

老年患者服用不同剂量氯吡格雷、替格瑞洛的反应性及安全性分析*

司家章¹ 冯雪茹¹ 刘梅林¹

[摘要] **目的:**观察老年患者服用不同剂量氯吡格雷或替格瑞洛的反应性及出血事件的发生。**方法:**入选2018年1月—2020年1月在北京大学第一医院老年科住院并服用不同剂量氯吡格雷或替格瑞洛的老年患者296例。用光比浊法检测二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率(ADP-Ag),观察氯吡格雷或替格瑞洛不同剂量组ADP-Ag水平及影响因素,并观察12个月内的出血情况。**结果:**服用氯吡格雷75 mg/d和≤50 mg/d的患者ADP-Ag分别为(42.96±14.20)%和(45.27±14.18)%,组间差异无统计学意义;服用替格瑞洛180 mg/d和≤135 mg/d患者的ADP-Ag分别为(24.17±10.65)%和(25.99±8.84)%,替格瑞洛组ADP-Ag水平低于氯吡格雷组($P < 0.05$)。氯吡格雷75 mg/d和≤50 mg/d患者ADP-Ag>46%的比例分别为43.54%和42.31%,服用替格瑞洛的患者ADP-Ag均<46%,服用替格瑞洛180 mg/d和≤135 mg/d的患者ADP-Ag<19%的分别占31.25%和15.56%,高于氯吡格雷75 mg/d(4.78%)和≤50 mg/d(3.84%)的患者。氯吡格雷联用质子泵抑制剂(PPIs)的老年患者ADP-Ag更高[(45.99±12.42)% vs (41.33±14.86)%, $P = 0.023$],替格瑞洛联用PPIs对ADP-Ag无显著影响。BMI与替格瑞洛治疗的ADP-Ag水平呈正相关($r = 0.454, P = 0.008$)。12个月随访期内,服用氯吡格雷的老年患者发生出血事件5例(2.13%),服用替格瑞洛的老年患者发生出血事件5例(8.20%),差异有统计学意义($P = 0.035$)。**结论:**老年患者服用氯吡格雷或替格瑞洛治疗后血小板反应性存在个体差异,氯吡格雷治疗后血小板高反应性比例高,替格瑞洛治疗后血小板低反应性比例高。替格瑞洛减量后仍可降低ADP-Ag,同时减少出血。

[关键词] 氯吡格雷;替格瑞洛;老年;反应性;出血

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.007

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

Analysis of the reactivity and safety of different doses of clopidogrel and ticagrelor in elderly patients

SI Jiazhang FENG Xueru LIU Meilin

(Department of Gerontology, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: LIU Meilin, E-mail: liumeilin@hotmail.com

Abstract Objective: To observe the reactivity of elderly patients taking different doses of clopidogrel or ticagrelor and the correlation with bleeding events. **Methods:** A total of 296 elderly patients treated with clopidogrel or ticagrelor in the Department of Gerontology, Peking University First Hospital from January 2018 to January 2020 were enrolled. ADP-Ag was detected by Light Transmittance Aggregometry(LTA). The levels of ADP-Ag and its influencing factors were observed, and the bleeding events within 12 months were followed-up. **Results:** The average values of ADP-Ag were(42.96±14.20)% and(45.27±14.18)% in patients taking clopidogrel 75

*基金项目:北大百度基金资助项目(No:2019BD019)

¹北京大学第一医院老年内科(北京,100034)

通信作者:刘梅林,E-mail:liumeilin@hotmail.com

引用本文:司家章,冯雪茹,刘梅林.老年患者服用不同剂量氯吡格雷、替格瑞洛的反应性及安全性分析[J].临床心血管病杂志,2022,38(6):460-466. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.007.

- [19] Miyoshi T, Doi M, Usui S, et al. Low serum level of secreted frizzled-related protein 5, an anti-inflammatory adipokine, is associated with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2):454-459.
- [20] Du Y, Zhao Y, Zhu Y, et al. High Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Levels Associates with Early Improvement of Cardiac Function Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(10):868-878.

- [21] 全珊,叶丛,杨凯,等.心外膜脂肪和血清分泌型卷曲相关蛋白5与老年冠心病支架内再狭窄的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(7):680-683.
- [22] 刘洪波,辛国勇,周浩浩.急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后血清分泌型卷曲相关蛋白5水平及预后[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(3):232-236.
- [23] 刘艳宾,杨树涵,陈红伟,等.老年冠心病患者脂肪细胞因子与冠状动脉病变严重程度相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(11):1799-1804.

(收稿日期:2022-01-06)

mg/d and ≤ 50 mg/d, respectively, and there was no statistical difference between the two groups. The average values of ADP-Ag were $(24.17 \pm 10.65)\%$ and $(25.99 \pm 8.84)\%$ in patients taking ticagrelor 180 mg/d and ≤ 135 mg/d, respectively, which lower than those in the clopidogrel group ($P < 0.05$). The proportion of ADP-Ag $> 46\%$ in patients with clopidogrel 75 mg/d and ≤ 50 mg/d was 43.54% and 42.31%, respectively; ADP-Ag was $< 46\%$ in all doses of ticagrelor, and ADP-Ag $< 19\%$ were 31.25% and 15.56% in patients taking ticagrelor 180 mg/d and ≤ 135 mg/d, respectively, which were higher than that of clopidogrel 75 mg/d (4.78%) and ≤ 50 mg/d (3.84%). The ADP-Ag in elderly patients taking clopidogrel combined with proton pump inhibitors (PPIs) was higher [$(45.99 \pm 12.42)\%$ vs. $(41.33 \pm 14.86)\%$, $P = 0.023$], but the combination of PPIs had no significant effect on ADP-Ag. BMI was positively correlated with ADP-Ag after ticagrelor treatment ($r = 0.454$, $P = 0.008$). During the 12-month follow-up, there were 5 cases (2.13%) that occurred bleeding events in patients taking clopidogrel and 5 cases (8.20%) in patients taking ticagrelor, the difference between the two groups has statistical significance ($P = 0.035$). **Conclusion:** The platelet reactivity exists individual differences in elderly patients undergoing treatment with clopidogrel or ticagrelor. The proportion of high platelet reactivity is higher in patients taking clopidogrel, while the proportion of low platelet reactivity is higher in patients taking ticagrelor. Lowering the dose of ticagrelor can still stably and effectively inhibit platelet aggregation as well as reduce bleeding events.

Key words clopidogrel; ticagrelor; elderly; reactivity; bleeding

氯吡格雷和替格瑞洛是常用的抗血小板药物,能够减少心血管事件,降低病死率,主要用于急性冠状动脉(冠脉)综合征或冠脉介入治疗术后的患者^[1-3]。研究表明,部分患者用药后仍发生血栓事件,另有患者出血事件增加^[4-6]。本研究旨在观察老年患者接受不同剂量氯吡格雷或替格瑞洛治疗后的血小板反应性及其出血事件的发生。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究纳入 2018 年 1 月—2020 年 1 月在北京大学第一医院老年科住院,因冠心病、经皮冠脉介入治疗、脑血管病等原因应用氯吡格雷或替格瑞洛的老年(≥ 60 岁)患者。排除标准:血小板计数(PLT) $< 100 \times 10^9/L$;患有严重的血液系统疾病或肿瘤;患有严重的肝肾疾病;对氯吡格雷或替格瑞洛过敏。

1.2 血小板聚集率检测

服用药物至少 5 d 后,检测二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率(adenosine diphosphate-induced platelet aggregation, ADP-Ag)。检测方法采集空腹 3.2%枸橼酸钠抗凝的静脉血 3 mL, $800 \times g$ 离心 10 min 制备富含血小板的血浆, $3000 \times g$ 离心 10 min 制备乏血小板血浆,利用美国贝克曼库尔特 LH750 血细胞分析仪、普利生公司 LBY-NJ4 血小板聚集仪器,以 5-二磷酸腺苷(ADP; CHRONOLOG, Havertown, American)作为血小板聚集诱导剂,光学比浊法血小板聚集率参照本实验室 SOP 进行检测,采用 ADP(终浓度 $5 \mu\text{mol/L}$)作为血小板聚集诱导剂,测定 5 min 最大血小板聚集率。所有检测均于标本采集后 4 h 内完成。

1.3 血小板反应性的定义

根据《血小板对二磷酸腺苷的反应性与缺血和出血相关的治疗定义共识及更新》^[7],通过测量 ADP-Ag 评估药物治疗后的血小板反应性,将

ADP-Ag $> 46\%$ 定义为 P_2Y_{12} 受体拮抗剂治疗后血小板高反应性,将 ADP $< 19\%$ 定义为 P_2Y_{12} 受体拮抗剂治疗后血小板低反应性。

1.4 病例资料采集

收集患者年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压、血脂异常等心血管疾病危险因素和合并疾病情况,联用阿司匹林、质子泵抑制剂(PPIs)等情况,血常规、血生化、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等资料。

所有患者均进行至少 12 个月的临床随访,中位随访时间 12 个月,平均随访 12.03 个月,最长 14 个月。主要不良心血管事件(MACE)包括心血管死亡、非致死性卒中及心肌梗死。出血事件判断根据患者出血表现和便潜血检查,判断消化道出血情况。根据临床表现、血红蛋白及是否需要治疗等进行分级。分级标准采用 PLATO 定义的出血标准^[8]:威胁生命的主要出血事件:致命的颅内出血、心包压塞、低血容量性休克或严重低血压,需要升压药物或手术,血红蛋白水平下降 ≥ 50 g/L,需要输全血或悬浮红细胞 ≥ 4 U;其他主要出血事件:严重致残(如永久性视力丧失)的大出血,血红蛋白水平下降 30~50 g/L,需要输全血或悬浮红细胞 2~3 U;次要出血事件:需要临床干预的出血;轻微出血;其他无需临床治疗的出血。

1.5 统计学处理

所有统计分析应用 SPSS 27.0 软件完成。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间差异采用 t 检验或方差分析;非正态分布的计量资料组间差异采用秩和检验;计数资料以例(%)描述,组间差异采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验;相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的基线资料

本研究纳入 296 例患者,其中男 253 例

(85.5%),女43例(14.5%),年龄60~94岁,平均(75.70±8.76)岁,中位数为76岁,其中171例≥75岁(57.8%)。服用氯吡格雷的患者235例,其中75 mg/d 209例,≤50 mg/d 26例(50 mg/d 18例,37.5 mg/d 8例)。服用替格瑞洛的患者61例,其中180 mg/d 16例,≤135 mg/d 45例(135 mg/d 5例,90 mg/d 33例,45 mg/d 7例)。

4组患者中,氯吡格雷≤50 mg/d组患者冠心病及联用阿司匹林的比例比其他3组更低($P < 0.05$)。替格瑞洛180 mg/d组患者较氯吡格雷≤50 mg/d组患者年龄更低($P = 0.04$)、男性比例更高($P < 0.01$)。各组间实验室检验结果差异无统计学意义。见表1。

2.2 不同剂量氯吡格雷和替格瑞洛治疗后 ADP-Ag 水平

296例老年患者治疗后 ADP-Ag 范围为5.09%~79.37%,四分位数分别为27.43%、39.04%、50.27%。其中,服用氯吡格雷的患者 ADP-Ag 为(43.22±14.19)%,服用替格瑞洛的患者为(25.51±9.29)%,二者差异有统计学意义(P

< 0.001)。不同剂量氯吡格雷或替格瑞洛治疗后 ADP-Ag 水平见表2。

氯吡格雷75 mg/d组与≤50 mg/d组患者 ADP-Ag 水平差异无统计学意义[(42.96±14.20)% vs (45.27±14.18)%, $P = 0.435$];替格瑞洛180 mg/d组与≤135 mg/d组患者 ADP-Ag 水平差异无统计学意义[(24.17±10.65)% vs (25.99±8.84)%, $P = 0.506$]。

≥75岁的患者 ADP-Ag 平均值为40.47%,四分位数分别为27.46%、39.50%、52.57%。其中,140例服用氯吡格雷的患者 ADP-Ag 为(43.50±14.51)%,31例服用替格瑞洛的患者 ADP-Ag 为(26.80±9.74)%,两者差异有统计学意义($P < 0.001$)。服用氯吡格雷≥75岁的患者,64例(44.76%) ADP-Ag > 46%,其中75 mg/d组55例、≤50 mg/d组9例;ADP-Ag < 19%的患者7例(4.90%),均为75 mg/d组。所有服用替格瑞洛的≥75岁的患者 ADP-Ag 均 < 46%,ADP-Ag < 19%的患者5例(16.13%),其中180 mg/d组2例、≤135 mg/d组3例。

表1 研究人群的基线资料

Table 1 General data

例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	氯吡格雷		替格瑞洛	
	75 mg/d(209例)	≤50 mg/d(26例)	180 mg/d(16例)	≤135 mg/d(45例)
年龄/岁	75.81±8.90	78.69±7.90	71.56±7.55 ¹⁾	74.91±8.57
男性	177(84.7)	20(76.9)	16(100.0) ¹⁾	40(88.9)
BMI/(kg·m ⁻²)	24.41±3.10	24.66±3.49	25.45±3.63	24.11±2.67
危险因素				
吸烟	31(14.8)	2(7.7)	1(6.3)	10(22.2)
高血压	157(75.1)	21(80.8)	14(87.5)	32(71.1)
糖尿病	91(43.5)	11(42.3)	10(62.5)	16(35.6)
冠心病	198(94.7)	20(76.9) ¹⁾	16(100.0)	45(100.0)
冠心病介入史	175(83.7)	13(50.0) ¹⁾	14(87.5)	43(95.6)
出血史	10(4.78)	0	0	0
合并用药				
阿司匹林	172(82.3)	12(46.2) ¹⁾	15(93.8)	40(88.9)
他汀类药物	198(94.7)	25(96.2)	15(93.8)	43(95.6)
CCBs	78(37.3)	13(50.0)	7(43.8)	15(33.3)
PPIs	73(34.9)	7(26.9)	5(31.3)	22(48.9)
实验室检查				
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	183.86±53.44	172.62±47.54	164.44±48.45	190.16±51.51
Cr/(μmol·L ⁻¹)	93.63±29.35	88.12±21.83	94.63±17.29	99.38±23.50
eGFR/[mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	68.92±17.17	68.08±15.14	71.16±14.86	65.50±15.15
FBG/(mmol·L ⁻¹)	6.90±2.36	6.78±2.34	6.30±2.09	7.41±5.13
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	3.38±12.08	1.00±0.75	2.14±4.33	1.87±3.33
HbA1c/%	6.34±0.89	6.55±1.32	6.76±1.33	6.45±1.26
FIB/(g·L ⁻¹)	3.01±0.53	2.87±0.43	2.94±0.51	3.03±0.50

CCBs:钙拮抗剂;Cr:血肌酐;eGFR:估测肾小球滤过率;FBG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;FIB:血浆纤维蛋白原。与其他3组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 氯吡格雷和替格瑞洛治疗后 ADP-Ag 水平
Table 2 ADP-Ag levels after treatment with clopidogrel and ticagrelor 例(%), $\bar{X} \pm S$

组别	ADP-Ag /%	ADP-Ag> 46%	ADP-Ag< 19%
替格瑞洛			
180 mg/d(16 例)	24.17±10.65	0	5(31.25)
≤135 mg/d(45 例)	25.99±8.84	0	7(15.56)
氯吡格雷			
75 mg/d(209 例)	42.96±14.20	91(43.54)	10(4.78)
≤50 mg/d(26 例)	45.27±14.18	11(42.31)	1(3.84)

2.3 氯吡格雷 75 mg/d 组与替格瑞洛 90 mg/d 组患者资料比较

氯吡格雷 75 mg/d 组与替格瑞洛 90 mg/d 组患者在临床特点、合并用药及实验室检查等基线资料比较,差异无统计学意义。见表 3。

替格瑞洛 90 mg/d 组患者的 ADP-Ag 水平低于氯吡格雷 75 mg/d 组,差异有统计学意义 [(25.83±8.28)% vs (42.96±14.20)%, $P < 0.001$]。

表 3 氯吡格雷 75 mg/d 组及替格瑞洛 90 mg/d 组患者基线情况比较

Table 3 Baseline data of patients with clopidogrel 75 mg/d and ticagrelor 90 mg/d 例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	氯吡格雷 75 mg/d (209 例)	替格瑞洛 90 mg/d (33 例)	<i>P</i>
男性	177(84.7)	30(90.9)	0.320
吸烟	31(14.8)	5(15.2)	0.715
高血压	157(75.1)	22(66.)	0.315
糖尿病	91(43.5)	11(33.3)	0.496
冠心病	198(94.7)	32(97.0)	0.559
介入治疗	175(83.7)	31(94.0)	0.093
阿司匹林	172(82.3)	27(81.2)	0.770
他汀类药物	198(94.7)	31(94.0)	0.583
CCBs	78(37.3)	7(21.2)	0.078
PPIs	73(34.9)	13(39.4)	0.543
年龄/岁	75.81±8.90	74.58±8.65	0.459
BMI/(kg·m ⁻²)	24.41±3.10	24.24±2.66	0.753
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	183.86±53.44	194.24±52.16	0.299
Cr/(μmol·L ⁻¹)	93.63±29.35	99.01±20.92	0.320
eGFR/[mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	68.92±17.17	65.35±13.75	0.142
FBG/(mmol·L ⁻¹)	6.90±2.36	8.05±5.88	0.485
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	3.38±12.08	2.17±3.81	0.937
HbA1c/%	6.34±0.89	6.65±1.47	0.628
FIB/(g·L ⁻¹)	3.01±0.53	3.16±0.46	0.134

2.4 ADP-Ag 的相关因素分析

2.4.1 氯吡格雷 氯吡格雷 75 mg/d 组联合应用 PPIs 类药物的患者较不联用患者 ADP-Ag 更高;

PLT、hs-CRP 水平与老年患者氯吡格雷用药后的 ADP-Ag 水平相关关系显示, $r = 0.155, 0.213, P = 0.025, 0.002$ 。见表 4、5。

2.4.2 替格瑞洛 替格瑞洛 90 mg/d 组患者 BMI 与治疗后的 ADP-Ag 水平呈正相关 ($r = 0.454, P = 0.008$), 与其他临床特点、合并用药情况及实验室检查结果无明显相关性。见表 6、7。

表 4 氯吡格雷 75 mg/d 患者 ADP-Ag 影响因素分析

Table 4 Influencing factors of ADP-Ag in patients with clopidogrel 75 mg/d $\bar{X} \pm S$

项目	例(%)	ADP-Ag/%	
		因素存在	因素不存在
男性	177(84.7)	42.76±13.91	44.05±15.92
年龄≥75 岁	120(57.4)	43.07±14.46	42.82±13.92
BMI≥28 kg/m ²	32(15.3)	43.26±14.02	42.91±14.27
吸烟	37(17.7)	39.44±14.51	43.72±14.06
糖尿病	91(43.5)	43.30±13.15	42.69±15.01
阿司匹林	172(82.3)	43.24±13.77	41.68±16.21
他汀类药物	198(94.7)	42.91±14.44	43.76±9.32
CCBs	78(37.3)	42.49±14.48	43.24±14.08
PPIs	73(34.9)	45.99±12.42	41.33±14.86 ¹⁾

¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 氯吡格雷 75 mg/d 患者 ADP-Ag 与部分指标的相关性分析

Table 5 Correlation between ADP-Ag and indexes in patients with clopidogrel 75 mg/d

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.010	0.881
BMI	0.074	0.286
PLT	0.155	0.025
Scr	-0.010	0.885
eGFR	0.017	0.812
hs-CRP	0.213	0.002
HbA1c	-0.012	0.869
FBG	0.044	0.619
FIB	0.120	0.085

表 6 替格瑞洛 90 mg/d 患者 ADP-Ag 影响因素分析

Table 6 Influencing factors of ADP-Ag in patients with ticagrelor 90 mg/d $\bar{X} \pm S$

项目	例(%)	ADP-Ag/%	
		因素存在	因素不存在
年龄≥75 岁	18(54.5)	25.55±9.17	26.16±7.39
BMI≥28 kg/m ²	3(9.10)	28.45±7.65	25.57±8.42
未戒烟	5(15.2)	29.12±5.74	25.24±8.61
糖尿病	10(30.3)	22.71±9.93	26.61±12.31
阿司匹林	27(81.8)	26.83±7.94	22.73±9.32
CCBs	7(21.2)	28.22±6.54	25.62±8.57
PPIs	13(39.4)	29.32±8.01	24.05±7.72

表7 替格瑞洛 90 mg/d 患者 ADP-Ag 与部分指标的相关性分析

Table 7 Correlation between ADP-Ag and indexes in patients with ticagrelor 90 mg/d

项目	r	P
年龄	-0.036	0.841
BMI	0.454	0.008
PLT	0.060	0.741
Scr	-0.043	0.817
eGFR	0.066	0.717
hs-CRP	-0.111	0.545
HBA1c	-0.018	0.926
FBG	-0.071	0.759
FIB	0.284	0.115

2.5 药物种类调整对 ADP-Ag 的影响

16 例患者由氯吡格雷换用替格瑞洛,换药前 ADP-Ag 为(51.18±8.79)%,换药后 ADP-Ag 为(23.53±8.75)%,较换药前下降(27.66±11.61)%。14 例患者换药前 ADP-Ag>46%,所有患者换药后 ADP-Ag 均下降至 46%以下。

5 例患者自替格瑞洛换用氯吡格雷,换药前 ADP-Ag 为(17.44±8.38)%,换药后 ADP-Ag 为(43.37±4.77)%,较换药前上升(25.92±12.20)%。3 例患者换药前 ADP-Ag<19%,换药后所有患者 ADP-Ag 水平均在 19%以上,2 例患者换药后 ADP-Ag 上升至 46%以上。

具体换药方式及换药前后对应的 ADP-Ag 水平见表 8。

表8 药物种类调整对 ADP-Ag 的影响

Table 8 Effects of drug adjustment on ADP-Ag

调整方式	ADP-Ag/%	
	调整前	调整后
氯吡格雷→替格瑞洛(16 例)	51.18±8.79	23.53±8.75
75 mg/d→180 mg/d(6 例)	56.26±3.50	21.45±11.33
75 mg/d→135 mg/d(2 例)	35.90±6.60	18.77±5.73
75 mg/d→90 mg/d(6 例)	50.65±7.41	26.55±5.65
75 mg/d→45 mg/d(2 例)	52.79±7.71	25.44±5.70
替格瑞洛→氯吡格雷(5 例)	17.44±8.38	43.37±4.77
180 mg/d→75 mg/d(4 例)	19.43±7.42	43.21±5.33
90 mg/d→75 mg/d(1 例)	9.47	43.96

2.6 出血事件

随访期间,发生出血事件共计 10 例(3.38%)。其中,服用氯吡格雷的老年患者 5 例(2.13%),服用替格瑞洛的老年患者 5 例(8.20%)。替格瑞洛出血事件发生率高于氯吡格雷($P=0.035$)。

发生出血的患者中,氯吡格雷组患者均服用标

准剂量 75 mg/d,替格瑞洛组患者 3 例出血时服用 180 mg/d,2 例服用 90 mg/d。低剂量替格瑞洛与标准剂量氯吡格雷出血事件发生率差异无统计学意义(4.44%:2.13%, $P=0.474$)。见表 9。

表9 不同剂量替格瑞洛与氯吡格雷出血事件发生率比较

Table 9 Incidence of bleeding events in groups with different doses of ticagrelor and clopidogrel

项目	例(%)		
	氯吡格雷 75 mg/d (235 例)	替格瑞洛 180 mg/d (16 例)	替格瑞洛 90 mg/d (45 例)
无出血	205(98.01)	13(81.25)	43(95.56)
发生出血	5(2.13)	3(18.75) ¹⁾	2(4.44)

与其他 2 组比较,¹⁾ $P<0.05$

1 例其他主要出血事件,为急性脑出血左侧放射冠,81 岁女性,因冠心病服用氯吡格雷 37.5 mg/d,ADP-Ag 为 26.44%,联用阿司匹林(Ara-Ag 7.82%),合并有淀粉样脑血管病,于随访的第 8 个月发生出血事件。4 例轻微出血事件分别为黑便 3 例和牙龈出血 1 例,患者年龄均>75 岁,均服用氯吡格雷 75 mg/d,用药后 ADP-Ag 分别为 21.83%、53.18%、17.13%、38.02%;其中 3 例联用阿司匹林 100 mg/d,Ara-Ag 分别为 6.48%、6.82%、5.33%;3 例黑便患者既往均有消化道出血史,其中 1 例胃镜检查诊断为十二指肠溃疡,其他患者未行内镜检查。所有出血事件均于随访的第 6 个月发生后。

1 例服用替格瑞洛(180 mg/d,ADP-Ag 18.05%)患者发生消化道出血,表现为持续黑便、便潜血阳性,更换为氯吡格雷 75 mg/d(ADP-Ag 32.08%)并加用雷贝拉唑后黑便消失,便潜血转阴,后续未进一步行内镜检查。4 例轻微出血分别为皮下瘀斑伴牙龈出血 1 例、痰中带血 2 例、肉眼血尿 1 例。患者年龄均>75 岁,无出血病史,其 ADP-Ag 分别为 34.71%、37.47%、34.53% 和 14.21%。所有出血事件均发生在加用药物的 7 d 以内。

3 讨论

氯吡格雷或替格瑞洛与阿司匹林联合的双联抗血小板治疗,是国内急性冠脉综合征和经皮冠脉介入术后患者的主要治疗方案。应用双联抗血小板治疗期间的血小板高反应性与心血管事件相关,老年患者发生缺血事件和出血并发症的风险更高,随年龄增长而增加^[9-11]。因此,评估老年患者在不同种类、不同剂量药物治疗后的血小板反应性,有助于及时干预并减少心血管事件和出血事件

的发生。

本研究中,低剂量替格瑞洛组患者 ADP-Ag 平均值为 25.99%,低于标准剂量氯吡格雷,与标准剂量替格瑞洛无明显差别。低剂量替格瑞洛治疗后无血小板高反应性情况,而标准剂量氯吡格雷治疗后血小板高反应性发生比例高达 43.40%。因此,替格瑞洛减量服用可有效抑制血小板聚集。使用标准剂量氯吡格雷的部分老年患者调整为低剂量替格瑞洛治疗后,ADP-Ag 水平平均降低了 27.23%,治疗后血小板高反应性发生率由 87.5% 降低至 0%。同时,老年患者替格瑞洛减量使用后发生治疗后血小板低反应性情况的比例低于标准剂量,出血风险降低。

既往研究结果发现,hs-CRP 与老年患者氯吡格雷治疗后 ADP-Ag 呈正相关,而与替格瑞洛治疗后 ADP-Ag 无关^[12-14]。Bernlochner 等^[13]研究发现,长期服用氯吡格雷的患者中,hs-CRP \geq 5 mg/L 的患者 ADP-Ag 水平高于 hs-CRP $<$ 5 mg/L 的患者。另有报道,给予急性 ST 段抬高型心肌梗死患者氯吡格雷治疗后,hs-CRP 相对较高的患者 ADP-Ag 水平更高,但给予替格瑞洛治疗后不同炎症水平的患者 ADP-Ag 无显著差异^[14]。以上研究表明,hs-CRP 持续升高、高炎症状态的患者更易出现氯吡格雷治疗后血小板高反应性,而替格瑞洛的抗血小板作用受炎症状态的影响小。

本研究中,氯吡格雷联用 PPIs 的老年患者 ADP-Ag 水平和 ADP $>$ 46% 的比例均更高,替格瑞洛联用 PPIs 对 ADP-Ag 水平无显著影响。临床上,PPIs 常与氯吡格雷或替格瑞洛同时应用,特别是在高出血风险的患者中,以预防出血事件。研究发现,氯吡格雷联用 PPIs 的患者血小板反应性更高^[15-16]。这可能与 PPIs 代谢途径与氯吡格雷竞争 CYP2C19 有关^[17]。替格瑞洛不经过肝脏代谢即有生物活性,CYP2C19、SLCO1B1 和 CYP3A5 等多个基因的变异对替格瑞洛治疗后血小板反应性变化无显著影响,所以其抗血小板作用不受 PPIs 代谢途径的影响^[18-19]。在联用 PPIs 时,氯吡格雷的治疗效果则可能受到影响,而替格瑞洛的抗血小板作用更稳定。

本研究分析还表明,老年患者 BMI 与替格瑞洛治疗后 ADP-Ag 呈正相关。Nardin 等^[20]和 Alexopoulos 等^[21]的研究均有类似发现。对长期服用替格瑞洛的老年患者,临床上应关注低体重及肥胖患者的血小板反应性,及时调整药物剂量。

本研究中,老年患者服用替格瑞洛后出血事件的发生率高于氯吡格雷(8.20% : 2.13%),低剂量替格瑞洛与标准剂量氯吡格雷出血事件发生率差异无统计学意义(4.4% : 2.4%, $P=0.474$)。本研究出血事件发生率低于文献报道,可能与患者用

药前出血风险评估、联用 PPIs 的患者比例较高、药物减量等因素有关。本研究纳入的患者中,有出血史的患者均服用标准剂量氯吡格雷治疗。标准剂量替格瑞洛组的患者均为男性且年龄低于其他组患者。出血史、高龄、女性等因素均提示出血风险高,这影响了临床医师对 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂种类和剂量的选择。PLATO 试验等研究中,标准剂量替格瑞洛表现出了高于标准剂量氯吡格雷的出血事件发生率。国内报道中老年患者标准剂量替格瑞洛治疗期间出血事件发生率可高达 36.9%^[22]。尽管替格瑞洛可以带来血栓事件方面的获益,临床上对出血高风险患者使用标准剂量替格瑞洛态度仍然谨慎。而低剂量替格瑞洛在保证抗血小板作用的同时,出血风险较标准剂量下降。PEGASUS-TIMI 54、BLEEDING-ACS 等多个国内外相关研究表明,低剂量替格瑞洛(60 mg bid 或 45 mg bid)治疗的出血风险心血管事件和出血事件发生率均优于标准剂量氯吡格雷,同时出血风险低于标准剂量替格瑞洛^[23-25]。基于这些研究,低剂量替格瑞洛在欧洲及我国指南中均被推荐用于急性冠脉综合征后 1 年以上患者的治疗。

本研究表明,老年患者服用氯吡格雷或替格瑞洛治疗后血小板反应性存在个体差异,氯吡格雷治疗后血小板高反应性发生率高,替格瑞洛减量服用可降低血小板聚集率,在炎症状态、联用 PPIs 等情况下抗血小板作用更稳定,同时出血较标准剂量替格瑞洛减低。老年患者服用氯吡格雷或替格瑞洛时,应注意监测 ADP-Ag 等相关指标,及时调整药物剂量,减少出血事件的发生。由于本研究规模不大,随访时间相对较短,出血事件例数较少,尚需更大规模、长期随访的研究对 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂在老年人群中出血事件的发生做进一步的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. *New Engl J Med*, 2001, 345(7): 494-502.
- [2] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(19): 2411-2420
- [3] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [4] Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57

- (25):2474-2483.
- [5] Patti G, Pasceri V, Vizzi V, et al. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(7):995-1000.
- [6] Viviani Anselmi C, Briguori C, Roncarati R, et al. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(11):1166-1175.
- [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] 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 PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4):599-605.
- [9] Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[J]. *Am Heart J*, 2005, 149(1):67-73.
- [10] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2001-2015.
- [11] 刘新正, 李晓龙. 血栓弹力图监测抗血小板药物抑制率在老年急性冠脉综合征患者临床治疗中的价值[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(6):425-427.
- [12] Mostowik M, Siniarski A, Gołębiewska-Wiatrak R, et al. Prolonged CRP increase after percutaneous coronary intervention is associated with high thrombin concentrations and low platelet response to clopidogrel in patients with stable angina[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(6):979-985.
- [13] Bernlochner I, Steinhubl S, Braun S, et al. Association between inflammatory biomarkers and platelet aggregation in patients under chronic clopidogrel treatment[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(6):1193-1200.
- [14] Jiang Z, Zhang R, Sun M, et al. Effect of clopidogrel vs ticagrelor on platelet aggregation and inflammation markers after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(12):1606-1612.
- [15] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(8):821-827.
- [16] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin; the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(3):256-260.
- [17] Zvyaga T, Chang SY, Chen C, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(9):1698-1711.
- [18] Zhu Q, Zhong W, Wang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic factors contributing to platelet function recovery after single dose of ticagrelor in healthy subjects[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:209.
- [19] 舒雪梅, 郭涛. 血小板受体作为抗血小板治疗靶点的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1):13-17.
- [20] Nardin M, Verdoia M, Sartori C, et al. Body mass index and platelet reactivity during dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(4):364-370.
- [21] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Storey RF, et al. Platelet reactivity during ticagrelor maintenance therapy: a patient-level data meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(4):530-536.
- [22] 王宁宇, 张凤梅, 徐新禹, 等. 不同剂量替格瑞洛在老年急性心肌梗死病人 PCI 术后抗血小板治疗中的有效性与安全性[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(3):246-249.
- [23] Cesaro A, Tagliatalata V, Gagnano F, et al. Low-dose ticagrelor in patients with high ischemic risk and previous myocardial infarction: A multicenter prospective real-world observational study[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(2):173-180.
- [24] 陈夏欢, 刘梅林, 黄波, 等. 老年冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗服用不同剂量替格瑞洛疗效的研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(11):617-621.
- [25] Chen Q, Zhang Y, Wang Z, et al. Efficacy and safety of low dose ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Postgrad Med J*, 2020, 96(1141):693-702.

(收稿日期:2021-06-16)