

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 08. 023

替格瑞洛与氯吡格雷对急性心肌梗死患者行 急诊 PCI 的临床效果和安全性对比

王 宇

(河北省遵化市人民医院急诊科 064200)

摘 要:目的 探讨替格瑞洛与氯吡格雷在急性心肌梗死(AMI)患者急诊行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)时的临床疗效和安全性。方法 选择 2015 年 6 月至 2017 年 2 月该科收治的急诊行 PCI 的 AMI 患者 182 例,分为观察组 91 例和对照组 91 例。观察组术前及术后 1 周使用阿司匹林联合替格瑞洛进行治疗,术后 1 周后改为阿司匹林联合氯吡格雷;对照组术前及术后均给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗。比较两组患者术前、术后的 TIMI 血流分级、TMPG 心肌灌注分级,以及术前、术后 1 周内患者的左室射血分数(LVEF)、左室舒张末径(LVEDD)、血小板聚集率,记录 6 个月随访中所有患者主要心血管不良事件(MACE)及出血事件发生情况。结果 经过 PCI,两组患者的 TIMI 及 TMPG 分级均显著改善,同时术后观察组 TIMI 分级明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后两组患者的 LVEF 均明显升高,而 LVEDD 及血小板聚集率均显著降低,且术后观察组患者的 LVEF、LVEDD、血小板聚集率均明显优于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后 6 个月内 MACE 发生率显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组患者的出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 对于急诊行 PCI 治疗的 AMI 患者,替格瑞洛比氯吡格雷疗效更佳,能够迅速恢复患者心肌灌注,对血小板聚集抑制作用更明显,有效降低 MACE,提高预后,不增加出血风险,临床效果及安全性良好,值得临床推广。

关键词:急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入; 替格瑞洛; 氯吡格雷

中图法分类号:R542.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)08-1128-04

Comparison of clinical efficacy and safety of emergency treatment with ticagrelor and clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing emergency PCI

WANG Yu

(Department of Emergency, Zunhua People's Hospital of Hebei, Zunhua, Hebei 064200, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of ticagrelor and clopidogrel in emergency patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. **Methods** During the period of June 2015 to February 2017, 182 cases of AMI with PCI admitted to the emergency department of our hospital, according to the random number table method, all patients were divided into observation group 91 cases and control group 91 cases, the patients in the observation group were treated with aspirin and Grillo for one week before and after the operation, and Clopidogrel would be replaced with clopidogrel one week after surgery, the patients in the control group were treated with aspirin and clopidogrel before and after the operation. The TIMI blood flow classification, TMPG myocardial perfusion classification, and left ventricular ejection fraction(LVEF), left ventricular end diastolic diameter(LVEDD) and platelet aggregation rate were compared between the two groups before and after operation, and the myocardial perfusion classification was performed preoperatively and postoperatively, The major adverse cardiovascular events(MACE) and bleeding events were recorded in all patients at 6 months of follow-up. **Results** After PCI, TIMI and TMPG grade of the two groups were significantly improved, and postoperative TIMI grade were significantly better than the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); after two groups of patients with LVEF were significantly increased, while LVEDD and platelet aggregation rate were significantly decreased, and the post-operative observation with LVEF, LVEDD, platelet aggregation rate were significantly better than the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the incidence of major cardiovascular events was significantly lower than the control group of patients within 6 months of the patients in the observation group,

the difference was statistically significant($P<0.05$), and the two groups of patients with bleeding events the total incidence rate comparison, the difference was not statistically significant($P>0.05$). **Conclusion** Ticagrelor for emergency PCI treatment of AMI patients with better curative effect than clopidogrel, it can significantly improve myocardial perfusion, inhibit platelet aggregation more obviously, significantly reduce MACE, improve prognosis, without increasing the risk of bleeding. The clinical effect and safety are good. It is worthy of clinical promotion.

Key words: acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; ticagrelor; clopidogrel;

急性心肌梗死(AMI)指冠状动脉缺血缺氧所致的心肌坏死,具有发病急、致死性强等特点,成为心血管疾病常见死亡原因,AMI 主要是由于患者血管内不稳定斑块的糜烂破裂,继发引起血栓形成,导致冠状动脉的完全性、持续性阻塞,进一步损伤心肌^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前最直接有效的干预措施之一,不论是急性 ST 段抬高型还是非 ST 段抬高型,均需要及时介入治疗改善心肌缺血缺氧状态,降低 AMI 致死风险,改善患者预后^[2]。但 AMI 患者在 PCI 术后心血管不良事件发生率较高,而围术期给予患者氯吡格雷、阿司匹林双联抗凝能够有效改善患者预后,获得较好的临床效果^[3]。但有大量研究表明,替格瑞洛作为一种新型抗血小板聚集药物,作用较氯吡格雷更迅速且有效^[4]。本研究通过对比替格瑞洛与氯吡格雷对急诊 PCI 的 AMI 患者的临床疗效和安全性,为临床选择合适的治疗方案提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2017 年 2 月,本院急诊科收治的急诊 PCI 的 AMI 患者 182 例。纳入标准:所有患者均符合 AMI 诊断和治疗指南中相关标准^[5],符合急诊 PCI 手术指征;患者及家属同意参与本次研究并签署知情同意书;年龄 18~70 岁,相关症状持续超过 30 min,且硝酸甘油药物无法缓解,心肌酶、肌钙蛋白(cTn)等指标提示心肌损伤,发病时间不超过 12 h。排除标准:不符合相关诊断标准或手术指征;并发陈旧性 AMI、凝血功能异常、出血性疾病、血液系统疾病、脑卒中、严重肝肾功能异常、严重营养不良、恶性肿瘤、精神性疾病等;近 1 年接受过大型手术;患者生命体征不稳定,死亡或预计生存时间低于 1 年。按照随机数字表法,将所有患者平均分为观察组(91 例)和对照组(91 例)。对照组中男 49 例,女 42 例;年龄 39~69 岁,平均年龄(51.6 ± 4.7)岁;平均就诊时间为(6.1 ± 1.7)h;心肌前壁梗死 41 例,心肌后壁梗死 50 例;基础病变高血压 53 例、糖尿病 34 例、高血脂 33 例。观察组中男 51 例,女 40 例;年龄 37~69 岁,平均年龄(52.4 ± 4.5)岁;平均就诊时间为(5.9 ± 1.6)h;心肌前壁梗死 43 例,心肌后壁梗死 48 例;基础病变高血压 51 例、糖尿病 36 例、高血脂 30

例。两组患者的性别、年龄、就诊时间、梗死部位、基础病变情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均急诊行 PCI,术前常规给予阿司匹林肠溶片 300 mg(拜耳医药保健有限公司生产,批准文号:国药准字 J 20130078,规格:100 g×30 片),观察组患者术前联合倍林达替格瑞洛片 180 mg(AstraZeneca AB 公司生产,批准文号:国药准字 J 20130020,规格:90 mg×19 片),对照组患者术前联合泰嘉氯吡格雷片 150 mg(深圳信立泰药业股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H 20000542,规格:25 mg×20 片)。两组患者术中静脉推注肝素钠注射液 100 U/kg(成都市海通药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H 51021209,规格:2 mL/1 000 U)。术后 1 周内,观察组患者给予替格瑞洛 90 毫克/次、2 次/天,阿司匹林 100 mg、100 毫克/次、1 次/天;对照组患者给予阿司匹林 100 毫克/次、1 次/天,联合使用氯吡格雷片,75 毫克/次、2 次/天。术后 1 周后观察组患者改用对照组相同方式继续治疗。

1.2.2 观察指标 对比患者手术前后的 TIMI 血流分级^[6]、心肌灌注分级(TMPG)^[6],其中 TIMI 可分为 4 个级别,0 级:冠状动脉内无造影对比剂显影;1 级:主冠状动脉内造影剂显影,但是下次造影时仍有造影剂残留,排空较为缓慢;2 级:造影期间,3 个心动周期后冠状动脉内仍存在造影剂残留;3 级:造影剂在 3 个或以内的心动周期可完全排出。TMPG 可分为 4 个级别,0 级:心肌无造影剂进入;1 级:造影剂缓慢进入心肌微血管染色不消失,排出缓慢且再次造影时仍然存在;2 级:造影剂顺利进入心肌血管,3 个心动周期后仍有造影剂残留;3 级:造影剂在 3 个心动周期内可被完全排出,无残留或延迟排空现象。同时对比术前、术后 1 周内患者的左室射血分数(LVEF)、左室舒张末径(LVEDD),以及血小板聚集率等指标。所有患者随诊 6 个月随访,记录他们主要心血管不良事件(MACE)及出血事件发生情况,MACE 包括心肌梗死、心源性猝死、脑卒中、急性左心衰、支架内血栓形成等,MACE 发生率=(MACE 发生例数/总例数)×100%;出血事件包括牙龈、鼻黏膜、颅内、泌尿道、消

化道、皮下等部位出血,出血事件发生率=(出血例数/总例数)×100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析。计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 TIMI 及 TMPG 分级情况对比 经过 PCI,两组患者的 TIMI 及 TMPG 分级均显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者术后的 TIMI 分级明显高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者 TIMI 及 TMPG 分级情况对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	时间	TIMI 分级	TMPG 分级
观察组	91	术前	0.681±0.215	0.564±0.274
		术后	2.893±0.342* [#]	2.841±0.374*
对照组	91	术前	0.675±0.221	0.581±0.238
		术后	2.471±0.356*	2.716±0.402*

注:组内与术前相比,* $P < 0.05$;同时间与对照组相比,[#] $P < 0.05$

2.2 两组患者手术前后心功能指标及血小板聚集率对比 经过治疗后,两组患者的 LVEF 均明显升高,而 LVEDD 及血小板聚集率均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而术后观察组患者的 LVEF、LVEDD、血小板聚集率均明显优于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者手术前后心功能指标及血小板聚集率对比 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	LVEF (%)	LVEDD (mm)	血小板聚集率 (%)
观察组	91	术前	44.31±4.06	56.93±5.26	85.17±4.35
		术后 1 周	54.33±6.72* #	45.77±4.27* #	56.15±7.31* #
对照组	91	术前	44.72±4.35	57.032±5.38	84.26±4.29
		术后 1 周	48.76±6.35*	50.38±4.83*	67.32±6.82*

注:组内与术前相比,* $P < 0.05$;同时间与对照组相比,[#] $P < 0.05$

2.3 两组患者 MACE 发生情况对比 观察组患者术后 6 个月内出现主要心血管事件的发生率显著低于对照组患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.351, P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者 MACE 发生情况对比							
组别	<i>n</i>	心肌再梗死(<i>n</i>)	心源性猝死(<i>n</i>)	脑卒中(<i>n</i>)	急性左心衰(<i>n</i>)	支架内血栓形成(<i>n</i>)	总发生率[<i>n</i> (%)]
观察组	91	4	4	2	3	3	16(17.6)
对照组	91	5	6	7	6	7	31(34.1)

2.4 两组患者出血事件发生情况对比 两组患者术后均有不同程度的出血情况,其中主要发生在皮下部位出血,但两组患者的出血事件总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.367, P > 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者血事件发生情况对比								
组别	<i>n</i>	牙龈 (<i>n</i>)	鼻黏膜 (<i>n</i>)	颅内 (<i>n</i>)	泌尿道 (<i>n</i>)	消化道 (<i>n</i>)	皮下 (<i>n</i>)	总发生率 [<i>n</i> (%)]
观察组	91	2	3	0	1	1	6	13(14.3)
对照组	91	3	3	0	1	2	5	14(15.4)

3 讨 论

随着 AMI 发生率的不断升高,临床上的急救方法也在不断地完善,但始终遵循着疏通阻塞血管、尽快恢复心肌血供,最大程度保护心肌细胞的原则^[7]。随着微创技术和导管技术的发展应用,AMI 患者急诊 PCI 手术血管开通率高达 90% 以上,迅速恢复血流灌注以保护心肌,同时对患者损伤程度小,成为急诊 AMI 患者最有效的治疗方式^[8]。而 AMI 患者主要是由于血小板在破裂的粥样斑块上聚集成血栓,从而阻塞冠状动脉血管,因此,血小板大量激活是发生 AMI 的关键因素^[9]。同时 AMI 患者大多合并有血脂异

常,属于血栓形成的危险因素,同时 PCI 术中放置支架或球囊对血管内壁的损伤会再次加剧血栓形成的风险,从而导致术后出现再发 AMI、心源性猝死等 MACE^[10]。因此,溶栓及抗血小板治疗对 AMI 患者必不可少,且必须贯穿在整个 PCI 手术过程中。

临床上抗栓药物主要包括环氧化酶抑制剂(阿司匹林等)、腺苷二磷酸受体拮抗剂(氯吡格雷等),以及血小板糖蛋白受体拮抗剂(替罗非班等),而阿司匹林合并氯吡格雷是目前临床上 PCI 围术期抗血栓治疗的常规方法,能获得较好的临床效果,氯吡格雷主要通过选择性、不可逆性的抑制腺苷二磷酸与血小板受体结合,抑制腺苷二磷酸介导的糖蛋白活化,从而抑制血小板聚集^[11]。大量研究表明,阿司匹林联合氯吡格雷能有效降低血小板聚集,从而减少 MACE 发生率^[12]。但氯吡格雷需要在肝脏代谢激活的情况下发挥作用,且会受到相关基因的限制和影响,患者个体差异大,并且有研究发现,部分患者存在氯吡格雷抵抗情况,使其治疗效果受限,而引发 MACE 甚至死亡。

替格瑞洛是新型环戊基三唑嘧啶类抗血小板药物,能直接与 P2Y₁₂ADP 受体结合抑制腺苷二磷酸

介导下的血小板活化聚集,并且替格瑞洛产生作用不需要机体构象改变和信号传递,且药物与受体间的相互作用是可逆的,在停药后,能够快速恢复血液中血小板的正常功能,有研究表明,临床上抗血小板聚集可优先选择替格瑞洛,在无法使用替格瑞洛时才推荐氯吡格雷,表现出替格瑞洛的良好疗效及安全性。本研究中,观察组患者 TIMI 分级明显优于对照组,提示替格瑞洛的临床效果更好,能够有效溶栓并迅速清除斑块,防止血小板聚集,同时能长久保持血管通畅。同时观察组患者治疗后 LVEF、LVED 及血小板聚集率均显著优于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明替格瑞洛抗血小板作用更理想,能够彻底清除微小血栓,充分改善微循环,并且能够有效改善心功能,进而提高远期预后,结果与张鞠蕾等^[13]研究结果保持一致,同时与本研究中 MACE 发生率与患者术后心功能指标水平及血小板聚集率高低保持一致,进一步提示替格瑞洛能够改善患者远期心血管结局,强化并稳定心功能状态。而对两种药物引起的出血事件发生率比较,两组患者差异无统计学意义($P > 0.05$),提示替格瑞洛在不增加患者出血风险的基础上能够获得更佳治疗效果。

综上所述,替格瑞洛在 AMI 患者急诊 PCI 中抗血小板作用更明显,能够迅速溶栓并恢复患者血流再灌注,能够显著降低远期 MACE 发生率,不增加出血风险,改善远期预后,较氯吡格雷优势更明显,值得临床推广。

参考文献

- [1] 高晓津,杨进刚,杨跃进,等.中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J].中国循环杂志,2015,30(3):206-210.
- [2] MOTOVSKA Z,HLINOMAZ O,MIKLIK R,et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. Circulation,2016,134(21):1603-1612.

(上接第 1127 页)

- [10] 沈晓宇,马锐,关虹,等.重组人血管内皮抑素联合奥沙利铂及卡培他滨治疗进展期胃癌的疗效观察[J].疑难病杂志,2016,15(1):35-39.
- [11] 王云峰,高美华,宋晓锋.血清胃癌相关抗原联合胸苷激酶检测在胃癌诊断中的临床价值[J].现代肿瘤医学,2014,22(8):1883-1885.
- [12] NISMAN B,ALLWEIS T,KADOURI L,et al. Comparison of diagnostic and prognostic performance of two assays measuring thymidine kinase 1 activity in serum of breast cancer patients[J]. Clin Chem Lab Med,2013,51(2):439-447.

- [3] 蒲春华,周鹏,王沛坚.急性心肌梗死患者急诊 PCI 术前使用负荷剂量替格瑞洛的安全性及有效性[J].山东医药,2014,54(36):1-3.
- [4] HAN Y L, GUO J C, ZHENG Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the BRIGHT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(13):1336-1346.
- [5] 高润霖.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2001,16(12):9-24.
- [6] 张勇,王军,董志军,等.新型抗栓药替格瑞洛对急诊经皮冠状动脉介入治疗的近期疗效及安全性评价[J].中国心血管病研究,2014,12(6):543-546.
- [7] VELDERS M A, ABTAN J, ANGIOLILLO D J, et al. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2016, 102(8):617-625.
- [8] 刘奕婷,王巍,时景璞. PCI 术后急性心肌梗死患者再发影响因素分析[J].中国公共卫生,2016,32(4):558-562.
- [9] 陈晖,闫振富.替格瑞洛对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血小板聚集功能及预后的影响[J].临床心血管病杂志,2015,31(5):479-483.
- [10] MONTALESCOT G, VAN' T HOF A W, LAPOS-TOLLE F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):1016-1027.
- [11] 赵玉军.替格瑞洛联合急诊 PCI 治疗急性心肌梗死的心肌保护效应及可能分子机制的探究[J].海南医学院学报,2016,22(17):1940-1942.
- [12] 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(19):1791-1800.
- [13] 张鞠蕾,王宾,陈华,等.替格瑞洛在急诊经皮冠状动脉介入治疗抗栓中有效性及安全性研究[J].临床急诊杂志,2015,16(10):756-759.

(收稿日期:2017-09-03 修回日期:2017-11-18)

- [13] 林琳,许庆文,鲁珏,等.胃癌患者手术前后血清胸苷激酶 1 水平变化的临床研究[J].中国现代医生,2014,52(27):151-153.
- [14] TU H, SUN L, DONG X, et al. Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: a longitudinal study[J]. Int J Cancer, 2015, 136(2):425-434.
- [15] 高利民,武彦芳.胃癌及癌前疾病与血清胃泌素 17 的测定及其他影响因素研究[J].癌症进展,2016,14(8):817-819.

(收稿日期:2017-09-12 修回日期:2017-11-22)