·老年人血栓与出血专栏·

替格瑞洛对高龄非ST段抬高型急性冠脉综合征患者疗效及安全性的回顾性分析

黄毅雄,刘如晨,郑建勇,李贤峰,曹 毅,刘英明,李田昌*
(解放军海军总医院心脏中心,北京 100048)

【摘 要】 **目的** 观察替格瑞洛在高龄非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者中的疗效与安全性。**方法** 连续选取海军总医院心脏中心2014年1月至2015年6月住院期间的高龄(年龄≥75岁)NSTE-ACS患者202例,根据抗血小板策略不同分为替格瑞洛组(86例)和氯吡格雷组(116例)。替格瑞洛组给予替格瑞洛180 mg负荷量后90 mg,口服,2次/d;氯吡格雷组给予氯吡格雷300 mg负荷量后75 mg,口服,1次/d,观察1年内两组患者的主要不良心脑血管事件(MACCE)发生率、严重心肌缺血复发率及出血情况。**结果** 替格瑞洛组发生MACCE 4例(4.7%),氯吡格雷组发生MACCE 16例(13.8%),两组患者MACCE发生率差异具有统计学意义($P=0.030$)。替格瑞洛组复发严重心肌缺血4例(4.7%),氯吡格雷组复发严重心肌缺血8例(6.9%),两组患者严重心肌缺血复发率差异无统计学意义($P=0.495$)。替格瑞洛组发生出血情况7例(8.1%),氯吡格雷组发生出血情况8例(6.8%),两组患者出血发生率差异无统计学意义($P=0.752$)。**结论** 高龄NSTE-ACS行冠状动脉介入治疗患者给予替格瑞洛治疗可改善预后,且不增加出血风险。

【关键词】 替格瑞洛;氯吡格雷;老年人;非ST段抬高型急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗
【中图分类号】 R541.4;R972.7 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.10.178

Efficacy and safety of ticagrelor for the very old patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a retrospective analysis of 202 cases

HUANG Yi-Xiong, LIU Ru-Chen, ZHENG Jian-Yong, LI Xian-Feng, CAO Yi, LIU Ying-Ming, LI Tian-Chang*
(Heart Center, Navy General Hospital of PLA, Bejing 100048, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of ticagrelor in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) in the very old patients. **Methods** Consecutive senior NSTE-ACS patients (≥75 years old) admitted in our hospital from January 2014 to June 2015 were enrolled in this study. According to the anti-platelet strategies, the 202 subjects were divided into ticagrelor group ($n=86$, initially oral loading dose of 180 mg and then continue with 90 mg twice daily) and clopidogrel group ($n=116$, initially oral loading dose of 300 mg and then continue with 75 mg daily). All patients were followed up for 12 months after percutaneous coronary intervention (PCI) for the incidences of major adverse cardiac and cerebral events (MACCE), recurrent myocardial ischemia and bleeding events. **Results** MACCE occurred in obviously fewer patients of the ticagrelor group (4 cases/4.7%) than in the clopidogrel group (16 cases/13.8%, $P=0.030$). Recurrent myocardial ischemia was observed in 4 cases (4.7%) from the ticagrelor group, and in 8 cases (6.9%) out of the clopidogrel group, but there was no significant difference between them ($P=0.495$). There were 7 cases (8.1%) of bleeding events in the ticagrelor group, and 8 cases (6.8%) in the clopidogrel group, though without significant difference between them ($P=0.752$). **Conclusion** Ticagrelor treatment can improve the prognosis and has no effect in increasing the bleeding risk in the very old NSTE-ACS patients after undergoing PCI.

【**Key words**】 ticagrelor; clopidogrel; aged; non-ST-elevation acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention
Corresponding author: *LI Tian-Chang*, *E-mail*: *ltc909@aliyun.com*

随着中国老龄化的进展,老年人发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)愈来愈受到重视。不同于其他年龄段,老年人合并ACS往往病情较重,合并症较多,临床预后也较差。阿司匹林

收稿日期:2016-06-07;**修回日期**:2016-07-28
通信作者:李田昌,E-mail:ltc909@aliyun.com

(aspirin)和P2Y12受体拮抗剂组合的双联抗血小板治疗是ACS治疗的基石。在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)行急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的老年患者中,既往研究显示替格瑞洛(ticagrelor)较氯吡格雷(clopidogrel)更能有效抑制血小板聚集,且不增加出血风险[1],但其在高龄非ST段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS)患者中的应用仍缺乏研究。本研究旨在分析高龄NSTE-ACS患者应用替格瑞洛的有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续选取2014年1月至2015年6月在海军总医院心脏中心住院、年龄≥75岁、接受PCI治疗的NSTE-ACS患者共202例,包括不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死,诊断标准参照2014年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)和美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布的NSTE-ACS指南[2],24 h内有胸痛发作,伴有ST-T动态改变,化验检查肌钙蛋白正常者诊断为不稳定型心绞痛,肌钙蛋白升高者诊断为非ST段抬高型心肌梗死。所有患者按抗血小板策略方案划分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,其中替格瑞洛组86例,氯吡格雷组116例,回顾性分析两组的主要终点及出血事件。

排除标准:(1)使用氯吡格雷、替格瑞洛禁忌;(2)24 h内使用过纤维蛋白溶解剂治疗;(3)需要口服抗凝剂治疗;(4)支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病;(5)心动过缓风险增加;(6)伴随使用一种强的CYP 3A抑制剂或诱导剂;(7)恶性肿瘤。

1.2 方法

替格瑞洛组给予替格瑞洛(阿斯利康AstraZeneca AB,批号:H20120486)180 mg负荷量后90 mg,口服,2次/d;氯吡格雷组给予氯吡格雷(赛诺菲Sanofi Clir SNC,批号:国药准字J20130083)300 mg负荷量后75 mg,口服,1次/d,所有接受PCI的患者均口服阿司匹林100 mg,口服,1次/d。冠状动脉造影根据术者经验选择经右侧桡动脉或股动脉为手术路径,使用TIG多功能造影导管分别进行左侧和右侧冠状动脉造影,冠状动脉多支病变指>2支的冠状动脉存在≥50%狭窄和(或)有左主干病变,根据病变位置和特点置入支架。所有患者出院后均给予冠心病二级预防,包括戒烟、饮食控制、体育锻炼和药物治疗,其中药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、肾上腺素β受体阻滞剂、他汀类药物,除非存在临床禁忌或患者不能耐受药物。

出院时嘱患者于PCI术后1,3,6,12个月门诊随访,不能到门诊的予以电话随访,观察主要不良心脑血管事件(main adverse cardiac and cerebral events, MACCE)、复发心肌缺血、出血情况及药物不良反应等。

MACCE包括:血管原因导致的死亡、心肌梗死、支架内再狭窄或支架内血栓形成、脑卒中。心肌梗死诊断标准采用心肌梗死第三次全球统一定义[3]。支架内血栓采用学术研究联盟标准[4],支架内狭窄或血栓形成通过复查冠状动脉造影确诊。脑卒中主要包括缺血或出血引起的神经功能缺失,残余症状持续≥24 h或导致死亡。

出血情况采用替格瑞洛和氯吡格雷在ACS患者中的疗效比较(the Platelet Inhibition and Patient Outcomes, PLATO)研究定义的出血[5],包括(1)主要危及生命的出血:致命性出血、颅内出血、心包内出血伴随心包填塞、由于出血引起的低血容量性休克或严重低血压需缩血管药物治疗或手术,血红蛋白水平下降≥50 g/L,需输血≥4U;(2)其他主要出血:导致临床显著残疾(如眼内出血导致永久性失明)、血红蛋白下降30~50 g/L,需要输血2~3U;(3)次要出血:需医疗干预,但没有达到主要出血标准;(4)微小出血:所有其他出血,不需要干预或治疗。

药物相关的呼吸困难首先排除慢性阻塞性肺疾病、活动性哮喘、心力衰竭等临床情况,并且停用氯吡格雷或替格瑞洛后呼吸困难症状消失。

1.3 统计学处理

使用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用独立样本t检验;计数资料比较采用卡方检验,当四格表中存在理论频数<5的情况采用Fisher确切概率法。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况比较

两组性别、年龄、不稳定型心绞痛所占的比例、既往卒中史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、体质量指数、肾小球滤过率、基线血小板计数、血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋

白胆固醇、血尿酸、冠状动脉多支病变所占比例差异均无统计学意义($P>0.05$;表1)。两组患者具有可比性。两组患者出院后合并用药方面差异亦无统计学意义($P>0.05$;表2)。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Clopidogrel group ($n=116$)	Ticagrelor group ($n=86$)
Characteristic		
Male[n(%)]	65(56.0)	53(61.6)
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	79.2±3.7	79.6±3.8
Unstable angina[n(%)]	84(72.4)	64(74.4)
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	24.4±3.4	25.2±3.6
Multi-vessel coronary artery lesion[n(%)]	54(46.6)	50(58.1)
Cardiovascular risk factors[n(%)]		
Stroke history	18(15.6)	13(15.1)
Hypertension history	61(52.6)	51(59.3)
Diabetes history	34(29.3)	29(33.7)
Hyperlipemia history	28(24.1)	20(23.3)
Laboratory index($\bar{x}\pm s$)		
eGFR(ml/min·1.73m^2)	57.9±21.4	52.9±33.8
Platelet count($\times10^9$/L)	200.7±58.3	196.8±66.9
APTT(s)	34.7±13.2	33.2±12.0
TC(mmol/L)	4.2±1.7	4.5±1.1
TG(mmol/L)	1.5±1.3	1.9±1.6
LDL-C(mmol/L)	2.1±0.8	2.3±0.7
HDL-C(mmol/L)	1.2±0.3	1.1±0.3
SUA(μmol/L)	328.7±105.5	326.9±98.2

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; APTT: activated partial thromboplastin time; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; SUA: serum uric acid

表2 两组出院后合并用药比较

Table 2 Comparison of drug combination after discharge between two groups [n(%)]

Drug	Clopidogrel group ($n=116$)	Ticagrelor group ($n=86$)
ACEI/ARB	76(65.5)	55(64.0)
Adrenergic β-receptor blocker	88(75.9)	60(69.8)
Statins	112(96.6)	81(94.2)
Proton pump inhibitor	52(44.8)	38(44.2)
Calcium channel blocker	48(41.4)	34(39.5)
Aldosterone receptor antagonitst	4(3.4)	8(9.3)

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blockers

2.2 主要终点事件

202例患者经12个月随访。替格瑞洛组MACCE发生4例(4.7%),其中死亡1例(1.2%),内血栓形成0例(0.0%),支架内再狭窄1例(1.2%),脑卒中2例(2.3%)。氯吡格雷组MACCE发生16例(13.8%),其中死亡3例(2.7%),支架内血栓形成4例(3.4%),支架内再狭窄5例(4.3%),脑卒中4例(3.4%)。替格瑞洛组MACCE发生率显著低于氯吡格雷组($P=0.030$)。

替格瑞洛组复发严重心肌缺血4例(4.7%),氯吡格雷组复发严重心肌缺血8例(6.9%),两组差异无统计学意义($P=0.495$)。

2.3 安全性分析

替格瑞洛组发生出血情况7例(8.1%),主要危及生命的出血1例(1.2%),其他主要出血1例(1.2%),次要出血2例(2.3%),最小出血3例(3.5%)。氯吡格雷组发生出血情况8例(6.8%),主要危及生命的出血2例(1.7%),其他主要出血1例(0.9%),次要出血1例(0.9%),最小出血4例(3.4%)。替格瑞洛组出血发生率高于氯吡格雷组,但两组患者出血事件发生率差异无统计学意义($P=0.752$)。

氯吡格雷组发生药物相关呼吸困难1例(0.9%),替格瑞洛组发生3例(3.5%),两组患者药物相关呼吸困难发生率差异无统计学意义($P=0.315$)。4例患者发生呼吸困难后未给予平喘药物干预,建议继续观察,1周内症状基本消失。

3 讨 论

2014年ACC和AHA发布的NSTE-ACS指南建议对于接受早期侵入性治疗或缺血指导策略的患者,替格瑞洛优于氯吡格雷(ⅡaB)[2]。替格瑞洛作为新型P2Y12受体拮抗剂,为非前体药物,起效快,作用强、其抗血小板作用也更容易预测,而且可逆性作用于P2Y12受体,因此撤药后血小板功能可迅速恢复。PLATO试验表明替格瑞洛改善复合终点优于氯吡格雷,且不增加出血风险[5]。本研究发现,替格瑞洛组MACCE总体发生率显著低于氯吡格雷组($P=0.030$),且不增加出血风险,因此替格瑞洛可在高龄患者中合理使用。既往研究表明,年龄既是ACS患者不良预后的强预测因子[6],同时也是出血风险的高危因素[7],接受抗栓及再血管化的老年人,并发症发生率显著增加,高龄NSTE-ACS患者临床特征往往较复杂,多合并糖尿病、肾功能不全、心力衰竭、脑血管病等。因此高龄患者需根据病情特点制定合理的抗栓方案。

支架内血栓形成与很多因素相关,包括病变特点、支架材质、技术水平、患者本身特点等,但抗栓不充分仍然是支架内血栓形成的重要原因之一。血栓风险高危的患者增加氯吡格雷的剂量是否可改善预

后尚有争议[8,9]，但接受替格瑞洛治疗可能比氯吡格雷更能预防支架内血栓形成[10,11]。相比于氯吡格雷，替格瑞洛能更好地抑制血小板聚集，进一步预防支架内血栓形成。本研究中两组患者严重心肌缺血复发率差异无统计学意义，也提示替格瑞洛改善高龄NSTE-ACS预后的主要优势在于预防支架内血栓形成。

药物相关的呼吸困难是替格瑞洛常见的不良反应，而且是导致替格瑞洛停药的重要因素[12]，本研究替格瑞洛相关的呼吸困难多为轻－中度，建议观察随访，基本可耐受，多于1周内自行缓解。替格瑞洛相关的呼吸困难考虑与该药抑制红细胞膜上腺苷酸平衡型核苷转运体－1对腺苷的摄取，从而使血浆腺苷浓度增加有关[13]。李巍等[14]研究38例服用替格瑞洛发生呼吸困难的患者发现，呼吸困难发生前后对动脉血气、胸部X线片、B型尿钠肽、左室射血分数等监测，没有发现明显差异（$P>0.05$），提示呼吸困难并未导致心肺功能异常。同时ONSET/OFFSET研究也表明，替格瑞洛相关的呼吸困难对患者的心肺功能无显著影响，且与不良心血管事件无关[15]。

既然老年人出血风险比其他年龄段明显增加，那么高龄NSTE-ACS选用替格瑞洛治疗是否需要调整剂量？PEGASUS-TIMI 54研究采用60 mg剂量的替格瑞洛与90 mg相比，在减少MACCE发生率方面并无显著差异[16]。药代动力学显示，替格瑞洛快速吸收，达到最大血药浓度时间为2.5～3.5 h，但血浆清除半衰期在不同年龄段无差别，而且老年人口服替格瑞洛后血小板抑制率低于其他年龄段[17]，因此老年人群是否使用其他剂型替格瑞洛尚有争议。

本研究不足之处：本篇采用回顾性分析两组的MACCE，缺乏随机化，两组患者治疗过程中未进行血小板功能检测进一步明确替格瑞洛的抗栓疗效。老年NSTE-ACS患者病情复杂，替格瑞洛的应用还需不断积累经验，应根据临床特点制定个体化抗栓策略。

【参考文献】

[1] Que B, Nie SP, Wang CM, *et al*. Role of ticagrelor in treatment of acute myocardial infarction elderly patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2015, 17(10): 1013－1016. [阙 斌, 聂绍平, 王春梅, 等. 替格瑞洛在老年心肌梗死急诊冠状动脉介入治疗中的作用研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(10): 1013－1016.]

[2] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, *et al*. 2014 AHA/ACC 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]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(24): e139－e228.

[3] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, *et al*. Third universal definition of myocardial infarction[J]. Circulation, 2012, 126(16): 2020－2035.

[4] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, *et al*. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. Circulation, 2007, 115(17): 2344－2351.

[5] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al*. Ticagrelor *versus* clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045－1057.

[6] Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, *et al*. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT investigators[J]. Circulation, 2000, 101(22): 2557－2567.

[7] Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, *et al*. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(23): 2556－2566.

[8] Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, *et al*. A high maintenance dose increases the inhibitory response to clopidogrel in patients with high on-treatment residual platelet reactivity[J]. Int J Cardiol, 2012, 160(2): 109－113.

[9] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, *et al*. Standard- *vs* high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the gravitas randomized trial[J]. JAMA, 2011, 305(11): 1097－1105.

[10] Sudhir K, Hermiller JB, Ferguson JM, *et al*. Risk factors for coronary drug-eluting stent thrombosis: influence of procedural, patient, lesion, and stent related factors and dual antiplatelet therapy[J]. ISRN Cardiol, 2013, 2013: 748736.

[11] Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, *et al*. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 1016－1027.

[12] Gaubert M, Laine M, Richard T, *et al*. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients[J]. Int J Cardiol, 2014, 173(1): 120－121.

[13] Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(23): 2503－2509.

[14] Li W, Zhang Y, Du DY, *et al*. Ticagrelor induced dyspnea: thirty-eight cases analysis[J]. Cap Food Med, 2015, 22(18): 40－42. [李 巍, 张 莹, 杜大勇, 等. 替格瑞洛致呼吸困难38例分析[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(18): 40－42.]

[15] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, *et al*. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor *versus* clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the onset/offset study[J]. Circulation, 2009, 120(25): 2577－2585.

[16] Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13): 1274－1275.

[17] Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of age and gender on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single ticagrelor dose in healthy individuals[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(8): 1175－1182.

（编辑：周宇红）