

## 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接 PCI 术后口服替格瑞洛与氯吡格雷疗效比较

杨媛<sup>1</sup>, 王伟<sup>2</sup>, 王晓冬<sup>2</sup>, 黄平<sup>2</sup>, 麻仕利<sup>2</sup>, 卢姿瑾<sup>2</sup>

(1.天津医科大学心血管病临床学院,天津市 300070;2.泰达国际心血管病医院心内五科,天津市 300457)

[关键词] 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入术; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 氯吡格雷抵抗; 血小板聚集率

[摘要] 目的 评估替格瑞洛对接受直接经皮冠状动脉介入术(PCI)的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者抗血小板治疗的临床疗效及安全性。方法 入选诊断 STEMI 并行直接 PCI 的 164 例患者,随机分为替格瑞洛组(40 例)和氯吡格雷组(124 例)。根据治疗后第 5 天血小板聚集率结果进而将氯吡格雷组分为非氯吡格雷抵抗(CPGR)组(81 例)和 CPGR 组(43 例),CPGR 组患者改服替格瑞洛。随访 3 个月,分析替格瑞洛组和非 CPGR 组用药后 5 天、1 个月、3 个月血小板聚集率、主要不良心血管事件(MACE)(心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中、靶血管再次血运重建、支架内血栓形成、再发心绞痛、心功能不全)和药物不良反应(出血、呼吸困难)发生情况;分析 CPGR 组换药前后血小板聚集率变化。结果 替格瑞洛组治疗后第 5 天、1 个月、3 个月的血小板聚集率均明显低于非 CPGR 组( $33.94\% \pm 14.90\%$  比  $53.13\% \pm 14.07\%$ ,  $25.26\% \pm 8.89\%$  比  $35.51\% \pm 9.45\%$ ,  $24.91\% \pm 7.55\%$  比  $31.57\% \pm 9.53\%$ ),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CPGR 组换用替格瑞洛 1 个月后血小板聚集率明显降低( $28.33\% \pm 8.11\%$  比  $64.50\% \pm 11.38\%$ ),差异有统计学意义( $t = 18.944, P < 0.05$ )。随访 3 个月,替格瑞洛组 MACE、轻中度呼吸困难发生率较非 CPGR 组明显降低,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者在轻微出血方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者均无严重出血及重度呼吸困难者。结论 替格瑞洛抗血小板作用明显优于氯吡格雷,且对于 CPGR 患者安全有效,不良反应较轻微,安全性好。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Efficacy comparison of oral administration of ticagrelor and clopidogrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after direct PCI

YANG Yuan<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>2</sup>, WANG Xiao-Dong<sup>2</sup>, HUANG Ping<sup>2</sup>, MA Shi-Li<sup>2</sup>, LU Zi-Jin<sup>2</sup>

(1. Clinical College of Cardiovascular Disease, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. The Fifth Department of Cardiology, Teda International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

[KEY WORDS] ST-segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Ticagrelor; Clopidogrel; Clopidogrel resistance; Platelet aggregation rate

[ABSTRACT] Aim To evaluate the clinical efficacy and safety of ticagrelor's antiplatelet therapy for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing direct percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods A total of 164 patients diagnosed with STEMI who underwent direct PCI was randomly divided into two groups: ticagrelor group (40 cases) and clopidogrel group (124 cases). According to the results of platelet aggregation rate on the fifth day after treatment, clopidogrel group was divided into two subgroups: non-clopidogrel resistance (CPGR) group (81 cases) and CPGR group (43 cases). The patients in group CPGR were changed to oral administration of ticagrelor. The patients were followed up for 3 months. 5 days, 1 month, 3 months after medication, platelet aggregation rate, main adverse cardiovascular events (MACE) (including cardiac death, nonfatal myocardial infarction, stroke, revascularization of target vessels, stent thrombosis, recurrent angina pectoris, cardiac insufficiency) and adverse drug reactions (including

[收稿日期] 2017-11-03

[修回日期] 2017-12-18

[基金项目] 天津市卫生和计划生育委员会项目(2015KZ010);天津市滨海新区卫生和计划生育委员会项目(2015BWKY014)

[作者简介] 杨媛,硕士研究生,住院医师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 yangyuan0120@126.com。通讯作者王伟,博士,主任医师,研究方向为冠心病、高血压的基础与临床及介入诊疗,E-mail 为 greatwhlm@yahoo.com。

haemorrhage and dyspnea) were analyzed and compared between ticagrelor group and non-CPGR group. Change of platelet aggregation rate before and after the change of medicine was analyzed in CPGR group. **Results** Platelet aggregation rates in ticagrelor group were significantly lower than that in non-CPGR group at 5 days, 1 month and 3 months after treatment ( $33.94\% \pm 14.90\%$  vs  $53.13\% \pm 14.07\%$ ,  $25.26\% \pm 8.89\%$  vs  $35.51\% \pm 9.45\%$ ,  $24.91\% \pm 7.55\%$  vs  $31.57\% \pm 9.53\%$ ), and differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In CPGR group, the platelet aggregation rate decreased significantly after 1 month's change to ticagrelor ( $28.33\% \pm 8.11\%$  vs  $64.50\% \pm 11.38\%$ ), and difference was statistically significant ( $t = 18.944$ ,  $P < 0.05$ ). Followed up for 3 months, the incidences of MACE and mild to moderate dyspnea in ticagrelor group were significantly lower than those in non-CPGR group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in mild bleeding between the two groups ( $P > 0.05$ ). There were no severe bleeding and severe dyspnea in the two groups. **Conclusion** The antiplatelet effect of ticagrelor is superior to clopidogrel, and it is safe and effective for CPGR patients with mild adverse reactions and good safety.

急性心肌梗死主要发病机制是在冠状动脉病变基础上,冠状动脉斑块突然破裂和血栓形成,导致冠状动脉血流中断,相应的心肌出现严重而持久的急性缺血,最终导致心肌的缺血性坏死<sup>[1]</sup>,因此安全有效的抑制血小板聚集对患者顺利完成介入治疗并减少术后缺血性心血管事件具有重要的临床意义<sup>[2]</sup>。既往相关研究表明 25%~40% 的患者因 CYP2C19 基因多态性等问题,对氯吡格雷的心血管保护作用存在“氯吡格雷抵抗”(clopidogrel resistance, CPGR)现象,从而发生缺血性心血管事件<sup>[3]</sup>;而替格瑞洛是一种抗血小板作用更强更快的非前体药物,在 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者的急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)中应用具有独特优势<sup>[4]</sup>。PLATO 研究<sup>[5]</sup>和 RESPOND 研究<sup>[6]</sup>结果显示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛显著降低急性冠状动脉综合征患者缺血性心血管事件,但其在国人直接 PCI 术的 STEMI 患者尤其伴有氯吡格雷反应低下患者的有效性和安全性尚缺乏相关临床研究。有鉴于此,本研究观察替格瑞洛在接受直接 PCI 的 STEMI 患者中的有效性和安全性,为临床合理抗血小板治疗提供科学依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 8 月至 2017 年 6 月于泰达国际心血管病医院急诊就诊且诊断为急性 STEMI 并接受直接 PCI 的 164 例患者。入选标准:(1)持续性胸痛 20 min 以上,舌下含服硝酸甘油后症状不缓解;(2)心电图显示肢体导联抬高大于 0.1 mV,胸导联抬高大于 0.2 mV,同时两个或更多导联 ST 段抬高,或新近出现的左束支传导阻滞;(3)心肌肌钙蛋白 I

(cardiac troponin I, cTnI)明显升高,符合急性心肌梗死酶学变化规律。排除标准:(1)过去 30 天内接受 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂治疗;(2)有使用替格瑞洛或氯吡格雷禁忌症或药物过敏;(3)活动性出血,既往有颅内出血史,6 个月内胃肠道出血史,30 天内大手术史;(4)中重度肝病,凝血功能障碍,恶性肿瘤;(5)严重肾功能不全;(6)近期计划行冠状动脉旁路移植术;(7)血小板低于  $1.0 \times 10^{11}$  个/升;(8)不能停止非选择性非甾体抗炎药和前列环素治疗。

### 1.2 研究分组

按随机分组法分为替格瑞洛组(40 例)和氯吡格雷组(124 例),用药前监测血小板聚集率,两组直接 PCI 术前均给予阿司匹林 300 mg 负荷剂量,继以 100 mg,每天 1 次。替格瑞洛组口服替格瑞洛 180 mg 负荷剂量,继以每次 90 mg,每天 2 次,维持 1 年;氯吡格雷组口服氯吡格雷 300 mg 负荷剂量,继以 75 mg,每天 1 次。根据治疗后第 5 天血小板聚集率结果进而将氯吡格雷组分为非 CPGR 组和 CPGR 组;CPGR 组患者改服替格瑞洛(180 mg 负荷剂量,继以每次 90 mg,每天 2 次)。入选患者均根据病情用药。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 冠状动脉造影术及 PCI 术** 常规方法行冠状动脉造影术,根据造影结果及心电图确定罪犯病变并行 PCI,如若存在残余血管病变,则择期处理。记录病变情况、罪犯血管部位、术前及术后 TIMI 血流分级、支架长度及直径、支架个数。

**1.3.2 血小板聚集率的检测方法** 所有患者入院即刻采集静脉血,采用光密度比浊法<sup>[7]</sup>测定基础状态下的血小板聚集率(装入 2 个含 3.8%枸橼酸钠采血管中,2 h 内送检),常规方法进行血常规、生化指标、cTnI 检测。

**1.3.3 CPGR 的定义** 氯吡格雷组患者入组第 5 天时测定血小板聚集率,如血小板聚集率  $> 50\%$ ,则为 CPGR<sup>[8]</sup>。

## 1.4 观察内容及指标

**1.4.1 血小板聚集率** 记录替格瑞洛组、氯吡格雷组两组用药 5 天后的血小板聚集率;记录 CPGR 组换药前后血小板聚集率情况;记录替格瑞洛组、非 CPGR 组两组用药后 5 天、1 个月、3 个月血小板聚集率。

**1.4.2 主要不良心血管事件** 记录替格瑞洛组、非 CPGR 组两组患者主要不良心血管事件(main adverse cardiovascular event, MACE)的发生情况,包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中、靶血管再次血运重建、支架内血栓形成、再发心绞痛、心功能不全等。

**1.4.3 药物不良反应** 记录替格瑞洛组、非 CPGR 组两组患者出血、呼吸困难发生情况:(1)出血:根据 TIMI 血流分级标准评价出血事件<sup>[9]</sup>:①严重出血:颅内出血或临床可见出血(包括影像学诊断),伴血红蛋白(hemoglobin, HGB)下降 $\geq 50$  g/L;②小出血:临床可见出血(包括影像学诊断),伴 HGB 下降 30~50 g/L;③轻微出血:临床可见出血(包括影像学诊断),HGB 下降 $<30$  g/L。(2)呼吸困难:根据 PLATO 研究<sup>[5]</sup>(关于替格瑞洛引发呼吸困难与氯吡格雷的对照研究)分析,将呼吸困难程度分层:①轻度:能够察觉到轻微呼吸困难的症状,但容易耐受,不影响正常体力活动;②中度:呼吸困难影响正常体力活动,但能够耐受;③重度:呼吸困难导致正常体力活动无法完成。

**1.4.4 生化指标及心功能情况** 观察谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿酸、肌酐、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)变化。

## 1.5 随访

对所有纳入本研究的患者通过门诊随访、电话随访、再入院跟踪随访 3 个月,记录首次用药、用药后 5 天、1 个月、3 个月的情况,超过 3 次联系不上视为失访。纳入本研究的 164 例患者均为成功随访患者。失访 6 例患者均未纳入本研究;失访原因为电话变更、居住地迁移或拒绝继续观察及随访。

## 1.6 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验,治疗前后采用配对  $t$  检验;计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,不满足条件的采用 Fisher 确切概率法检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入选患者基线临床资料比较

替格瑞洛组年龄和 cTnI 较氯吡格雷组低,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。余基线资料比较两组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组基线临床资料的比较

Table 1. Comparison of baseline clinical data between two groups

项 目	替格瑞洛组 ( $n=40$ )	氯吡格雷组 ( $n=124$ )	$t$ 值或 $\chi^2$ 值	$P$ 值
男/女(例)	33/7	95/29	0.612	0.434
年龄(岁)	57.35 $\pm$ 9.07	61.35 $\pm$ 11.03	2.079	0.039
高血压史[例(%)]	20(50.00)	58(46.77)	0.126	0.722
糖尿病史[例(%)]	13(32.50)	31(25.00)	0.867	0.352
脂质代谢异常 [例(%)]	13(32.50)	39(31.45)	0.015	0.901
冠心病家族史 [例(%)]	9(22.50)	30(24.19)	0.048	0.827
既往支架术史 [例(%)]	0(0.00)	6(4.84)	—	0.337 <sup>a</sup>
吸烟史[例(%)]	20(50.00)	53(42.74)	0.645	0.422
饮酒史[例(%)]	15(37.50)	41(33.06)	0.265	0.607
cTnI( $\mu$ g/L)	26.97 $\pm$ 23.26	37.28 $\pm$ 27.23	2.153	0.033 <sup>a</sup>

a 为 Fisher 确切概率法。

### 2.2 入选患者冠状动脉造影和 PCI 结果比较

替格瑞洛组、氯吡格雷组冠状动脉病变情况、罪犯血管部位、术前及术后 TIMI 血流分级、支架长度及直径、支架个数均无统计学差异( $P > 0.05$ ;表 2),两组具有可比性。

表 2. 两组冠状动脉造影及 PCI 结果

Table 2. Results of coronary angiography and PCI in two groups

项 目	替格瑞洛组 ( $n=40$ )	氯吡格雷组 ( $n=124$ )	$t$ 值或 $\chi^2$ 值	$P$ 值
支架长度(mm)	25.20 $\pm$ 7.60	24.88 $\pm$ 7.00	0.247	0.805
支架直径(mm)	3.11 $\pm$ 0.38	3.37 $\pm$ 2.77	0.592	0.555
支架个数(个)	1.08 $\pm$ 0.27	1.19 $\pm$ 0.42	1.689	0.093
多支病变[例(%)]	14(35.00)	51(41.13)	0.475	0.491
罪犯血管[例(%)]				
LAD	25(62.50)	56(45.16)		
LCX	4(10.00)	17(13.71)	3.652	0.161
RCA	11(27.50)	51(41.13)		
术后 TIMI 血流 3 级[例(%)]	40(100.00)	124(100.00)	—	—

LAD:冠状动脉左前降支(left anterior descending coronary artery); LCX:冠状动脉回旋支(left circumflex coronary artery); RCA:右冠状动脉(right coronary artery)。

### 2.3 血小板聚集率比较

替格瑞洛组、氯吡格雷组用药后第5天血小板聚集率均较治疗前降低( $t = 19.112, P = 0.000; t = 21.844, P = 0.000$ ),且治疗后血小板聚集率替格瑞洛组明显低于氯吡格雷组( $t = 7.390, P = 0.000$ ;表3)。

表3. 两组ADP诱导的血小板聚集率比较(%)

Table 3. Comparison of platelet aggregation rate induced by ADP in two groups (%)

项目	替格瑞洛组 ( $n=40$ )	氯吡格雷组 ( $n=124$ )	$t$ 值	$P$ 值
入院时	81.08±8.68	81.67±9.52		
第5天	33.94±14.90	53.13±14.07	7.390	0.000
$t$ 值	19.112	21.844		
$P$ 值	0.000	0.000		

ADP:二磷酸腺苷(adenosine diphosphate)。

CPGR患者服用氯吡格雷第5天与更换替格瑞洛1月后血小板聚集率的自身前后比较,结果显示血小板聚集率明显降低( $28.33\% \pm 8.11\%$ 比 $64.50\% \pm 11.38\%$ ,  $t = 18.944, P < 0.05$ )。替格瑞洛组与非CPGR组分别在用药后5天、1个月、3个月血小板聚集率比较,结果显示替格瑞洛组血小板聚集率较非CPGR组明显降低( $P = 0.000$ ;表4)。

表4. 替格瑞洛组和非CPGR组ADP诱导的血小板聚集率比较(%)

Table 4. Comparison of platelet aggregation rate induced by ADP between ticagrelor group and non-CPGR group (%)

时间	替格瑞洛组 ( $n=40$ )	非CPGR组 ( $n=81$ )	$t$ 值	$P$ 值
入院时	81.08±8.68	82.50±10.05	0.763	0.447
第5天	33.94±14.90	47.09±11.41	5.375	0.000
1个月	25.26±8.89	35.51±9.45	5.718	0.000
3个月	24.91±7.55	31.57±9.53	3.856	0.000

### 2.4 替格瑞洛组和非CPGR组MACE事件及药物不良反应比较

(1)MACE事件:替格瑞洛组MACE事件总发生率、再发心绞痛发生率均低于非CPGR组( $P < 0.01$ ),非致死性心肌梗死、卒中、靶血管再次血运重建发生率两组差异无统计学意义(表5)。(2)药物不良反应:替格瑞洛组轻中度呼吸困难发生率高于非CPGR组( $P < 0.01$ ),两组在总不良事件、轻微出血方面差异无统计学意义(表6)。

表5. 两组MACE事件比较[例(%)]

Table 5. Comparison of MACE events in two groups [case (%)]

项目	替格瑞洛组 ( $n=40$ )	非CPGR组 ( $n=81$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
MACE事件	2(5.00)	25(30.86)	10.333	0.001
非致死性心肌梗死	0(0.00)	1(1.23)	-	1.000 <sup>a</sup>
心源性猝死	0(0.00)	0(0.00)		
卒中	0(0.00)	1(1.23)	-	1.000 <sup>a</sup>
支架内血栓形成	0(0.00)	0(0.00)		
再发心绞痛	1(2.50)	21(25.93)	9.878	0.002
靶血管再次血运重建	0(0.00)	1(1.23)	-	1.000 <sup>a</sup>
心功能不全	1(2.50)	1(1.23)	-	1.000 <sup>a</sup>

a为Fisher确切概率法。

表6. 两组药物不良反应比较[例(%)]

Table 6. Comparison of adverse drug reactions in two groups [case (%)]

项目	替格瑞洛组 ( $n=40$ )	非CPGR组 ( $n=81$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
总不良反应	13(32.50)	14(17.28)	1.435	0.231
轻微出血	8(20.00)	14(17.28)	0.133	0.716
轻中度呼吸困难	5(12.50)	0(0.00)	-	0.003 <sup>a</sup>

a为Fisher确切概率法。

### 2.5 替格瑞洛组和非CPGR组LVEF及生化指标比较

两组患者在治疗前和用药1个月时的结果显示,治疗后两组患者LVEF较治疗前回升,转氨酶下降,而治疗后两组患者的尿酸、肌酐较治疗前有所上升,但差异无统计学意义(表7)。

## 3 讨论

传统P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗是急性STEMI行直接PCI患者抗血小板的标准方案<sup>[10]</sup>。氯吡格雷选择性抑制ADP和血小板受体的不可逆结合,且必须在肝脏经细胞色素P450同工酶生物转化为有活性的代谢产物才具有抗血小板活性;其起效时间延迟、代谢受CYP2C19基因多态性影响是发生CPGR的机制之一,CPGR导致PCI术后心血管不良事件明显升高<sup>[11]</sup>。新型抗血小板药物替格瑞洛克服了氯吡格雷个体疗效差异大、起效延迟、作用不可逆而导致出血风险高等诸多缺点<sup>[12]</sup>。因此在STEMI患者急



表 7. 两组治疗前后 LVEF 及生化指标比较

Table 7. Comparison of LVEF and biochemical indexes before and after treatment in two groups

项 目	替格瑞洛组 ( <i>n</i> =40)	非 CPGR 组 ( <i>n</i> =81)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
LVEF(%)				
治疗前	56.40±6.30	56.27±5.65	0.113	0.910
治疗 1 个月	59.20±4.86	58.58±4.96	0.651	0.516
ALT(U/L)				
治疗前	44.75±25.63	51.16±36.17	1.003	0.318
治疗 1 个月	32.90±22.42	27.95±16.02	1.395	0.166
AST(U/L)				
治疗前	172.60±122.78	183.30±129.42	0.435	0.664
治疗 1 个月	23.33±8.47	22.67±6.82	0.460	0.646
尿酸(μmol/L)				
治疗前	322.65±78.18	330.73±86.68	0.498	0.620
治疗 1 个月	337.45±79.24	339.94±97.90	0.140	0.889
肌酐(μmol/L)				
治疗前	66.00±12.75	69.80±13.76	1.464	0.146
治疗 1 个月	69.13±13.33	73.04±14.56	1.429	0.156

诊 PCI 术前较短的时间里,应用替格瑞洛可有效的减少术中血栓发生的风险<sup>[13]</sup>。它是目前欧美及我国现行 STEMI 管理指南及 PCI 指南推荐的一线抗血小板药物。

PLATO 研究<sup>[5]</sup>、RESPOND 研究<sup>[6]</sup>证实替格瑞洛在急性冠状动脉综合征患者中有明显抗血小板及减少缺血性心血管事件发生率的效果,但其在国人大规模人群 STEMI 行直接 PCI 患者中的效果和安全性如何尚无文献报道。本研究中观察到行直接 PCI 的急性 STEMI 患者服用替格瑞洛比氯吡格雷抗血小板聚集作用更为显著。苗立夫等<sup>[14]</sup>指出针对氯吡格雷低反应性患者给予氯吡格雷加量后仍有 33.3% 患者存在 CPGR。基于文献报道,本研究决定将 CPGR 患者全部改服替格瑞洛,结果进一步证明其显著的抗血小板聚集作用。此外替格瑞洛可明显降低再发心绞痛发生率( $P=0.002$ )。在 MACE 事件发生率方面氯吡格雷较替格瑞洛稍高,提示替格瑞洛在降低缺血性心血管病发生率方面优于氯吡格雷。替格瑞洛轻微出血率低于氯吡格雷,考虑与 P2Y<sub>12</sub> 受体的结合快速且可逆有关,无滞后效应,不增加严重出血发生率;这与 PLATO 研究<sup>[5]</sup>结果相似。替格瑞洛较氯吡格雷发生轻中度呼吸困难率高( $P=0.003$ )。有报道<sup>[15]</sup>认为,替格瑞洛作为腺苷三磷酸类似物,刺激支气管肺纤维化,抑制红细胞再摄取腺苷,最终导致呼吸系统不良应

激及支气管收缩,因此在具有慢性肺部疾病患者中慎用。在本研究中观察其诱发的呼吸困难多较轻微,全部患者出现呼吸困难加用茶碱后症状可逐渐改善,无需换用药物。本研究中观察到服用替格瑞洛患者 1 个月后尿酸水平较用药前有所升高,但随访患者无明显高尿酸血症发生率;与 Butler 等<sup>[16]</sup>研究发现替格瑞洛可增加血尿酸水平的报道吻合。另外,两组药物治疗期间转氨酶、肌酐等生化指标差异均无统计学意义,提示替格瑞洛对肝脏、肾脏无不良影响。

心肌肌钙蛋白 I 是心肌损伤坏死的标志物,对急性心肌梗死的诊断和危险分层具有重要的临床意义,cTnI 升高提示心肌细胞存在损伤,且其数值越高,提示心肌损伤范围越大,同时严重的心肌梗死患者容易并发室壁瘤、心力衰竭、栓塞等并发症,因此 cTnI 升高对评估急性心肌梗死患者预后具有重要意义。年龄也是心肌梗死患者预后的独立危险因素之一,结合 cTnI 对心血管不良事件的预测意义更大。但是急性心肌梗死患者抗血小板治疗后再发缺血事件与抗血小板药物反应低下存在相关性。本研究重点探讨急性心肌梗死患者抗血小板治疗后血小板聚集率情况,并进一步分析其与心肌梗死患者 MACE 事件的相关性,研究发现抗血小板治疗后血小板聚集率明显降低的患者,心血管事件亦明显降低。本研究结果与以往研究结果一致,对临床工作具有一定的指导意义。

本研究结果提示,在对行直接 PCI 的急性 STEMI 患者抗血小板治疗的疗效方面,替格瑞洛显著优于氯吡格雷,并对 CPGR 患者有较显著的抗血小板作用,同时在降低 STEMI 患者 PCI 术后不良心血管事件方面,替格瑞洛有较理想的临床疗效,虽有导致出血、呼吸困难、尿酸升高的副作用,但不良反应多较轻微,安全性较高。针对本研究基线资料年龄和 cTnI 存在统计学差异,考虑与样本量较小有关,还存在如单中心研究、非双盲、随访时间短等因素,故本研究具有一定的局限性,因此对于有关替格瑞洛对经直接 PCI 的急性 STEMI 患者术后的长期临床疗效尚有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Li C, Hu D, Shi X, et al. A multicentre prospective evaluation of the impact of renal insufficiency on in-hospital and long-term mortality of patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. Chin Med J, 2015, 128(1): 1-6.
- [2] 苏方成, 赵芳. 替格瑞洛配合急诊 PCI 治疗急性心肌梗

- 死的临床疗效和安全性探讨[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(1): 27-30.
- [3] Acar G, Turker Y. Delirium tremens is associated with increased mortality in acute coronary syndrome[J]. *Cardiology*, 2016, 133(2): 122-123.
- [4] Cheng JW. Ticagrelor: oral reversible P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist for the management of acute coronary syndromes[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(6): 209-220.
- [5] Kang HJ, Clare RM, Gao R, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(6): 899-905.
- [6] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study[J]. *Circulation*, 2010, 121(10): 1 188-199.
- [7] 罗 裕, 孙文竹, 徐剑锋, 等. Verify Now-P2Y<sub>12</sub> 法和光密度比浊法检测血小板高反应与预测氯吡格雷治疗老年冠状动脉性心脏病患者经皮冠状动脉介入术后临床缺血事件的意义[J]. 上海医学, 2013, 36(9): 757-761.
- [8] 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): 1 153-155.
- [9] 王 群, 林文华. 替格瑞洛在急性冠状动脉综合征治疗中的应用观察[J]. 山东医药, 2015, 55(7): 77-79.
- [10] 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(4): 515-522.
- [11] Shin CY, Yoon SJ, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3): 351-355.
- [12] Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6): 672-684.
- [13] Heestermans AA, van Werkum JW, Taubert D, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Thromb Res*, 2008, 122(6): 776-781.
- [14] 苗立夫, 崔永亮, 尹燕平, 等. 增加氯吡格雷剂量和换用替格瑞洛对氯吡格雷低反应患者抗血小板治疗的近期有效性与安全性评价[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(4): 334-338.
- [15] 黄小红, 陈宜锋, 李 立, 等. 替格瑞洛致呼吸困难的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(8): 569-572.
- [16] Butler K, Teng R. Evaluation and characterization of the effects of ticagrelor on serum and urinary uric acid in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(2): 264-271.
- (此文编辑 曾学清)