

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.025

文章编号: 1005-8982(2017)14-0115-04

替格瑞洛改善氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者治疗的疗效分析

申文字

(河南省南阳市中心医院 心血管内科一病区,河南 南阳 473009)

摘要:目的 探讨替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者治疗中的临床应用效果。**方法** 选取 2012 年 1 月 -2014 年 12 月该院收治的氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者 100 例,将其随机分为治疗组和对照组,每组 50 例。治疗组患者口服阿司匹林和替格瑞洛,对照组患者术后口服阿司匹林和氯吡格雷,并分别对两组患者的临床治疗情况进行比较和分析。**结果** 两组患者血小板计数和血小板聚集率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组患者血小板计数和血小板聚集率低于对照组;两组患者二磷酸腺苷(ADP)最大聚集时间和 ADP 最大聚集率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组患者 ADP 最大聚集时间和 ADP 最大聚集率高于对照组;两组患者治疗后超敏 C-反应蛋白和 P 选择素水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组患者治疗后超敏 C-反应蛋白和 P 选择素水平低于对照组;两组患者并发症发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组患者并发症发生率低于对照组。**结论** 替格瑞洛改善氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者临床治疗的有效性和安全性具有十分重要的意义,值得进一步临床推广应用。

关键词: 急性心肌梗死;替格瑞洛;氯吡格雷

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

Efficacy and safety of Ticagrelor in treatment of acute myocardial infarction in Clopidogrel-resistant patients

Wen-yu Shen

(The First Ward of Cardiology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009, China)

Abstract: Objective To probe into the effect of Ticagrelor in Clopidogrel-resistant patients with acute myocardial infarction. **Methods** From January 2012 to December 2014, 100 patients with acute myocardial infarction were selected in our hospital. All the patients were resistant to Clopidogrel as myocardial infarction drug. The patients were randomly divided into treatment group and control group. There were 50 cases in each group. The patients in the treatment group were treated with Aspirin and Ticagrelor. The patients in the control group were treated with Aspirin and Clopidogrel. The clinical treatment of the patients in the two groups were analyzed and compared. **Results** The platelet count and platelet aggregation rate of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The ADP maximum aggregate time and ADP aggregation rate of the patients in the treatment group and the control group were compared, after statistical analysis, the differences were statistically significant, the ADP maximum aggregation time in the treatment group was significantly longer and the ADP aggregation rate was significantly higher that in the control group ($P < 0.05$). The levels of hypersensitivity C-reactive protein and P-selectin after treatment in the treatment group were markedly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The overall incidence of complications in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ticagrelor has great significance in improving clinical efficacy and safety for Clopidogrel-resistant patients with acute myocardial

infarction. It has the value of further clinical application and promotion.

Keywords: acute myocardial infarction; Ticagrelor; Clopidogrel; clinical efficacy; safety

急性心肌梗死的病理生理基础是冠状动脉粥样斑块破裂,引起血小板的聚集和黏附,形成血栓致冠状动脉部分或完全闭塞,最终导致心肌缺血坏死^[1]。氯吡格雷能够选择性、不可逆的抑制二磷酸腺苷受体,进而发挥抑制血小板聚集作用,但有部分患者经氯吡格雷干预后仍然发生心血管血栓事件,即存在氯吡格雷抵抗现象^[2]。因此,本研究就替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者治疗中的临床效果进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般情况

选取 2012 年 1 月 -2014 年 12 月在河南省南阳市中心医院收治的氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者 100 例。纳入标准:①符合世界卫生组织关于急性心肌梗死的临床诊断标准^[3];②经血栓弹力图检查提示存在氯吡格雷抵抗;③年龄 18 ~ 75 岁;④自愿参与研究,对研究目的和意义知晓,并签署知情同意书。排除标准:①存在肝脏和 / 或肾脏功能不全患者;②存在出血体质或出、凝血功能异常患者;③存在本研究所用药物过敏史及禁忌证患者;④未按规定用药、无法判断疗效或资料不全影响疗效判断者。将纳入患者随机分为治疗组和对照组,每组 50 例。治疗组男性 26 例,女性 24 例;年龄 38 ~ 74 岁,平均(58.43 ± 7.28)岁。对照组男性 27 例,女性 23 例;年龄 39 ~ 73 岁,平均(58.50 ± 7.19)岁。两组患者在性别和年龄方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本实验经本院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

两组急性心肌梗死患者在经皮冠状动脉介入治疗术前口服阿司匹林和氯吡格雷,具体给药剂量和方法:阿司匹林肠溶片(德国拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20080078,100 mg/片),负荷量 300 mg;硫酸氢氯吡格雷片(杭州赛诺菲安万特制药有限公司,国药准字 J20130083,75 mg/片),负荷量 300 mg/次。治疗组患者术后口服阿司匹林和替格瑞洛,具体给药剂量和方法:阿司匹林肠溶片(德国拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20080078,100 mg/片),100 mg/次,1 次 /d;替格瑞洛片(无锡阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20130020,90 mg/片),90 mg/次,2 次 /d。对

照组患者术后口服阿司匹林和氯吡格雷,具体给药剂量和方法:阿司匹林肠溶片(德国拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20080078,规格:100 mg/片),100 mg/次,1 次 /d;硫酸氢氯吡格雷片(杭州赛诺菲安万特制药有限公司,国药准字 J20130083,75 mg/片),75 mg/次,2 次 /d。

1.3 观察指标

观察两组患者氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者的临床疗效和并发症的发生情况。在治疗前后的早晨分别采集外周静脉血,采用酶联免疫吸附法测定超敏 C-反应蛋白和 P 选择素。于治疗后早晨采集外周静脉血,采用比浊法测定血小板聚集率、最大聚集时间、最大聚集率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者血小板计数、血小板聚集率比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组患者血小板计数和血小板聚集率低于对照组。两组患者二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)最大聚集时间和 ADP 最大聚集率比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组患者 ADP 最大聚集时间和 ADP 最大聚集率高于对照组。见表 1。

2.2 两组患者超敏 C-反应蛋白和 P 选择素的变化

治疗前,两组患者超敏 C-反应蛋白和 P 选择素水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者超敏 C-反应蛋白和 P 选择素水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗

表 1 两组患者临床疗效比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 血小板计数 / $\times 10^9/L$ | 血小板聚集率 / % | ADP 最大聚集时间 / s | ADP 最大聚集率 / % |
|-------|-------------------------|--------------|----------------|----------------|
| 治疗组 | 126.32 ± 60.51* | 35.18 ± 4.42 | 156.30 ± 76.24 | 156.30 ± 76.24 |
| 对照组 | 195.84 ± 84.20 | 42.65 ± 7.39 | 68.47 ± 50.53 | 38.72 ± 9.88 |
| t 值 | 4.741 | 6.134 | 6.788 | 8.684 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

组超敏 C- 反应蛋白和 P 选择素水平低于对照组。见表 2。

2.3 两组患者并发症发生情况比较

两组患者并发支架内血栓、心肌梗死、再发心绞痛、脑卒中的比率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者总并发症发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义 ($P<0.05$),治疗组患者总并发症发生率低于对照组。见表 3。

表 2 两组患者超敏 C- 反应蛋白和 P 选择素的变化

($n=50, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 超敏 C- 反应蛋白 I/(mg/L) | | P 选择素 I(μ g/L) | |
|-----|---------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 治疗组 | 5.82 \pm 3.96 | 10.41 \pm 2.75* | 65.44 \pm 15.30 | 82.36 \pm 11.24* |
| 对照组 | 5.79 \pm 4.15 | 14.86 \pm 3.82 | 65.38 \pm 16.17 | 93.51 \pm 10.65 |
| t 值 | 0.037 | 6.685 | 0.019 | 5.091 |
| P 值 | 0.486 | 0.000 | 0.527 | 0.000 |

表 3 两组患者并发症发生情况比较 [n=50, 例(%)]

| 组别 | 支架内血栓 | 心肌梗死 | 再发心绞痛 | 呼吸困难 | 脑卒中 | 总并发症 |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 治疗组 | 0(0.00) | 0(0.00) | 1(2.00) | 2(4.00) | 1(2.00) | 4(8.00) |
| 对照组 | 1(2.00) | 2(4.00) | 4(8.00) | 1(2.00) | 3(6.00) | 11(22.00) |
| χ^2 值 | 1.010 | 2.041 | 1.895 | 0.344 | 1.042 | 3.843 |
| P 值 | 0.315 | 0.153 | 0.169 | 0.558 | 0.307 | 0.049 |

3 讨论

经皮冠状动脉介入术是目前临床上治疗急性心肌梗死的重要手段之一,具有机体创伤性小、治疗周期短、临床效果好等优点^[6]。由于术中易形成血栓,导致冠状动脉管腔狭窄或堵塞,从而使患者的生命安全受到不同程度的威胁,故手术前后通过抗血小板药物治疗则已成为防治血栓的关键和重中之重^[6]。目前,临床上大都采用阿司匹林和氯吡格雷的双联抗血小板治疗,虽然起到一定的临床疗效,但同时由于氯吡格雷起效较慢,且停药后血小板的恢复时间相对较长,使其临床应用表现出一定的个体差异性,甚至部分患者在治疗后发生氯吡格雷抵抗,进而极易导致缺血事件的发生、发展^[6]。因此,及时为氯吡格雷抵抗患者替换新的抗血小板药物就显得尤为关键和重要。

替格瑞洛属于环戊基三唑嘧啶类药物,也是新型的抗急性心肌梗死治疗药物之一。替格瑞洛和氯吡格雷的作用机制是一致的,均为选择性的二磷酸腺苷受体拮抗剂^[7]。但替格瑞洛的优势在于其与心血管疾病抗血栓新靶点—P2Y₁₂ 受体的结合为可逆性结合,从而使循环中的血小板功能均能够得到恢复,且长期应用并不会导致血小板水平呈现出破坏性下降^[8]。加之替格瑞洛无需通过肝脏代谢、免除首关效应,从而在起效速度和疗效强度等方面均优于氯吡格雷^[9]。本研究对氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者给予替格瑞洛的临床药物治疗,发现治疗后患者血小板计数和血小板聚集率均降低,而 ADP 最大聚集时间

和 ADP 最大聚集率均增加,这与魏雪梅等^[10]的报道一致,表明替格瑞洛能够改善氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者的临床治疗。本研究对氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者予以口服替格瑞洛,发现本组氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者治疗后的超敏 C- 反应蛋白和 P 选择素水平降低,这与郭晓宁等^[11]的报道一致,可见替格瑞洛能够有效降低多种炎症因子水平,其可能是通过对阻断多条血小板活化途径而实现抑制相关炎症因子的释放和表达。本研究通过对氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者给予替格瑞洛治疗后发现,其并发支架内血栓、心肌梗死、再发心绞痛、脑卒中的比率呈现不同程度的降低,并发呼吸困难的比率有所增加,总并发症发生率降低,与王星等^[12]的临床研究相符合,说明替格瑞洛在提高氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者临床疗效的同时,还能在一定程度上增强患者用药的安全性。

综上所述,替格瑞洛改善氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者临床治疗的有效性和安全性具有十分重要的意义,值得进一步临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] JIANG Y X, JING L D, JIA Y H. Clinical characteristics and risk factors of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: a matched case-control study[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(18): 2415-2419.
- [2] BEYAN C, BEYAN E. Mean platelet volume may not be related to clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, 14(4): 405-406.

- [3] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 242-243.
- [4] ORBAN M, MAYER K, MORATH T, et al. The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: Results from the ISAR-SHOCK registry[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(1): 87-93.
- [5] SAMOŠ M, ŠIMONOVÁ R, KOVÁŘ F, et al. Clopidogrel resistance in diabetic patient with acute myocardial infarction due to stent thrombosis[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(5): 461-465.
- [6] REHMAN K U, AKHTAR T, SABAR M F, et al. Allele frequency distribution of CYP2C19*2 allelic variants associated with clopidogrel resistance in cardiac patients[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 309-315.
- [7] 王海波, 黄宜杰, 吴强, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床疗效对比研究[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(8): 574-577.
- [8] SAMOŠ M, FEDOR M, KOVÁŘ F, et al. Ticagrelor: a safe and effective approach for overcoming clopidogrel resistance in patients with stent thrombosis[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 28(4): 311-317.
- [9] PERL L, ZEMER-WASSERCUG N, RECHAVIA E, et al. Comparison of platelet inhibition by prasugrel versus ticagrelor over time in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(1): 1-7.
- [10] 魏雪梅, 朱庆华, 谷世奎, 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效果[J]. *山东医药*, 2015, 55(15): 46-48.
- [11] 郭晓宁, 牛永红, 逯春鹏, 等. 替格瑞洛对氯吡格雷抵抗的急性冠状动脉综合征患者临床疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(11): 1232-1233.
- [12] 王星, 浦奎, 贾忠伟. 替格瑞洛用于氯吡格雷抵抗的经皮冠状动脉介入患者 40 例[J]. *中国药业*, 2015, 24(15): 74-75.

(童颖丹 编辑)