

对氯吡格雷低反应的 STEMI 患者应用替格瑞洛后 ADP 诱导的血小板抑制率的变化

陈立伟, 韩 凌, 骆景光, 高 亢, 杨 明
(首都医科大学附属复兴医院心内科, 北京 100038)

摘要: **目的** 探讨对氯吡格雷低反应的急性 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者应用替格瑞洛后腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 诱导的血小板抑制率的变化。**方法** 连续入选 2013 年 2 月至 2014 年 3 月在复兴医院心脏中心住院, 诊断为 STEMI 同时存在对氯吡格雷低反应性的 18 岁~80 岁的患者共 38 例。将患者(在 SAS 软件下)随机分为替格瑞洛治疗组和常规治疗组。两组均于 1 周后复查 ADP 诱导的血小板抑制率。比较两组 ADP 诱导的血小板抑制率和 ADP 达标率。**结果** 与常规治疗组相比, 替格瑞洛组 ADP 诱导的血小板抑制率明显升高, 差异有统计学意义 (78.32%±12.95% vs. 31.89%±11.28%, $t=11.779$, $P<0.001$)。替格瑞洛组较常规治疗组 ADP 达标率明显提高, 差异有统计学意义 [89.5%(12/19) vs. 10.5%(2/19), $\chi^2=23.684$, $P<0.001$]。**结论** 对氯吡格雷低反应的 STEMI 患者应用替格瑞洛后 ADP 诱导的血小板抑制率明显升高。

关键词: 心肌梗死; 血小板聚集率; 腺苷二磷酸; 氯吡格雷低反应

中图分类号: R542.2*2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-9688(2015)02-0149-03

Change in platelet inhibition rate induced by ADP in STEMI patients with low response to clopidogrel after taking ticagrelor

CHEN Li-wei, HAN Ling, LUO Jing-guang, GAO Kang, YANG Ming

(Department of Cardiology, Fuxing Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: Objectives To investigate the change in platelet inhibition rate induced by adenosine diphosphate (ADP) in ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients with low response to clopidogrel after taking ticagrelor.

Methods We continuously selected 38 STEMI patients with low response to clopidogrel hydrogen sulfate aged from 18 to 80 years old in the Heart Center of Fuxing Hospital from February 2013 to March 2014. All the patients were randomly divided into ticagrelor treatment group and routine group. Platelet inhibition rate induced by ADP of the two groups were counterchecked in one week. Platelet inhibition rate induced by ADP and control rate of ADP between the two groups were compared.

Results Compared with routine group, platelet inhibition rate induced by ADP in ticagrelor group increased significantly (78.32%±12.95% vs. 31.89%±11.28%, $t=11.779$, $P<0.001$). Control rate of ADP in ticagrelor group obviously improved [89.5%(12/19) vs. 10.5%(2/19), $\chi^2=23.684$, $P<0.001$]. **Conclusions** Platelet inhibition rate induced by ADP in STEMI patients with low response to clopidogrel significantly increases after taking ticagrelor.

Key words: myocardial infarction; platelet aggregation rate; adenosine diphosphate; low response to clopidogrel

据世界卫生组织最新报道, 缺血性心脏疾病死亡是全球死亡的主要原因之一^[1]。目前, 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 已成为威胁人类健康的疾病, 其中急性 ST 段抬高性心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 的病死率尤为突出。血小板的活化、黏附、聚集、血栓形成是冠状动脉闭塞的中心病理环节^[2]。而支

架植入术后如何有效预防支架内血栓形成及预防其他血管内血栓形成有重要意义, 目前国内、外指南均推荐对 STEMI 患者应用双联抗血小板治疗 (I, A)^[3]。然而研究显示, 约 1/3 患者使用氯吡格雷后血小板抑制作用不达标^[4], 并与不良预后直接相关^[5]。因此, STEMI 患者有效抗血小板治疗亟待解决。2009 年, PLATO 研究结果陆续公布, 一种新型的口服 P2Y12 受体替格瑞洛进入人们的视野^[6]。替格瑞洛为非前体药物, 可直接作用于 P2Y12 受体, 不但可以快速且强效地抑制腺苷二磷酸

作者简介: 陈立伟 (1975-), 男, 副主任医师, 研究方向为心血管内科诊治。

(adenosine diphosphate, ADP) 诱导的血小板聚集, 而且有效性不受 CYP2C19 基因多态性的影响^[7]。本研究旨在探讨应用氯吡格雷的 STEMI 患者中 ADP 诱导的血小板抑制率不达标患者改用替格瑞洛后对血小板抑制率的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

连续入选 2013 年 2 月至 2014 年 3 月在复兴医院心脏中心住院, 诊断为 STEMI 且年龄在 18~80 岁, 均行急诊介入治疗, 同时存在对氯吡格雷低反应的患者 38 例。STEMI 诊断标准参照 2012 欧洲心脏病学会(ESC)STEMI 定义^[3]。

入选标准: 将 ADP 诱导的血小板抑制率 < 50% 或者 ADP 诱导的血小板聚集率 $\geq 50\%$ 定义为氯吡格雷低反应患者^[8,9]。所有患者均意愿参加试验且接受随访, 同时必须签署经伦理委员会批准的知情同意书。

排除标准: 肿瘤患者或多脏器功能衰竭患者, 预期寿命小于 1 年; 既往有出血病史; 目前正服用华法林抗凝治疗; 正在服用非甾体类抗炎药; 血小板计数 $< 80 \times 10^9/L$ 或 $> 450 \times 10^9/L$; 血液系统疾病; 慢性肾脏病 3 期或以上; 严重窦性心动过缓 (心率 < 50 次/min) 或有呼吸困难症状者。

1.2 研究方法

符合入选标准的入组患者, 在患者入院 12 h 内完成各项基线资料录入。血小板高反应性的急性冠脉事件全球注册(GRACE)STEMI 患者在 SAS 软件下产生随机分组方案, 随机分为替格瑞洛治疗组和常规治疗组。所有患者均予规范拜阿司匹林及其他常规治疗方案。(1) 替格瑞洛治疗组: 在 ASA 基础上, 停用氯吡格雷, 予以替格瑞洛 180 mg 负荷量后, 再以 90 mg 每日 2 次口服。(2) 常规治疗组: 调整氯吡格雷至 150 mg 每日 1 次口服。两组均于 1 周后复查 ADP 诱导的血小板抑制率。我院应用血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG) (美国 Haemoscope 公司, TEG 5000 型), 测定 ADP 诱导的血小板抑制率, ADP 诱导的血小板抑制率 < 50% 为氯吡格雷低反应患者。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计分析软件建立数据库和进行数据录入及统计分析。连续性变量进行正态性检验, 正态分布的计量资料及经对数转换后为正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 选择独立样本 *t* 检验。对于非正态分布变量, 以中位数(下四分位数, 上四分位数) $[M(Q_L \sim Q_U)]$ 表示, 选择非参数检验。计数资料采用率或百分数表示, 采用 Pearson χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

共 38 例符合标准的 STEMI 患者入选。两组患者基线 ADP 诱导的血小板抑制率、年龄、体质指数、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、入院时收缩压、心率、肌酐比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1 和表 2。

表 1 两组计数基线资料比较 [n=19, n(%)]

组别	男性	高血压病史	糖尿病史	高脂血症史
替格瑞洛组	11(57.9)	12(63.2)	8(42.1)	12(63.2)
氯吡格雷组	13(68.4)	12(63.2)	7(36.8)	11(57.9)

2.2 两组治疗 1 周后 ADP 诱导的血小板抑制率比较

两组患者分别于应用替格瑞洛及氯吡格雷后 1 周后监测 ADP 诱导的血小板抑制率。与常规治疗组相比, 替格瑞洛组 ADP 诱导的血小板抑制率明显升高, 差异有统计学意义 ($78.32\% \pm 12.95\%$ vs. $31.89\% \pm 11.28\%$, $t=11.779$, $P < 0.001$)。

2.3 两组 ADP 诱导的血小板抑制率达标情况比较

替格瑞洛组 17 例 ADP 抑制率达标, 氯吡格雷组仅 2 例 ADP 抑制率达标。替格瑞洛组较常规治疗组 ADP 诱导的血小板抑制率达标比率明显提高, 差异有统计学意义 [$89.5\% (12/19)$ vs. $10.5\% (2/19)$, $\chi^2=23.684$, $P < 0.001$]。

3 讨论

基于 ACS 患者的病理生理基础, 联合阿司匹林及 P2Y₁₂ 受体拮抗剂氯吡格雷的抗血小板治疗

表 2 两组正态分布计量基线资料比较

[n=19, $\bar{x} \pm s$]

组别	年龄/岁	体质指数/ $kg \cdot m^{-2}$	入院时收缩压/mm Hg	心率/次 $\cdot min^{-1}$	肌酐/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	ADP 抑制率/%
替格瑞洛组	64.7 \pm 15.7	139.2 \pm 16.9	138.2 \pm 18.7	64.7 \pm 13.5	84.6 \pm 13.7	29.6 \pm 9.3
氯吡格雷组	65.1 \pm 13.4	141.5 \pm 16.3	139.7 \pm 17.8	65.6 \pm 14.7	85.2 \pm 14.8	30.1 \pm 9.2

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

是 ACS 患者治疗的基石,并可取得良好的效果。临床研究已证实增加拜阿司匹林剂量对改善 ACS 患者预后无明显作用,对 ACS 患者抗血小板治疗的改进方案主要针对提高 ADP 诱导的血小板抑制率。

然而研究显示,约 1/3 患者使用氯吡格雷后血小板抑制作用不达标,并与不良预后直接相关^[4,10,11]。目前,氯吡格雷为临床应用最为广泛的噻吩吡啶类抗血小板聚集药物,只有 15%经肝脏代谢为活性产物,后者与血小板表面 ADP 受体 P2Y₁₂ 受体结合,抑制 ADP 受体依赖的血小板膜糖蛋白 II b/III a 复合物形成,最终起到抗血小板聚集的作用。但由于氯吡格雷的特殊药代动力学作用,患者服药后其药理学的发挥作用受到如基因、药物吸收及代谢等多重因素的影响,氯吡格雷低反应患者的发生率为 5%~44%不等^[12-14]。因此,有效改善对氯吡格雷的低反应性意义重大。

替格瑞洛作为一种新型的口服、可逆、直接作用的 ADP 受体 P2Y₁₂ 拮抗剂,PLATO 研究中,其比氯吡格雷能更显著降低血管因素导致的病死率、心肌梗死及卒中发生率,且不增加总的严重出血发生率,这一研究奠定了替格瑞洛在 ACS 患者双联抗血小板治疗新策略中的地位。而 RESPOND 研究结果证实对于稳定性冠心病患者,替格瑞洛能够比高剂量氯吡格雷实现更强的血小板抑制,同时降低发生缺血事件的风险^[15]。

目前,尚缺乏对 STEMI 患者个体化抗血小板治疗的系统研究,有研究显示高剂量氯吡格雷可有效改善患者对氯吡格雷的反应性,并减少主要心血管事件的发生^[15],但近几年几项大型随机临床对照试验没有发现类似结果^[17,18]。单中心的 RECLOSE 研究为第一项评估 ACS 患者根据血小板反应性调整抗血小板药物能否改善预后的研究,其结果显示氯吡格雷 150~300 mg 维持量的患者对改善氯吡格雷的低反应性及减少不良预后意义有限,这些均与本研究结果一致。

本研究对应用氯吡格雷 ADP 诱导的血小板抑制率不达标的 STEMI 患者进行研究,分别给予替换替格瑞洛及氯吡格雷增加剂量进行干预,研究结果显示替换替格瑞洛组 ADP 诱导的血小板抑制率明显升高,ADP 诱导的抑制达标率较增加氯吡格雷剂量组明显提高,这些与既往研究结果一致^[15]。

本研究局限性:所有患者均拜阿司匹林终身

服用,氯吡格雷或替格瑞洛要求至少应用至术后 1 年;仅针对应用替格瑞洛后短期 ADP 抑制率这一替代终点进行研究,尚未对心血管终点事件及不良事件进行观察。因此,尽管本研究显示应用替格瑞洛使 ADP 抑制率明显升高,但仍有待进行更大样本量及长期随访的研究,进一步探讨替格瑞洛对 STEMI 患者预后的影响。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Top ten causes of death. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: [Http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf). Accessed December 12, 2012.
- [2] 赵水平,胡大一. 心血管病诊疗指南解读[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:81-89.
- [3] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), STEG P G, JAMES S K, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33(2): 2569-2619.
- [4] GURBEL P A, BLIDEN K P, HIATT B L, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. Circulation, 2003, 107(23): 2908-2913.
- [5] DUPONT A G, GABRIEL D A, COHEN M G. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome[J]. Thromb Res, 2009, 124(1): 6-13.
- [6] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [7] LOMBO B, DIEZ J G. Ticagrelor: the evidence for its clinical potential as an oral antiplatelet treatment for the reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndromes[J]. Core Evid, 2011, 6(1): 31-42.
- [8] GURBEL P A, BLIDEN K P, 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.
- [9] GEISLER T, LANGER H, WYDYMUS M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation[J]. Eur heart J, 2006, 27(20): 2420-2425.
- [10] LEV E I, PATEL R T, MARESH K J. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 27-33.
- [11] 梁茜,杨希立,张健瑜,等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷治疗后心血管事件发生关系的研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23): 3883-3884.

(下转第 175 页)