡格雷头对头的 PLATO 研究,研究纳入包括 ST 段抬高和非 ST 段抬高型心肌梗死、UAP 共 18624 患者,结果显示替格瑞洛在减少心血管死亡、心肌梗死及卒中等方面均优于氯吡格雷,且并没有增加主要出血风险^[13],因此目前已倾向将替格瑞洛视为急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的更好选择。

本研究回顾分析了本院 2014 年择期 PCI 术的 UAP 患者 135 例,替格瑞洛组支架植入数、cTnI 两项基线资料均高于氯吡格雷组,提示替格瑞洛组较氯吡格雷组患者病情可能更复杂。结果显示两组心绞痛复发率(替格瑞洛组为 18.2%,氯吡格雷组为 27.5%)、MACE(替格瑞洛组为 5.5%,氯吡格雷组为 7.5%)虽无统计学差异但替格瑞洛心绞痛复发率低于氯吡格雷。两组均无严重出血事件,但替格瑞洛组出血发生率为 16.4%,低于氯吡格雷组的

21.2%,可能与氯吡格雷不可逆性抗血小板,导致血小板减少有关;替格瑞洛组呼吸困难发生率为16.4%,氯吡格雷组呼吸困难发生率为5.0%,替格瑞洛组高于氯吡格雷组,主要发生在用药后3个月以内,其机制可能与抑制红细胞再摄取体内的腺苷,引起支气管刺激有关^[14],所有患者均为轻微症状,随访期间均可耐受,未予停药处理。

本研究结果显示,替格瑞洛用于UAP择期PCI术后抗血小板治疗与氯吡格雷的晚期临床疗效相当,且安全性、耐受性良好。因替格瑞洛在我国上市时间短、药物价格贵、服药频次多于氯吡格雷等实际因素,使我国替格瑞洛的临床应用数据仍缺乏权威统计,有待于开展多中心RCT研究。本研究为非随机对照临床研究,样本量较小,存在一定的纳入及随访偏倚等不足;但患者不同程度合并高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等危险因素,且平均随访时间长达1年多,符合临床实际情况。因此,本研究结果仍能为替格瑞洛用于UAP患者择期PCI术后的抗血小板治疗提供一定参考价值。

[参考文献]

- [1] 朱兴雷, 赵鹏. 急性冠状动脉综合征的研究进展——急性冠状动脉综合征的发病机制[J]. 山东医药, 2010, 50 (5): 100-101.
- [2] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. *Lancet*, 2001, 358 (9281): 527-533.
- [3] Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (8): 916-922.
- [4] 谭洁, 刘彦, 林琳, 等. 经皮冠状动脉介入术后患者CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29 (2): 108-111.
- [5] Cheng JW. Ticagrelor: oral reversible P2Y₁₂ receptor antagonist for the management of acute coronary syndromes [J]. *Clin Ther*, 2012, 34 (6): 1 209-220.
- [6] 陈纪林, 柯元南. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35 (4): 295-304.
- [7] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study[J]. *JAMA*, 2005, 294 (10): 1 224-232.
- [8] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JR, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288 (19): 2 411-420.
- [9] Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (9): 1 392-396.
- [10] 徐传新, 王仙, 朱慧娟. 抗血小板聚集新药—替格瑞洛[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33 (11): 900-902.
- [11] Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y₁₂ receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties [J]. *Drugs*, 2013, 73 (15): 1 681-709.
- [12] 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): 2 577-585.
- [13] 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): 1 045-057.
- [14] Sanchez-Galian MJ, Flores-Blanco PJ, Lopez-Cuenca A, et al. Ticagrelor related dyspnea in patients with acute coronary syndromes: Incidence and implication on ticagrelor withdrawn [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 517-518.

(此文编辑 文玉珊)