

· 论 著 ·

# VerifyNow 指导小剂量替格瑞洛在急性心肌梗死 PCI 术后安全性研究

刘大一, 黎辉, 梁玲, 赵悦, 潘震华, 李颖

大庆油田总医院心内科, 黑龙江 大庆 163001

**摘要:** **目的** 观察 VerifyNow-P2Y12 检测指导替格瑞洛 45 mg bid 口服,对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)急诊经皮冠脉介入治疗(PCI)术后抗血小板聚集的安全性。**方法** 选择 2017 年 5 月至 2018 年 5 月 STEMI 且行急诊 PCI 术的患者 100 例,均于 PCI 术后规律替格瑞洛 90 mg bid 口服达 30 d。然后从中随机选取 50 例为替格瑞洛标准剂量组(标准剂量组),继续原剂量服用至术后 12 个月。另 50 例患者(减量组)检测 VerifyNow-P2Y12 基线值,并将替格瑞洛减量为 45 mg bid 口服;1 周后再次复测 VerifyNow-P2Y12,若 P2Y12 反应单位(PRU)在 40~150,则继续 45 mg bid 口服,应用至 PCI 术后 12 个月;若 PRU < 40,则停用替格瑞洛,换用硫酸氢氯吡格雷(波立维),并剔除研究。对两组患者进行对比,于 PCI 术后 12 个月时观察两组主要有效性终点:出血事件、心血管死亡、心肌梗死和卒中的复合事件。**结果** 减量组成功纳入研究共 44 例,标准剂量组为 50 例。PCI 术后 12 个月时两组均未发生心源性死亡、急性再发心肌梗死及脑卒中。两组共发生出血事件 16 例。按 TIMI 标准定义的出血事件,减量组 3 例(6.8%),标准剂量组 13 例(26.0%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.10, P = 0.01$ );减量组无主要出血事件发生,轻微出血 3 例;标准剂量组主要出血事件 2 例,轻微出血 8 例。采用 GUSTO 出血分级标准,减量组无出血严重或危及生命的出血,标准剂量组 1 例,为消化道出血。**结论** STEMI 急诊 PCI 术后应用替格瑞洛 45 mg bid 口服的抗血小板聚集治疗方案是安全的,同时出血事件发生率较替格瑞洛标准剂量组低。

**关键词:** 替格瑞洛; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 血小板反应性检测方法; VerifyNow 检测; P2Y12 反应单位; 出血事件

中图分类号: R 542.2<sup>+</sup>2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)04-0465-04

## Safety of VerifyNow in the guidance of low dose ticagrelor after PCI in patients with acute myocardial infarction

LIU Da-yi, LI Hui, LIANG Ling, ZHAO Yue, PAN Zhen-hua, LI Ying

Department of Cardiology, Daqing Oilfield General Hospital, Daqing, Heilongjiang 163001, China

Corresponding author: LI Ying, E-mail: 951280798@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the safety of an antiplatelet aggregation VerifyNow-P2Y12 in the guidance of low dose ticagrelor in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) after emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 100 patients with STEMI who received emergency PCI from May 2017 to May 2018 were selected. All the patients were treated with ticagrelor 90 mg twice a day for 30 days after PCI. Then, 50 patients were selected randomly as the standard dose group, and continued to take the original dose until 12 months after operation. The other 50 patients (reduction group), the baseline value of VerifyNow-P2Y12 was measured, and ticagrelor was reduced to 45 mg twice a day for oral administration; after one week, VerifyNow-P2Y12 was retested, if P2Y12 reaction unit (PRU) was 40-150, ticagrelor was taken twice a day for oral administration for 12 months after PCI; if PRU was less than 40, ticagrelor was stopped and replaced by clopidogrel, and the study was excluded. A comparative study was carried out between the two groups. At 12 months after PCI, the main efficacy endpoints of the two groups were observed (including bleeding events, cardiovascular death, recurrent acute myocardial infarction and stroke complex events). **Results** Forty-four patients in the reduction group and 50 patients in the standard dose group were included in the study. At 12 months after PCI, no cardiac death, recurrent acute myocardial infarction or stroke occurred in both groups; but 16 bleeding events

occurred. According to the TIMI standard definition of bleeding events, there were 3 cases (6.8%) in the reduction group and 13 cases (26.0%) in the standard dose group ( $\chi^2 = 6.10, P = 0.01$ ). In the reduction group, there were no case in major bleeding event and 3 cases in minor bleeding. In the standard dose group, the main bleeding events were gastrointestinal bleeding in 2 cases, and minor bleeding in 8 cases. According to GUSTO bleeding grading standard, there was no serious or life-threatening bleeding in the reduction group, and 1 case (gastrointestinal bleeding) in the standard dose group. **Conclusion** After STEMI emergency PCI, the antiplatelet aggregation therapy with ticagrelor 45 mg twice a day is safe, and the incidence of bleeding events is lower than that of the conventional dose therapy.

**Key words:** Ticagrelor; Acute ST segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Platelet reactivity test method; VerifyNow; P2Y12 reaction unit; Bleeding

**Fund program:** Research Project of Health and Family Planning in Heilongjiang Province (2017-436)

急诊经皮冠脉介入治疗(PCI)是急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)最有效的治疗手段<sup>[1-2]</sup>。PCI术后合理选择抗血小板聚集治疗方案是治疗的关键。替格瑞洛是一种新型的二磷酸腺苷(ADP)受体P2Y12拮抗剂,非前体药,无需肝脏代谢激活即可直接作用于血小板P2Y12受体,对其受体快速产生抑制效应,更强效抑制血小板聚集<sup>[3]</sup>。PLATO研究证实,与氯吡格雷相比,替格瑞洛具有可显著降低PCI术后患者心血管死亡和总病死率的优势<sup>[4]</sup>。目前美国、欧洲及我国现行STEMI管理指南均推荐,对于接受急诊PCI的STEMI患者,应尽早口服P2Y12受体拮抗剂,包括替格瑞洛180 mg负荷剂量,此后每次90 mg bid维持1年(I类推荐)<sup>[1-2]</sup>。抗血小板治疗是把“双刃剑”,疗效提高并不一定能带来显著临床净获益,在PLATO临床研究中也观察到伴随疗效获益同时出血风险亦增加,尤其颅内出血危险增加2倍,致死性颅内出血危险增加10倍,且PLATO研究中不同地域结果显著的异质性也受到质疑。PLATO研究入选18 624例中东患者仅644例(3.46%),因而PLATO是主要基于欧美人群的研究。另外,CHARISMA研究显示,东亚ACS患者抗血小板治疗时,高血小板反应性(HPR)比例显著高于白种人,但是缺血风险较低,即所谓“东亚悖论现象”<sup>[5]</sup>。基于上述考量,东亚人群STEMI患者PCI术后指南推荐的替格瑞洛90 mg bid口服剂量是否超量?应用小剂量替格瑞洛能否满足PCI术后抗血小板强度又可达降低出血风险呢?本研究用血小板反应性检测方法——VerifyNow-P2Y12测定替格瑞洛抗血小板聚集功能,评估替格瑞洛剂量45 mg bid口服对STEMI急诊PCI术后抗血小板聚集的安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年5月至2018年5月STEMI且行PCI术患者,年龄35~75岁,且PCI术后规律替格瑞洛90 mg bid口服<sup>[6]</sup>达30 d患者,共入选

100例。排除标准:有自发性脑出血史;有消化性溃疡或活动性出血史;严重心动过缓及无法耐受替格瑞洛者;血肌酐 $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ ;严重肝损害;预期生存期 $< 12$ 个月患者。患者均知情同意并签署知情同意书。本研究已通过医院伦理委员会审核。

1.2 给药方法及分组 100例患者均于PCI术后规律替格瑞洛90 mg bid口服达30 d。然后从中随机选取50例为替格瑞洛标准剂量组(标准剂量组),继续原剂量服用至术后12个月。另50例患者(减量组)检测VerifyNow-P2Y12基线值,并将替格瑞洛减量为45 mg bid口服;1周后再次复测VerifyNow-P2Y12,若PRU在40~150,则继续替格瑞洛45 mg bid口服,应用至PCI术后12个月;若PRU $< 40$ 则停用替格瑞洛,换用硫酸氢氯吡格雷(波立维)75 mg qd口服至PCI术后12个月,换用波立维患者于1周后再次测定PRU值,并剔除研究。对替格瑞洛减量组与标准剂量组患者进行对比。

1.3 VerifyNow-P2Y12检测方法 对减量组患者如上述时间两次抽取静脉血,立即应用VerifyNow-P2Y12床头快速检测血小板功能。仪器和试剂VerifyNow抗血小板治疗监测系统(美国Accumetrics公司)及其配套光路质控板、试剂质控物、P2Y12阻断剂检测板、枸橼酸钠真空采血管;CHRONO-LOG MODEL700血小板聚集分析仪(LTA)及其配套试剂。VerifyNow-P2Y12检测主要提供血小板残余活性,反映在替格瑞洛抑制作用下血小板剩余活性程度,以P2Y12反应单位(PRU)表示。多项研究证明应用P2Y12受体抑制剂使PRU达到80~208可有效满足PCI术后抗血小板聚集需求<sup>[7-9]</sup>。PRU $> 208$ 为缺血事件临界值,而PRU $< 80$ 为出血事件临界值。

1.4 观察指标 观察PCI术后12个月时出血事件、心血管死亡、心肌梗死和卒中的复合事件情况。依据TIMI出血分级标准<sup>[10]</sup>:(1)主要出血,颅内出血或临床可见出血(包括影像学诊断),伴血红蛋白(Hb)下降 $\geq 5 \text{ g/dl}$ ;(2)小出血,临床可见出血,Hb下降

3 ~ 5 g/dl; (3) 轻微出血, 临床可见出血, Hb 下降 < 3 g/dl。GUSTO 出血分级标准<sup>[11]</sup>: (1) 严重或威胁生命的出血, 颅内出血或血流动力学受损且需要干预; (2) 中度出血, 需要输血, 但无血流动力学受损; (3) 轻微出血, 不符合严重和中度出血标准的出血。

1.5 统计学分析 数据分析使用 SPSS 18.0 统计软件。计数资料以率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验和校正  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 VerifyNow-P2Y12 测定 PRU 值情况 对减量组 50 例患者进行 VerifyNow-P2Y12 测定, 应用替格瑞洛 90 mg bid 口服, 100% 患者 PRU < 98, 92% 患者 PRU < 80, 其中 64% 患者 PRU < 60, 有 2 例患者 PRU < 10, 所有患者在替格瑞洛减量为 45 mg bid 口服 1 周后, 再次 VerifyNow-P2Y12 测定 PRU 值, 100% 患者 PRU < 128, 48% 患者 PRU < 80, 且减量的患者中有 6 例 PRU < 40, 考虑继续用替格瑞洛出血风险高, 换用波立维 75 mg qd 口服, 1 周后再次 VerifyNow-P2Y12 测定 6 例患者 PRU 均在 95 ~ 156, 将此 6 例剔除研究, 最终减量组进入研究为 44 例。

2.2 对比研究 对成功纳入替格瑞洛减量组 44 例与标准剂量组 50 例进行对比, 见流程图(图 1)。

2.3 两组患者基础临床资料比较 两组基线资料平衡, 差异无统计学意义( $P$  均 > 0.05)。见表 1。

2.4 终点事件 两组均未发生心源性死亡、急性再发心肌梗死及脑卒中。两组共发生出血事件 16 例。按 TIMI 标准定义的出血事件减量组共 3 例(6.8%), 标准剂量组 13 例(26.0%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.10, P = 0.01$ )。减量组无主要出血事件, 无小出血, 轻微出血 3 例均为皮肤黏膜瘀斑及牙龈等; 标准剂量组主要出血事件 2 例, 均为消化道出血; 小出血 3 例, 轻微出血 8 例。采用 GUSTO 出血分级标准, 减量组无出血严重或危及生命的出血, 标准

表 1 两组患者基础临床资料特征 例(%)

项目	减量组 (n=44)	标准剂量组 (n=50)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	56.5 ± 14.6	53.1 ± 12.6	0.05	0.81
女性	18(40.9)	21(42.0)	0.01	0.91
诊断				
急性下壁心肌梗死	15(34.1)	18(36.0)	0.08	0.79
急性前壁心肌梗死	19(43.2)	22(44.0)	0.01	0.89
急性高侧壁心肌梗死	10(22.7)	10(20.0)	0.05	0.81
既往史				
吸烟	18(40.9)	20(40.0)	0.01	0.93
高血压	14(31.8)	19(38.0)	0.39	0.53
糖尿病	11(25.0)	14(28.0)	0.11	0.74
高脂血症	13(29.5)	16(32.0)	0.16	0.69
心肌梗死	5(11.4)	6(12.0)	0.01	0.92
PCI/CABG	8(18.2)	9(18.0)	0.00	0.98
心力衰竭	4(9.1)	5(10.0)	0.04	0.84
脑梗死	5(11.4)	5(10.0)	0.01	0.90
肾功能不全	3(6.8)	4(8.0)	0.03	0.85
血小板计数( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	196.5 ± 62.4	189.9 ± 71.5	0.47	0.64
使用药物				
阿司匹林	44(100.0)	50(100.0)	0.00	1.00
$\beta$ 受体阻滞剂	36(81.8)	42(84.0)	0.08	0.79
ACEI/ARB	39(88.6)	45(90.0)	0.01	0.89
他汀类药物	42(95.5)	47(94.0)	0.02	0.88

剂量组 1 例, 为消化道出血。

## 3 讨论

本研究是国内较早探讨小剂量替格瑞洛 45 mg bid 口服对 STEMI 急诊 PCI 术后长期抗血小板聚集方案安全性及有效性的研究。采用 VerifyNow-P2Y12 检测客观评价替格瑞洛 45 mg bid 口服的抗血小板聚集效果。既往光密度比浊法曾被认为是检测血小板聚集功能的“金指标”, 但其存在需血量大、耗费时间长, 且结果不稳定可重复性差等缺点<sup>[12]</sup>, 限制了其在临床的应用。VerifyNow 检测法是美国食品与药品监督管理局(FDA)认证的一种全自动化的快速床旁血小板功能检测, 其检测指标为 PRU。其原理与光密度比浊法类似, 使用纤维蛋白原包被的微粒与全血进行反应, 通过透光度的变化来反映血小板的聚集程度。该检测方法简单易行, 可床旁检测, 需血量少, 操作简单、迅速, 且结果重复性好<sup>[13]</sup>。因而本研究选择 VerifyNow-P2Y12 评估替格瑞洛抗血小板聚集作用。2013 年中华医学会心血管病学分会对于抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议推荐<sup>[14]</sup>: PCI 术后缺血与出血事件相关的血小板反应性存在阈值, VerifyNow P2Y12 检测 PRU 值 > 208 为缺血事件临界值, 而 PRU 值 < 80 为出血事件临界值<sup>[6,8]</sup>, 提示 P2Y12 抑制剂抗血小板聚集治疗存在治疗窗。另外, 考虑到 STEMI 急诊 PCI 围术期可能需应用 II b/III a 受体拮抗剂, 会影响 VerifyNow-P2Y12

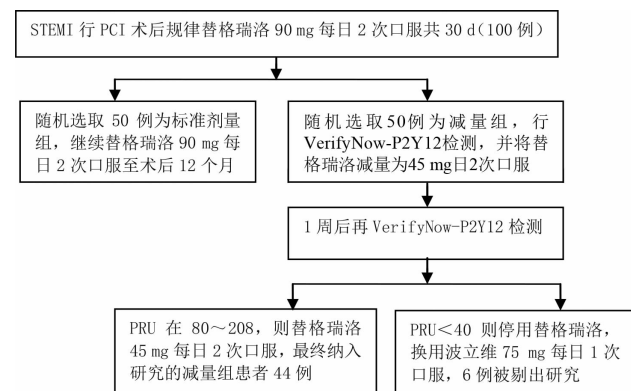


图 1 研究流程图

检测结果。因而本研究选择在急诊 PCI 术后应用替格瑞洛 90 mg bid 口服 30 d 再进入减量观察,这时替格瑞洛血药浓度已达到稳态,可保证研究的可靠性。

本研究对减量组 50 例患者进行 VerifyNow-P2Y12 测定,结果显示,应用替格瑞洛 90 mg bid 口服 30 d 后,100% 患者 PRU < 98,92% 患者 PRU 均 < 80,其中 64% 患者 PRU < 60,表明,替格瑞洛抗血小板聚集作用确实强,其中 2 例患者 PRU < 10,该 2 例中有 1 例患者 PRU 结果是 1,可以推测这种超强度血小板聚集抑制其出血风险会提高。对这 50 例患者在替格瑞洛减量为 45 mg bid 口服 1 周后,再次 VerifyNow-P2Y12 测定 PRU 值,48% 患者 PRU < 80,100% 患者 PRU < 128,且减量患者中 6 例(12%)PRU < 40,考虑继续应用替格瑞洛出血风险高,剔出研究,并换用波立维 75 mg qd 口服,1 周后再次 VerifyNow-P2Y12 测定,这 6 例患者 PRU 升至 95 ~ 156。该结果表明替格瑞洛不存在抵抗现象,而存在个别患者对替格瑞洛超敏感,即使其剂量减半抗血小板聚集作用仍明显超过临床用药剂量的安全范围,由于替格瑞洛的过强抗血小板聚集作用,个别患者停用替格瑞洛换用波立维抗血小板聚集治疗是必要的;同时对应用替格瑞洛患者进行 VerifyNow-P2Y12 检测也是必要的。

本研究结果显示,PCI 术后 12 个月随访时两组患者均未发生心源性死亡和急性再发心肌梗死事件。两组均未发生颅内出血事件,减量组出血事件率明显低于对照组。减量组无主要出血事件,随访的出血患者多为皮肤黏膜自发瘀斑、牙龈出血或鼻出血等轻微出血;标准剂量组有 2 例患者为消化道出血伴 Hb 下降的出血,其中 1 例给予输血治疗。该结果表明,替格瑞洛剂量减半可有效降低出血事件,并能有效达到预防 PCI 术后血栓事件的发生。另外,由于替格瑞洛价格相对昂贵,常规剂量替格瑞洛 90 mg bid,每日费用约 20 元左右人民币,若剂量减半后,每日可减少 10 元人民币的药品费用。

总之,本研究发现,STEMI 急诊 PCI 术后应用替格瑞洛 45 mg bid 口服的抗血小板聚集治疗方案安全、有效,同时出血事件较常规剂量组少。本研究的局限性为单中心设计,样本量较小,期待国内更大规模的多中心研究进一步证实 PCI 术后低剂量替格瑞洛的有效性和安全性,期望能为中国 STEMI 急诊 PCI 术后患者找到适合的替格瑞洛剂量提供帮助。

## 参考文献

- [1] Arslan F, Bongartz L, Ten Berg JM, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group[J]. *Neth Heart J*, 2018, 26(9): 417-421.
- [2] 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. 2015 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [3] 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.
- [4] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
- [5] Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1744-1746.
- [6] 刘大一, 潘震华. 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[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(4): 442-445.
- [7] Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24): 2261-2273.
- [8] Aradi D, Storey RF, Komcsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(4): 209-215.
- [9] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6): 797-804.
- [10] Mariani M, Mariani G, Servi SD. Efficacy and safety of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results of TRITON-TIMI 38 trials[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7(1): 17-23.
- [11] Alfredsson J, Neely B, Neely ML, et al. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Heart*[J]. 2017, 103(15): 1168-1176.
- [12] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1822-1834.
- [13] Dichiaro J, Bliden KP, Tantry US, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study [J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 3014-3019.
- [14] 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. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的专家建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(12): 986-991.

收稿日期: 2019-08-24 修回日期: 2019-10-18 编辑: 王娜娜