

# 替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死直接冠脉介入治疗的有效性及其安全性研究

刘大一, 潘震华

大庆油田总医院心内科, 黑龙江 大庆 163001

**摘要:** **目的** 分析替格瑞洛在急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 直接行冠状动脉介入治疗 (PCI) 的有效性和安全性。**方法** 对 435 例 ST 段抬高型心肌梗死直接行 PCI 的患者, 随机分为替格瑞洛组 (215 例)、氯吡格雷组 (220 例), 分别给予替格瑞洛 (负荷剂量 180 mg, 此后 90 mg, 每日 2 次口服) 和氯吡格雷 (负荷剂量 600 mg, 此后每日 75 mg, 每日 1 次口服) 预防心血管血栓事件。观察两组 30 d 心血管事件及出血等不良反应情况。**结果** 替格瑞洛组 STEMI 直接 PCI 患者的 30 d 心血管原因死亡率、再发心肌梗死发生率、脑卒中、复发严重心肌缺血发生率、支架内血栓发生率均低于氯吡格雷组, 但差异无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。两组的主要出血发生率和上消化道出血发生率均无显著差异 ( $P$  均  $>0.05$ )。替格瑞洛组呼吸困难、窦性心动过缓、高度房室传导阻滞发生率均高于氯吡格雷组, 但差异无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。**结论** 替格瑞洛组 STEMI 患者直接 PCI 术后 30 d 血管原因死亡率、心肌梗死和卒中发生率均低于氯吡格雷组, 尽管未达到统计学差异, 但已显现出抗血小板聚集的优势, 同时不增加总体主要出血发生率。

**关键词:** 替格瑞洛; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 直接冠状动脉介入治疗

**中图分类号:** R 542.2<sup>+</sup>2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0442-04

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 直接经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是治疗 STEMI 有效手段。由于 STEMI 血栓负荷高, PCI 术后需恢复有效心肌灌注, 以防治发生支架内急性血栓形成, 这就要求快速强效抗血小板聚集药物。2013 年美国心脏病学基金会/美国心脏学会 (ACCF/AHA) STEMI 处理指南中推荐, PCI 术前至少负荷剂量氯吡格雷 600 mg 口服抗血小板聚集治疗。氯吡格雷是一种前体药物, 需经肝脏中的细胞色素 P450 (CYP2C19) 代谢生成活性产物缓慢, 且 CYP2C19 基因多态性会影响转化率进而影响其疗效, 增加直接 PCI 术后发生支架血栓风险。替格瑞洛是一种新型抗血小板聚集药物, 其不需代谢活化直接作用的口服 ADP 受体 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂, 较氯吡格雷更快、更强和更稳定抑制 P2Y<sub>12</sub> 受体作用<sup>[1]</sup>。在 2013 年 ACCF/AHA 中 STEMI 指南中替格瑞洛被列为 IB 推荐。替格瑞洛于 2013 年中国上市, 目前国内替格瑞洛的临床证据较少, 本研究主要观察替格瑞洛对急性 STEMI 行直接 PCI 患者治疗的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 3 月至 2014 年 10 月大庆油田总医院心血管病中心收治的 STEMI 且同意行直接 PCI 患者 435 例。入选标准: 症状出现 12 h 内的 STEMI 患者伴 2 个相邻导联 ST 段持续抬高或新出现的左束支传导阻滞。排除标准: 任何使用拜阿司匹林片及氯吡格雷禁忌症, 严重窦性心动过缓 (心率  $<45$  次/min)、II 度 II 型以上房室传导阻滞、支气管哮喘或慢性阻塞性肺病急性发作期、肾功能衰竭、心源性休克、恶性肿瘤、目前应用抗凝药物治疗、24 h 内接受了静脉溶栓的患者。

**1.2 给药方法及分组** 患者被随机分配接受替格瑞洛 (阿斯利康制药有限公司) 或氯吡格雷 (赛诺菲制药有限公司) 治疗, 替格瑞洛组 (215 例) 先接受负荷剂量 180 mg, 随后的剂量为 90 mg, 每日 2 次。氯吡格雷组 (220 例) 中使用 600 mg 负荷剂量, 随后使用 75 mg, 每日 1 次维持剂量。所有患者均使用阿司匹林 100 mg, 每日 1 次, 对于目前院外未使用过阿司匹林的患者, 则给予阿司匹林 300 mg 负荷剂量, 并在知情同意下行急诊经皮冠状动脉造影及 PCI 治疗。所有患者均密切随访 30 d。

**1.3 观察指标** 观察两组 30 d 主要终点事件 (血管原因死亡、再发心肌梗死或卒中) 及复发严重心肌缺

血;冠脉支架血栓及术后 30 d 主要出血事件和不良反应发生情况(窦性心动过缓、呼吸困难、窦性心动过缓、高度房室传导阻滞、需置入心脏永久起搏器、恶性室性心律失常)。不良事件中主要出血定义为:致命性颅内出血;血红蛋白下降 $\geq 30$  g/L 或输血 $\geq 2$  U;需要升压药物或手术治疗的低血压;伴心脏压塞的心包内出血;低血容量性休克。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 13.0 软件进行分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较根据方差齐性采用相应方法;计数资料以率和构成比表示,采用 Pearson 卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组入院时的基线资料 由表 1 可以看出两组患者年龄、女性、入院时体重指数(BMI)、入院时心率、心血管危险因素、陈旧性心肌梗死、急性前壁心肌梗死、急性下壁心肌梗死、进入研究时肌钙蛋白 I 测定阳性、Killip 分级  $> 2$  等项目差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。

2.2 住院期间两组治疗方案情况比较 由表 2 可以看出替格瑞洛组与氯吡格雷组在住院期间抗血栓药物(阿司匹林、普通肝素、低分子量肝素、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂)及住院期间其他药物( $\beta$  阻滞剂、ACEI 抑制剂、他汀类调脂药物、质子泵抑制剂)使用差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。两组在从接受第一剂研究药物到行 PCI 时间、在研究期间实施的有创操作、血栓抽吸、仅冠状动脉球囊扩张术(PTCA)、仅用金属裸支架、 $\geq 1$  个药物洗脱支架、罪犯血管 TIMI 血流 3 级、置入主动脉球囊反搏(IABP)差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。

表 1 两组患者入院时基线资料比较

项目	替格瑞洛组 (n=215)	氯吡格雷组 (n=220)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	53.8 $\pm$ 11.7	52.1 $\pm$ 11.6	0.68
女性[例(%)]	98(45.6)	102(46.4)	0.72
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	25.6 $\pm$ 2.9	25.5 $\pm$ 3.7	0.81
入院时心率(次/min, $\bar{x} \pm s$ )	89.4 $\pm$ 14.2	91.4 $\pm$ 12.6	0.12
心血管危险因素[例(%)]			
吸烟	86(40.0)	89(45.5)	0.26
高血压	95(44.2)	93(42.3)	0.32
糖尿病	48(22.3)	52(23.6)	0.48
陈旧性心肌梗死[例(%)]	15(7.0)	14(6.4)	0.69
急性前壁心肌梗死[例(%)]	102(47.4)	105(48.8)	0.81
急性下壁心肌梗死[例(%)]	82(38.1)	79(35.9)	0.56
进入研究时肌钙蛋白 I 测定阳性[例(%)]	110(51.2)	115(52.3)	0.84
Killip 分级 $> 2$ [例(%)]	42(19.5)	44(20.0)	0.88

表 2 两组患者住院期间的治疗情况对比 例(%)

项目	替格瑞洛组 (n=215)	氯吡格雷组 (n=220)	P 值
住院期间抗血栓治疗			
阿司匹林	215(100)	220(100)	1.00
普通肝素	189(87.9)	192(87.3)	0.58
低分子量肝素	65(30.2)	62(28.2)	0.46
糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂	43(20.0)	45(20.1)	0.95
住院期间的其他药物			
$\beta$ 阻滞剂	138(64.2)	140(63.6)	0.82
ACEI 抑制剂	135(62.8)	132(60.0)	0.78
他汀类调脂药物	215(100)	220(100)	1.00
质子泵抑制剂	48(22.3)	44(20.0)	0.69
从接受第一剂研究药物到行 PCI 时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	44 $\pm$ 11	47 $\pm$ 14	0.32
在研究期间实施的有创操作			
血栓抽吸	89(41.4)	87(39.5)	0.63
仅 PTCA	27(12.6)	25(11.4)	0.59
仅用金属裸支架	54(25.1)	58(26.4)	0.73
$\geq 1$ 个药物洗脱支架	45(20.9)	48(21.8)	0.84
罪犯血管 TIMI 血流 3 级	154(71.6)	148(67.3)	0.23
置入 IABP	52(27.7)	56(25.5)	0.65

表 3 两组患者 30 d 内终点事件及不良反应情况比较 例(%)

项目	替格瑞洛组 (n=215)	氯吡格雷组 (n=220)	替格瑞洛组的 风险比(95%)	P 值
血管原因死亡	4(1.9)	7(3.2)	0.66(0.32 ~ 1.14)	0.32
复发严重心肌缺血	6(2.8)	9(4.1)	0.72(0.48 ~ 1.29)	0.42
再发心肌梗死	4(1.9)	6(2.7)	0.54(0.32 ~ 1.18)	0.57
脑卒中	2(0.9)	4(1.8)	0.66(0.41 ~ 1.23)	0.28
支架血栓	3(1.4)	5(2.3)	0.47(0.34 ~ 1.18)	0.36
确定	1(0.5)	2(0.9)	0.63(0.43 ~ 1.27)	0.27
很可能	2(0.9)	3(1.4)	0.89(0.72 ~ 1.36)	0.54
主要出血	6(2.8)	5(2.3)	1.08(0.95 ~ 1.18)	0.68
上消化道出血	7(3.1)	6(2.7)	1.12(1.01 ~ 1.98)	0.52
呼吸困难	21(9.8)	14(6.4)	1.32(1.08 ~ 1.85)	0.07
窦性心动过缓	28(13.0)	19(8.6)	1.43(1.02 ~ 1.92)	0.06
高度房室传导阻滞	23(10.7)	16(7.3)	1.36(1.10 ~ 1.94)	0.07

2.3 两组患者 30 d 内终点事件及不良反应情况比较 替格瑞洛组心血管原因死亡率、再发心肌梗死发生率、脑卒中、复发严重心肌缺血发生率、支架内血栓发生率均低于氯吡格雷组,但差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。主要出血发生率、上消化道出血发生率,两组无显著差异( $P$  均  $> 0.05$ )。替格瑞洛组呼吸困难、窦性心动过缓、高度房室传导阻滞发生率均高于氯吡格雷组,但未达到统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

STEMI 罪犯冠脉血管血栓负荷较高,急诊 PCI 是开通闭塞冠脉血管有效手段,术前应用快速强效抗血小板聚集药物是防止急诊 PCI 术后支架血栓、再发心肌梗死的保证。已有研究表明,600 mg 负荷剂量氯吡格雷可在 2 h 内抑制血小板聚集活性<sup>[2]</sup>,用药 6 h

后血小板抑制作用约达 90%<sup>[3]</sup>,但是,由于病情需要,在未达到 2 h 就需行急诊 PCI,即使使用 600 mg 氯吡格雷也不能达到有效的血小板抑制作用,且部分人存在氯吡格雷抵抗或低反应<sup>[4]</sup>,其发生率为 4% ~ 38%<sup>[5]</sup>。而普拉格雷抗血小板作用疗效增强的同时致死性出血风险高<sup>[6]</sup>。替格瑞洛是环戊基三唑嘧啶类新型抗血小板药物,具有口服活性药物,无需经肝脏转化,直接作用于 P2Y<sub>12</sub> 受体,活性代谢产物 AR-C124910XX 与药物本身具有等同的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗功能<sup>[7]</sup>,因此,不但可强效抑制血小板聚集和活化,而且有效性不受肝脏 CYP2C19 基因多态性的影响,因此在理论上可以推测替格瑞洛对氯吡格雷抵抗患者的抗血小板治疗是有效的。ONSET/OFFSET 研究证明<sup>[8]</sup>,替格瑞洛起效快: T<sub>max</sub> < 2 h (负荷剂量 180 mg, 30 min 起效),产生的血小板聚集抑制(IPA)的程度高于氯吡格雷,且药物停用后,药物效应终止也快,且替格瑞洛对氯吡格雷无应答者仍有效,对氯吡格雷应答者可增效<sup>[9]</sup>。

本研究显示,替格瑞洛组 STEMI 直接 PCI 患者的 30 d 心血管原因死亡、再发心肌梗死发生率、脑卒中、复发严重心肌缺血发生率、支架内血栓发生率均稍低于氯吡格雷组,这与 PLATO 侵入性治疗[PCI 或冠状动脉旁路移植术(CABG)]患者的亚组分析结果<sup>[10]</sup>接近,替格瑞洛较氯吡格雷可降低 STEMI 患者直接 PCI 术后支架血栓等事件,可能与替格瑞洛起效较快有关。STEMI 患者冠脉血栓负荷高,快速有效抗血小板聚集作用防止无复流、慢血流较为重要。对于直接 PCI 患者,由于 PCI 手术过程的时间较短而 PCI 后停用了肝素,若术前服用的抗血小板聚集药物不能及时起效,会形成 PCI 术后抗栓的空白窗口期,PCI 术后发生冠脉支架内血栓的风险增加。而如前所述替格瑞洛恰有抗血小板聚集起效快的优势。另外,氯吡格雷需肝脏 CYP2C19 介导,而 CYP2C19 基因多态性导致氯吡格雷转化为活性产物的速度呈现多变性<sup>[4,11]</sup>,从而导致氯吡格雷抵抗,而替格瑞洛无需经肝脏转化,直接作用于 P2Y<sub>12</sub> 受体,活性代谢产物本身具有等同的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗作用,故无抗血小板聚集抵抗。RESPOND 研究<sup>[12]</sup>证实,替格瑞洛可有效改善氯吡格雷抵抗,可有效降低冠脉支架血栓事件。多项临床试验显示,在预防心脏病发作和死亡方面,替格瑞洛比氯吡格雷更有效,但这个优势见于联用阿司匹林(每日 1 次,维持剂量为 75 ~ 100 mg)时<sup>[13-14]</sup>。

本研究显示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛组不伴有主要出血风险的增加。替格瑞洛组上消化道出血

发生率、致死性出血事件并未增加。分析原因可能与替格瑞洛的抗血小板聚集作用是可逆的,其抗血小板作用的消退比不可逆 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂噻吩吡啶类药物快<sup>[13]</sup>,这对于严重出血事件或需急诊冠状动脉搭桥患者,停用替格瑞洛后血小板聚集功能可较快恢复,对出血事件可控性强。另外,替格瑞洛组较氯吡格雷组呼吸困难多见,可能与替格瑞洛与 ATP 化学结构类似,因而会产生阿糖胞苷样支气管刺激作用<sup>[15]</sup>,对于无法耐受其呼吸困难的患者,建议替格瑞洛换用氯吡格雷。再者,替格瑞洛组高度房室传导阻滞更多见,尽管两组未达到统计学差异。可能与替格瑞洛抑制红细胞再摄取腺苷,导致腺苷堆积出现房室传导障碍加重有关,尤其见于急性下壁心肌梗死患者,可能与急性下壁心肌梗死罪犯冠脉血管多为右冠状动脉或回旋支血管闭塞,进而影响房室结区供血,二者协同作用导致房室传导障碍加重有关,故一旦发生高度房室传导阻滞建议停用替格瑞洛换用氯吡格雷,可望改善房室传导阻滞,避免置入心脏临时起搏器或永久起搏器。

综上所述,本研究显示,替格瑞洛组 STEMI 患者直接 PCI 术后 1 个月血管原因死亡率、心肌梗死和卒中发生率均低于氯吡格雷组,尽管未达到统计学差异,这已表明替格瑞洛治疗 STEMI 直接 PCI 患者已显现出抗血小板聚集作用的优势,同时不增加总体主要出血发生率。本研究样本量少、随访时间短是其局限性,尚待大规模样本及长期随访观察。

#### 参考文献

- [1] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 363 - 375.
- [2] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J med*, 2009, 36(11): 1045 - 1057.
- [3] Marcucci R, Gori AM, Paniceia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal Myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up [J]. *Circulation*, 2009, 119(2): 237 - 242.
- [4] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2011, 306(20): 2221 - 2228.
- [5] Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(8): 1199 - 1206.
- [6] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopi-

- dogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(20):2001-2015.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 马颖艳, 王艳霞, 徐白鸽, 等. 替格瑞洛用于经皮冠状动脉介入治疗术后患者抗血小板治疗短期内的有效性和安全性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(6):380-383.
- [10] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study[J]. Lancet, 2010, 375(9711):283-293.
- [11] Tantry US, Bliden KP, Wei C, et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(6):556-566.
- [12] 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):1188-1199.
- [13] Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin[J]. Eur Heart J, 2006, 27(9):1038-1047.
- [14] Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. AZD6140[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2007, 16(2):225-229.
- [15] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践 2012[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:156-157.
- 收稿日期: 2014-11-29 修回日期: 2014-12-18 编辑: 王娜娜

· 临床研究 ·

## 初诊 2 型糖尿病患者静息心率与动脉粥样硬化的相关性研究

张祥芳

洪泽县人民医院内分泌科, 江苏 淮安 223000

**摘要:** 目的 探讨初诊 2 型糖尿病患者静息心率(resting heart rates, RHR)与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的关系。方法 依据颈动脉内膜中层厚度(carotid intima media thickness, CIMT), 将 92 例初诊 2 型糖尿病患者分为非颈动脉粥样硬化(NCAS)组 47 例和颈动脉粥样硬化(CAS)组 45 例。比较两组患者 RHR 和代谢参数方面的差异, 并使用 Logistic 回归分析探讨影响 AS 发生的危险因素。结果 CAS 组舒张压(DBP)、餐后 2 h 血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤维蛋白原(Fib)和 RHR 水平均显著高于 NCAS 组( $P$  均  $< 0.05$ ), 且年龄、DBP、PPG、Fib、RHR 与 CIMT 呈正相关( $P$  均  $< 0.05$ ); Logistic 回归分析显示年龄、DBP、PPG、Fib 和 RHR 是 AS 发生的危险因素( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。结论 RHR 增加与初诊 2 型糖尿病患者 AS 发生发展密切相关。

**关键词:** 2 型糖尿病; 静息心率; 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中层厚度

**中图分类号:** R 587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0445-03

糖尿病大血管病变是 2 型糖尿病患者的主要并发症之一, 也是 2 型糖尿病患者致死致残的重要原因之一。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是糖尿病大血管病变的基本病理改变, 其病变过程包括炎症反应、氧化应激等多种因素损伤血管内皮功能, 引起脂质沉积和血栓形成, 动脉管壁增厚变硬、弹性下降、管腔缩小, 最终可导致心血管事件发生<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病

患者 AS 特点为发生早、病变重、预后差<sup>[2]</sup>, 因此, 对于 2 型糖尿病患者, 早期发现 AS, 早期予以干预具有重要的临床意义。本研究通过观察初诊 2 型糖尿病患者静息心率(resting heart rates, RHR)与动脉内膜中层厚度(carotid intima media thickness, CIMT)的关系, 旨在探讨 RHR 能否作为 2 型糖尿病患者早期 AS 的预测指标, 为临床早期干预治疗提供帮助。