

两种方案治疗急性冠脉综合征 合并缺血性脑卒中史或短暂性脑缺血发作史比较

罗强¹, 张晨晨¹, 贾彩虹¹, 武辉军^{2,3}, 朱捷¹

(1.解放军第一零五医院药剂科,合肥 230031;2.解放军第一零五医院心血管内科,合肥 230031;3.空军兴宁场站医院,兴宁 514500)

摘要 **目的** 比较氯吡格雷与替格瑞洛联合阿司匹林治疗急性冠脉综合征(ACS)合并缺血性脑卒中史或短暂性脑缺血发作病史(TIA)的临床预后及对服药依从性的影响。**方法** 将 ACS 合并缺血性脑卒中史或 TIA 史患者 249 例随机分成两组,均给予相同常规治疗,包括扩张冠状动脉、抗心肌缺血、抑制心室重构等。根据病情行急诊或择期行选择性冠状动脉造影检查,记录冠状动脉病变情况,并根据病情及患者意愿选择是否行经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术。替格瑞洛组 126 例,首次负荷剂量阿司匹林肠溶片 300 mg,po;替格瑞洛片 180 mg,po;以后维持剂量阿司匹林肠溶片 100 mg,po,qd,替格瑞洛片 90 mg,po,bid;氯吡格雷组 123 例,首次负荷剂量阿司匹林肠溶片 300 mg,po;硫酸氢氯吡格雷片 300 mg,po;以后维持剂量阿司匹林肠溶片 100 mg,po,qd,硫酸氢氯吡格雷片 75 mg,po,bid。**结果** 替格瑞洛组患者总主要不良心脑血管事件发生率低于氯吡格雷组;非致死性出血事件发生率高于氯吡格雷组($P<0.01$),呼吸困难发生率高于氯吡格雷组($P<0.01$),但基本为一过性,无特殊处理后症状自行消失;出院后停药发生率明显高于氯吡格雷组($P<0.01$),停药原因以出血为主;加用或延长使用质子泵抑制药(PPI)的患者比例高于氯吡格雷组($P<0.01$)。**结论** 替格瑞洛联合阿司匹林治疗 ACS 合并缺血性脑卒中史或 TIA,可降低主要不良心脑血管事件发生率,但会增加出血风险,并因此降低患者服药依从性,增加停药率,影响最终治疗效果。

关键词 替格瑞洛;氯吡格雷;冠脉综合征,急性;脑卒中,缺血性;短暂性脑缺血发作

中图分类号 R973.2;R967

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)07-0917-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者合并缺血性脑卒中史(ischemic stroke)或短暂性脑缺血发作病史(transient ischemic attacks, TIA)会增加心血管不良事件发生风险。氯吡格雷联合阿司匹林已成功用于预防 ACS 患者血栓事件,但用于 ACS 合并缺血性脑卒中或 TIA 患者仍有较高的缺血/出血并发症^[1-2]。替格瑞洛是非噻吩吡啶类腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)受体 P2Y₁₂ 抑制药,是非前体药,不经肝脏代谢,可快速、直接、可逆地作用于受体,且个体差异小^[3]。PLATO 研究已证实,ACS 患者使用替格瑞洛有效性及安全性优于氯吡格雷^[4-5],但替格瑞洛在 ACS 合并缺血性脑卒中或 TIA 患者中的应用笔者较少见到报道,而在替格瑞洛用药过程中出

现的停药问题以及服药依从性降低带来的风险鲜有研究。2014 年 6 月 1 日—2016 年 12 月 1 日,笔者对该问题进行了深入研究,以期优化替格瑞洛与氯吡格雷的抗血小板治疗策略,提高患者服药依从性,提高替格瑞洛临床获益。

1 资料与方法

1.1 临床资料 **纳入标准:**①符合《非 ST 段抬高型 ACS 诊断和治疗指南(2016)解读》中 ACS 诊断标准^[6];②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》《美国心脏协会/美国卒中协会急性缺血性脑卒中血管内治疗早期管理指南(2015 年版)》中缺血性脑卒中及 TIA 诊断标准^[7-8];③年龄 50~80 岁;④签署知情同意书,并接受随访。

排除标准:①有氯吡格雷或替格瑞洛使用禁忌证;②需要口服抗凝药治疗;③合并严重肝肾功能障碍;④肿瘤患者;⑤患自身免疫性疾病;⑥凝血功能障碍;⑦临床资料不全。

共纳入解放军第一零五医院收治的 ACS 合并缺血性脑卒中史或 TIA 患者 249 例,按照随机数字表法分为替格瑞洛组(126 例)和氯吡格雷组(123 例)。

本研究为前瞻性、随机、对照设计,并经解放军第 105 医院伦理委员会批准,由独立安全监察委员会对

收稿日期 2018-03-02 **修回日期** 2018-05-12

作者简介 罗强(1989-),男,安徽芜湖人,主管药师,硕士,研究方向:定量药理学与临床药动学。ORCID:0000-0002-4330-1060,电话:0551-65966232, E-mail:luoqianghefei@163.com。

通信作者 朱捷(1976-),男,浙江金华人,主管药师,博士,主要从事定量药理学与临床药动学研究。ORCID:0000-0001-7657-7461,电话:0551-65966918, E-mail:zzyy105@sina.com。

本实验不良临床事件进行监控。

1.2 治疗方法 详细记录两组患者一般情况、危险因素、检查化验结果、服药情况、治疗及诊断情况。包括年龄、性别、体质量指数、吸烟史、高血压病史、血脂异常情况、糖尿病、消化性溃疡及哮喘病史。两组患者入院后均给予常规治疗,包括扩张冠状动脉、抗心肌缺血、抑制心室重构等。根据病情行急诊或择期行选择性冠状动脉造影检查(coronary angiography,CAG),记录冠状动脉病变情况。冠状动脉严重程度根据采用TAXUS™行PCI和心脏外科手术的比较(SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery,SYNTAX)进行评分,并根据病情及患者意愿选择是否行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting,CABG)。

替格瑞洛组首次负荷剂量为:阿司匹林肠溶片(Bayer S.p.A,批准文号:国药准字J20080078)300 mg口服、替格瑞洛片(AstraZeneca AB,批准文号:国药准字H20120486)180 mg口服;以后维持剂量为:阿司匹林肠溶片100 mg口服,qd,替格瑞洛片90 mg口服,bid。

氯吡格雷组首次负荷剂量为:阿司匹林肠溶片(Bayer S.p.A,批准文号:国药准字J20080078)300 mg口服、硫酸氢氯吡格雷片(Sanofi W.I,批准文号:国药准字J20130083)300 mg口服,以后维持剂量为:阿司匹林肠溶片100 mg口服,qd,硫酸氢氯吡格雷片75 mg口服,bid。两组均维持治疗1年。

1.3 观察指标及随访 由1名对实验不知情的专职

随访人员在每例患者出院后随访1年。①记录患者1年内主要不良心脑血管事件(major adverse cerebral cardiovascular events,MACCE)^[9],包括不稳定性心绞痛、再发心肌梗死、脑卒中(脑梗死或脑出血)、TIA、心力衰竭及死亡发生情况;②记录患者1年内非致死性出血事件发生率。出血事件定义为牙龈出血、皮肤淤点、鼻出血、胃肠道出血等大出血及小出血;③记录患者1年内使用双联抗血小板药物治疗中药物相关呼吸困难发生率;④记录患者出院后1年内停药情况。

1.4 统计学方法 所有数据采用SPSS 22.0版统计学软件进行处理。计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、性别、体质量指数、危险因素及既往史(吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病、消化性溃疡、哮喘等)等均差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 服药、治疗及诊断情况 两组患者服药、手术及诊断情况差异无统计学意义(表1)。

2.3 主要不良事件 替格瑞洛组患者总MACCE事件发生率低于氯吡格雷组,但差异无统计学意义;其中非致死性出血事件发生率明显高于氯吡格雷组($P<0.01$);呼吸困难发生率明显高于氯吡格雷组($P<0.01$),但基本为一过性,无特殊处理后症状自行消失;加用或延长使用质子泵抑制药(proton-pump inhibitors,PPI)类药物患者所占比例明显高于氯吡格雷组($P<0.01$),见表2。

2.4 服药依从性及停药情况 替格瑞洛组服药依从性较氯吡格雷组明显低,替格瑞洛组停药发生率明显

表 1 两组患者用药、手术及诊断情况

组别	例数	阿司匹林		β 受体阻断药		ACEI/ARB		他汀类药物		钙通道阻断药		利尿药		II b/III a 阻断药		降糖药	
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
替格瑞洛组	126	126	100.0	117	92.8	111	88.1	120	95.2	51	40.5	66	52.4	27	21.4	48	38.1
氯吡格雷组	123	123	100.0	117	95.1	111	90.2	120	97.5	45	36.5	69	56.1	24	19.5	45	36.5
χ^2		...		0.5639		0.2972		0.9640		0.3977		0.3464		0.1403		0.0606	
P		...		0.4527		0.5856		0.3262		0.5283		0.5562		0.7079		0.8055	

组别	CAG		PCI(BMS)		PCI(DES)		CABG		STEMI		NSTEMI		UA		其他	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
替格瑞洛组	90	71.4	42	33.3	24	19.1	9	7.14	33	26.2	57	45.2	30	23.8	6	4.76
氯吡格雷组	84	71.8	42	34.1	21	17.1	9	7.32	30	24.4	51	41.46	27	21.9	9	7.32
χ^2	0.2908		0.0184		0.1639		0.0028		0.1067		0.3611		0.1218		0.7178	
P	0.5897		0.8921		0.6856		0.9577		0.7439		0.5479		0.7271		0.3969	

ACEI.血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors);ARB.血管紧张素受体阻断药(angiotensin receptor blocker);BMS.金属裸支架(bare metal support);DES.药物涂层支架(drug eluting stents);STEMI.ST段抬高型心肌梗死(stsegment elevation myocardial infarction);NSTEMI.非ST段抬高型心肌梗死(non-stsegment elevation myocardial infarction);UA.不稳定性心绞痛(unstable angina)

高于氯吡格雷组($P<0.01$),替格瑞洛组停药原因主要有:活动性出血(50%),替格瑞洛导致的呼吸困难(15.63%),药物价格考虑或医保不能覆盖(18.75%),在农村或欠发达地区不易获取药物(15.63%)。其中,活动性出血原因与氯吡格雷组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),呼吸困难原因差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

3 讨论

大量临床试验研究均证实,ACS 合并缺血性脑卒中史或 TIA 会增加缺血事件、死亡率及出血发生风险^[10-11]。虽然严格按照指南要求方案给予药物治疗或有创治疗,缺血性脑卒中史或 TIA 仍然会成倍地增加死亡率、缺血性脑卒中和颅内出血发生率^[12]。缺血性脑卒中史或 TIA 会带来高出血和缺血风险。因此,如何在安全性和有效性之间选择合适的抗血小板治疗方案显得尤为重要^[13]。

YOUNG 等^[10]研究证实,氯吡格雷与替格瑞洛均可减少有缺血性脑卒中史 ACS 患者的主要终点事件,包括心源性死亡、心肌缺血和缺血性脑卒中。但 MAGNUSON 等^[14]研究证实,氯吡格雷联用阿司匹林双联抗血小板治疗会增加缺血性脑卒中史或 TIA 患者致命性事件,而替格瑞洛则会增加缺血性脑卒中史或 TIA 的 ACS 患者主要出血事件发生率。PLATO 研究提示,有脑血管病史的 ACS 患者,替格瑞洛再发缺血性脑卒中/TIA 风险是氯吡格雷的 2 倍以上;替格瑞洛主要或危及生命的颅内出血风险是氯吡格雷的 2 倍,致死性颅内出血风险是 10 倍,院外发生的颅内出血风险增高 73%^[15-16]。

本研究中,ACS 合并缺血性脑卒中史或 TIA 患者

应用替格瑞洛 1 年 MACCE 事件累计发生率低于应用氯吡格雷,差异无统计学意义。替格瑞洛组非致死性出血事件(皮下出血、瘀斑,口腔出血,鼻出血,黑便等消化道出血等)发生率明显高于氯吡格雷组,尤其是一些可见的滋扰性出血,如患者有消化性溃疡、糖尿病微血管病变、皮肤及黏膜病变导致出血等情况,其本身在大多数情况下易导致全身或局部黏膜出血发生率增加,但并不会对心脑血管不良事件造成大的影响,虽然如此,临床实际中,医师和患者均顾虑较多,且对后续风险评估不充分等加重了患者自身顾虑,医生指导用药时也表现出保守谨慎态度,这些都会导致患者服药依从性降低,停药率增高,最终对支架内血栓形成以及长期预后造成明显影响。

替格瑞洛组虽然增加呼吸困难发生率,但均为一过性轻度呼吸困难,无特殊处理后症状自行消失。

替格瑞洛组出院后停药发生率明显高于氯吡格雷组;院外不能坚持服用替格瑞洛的原因,主要包括活动性出血(主要原因),替格瑞洛导致的呼吸困难,药物成本,医疗保险不能覆盖,以及在农村或欠发达地区不能方便获得药物,这些因素在既往研究中也有关阐述^[17]。结合本研究结果,笔者建议临床治疗尽量采取针对性措施,以降低出院后停药事件的发生率。

本研究结果显示,替格瑞洛组加用或延长使用 PPI 类药物的患者所占比例明显高于氯吡格雷组,患者由于一些滋扰性出血事件而主动寻求治疗方案改变,甚至要求停用抗血小板药物,临床医生仍需要根据患者自身情况提出个体化治疗或补救方案。具体常见应对措施如下:①如为轻微出血或滋扰性出血,可对患者进行风险和收益解释,进一步对指南进行讲解,保持

表 2 两组患者主要不良事件及服药依从性

组别	例数	心源性死亡		不稳定性心绞痛		心肌梗死		心力衰竭		脑血管意外		TIA		皮下出血、瘀斑		口腔出血		鼻出血			
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%		
替格瑞洛组	126	15	11.9	0	0.00	1	0.79	3	2.38	4	3.17	5	3.97	2	1.59	10	7.94	3	2.38		
氯吡格雷组	123	24	19.51	0	0.00	5	4.06	2	1.63	4	3.25	11	8.94	2	1.63	2	1.63	2	1.63		
χ^2		2.727		...		2.833		0.1803		0.0002		2.562		2.562		5.469		0.1803			
P		0.1162		...		0.0924		0.6222		0.9724		0.1095		0.9806		<0.05		0.6222			
组别	消化道出血		痛风		呼吸困难		加用或延长使用 PPI		出院 1 个月停药		停药原因		活动性出血		呼吸困难		药价贵		偏远地区无药		
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	
替格瑞洛组	3	2.38	8	6.35	1	0.79	27	21.4	39	30.9	32	25.4	16	12.7	5	3.97	6	4.76	5	3.97	
氯吡格雷组	1	0.81	1	0.81	0	0.00	6	4.88	12	9.76	7	5.69	2	1.63	0	0.00	3	2.44	2	1.63	
χ^2		0.9681		5.476		0.9801		14.83		17.17		26.37		11.38		4.981		0.964		1.250	
P		0.3252		<0.05		0.3222		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.05		0.3262		0.2636	

现有治疗方案或简单止血措施;②采取加用 PPI 类药物针对消化道症状进行治疗;③其他的一些措施来改善皮肤黏膜出血等。

综上所述,在 ACS 合并缺血性脑卒中史或 TIA 患者中,应用阿司匹林联合替格瑞洛可减少的 MACCE 发生率,但也会比氯吡格雷的出血风险有所增加,由此带来的停药率增加以及服药依从性降低,进而改变治疗方案,有可能会对长期预后造成不良影响。对于此类高危 ACS 患者,加强临床随访以及治疗方案的及时调整将是临床转归的重要工作方向。

参考文献

- [1] JOHNSTON SC, EASTON JD, FARRANT M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 215-225.
- [2] BHATT D L, FOX KA, HACKE W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. *N Engl J Med*, 2006, 142(2): 1706-1717.
- [3] PAPPAS C, LEKAKIS J, ALEXOPOULOS D. Response to: ticagrelor recommended over clopidogrel, only in clinical trials or also in a real-world practice? [J]. *Exp Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(10): 1105.
- [4] HIATT W R, FOWKES F G, HEIZER G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease [J]. *New Engl J Med*, 2017, 376(1): 32-40.
- [5] 叶小春, 张耕, 陈霄. 经皮冠状动脉介入术后阿司匹林与氯吡格雷不耐受抗血小板方案选择[J]. *医药导报*, 2017, 36(8): 940-941.
- [6] 葛均波. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)解读[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(s2): 5-6.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] 美国心脏协会/美国卒中协会急性缺血性脑卒中血管内治疗早期管理指南(2015 年版)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, (10): 552-560.
- [9] BAUMGARTNER H, FALK V, BAX J J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Wien klin Wochensh*, 2017, 130(5): 168-171.
- [10] YOUNG L H, VISCOLI C M, CURTIS J P, et al. Cardiac outcomes after stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2017, 135(20): 1882-1893.
- [11] CORDEIRO F, MATEUS P S, FERREIRA A, et al. Short-term prognostic effect of prior cerebrovascular and peripheral artery disease in patients with acute coronary syndrome: Can we do better? [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovascul Care*, 2018, 7(7): 652-660.
- [12] 刘娜, 作文英, 张抗怀, 等. 基于 CYP2C19 基因多态性的氯吡格雷抵抗早期筛查及精准治疗[J]. *医药导报*, 2017, 36(5): 524-528.
- [13] SINGH S, SINGH M, N GREWAL N, et al. TCT 207 Comparative efficacy & safety of prasugrel, ticagrelor, standard & high dose clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI): A network meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15_S): B79-B80.
- [14] MAGNUSON E A, LI H, WANG K, et al. Cost- Effectiveness of long-term ticagrelor in patients with prior myocardial infarction: results from the PEGASUS-TIMI 54 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(5): 527-538.
- [15] LIN Y, WANG A, LI J, et al. Impact of glycemic control on efficacy of clopidogrel in transient ischemic attack or minor stroke patients with CYP2C19 genetic variants [J]. *Stroke*, 2017, 48(4): 998-1004.
- [16] DINICOLANTONIO J J, SEREBRUANY V L. Comparing ticagrelor versus clopidogrel in patients with a history of cerebrovascular disease: a net clinical harm? [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3409-3410.
- [17] ALEXOPOULOS D, XANTHOPOULOU I, DEFTEREOS S, et al. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: One-year outcomes from the GREEK AntiPlatelet Registry (GRAPE) [J]. *J Thromb Haemost Jth*, 2016, 14(6): 1146-1154.