

氯吡格雷中间代谢类型老年 ACS 患者 PCI 术后替格瑞洛与氯吡格雷治疗的预后评价*

陈光铃¹ 范金茂¹ 王竞枫¹ 钟月莺¹ 阮文忠¹

[摘要] 目的:比较替格瑞洛与氯吡格雷在氯吡格雷中间代谢类型老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的预后评价。方法:选取 2016-01—2018-06 入住我院接受 PCI 的氯吡格雷基因检测为中间代谢类型的老年 ACS 患者 132 例,氯吡格雷组 72 例,替格瑞洛组 60 例。替格瑞洛组给予 180 mg 负荷剂量嚼服后 90 mg bid 维持 1 年;氯吡格雷组给予 300/600 mg 嚼服后 75 mg qd 维持 1 年。观察两组治疗前后 5 d 血小板抑制率和随访 12 个月内两组患者主要不良心血管事件(MACE)及药物不良反应。结果:治疗后第 5 天,替格瑞洛组血小板抑制率高于氯吡格雷组($P<0.01$)。12 个月内两组 MACE 事件差异无统计学意义($P>0.05$);替格瑞洛组和氯吡格雷组总出血事件分别为 10 例(16.7%)和 3 例(4.2%)($P<0.05$);两组均未发生主要出血;轻微出血为 7 例(11.7%)和 2 例(2.8%)($P<0.05$);呼吸困难分别为 8 例(13.3%)和 1 例(1.4%),差异有统计学意义($P<0.01$);其中轻度呼吸困难为 6 例(10.0%)和 1 例(1.4%)($P<0.05$)。结论:与氯吡格雷相比替格瑞洛对氯吡格雷中间代谢类型老年 ACS 患者 PCI 术后的血小板抑制率更高,12 个月内两组 MACE 事件无显著性差异,氯吡格雷治疗安全有效;替格瑞洛组总出血事件和呼吸困难增加,建议老年 ACS 患者 PCI 术后 6 个月改用替格瑞洛 60 mg bid 维持治疗。

[关键词] 替格瑞洛;氯吡格雷中间代谢;急性冠状动脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.006

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Prognostic evaluation of ticagrelor and clopidogrel in elderly ACS patients with intermediate metabolic type clopidogrel after PCI

CHEN Guangling FAN Jinmao WANG Jingfeng
ZHONG Yueying RUNG Wenzhong

(Department of Cardiology, The Affiliated Min-dong Hospital, Fujian Medical University, Fuan Fujian, 355000, China)

Corresponding author: CHEN Guangling, E-mail: cgling2005@163.com

Abstract Objective: To compare the prognostic evaluation of ticagrelor and clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) with intermediate metabolic type clopidogrel after percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** The 132 cases of elderly ACS patients admitted to our hospital from January 2016 to June 2018, received PCI clopidogrel gene test as intermediate metabolic type, 72 cases in clopidogrel group and 60 cases in ticagrelor group. In the ticagrelor group, 180 mg loading dose was given and 90 mg was maintained twice daily for 1 year. In the clopidogrel group, 75 mg was maintained once a day for 1 year after 300/600 mg chewing. The platelet inhibition rate at 5 days before and after treatment and the main adverse cardiovascular events (MACE) and adverse drug reactions were observed in the two groups. **Result:** Five days after treatment, the platelet inhibition rate induced by adenosine diphosphate (ADP) in the ticagrelor group was higher than that in the clopidogrel group, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). There was no significant difference in MACE events between the two groups within 12 months ($P>0.05$). Total bleeding events in the ticagrelor group and clopidogrel group were 10 (16.7%) and 3 (4.2%) cases, respectively ($P<0.05$). No major bleeding occurred in the two groups. Slight hemorrhage was reported in 7 (11.7%) and 2 (2.8%) cases ($P<0.05$). There were 8 (13.3%) and 1 (1.4%) cases of dyspnea in the ticagrelor group and clopidogrel group, respectively, with statistically significant differences ($P<0.01$). Mild dyspnea was found in 6 (10.0%) cases and 1 (1.4%) case ($P<0.05$). **Conclusion:** In elderly ACS patients with intermediate metabolic type clopidogrel, the use of ticagrelor after PCI has a higher platelet inhibition rate, and there is no significant difference in MACE events between the two groups within 12 months. Clopidogrel is safe and effective in treatment. In the ticagrelor group, total bleeding events and dyspnea increased. So it is recommended to switch to ticagrelor 60 mg bid maintenance therapy 6 months after PCI in elderly ACS patients.

Key words ticagrelor; intermediate metabolism of clopidogrel; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention

* 基金项目:福建省自然科学基金(No:2019J01623)

¹福建医科大学附属闽东医院心内科(福建福安,355000)

通信作者:陈光铃, E-mail: cgling2005@163.com

老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者常伴有高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺病等伴发病,且冠状动脉(冠脉)常呈多支病变,在经皮冠脉介入(PCI)术中及术后容易出现无复流、支架内血栓形成以及出血等并发症。因此,老年患者如何平衡抗血小板治疗及预防出血均显得非常重要。阿司匹林和P2Y12受体抑制剂所组成的双联抗血小板治疗是目前ACS患者和PCI术后预防血栓事件、改善患者预后的基石^[1]。但近年研究发现,患者对氯吡格雷的反应存在明显的个体差异,这种个体差异与氯吡格雷代谢基因CYP2C19的多态性有关^[2]。

按不同个体对氯吡格雷反应程度的不同分为快代谢型、中间代谢和慢代谢型。快代谢型患者出血风险较高而慢代谢型患者支架内血栓形成的风险较高,尤其亚洲人群更敏感^[3]。PLATO试验^[4]表明:与氯吡格雷相比,替格瑞洛可以显著降低ACS患者主要不良心血管事件(MACE)的发生率。目前美国、欧洲及中国现行ACS指南^[5-7]都推荐首选替格瑞洛作为双联抗血小板治疗中的P2Y12受体抑制剂。但对于中间代谢型氯吡格雷的老年ACS患者,国内外关于是否用替格瑞洛替代氯吡格雷的相关临床研究尚少。本文探讨替格瑞洛与氯吡格雷对氯吡格雷中间代谢类型老年ACS患者PCI术后的预后评价,旨在为中国老年ACS患者PCI术后抗血小板治疗提供临床指导。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016-01-2018-06适合入选条件的接受PCI的老年ACS患者132例(包括STEMI 40例、NSTEMI 38例和UA 54例)为研究对象,其中,男性87例,女性45例。依患者服用双联抗血小板药物不同分为氯吡格雷组(72例)和替格瑞洛组(60例)。ACS诊断符合目前我国现行ACS管理指南^[5]制定的诊断标准。

1.2 入选与排除标准

入选标准:年龄60~85岁的患者;诊断为ACS并行PCI治疗;CYP2C19基因多态性检测为氯吡格雷中间代谢型。

排除标准:半年内有脑出血或外科大手术史;有严重肝、肾功能损害;合并恶性肿瘤;溃疡未痊愈或有消化道出血、穿孔病史;不能耐受阿司匹林、氯吡格雷及替格瑞洛;溶栓患者;长期抗凝治疗的患者;血小板计数 $<80 \times 10^9$ 个/L。

1.3 治疗方法

患者入院后如为首次服用抗血小板药,剂量增加至负荷剂量,即阿司匹林肠溶片300 mg、替格瑞洛片180 mg或氯吡格雷片300~600 mg,并以此分为氯吡格雷组和替格瑞洛组,其余治疗方法与标准ACS治疗方法相同^[7]。氯吡格雷组患者PCI术

后接受常规双联抗血小板治疗,即氯吡格雷(75 mg, qd)+阿司匹林肠溶片(100 mg, qd);替格瑞洛组患者接受替格瑞洛(90 mg, bid)+阿司匹林(100 mg, qd)。

1.4 观察指标

所有患者分别于治疗前及治疗后5 d,留取3 ml静脉血置于抗凝管中,以腺苷二磷酸作为激活物采用5000型TEG血栓弹力图仪进行检测血小板抑制率。治疗后1个月、6个月、12个月进行随访并记录相关不良事件。包括心源性死亡、心肌梗死、支架内血栓、再发心绞痛、呼吸困难、脑卒中、出血等。

依据PLATO研究^[4]将呼吸困难及出血按如下划分:(1)呼吸困难程度分为:①轻度:患者可以感觉到轻微呼吸不畅,不影响正常体力活动且容易耐受。②中度:影响正常体力活动,但可以耐受。③重度:因呼吸困难无法进行正常体力活动。(2)出血定义:①主要出血:致命性的出血、脑出血、心包出血伴填塞、失血性休克需要用血管活性药物维持或者手术治疗;或出血所致血红蛋白下降 >50 g/L;或需输 ≥ 4 U全血或浓缩红细胞。②其他主要出血:严重致残(例如:眼内出血导致永久性失明);或出血所致血红蛋白下降30~50 g/L;或需输2~3 U全血或浓缩红细胞。③次要出血:需要医疗干预或治疗的出血(如咯血、鼻出血等)。④轻微出血:其他都不需要干预或治疗的出血(如黏膜、皮下出血等)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件包进行统计分析。主要统计指标进行正态性及方差齐性检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较用独立样本 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

两组患者基线情况、PCI治疗和药物治疗基本相同(见表1)。两组患者治疗前后第5天,替格瑞洛组血小板抑制率更高(见表2)。12个月内两组MACE事件差异无显著性,但替格瑞洛组轻微出血和轻度呼吸困难事件增加(见表3)。

3 讨论

本研究对替格瑞洛和氯吡格雷在氯吡格雷中间代谢类型老年ACS患者PCI术后的预后分析,两组患者基线情况和PCI、药物治疗基本相同,治疗第5天替格瑞洛组血小板抑制率更高,12个月内两组MACE差异无显著性,但替格瑞洛组轻微出血和轻度呼吸困难事件增加。氯吡格雷本身无活性,需经肝细胞激活后方可发挥抗血小板作用,而某些患者体内缺乏肝细胞色素P450酶从而导致心肌梗死易复发、支架内血栓形成等不良事件发生。在氯吡格雷代谢方面CYP2C19*1是能够介导功

表 1 氯吡格雷组与替格瑞洛组基线情况比较

| 一般情况 | 氯吡格雷组(72 例) | 替格瑞洛组(60 例) | P 值 |
|--|-------------|-------------|------|
| 年龄/岁 | 68.35±7.82 | 70.38±9.16 | 0.17 |
| 男/女/例 | 47/25 | 40/20 | 0.16 |
| BMI/(kg·m ⁻²) | 24.65±3.14 | 24.67±3.06 | 0.95 |
| 吸烟/例(%) | 29(40.28) | 25(41.67) | 0.87 |
| 糖尿病/例(%) | 14(19.45) | 13(21.67) | 0.75 |
| 高血压病/例(%) | 40(55.56) | 32(53.33) | 0.79 |
| STEMI/例(%) | 24(33.33) | 19(31.67) | 0.84 |
| NSTEMI/例(%) | 20(27.78) | 18(30.00) | 0.94 |
| UA/例(%) | 28(38.89) | 23(38.33) | 0.95 |
| 造影剂用量/ml | 145±19.8 | 147±26.5 | 0.18 |
| 用药情况/例(%) | | | |
| ACEI 或 ARB | 56(77.78) | 46(76.67) | 0.88 |
| β受体阻滞剂 | 47(65.28) | 42(70.00) | 0.57 |
| 他汀类药物 | 69(95.83) | 58(96.67) | 0.80 |
| II b/III a 受体拮抗剂 | 13(18.06) | 12(20.00) | 0.78 |
| 病变支数/支 | 1.68±0.67 | 1.75±0.54 | 0.22 |
| 病变长度/mm | 30.24±13.54 | 32.12±15.24 | 0.49 |
| 植入支架个数/个 | 1.56±0.56 | 1.58±0.67 | 0.12 |
| PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) | 241.1±48.9 | 245.3±44.1 | 0.51 |
| Hb/(g·L ⁻¹) | 133.6±16.5 | 132.8±15.3 | 0.85 |
| TC/(mmol·L ⁻¹) | 5.36±0.97 | 5.39±0.84 | 0.12 |
| TG/(mmol·L ⁻¹) | 3.54±1.09 | 3.53±1.05 | 0.40 |
| LDL-C/(mmol·L ⁻¹) | 2.98±0.76 | 3.03±0.86 | 0.47 |
| Scr/(μmol·L ⁻¹) | 81.82±26.09 | 83.93±28.97 | 0.82 |

表 2 两组患者治疗前后血小板抑制率变化对比结果

| 组别 | ADP 抑制率/% | | t 值 | P 值 |
|-------------|------------|------------|------|-------|
| | 治疗前 | 治疗后 5 d | | |
| 氯吡格雷组(70 例) | 37.76±7.12 | 50.57±7.32 | 0.30 | <0.01 |
| 替格瑞洛组(62 例) | 38.65±6.54 | 55.47±7.38 | 0.80 | <0.01 |
| t 值 | 0.57 | 3.82 | | |
| P 值 | 0.45 | <0.01 | | |

能蛋白的野生基因,而 CYP2C19 * 2-8 是无功能的突变基因,其中最常见的是 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3^[8]。CYP2C19 * 2 或 CYP2C19 * 3 位点的突变可使氯吡格雷的抗血小板聚集作用减弱。替格瑞洛为新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,具有更快更强的抗血小板能力,不需要肝酶代谢即可发挥作用,不存在抵抗或低反应现象。本研究结果发现,治疗后 5 d,替格瑞洛组血小板抑制率明显高于氯吡格雷组($P < 0.01$),说明替格瑞洛具有比氯吡格雷更好的抗血小板聚集作用,这与许多研究结果相似^[9]。PLATO 研究^[4]也表明,与氯吡格雷相比,接受替格瑞洛治疗 12 个月的 ACS 患者在复合终点的心血管死亡、心肌梗死和卒中的相对风险降低了 16%。本研究中发现,年龄≥60 岁的中间代谢型老年 ACS 患者 PCI 术后替格瑞洛治疗 12 个月,心血管死亡、再发心梗、心绞痛以及脑卒中等 MACE 的发生率与氯吡格雷组差异无统计学意义($P >$

0.05)。提示氯吡格雷中间代谢类型老年患者 PCI 后口服替格瑞洛未能带来更多的临床获益,与 PLATO 等研究不同,这可能与种族、地域不同及年龄分层有关,PLATO 等研究替格瑞洛带来的临床获益可能来自于对氯吡格雷慢代谢患者临床心血管事件的改善。

本研究中替格瑞洛组总出血和轻微出血的发生率均较氯吡格雷组增高($P < 0.05$)。贾红丹等^[10]对 293 例接受 PCI 的氯吡格雷低反应的老年 ACS 患者,换用替格瑞洛后 3 个月共有 41 例(13.99%)患者出现非 CABG 出血事件(TIMI 出血标准),这与我们的研究结果相似。PEGASUS-TIMI 54 试验^[11]入选既往有心肌梗死病史的高危患者,替格瑞洛 90 mg 和 60 mg 治疗组均显著降低心血管死亡、心肌梗死和卒中的复合终点,60 mg 治疗组出血风险及呼吸困难事件方面发生率更低。遵循 ESC 指南,对氯吡格雷中间代谢类型老年

表 3 两组不良事件比较
 Table 3 Comparison of adverse events in two groups
 例(%)

| 项目 | 氯吡格 | 替格瑞 | χ^2 值 | P 值 |
|--------|--------------|--------------|------------|-------|
| | 雷组 (72 例) | 洛组 (60 例) | | |
| MACE | 6(8.3) | 4(6.7) | 0.957 | 0.338 |
| 心源性死亡 | 1(1.4) | 1(1.7) | 0.130 | 0.897 |
| 心肌梗死 | 1(1.4) | 1(1.7) | 0.130 | 0.897 |
| 支架内血栓 | 0(0) | 0(0) | / | / |
| 再发心绞痛 | 3(4.2) | 2(3.3) | 0.249 | 0.804 |
| 脑卒中 | 1(1.4) | 0(0) | 0.913 | 0.361 |
| 出血事件总和 | 3(4.2) | 10(16.7) | 2.391 | 0.017 |
| 主要出血 | 0(0) | 0(0) | / | / |
| 其他主要出血 | 1(1.4) | 1(1.7) | 0.130 | 0.897 |
| 次要出血 | 0(0) | 2(3.3) | 0.744 | 0.457 |
| 轻微出血 | 2(2.8) | 7(11.7) | 2.010 | 0.044 |
| 呼吸困难总和 | 1(1.4) | 8(13.3) | 2.700 | 0.007 |
| 轻度呼吸困难 | 1(1.4) | 6(10.0) | 2.190 | 0.029 |
| 中度呼吸困难 | 0(0) | 1(1.7) | 1.095 | 0.273 |
| 重度呼吸困难 | 0(0) | 1(1.7) | 1.095 | 0.273 |

ACS 患者 PCI 术 6 个月后,建议将替格瑞洛 90 mgbid 改为 60 mgbid 治疗,也可以兼顾有效与安全^[12]。多数学者认为,替格瑞洛引起的呼吸困难与作为腺苷三磷酸类似物的替格瑞洛刺激支气管作用有关。此外,替格瑞洛抑制红细胞对腺苷的再摄取,这可能导致呼吸困难的原因之一^[13]。在本研究中,替格瑞洛组出现呼吸困难有 8 例,氯吡格雷组 1 例,替格瑞洛组高于氯吡格雷组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),这与许多研究结果相似。基于替格瑞洛较易引起呼吸困难,因此,对患有支气管哮喘或慢性阻塞性肺病的冠心病患者,应该谨慎使用替格瑞洛。

综上所述,氯吡格雷中间代谢类型的老年 ACS 患者 PCI 术后,与替格瑞洛相比,使用氯吡格雷不会增加 MACE 事件、出血及呼吸困难等不良反应的发生率。应用替格瑞洛替代氯吡格雷已形成广泛的共识,但是对于老年 ACS 患者 PCI 术后维持治疗,6 个月时将替格瑞洛剂量减少为 60 mgbid,可能会既改善预后,又可减少出血及呼吸困难等不良反应。建议对老年 ACS 患者进行氯吡格雷基因检测(CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3),指导药物选择,但 ACS 患者术前难以完成氯吡格雷基因检测。

参考文献

[1] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology(ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(3): 213-260.

[2] 李妙勇,王洪巨,汤阳,等. 血浆细胞色素 P450C19 基因多态性与皖北汉族急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗及冠脉介入术后近期预后的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(3): 272-276.

[3] Lee J, Woo DH, Park HJ, et al. Human induced pluripotent stemcell line with cytochrome P450 enzyme polymorphism (CYP2C19 * 2 / CYP3A5 * 3C) generated from lymphoblastoid cells[J]. Stem Cell Research, 2018, 27: 34-37.

[4] James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. Am Heart J, 2009, 157(4): 599-605.

[5] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.

[6] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Kardiol Pol, 2015, 73(12): 1207-1294.

[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. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.

[8] Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, et al. PhITIGK-Bsummary: very important pharmacogenes in ornation of cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 [J]. Pharmacogenomics, 2012, 22(2): 159-165.

[9] 孙阿林, 庞军涛, 张振, 等. 血栓弹力图在老年急性冠脉综合征患者抗血小板药物治疗中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(5): 431-434.

[10] 贾红丹, 毕希乐, 国强华, 等. 氯吡格雷低反应的老年急性冠脉综合征患者换用替格瑞洛后的疗效及出血危险因素[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(11): 1075-1079.

[11] Bonaca MP, Bhatt DL. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2015, 372(19): 1791-800.

[12] Valgimigli M, Bueno H. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual-antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(3): 213-260.

[13] Ohman J, Kudira R, Albinsson S, et al. Ticagrelor induces adenosinetriphosphate release from human red blood cells[J]. Biochemical and Biophysical Res Communica, 2012, 418: 754-758.

(收稿日期: 2019-09-25)