doi:10.11659/jjssx.08E017025

·临床研究·

替格瑞洛对急性冠脉综合征 PCI 术后临床疗效观察

许 祥,景 涛,刘建平 (第三军医大学西南医院心内科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 观察比较替格瑞洛及氯吡格雷对急性冠脉综合征(ACS)患者非经皮冠状动脉介入治疗(PCI)血管、心脏结构及心功能的长期影响。**方法** 回顾分析西南医院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月接受 PCI 的 95 例 ACS 患者临床资料,将其分为 2 组,其中替格瑞洛治疗组 47 例,氯吡格雷治疗组 48 例。对比分析 2 组非 PCI 血管采取不同药物治疗后 1 年的随访结果、心脏结构及心功能变化情况。**结果** PCI 术后 1 年随访结果提示替格瑞洛治疗组患者非 PCI 血管行血运重建比率 6.4% 显著低于氯吡格雷组的 12.5%($P<0.000\ 1$),且替格瑞洛组血管病变进展程度及心绞痛复发率也明显低于氯吡格雷治疗组,替格瑞洛组左心室射血分数(LEVF)和左心室舒张末期内径(LVEDD)改善情况更好,血浆脑钠肽(BNP)水平显著降低,2 组出血风险并发症发生率无显著差异,替格瑞洛组呼吸困难发生率高于氯吡格雷组。**结论** 替格瑞洛对 ACS 患者非 PCI 血管的保护作用具有一定优势,对于 PCI 术后患者心脏结构、心功能改善有一定帮助。

[关键词] 经皮冠状动脉介入治疗;替格瑞洛;血运重建;心脏结构;心功能

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-08-10

Effect of ticagrelor on acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention

XU Xiang, JING Tao, LIU Jian-ping (Department of Cardiovascular Medicine, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of ticagrelor versus clopidogrel on the vessels without percutaneous coronary intervention(PCI), the cardiac structure and cardiac function in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** The clinical data of 95 patients with ACS who received PCI in southwest hospital from January 2014 to December 2016 were analyzed retrospectively, who were divided into two groups, 47 patients in the treatment group with ticagrelor and 48 patients in the treatment group with clopidogrel. The average follow-up results of vessels without PCI, the changes of cardiac structure, cardiac function between two groups were compared. **Results** The follow-up results at 1 years after PCI showed that the revascularization rate 6.4% of the vascular without PCI in ticagrelor group was significantly lower than 12.5% of clopidogrel group($P<0.000\ 1$); vascular disease progression and recurrence rate of angina in ticagrelor group was significantly lower than those of clopidogrel group; the LEVF and LVEDD of ticagrelor group improved better, and level of BNP was significantly decreased. There was no significant difference in risk of hemorrhage between two groups, but the incidence of dyspnea in ticagrelor group was higher than that of clopidogrel group. **Conclusion** Ticagrelor is superior to clopidogrel in the protection of vessels without PCI, and be helpful to improve the cardiac structure and cardiac function in patients with acute coronary syndrome(ACS) after PCI.

Keywords: percutaneous coronary intervention; ticagrelor; revascularization; cardiac structure; cardiac function

随着我国居民生活方式的转变,冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)的发病率和病死率持续上升[1-2]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)以其较好的疗效和微创特点越来越多地用于冠心病,尤其是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的治疗[3]。抗血小板治疗是临床 PCI 术后药物治疗的基石[4],有效的抗血小板治疗可以减少患者术后血栓形成、改善预后。阿司匹林联合氯吡格雷或联合替格瑞洛双联治疗是常见用药方案。氯吡格雷存在个体抵抗或起效缓慢等特点,国内外均有研究发现替格瑞洛在上述问题方面优于氯吡格雷[5-6]。本文回顾分析我院2014年1月至2016年12月95例急性冠脉综合征并已对罪犯血管病变实行经皮冠脉介入治疗术后服用替格瑞洛或氯吡格雷的患者,比较其血运重建率、血管病变进展程度、心绞痛复发率、心脏结构、心功能、出血、呼吸困难等指标,探讨替格瑞洛与氯吡格雷对 ACS 患者 PCI 术后的临床疗效差异。

1 资料与方法

1.1 临床资料

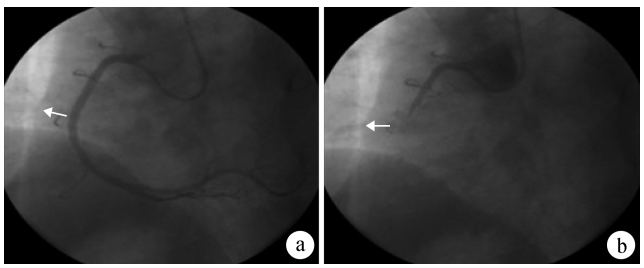
选择2014 年 1 月至 2016 年 12 月在我院因 ACS 行 PCI 术,且于术后 15 个月之内住院复查冠脉造影、心脏超声、心功能的患者 95 例作为研究对象。入选标准:发病 12 h 内的 ST 段抬高或非 ST 段抬高的急性心肌梗死或不稳定型心绞痛,急诊对罪犯血管行 PCI 术

[通信作者] 刘建平,E-mail:jianpingliu@126.com

的患者或不稳定型心绞痛患者对病变血管行 PCI 术患者。排除标准:①急诊手术失败或未在规定时间内行 PCI 术的患者;②左主干病变;③急诊手术后未接受冠心病标准药物治疗者;④治疗过程中先后服用替格瑞洛和氯吡格雷的患者。根据术后患者采取的抗血小板方案分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,其中替格瑞洛组 47 例,氯吡格雷组 48 例。所有入选患者均接受了冠心病标准药物治疗包括阿司匹林、他汀类药物和(或)血管紧张素转换酶抑制剂和(或)β 受体阻滞剂等。替格瑞洛组47 例,男34 例,女13 例;平均年龄(58.36 ± 7.47)岁;其中合并高血压者 24 例,合并糖尿病者 3 例,同时合并高血压和糖尿病者 13 例。氯吡格雷组 48 例,男 31 例,女 17 例;平均年龄(60.40 ± 7.77)岁;其中合并高血压者 18 例,合并糖尿病者 6 例,同时合并高血压和糖尿病者 13 例。2 组患者性别组成、年龄及合并疾病患病情况比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

患者 PCI 术后均进行门诊随访和电话随访,随访内容及方式包括一般状况、定期门诊复查及住院复查冠脉造影结果、心脏超声、心功能结果。冠状动脉造影结果病变进展程度包括:①严重进展,指非 PCI 血管病变程度进展至大于等于 70% 或再次行血运重建(图 1);②中等进展,指原有血管狭窄程度小于 50% 进展至狭窄程度大于等于 50% 但小于 70%(图 2);③一般进展,指未病变血管出现病变,但小于 50%。心脏超声及心功能结果选取 2 患者入院时及再次住院复查的检查结果:①患者心脏超声心动图评价,主要指标为左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD);②患者血浆 B 型脑钠肽(BNP)水平评价;③患者心功能评价,采用纽约心脏病协会(NYHA)标准将心功能分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级。

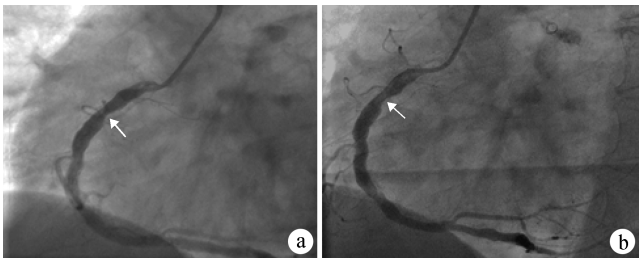


a:第 1 次造影;b:第 2 次造影 箭头:冠状动脉狭窄处完全闭塞

图 1 右冠状动脉近中段闭塞需再次血运重建

1.3 统计学处理

所有统计分析使用 SPSS 19.0 软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。



a:第 1 次造影;b:第 2 次造影 箭头:冠状动脉狭窄加重

图 2 右冠状动脉中段狭窄加重至约 50%

2 结果

2.1 2 组患者的血运重建率比较

替格瑞洛治疗组总的血运重建率 6.4%,低于氯吡格雷组的 12.5%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);回旋支、右冠脉血管血运重建率显著低于氯吡格雷治疗组($P<0.05$),而前降支血运重建率 2 组差异没有统计学意义($P=0.556\ 7$),表 1。

表 1 2 组患者血运重建率比较[例(%)]

组别	n	前降支	回旋支	右冠脉	总血运重建
替格瑞洛组	47	1(2.1)	1(2.1)	1(2.1)	3(6.4)
氯吡格雷组	48	1(2.1)	2(4.2)	3(6.3)	6(12.5)
P		0.556 7	0.018 5	0.008 3	<0.000 1

2.2 随访结果

替格瑞洛组患者平均随访 1 年内总体血管病变轻度进展率 2.1%,低于氯吡格雷组的 20.8%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。中度进展率替格瑞洛组 12.8%,也明显低于氯吡格雷组的 25.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3;替格瑞洛组前降支轻度进展、回旋支及右冠脉血管中度进展显著低于氯吡格雷组。

表 2 2 组患者一般程度血管进展率比较[例(%)]

组别	n	前降支	回旋支	右冠脉	总进展率
替格瑞洛组	47	0(0)	0(0)	1(2.1)	1(2.1)
氯吡格雷组	48	2(4.2)	7(14.6)	3(6.3)	10(20.8)
P		0.000 2	0.000 2	0.133 9	<0.000 1

表 3 2 组患者中等程度血管进展率比较[例(%)]

组别	n	前降支	回旋支	右冠脉	总进展率
替格瑞洛组	47	2(4.3)	3(6.4)	1(2.1)	6(12.8)
氯吡格雷组	48	2(4.2)	7(14.6)	3(6.3)	12(25.0)
P		0.833 2	0.043 4	0.009 7	<0.000 1

2.3 心脏彩超结果比较

2 组患者基线 LVEDD 及 LVEF 无统计学差异;随访时替格瑞洛组患者 LVEDD 比基线降低,并且低于氯吡格雷组,差异有统计学意义($P<0.05$);随访时替格瑞洛组 LVEF 高于氯吡格雷组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 2 组患者心脏彩超结果比较

组别	n	LVEDD(mm)		LVEF(%)	
		基线	随访	基线	随访
替格瑞洛组	47	49.93±4.91	48.81±4.76	61.74±7.98	61.08±6.79
氯吡格雷组	48	48.76±4.85	51.49±6.99	59.33±7.94	57.06±9.49
P		0.251	0.032	0.147	0.020

2.4 2 组患者心功能结果

2 组患者基线 BNP 检测水平及心功能分级均无统计学差异;随访时替格瑞洛组 BNP 水平降低,且低于对照组($P<0.05$)。随访时 2 组间心功能分级无统计学差异,但可观察到替格瑞洛组心功能分级优于氯吡格雷组。与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组患者随访时心功能分级优于基线($P<0.05$),见表 5。

表 5 2 组患者血浆 BNP 及心功能比较

组别	n	BNP(pg/mL)		心功能分级(Ⅱ/Ⅲ,例)	
		基线	随访	基线	随访
替格瑞洛组	47	1 607.89±358.15	618.12±306.9	20/27	30/17
氯吡格雷组	48	1 504.23±469.67	1 423.51±800.82	22/26	28/20
P		0.232	<0.001	0.748	0.583

2.5 2 组患者心绞痛复发情况及不良反应

替格瑞洛组平均随访 1 年再发心绞痛的发生率为 4.3%,显著低于氯吡格雷治疗组的 12.5%($P=0.010\ 7$),替格瑞洛组发生呼吸困难的比例高于氯吡格雷组($P=0.038\ 6$),2 组患者出血情况比较差异没有统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 2 组患者心绞痛复发情况及不良反应比较[例(%)]

组别	n	心绞痛复发	出血	呼吸困难
替格瑞洛组	47	2(4.3)	1(2.1)	3(6.4)
氯吡格雷组	48	6(12.5)	1(2.1)	0(0)
P		0.010 7	0.756 8	0.038 6

3 讨论

ACS 患者在行 PCI 术后进行抗血小板治疗非常重要,以往常规利用氯吡格雷联合阿司匹林治疗方案,但临床应用中发现部分患者使用氯吡格雷效果不佳,存在个体抵抗、起效缓慢等现象。替格瑞洛联合阿司匹林抗血小板治疗成为目前又一常见方案[7-8]。关于替格瑞洛用于 PCI 术后抗血小板治疗研究在国内已经开展较多,研究主要集中在其短期或长期治疗的有效性及安全性,而针对替格瑞洛长期使用对于患者非 PCI 血管、心脏结构、心功能的研究国内则少见。

2009 年国际多中心Ⅲ期临床试验 PLATO 研究比较了替格瑞洛和氯吡格雷抗血小板的效果及安全性。研究结果显示与氯吡格雷相比,替格瑞洛显著降低心肌梗死和卒中的复合终点事件和心血管死亡风险[9]。这一研究结果已经奠定了替格瑞洛在急性冠脉综合征患者抗血小板的首选地位,但替格瑞洛在我国起步较晚,其疗效及安全性证据相对缺乏,因此使用仍不广泛。目前我国临床最常用的抗血小板药物仍是氯吡格雷,替格瑞洛与氯吡格雷的作用相似,但替格瑞洛抗血小板的作用更迅速有效,而且替格瑞洛相比氯吡格雷能显著降低心血管事件的发生风险[10-12]。

本研究对比了在本院心内科住院行 PCI 治疗且服用替格瑞洛或氯吡格雷抗血小板治疗的 95 例患者,研究结果显示替格瑞洛组血管病变进展程度及心绞痛复发率明显低于氯吡格雷治疗组,2 组出血风险和出现呼吸困难的比例无显著差异,这与刘小熊等[13]比较替格瑞洛与氯吡格雷在急性冠脉综合征 PCI 术后抗血小板治疗效果的 Meta 分析结果一致,该 Meta 分析纳入 6 项随机对照试验共含 19 660 例急性冠脉综合征患者,汇总结果显示替格瑞洛相比氯吡格雷可明显降低 12 个月靶血管的血运重建,并且替格瑞洛不增加患者的严重出血风险。本研究还发现替格瑞洛组患者心绞痛复发的比例明显低于氯吡格雷组,提示替格瑞洛在降低血运重建率及心绞痛复发率方面明显优于氯吡格雷,且有较好的安全性。

本研究同时利用患者随访数据,探讨长期使用替格瑞洛对于心脏结构及心功能的影响,结果发现长期使用替格瑞洛的患者其 LVEDD 及 LVEF 均有所改善,并且优于氯吡格雷组患者,这一结果与徐凤燕等[14]的研究相似。LVEDD 及 LVEF 均为判断心功能以及患者预后的重要指标[15-16]。ACS 患者早期行 PCI 有助于阻止和逆转心肌梗死后的心脏重构,改善左心功能[17]。本研究提示 PCI 术后继续使用替格瑞洛抗血小板治疗的患者其左心结构相对氯吡格雷患者有更好的改善,可以更好地提高心脏收缩和舒张功能,对心功能的远期改善有良性作用。与氯吡格雷组患者相比,替格瑞洛组患者血浆 BNP 水平降低更明显。BNP 主要由心室分泌,心脏负荷压力增加或者心室体积增大都会使其分泌增加,因此是心衰诊断的重要标志物[18]。有研究发现 BNP 与心功能分级存在关联,即随着心功能分级升高,其水平也增加[19]。本研究显示替格瑞洛组患者 1 年后其心功能分级较基线时明显好转,心功能得到了良好的改善。BNP 与心功能分级结合可以帮助更好地判断患者预后情况。本研究提示替格瑞洛对于心功能改善有一定的帮助。但对于替格瑞洛改善 BNP 水平的具体生理机制可能还需要后续研究进一步探讨。本研究提示替格瑞洛组发生呼吸困难的比例高于氯吡格雷组,这与既往研究结果一

致[20-21]。国外有研究显示替格瑞洛虽然会引起一定程度的呼吸困难,但往往症状较轻,且不会对肺功能造成实质影响[22-23]。

本研究有一定的局限性,首先,本研究为单中心研究且样本量较小;其次,本研究未对长期心血管事件进行随访记录。所以,替格瑞洛对急性冠脉综合征患者PCI术后心血管的长期预后还需大样本前瞻性的研究结果来证实。总之,本研究结果提示替格瑞洛在降低非PCI血管血运重建、延缓血管进展、心绞痛复发方面有一定优势,且替格瑞洛未引起患者出血风险升高,显示替格瑞洛相比氯吡格雷具有更好的疗效和安全性。

[参考文献]

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2015》概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.001.

[2] Zhou M,Wang H,Zhu J,et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013:a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet,2016,387(10015):251-272. doi:10.1016/S0140-6736(15)00551-6.

[3] Farkouh ME. CABG versus PCI for complex coronary disease:time to close the books[J]. J Am Coll Cardiol,2017,69(16):2051-2053. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.010.

[4] Senoo T,Motohiro M,Kamihata H,et al. Contrast-induced ephropathy in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol,2010,105(5):624-628. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.044.

[5] 陈纪林,高立建.经皮冠状动脉介入治疗术后双联抗血小板治疗研究进展[J].中国循环杂志,2014,29(3):161-163. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2014.03.001.

[6] 高润霖.替格瑞洛——ACS患者的更好选择[J].医学研究杂志,2011,40(1):1-2. doi:10.3969/j.issn.1673-548X.2011.01.001.

[7] Olivier C B,Diehl P,Schnabel K,et al. Third generation P2Y12 antagonists inhibit platelet aggregation more effectively than clopidogrel in a myocardial infarction registry[J]. Thromb Haemost,2014,111(2):266-272. doi:10.1160/TH13-06-0508.

[8] Wang X,Xi S,Liu J,et al. Switching between ticagrelor and clopidogrel in patients who underwent percutaneous coronary intervention:insight into contemporary practice in Chinese patients[J]. Eur Heart J Suppl,2016,18(Suppl F):F19-F26. doi:10.1093/eurheartj/suw034.

[9] Wallentin L,Becker RC,Budaj A,et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med,2009,361(11):1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327.

[10] Kohli P,Wallentin L,Reyes E,et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study[J]. Circulation,2013,127(6):673-680. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124248.

[11] Lu Y,Li Y,Yao R,et al. Clinical effect of ticagrelor administered in acute coronary syndrome patients following percutaneous coronary intervention[J]. Exp Ther Med,2016,11(6):2177-2184. doi:10.3892/etm.2016.3224.

[12] Chinwong S,Patumanond J,Chinwong D,et al. Reduction in total recurrent cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with low-density lipoprotein cholesterol goal <70 mg/dL:a real-life cohort in a developing country[J]. Ther Clin Risk Manag,2016,12:353-360. doi:10.2147/TCRM.S96016.

[13] 刘小熊,夏 豪,万 埝,等.替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征疗效比较的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(4):396-399. doi:10.3969/j.1674-4055.2014.04.06.

[14] 徐风燕,张保俭,赵文丽.替格瑞洛对急性冠脉综合征患者动脉炎性反应及心功能的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(1):73-77. doi:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.01.014.

[15] Bennett KM,Hernandez AF,Chen AY,et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function among patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Am J Cardiol,2003,91(10):1168-1172. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.057.

[16] 齐疏影,曾玉杰,韩福生,等.急性冠脉综合征患者冠状动脉狭窄程度与左室射血分数的相关性[J].心脏杂志,2016(1):50-52. doi:10.13191/j.chj.2016.0013.

[17] 王修卫,韩增雷,曹庆博.急性心肌梗死急诊及延迟PCI对左室重构及自主神经功能的影响[J].中国临床研究,2015,28(5):575-578. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2015.05.009.

[18] 舒 燕,姜荣建,孔 洪,等.老年心力衰竭患者心功能与血浆B型钠尿肽和尿酸的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2014(10):1041-1043. doi:10.3969/j.issn.1009-0126.2014.10.010.

[19] 林 琳,李 俊,龚 青,等.BNP与老年心力衰竭患者LVEF、心功能分级及预后相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2014(4):464-466. doi:10.3969/j.1674-4055.2014.04.28.

[20] 许 骥,华 琦,胡少东,等.替格瑞洛在老年STEMI患者急诊PCI中的疗效与安全性分析[J].首都医科大学学报,2015,36(1):73-77. doi:10.3969/j.issn.1006-7795.2015.01.014.

[21] 苏方成,赵 芳.替格瑞洛配合急诊PCI治疗急性心肌梗死的临床疗效和安全性探讨[J].临床心血管病杂志,2015,31(1):27-30. doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.01.008.

[22] Butler K,Teng R. Evaluation and characterization of the effects of ticagrelor on serum and urinary uric acid in healthy volunteers[J]. Clin Pharmacol Ther,2012,91(2):264-271. doi:10.1038/clpt.2011.223.

[23] Cannon CP,Husted S,Harrington RA,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. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.053.

(编辑:左艳芳)