· 论著 ·

替格瑞洛治疗老年急性冠脉综合征患者的效果及对炎性因子、心功能的影响

郑舒,周冬翠,毕磊,曹丹阳,张健
(中国人民解放军陆军总医院干一科,北京 100700)

［摘要］ **目的** 观察老年急性冠脉综合征(ACS)患者服用替格瑞洛 6 个月内作用的有效性、安全性,并评价 6 个月内炎性因子及心功能的变化。**方法** 选取收治的 65 岁以上 ACS 患者 87 例,根据抗血小板的方案不同,分为替格瑞洛组($n=44$)和氯吡格雷组($n=43$),观察 6 个月内心源性死亡、心肌梗死、心绞痛、充血性心力衰竭、脑卒中等主要事件的发生率,以及出血事件、呼吸困难、尿酸升高、心动过缓等不良事件的发生率。以及两组治疗前、治疗 1 个月、3 个月、6 个月后超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素-6(IL-6)和血利钠肽(BNP)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)的变化。**结果** 替格瑞洛可减少心绞痛($P=0.02$)的发生,在心源性猝死、心肌梗死、充血性心力衰竭方面,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。替格瑞洛显著增加呼吸困难($P=0.04$)、尿酸升高($P=0.04$)、心动过缓($P=0.03$)的发生概率,具有减少出血事件发生的趋势,但与氯吡格雷组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后替格瑞洛与氯吡格雷均可减少血浆中 hs-CRP、TNF-α、IL-6 炎性因子,但替格瑞洛组减少更加明显($P<0.05$);两组均可改善 LVEF、LVEDD 和 BNP 水平,但替格瑞洛组改善更加明显($P<0.05$)。**结论** 在老年急性冠脉综合征患者中,替格瑞洛可显著减少心绞痛的发生,但同时增加呼吸困难、尿酸升高、心动过缓等不良反应的发生率。替格瑞洛较氯吡格雷更显著减少 hs-CRP、TNF-α、IL-6 炎性因子水平以及改善 LVEF、LVEDD 和 BNP。

［关键词］ 急性冠状动脉综合征;血小板聚集抑制剂;心绞痛;药物不良反应;老年人
中图分类号:R542.2　　**文献标识码**:A　　DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.004

Effect of ticagrelor in elderly patients with acute coronary syndrome and influence on inflammatory factors and cardiac function evaluation

Zheng Shu, Zhou Dongcui, Bi Lei, Cao Danyang, Zhang Jian (Department of Geriatric Cardiology, General Hospital of Beijing Command of PLA, Beijing 100700, *China)*

［**Abstract**］ **Objective** To observe the efficacy and safety of ticagrelor in elderly patients with acute coronary syndrome, and to analyze the variation of inflammatory factors and cardiac function. **Method** Eighty-seven elderly patients with ACS were randomized to either ticagrelor($n=44$) or clopidogrel($n=43$) for 6 months. The end events such as cardiogenic death, myocardial infarction, intractable angina pectoris, congestive heart failure, stoke were observed in 6 months. The incidence of adverse events was followed up for 6 months such as bleeding events, dyspnea, uric acid level, bradycardia. The variation of high-sensitivity C-creactive protein(hs-CRP), tumor necrosis factor-α(TNF-α), interleukin-6(IL-6), left ventricular ejection(LVEF), left ventricular end diastolic diameter(LVEDD), brain natriuretic peptide(BNP) of two groups were evaluated. **Result** The recurrence rate of angina pectoris in the ticagrelor group was lower than that in the clopidogrel group($P<0.05$). There were no difference in cardiogenic death, myocardial infarction, congestive heart failure and stoke between these two groups ($P>0.05$). Adverse event rates of ticagrelor group were higher than those in clopidogrel group such as bleeding events, dyspnea, uric acid increased and bradycardia. The incidence of bleeding events in groups showed no significant difference($P>0.05$). The concentration of hs-CRP, TNF-α, IL-6 significantly decreased in both two groups after treatment($P<0.05$). And the degree of ticagrelor group was statistically significant($P<0.05$). Both ticagrelor and clopidogrel can improve LVEF and LVEDD, and reduce BNP at the same time ($P<0.05$). **Conclusions** Ticagrelor significantly reduced the incidence of angina in the elderly patients with acute coronary syndrome. But ticagrelor had side effect such as dyspnea, serum uric acid increased and bradycardia at the same time. Compared with clopidogrel, ticagrelor is more effective in decreasing the concentration of hs-CRP, TNF-α, IL-6, BNP and improved LVEF and LVEDD.

［**Keywords**］ Acute coronary syndrome; Platelet aggregation inhibitors; Adverse drug reaction; Aged

---

作者简介:郑舒,主治医师,Email:zhengs2001@163.com

急性冠脉综合征(ACS)在老年人群中具有高发病率、高致死率的特点。血小板的活化、聚集是 ACS 的重要的病理生理学基础。氯吡格雷作为前体药物在肝内转换起效时间延迟、代谢受 CYP2C19 基因多态性影响[1],导致氯吡格雷抵抗发生率高。替格瑞洛无需经过肝酶代谢转化为活性产物,可逆性的结合二磷酸腺苷受体拮抗剂,选择性的抑制 P2Y12 受体,因此可作为氯吡格雷抵抗的替代治疗药物[2-4]。本研究观察了高龄老年 ACS 患者服用替格瑞洛抗血小板治疗的有效性、安全性,以及对心功能和炎性因子的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 12 月至 2016 月 9 日在陆军总医院干部病房收治的 65 岁以上 ACS 患者 87 例,随访 6 个月。根据抗血小板的方案不同,分为替格瑞洛组(44 例)和氯吡格雷组(43 例),两组患者的易患因素、基础疾病、临床基础治疗方面具有可比性。所有患者均签署知情同意书,研究方案经我院医学伦理委员会批准。

入选标准:符合 ACS 诊断标准,包括急性心肌梗死、不稳定性心绞痛,其中急性心肌梗死又分为 ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死。

排除标准:阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛过敏;有心肌梗死病史;患自身免疫性疾病或肿瘤;严重肺部疾病或中重度慢性肝、肾功能不全;血小板计数低于 100×10^9/L;有抗凝或抗血小板药物禁忌证;明确消化性溃疡病史。

1.2 研究方法 替格瑞洛组服用替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司生产),首次负荷量 180 mg,此后,每次 90 mg,每日 2 次。氯吡格雷组给予氯吡格雷(赛诺菲安万特杭州制药有限公司生产)首次负荷 300 mg,此后,每日给予 75 mg,每日 1 次。替格瑞洛组和氯吡格雷组均常规给予硝酸酯类制剂、β 受体阻滞剂、他汀类药物及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等基础冠心病治疗,并常规口服阿司匹林 100 mg,每日 1 次。

1.3 观察指标 患者于治疗后 1、3、6 个月随访,观察:(1)记录两组患者再发心血管事件(包括心脏原因的死亡、再发心肌梗死和心绞痛)的再住院率,比较两组患者不良反应发生情况。主要终点事件:心血管死亡复合终点、心肌梗死、充血性心力衰竭、卒中。常见不良反应包括:主要出血,次要出血及最小出血的发生率。出血标准按照 PLATO 研究定义的出血标准。另记录呼吸困难、血清尿酸水平升高和心动过缓的发生率。(2)抽血化验超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素-6(IL-6)、人血利钠肽(BNP);(3)查心脏超声心功能指标:左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)。

PLATO 主要出血:(1)危及生命的出血:包括符合下列标准的任何一条:致死性出血;颅内出血;心包内出血致心包压塞;出血引起低血容量性休克或严重低血压需用升压药、强心剂或手术;血红蛋白含量减少 >5 g/L(或当血红蛋白不能测量时血细胞比容下降≥15%);因出血需输血≥4 单位。(2)其余主要出血包括满足以下任何一条件出血事件:重要残疾(例如永久性视力下降);临床明显出血导致血红蛋白减少 30 ~ 50 g/L(或者当血红蛋白不可用时,血细胞比容下降 9% ~15%);因出血需输血 2 ~ 3 个单位 PRBCs。PLATO 次要出血:不符合上述主要出血标准以及需要医疗干预停止或治疗的出血。PLATO 最小出血:出血不符合 PLATO 研究定义的主要或次要出血同时包括其他不需要临床干预或治疗出血事件(如瘀伤、牙龈出血、注射部位渗血等)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗期间再发心血管事件及不良反应的发生 随访期间,两组均无心源性死亡发生,氯吡格雷组发生心脏不良事件 16 例(2 例再发心肌梗死,9 例因心绞痛、5 例因充血性心力衰竭再住院),替格瑞洛组发生心脏不良事件 6 例(1 例再发心肌梗死,2 例因心绞痛,3 例因充血性心力衰竭再住院),替格瑞洛可减少心绞痛发作($P < 0.05$)。氯吡格雷组及替格瑞洛组分别有 3 例及 2 例发生脑卒中,两组比较,差异无统计学意义。两组在治疗 6 个月内均无主要出血等发生,次要出血事件 6 例,氯吡格雷组 5 例(4 例为消化道出血,1 例为皮下血肿),替格瑞洛组 1 例(为消化道出血),两组间比较,差异无统计学意义;最小出血 8 例,其中氯吡格雷组 6 例(4 例为牙龈出血,2 例为皮下淤血),替格瑞洛组 2 例(均为皮下淤血)。次要出血及最小出血组,两组比较,差异无统计学意义。在随访期间替格瑞洛组发生呼吸困难 6 例(其中有 4 例可口服氨茶碱缓释胶囊缓解,2 例因症状严重停药后才缓解);尿酸升高

13 例,其中氯吡格雷组 3 例,替格瑞洛组 10 例;心动过缓 11 例,其中氯吡格雷组 2 例,替格瑞洛组 9 例。两组比较,替格瑞洛组在呼吸困难、尿酸升高、心动过缓三个方面发生率均高于氯吡格雷组($P<0.05$)。见表 1。

2.2　两组治疗前后炎性因子水平的比较　治疗前两组 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组上述指标均下降,其中替格瑞洛组较氯吡格雷组下降明显($P<0.05$)。见表 2。

2.3　两组治疗前后心功能指标比较　治疗前两组 LVEF、LVEDD、BNP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 月后两组 BNP 均明显降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后两组 LVEF、LVEDD 均明显改善($P<0.05$),6 个月后替格瑞洛组降低更明显($P<0.05$)。治疗 1 月后两组 BNP 均明显降低,3 个月后替格瑞洛组 BNP 降低较氯吡格雷组降低更加明显($P<0.05$)。见表 3。

3　讨论

氯吡格雷是经典的抗血小板药物,但需肝内细胞色素 P450 酶激活而作用延迟、不可逆结合 P2Y12 受体,受 CYP2C19 基因多态性影响,患者中容易发生药物低反应或无反应[5-6]。替格瑞洛是一种新型的环戊基三唑类 ADP 受体 P2Y12 拮抗剂,无需经肝脏 P450 酶代谢快速起效,选择性的抑制 P2Y12 受体,使纤维蛋白 Ⅱb/Ⅲa 结合受阻而起到抗血小板聚集的作用,是目前美国、欧洲以及我国现行 ACS 管理指南推荐的一线抗血小板药物[7-8]。急性冠脉综合征在高龄老年人中具有高发病率、高致死率的特点,而替格瑞洛在老年特殊群体的药物动力学发生改变[9],因此选择适合高龄 ACS 患者的抗血小板治疗策略非常必要。

PLATO 研究入选≥75 岁的老年患者 2878 例,<75 岁的 15 744 例,发现替格瑞洛较氯吡格雷在主要终点事件、心肌梗死、心血管死亡、明确支架血栓、全因死亡等方面的临床获益在两个年龄组之间差异无统计学意义,并且两组均未增加总体主要出血[10]。本文研究 87 例高龄 ACS 患者,随访 6 个月,结果显示替格瑞洛可显著降低老年人的心绞痛,但在心肌梗死、充血性心力衰竭住院及脑卒中发生率替格瑞洛组无明显降低。本研究中,与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组发生次要及最小出血发生率有减低趋势,但两组比较无统计学意义。考虑可能与老年人群心脏基础功能较差、药物代谢减慢有关。

PLATO 研究中,替格瑞洛组呼吸困难发生率为 14.5%,多为轻至中度,仅0.4%为重度,多数可自

表 1　两组治疗期间再发心血管事件及不良反应的发生[例(%)]

组别	例数	心源性死亡	心肌梗死	心绞痛	充血性心力衰竭	脑卒中	主要出血	次要出血	最小出血	呼吸困难	尿酸升高	心动过缓
替格瑞洛组	44	0(0.00)	1(2.27)	2(4.55)	3(13.64)	2(4.55)	0(0.00)	1(2.27)	2(4.55)	6(13.64)	10(22.72)	9(20.46)
氯吡格雷组	43	0(0.00)	2(4.65)	9(20.93)^{a}	5(11.63)	3(6.98)	0(0.00)	5(11.63)	6(13.95)	0(0.00)^{a}	3(6.98)^{a}	2(4.65)^{a}

注:与替格瑞洛组比较,$^{a}P<0.05$

表 2　两组治疗前后炎性因子变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)				TNF-α(ng/L)				IL-6(ng/L)			
		治疗前	1 个月后	3 个月后	6 个月后	治疗前	1 个月后	3 个月后	6 个月后	治疗前	1 个月后	3 个月后	6 个月后
替格瑞洛组	44	15.62±4.61	12.38±5.14^{a}	10.96±4.36^{a}	6.56±3.22^{a}	21.87±6.24	20.34±5.98	16.92±5.07^{a}	12.45±5.45^{a}	15.82±4.77	13.97±4.12	11.89±5.20^{a}	9.45±3.98^{a}
氯吡格雷组	43	16.02±4.37	12.46±5.20^{a}	11.28±3.89^{a}	8.16±3.77^{ab}	22.65±4.89	19.82±4.56^{a}	16.70±4.11^{a}	14.68±4.97^{ab}	16.13±5.05	14.26±4.44	12.45±3.92^{a}	11.13±3.77^{ab}

注:hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白,TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,IL-6 为白细胞介素-6;与组内治疗前比较,$^{a}P<0.05$;与替格瑞洛组同期比较,$^{b}P<0.05$

表 3　两组治疗前后心功能指标变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF(%)				LVEDD(mm)				BNP(ng/L)			
		治疗前	1 个月后	3 个月后	6 个月后	治疗前	1 个月后	3 个月后	6 个月后	治疗前	1 个月后	3 个月后	6 个月后
替格瑞洛组	44	42.3±5.7	44.1±5.5	47.1±4.7^{a}	53.8±6.2^{a}	52.3±6.2	50.6±5.9	48.8±5.0^{a}	45.1±5.4^{a}	339±43	238±54^{a}	196±40^{a}	96±31^{a}
氯吡格雷组	43	41.2±4.3	45.1±5.1^{a}	47.2±5.7^{a}	50.2±4.8^{ab}	51.8±4.8	51.2±4.5	49.5±4.1^{a}	48.1±4.3^{ab}	356±55	252±44^{a}	224±38^{ab}	111±37^{ab}

注:LVER 为左室射血分数,LVEDD 为左室舒张末期内径,BNP 为利钠肽;与组内治疗前比较,$^{a}P<0.05$;与替格瑞洛组同期比较,$^{b}P<0.05$

行缓解[11],血尿酸水平较基线增加高于氯吡格雷组[12],用药早期替格瑞洛组发生心室停搏≥3 s 的患者多于氯吡格雷组[13]。本研究中替格瑞洛组呼吸困难发生率为 13.64%,略低于 PLATO 试验。绝大多数患者给予茶碱类药物后症状缓解;尿酸水平较治疗前相比增高且与氯吡格雷组比较,$P<0.05$。其原因可能与替格瑞洛的类腺苷作用及抑制红细胞对腺苷的再摄取作用有关[14]。本文中替格瑞洛组心动过缓发生率为 20.46%,较氯吡格雷组明显升高,可能与老年人心脏起搏及传导功能较差,同时合并服用 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂有关。

炎症在 ACS 的发生发展过程中起到重要作用,在缺血缺氧、应激的作用下会导致炎性反应的扩大、血小板激活,加重心肌损伤。本研究中,ACS 初期 hs-CRP、TNF-α、IL-6 均高于正常值。随着治疗进行,上述炎性因子逐步下降,替格瑞洛组下降幅度明显大于氯吡格雷组,这与黄坚等[15]的研究相似;同时本研究随访治疗 6 个月的 LVEF、LVEDD、BNP,可以看出随着治疗的进行,两组中上述指标均有改善,替格瑞洛组改善更加明显,这与缺血缺氧程度改善应激反应降低有关,有利于保护心功能、改善预后。

参考文献

[1] ABERGEL E, NIKOLSKY E. Ticagrelor: an investigational oralantiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome [J]. Vasc Health Risk Management, 2010(6): 963-977.

[2] 蒲春华,周鹏,王沛坚. 急性心肌梗死患者急诊 PCI 术前使用符合剂量替格瑞洛的安全性及有效性[J]. 山东医药,2014,54(36):1-3.

[3] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl Med, 2009, 361(11): 1045-1057.

[4] LU D, OWENS J, KREUTZ R P. Plasma and whole blood clot strength measured by thrombelastography in patients treated with clopidogrel during acute coronary syndromes [J]. Thromb Res, 2013, 132(2): e94-e98.

[5] 陈国耘,程敏毓,刘祎,等. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中替格瑞洛及其代谢物的浓度[J]. 中国临床药理学杂质,2016,32(13):1223-1226.

[6] 刘铭,唐海沁,张亚文,等. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征患者的 Meta 分析[J]. 中国临床保健杂志,2015,18(3):274-278.

[7] 冯克福,马礼坤,余华,等. 国产氯吡格雷在冠心病合并糖尿病患者冠状动脉支架术后的临床应用[J]. 中国临床保健杂志,2009,12(3):233-234.

[8] 林莉. 氯吡格雷对急性脑梗死患者血小板膜糖蛋白、血小板聚集率的影响[J]. 中国临床保健杂志,2009,12(6):639-641.

[9] 王朋,胡勇. 36 例替格瑞洛片致出血不良反应报告分析[J]. 中国药事,2016,30(7):740-743.

[10] HUSTED S, JAMES S, BECKER R C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcome, 2012, 5(5): 680-688.

[11] STOREY R F, BECKER R C, HARRINGTON R A, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes[J]. Eur Heart, 2011, 32(23): 2945-2953.

[12] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057.

[13] SCIRICA B M, CANNON C P, EMANUELSSON H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(19): 1908-1916.

[14] SANCHEZ-GALIAN M J, FLORES-BLANCO P J, LOPEZ-CUENCA A, et al. Ticagrelor related dyspnea in patients with acute coronary syndromes: Incidence and implication on ticagrelor withdrawn[J]. Int J Cardiol, 2015, 187: 517-518.

[15] 黄坚,孔小明,陆士奇,等. 替格瑞洛治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,34(16):4438-4439.

(收稿日期:2017-07-28)