

## 替格瑞洛对氯吡格雷抵抗PCI术后抗血小板治疗的临床研究

胡樑臣, 于学会, 李艳华, 霍鸿波, 张 龙, 孙巍巍, 白文征

廊坊市广阳区管道局总医院急诊科, 河北 廊坊 065000

**摘要:** 目的 观察替格瑞洛对氯吡格雷抵抗经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后抗血小板治疗的临床效果。方法 选取2016年6月1日—2016年12月1日廊坊市广阳区管道局总医院心血管内科、急诊科收治的PCI术后冠心病患者100例,按随机数字表法分为观察组与对照组。对照组(50例)采用常规药物治疗,观察组(50例)加用替格瑞洛治疗。比较两组术后血小板聚集率及心脑血管事件发生率。结果 术前,两组血小板聚集率比较无显著差异,术后2 h、1 d、1周,两组血小板聚集率均有所下降( $P<0.05$ );且观察组血小板聚集率明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。随访期间,观察组心脑血管事件发生率为2.00%(1/50),明显低于对照组的14.00%(7/50),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 替格瑞洛用于氯吡格雷抵抗PCI术后抗血小板治疗,疗效确切,可明显降低术后血小板的聚集率,降低患者心脑血管病的发生率,值得临床推广。

**关键词:** PCI; 氯吡格雷; 抵抗; 替格瑞洛; 抗血小板治疗

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)12-2316-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.037

## Clopidogrel resistance to PCI postoperative antiplatelet therapy on clinical study of tigrello

HU Liangchen, YU Xuehui, LI Yanhua, HUO Hongbo, ZHANG Long, SUN Weiwei, BAI Wenzheng

Department of Emergency Room, Pipeline Bureau General Hospital of Guangyang District, Langfang 065000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of clopidogrel on antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** In this paper, 100 patients with coronary heart disease were selected from June 1, 2016 to December 1, 2016 in the department of cardiology and emergency department of our hospital, and the random number table method was divided into observation group and control group. The control group (50 cases) were treated with conventional medicine and the observation group (50 cases) was treated with tigrarro. The rate of platelet aggregation and the incidence of cardiovascular events were compared in two groups. **Results** Preoperative, two groups of platelet aggregation rate was no significant difference, postoperative 2 h, 1 d, 1 w and platelet aggregation rate of observation group was obviously better than the control group ( $P < 0.05$ ), statistically significant difference; During the follow-up period, the incidence of cardiovascular events in the observation group was 2.00% (1/50), which was significantly lower than the control group of 14.00% (7/50), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** For Greg los for clopidogrel resistance PCI postoperative antiplatelet therapy, curative effect, can obviously reduce postoperative platelet aggregation rate, reduce the incidence of patients with cardio-cerebral vascular disease, worthy of clinical promotion and use.

**Key words:** PCI; clopidogrel; resistance; tigrarro; antiplatelet therapy

氯吡格雷是临床上常用的一种抗血小板药物,与拜阿司匹林联合已经在经皮冠状动脉介入术(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)中应用广泛,可促使心血管事件的发生概率显著降低、支架中血栓的形成率下降<sup>[1]</sup>。但研究发现<sup>[2]</sup>,心血管

疾病患者在氯吡格雷等抗血小板药物的使用过程中存在较为明显的个体差异,导致少数患者血小板抑制不充分,造成给予常规剂量的氯吡格雷治疗仍然存在药物抵抗现象,临床治疗效果下降,进而会诱发血栓事件的发生。本次研究随机选取2016年6

收稿日期: 2017-08-25

基金项目: 廊坊市科学技术研究与发展计划(2016013186)

第一作者: 胡樑臣(1982—),男,本科,主治医师,心脑血管急危重症。Tel: 15803268970 E-mail: hexiaoquan84@163.com

月1日—2016年12月1日廊坊市广阳区管道局总医院心血管内科、急诊科收治的100例PCI术后冠心病患者作为研究对象,采用替格瑞洛进行术后抗血小板治疗,取得了一定效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

随机选取2016年6月1日—2016年12月1日廊坊市广阳区管道局总医院心血管内科、急诊科收治的PCI术后冠心病患者100例,均为氯吡格雷抵抗。按随机数字表法将患者分为观察组与对照组。观察组50例,男24例,女26例;年龄58~77岁,平均年龄(66.55±2.81)岁;体质量26.29~52.35 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量(39.32±1.57)kg/m<sup>2</sup>;病程2.5~6.7年,平均病程(4.58±0.74)年。对照组50例,男25例,女25例;年龄57~76岁,平均年龄(66.52±2.74)岁;体质量26.31~53.36 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量(39.35±1.62)kg/m<sup>2</sup>;病程2.4~6.8年,平均病程(4.62±0.71)年。两组患者性别、年龄、体质量、病程等一般资料比较差异不具有统计学意义,具有可比性。

### 1.2 病例选取标准

纳入标准:①本次研究对象均符合《冠心病患者运动治疗中国专家共识》<sup>[3]</sup>中关于冠心病的诊断标准:临床表现为心前区突发性绞痛、压榨痛,伴憋闷感等。发作时心电图表现为S-T段异常压低等。②血小板聚集率大于70%或变化率小于30%。③本次研究已经医院伦理学委员会批准,且患者知情同意,并签署知情同意书。排除标准:糖蛋白抑制剂近期服用者、严重肝脏疾病者、抗血小板治疗禁忌证者、药物过敏者、近1月内氯吡格雷服用者、血小板比积(血小板/血细胞)低于30%或血小板计数低于100×10<sup>9</sup>/L者、严重器质性疾病者、精神障碍或意识障碍者等。

### 1.3 方法

**1.3.1 手术方法** 术前常规行抗血小板及抗凝治疗,口服氯吡格雷片(法国Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC,规格300 mg),75 mg/d,3~5 d。皮下注射低分子肝素钠(杭州九源基因工程有限公司,规格1 mL:2 500 IU)40 mg,2次/d,连续3~5 d。进行PCI术治疗过程中给予患者氢氯吡格雷片负荷剂量600 mg,70~100 U/kg普通肝素(苏州新宝制药有限公司,规格2 mL:12 500单位),完成冠动脉血管造影检查,行药物洗脱支架(Drug Eluting Stent, DES)植入术后,按规定要求行高压球囊后扩张,使支架完全贴壁。术后,口服水溶性阿司匹林片(云

南云龙制药股份有限公司,规格0.5 g)100 mg/d。

**1.3.2 给药方法** 术后,对照组同术前口服氯吡格雷片,皮下注射低分子肝素钠,3~5 d。观察组在对照组基础上给予替格瑞洛片(瑞典AstraZeneca AB,规格90 mg)治疗,90 mg/次,2次/d。经血管冠状动脉造影检查,对于需要再行PCI的患者,术前给予双倍含量的替格瑞洛。两组均进行为期半年的随访。

### 1.4 观察指标及评定标准

术前及术后2 h、1 d、1周清晨(6:00~6:30)采集患者5 mL空腹静脉血,血浆用于测定20 μmol/L二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)诱导的最大血小板聚集率(Platelet maximum aggregation rate, MPA)。将已吸取富血小板血浆的血液标本进行离心,离心时间为10 min,离心速度为4 000 r/min,以获取贫血小板血浆。采用QX-200多通道血小板聚集仪(北京鑫淼腾达仪器设备有限)对血小板聚集率进行测定,采集贫血小板血浆,调整富血小板血浆中血小板计数,将其放置于比色管中,加入诱导剂(20 μmol/L)测定血小板聚集率,得出MPA检测结果。

### 1.5 统计学方法

本次研究均采用统计学软件SPSS17.0 for Windows对数据进行处理,两组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 比较两组血小板聚集率

术前,两组血小板聚集率比较无显著性差异;术后2 h、1 d、1周,两组血小板聚集率均有所下降( $P < 0.05$ );且观察组血小板聚集率均低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 不良反应

半年的随访期间,观察组发生1例暂时性脑缺血,心脑血管事件发生率2.00%(1/50);对照组为14.00%(7/50),包括1例心力衰竭,1例非ST抬高型心肌梗死,3例暂时性脑缺血,2例不稳定型心绞痛。两组比较( $\chi^2=4.891 3, P=0.027 0$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

近年来,随着我国人们生活水平的显著提高,人们生活节奏越来越快,导致冠心病发病率上升趋势明显,对人们的生命安全和身体健康造成了极大威胁<sup>[4]</sup>。PCI作为目前冠心病临床治疗的有效手段之一,术后给予拜阿司匹林、氯吡格雷联合治疗,可对人体血小板集聚功能进行抑制,促使心血管事

表1 两组血小板聚集率比较

Table 1 Comparison on platelet aggregation rate between two groups

组别	n/例	血小板聚集率/%			
		术前	术后2 h	术后1 d	术后1周
对照	50	58.06±5.32	56.05±6.26 <sup>*</sup>	55.08±7.20 <sup>*</sup>	52.71±3.51 <sup>†</sup>
观察	50	59.10±5.40	52.44±6.30 <sup>#</sup>	48.07±7.18 <sup>#</sup>	42.91±3.32 <sup>#</sup>

与本组治疗前比较：<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ；与对照组术后同期比较：<sup>#</sup> $P < 0.05$

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment at same time

件、支架内血栓事件发生率显著降低<sup>[5]</sup>。但长时间的临床实践发现，部分冠心病患者给予常规剂量的氯吡格雷口服治疗后，仍然会发生急性血栓事件，该类事件被称为氯吡格雷抵抗<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>发现这可能与遗传、患者的饮食生活习惯及用药依从性、疾病与药物的相互作用等多种因素有关，其中遗传因素的个体差异性是导致患者发生氯吡格雷抵抗事件的重要因素之一。患者发生氯吡格雷抵抗后，由于血小板未充分抑制，血小板聚集率增加，会导致心血管事件的复发风险增加，临床预后受到严重影响。拜阿司匹林、氯吡格雷在PCI术后抗血小板治疗上存在局限，氯吡格雷抵抗将对抗血小板治疗产生消极影响。因此，积极探求PCI术后氯吡格雷抵抗患者抗血小板治疗的有效药物，具有重要意义。

本次研究结果显示观察组PCI术后采用替格瑞洛行抗血小板治疗，术后2 h、1 d、1周的血小板聚集率较术前有所下降，且相比对照组，下降幅度更大( $P < 0.05$ )，差异具有统计学意义。说明替格瑞洛用于抗血小板治疗，可明显降低PCI术后患者的血小板聚集率。近几年随着冠心病患者数量的逐年增加，PCI术数量显著上升。氯吡格雷联合拜阿司匹林进行抗血小板治疗是PCI术后的主要药物治疗方式。氯吡格雷属于前体类药物，本身不具有生物活性，需在人体中经过肝药酶CYP的氧化作用才能生成可抗血小板聚集活性的代谢产物<sup>[8]</sup>。但治疗过程中，氯吡格雷抵抗将对抗血小板治疗产生消极影响，相比氯吡格雷，替格瑞洛直接作用P2Y<sub>12</sub>二磷酸腺苷(Adenosine Diphosphate, ADP)受体，对血小板聚集的抑制作用更强，见效更快<sup>[9]</sup>。可明显降低PCI术后患者再发心脑血管疾病的几率。本研究中，观察组经过半年随访，心脑血管事件发生率(2.00%)明显低于对照组(14.00%)，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明替格瑞洛在预防PCI术后再发心脑血管疾病方面有显著优势。PCI术后，预防心脑血管事件再发的关键是抗血小板治疗，替

格瑞洛作为一种新型受体拮抗剂，可对P2Y<sub>12</sub>受体产生可逆作用<sup>[10]</sup>。使其不仅具有较强的抗血小板能力，且相比氯吡格雷片等常规局药物，替格瑞洛未有抗血小板低反应性。相关资料显示<sup>[11]</sup>：180 mg的替格瑞洛在用药0.5 h后，其抑制平均血小板聚集可达到41.9%，2~4 h后抑制率将达到89.9%，且药效可持续几小时。

综上所述，替格瑞洛用于氯吡格雷抵抗PCI术后抗血小板治疗，优于氯吡格雷等常规药物，可明显降低血小板聚集率，减少患者心脑血管病的发作几率。

#### 参考文献

- [1] 李韶南, 刘震, 罗义, 等. 细胞色素P450 2C19基因多态性与急性冠状动脉综合征患者氯吡格雷抵抗及预后关系[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11): 961-965.
- [2] 冯春艳, 苏东辉, 于军, 等. 替格瑞洛对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后冠脉微循环功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(5): 507-510.
- [3] 中华医学会心血管病学分会预防学组, 中国康复医学会心血管病专业委员会. 冠心病患者运动治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(7): 575-588.
- [4] 马林, 胡素玲, 李爱玲, 等. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者PCI术后抗血小板治疗中的应用价值[J]. 河北医学, 2016, 22(3): 402-405.
- [5] 魏峰, 郑若龙, 李伟章, 等. 替格瑞洛治疗急诊PCI术后氯吡格雷抵抗的疗效[J]. 江苏医药, 2016, 42(1): 68-70.
- [6] 郑建涛, 周婵娟. 替格瑞洛用于氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者PCI术后抗血小板治疗中的效果分析[J]. 北方药学, 2016, 13(11): 28-29.
- [7] 贺学魁, 赵英娟. 替格瑞洛改善NSTEMI-ACS患者PCI术后氯吡格雷抵抗的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 222-224, 227.
- [8] Leonardi S, Stebbins A, Lopes R D, et al. Quantification of the effect of clopidogrel on enzymatic infarct size related to a percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: Insights from the CHAMPION percutaneous coronary intervention trial[J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(4): 321-327.
- [9] 苏海龙. 氯吡格雷抵抗患者应用替格瑞洛治疗的血小板凝集状况分析[J]. 北方药学, 2016, 13(10): 69-69.
- [10] Tian L, Chen Y, Li C, et al. Statin treatment improves plasma lipid levels but not HDL subclass distribution in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Lipids, 2013, 48(2): 127-137.
- [11] 马文韬, 颜红兵. 新型的口服抗血小板药物替格瑞洛[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(11): 1217-1218.