

小剂量替格瑞洛在出血高危的急性冠脉综合征患者中应用的有效性与安全性分析

史学文 薛 剑

解放军总医院第五医学中心心内科,北京 100071

【摘要】 目的 探讨小剂量替格瑞洛在急性冠脉综合征出血高危患者中应用的有效性和安全性。方法 收集 2019 年 1 月—2020 年 1 月心内科收治的出血高危的急性冠脉综合征患者,采用随机、平行、对照的试验方法,定期随访监测血小板聚集试验,观察和比较两组患者主要心血管事件和临床出血事件。结果 本研究最终共入组 74 例急性冠脉综合征出血高危的患者。小剂量替格瑞洛的血小板抑制作用优于常规剂量的氯吡格雷。两组 MACE 事件发生率比较无统计学差异 ($P>0.05$)。随访期间无 1 例大出血并发症,两组少量,微量出血发生率比较无统计学差异 ($P>0.05$)。结论 对于出血高危的急性冠脉综合征患者,替格瑞洛组与氯吡格雷组具有相似的功效和更好的安全性。

【关键词】 急性冠脉综合征;替格瑞洛;出血风险

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是指因冠脉血流突然受阻而发生急性心肌缺血现象,其发病率近几年呈明显上升趋势,目前已成为危害人类生命健康的严重疾病^[1]。替格瑞洛是一种新型强效的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,其已被多部指南推荐为 ACS 患者的首选抗血小板药物^[2]。但是其出血并发症发生率高,一定程度上限制了临床的应用。ACS 的患者中有相对一部分患者既是血栓高危也是出血的高危人群。高危患者临床情况复杂,死亡风险高,抗栓治疗和血运重建治疗的并发症发生率高。因此,这部分患者往往难以耐受常规剂量的抗栓治疗。因此,本研究旨在评估小剂量替格瑞洛治疗出血高危的急性冠脉综合征患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月本院心内科收治的出血高危的 ACS 患者。ACS 的诊断标准参考 2012 年美国心脏病协会发布的 ACS 诊断和治疗指南。出血风险评估采用 CRUSADE 评分系统,主要包括基线红细胞压积、肾小球滤过率、心率、收缩压、性别、合并心衰、糖尿病、既往血管疾病等因素,评分 >40 分为高危患者。排除标准:1. 对药物任一成分过敏;2. 严重的肝肾功能不全;3. 活动性出血,如消化道出血或者颅内出血等。

1.2 试验干预方法 采用随机、平行、对照的试验方法,替格瑞洛组给予替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司,每粒 90mg) 90mg 单次负荷,此

后 45mg 2 次 /d; 氯吡格雷组给予氯吡格雷(赛诺菲(杭州)制药有限公司,每粒 75mg) 300mg 单次负荷,此后 75mg 1 次 /d。所有入组患者均联合使用阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,每粒 100mg) 100mg 1 次 /d,其他合并用药均按照相应指南应用,随访 90d。

1.3 疗效与安全性分析 主要不良心血管事件 (main adverse cardiovascular events, MACE) 包括心血管事件死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中等发生率;记录各种出血性事件等安全性指标发生,其中出血并发症:采用 TIMI 分级标准。

1.4 统计学分析 应用 SPSS20.0 软件进行数据处理,统计数据采用正态分布检验,正态分布计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用两独立样本的 t 检验,非正态分布数据采用秩和检验;计数资料用百分率表示,两组间比较采用 Fisher 检验。以 $p<0.05$ 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例特点 本研究入组共 74 例 ACS 出血高危患者,其中 ST 段抬高型心肌梗死患者 13 例,非 ST 段抬高型心肌梗死患者 35 例,不稳定型心绞痛患者 26 例。两组患者在年龄、性别及心血管危险因素等一般临床资料上均无统计学差异 ($P>0.05$),见表 1。值得关注的是,ST 段抬高型心肌梗死的患者更可能服用替格瑞洛。

表 1 两组患者病例特点比较 (n)

病例特点	替格瑞洛组 (n=20)	氯吡格雷组 (n=54)	P
年龄(岁)			0.398
35 ~ 65	12	38	
66 ~ 75	5	13	
>75	3	3	
性别			0.702
女性	9	27	
男性	11	27	
心血管危险因素			
吸烟	14	8	0.235
高血压	5	40	0.935
高脂血症	7	9	0.089
糖尿病	17	10	0.142
诊断			0.001
ST 段抬高型心肌梗死	9	4	
非 ST 段抬高型心肌梗死	7	28	
不稳定型心绞痛	4	22	
介入治疗			0.115
是	9	14	
否	11	40	

2.2 两组血小板抑制水平的比较 在用药 7d 以后, 以确保两组均已到达稳定血药浓度, 发现低负荷剂量 (90mg) 继之以低维持剂量 (45mg 2 次 /d) 替格瑞洛的血小板抑制作用仍优于常规剂量的氯吡格雷, 且血小板抑制作用仍处于缺血与出血事件的血小板反应性安全范围内, 见图 1。

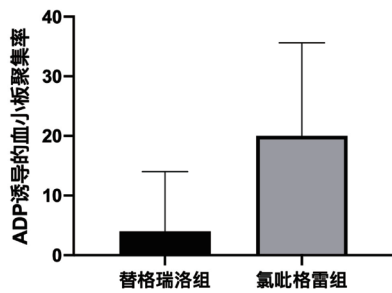


图 1 两组患者 ADP 诱导的血小板聚集率比较

2.3 两组 MACE 事件发生情况生存分析比较 两组患者共随访 3 个月, 替格瑞洛组共 4 例 (20%) 患者出现了 MACE 事件, 氯吡格雷组共 8 例 (14.81%) 患者出现了 MACE 事件。替格瑞洛组与氯吡格雷组两组生存曲线分析 (见图 2)。对两组患者临床资料及危险因素进行了生存分析 (见表 2), 两组 MACE 事件生存分析比较无统计学差异 (P>0.05)。随访期间无 1 例大出血并发症, 两组少量, 微量出血发生率比较无统计学差

异 (P>0.05)。

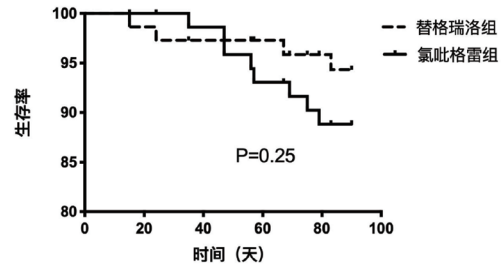


图 2 两组间随访 KM 曲线

表 2 两组 MACE 事件发生情况

病例特点	相对危险比 (HR)	95% 置信区间	P
年龄(岁)			0.767
35 ~ 65	Ref	Ref	
66 ~ 75	1.35	0.31 ~ 5.38	
>75	2.12	0.28 ~ 16.0	
性别			0.78
女性	Ref	Ref	
男性	1.27	0.24 ~ 6.82	
心血管危险因素			
吸烟史	1.42	0.34 ~ 5.93	0.64
高血压	2.54	0.46 ~ 13.9	0.28
高脂血症	0.75	0.14 ~ 4.19	0.75
糖尿病	0.43	0.10 ~ 1.78	0.24
诊断			0.565
ST 段抬高型心肌梗死	Ref	Ref	
非 ST 段抬高型心肌梗死	1.25	0.20 ~ 7.91	
不稳定型心绞痛	0.48	0.05 ~ 4.75	
介入治疗			0.930
否	Ref	Ref	
是	1.06	0.28 ~ 4.07	

3 讨 论

急性冠脉综合征是目前临床上常见的危重症。双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征抗栓治疗的基石。替格瑞洛是一种新型且强效的抗血小板聚集的药物, 目前已经被多个指南推荐用于急性冠脉综合征的患者。但是替格瑞洛所带来的出血并发症随着替格瑞洛的广泛应用, 也越来越受到临床医生的关注。有相当一部分急性冠脉综合征的患者既是血栓的高危人群, 也是出血的高危人群。这部分人群很难耐受正常剂量的替格瑞洛。因此, 探索小剂量替格瑞洛在临床上使用的安全性和有效性就显得尤为重要。本临床研究是第一项比较常规剂量的氯吡格雷和小剂量替格

瑞洛治疗出血高危 ACS 患者疗效和安全性的研究。在本研究中,我们有以下新发现:1. 替格瑞洛组和氯吡格雷组,两组间 90d 随访终点事件无统计学差异($P>0.05$),这证实了小剂量替格瑞洛在出血高危的 ACS 患者中的有效性;2. 小剂量替格瑞洛组患者在随访的前 30d 内, MACE 发生率较常规剂量氯吡格雷组有所升高,这提示在 ACS 治疗的早期(30d 内),小剂量的替格瑞洛使用效果没有常规剂量的显著,因此,在一个月以内使用常规剂量的替格瑞洛可能是一个好的选择。当然我们的研究组样本较少,需要进一步观察。因此,对于出血高危的 ACS 患者,替格瑞洛组与氯吡格雷组具有相似的功效和更好的安全性。综上,小剂量的替格瑞洛可能是出血高危 ACS 患者更好的选择,但是在 ACS 治疗早期仍然推荐使用常规剂量的替格瑞洛,可以考虑在一个月以后更换为小剂量的替格瑞洛。

双重抗血小板治疗对 ACS 患者的治疗至关重要。目前的临床指南推荐在诊断后 1 年使用双重抗血小板药物,在此期间前 90d 是最高的血栓形成风险期^[3-6]。因此,我们选择了 90d 作为本研究的观察时间窗口,在这段时间也能充分地反应小剂量替格瑞洛的效果和安全性。氯吡格雷是目前临床较为常用的 P2Y12 受体抑制剂,但是氯吡格雷有一些很明显的缺点,包括代谢活化不良,药物相互作用和抗血小板作用不可逆等等,因此,其在临床的使用受很多的影响。替格瑞洛是一种新型的直接 P2Y12 受体拮抗剂,其与血小板可逆结合,较氯吡格雷相比有很大的优势。根据目前的 ACS 指南推荐首选替格瑞洛用于 ACS 的抗血小板治疗^[4]。PLATO 研究显示^[4],ACS 的患者使用替格瑞洛与氯吡格雷相比可显著降低急性心肌梗死的死亡率,并能减少心血管事件的发生。与其他患者相比,出血高危的 ACS 患者复发性缺血事件和死亡的风险较高,以及治疗相关并发症的风险较高。据报道,出血高危的 ACS 患者占 ACS 总发病数的 1/3^[5-6]。在我们的研究中,出血高危的 ACS 患者终末事件发生率略高于之前的临床试验。此外,使用几种抗血小板药和抗凝血药治疗与出血风险增加相关,从而导致临床净效益下降,但是这部分患者抗栓与出血的治疗存在一定的矛盾,因此,目前治疗上困难重重。越来越多的证据表明,小剂量的替格瑞洛可能是亚洲种族患者的更好选择。以前的研究显示,在中国患有 NSTEMI-ACS 的临床试验中,发现半剂量替格瑞洛与标准剂量替格瑞洛具有相似的对血小板聚集的抑制作用,其血小板抑制作用显著强于氯吡格雷组。研究时 45 mg 替格瑞洛片在国内并没有上

市,因此我们选择 90mg 的规格剂型,采用专人专用分药的器材进行处理药物,随后进行本研究。我们的研究表明小剂量替格瑞洛与常规剂量氯吡格雷相比具有相似的功效和更好的安全性。

当然,我们的研究有一些局限性。首先,相当小的样本量减少了替格瑞洛应用的益处和风险的统计效力。其次,随访时间只有 90d。因此,未来需要更大规模的临床研究进行证实。

参考文献

- [1] DAMMAN P, WOUDESTRA P, KUIJT W J, et al, James SK. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice [J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(2): 143-153.
- [2] BUNDHUN P K, SHI J X, HUANG F. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized trials [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2017, 18(1): 80.
- [3] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2014, 130(25): 2354-2394.
- [4] BONACA M P, BHATT D L, COHEN M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2015(372): 1791-1800.
- [5] FRANCHI F, ROLLINI F, CHO J R, et al. Impact of escalating loading dose regimens of ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of a prospective randomized pharmacokinetic and pharmacodynamics investigation [J]. J Am Coll Cardio Intv, 2015(8): 1457-1467.
- [6] XUE Jian, LI Mingming, WANG Lijie, et al. Comparison of the efficacy of half ticagrelor loading doses and clopidogrel in elderly acute coronary syndrome patients in China [J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research March, 2020, 19(3): 661-666.