

经皮冠状动脉介入治疗术后出现氯吡格雷抵抗患者的治疗方案选择

张 胜,孙建辉,周学中

(常州市第一人民医院心内科,江苏 常州 213003)

[摘要] **目的:**探讨经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后出现氯吡格雷抵抗患者换用双倍剂量氯吡格雷和替格瑞洛治疗的有效性及安全性。**方法:**选取 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗(血小板抑制率 $<30\%$)患者 188 例,随机分为氯吡格雷常规剂量组(A 组,64 例)、氯吡格雷双倍剂量组(B 组,61 例)、替格瑞洛组(C 组,63 例),术后 7 d 分别检测二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)通道的血小板抑制率、术后 1 d 及 7 d 检测超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hsCRP),观察术后 1 个月及 6 个月时主要心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)及轻度出血发生率。**结果:**术后 7 d 检测 ADP 通道的血小板抑制率,B 组及 C 组血小板抑制率明显升高,和 A 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);且 C 组血小板抑制率高于 B 组($P < 0.05$)。术后 1 d 检测 hsCRP,3 组结果差异无统计学意义,术后 7 d 检测 hsCRP,B 组及 C 组均明显降低,和 A 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);相比 B 组,C 组 hsCRP 降低更明显($P < 0.05$)。随访至术后 1 个月,3 组之间 MACE 及轻度出血发生率无明显差异($P > 0.05$);随访至术后 6 个月时,B 组及 C 组 MACE 发生率均显著低于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 C 组 MACE 发生率低于 B 组($P < 0.05$),但 3 组之间轻度出血发生率差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**PCI 术后出现氯吡格雷抵抗患者,选用替格瑞洛治疗具有更好的有效性,且不增加不良反应。

[关键词] 经皮冠状动脉介入治疗;氯吡格雷抵抗;双倍剂量;替格瑞洛

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)09-1085-04

doi:10.7655/NYDXBNS20160912

Treatment options for the patients with clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention

Zhang Sheng, Sun Jianhui, Zhou Xuezhong

(Department of Cardiology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effectiveness and safety of double dosage of clopidogrel and ticagrelor in patients with clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods:** A total of 188 patients with clopidogrel resistance (platelet inhibition rate $<30\%$) after PCI were randomly divided into the conventional clopidogrel group(group A, $n=64$), the double dosage of clopidogrel group (group B, $n=61$) and the ticagrelor group (group C, $n=63$). The platelet inhibition rate of the adenosine diphosphate (ADP) pathway was tested at the seventh day after PCI, high sensitivity C reactive protein (hsCRP) was measured at the first and the seventh day after PCI, the incidence rates of major adverse cardiovascular events (MACE) and slight bleeding were compared among the three groups at the first month and the sixth month follow-up. **Results:** At the seventh day after PCI, the platelet inhibition rates in group B and C were significantly higher than that in group A (both $P < 0.05$), and the rate in group C was higher than that in group B ($P < 0.05$). At the first day after PCI, no significant difference in hsCRP was observed among the three groups ($P > 0.05$). However, at the seventh day after PCI, hsCRP in group B and C was significantly reduced compared with the group A, respectively (both $P < 0.05$), and hsCRP in group C was lower than that in group B ($P < 0.05$). At the first month follow-up, there were no significant differences in the incidence rates of MACE and the slight bleeding among the three groups ($P > 0.05$). At the sixth month follow-up, the incidence rates of MACE in group B and C were significantly reduced compared with group A (both $P < 0.05$), and the rate in group C was lower than that in group B ($P < 0.05$), but there was still no significant difference in the incidence rate of slight bleeding among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** In patients with clopidogrel resistance after PCI, ticagrelor is more effective without increasing adverse reactions.

[Key words] percutaneous coronary intervention; clopidogrel resistance; double dosage; ticagrelor

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(09): 1085-1088, 1100]

阿司匹林和氯吡格雷的联合抗血小板聚集治疗已成为经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者常规的治疗方案。氯吡格雷不仅可通过拮抗二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体抑制血小板聚集,还可有效降低血清中多种炎症因子水平。但部分服用氯吡格雷的患者受多种因素影响可出现对药物缺乏反应或反应性降低,称为氯吡格雷抵抗。有研究报道,高达1/3的患者使用氯吡格雷后血小板抑制作用不达标^[1]。孔德玉等^[2]报道PCI术后冠心病患者服用氯吡格雷5d后,检测出氯吡格雷抵抗比例为22%。因此,对于该类患者应及早干预,以降低PCI术后血栓形成及血管再次闭塞等严重后果的发生。目前,有研究认为双倍剂量的氯吡格雷维持治疗能显著改善氯吡格雷抵抗现象^[3]。替格瑞洛是新型血小板P2Y₁₂受体拮抗剂,能可逆性结合P2Y₁₂受体,通过变构调节发挥作用,抑制ADP诱导的血小板活化及聚集作用^[4]。本研究旨在探讨PCI术后出现氯吡格雷抵抗患者换用双倍剂量氯吡格雷和替格瑞洛治疗的有效性及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取常州市第一人民医院2014年1月—2015年6月经皮冠状动脉介入治疗患者,术后1d应用血栓弹力图检测ADP通道的血小板抑制率,共检出氯吡格雷抵抗^[5](血小板抑制率<30%)患者188例,随机分为氯吡格雷常规剂量组64例(A组)、氯吡格雷双倍剂量组61例(B组)、替格瑞洛组63例(C组)。排除标准:①年龄≤18岁或≥85岁;②有出血倾向;③目前有明确活动性消化道溃疡或有上消化道穿孔史;④严重心力衰竭(NYHA IV级);⑤中重度贫血:血红蛋白(Hb)<90 g/L;⑥既往服用氯吡格雷;⑦严重的肝肾功能不全;⑧合并有恶性肿瘤;⑨既往有颅内出血或卒中史;⑩近期有外伤或手术史。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方法

所有入选患者均予以常规冠心病二级预防治疗,术前均给予阿司匹林300 mg、氯吡格雷300 mg负荷剂量,术后均给予阿司匹林100 mg 1次/d;术后1d起A组服用氯吡格雷75 mg 1次/d(商品名波立维,赛诺菲公司,法国),B组服用氯吡格雷150 mg 1次/d,C组服用替格瑞洛90 mg 2次/d(商品名倍林达,阿斯利康公司,英国)。排除正在使用华法林、西

洛他唑和术中使用Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂的患者。

1.2.2 观察指标

ADP通道的血小板抑制率:血栓弹力图仪TEG5000及血小板聚集功能检测试剂盒(ADP试剂)均由美国Haemonetics公司生产。入选患者术后1d和7d抽取全血2 mL,抽取标本应在2 h内检测完毕。TEG5000血栓弹力图的操作步骤:微量全血置于TEG样品杯中,悬垂丝、杯盖悬于样品中,样品杯开始旋转,血凝块开始形成,粘附样品杯和杯盖一起旋转,软件测量和分析血凝块形成时间、血凝块最大强度、血块溶解时间。ADP通道的血小板抑制率检测原理:抑制率(%)=1-[(MA_{ADP}-MA_A)/(MA_{CK}-MA_A)]×100%。MA_{ADP}:ADP激活的血块强度,代表纤维蛋白原功能和未被ADP类药物抑制的血小板功能;MA_A:只有纤维蛋白原的血块强度,代表纤维蛋白原功能;MA_{CK}:最大血块强度,代表全部的血小板和纤维蛋白原的功能。

炎症因子超敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hsCRP):采集3组患者术后1d及术后7d的外周血2 mL,置于抗凝管中,离心后分离出血浆,采用美国Signosis公司炎症细胞因子酶联免疫吸附法测定hsCRP,严格按照说明书操作。

主要心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE):各组患者随访≥6个月,比较各组术后1个月及6个月时MACE的发生率;包括:亚急性支架内血栓形成(subacute stent thrombosis, SAT)、再梗死、心源性死亡、靶血管重建(target vessel reconstruction, TVR)。

出血情况:根据GUSTO出血分级^[6]进行评价:①严重出血:包括颅内出血或因出血导致血流动力学不稳定且需及时干预的危及生命的出血;②中度出血:需输血治疗但尚未对血流动力学造成影响的出血;③轻度出血:未达到中度出血标准的少量出血,主要包括鼻出血、牙龈出血、皮肤瘀斑等。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件对数据进行分析。计数资料用率表示,应用 χ^2 检验比较两组的差异;计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者基线临床资料的比较

3组患者的临床特征,包括年龄、性别、吸烟情

况、高血压、高脂血症、糖尿病,3组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);使用药物情况包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor antagonists, ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂、他汀类、钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB),3组之间差异无统计学意义,故3组患者具有可比性(表1)。

表 1 3 组患者基线临床资料的比较

项目	A 组(n=64)	B 组(n=61)	C 组(n=63)	P 值
年龄(岁)	62.9 ± 10.7	63.2 ± 11.5	63.4 ± 10.9	0.96
男性[n(%)]	38	40	42	0.50
吸烟[n(%)]	30	31	33	0.81
高血压[n(%)]	43	40	38	0.70
高脂血症[n(%)]	36	34	32	0.79
糖尿病[n(%)]	32	29	34	0.77
药物使用情况[n(%)]				
ACEI/ARB	28	26	30	0.84
β 受体阻滞剂	36	34	35	0.96
他汀类	62	58	60	0.86
CCB	26	21	24	0.77

2.2 ADP 通道的血小板抑制率

术后 1 d 抽血检测 ADP 通道的血小板抑制率,3组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);分组治疗后 7 d 再次抽血检测 ADP 通道的血小板抑制率,B组及 C 组血小板抑制率明显升高,和 A 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);且 C 组血小板抑制率高于 B 组($P < 0.05$,表2)。

2.3 炎症因子 hsCRP

术后 1 d 检测 hsCRP,3组差异无统计学意义($P > 0.05$),术后 7 d 检测 hsCRP,B组及 C 组均明显降低,和 A 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);相比 B 组,C组 hsCRP 降低更明显($P < 0.05$,表3)。

2.4 MACE 及轻度出血事件的发生率

术后随访 1 个月,3组之间 MACE 及轻度出血发生率无明显差异($P > 0.05$),且 3 组均无中、重度

表 2 3 组患者 ADP 通道的血小板抑制率比较

组别	术后 1 d	术后 7 d
A 组	19.5 ± 4.2	19.8 ± 4.6
B 组	20.0 ± 4.5	43.7 ± 9.4*
C 组	20.1 ± 4.3	58.8 ± 9.9**

与 A 组相比, * $P < 0.05$;与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

表 3 3 组患者炎症因子 hsCRP 的比较

组别	术后 1 d	术后 7 d
A 组	19.5 ± 3.8	14.7 ± 3.8
B 组	19.9 ± 3.2	9.3 ± 2.8*
C 组	20.2 ± 4.3	5.9 ± 3.3**

与 A 组相比, * $P < 0.05$;与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

出血发生;随访至术后 6 个月时,B组及 C 组 MACE 发生率明显低于 A 组($P < 0.05$),且 C 组 MACE 发生率低于 B 组($P < 0.05$)。但 3 组之间轻度出血发生率差异仍无统计学意义 ($P > 0.05$),3 组均无中、重度出血发生(表4)。

3 讨论

对于 PCI 术后患者,阿司匹林联合氯吡格雷使用已成为经典的抗血小板治疗,但研究发现部分患者有氯吡格雷抵抗,目前认为氯吡格雷抵抗可能与个体差异、氯吡格雷剂量不足、遗传变异性以及基因多态性有关^[7]。氯吡格雷抵抗的遗传因素,主要是指氯吡格雷药物基因组学即与其代谢及作用有关的基因多态性,包括吸收相关的 ABCB1 基因、代谢相关的 CYP3A4 及 CYP2C19 基因的活化、不可逆地与作用靶点 P2Y12 结合。研究发现细胞色素同工酶 CYP2C19 功能异常的基因多态性可导致氯吡格雷抵抗,在 CYP2C19 异常的纯合子患者中增加氯吡格雷剂量对血小板抑制率没有影响^[8]。替格瑞洛作为新型抗血小板药物,可逆性与 P2Y12 受体结合,通过抑制 ADP 信号转导及受体结构变化,迅速发挥有效抗血小板聚集作用^[9-10]。因此在急性冠脉综合

表 4 3 组患者主要心脏不良事件及轻度出血事件的发生率比较

组别	时间	SAT	再梗死	TVR	心源性死亡	MACE	轻度出血
A 组(n=64)	术后 1 个月	1(1.56)	1(1.56)	0	1(1.56)	3(4.69)	1(1.56)
	术后 6 个月	4(6.25)	5(7.81)	7(10.93)	2(3.12)	18(28.12)	2(3.12)
B 组(n=61)	术后 1 个月	1(1.64)	0	0	1(1.64)	2(3.28)	2(3.28)
	术后 6 个月	2(3.28)	2(3.28)	3(4.92)	1(1.64)	8(13.11)*	3(4.92)
C 组(n=63)	术后 1 个月	1(1.59)	0	1(1.59)	0	2(3.17)	3(4.76)
	术后 6 个月	1(1.59)	0	1(1.59)	0	2(3.17)**	5(7.93)

与同时间 A 组相比, * $P < 0.05$;与同时间 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

征治疗中替格瑞洛被多项国际指南 I 类推荐。

氯吡格雷抗血小板聚集效果存在剂量和时间依赖性,故增加药物用量成为改善氯吡格雷抵抗的可能对策之一。Dridi 等^[11]报道,在氯吡格雷抵抗患者,给予加倍剂量的氯吡格雷能降低 ADP 诱导的血小板聚集率。Tavassoli 等^[12]发现,对已被证明存在氯吡格雷抵抗并准备进行 PCI 术的患者,分别服用氯吡格雷 75 mg/d 和 150 mg/d 维持量,对比术后支架内血栓形成和严重心血管事件的发生率,发现后者的发生率明显降低。氯吡格雷除具有显著的抗血小板聚集作用外,近年亦被证明具有确定的抗炎作用。李磊等^[13]研究结果显示双倍剂量氯吡格雷可减少氯吡格雷抵抗的发生率,并更有效地抑制血小板聚集及降低血清相关炎症因子水平。本研究发现对 PCI 术后明确诊断为氯吡格雷抵抗患者,给予 150 mg 氯吡格雷双倍维持剂量,和常规剂量组相比,术后 1 周患者的血小板抑制率明显升高,hsCRP 水平明显降低;术后随访 1 个月 MACE 及轻度出血发生率无明显差异;但随访至 6 个月时,氯吡格雷双倍剂量组 MACE 发生率降低,轻度出血发生率仍无明显差异;对 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗的患者,双倍剂量氯吡格雷治疗效果具有一定优势。

作为一种新型的 P2Y₁₂ 拮抗剂,替格瑞洛为非前体药物,可直接作用于 P2Y₁₂ 受体,不但可以快速且强效地抑制 ADP 诱导的血小板聚集,而且有效性不受 CYP2C19 基因多态性的影响^[14]。在 PLATO 研究中,相比氯吡格雷,替格瑞洛能更显著地降低血管因素导致的病死率、心肌梗死或卒中发生率,且不增加总的严重出血发生率^[15],这一研究奠定了替格瑞洛在急性冠脉综合征患者双联抗血小板治疗新策略中的地位。本研究对 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗患者,给予替格瑞洛替代治疗,发现术后 1 周患者的血小板抑制率明显升高,hsCRP 水平明显降低,和氯吡格雷常规剂量组相比差异有统计学意义;术后随访 1 个月,两组之间 MACE 发生率无差异;但随访至 6 个月时,替格瑞洛组 MACE 发生率明显降低,术后随访过程中,两组之间轻度出血率始终无差异。对 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗患者,选用替格瑞洛被证实为有效的替代治疗方案。

Gurber 等^[16]研究结果证实对于稳定性冠心病患者,相比高剂量氯吡格雷,替格瑞洛能够实现更强的血小板抑制效果,同时降低发生缺血事件的风险。本研究对 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗患者,分

别给予替格瑞洛及双倍剂量氯吡格雷进行替代,术后 1 周发现相比双倍剂量氯吡格雷组,替格瑞洛组血小板抑制率更高,hsCRP 更低;两组之间 MACE 发生率在术后 1 个月时无差异;术后 6 个月时,替格瑞洛组 MACE 发生率低于双倍剂量氯吡格雷组,差异有统计学意义;替格瑞洛组轻度出血率有所增加,但无统计学差异。

综上所述,本研究对于出现氯吡格雷抵抗的 PCI 术后患者,应用替格瑞洛后,血小板抑制率显著增高,hsCRP 显著降低,且 MACE 发生率降低,和双倍剂量氯吡格雷替代方案相比,替格瑞洛具有更好的有效性和安全性。PCI 术后炎症因子水平的高低与 MACE 的发生有关联,替格瑞洛能有效降低 hsCRP,但具体作用机制目前报道不多,有待进一步研究。本研究随访时间较短,随访 6 个月时替格瑞洛组轻度出血发生率相对较高,但各组之间差异无统计学意义,随访时间延长后是否会有差异有待进一步观察。

【参考文献】

- [1] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. *Circulation*, 2003, 107(23):2908-2913
- [2] 孔德玉,陈俊,李春坚,等. 冠心病患者阿司匹林与氯吡格雷抵抗发生情况的调查研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(6):788-791
- [3] Choi H, Ryu J, Seo H, et al. Is a high maintenance dose of Clopidogrel suitable for overcoming clopidogrel resistance in patients? [J]. *Int J Chin Pharm*, 2015, 37(5):758-761
- [4] Dinicolantonio JJ, Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: Serious concerns over the reliability of the Plato trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):4076-4080
- [5] Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(20):2420-2425
- [6] 李靖,王乐丰. 急性冠脉综合征抗栓治疗出血情况研究现状[J]. *国际心血管病杂志*, 2009, 36(5):270-273
- [7] Nakata T, Miyahara M, Nakatani K, et al. Relationship between CYP2C19 loss-of-function polymorphism and platelet reactivities with clopidogrel treatment in Japanese patients undergoing coronary stent implantation [J]. *Circ J*, 2013, 77(6):1436-1444
- [8] Anselmi CV, Briguori C, Roncarati RA, et al. Routine

(下转第 1100 页)