

氯吡格雷与替格瑞洛治疗急性非ST段抬高型心肌梗死的疗效及安全性比较

黄芳*,李科宇,李迎,方立,祁珩,戴顺妮,邹斌(长沙市第一医院心血管内科,长沙 410005)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4544-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.22

摘要 目的:比较氯吡格雷与替格瑞洛治疗急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)的临床疗效及安全性。方法:收集2013年10月-2015年11月我院心内科收治的NSTEMI患者160例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各80例。两组患者均给予常规治疗,并以0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续静脉泵入盐酸替非罗班氯化钠注射液等,对照组在常规治疗基础上口服负荷剂量的硫酸氯吡格雷片300 mg,之后剂量改为75 mg, qd;观察组在常规治疗的基础上口服负荷剂量的替格瑞洛片180 mg,之后改为90 mg, bid。两组患者均治疗1个月。比较两组患者治疗前后血小板集聚率、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、纤维蛋白原水平,以及主要心血管事件(MACE)和出血事件发生率。结果:治疗前,两组患者血小板集聚率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1周及1个月后,两组患者血小板集聚率显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗1周后,两组患者LVEF、LVEDD水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1个月后,观察组患者LVEF显著升高,且显著高于对照组,对照组患者LVEDD显著降低且显著低于观察组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前、治疗3 d后,两组患者纤维蛋白原水平比较,差异无统计学意义($P<0.05$);治疗1周、1个月后,两组患者纤维蛋白原水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者MACE事件发生率为11.25%,显著低于对照组的25.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者出血率比较(3.75% vs. 7.50%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:与氯吡格雷比较,替格瑞洛能有效抑制NSTEMI患者血小板集聚,降低纤维蛋白原水平,提高心功能,改善预后,同时并未增加出血风险,安全性较高。

关键词 替格瑞洛;替非罗班;心肌梗死;血小板

Comparison of Efficacy and Safety of Clopidogrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute non-ST Elevation Myocardial Infarction

HUANG Fang, LI Keyu, LI Ying, FANG Li, QI Heng, DAI Shunni, ZOU Bin (Dept. of Cardiovascular Disease, Changsha First Hospital, Changsha 410005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare clinical efficacy and safety of clopidogrel and ticagrelor in the treatment of acute non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI). METHODS: A total of 160 NSTEMI patients admitted in cardiovascular disease department of our hospital during Oct. 2013-Nov. 2015 were divided into observation group and control group according to random number table, with 80 cases in each group. Both groups received routine treatment and continues intravenous pump of Tirofiban hydrochloride sodium chloride injection at 0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. Control group was additionally given oral loading-dose of Clopidogrel hydrogensulfate tablet 300 mg, adjusted to 75 mg, qd, on the basis of routine treatment. Observation group was additionally given oral loading-dose of ticagrelor 180 mg, adjusted to 90 mg, bid, on the basis of routine treatment. Both groups received 1 month of treatment. The rate of platelet aggregation, LVEF, LVEDD, fibrinogen levels, the incidence of MACE and bleeding events were compared in 2 groups before and after treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the rate of platelet aggregation between 2 groups ($P>0.05$). After 1 week and 1 month of treatment, the rates of platelet aggregation in 2 groups were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). After 1 week of treatment, there was no statistical significance in the levels of LVEF or LVEDD between 2 groups ($P>0.05$). After 1 month of treatment, LVEF of observation group was significantly higher than that of control group, LVEDD was sig-

[13] Wang R, Yang F, Wu H, *et al.* High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: a randomized controlled trial[J]. *Peptides*, 2013, 40(26): 57-64.

[14] Liu R, Qi H, Wang J, *et al.* Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,

2014, 29(6): 1328-1337.

[15] 冷凯,黄钰焘,曾鹏飞. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. *中国药房*, 2008, 19(27): 2144-2146.

[16] 朱克东. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎临床疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(7): 1054-1074.

* 副主任医师, 硕士。研究方向: 心血管疾病。电话: 0731-84910097。E-mail: linsheng703@126.com

(收稿日期: 2017-01-20 修回日期: 2017-03-21)

(编辑: 黄欢)

nificantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the level of fibrinogen before treatment and after 3 d of treatment ($P < 0.05$). After 1 week and 1 month of treatment, the levels of fibrinogen in 2 groups were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of MACE in observation group was 11.25%, which was significantly lower than 25.00% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of bleeding (3.75% vs. 7.50%) between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with clopidogrel, ticagrelor effectively inhibits platelet aggregation in NSTEMI patients, reduces the level of fibrinogen, improves cardiac function and prognosis and doesn't increase the risk of bleeding with good safety.

KEYWORDS Ticagrelor; Tirofiban; Myocardial infarction; Platelet

急性冠脉综合征(ACS)是冠状动脉粥样硬化斑块破裂且伴随冠脉内血栓形成、冠脉管腔不同程度闭塞所引发的一种心内科急症,具有高发病率、高致残率、高病死率等特点^[1]。急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)作为ACS的亚组之一,约占全部ACS的42.1%,其主要病理特点为富含血小板的白色血栓不完全堵塞冠脉,局部心肌血液供应减少^[2]。血小板激活、黏附、聚集等是NSTEMI发病的始动因素和关键环节,故抗血小板是治疗NSTEMI、提高患者心肌血供、改善心功能及预后的重要手段^[3-4]。

传统抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷等起效慢、药物剂量需求大、抗血小板效果变异性较大,临床应用存在一定局限性。替格瑞洛作为一种可逆性血小板P2Y₁₂受体拮抗剂,可选择性地拮抗二磷酸腺苷(ADP)受体而发挥类似于氯吡格雷的抗血小板效果^[5-6]。本研究通过比较氯吡格雷与替格瑞洛治疗NSTEMI的临床效果及安全性,旨在为NSTEMI的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)依据中华医学会心血管病学分会

2001年制定的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》确诊为NSTEMI^[7];(2)年龄60~80岁;(3)首次发生急性心肌梗死(AMI),发病时间小于24 h;(4)胸痛时间>30 min,心电图除AVR导联外,其余导联ST段压低 ≥ 0.1 mV,血清肌钙蛋白>0.16 ng/mL。

排除标准:(1)严重肝肾功能不全、心力衰竭、心源性休克者;(2)急、慢性感染者;(3)急性脑血管疾病如脑出血、脑栓塞等;(4)血液系统疾病如白血病、特发性血小板过敏性紫癜等;(4)自身免疫疾病或获得性免疫缺陷综合征;(5)存在替非罗班或替格瑞洛等药物服用禁忌证者。

1.2 研究对象

选取2013年10月—2015年11月我院心内科收治的NSTEMI患者160例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各80例。两组患者年龄、性别、入院时血糖、收缩压、舒张压、体质量指数、高血压、高脂血症、糖尿病、饮酒史、吸烟史、梗死部位、梗死相关冠脉等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	性别 (男/女),例	入院时血糖 ($\bar{x} \pm s$),mmol/L	收缩压($\bar{x} \pm s$), mmHg	舒张压($\bar{x} \pm s$), mmHg	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$),kg/m ²	高血压, 例	高脂血症, 例	糖尿病, 例	饮酒史, 例	吸烟史, 例	梗死部位,例		梗死相关冠脉,例		
													前壁心肌梗死	非前壁心肌梗死	前降支	回旋支	右冠状动脉
对照组	80	66.3±7.9	39/41	9.36±3.44	138.74±18.53	87.52±14.76	21.85±1.00	51	48	22	40	42	33	47	46	14	20
观察组	80	65.7±8.7	43/37	9.52±3.35	135.68±16.37	85.37±15.53	22.05±1.04	45	54	19	38	45	30	50	42	15	23
χ^2/t		1.27	1.66	1.45	1.09	1.01	1.56							2.11			1.98
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05							>0.05			>0.05

1.3 治疗方法

两组患者均给予NSTEMI常规治疗,包括口服瑞舒伐他汀钙、比索洛尔、厄贝沙坦、阿司匹林、雷贝拉唑等,并以0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 速度持续静脉泵入盐酸替非罗班氯化钠注射液[远大医药(中国)有限公司,批准文号:国药准字H20041165,规格:100 mL:盐酸替非罗班氯化钠注射液5 mg与氯化钠0.01 g]。对照组患者在常规治疗基础上口服负荷剂量的硫酸氯吡格雷片(法国Sanofi clirsnc,注册证号:国药准字J20130083,规格:75 mg)300 mg,之后剂量转为75 mg, qd;观察组患者在常规治疗的基础上口服负荷剂量替格瑞洛片(瑞典Astra Zene-ca AB,注册证号:国药准字J20130020,规格:90 mg)180

mg,之后剂量转为90 mg, bid。两组患者均治疗1个月。

1.4 观察指标

(1)检测两组患者治疗前及治疗1周、1个月后血小板聚集率。采用北京向上伟业科技有限公司提供的SC2000型血小板聚集测试仪检测;(2)观察两组患者治疗1周、1个月后超声心动图结果:左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD);(3)观察两组患者治疗前及治疗3 d、1周、1个月后纤维蛋白原水平。

1.5 安全性评估

(1)治疗后1个月出现的主要心血管事件(MACE),包括心力衰竭、梗死后心绞痛、再发心肌梗死、心源性休克、死亡。(2)观察两组患者治疗后1个月内主要出血事

件,按全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)出血分级标准分为——轻度出血:鼻出血、牙龈出血等不符合中重度出血程度;中度出血:需要输血、但不导致血流动力学障碍;严重出血:威胁生命的出血,如颅内出血或血流动力学障碍需要干预的出血。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较采用 t 检验,重复测量数据采用重复测量方差分析;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血小板聚集率比较

治疗前,两组患者血小板聚集率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗1周、1个月后,两组患者血小板聚集率明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 2 Comparison of the rate of platelet aggregation between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗1周后	治疗1个月后
对照组	80	51.35±10.83	31.23±10.55*	29.83±11.67*
观察组	80	52.74±11.39	15.73±9.83*	13.69±9.65*
<i>t</i>		0.79	9.61	9.53
<i>P</i>		0.43	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗后超声心动图结果比较

治疗1周后,两组患者LVEF、LVEDD比较,差异无统计学差异($P > 0.05$);治疗1个月后,观察组患者LVEF明显升高,且高于对照组;对照组患者LVEDD明显降低且低于观察组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗后超声心动图结果比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Changes of echocardiogram between 2 groups after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF, %		LVEDD, mm	
		治疗1周后	治疗1个月后	治疗1周后	治疗1个月后
对照组	80	49.35±5.31	49.53±6.25	54.62±5.32	51.64±7.06*
观察组	80	50.74±6.29	53.26±6.44*	55.48±5.04	54.79±6.15
<i>t</i>		1.31	3.72	1.05	3.01
<i>P</i>		0.19	<0.05	0.30	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清纤维蛋白原水平比较

治疗前及治疗3 d后,两组患者血清纤维蛋白原水平比较,差异无统计学差异($P > 0.05$);治疗1周、1个月后,两组患者血清纤维蛋白原水平较治疗前显著减低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后血清纤维蛋白原水平比较($\bar{x} \pm s, g/L$)

Tab 4 Comparison of serum fibrinogen between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗3 d后	治疗1周后	治疗1个月后
对照组	80	4.25±0.47	3.23±0.55	3.28±0.47*	3.17±0.52*
观察组	80	4.31±0.52	3.16±0.63	2.29±0.55*	2.12±0.58*
<i>t</i>		0.77	0.75	12.24	12.41
<i>P</i>		0.45	0.46	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.4 安全性比较

治疗1个月后,观察组患者MACE发生率为11.25%,明显低于对照组的25.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者出血事件发生率为3.75%,对照组患者出血事件发生率为7.50%,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗后1个月MACE及出血事件比较

组别	<i>n</i>	MACE					合计,例(%)	出血事件			合计,例(%)
		心力衰竭	梗死后心绞痛	再发心肌梗死	心源性休克	死亡		严重出血	中度出血	轻度出血	
观察组	80	3	2	1	2	1	9(11.25)	0	1	2	3(3.75)
对照组	80	4	6	4	3	3	20(25.00)	1	2	3	6(7.50)
χ^2		0.15	2.11	1.86	0.21	1.03	5.10	1.01	0.34	0.21	1.06
<i>P</i>		0.70	0.15	0.17	0.65	0.31	0.02	0.32	0.56	0.65	0.30

3 讨论

ACS患者冠脉粥样斑块炎症反应不断增强,脂质持续沉积,斑块持续增大,纤维帽逐渐变薄,轻微刺激可诱发粥样斑块破裂,斑块内脂质、泡沫细胞、炎症因子等可诱发机体凝血发应,血小板可富集于受损的血管内皮并迅速被激活,进而与其他血小板结合并通过范威氏因子(VWF)与血管内膜结合,同时血小板可进一步激活GP II b/III a受体,加速血小板间的聚集、形成血栓,最终引发冠脉的闭塞^[8-9]。急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)

冠脉内血栓主要成分为纤维蛋白,而NSTEMI冠脉内血栓主要由血小板构成,研究发现STEMI冠脉造影常提示单支冠脉完全闭塞,而NSTEMI冠脉造影常提示多支冠脉狭窄或不完全闭塞^[10]。血小板活化、聚集、黏附易造成冠脉不完全闭塞,心肌广泛缺血性损伤,是NSTEMI发病机制中最为重要的因素。

血小板P2Y₁₂受体可与G蛋白偶联,进而与二磷酸腺苷(ADP)高亲和力结合,诱导血小板GP II b/III a受体活化与颗粒释放,稳定血小板聚集,促进血栓的形成。

替格瑞洛作为一种新型可逆性拮抗血小板P2Y₁₂受体的环戊基三唑嘧啶类药物,为活性前体,无需经肝脏代谢,口服后直接抑制P2Y₁₂受体,起效快,疗效稳定^[1]。研究证实,口服替格瑞洛0.5 h后血小板抑制率为41%,2 h后血小板抑制率可达90%,而口服传统抗血小板药物氯吡格雷6~8 h血小板抑制率为60%。楼善杰等^[12]发现,替格瑞洛可有效降低ACS患者再发心肌梗死或心绞痛等终点事件发生率,并有较高安全性,其临床效果与安全性均优于氯吡格雷。

本研究结果显示,观察组患者治疗1周、1个月后血小板集聚率明显低于对照组,说明替格瑞洛能有效抑制血小板活化集聚,效果优于氯吡格雷。同时,观察组患者治疗1个月后LVEF明显高于对照组,LVEDD明显低于对照组,这主要由于替格瑞洛有效地提高了心肌血供,促进心肌修复的同时减轻血小板集聚引发的心肌和血管内皮损伤,有利于心功能的恢复。血清纤维蛋白原可促进粥样斑块形成与发展,降低纤维帽的稳定性,诱发斑块的破裂。本研究结果显示,观察组患者治疗1周、1个月后血清纤维蛋白原水平明显低于对照组,说明替格瑞洛能有效抑制纤维蛋白原,效果优于氯吡格雷。本研究安全性评价中,观察组患者MACE发生率明显低于对照组,这充分说明替格瑞洛较氯吡格雷更能改善NSTEMI患者预后,两组患者治疗1个月内出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明替格瑞洛并未增加NSTEMI患者出血风险,安全性较高。

综上所述,与氯吡格雷比较,替格瑞洛能有效抑制NSTEMI患者血小板集聚,降低纤维蛋白原水平,提高心功能,改善预后,同时并未增加出血风险,安全性较高。但本研究存在样本量较小,随访时间较短等局限性,结果证据等级仍较低,有待于大样本高质量的随访调查加以证实。

参考文献

[1] Wang P, Zhang B, Jin L, *et al.* Association of various risk factors with prognosis and hospitalization cost in Chinese patients with acute myocardial infarction: a clinical analysis of 627 cases[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2):603-611.

[2] LoPes RD, Gharacholou SM, Holmes DN, *et al.* Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI[J]. *Am J Med*, 2015, 128(6):582-590.

[3] Kundi H, Erel O, Balun A, *et al.* Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI

[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2015, 49(2):95-100.

[4] Amico F, Amico A, Mazzoni J, *et al.* The evolution of dual antiplatelet therapy in the setting of acute coronary syndrome: ticagrelor versus clopidogrel[J]. *Postgrad Med*, 2016, 128(2):159-163.

[5] Park SD, Baek YS, Woo SI, *et al.* Comparing the effect of clopidogrel versus ticagrelor on coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndrome patients (TIME trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2014, doi: 10.1186/1745-6215-15-151.

[6] Wang HL, Xing SY, Dong PS, *et al.* Safety and efficacy of intracoronary tirofiban administration in patients with serious thrombus burden and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(23):3690-3695.

[7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.

[8] 齐静,姜钧文,陈韦,等.老年急性非ST段抬高心肌梗死合并心房颤动患者不同抗栓治疗方案对比研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(3):248-251.

[9] WongPraParut N, Panchavinnin P, Tresukosol D, *et al.* Predictors of in-hospital adverse events after PCI for NSTEMI in the National percutaneous Coronary Intervention (PCI) Registry[J]. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97(10):1040-1046.

[10] Paredes S, Marques T, Rocha T, *et al.* Personalization algorithms applied to cardiovascular disease risk assessment [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, doi: 10.1109/EMBC.2014.6944186.

[11] Paweska J, Macioch T, Perkowski P, *et al.* Direct health-care costs and cost-effectiveness of acute coronary syndrome secondary prevention with ticagrelor compared to clopidogrel: economic evaluation from the public payer's perspective in poland based on the PLATO trial results[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(9):823-830.

[12] 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杂志,2015,29(1):90-92.

(收稿日期:2017-02-07 修回日期:2017-03-31)

(编辑:黄欢)