

替格瑞洛对冠心病心绞痛患者血小板功能抑制的研究

栗 喆¹, 顾东风²

1. 河北省地球物理勘查院卫生所, 河北 廊坊 065000

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院, 北京 100037

摘要: **目的** 研究替格瑞洛对冠心病心绞痛患者血小板功能的抑制情况。**方法** 选取 2011 年 3 月—2013 年 2 月在中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院就诊的心绞痛患者 88 例, 依据分层随机分组法将患者分为对照组和治疗组, 每组 44 例。在常规治疗基础上, 对照组给予口服负荷剂量氯吡格雷 300 mg/d, 1 周后改为 75 mg/d 维持进行治疗; 治疗组给予口服负荷剂量替格瑞洛 180 mg/d, 1 周后改为 90 mg/d 维持进行治疗。观察比较两组患者用药前, 用药 1、2 周后, 停药 6、12 h 及 1 d 后的血小板聚集率 (MPA)、血小板反应指数 (PRI), 治疗 1 年内患者心血管意外事件发生情况和药物不良反应情况。**结果** 治疗前两组患者的 MPA 和 PRI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 1、2 周后治疗组患者的 MPA 和 PRI 均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。停药 12 h 及 1 d 后治疗组患者的 MPA 和 PRI 均高于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗 1 年内, 治疗组患者的心绞痛发作及心肌梗死例数明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组患者的挫伤、腹痛及皮疹例数明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组患者的呼吸困难及出血例数与对照组比较差异无统计学意义。**结论** 应用替格瑞洛代替氯吡格雷对心绞痛患者进行治疗可有效对抗血小板的凝血作用, 并在停药后更快恢复, 明显降低患者心绞痛及心肌梗死发作次数以及因心脑血管意外导致的死亡率。

关键词: 替格瑞洛; 氯吡格雷; 冠心病; 心绞痛

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)04-0508-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.014

Inhibiting platelet function of ticagrelor on patients with coronary heart disease and angina pectoris

LI Zhe¹, GU Dong-feng²

1. Health Clinic Institute of Hebei Geophysical Prospecting Academy, Langfang 065000, China

2. Fu Wai Hospital for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ticagrelor on inhibiting platelet function of patients with coronary heart disease (CHD) and angina pectoris. **Methods** The patients (88 cases) diagnosed as angina pectoris in Fu Wai Hospital for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College from March 2011 to February 2012 were randomly divided into control group and treatment group according to the stratified randomization method, there were 44 cases in each group. On the basis of conventional therapy, the patients in the control group were orally given clopidogrel 300 mg/d loading dose, a week later changed to 75 mg/d to maintain for the treatment; The patients in the treatment group were orally given ticagrelor 180 mg/d loading dose, a week later changed to 90 mg/d to maintain for the treatment. Before the treatment, 1 and 2 weeks after the administration, 6, 12, and 24 h after stopping medication, the mean platelet aggregation (MPA) and mean platelet reactivity index (PRI) were observed. The number of patients with cardiovascular accidents and adverse drug reactions was detected during 1 year of the treatment. **Results** Before the treatment, the MPA and PRI in the two groups had no statistical difference ($P > 0.05$). 1 and 2 weeks after the administration, the MPA and PRI in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). 12 and 24 h after stopping medication: The MPA and PRI in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During 1 year of treatment, the cases of angina pectoris and myocardial infarction in the treatment group

收稿日期: 2014-03-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30930047)

作者简介: 栗 喆 (1977—), 女, 河北灵寿人, 主治医师, 研究方向为野外医疗。Tel: 18631651396 E-mail: yilu1315@126.com

were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The cases of contusion, abdominal pain and rash in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The cases of dyspnea and bleeding in the two groups had no statistical difference. **Conclusion** Using ticagrelor instead of clopidogrel in the patients with angina pectoris may be effective against blood clotting platelets, and can recover faster after stopping medication, which can significantly reduce the incidences of angina pectoris and myocardial infarction, and the rate of death caused by cardiovascular and cerebrovascular accidents.

Key words: ticagrelor; clopidogrel; coronary heart disease; angina pectoris

冠心病是一种由于冠状动脉粥样硬化狭窄或冠状动脉痉挛导致的心肌缺血缺氧甚至发生坏死的疾病^[1]。随着人们生活水平的提高及生活节奏的加快,冠心病的发病率呈迅速增高的趋势。常规治疗方法应用氯吡格雷进行抗血小板治疗来降低血小板凝聚,减缓疾病进展及复发。但氯吡格雷会造成患者用药后出现出血并可能会因为患者的肝脏功能而影响药效的发挥^[2]。为了探究更好的应用于冠心病心绞痛患者的抗血小板药物,中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院在不耽误患者病情并且患者知情同意的前提下进行了替格瑞洛替代氯吡格雷对冠心病心绞痛患者的疗效研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年3月—2013年2月在中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院就诊的心绞痛患者88例,其中符合标准的88例患者根据分层随机分组法随机分为治疗组44例和对照组44例。

1.2 纳入标准

患者均符合冠心病及心绞痛诊断标准^[3],存在心电图异常,出现心绞痛典型症状并舌下含服硝酸甘油有效;患者一般情况尚可,无其他致命性疾病;患者年龄45~70岁;患者肝脏功能较好,无肝炎肝硬化病史;患者未合并心律失常及心衰等其他心脏疾患;患者依从性较好;患者通讯及交通条件较好,可完成定期随访及来院复查;患者及其家属对本次研究知情并自愿参与。

1.3 排除标准

患者预期寿命较短,无法完成整个研究历程;患者合并肝炎、结核等传染性疾病;患者存在严重高血脂;患者合并严重精神症状如抑郁或躁狂等;患者依从性较差,无法严格按照要求进行治疗;患者对本次研究用药过敏或出现严重不良反应。

1.4 药物

硫酸氢氯吡格雷片,商品名波立维,由杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产,批号分别为20110125、20120603,规格75 mg/片;替格瑞洛片,

商品名倍林达,由阿斯利康制药公司生产,批号分别为20110107、20120524,规格90 mg/片。

1.5 分组和治疗方法

治疗组男性29例,女性15例,平均年龄(57.3 ± 10.6)岁,平均体质量(63.4 ± 9.2) kg,平均病程(3.6 ± 1.2)年;对照组男性27例,女性17例,平均年龄(55.8 ± 11.5)岁,平均体质量(64.9 ± 8.7) kg,平均病程(3.7 ± 1.0)年。两组患者的一般资料如性别、年龄、体质量及病程无统计学差异。

常规治疗:依据患者的病情,调节患者的饮食及生活习惯,低盐低脂饮食,避免情绪激动及剧烈运动。依据患者的需要给予硝酸酯类药物、 β 受体阻滞剂及钙离子拮抗剂等进行对症治疗。抗血小板治疗:在常规治疗基础上,对照组餐前给予口服负荷剂量硫酸氢氯吡格雷片300 mg/d,1周后改为75 mg/d维持进行治疗;治疗组给予口服负荷剂量替格瑞洛片180 mg/d,1周后改为90 mg/d维持进行治疗。

1.6 观察指标

分别在治疗前,治疗1、2周,1年后停药6、12 h及1 d时抽取患者静脉血液5 mL,采用血小板凝集仪比浊法检测患者的血小板聚集率(MPA),应用全自动血细胞分析仪检测结果并计算出血小板反应指数(PRI)。

1.7 不良反应

观察治疗1年间的心绞痛发作、心肌梗死、血管意外死亡等心血管不良事件,并比较两组患者治疗1年间的出血、挫伤、腹痛、皮疹、呼吸困难等药物不良反应情况。

1.8 统计学处理

采用SPSS 12.0软件包进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以绝对值及构成比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前,治疗1、2周后两组MPA和PRI的比较

治疗前两组患者的MPA和PRI比较差异无统计学意义,治疗1、2周后治疗组患者的MPA和PRI均低于对照组($P < 0.05$),见表1。

表 1 治疗前, 治疗 1、2 周后两组 MPA 和 PRI 的比较

Table 1 Comparison on MPA and PRI in two groups before treatment, and in 1 and 2 weeks after treatment

组别	n/例	MPA/%			PRI		
		治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
治疗	44	67.27±8.06	31.14±9.81*	47.83±8.86*	0.93±0.13	0.96±0.08*	0.95±0.07*
对照	44	69.35±7.13	42.73±8.04	52.61±9.72	0.95±0.11	1.14±0.16	1.26±0.10

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

2.2 两组停药 6、12 h 及 1 d 后 MPA 和 PRI 比较

停药 12 h 及 1 d 后治疗组患者的 MPA 明显高于对照组 ($P<0.05$), 停药 6 h 对照组患者的 PRI 明显高于治疗组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组治疗期间心血管不良事件发生情况比较

治疗组患者治疗 1 年内的心绞痛发作及心肌梗

死例数均小于对照组 ($P<0.05$), 且心绞痛发作率及心肌梗死率均小于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组治疗期间药物不良反应发生情况比较

治疗组患者治疗 1 年内的挫伤、腹痛及皮疹例数均小于对照组 ($P<0.05$), 出血、呼吸困难情况组间无统计学意义, 见表 4。

表 2 停药 6、12 h 及 1 d 后两组 MPA 和 PRI 的比较

Table 2 Comparison on MPA and PRI in two groups 6, 12, and 24 h after stopping medication

组别	n/例	MPA/%			PRI		
		停药 6 h	停药 12 h	停药 1 d	停药 6 h	停药 12 h	停药 1 d
治疗	44	51.03±9.26	67.39±8.64*	68.19±9.82*	0.92±0.14*	0.93±0.15	0.95±0.17
对照	44	53.77±8.61	52.91±9.27	58.97±10.25	1.18±0.09	0.95±0.12	0.96±0.14

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

表 3 治疗期间两组心血管意外事件发生情况比较

Table 3 Comparison on incidence of cardiovascular accidents in two groups during treatment

组别	n/例	心绞痛发作/例	心绞痛发作率/%	心肌梗死/例	心肌梗死率/%	死亡/例	死亡率/%
对照	44	29	65.91	10	22.73	2	4.55
治疗	44	19*	43.18*	3*	6.82*	0	0.00

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

表 4 治疗期间两组药物不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison on situation of drug adverse events in two groups during treatment

组别	n/例	挫伤/例	挫伤率/%	腹痛/例	腹痛率/%	皮疹/例	皮疹率/%	出血/例	出血率/%	呼吸困难/例	呼吸困难率/%
对照	44	8	18.18	6	13.64	8	18.18	8	18.18	0	0.00
治疗	44	2*	4.55*	1*	2.27*	1	2.27*	5	11.36	4	9.09

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

3 讨论

临床针对冠心病的治疗方案和药物很多, 一般包括急性发作期的绝对静卧休息, 以及亚硝酸异戊酯经鼻吸入进行扩血管治疗^[4-6]。缓解期给予戒除烟酒, 调整工作及生活习惯; 长效硝酸甘油片剂口服

通过缓慢释放持续扩张冠脉血管; 应用 β 受体阻断剂以减慢心率, 降低心肌耗氧量, 提高心肌对缺氧的耐受能力。应用钙通道阻滞剂可改善冠脉痉挛, 降低动脉血压, 减轻心脏负荷, 改善心内膜下心肌细胞血供, 降低血液的粘度, 甚至可能达到在

一定程度上的抑制血小板凝聚的作用^[7]。应用抗血小板药物虽然可能造成一定的出血风险,但通过抑制血小板的凝聚,可有效减缓动脉粥样硬化斑块表面血栓的形成,降低冠脉狭窄的进展。针对现在临床常用的抗血小板药物氯吡格雷用药后可能导致出血风险,并在停药后不能很快的恢复机体的凝血能力,导致出血情况不能被及时有效控制的情况^[8]。积极寻找更好的药物以克服治疗过程中可能出现的不良反应更是改善患者治疗效果并提高患者生存质量的重中之重。

研究表明,应用替格瑞洛替代氯吡格雷对冠心病患者进行抗血小板治疗可明显提高对血小板凝集的抑制作用,并且在停药后更快的恢复机体的正常凝血功能,降低出血情况的进展。据文献报道^[9],氯吡格雷进入机体后在肝脏经过细胞色素的转化生成活性物质,通过不可逆作用血小板表面的二磷酸腺苷(ADP)受体,抑制血小板表面纤维蛋白原结合位点的暴露,并阻止血小板的级联放大式的连锁激活反应,从而抑制机体血小板的凝血作用。研究表明^[10],替格瑞洛作为非前体药物,不需要肝脏代谢的参与,避免因肝脏功能对药物作用发挥的影响。可逆性的与血小板表面的ADP受体结合,更加有效快速地抑制血小板的聚集,达到强效而令人满意的抗凝效果。并在停药后12 h内恢复机体的正常凝血机制功能,防止出血等不良反应的持续与进展。PRI反应机体对抗血小板药物的抵抗作用,与凝血能力无关,本研究数据说明替格瑞洛不会被机体抵抗。替格瑞洛进入机体后,可能发挥类似腺苷的作用,刺激支气管,使支气管发生收缩而引起呼吸困难,临床需要进行一定的对症处理。研究结果与国内外相关研究一致^[11-12],应用替格瑞洛进行抗血小板,能更加有效的抑制血小板凝集对冠心病患者病情的不利影响。并在出现出血等不良反应时,及时停药即可有效控制出血甚至是致命性出血的进展,促进患者病情的控制。鉴于本次研究样本量有限,结果尚需进一步研究论证。

综上所述,应用替格瑞洛替代氯吡格雷对冠心病患者进行抗血小板治疗,可更好可逆性的抑制血小板功能,改善冠心病患者的临床症状,并可在需

要时更快速的恢复机体的凝血机制,建议临床酌情加以推广实施。

参考文献

- [1] 马晓兵. 新型抗血小板药普拉格雷治疗冠心病患者 80 例的疗效分析 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(27): 82-83.
- [2] Yang J, Chen L, Chitkara N, *et al.* A Markov model to compare the long-term effect of aspirin, clopidogrel and clopidogrel plus aspirin on prevention of recurrent ischemic stroke due to intracranial artery stenosis [J]. *Neurol India*, 2014, 62(1): 48-52.
- [3] 高 燕, 曹 剑, 卢学春, 等. 老年冠心病患者联用他汀对氯吡格雷疗效的影响: 回顾性队列研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 337-341.
- [4] 魏贵红, 林邹琼. 阿托伐他汀与辛伐他汀在治疗冠心病心绞痛患者中的疗效与安全性比较 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(16): 70-72.
- [5] Zhang C J, Qiu H M, Qiu J P. Relationship of polymorphisms in the cholesterol ester transport protein gene R451Q with coronary heart disease and diabetes in Uyghur and Han Chinese [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 954-962.
- [6] 王迎红. 复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗 62 例冠心病患者的疗效分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(16): 92-93.
- [7] 高 燕, 卢学春, 曹 剑, 等. 老年冠心病患者氯吡格雷联用钙拮抗剂的疗效观察: 一项基于倾向评分的回顾性队列研究 [J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(4): 462-466.
- [8] 李馨欣, 董武松, 杨 俊. 抗血小板药物治疗动脉粥样硬化疾病的研究进展 [J]. 海南医学, 2012, 23(18): 116-118.
- [9] 杨 铮. 替卡格雷严重不良反应的国外研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(3): 343-345.
- [10] 艾国华, 丁 岩. 拓扑替康结合替卡格雷治疗晚期卵巢癌伴血小板增多症疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1212-1213.
- [11] 田 洪, 臧巧利, 周虎传, 等. 辛伐他汀对颈动脉支架术后凝血功能及支架内再狭窄的影响 [J]. 西南国防医药, 2013, 23(7): 768-770.
- [12] Mahaffey K W, Held C, Wojdyla D M, *et al.* Ticagrelor effects on myocardial infarction and the impact of event adjudication in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.038.