

阿司匹林分别与替格瑞洛或氯吡格雷联合对 PCI 术后抗凝疗效的观察

冯家豪¹, 吴岳¹, 罗永百¹, 范晓娟¹, 宁小康², 陈学彬², 武向阳², 折剑青^{1*}

(1. 西安交通大学第一附属医院心内科, 710061; 2. 陕西中医药大学附属医院心内科)

摘要: 观察阿司匹林分别与替格瑞洛或氯吡格雷联合对经皮冠状动脉介入术(PCI)后抗凝疗效和防治心血管意外效果,初步探讨这两种药物联合在PCI术后的治疗价值。结果显示,两组联合用药后患者左室射血分数(LVEF)、每搏心输出量(SV)、中心静脉压(CVP)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板(PLT)、血小板抑制率明显高于治疗前。阿司匹林联合替格瑞洛对LVEF、SV、CVP、PT、APTT、PLT、血小板抑制率明显高于联合氯吡格雷,在预防左室舒张末内径(LVEDD)、出血率、心脏不良事件发生率与阿司匹林联合氯吡格雷差异不显著。结果提示,阿司匹林与替格瑞洛联合治疗不仅能够有效改善患者的凝血功能和血小板抑制能力,而且临床不良事件少、出血风险小,是PCI术后安全、有效的抗凝治疗方案之一。

关键词: 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入支架术; 替格瑞洛; 阿司匹林; 氯吡格雷

中图分类号:R543

文献标识码:A

Eurative effects of ticagrelor and aspirin on prevention of cardiovascular accident and PCI

FENG Jiahao, WU Yue, LUO Yongbai, FAN Xiaojuan, NING Xiaokang,
CHEN Xuebin, WU Xiangyang, ZHE Jianqing

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, 710061, China)

Abstract: To observe the anticoagulant effect of combination of aspirin and ticagrelor or clopidogrel on the prevention of cardiovascular accident after percutaneous coronary intervention (PCI), and evaluation of their therapeutic value. Results show treatment with combination of the sorts of combination drugs, the LVEF, SV, CVP, PT, APTT, PLT, platelet inhibition rate was significantly higher than before treatment. Compare to unite with clopidogrel, the LVEF, SV, CVP, PT, APTT, PLT, platelet inhibition was significantly higher in combination of ticagrelor, prevention of the LVEDD, rate of bleeding adverse cardiac events and the incidence was similar between two combination group. Therapy aspirin with ticagrelor can not only effectively double anti-coagulation and improve the patient's ability to inhibit platelet, and less adverse clinical events, a small risk of bleeding after PCI, this combination therapeutic regimen is a safe and effective for anticoagulation treatment.

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

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)应用最广泛、最直接有效的治疗方法^[2-3],其能短时间内解除病变动脉狭窄、恢复病变血管通畅,但是在PCI术后需要进行长期服用抗凝药物进行辅助治疗,因此术后抗凝治疗方案制定对

AMI患者PCI术后康复效果极为关键。传统PCI术后抗凝治疗多使用阿司匹林联合氯吡格雷^[4],但是其治疗效果和安全性仍有不十分理想,随着新型抗凝药物的不断增多,优化PCI术后抗凝方案逐渐受到关注。本研究通过观察PCI术后应用替格瑞洛与阿司匹林双抗序贯治疗的效果,旨在为优化PCI术后抗凝药物方案提供建议,现报道如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 6 月—2016 年 8 月医院成功施行择期 PCI 手术治疗的 110 例急性心肌梗死患者为研究对象,根据治疗方案将患者分成对照组(接受传统阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗)和观察组(接受阿司匹林与替格瑞洛双抗序贯治疗)各 55 例,入选和排除条件:①符合“心肌梗死通用定义”中 AMI 诊断标准^[5];②符合 PCI 手术适应症,知情同意基础上接受择期 PCI 手术;③首次发生 AMI;④知情同意基础上,自愿参加研究;⑤排除合并感染、肝肾功能障碍、肿瘤等疾病者;⑥排除有相关药物禁忌或抵抗者;⑦排除精神异常等特殊患者;⑧排除中途退出、失访等其他不适参加因素者,研究内容由我院医学研究伦理道德委员会审核批准。对照组中男性 32 例,女性 23 例,年龄 36~70 岁,平均年龄(54.62±5.26)岁,纽约心脏病协会(New York Heart Disease Association, NYHA)心功能分级:Ⅱ级 10 例,Ⅲ级 33 例,Ⅳ级 12 例;梗死部位有前壁心肌梗死(15 例)、前间壁心肌梗死 23 例,其它部位梗死 17 例。实验组中男性 30 例,女性 25 例,年龄 34~68 岁,平均年龄(55.16±5.13)岁, NYHA 心功能分级:Ⅱ级 9 例,Ⅲ级 32 例,Ⅳ级 14 例;梗死部位有前壁心肌梗死(13 例)、前间壁心肌梗死 23 例,其它部位梗死 19 例,入院时两组间一般资料相比,差异没有统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 手术前,对照组治疗方案阿司匹林联合氯吡格雷:①阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,生产批号 BJ34152,片剂,规格 100mg/片):术前每日 300mg,术后每次 100mg,每日 1 次;②氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司,生产批号 FF20140813,片剂,规格 25mg/片):术前每日 300mg,术后每次 75mg,每日 1 次;观察组在使用阿司匹林基础上(同对照组)联用替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司,生产批号 150801,片剂,规格 90mg/片):术前每日 180mg,术后每次 90mg 每日 1 次。两组均连续用药 12 个月以上。

1.3 观察指标

1.3.1 心功能指标测定 在入院时、用药治疗 12 个月后分别行心脏超声(美国 GE 公司 VV7 型心脏超声仪)和脉搏指数连续心输出量检查以测定心功能指标变化,记录指标有左心室舒张末内径(Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、

每搏心输出量(stroke volume, SV)和中心静脉压(central venous pressure, CVP)。

1.3.2 凝血功能 入院时、用药治疗 12 个月以 TS4000 凝血功能仪测定患者凝血功能,记录指标有凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。

1.3.3 血小板功能 入院时、用药治疗 12 个月以 AU480 全自动生化仪全对血小板计数进行测定,以 TEG5000 型 TEG 自动分析仪测定患者血小板抑制率,测定过程中使用的激活物为腺苷二磷酸(2μmol/L)。

1.3.4 不良事件 随访时间不少于 12 个月,准确记录 12 个月内心脏不良事件和出血情况,心脏不良事件主要有再发心肌梗死、心功能衰竭以及死亡。

1.4 统计学分析 SPSS.22.0 分析实验数据, ($\bar{x}\pm s$) 表示计量资料,组间和组内前后分析方法采用配对 t 检验;百分率(%)表示计数资料,组间分析方法是卡方(χ^2)检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组心功能指标对比 与入院时相比,用药治疗 12 个月后患者 LVEDD 无明显变化,但 LVEF、SV、CVP 改善效果显著,且用药后观察组 LVEF、SV、CVP 均明显优于对照组,差异存在有学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组心功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	观察时间	LVEDD (mm)	LVEF (%)	SV (V/mL)	CVP (p/kPa)
观察组	入院时	49.52±2.15	47.95±4.37	61.05±5.68	1.95±0.48
	用药后	50.89±1.28	58.65±5.74 ^{ab}	78.48±6.83 ^{ab}	1.24±0.23 ^{ab}
对照组	入院时	49.31±2.36	48.11±4.26	61.41±5.87	1.94±0.54
	用药后	51.46±1.21	53.31±6.51 ^a	71.06±7.52 ^a	1.65±0.39 ^a

与本组治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 两组凝血功能指标对比 用药治疗 12 个月后,患者 PT、APTT 明显延长,且观察组 PT、APTT 明显长于对照组, $P<0.05$,差异存在统计学意义。见表 2。

2.3 两组血小板功能指标对比 用药治疗 12 个月后,患者 PLT、血小板抑制率明显提高,且观察组 PLT、血小板抑制率明显高于对照组, $P<0.05$,差异存在统计学意义。见表 3。

表 2 两组间凝血功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	观察时间	PT(s)	APTT(s)
观察组	入院时	14.41±1.07	27.72±1.16
	用药后	19.12±1.21 ^{ab}	34.95±2.05 ^{ab}
对照组	入院时	14.32±1.08	27.83±1.23
	用药后	17.13±1.17 ^a	32.43±1.91 ^a

与本组治疗前相比, ^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比, ^b $P<0.05$ 。

表 3 两组血小板功能指标对比

组别	观察时间	PLT($\times 10^9/L$)	血小板抑制率
观察组	入院时	135±17	58±5
	用药后	271±28 ^{ab}	75±8 ^{ab}
对照组	入院时	136±19	57±6
	用药后	213±25 ^a	67±7 ^a

与本组治疗前相比, ^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比, ^b $P<0.05$ 。

2.4 两组心脏不良事件和出血情况对比 随访期间两组均有出血时间和心脏不良事件发生,但 12 个月内,两组出血率、心脏不良事件发生率相比, $P>0.05$,差异不存在统计学意义。见表 4。

表 4 两组心脏不良事件和出血情况对比

组别	n	出血 (例,%)	心脏不良事件(例,%)			
			再发梗死	心功能衰竭	死亡	总发生率
观察组	55	3(5.45)	1	2	1	7.27
对照组	55	3(7.27%)	1	1	1	5.45

3 讨 论

由于预防观念尚较为薄弱、加之老龄化加剧、不健康生活方式增多等不利因素的影响,我国 AMI 发病率和死亡率仍居较高水平^[1],积极诊治 AMI 仍然是我国医学界关注的重要方向。PCI 能在短时间内完成心脏血运重建,是目前治疗急性心肌梗死最常用的介入治疗手段,但 PCI 对血管内膜具有一定损伤性,且术后发生支架内狭窄、支架贴壁不良、支架内血栓等可能性较高,能够提高心血管不良事件发生可能性,因此在 PCI 手术后,患者多需要接受抗血小板治疗,ACC/AHA 认为 PCI 术后抗血小板治疗仍不少于 12 个月,国内多数研究也认为 PCI 术后应长期接受抗血小板治疗^[8-9]。

抗血小板治疗虽然能降低不良心血管事件出现的风险,但是其可能增加出血性时间发生风险,

因此,优化抗血小板治疗方案、找寻优质化抗血小板治疗药物一直是临床研究重点。目前欧美发达国家普遍将小剂量阿司匹联合 P2Y12 受体拮抗剂作为急性冠状动脉综合征标准化治疗方案,其中替格瑞洛作为 P2Y12 受体新型拮抗剂,属于环戊基三唑嘧啶类抗栓药物,其治疗有效性和安全性已经受到国外学者广泛关注。PLATO 一项研究^[10]证实替格瑞洛与氯吡格雷相比,净临床获益更为显著,其能明显降低 12 个月内全因死亡率、血管源性死亡、心肌梗死、脑卒中等复合终点事件风险。因此,欧美指南逐渐将替格瑞洛推荐为急性冠脉综合征的一线抗血小板药物^[11-12],美国心脏学会/美国心脏病学会在 2014 版非 ST 段抬高型急性冠脉综合征管理指南中更是提出替格瑞洛在接受早期侵入治疗、缺血指导策略治疗中的应用效果均优于氯吡格雷^[13]。但是随着替格瑞洛应用的推广,其安全性逐渐受到质疑,且目前尚无大样本随机研究对其安全性进行有力说明,加之我国使用替格瑞洛仍在起步阶段,关于国人应用替格瑞洛的循证医学研究极为少见。本文根据 PCI 术后抗血小板治疗必要性,充分考虑患者依从性,对患者 PCI 术后抗血小板治疗效果进行不少于 12 个月的随访,结果发现观察组不仅在 PT、APTT 延长效果优于对照组,而且血小板抑制率、血小板计数、心功能改善效果明显优于对照组,且组间在出血、心脏不良事件发生率方面相仿,说明与传统阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗相比,阿司匹林联合替格瑞洛不仅能提升血小板抑制效果,而且能改善凝血功能,且不会提高出血和心脏不良事件发生风险,说明替格瑞洛在 PCI 术后抗血小板治疗中具有较为可靠的有效性和安全性,考虑可能与替格瑞洛的特点有关。虽然替格瑞洛与氯吡格雷均具有抗血小板作用,但是替格瑞洛能够通过 P2Y12 受体可逆性结合^[10],另外,替格瑞洛不仅能抑制血小板活化和血小板聚集,而且能够不干扰信号传导,在停药后血小板功能具有可逆性改变,因此其抗血小板效果和安全性更高。由于本研究未能对生存时间、替格瑞洛单抗治疗效果进行分析,仍有不足待完善。

综上所述,替格瑞洛联合阿司匹林双抗对 PCI 术后抗血小板治疗效果和凝血功能具有有益调节作用,且心血管意外发生风险较低,建议在 PCI 术后推广。

(下转第 585 页)

象的 LVEF 以及血清 NT-proBNP、NGAL 浓度水平对比分析发现,观察组 NT-proBNP、NGAL 浓度要高于对照组,而 LVEF 恰好相反,且差异均有统计学意义 ($P<0.05$),然后对这些因素进行单因素分析、LSD 多重比较发现,LVEF 水平随着 NYHA 等级升高而依次降低,而血浆中 NT-proBNP、NGAL 浓度水平恰好相反。进一步确证血清 NT-proBNP、NGAL 浓度水平以及 LVEF 与 CHF 病情关系密切^[9]。对 LVEF 与 NT-proBNP、NGAL 三者进行相关性分析发现,NT-proBNP 与 NGAL 呈正相关,而这两者与 LVEF 呈负相关。说明血清 NT-proBNP 和 NGAL 浓度之间以及其与心功能的异常程度存在相关性,其机制可能是由于 CHF 患者由于长期高负荷的心脏工作引起心肌扩张,分泌大量的 NT-proBNP^[10],肾功能障碍导致 NGAL 浓度显著升高^[11]。

综上所述,NT-proBNP 和 NGAL 血清浓度水平与 CHF 患者密切相关,因此定期检测它们的血清浓度可用来预测 CHF 病人心功能的异常程度,也可以作为治疗及了解患者病情有效指标。

参考文献:

[1] 叶科峰,张伟,范萍,等.心脉隆注射液联合地高辛治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(6):1009-12.
[2] 陈金安,张传耀,许勤华,等.辅酶 Q10 片联合美托洛尔治疗慢

性心力衰竭的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(4):588-91.

[3] 陈劲松,刘运阳,曾高峰,等.Toll 样受体 4 信号通路分子与慢性心力衰竭严重程度和预后的关系分析[J].中南医学科学杂志,2016,44(6):653-6.
[4] 武冬娜,张莹,石喜习,等.重症肺炎合并心力衰竭患儿血清 N 末端脑钠素原、心肌肌钙蛋白 I 水平变化[J].中南医学科学杂志,2016,44(4):453-6.
[5] 王伟,边珺,马宁,等.小剂量托伐普坦联合呋塞米治疗急性心力衰竭合并利尿剂抵抗超高龄老年患者临床评价[J].临床军医杂志,2016,44(6):601-4.
[6] 赵晓川,赵昕,杨晓旭,等.监测 NT-ProBNP 水平指导 β 受体阻滞剂治疗危重冠心病心力衰竭患者疗效观察[J].临床军医杂志,2016,44(5):495-9.
[7] 侯洪.急诊内科老年重症心力衰竭 88 例临床分析[J].检验医学与临床,2016,13(7):984-5.
[8] 范崇超.心脉隆注射液联合辛伐他汀治疗对慢性心力衰竭患者心功能及血浆 B 型利钠肽的影响[J].检验医学与临床,2016,13(6):844-6.
[9] 朱红,马丽娜,杨伟,等.老年冠心病慢性心力衰竭患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平变化及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(8):767-9.
[10] 焦红见,张永海,陶玲,等.慢性充血性心力衰竭患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与 N-末端 B 型脑钠肽前体的相关性[J].中国老年学,2016,36(15):3675-6.
[11] 黄淑田,张丽娜,金露萍,等.慢性心力衰竭患者肾小球滤过率、血清脑钠肽与尿酸水平变化及其相关性研究[J].中华临床医师杂志,2011(23):7132-5.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 582 页)

参考文献:

[1] 卫展扬,苏少辉,林玉萍,等.重组人脑利钠肽对急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注后早期心律失常患者治疗效果及保护作用分析[J].中南医学科学杂志,2017,45(4):378-81.
[2] 刘汉超,LIUHan-chao.急诊 PCI 治疗 ST 段抬高急性心肌梗死的临床效果观察[J].中外医学研究,2015,13(36):15-6.
[3] 张春福,梁渝.急性心肌梗死急诊 PCI 血运重建安全性、有效性临床观察分析[J].新疆医学,2017,47(2):192-4.
[4] 陈丹丹,李晋奇.阿司匹林联合氯吡格雷应用研究进展[J].药学研究,2014,33(2):106-7.
[5] THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. Eur Heart J., 2012, 33(20):2551-67.
[6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京大学出版社,1994:30.
[7] 陈可冀,张敏州,霍勇.急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2014,12(4):389-95.
[8] 杨红丽,刘华云,严亚林,等.心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后双抗血小板治疗代替格瑞洛单抗治疗的可行性分析[J].血栓与止血学,2017,23(3):433-5.

[9] 马元,丁亚辉,屈百鸣,等. PCI 术后早期抗血小板药物反应性与西雅图心绞痛量表评分的相关性研究[J].中国现代应用药学,2017,34(4):587-90.
[10] 洪路贤,梁莉萍,林明宽,等.泮托拉唑钠联合硫酸氢氯吡格雷在急性心肌梗死伴消化道出血患者中的应用价值[J].现代医学,2018,46(1):66-9.
[11] 董博,秋爽.血清胆红素水平预测急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗的预后价值分析[J].川北医学院学报,2018,33(2):162-5.
[12] STEG G, JAMES SK, DAN A, et al. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction with persistent ST-segment elevation[J].Kardiologia Polska, 2013, 70(12):S255-318.
[13] AMSTERDAM EA, WENGER NK. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation., 2014, 130(25):e344-426.
[14] 霍立茹,许麒麟,赵卿,等.替格瑞洛的晶体结构研究[J].中国现代应用药学,2017,34(6):868-70.

(本文编辑:秦旭平)