

替格瑞洛、阿司匹林、替罗非班联合用于经皮冠状动脉介入治疗术后患者的疗效与安全性观察

刘海江 支继新 盛昌宏 邹方园

摘要 **目的** 观察替格瑞洛、替罗非班、阿司匹林联合用于 PCI 术后患者的疗效与安全性。**方法** 选取符合标准的 200 例患者,将其随机分为替格瑞洛观察组 100 例,氯吡格雷对照组 100 例。所有患者入院均给予阿司匹林负荷剂量 300mg,随后 100mg,1 次/天;观察组给予替格瑞洛负荷剂量 180mg,随后 90mg,2 次/天;对照组给予氯吡格雷负荷剂量 300mg,随后 75mg,1 次/天;所有患者术后均给予替罗非班持续泵入 36h。研究的主要有效终点为三联抗血小板治疗期间的主要不良心血管事件;主要安全性结果为出血、血小板减少、心动过缓与呼吸困难。**结果** 观察期间对照组发生 1 例支架内急性血栓事件,观察组无主要不良心血管事件发生,差异无统计学意义($P>0.05$);两组均无主要及其他主要出血事件发生,次要出血和轻微出血观察组均多于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$);呼吸困难观察组多于对照组,血小板减少事件对照组多于观察组,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与氯吡格雷相比,替格瑞洛与替罗非班、阿司匹林联合用于 PCI 术后患者不增加主要及其他主要出血。

关键词 经皮冠状动脉介入治疗 替格瑞洛 替罗非班

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.032

Clinical Efficacy and Safety of Ticagrelor Combined Aspirin and Tirofiban in Patients Received Percutaneous Coronary Intervention. Liu Haijiang, Zhi Jixin, Sheng Changhong, et al. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of ticagrelor combined aspirin and tirofiban in patients received percutaneous coronary intervention. **Methods** Totally 200 patients who matched to select standard, were randomly divided into ticagrelor observation group and clopidogrel control group, with 100 cases in each group. All enrolled patients received aspirin loading doses 300mg, followed by maintenance doses 100mg once daily. The observation group was given ticagrelor loading doses 180mg, then 90mg twice daily. The control group was administrated clopidogrel loading dosage 300mg, then 75mg, once a day. All patients were treated with tirofiban continuous infusion of 36 hours. The primary efficacy end point are major adverse cardiovascular events during triple antiplatelet therapy. The primary safety variables were bleeding, thrombocytopenia, bradycardia and dyspnea. **Results** The control group had one acute stent thrombosis events during the observation period. No occur major adverse cardiovascular events of observation group were found, and the difference had no statistically significant($P>0.05$). No major bleeding and other major bleeding were found in both groups. Secondary bleeding and slight bleeding were increased in the observation group compared with control group, and the difference had no statistically significant($P>0.05$). The dyspnea in observation group was more than the control group, the thrombocytopenia in control group was more than the observation group, and the difference had no statistically significant($P>0.05$). **Conclusion** Compared with clopidogrel, ticagrelor combined aspirin and tirofiban for PCI patients do not increase the risk of major bleeding and other major bleeding.

Key words Percutaneous coronary intervention; Ticagrelor; Tirofiban

急性冠脉综合征(ACS)的治疗主要包括抗缺血、抗栓和介入治疗,其中抗栓治疗又分为抗凝和抗血小板治疗两个方面。临床中,对于低、中危患者多给予双联抗血小板治疗,对于出血风险低的高危患者则可给予三联抗血小板治疗,氯吡格雷与阿司匹林、替罗

非班三联抗血小板的疗效与安全性已得到了大量临床研究的验证^[1,2]。然而对于血小板高反应性(HPR)患者,氯吡格雷难以获得满意的临床疗效,但是替格瑞洛却有较好的临床疗效。鉴于替格瑞洛进入我国市场时间有限,同时考虑人群差异对药物的影响,我国患者使用替格瑞洛进行三联抗血小板治疗的疗效与安全性仍需大量的临床试验加以验证^[3]。本研究旨在观察我国患者使用替格瑞洛进行三联抗血小板治疗的疗效与安全性,为临床用药提供参考。

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院心血管内科

通讯作者:支继新,副主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:

zhijixin23@163.com

对象与方法

1. 对象:2013 年 10 月 ~ 2014 年 10 月在哈尔滨医科大学附属第四医院接受 PCI 治疗的 ACS 患者,从中选取符合标准的 200 例患者,根据入院先后随机分为观察组 100 例,对照组 100 例。(1)入选标准:①年龄 < 75 周岁;②周内未服用阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等抗血小板药物;③2 周内未服用华法林等抗凝药物;④接受 PCI 治疗;⑤高危或高危病变患者。(2)排除标准:①有阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、替罗非班禁忌证;②有严重的感染或恶性肿瘤;③有严重的血液系统疾病;④1 年内有脑血管病史,1 年内有大手术史;⑤中 - 重度肝脏损害,肾功不全 CKD3 期及以上;⑥血小板高反应性 (HPR) 患者;⑦药物不能控制的高血压 ($\geq 160/100\text{mmHg}$);⑧心功能 III ~ IV 级。

2. 方法:两组患者入院均给予阿司匹林负荷剂量 300mg,随后 100mg,1 次/天,低分子肝素钙 5000U,2 次/天。观察组患者入院给予替格瑞洛负荷剂量 180mg,随后 90mg,2 次/天,对照组患者入院给予氯吡格雷负荷剂量 300mg,随后 75mg,1 次/天。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后给予替罗非班 $10\mu\text{g/kg}$, 3min 内泵入,后以 $0.15\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续泵入 36h。均给予其他常规治疗,消化道出血风险高的患者给予质子泵抑制剂 (PPI)。术前给予便潜血检查,阳性患者排除,服药 24h 后检测血小板聚集功能,不达标者排除,术后复查血常规。

3. 有效终点:(1)主要不良心血管事件 (MACE):包括心源性死亡、非致命性心肌梗死、靶血管再次血运重建。(2)出血事件:按照 PLATO 标准分为:①主要出血 (致命性或颅内出血、血红蛋白下降 $> 50\text{g/L}$ 、输血 4 个单位或以上、需要升压药或手术的低血压、伴心包填塞的心包内出血、低血容量性休克);②其他主要出血 (显著的功能丧失、血红蛋白下降 $30 \sim 50\text{g/L}$ 、输血 2 ~ 3 个单位);③次要出血 (需要药物干预以止血或治疗出血);④轻微出血 (不需要干预的出血)^[4]。(3)血小板计数减少事件:按世界卫生组织 (WHO) 标准分为 I 度 ($75 \sim 99 \times 10^9/\text{L}$), II 度 ($74 \sim 50 \times 10^9/\text{L}$), III 度 ($49 \sim 25 \times 10^9/\text{L}$), IV 度 $< 25 \times 10^9/\text{L}$ 。(4)其他不良事件:新发或原有基础上加重的心动过缓,排除心力衰竭因素的呼吸困难。

4. 统计学方法:所有数据应用统计软件 SPSS 19.0 分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以百分比 (%) 表示,计量资料组间比较采用

独立样本 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者基本资料包括一般情况、危险因素、临床资料、诊断、用药、病变血管之间差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 基线资料对照表 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	实验组 ($n=100$)	对照组 ($n=100$)	P
性别	男 61 (61.00)	男 54 (54.00)	0.317
年龄	58.00 ± 9.24	58.00 ± 8.82	0.992
高血压	55 (55.00)	50 (50.00)	0.479
糖尿病	27 (27.00)	24 (24.00)	0.626
吸烟史	50 (50.00)	45 (45.00)	0.479
血脂异常	34 (34.00)	38 (38.00)	0.556
cTnI 阳性	70 (70.00)	61 (61.00)	0.181
LEVF (%)	52.3 ± 7.13	54.15 ± 6.39	0.137
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	218.37 ± 54.68	214.78 ± 50.20	0.709
APTT (s)	26.29 ± 4.20	26.23 ± 3.38	0.922
FIB (g/L)	2.94 ± 0.85	2.99 ± 1.22	0.784
D - 二聚体 ($\mu\text{g/ml}$)	0.43 ± 0.64	0.53 ± 0.57	0.410
UA	30 (30.00)	39 (39.00)	0.181
NSTEMI	20 (20.00)	21 (21.00)	0.861
STEMI	50 (50.00)	40 (40.00)	0.155
钙通道阻滞剂	35 (35.00)	38 (38.00)	0.659
ACEI/ARB	32 (32.00)	25 (25.00)	0.273
β 受体拮抗剂	54 (54.00)	61 (61.00)	0.317
质子泵抑制剂	51 (51.00)	43 (43.00)	0.257
左主干	5 (5.00)	3 (3.00)	0.718
长病变	48 (48.00)	51 (51.00)	0.671
分叉病变	35 (35.00)	27 (27.00)	0.221
多支病变	70 (70.00)	81 (81.00)	0.071

cTnI. 肌钙蛋白 I; LEVF. 左心室射血分数; PLT. 血小板计数; APTT. 活化部分凝血活酶时间; FIB. 纤维蛋白原; UA. 不稳定型心绞痛; NSTEMI. 非 ST 段抬高型心肌梗死; STEMI. ST 段抬高型心肌梗死

两组不良事件见表 2,两组患者住院期间均无死亡。观察组无 MACE 发生,对照组术后出现 1 例急性支架内血栓事件,差异无统计学意义 ($P = 1.000$);两组均无主要及其他主要出血发生;观察组次要出血发生 9 例,其中便潜血阳性 5 例,鼻出血 1 例,眼底出血 2 例,咳血 1 例,对照组次要出血发生 7 例,其中便潜血阳性 4 例,鼻出血 2 例,眼底出血 1 例,差异无统计学意义 ($P = 0.602$);轻微出血实验组 8 例,对照组 5 例,多见于牙龈出血、注射部位渗血,差异无统计学意义 ($P = 0.390$),总出血事件观察组 17%,对照组 12%,差异无统计学意义 ($P = 0.315$);呼吸困难观察组 5 例,对照组 3 例;血小板计数减少观察组 1 例,对照组 2 例,均为 I 度,差异均无统计学意义;治疗期间

未观察到符合定义的心动过缓。

表 2 不良事件统计 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	实验组	对照组	P
血栓事件	0	1 (1.67)	1.000
次要出血	9 (9.00)	7 (7.00)	0.602
轻微出血	8 (8.00)	5 (5.00)	0.390
合计出血	17 (17.00)	12 (12.00)	0.315
呼吸困难	5 (5.00)	2 (2.00)	0.442
血小板计数减少	1 (1.00)	2 (2.00)	1.000

讨 论

PCI 是冠心病的重要治疗方法,可以明显改善患者预后和降低病死率。随着介入技术的不断发展和药物洗脱支架的出现,支架内血栓发生率已大大降低,目前的研究认为急性期支架内血栓发生率为 0.5% ~ 2.5%^[5-7]。虽然支架内血栓发生率较低,但其造成的严重后果会危及生命。冠脉复杂病变、支架贴壁不良、术中内皮损伤、无复流、慢血流等均是支架内血栓形成的高危因素,三联抗血小板治疗可以明显降低高危患者 MACE 的发生率,虽然三联抗血小板也相对增加了出血风险,但总体来看仍是利大于弊。

目前我国临床上使用的二磷酸腺苷 (ADP) P2Y₁₂ 受体拮抗剂有氯吡格雷和替格瑞洛。氯吡格雷在人体内起效需经过肝脏细胞色素 P450 的代谢,因受肝脏 CYP 基因多态性影响,约 20% ~ 40% 患者存在 (HPR)^[8]。对于 HPR 患者,氯吡格雷的血小板聚集抑制作用者明显减弱,无法获得满意的临床疗效,增加了支架内血栓的风险。与氯吡格雷相比,替格瑞洛无需代谢激活直接作用于 P2Y₁₂ 受体,起效更快、作用更强。ONSET/OFFSET 研究显示服用替格瑞洛负荷剂量后 0.5、2h,血小板聚集抑制率 (IPA) 显著高于氯吡格雷负荷剂量,且 IPA 在 2 ~ 8h 均维持在较高的水平,更为重要的是对 HPR 患者替格瑞洛同样有良好的临床疗效^[9,10]。研究证实替格瑞洛是唯一可在阿司匹林基础上降低患者病死率的药物^[11,12]。替格瑞洛在三联抗血小板治疗方面尚无明确的定论,虽然 PLATO 研究指出替格瑞洛在与 GP II b/III a 受体拮抗剂联合用药的短期治疗中未观察到有临床意义的不良作用出现^[13]。但是入组的患者中中国大陆患者比例很小,仅占 2.23%。所以替格瑞洛用于我国患者三联抗血小板治疗的疗效与安全性仍需验证。

本研究中两组均无主要及其他主要出血,次要出

血观察组多于对照组 ($P = 0.602$),次要出血的 16 例患者在减量或停用替罗非班后,出血均得以控制。观察组轻微出血多于对照组 ($P = 0.390$),两组轻微出血中最多见的是牙龈出血,占 69.2%,观察期间两组出血均自行缓解,未出现出血加重的情况。就总出血事件来说,观察组明显多于对照组 ($P = 0.315$),这跟替格瑞洛具有更强的血小板聚集抑制作用有关,但出血均为次要出血和轻微出血,对治疗安全无明显影响,表明替格瑞洛在与阿司匹林、替罗非班联合使用时相对安全,不增加主要及其他主要出血事件。3 例眼底出血患者均为糖尿病史多年,长期高血糖造成微血管病变,相对于正常患者来说这类患者更易出血,这提示对于糖尿病患者给予强效抗血小板治疗时应更加充分的衡量出血风险与临床获益。

观察组在呼吸困难方面多于对照组,两组差异虽无统计学意义 ($P = 0.442$),但仍有一定的临床参考价值。研究中多为轻微呼吸困难,在未进行临床干预情况下,患者呼吸困难症状多在 3 ~ 5 天内自行缓解,但替格瑞洛组有 1 例慢性阻塞性肺疾病患者因较重的呼吸困难而换用氯吡格雷。PLATO 研究显示,哮喘或慢性阻塞性肺疾病患者服用替格瑞洛发生非严重呼吸困难和严重呼吸困难的风险加大^[13,14]。血小板计数减少观察组少于对照组,均为 I 度 ($P = 1.000$),替格瑞洛与血小板的结合是可逆的,极少引起血小板计数减少,而氯吡格雷与血小板的结合是不可逆的,严重血小板计数减少发生率可达 0.2%,在与阿司匹林、替罗非班联用时可产生协同作用,增加血小板计数减少发生率^[15]。

综上所述,替格瑞洛在与阿司匹林、替罗非班三联抗血小板治疗中,不增加主要及其他主要出血风险,考虑替格瑞洛在降低 MACE 方面的优势,建议出血风险低的高危患者首选替格瑞洛抗血小板治疗。由于本研究为单中心、小样本研究,同时观察时间短,所以对于替格瑞洛与阿司匹林、替罗非班联合抗血小板治疗的疗效和安全性仍需更多中心、大样本临床试验研究来进一步验证。

参考文献

- 1 替罗非班治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病专家共识组. 替罗非班在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5): 434 - 439
- 2 Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. platelet glycoprotein iiib/iiia inhibitors in acute coronary syndromes; a meta - analysis of all major randomised clinical trials[J]. Lancet, 2002, 359(9302): 189 - 198

(下转第 138 页)

0.5cm 组声速平均为 $1528.79 \pm 22.38\text{m/s}$, 深度 > 0.5cm 组声速平均为 $1515.74 \pm 18.42\text{m/s}$ 。表明肿物深度越大, 声速值越小。理论上超声信号会随着深度增加而衰减。而在恶性组中, 肿物的深度对声速值无影响, 可能原因是样本量太少, 需进一步研究证实。

在良性组中, 本研究应用声速匹配技术诊断乳腺肿物的良恶性, 恶性组误诊 3 个, 良性组误诊 5 个。分析原因如下: ①有的恶性肿物相对较小, 且形态不规则。本研究取样框统一选择最小 $0.96\text{cm} \times 0.96\text{cm}$, 并且为规则的矩形。故测量时会不可避免的把周围的正常组织包入其中造成声速匹配值偏小; ②某些特殊类型的乳腺癌, 硬度增高并不明显如黏液癌质地较软, 有些乳腺癌在发生、发展过程中肿物内可出现液化坏死而造成声速匹配值偏低; ③某些病程较长的良性肿物如乳腺纤维瘤因时间较长易发生变性、钙化沉积而导致声速偏高, 因此乳腺良恶性肿物声速存在一定重叠现象。不过各种检查技术各有自己的优势, 在乳腺肿物的诊断中因将新技术与常规二维及多普勒图像联合应用这样才能更有效地提高诊断准确率。

综上所述, 声速匹配技术作为定量分析的一种新技术, 对乳腺肿物良恶性的诊断价值较高。乳腺恶性

肿物声速值较良性肿物大。乳腺肿物的深度对肿物声速值有影响。

参考文献

- 1 张敏璐, 黄哲宙, 郑莹. 中国 2008 年女性乳腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1049 - 1051
- 2 Boozar B, Potthoff A, Mederacke I, *et al.* Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology[J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(11): 1581 - 1588
- 3 董常峰, 刘映霞, 李汉英, 等. 声速匹配与声触诊组织量化技术对比评价肝纤维化及早期肝硬化的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(7): 619 - 622
- 4 张树桐. 影像病理诊断基础与技巧[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 479 - 482
- 5 欧冰, 罗葆明, 杨海云, 等. 声速测算技术与 BI - RADS 相结合对乳腺肿物诊断价值的初探[J]. 中山大学学报, 2013, 35(2): 619 - 622
- 6 Napolitano D, Chou CH, McLaughlin G, *et al.* Sound speed correction in ultrasound imaging[J]. Ultrasonics, 2006, 44: e43 - e46
- 7 于晶, 崔可费, 付超, 等. 声速匹配技术联合常规超声在乳腺结节定性诊断中的价值[J]. 河南医学研究, 2015, 24(3): 39 - 41

(收稿日期: 2015 - 07 - 03)

(修回日期: 2015 - 07 - 30)

(上接第 126 页)

- 3 沈彤, 冯明亮, 印彪, 等. 汉族人群人类血小板抗原 - 1 系统 a/b/x 等位基因多态性调查[J]. 临床血液学杂志: 输血与检验版, 2010, 23(3): 321 - 323
- 4 James S, Akerblom A, Cannon CP, *et al.* comparison of ticagrelor, the first reversible oral p2y(12) 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
- 5 Tsimikas S. Drug - eluting stents and late adverse clinical outcomes lessons learned, lessons awaited[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(10): 2112 - 2115
- 6 Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, *et al.* frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2011, 123(16): 1745 - 1756
- 7 Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, *et al.* Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long - term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus - eluting stents: observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART) [J]. Circulation, 2010, 122(1): 52 - 61
- 8 中华医学会心血管病学分会. 2014 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[J]. 临床荟萃, 2015, 4: 366 - 366
- 9 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

- 10 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
- 11 Pais P. p2y12 inhibitors in acute coronary syndromes: which and when? [J]. Natl Med J India, 2013, 26(2): 84 - 90
- 12 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, *et al.* 2013 accf/aha guideline for the management of st - elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 78 - 140
- 13 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
- 14 Storey RF, Bliden KP, Patil SB, *et al.* incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the onset/offset study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(3): 185 - 193
- 15 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]. N Engl J Med, 2001, 345(7): 494 - 502

(收稿日期: 2015 - 05 - 14)

(修回日期: 2015 - 05 - 23)