

替格瑞洛和氯吡格雷治疗伴缺血性脑梗死史急性冠脉综合征的疗效比较

张颖, 汪蔚青*, 杨伟

上海市普陀区中心医院 上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062

摘要: **目的** 对比伴缺血性脑梗死史急性冠脉综合征患者应用替格瑞洛片和硫酸氢氯吡格雷片的临床疗效和安全性。**方法** 选取2014年5月—2015年3月在上海市普陀区中心医院住院治疗的伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征患者66例, 随机分为对照组(31例)和治疗组(35例)。所有患者给予常规治疗, 未行经皮冠脉介入(PCI)治疗。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片300 mg 负荷剂量, 维持剂量75 mg, 1次/d。治疗组口服替格瑞洛片180 mg 负荷剂量, 维持剂量90 mg, 2次/d。两组均连续治疗30 d。观察两组的临床疗效, 比较两组给药后7、30 d的主要心脑血管不良事件(MACCE)发生率、出血事件发生率和不良反应发生率, 并检测患者血清白细胞介素6(IL-6)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为90.3%、97.1%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、30 d后, 两组MACCE发生率、出血事件发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 不良反应发生率的差异无统计学意义。治疗7、30 d后, 两组IL-6、hs-CRP水平较治疗前显著下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 替格瑞洛片治疗伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征具有较好的临床疗效, 能显著降低MACCE发生率, 抑制炎症因子水平, 其效果优于硫酸氢氯吡格雷片, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 替格瑞洛片; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性冠脉综合征; 缺血性脑梗死; 白细胞介素6; 高敏C反应蛋白

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)04-0449-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.010

Clinical comparative study of ticagrelor and clopidogrel in treatment of acute coronary syndrome with a history of ischemic stroke

ZHANG Ying, WANG Wei-qing, YANG Wei

Shanghai Putuo District Central Hospital, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical curative and safety of Ticagrelor Tablets and Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets in treatment of acute coronary syndrome with a history of ischemic stroke. **Methods** Patients (66 cases) with acute coronary syndrome with a history of ischemic stroke in Shanghai Putuo District Central Hospital from May 2014 to March 2015 were randomly divided into control (31 cases) and treatment (35 cases) groups. All patients were given the conventional treatment without PCI treatment. Patients in the control group were *po* administrated with Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets at loading dose of 300 mg, then with maintenance dose 75 mg, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Ticagrelor Tablets, at loading dose of 180 mg, then with maintenance dose 90 mg, twice daily. The patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the efficacy was evaluated. The cardiovascular adverse events (MACCE), incidence of bleeding events, and adverse drug reactions were compared, and levels of IL-6 and hs-CRP were determined at 7 and 30 d. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 90.3% and 97.1%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 30 d, there were significant difference in MACCE and incidence of bleeding events between two groups ($P < 0.05$), but there were no significant difference in adverse drug reactions between two groups. After treatment for 7 and 30 d, the levels of IL-6 and

收稿日期: 2016-03-22

基金项目: 上海市普陀区卫生系统自主创新科研资助项目(2012PTKW005)

作者简介: 张颖(1980—), 女, 主治医师, 硕士, 从事心内科临床工作, 擅长冠心病、心衰、高血压病、缓慢性心律失常等心内科常见病多发病的诊治。Tel: 13916455624 E-mail: zhangyingshpt@sina.com

*通信作者 汪蔚青(1967—), 女, 主任医师, 硕士, 从事心内科临床工作, 擅长心内科危重疑难病人及心衰、高血压病人的诊治, 尤其对急性冠脉综合征的介入治疗有丰富的经验。Tel: 13501875360 E-mail: wangweiqing67@yeah.net

hs-CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Ticagrelor Tablets has clinical curative effect in treatment of acute coronary syndrome with a history of ischemic stroke, can significantly reduce the incidence of MACCE, prohibit the levels of inflammatory cytokines, which be superior to Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets and has a certain clinical application value.

Key words: Ticagrelor Tablets; Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets; ischemic stroke; acute coronary syndrome; IL-6; hs-CRP

随着当前人们饮食结构和生活方式的改变,冠心病成为群体高发疾病,急性冠脉综合征是诱导冠心病患者死亡的主要病因,严重威胁人类健康^[1]。值得注意的是,既往患有缺血性脑梗死史的冠心病患者逐年增加,该人群可能会影响急性冠脉综合征的治疗策略选择,因此评估伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征患者用药策略显得十分重要^[2]。急性冠脉综合征的病理生理机制是斑块破裂后诱发形成急性血栓,血小板活化在此过程中具有重要作用^[1]。因此抗血栓药物的使用在治疗急性冠脉综合征中是最常用的药物治疗手段,如以氯吡格雷和阿司匹林为代表的抗血小板治疗。而在氯吡格雷的临床应用中,发现其起效缓慢、作用强度较弱、个体疗效差异大、出血风险较高。以上缺点促使研究者们探索新型抗血栓药物。研究显示,替格瑞洛作为一种新型的血小板聚集抑制剂,能有效地降低心血管事件的发生^[3-4],同时弥补氯吡格雷的作用缺点。此外炎症因子在急性冠脉综合征发病过程中发挥重要作用,抑制体内炎症反应有助于控制病情发展^[5]。本研究旨在探讨替格瑞洛对伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征患者的临床疗效以及对体内炎症的影响,为其临床应用提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月—2015 年 3 月在上海市普陀区中心医院住院治疗的伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征患者 66 例。其中男 36 例,女 30 例,年龄 45~72 岁,平均年龄 (52.8 ± 7.2) 岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

入选标准:依据指南明确诊断为急性冠脉综合征,近期末接受冠脉支架植入或冠脉搭桥治疗。

排除标准:具有使用氯吡格雷和替格瑞洛等抗凝药禁忌证;具有血液病、出血性疾病或有出血倾向者;妊娠期和哺乳期妇女;近期接受经皮冠脉介入 (PCI) 或冠状动脉搭桥手术的患者;伴有严重肝肾功能不全者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者按照随机分为对照组 (31 例) 和治疗组 (35 例)。其中对照组中男 17 例,女 14 例,平均年龄 (56.1 ± 5.4) 岁,合并症中糖尿病 5 例,高血压 12 例。治疗组中男 19 例,女 16 例,平均年龄 (53.8 ± 7.0) 岁,合并症中糖尿病 7 例,高血压 16 例。两组患者的性别、年龄和合并症差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者依据患者病征给予调脂、抗凝、口服阿司匹林 (300 mg) 等常规治疗,未行 PCI 治疗。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片 (深圳信立泰药业股份有限公司,规格 25 mg/片,产品批号 FF20131207) 300 mg 负荷剂量,维持剂量 75 mg,1 次/d。治疗组口服替格瑞洛片 (阿斯利康制药有限公司分包装,规格 90 mg/片,产品批号 TOGT) 180 mg 负荷剂量,维持剂量 90 mg,2 次/d。两组均连续治疗 30 d。

1.3 临床疗效判定标准^[3]

显效:急性冠脉综合征临床症状大部分消失,心电图正常,治疗期间心绞痛发作次数减少大于 80%。有效:急性冠脉综合征临床症状部分消失,心电图有改善,心绞痛发作次数减少 50%~80%。无效:临床症状无改善或改善不明显。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

比较两组给药后 7、30 d 的主要心脑血管不良事件 (MACCE) 发生率,包括心血管性死亡、再发心肌梗死、脑梗死等。

比较两组患者出血事件发生率,包括消化道出血、牙龈出血和皮肤瘀点。

抽取全血 1 mL,离心后取上清液,采用夹心法酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定白细胞介素 6 (IL-6) 水平。IL-6 ELISA 试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供。

抗凝管抽取清晨空腹血 2 mL,采用速率散射比浊法检测血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。Nephstar 特定蛋白分析仪及配套试剂均由深圳市国

赛生物技术有限公司提供。

1.5 不良反应

观察两组患者挫伤、皮疹、胃肠道症状、呼吸困难等药物不良反应的发生率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析。两组计量资料采用 t 检测, 计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 10 例, 总有效率为 90.3%; 治疗组显效 27 例, 有效 7 例, 总有

效率为 97.1%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 MACCE 发生率比较

治疗 7、30 d 后, 两组 MACCE 发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者出血事件发生率比较

治疗 7、30 d 后, 两组出血事件发生率比较差异无统计学意义, 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗 7、30 d 后, 两组不良反应发生率的差异均无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	31	18	10	3	90.3
治疗	35	27	7	1	97.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 MACCE 发生率的比较

Table 2 Comparison on MACCE rates between two groups

组别	n/例	观察时间	心血管性死亡/例	再发心肌梗死/例	脑梗死/例	MACCE发生率/%
对照	31	治疗7 d	0	1	1	6.4
		治疗30 d	0	3	2	16.1
治疗	35	治疗7 d	0	1	0	2.9*
		治疗30 d	0	2	1	8.6*

与对照组同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 3 两组患者出血事件发生率的比较

Table 3 Comparison on bleeding events between two groups

组别	n/例	观察时间	消化道出血/例	牙龈出血/例	皮肤瘀点/例	出血事件发生率/%
对照	31	治疗7 d	0	1	2	9.7
		治疗30 d	1	2	1	12.9
治疗	35	治疗7 d	0	2	1	8.6
		治疗30 d	0	2	2	11.4

表 4 两组患者不良反应发生率的比较

Table 4 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	观察时间	挫伤/例	皮疹/例	胃肠道症状/例	呼吸困难/例	不良反应发生率/%
对照	31	治疗7 d	0	1	2	0	9.7
		治疗30 d	1	2	1	1	16.1
治疗	35	治疗7 d	0	2	2	0	11.4
		治疗30 d	1	2	2	0	14.3

与对照组同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group in the same period

2.5 两组患者炎症因子水平比较

治疗前两组患者血液中 IL-6、hs-CRP 水平差异无统计学意义。治疗 7、30 d 后, 两组 IL-6、hs-CRP 水平较治疗前显著下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者炎症因子水平比较

Table 5 Comparison on inflammatory factor levels between two groups

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	31	治疗 0 d	12.85 ± 1.25	31.14 ± 6.41
		治疗 7 d	9.68 ± 2.39*	25.14 ± 6.41*
		治疗 30 d	7.96 ± 0.89*	21.58 ± 5.69*
治疗	35	治疗 0 d	12.05 ± 1.14	30.52 ± 5.91
		治疗 7 d	8.25 ± 1.41*▲	21.52 ± 6.02*▲
		治疗 30 d	4.02 ± 0.83*▲	16.74 ± 6.52*▲

与同组治疗 0 d 比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment in the same period

3 讨论

急性冠脉综合征病理生理机制主要表现在血小板聚集和黏附, 诱发形成血栓, 从而导致冠状动脉部分或完全闭塞^[1], 由此引发的严重不良心血管事件呈逐年增加的趋势。此外, 近些年既往患有缺血性脑梗死史的冠心病患者人数显著增加, 此类人群可能会影响急性冠脉综合征的治疗策略选择, 因此评估伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征患者用药策略显得十分重要^[2]。

应用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板的有效性和安全性已得到临床证实。然而氯吡格雷存在起效不够迅速、血小板聚集抑制达标不一致、停药后血小板功能恢复时间较长等局限性。近年来有研究显示长期使用氯吡格雷会增加血栓再形成风险, 同时关于长期应用氯吡格雷后患者血小板活性下降、功能受损的研究报道日益增多。目前临床推荐氯吡格雷的使用周期仅为 12 个月^[3]。氯吡格雷的以上缺点极大地限制了其临床应用, 促使研究者们开发新的抗栓药物。

替格瑞洛通过选择性地、可逆地抑制血小板表面 P2Y₁₂ 受体, 从而抑制血凝块的形成。其抗血栓的活性与氯吡格雷比较具有以下特点: 首先替格瑞

洛起效迅速: 替格瑞洛自身即为活性物质, 不需经肝脏转化为活性代谢产物, 因此起效与氯吡格雷相比更为迅速^[6]。而氯吡格雷本身为无活性状态, 需要通过肝脏转化方能起效。相关研究显示当替格瑞洛负荷剂量应用为 180 mg, 氯吡格雷负荷剂量应用为 600 mg 时, 30 min 后, 两者的血小板抑制率分别为 41%、8%, 2 h 后, 两者的血小板抑制率分别为 88%、38%, 8 h 后氯吡格雷的抑制率才能达到 50%, 替格瑞洛的效能显著高于氯吡格雷^[7]。其次, 替格瑞洛作用更安全: 替格瑞洛与 P2Y₁₂ 受体的结合是可逆的, 替格瑞洛被机体代谢消除后, 血小板能重新恢复活性, 无血小板功能下调或血小板损伤的发生。患者应用替格瑞洛停药 72 h 后与氯吡格雷停药 5 d 后的的血小板功能相当, 因此对需要行外科手术的患者, 术中出血风险更低^[8]。

基于以上优点, 替格瑞洛在临床中的应用越来越受到研究者们的关注。当前欧洲和我国现行的急性冠脉综合征管理指南中推荐替格瑞洛作为患者的一线抗血小板药物^[9]。根据 2014AHA/ACC 的指南推荐, 无论采用药物保守治疗还是血运重建, 替格瑞洛均可以在急性冠脉综合征患者中使用。国外大量临床研究证实^[10], 长期使用替格瑞洛并不会造成患者血小板功能异常或活性下降, 提示替格瑞洛长期使用并不增加血栓再形成的风险。国外关于伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征患者研究发现, 相比于单纯性急性冠脉综合征患者, 此类人群的心肌梗死、死亡、脑梗死和颅内出血发生概率显著升高; 采用替格瑞洛可以有效降低患者上述发病风险^[10]。

本研究探讨了药物保守患者使用替格瑞洛抗血小板治疗的疗效及安全性, 结果显示两组患者经治疗 7、30 d, 治疗组的 MACCE 发生率均显著低于对照组, 推测其机制在于替格瑞洛具有强大的抑制血小板作用^[11], 而且在急性冠脉综合征患者体内的作用维持时间较长。同时替格瑞洛还具有增加外源性腺苷活性的作用, 升高缺血组织腺苷水平, 增加冠脉血流量, 从而显著改善缺血组织的血流灌注^[12]。

此外本研究还观察了对照组和治疗组患者在治疗期间发生的出血事件和其他不良反应如挫伤、皮疹、胃肠道症状、呼吸困难等, 结果显示两组在用药后的 7、30 d 的出血事件发生率和不良反应发生率均无统计学差异。提示替格瑞洛无增加出血事件和不良反应的风险, 用药安全。

经相关研究证实, 炎症因子在急性冠脉综合征

发生发展过程中发挥重要作用^[5]。IL-6 作为冠脉斑块的炎性标志物,能够促进动脉粥样硬化的发生。急性冠脉综合征患者中,IL-6 水平显著上升^[13]。hs-CRP 是炎症反应的敏感标记物,在急性冠脉综合征患者中水平升高,且与预后不良有关^[14]。本研究检测两组患者用药前后 IL-6、hs-CRP 水平,发现用药 7、30 d 后两组患者的 IL-6、hs-CRP 水平显著降低。此外,治疗组中患者 IL-6、hs-CRP 水平较对照组下降更明显,提示替格瑞洛能够更显著地降低患者体内炎性反应。

综上所述,替格瑞洛治疗伴缺血性脑梗死史的急性冠脉综合征具有较好的临床疗效,短期内能显著降低 MACCE 发生率,不增加不良事件发生率,且抑制炎性因子水平,其效果优于氯吡格雷,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Makki N, Brennan T M, Girotra S. Acute coronary syndrome [J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(4): 186-200.
- [2] James S K, Storey R F, Khurmi N S, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack [J]. *Circulation*, 2012, 125(23): 2914-2921.
- [3] Anderson S D, Shah N K, Yim J, *et al.* Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y₁₂ receptor antagonist [J]. *Annal Pharmacother*, 2010, 44(3): 524-537.
- [4] Abtahian F, Yonetsu T, Vergallo R, *et al.* Ticagrelor immediately prior to stenting is associated with smaller residual thrombus in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 3099-3101.
- [5] Libby P, Tabas I, Fredman G, *et al.* Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes [J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1867-1879.
- [6] Cannon C P, Husted S, Harrington R A, *et al.* Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1844-1851.
- [7] Gurbel P A, Bliden K P, 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.
- [8] Lombo B, Diez J G. Ticagrelor: 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: 31-42.
- [9] Steg P G, James S K, Atar D, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(22): 2569-2619.
- [10] 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.
- [11] Storey R F, Angiolillo D J, Patil S B, *et al.* Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(18): 1456-1462.
- [12] Dobesh P P, Oestreich J H. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): 1077-1090.
- [13] De Gennaro L, Brunetti N D, Montrone D, *et al.* Subacute inflammatory activation in subjects with acute coronary syndrome and left ventricular dysfunction [J]. *Inflammation*, 2012, 35(5): 363-370.
- [14] Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, *et al.* Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2009, 73(3): 1291-1295.