

替格瑞洛和氯吡格雷对急性冠脉综合征合并糖尿病患者 的血小板抑制作用

潘彩虹, 胡泽平, 王邦宁

摘要 将住院治疗的 120 例急性冠脉综合征(ACS)患者分为无糖尿病组(40 例)和有糖尿病组(80 例),观察糖尿病的凝血功能变化。在 80 例有糖尿病组中按照随机方法分为替格瑞洛组(48 例)和氯吡格雷组(32 例),治疗 5 d 后检测血小板功能,观察替格瑞洛和氯吡格雷对血小板抑制作用的情况。

关键词 替格瑞洛; 氯吡格雷; ACS; 糖尿病; 血小板功能

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)09-1351-03

随着我国生活水平的快速提高,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)合并糖尿病的患病率也在迅速上升,而且发病年龄明显提前。流行病学资料^[1]显示,血糖水平的升高和心血管疾病的风险之间呈线性相关性,因此在很多指南中都将 2 型糖尿病称为“冠心病的等危症”。临床研究^[2]证实,在阿司匹林基础上加用氯吡格雷可有效减少心脑血管缺血事件,已成为目前 ACS 抗血小板治疗的基石。但是氯吡格雷反应具有个体差异性,有多达三分之一患者存在血小板抑制不足,称为“氯吡格雷无反应者”^[3]。因此,替格瑞洛作为一种新型的腺苷二磷酸(adenosine diphosphate glucose pyrophos-

pheralase, ADP) P2Y₁₂ 受体抑制剂应运而生。该研究旨在观察糖尿病患者凝血活性是否增强,ACS 合并糖尿病患者中,替格瑞洛在血小板功能抑制方面是否优于氯吡格雷。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2013 年 1 月~2014 年 10 月在安徽医科大学第一附属医院接受住院治疗的 120 例 ACS 患者。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:① ACS:心电图提示有或无 ST 段抬高,并在此前 24 h 内出现一次症状发作,肌钙蛋白 I 升高或无变化。② 糖尿病:纳入标准参照 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)。排除标准:① 入院前已接受氯吡格雷或替格瑞洛治疗患者;② 患有严重的肝肾功能损害;③ 研究者认为不适合参与此项临床试验。

1.3 仪器与试剂 血栓弹力图(thromboelastogram, TEG) 5000 型及血小板图试剂盒购自美国 Haemoscope 公司;替格瑞洛购自英国阿斯利康公司(批号:JX20110193,规格:90 mg);氯吡格雷购自深圳信立泰药业股份有限公司(批号:20110103,规格:75 mg)。

1.4 研究治疗 将入选的 120 例 ACS 患者,按照是否合并糖尿病分为无糖尿病组(40 例)和有糖尿病组(80 例)。在 80 例有糖尿病组中按照随机方法分为替格瑞洛组(48 例)和氯吡格雷组(32 例)。替格瑞洛组患者先接受 180 mg 的负荷剂量,接下来每天 2 次,每次 90 mg;氯吡格雷组患者先接受 300 mg

2015-04-29 接收

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目重点项目(编号:9021285201)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

作者简介:潘彩虹,女,硕士研究生;

王邦宁,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: wangbangning@medmail.com.cn

ESAT6 from mycobacterium tuberculosis. 164 suspected tuberculosis cases were checked by ELISPOT and T-SPOT • TB with peripheral blood samples, compared with the clinical diagnosis. It was found that the concentration and purity of the recombinant ESAT6 were 0.5 mg/ml, 84%; the concentration and purity of recombinant of the CFP10 were 4 mg/ml, 98%. The most appropriate conditions of ELISPOT were 2×10^5 /well as cell concentration, 10 μ g/well ESAT6/CFP10 recombinant protein as stimulus and 20 hours of incubation period. There was no statistically significant difference between ELISPOT and T-SPOT • TB ($\chi^2 = 0.57$).

Key words diagnose of tuberculosis; IFN- γ ; ELISPOT; CFP10; ESAT6

的负荷剂量 随后每天 1 次,每次 75 mg。于服用药物 5 d 后采血送至输血科行 TEG 检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;符合正态分布的数据两组间比较采用 *t* 检验,不符合正态分布的数据经过对数转换,达到正态分布,两组数据间比较采用 *t* 检验。两组间定性资料的组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

2 结果

2.1 基线特征 替格瑞洛组和氯吡格雷组的年龄、体重指数(body mass index ,BMI)、肌酐、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol ,LDL-C)、空腹血糖、血浆凝血酶原时间(prothrombin time ,PT)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1C ,HbA1C)、高血压、应用 β 受体阻滞剂、阿司匹林、阿托伐他汀、应用非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug ,NSAID) 差异无统计学意义,见表 1。

表 1 替格瑞洛组和氯吡格雷组患者临床基本特征($\bar{x} \pm s$)

项目	替格瑞洛组 (n=48)	氯吡格雷组 (n=32)	P 值
年龄(岁)	62.02 ± 8.03	63.03 ± 8.05	0.709
男性[n(%)]	28(58.3)	18(56.3)	0.845
BMI(kg/m ²)	24.12 ± 3.31	24.21 ± 3.22	0.801
血小板计数(10 ⁹ /L)	201.11 ± 14.12	205.15 ± 13.15	0.752
肌酐(μmol/L)			
男	59.22 ± 8.12	61.12 ± 7.11	0.812
女	49.13 ± 6.17	48.15 ± 8.22	0.754
LDL-C(mmol/L)	2.11 ± 0.28	2.13 ± 0.26	0.786
空腹血糖(mmol/L)	5.11 ± 0.26	5.01 ± 0.29	0.821
PT(s)	9.30 ± 0.50	9.20 ± 0.70	0.715
HbA1C(%)	6.48 ± 0.18	6.50 ± 0.16	0.809
高血压[n(%)]	10(20.8)	7(21.9)	0.702
β 受体阻滞剂[n(%)]	46(95.8)	30(93.8)	0.816
阿司匹林[n(%)]	48(100.0)	32(100.0)	1.000
阿托伐他汀[n(%)]	48(100.0)	32(100.0)	1.000
NSAID类[n(%)]	8(16.7)	5(15.6)	0.768

2.2 有糖尿病组和无糖尿病组凝血功能情况 有糖尿病组和无糖尿病组的凝血反应时间(coagulation reaction time ,R) 和血细胞凝集块形成速率(haemagglutination block formation rate α) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ,见表 2。

表 2 有糖尿病组和无糖尿病组患者凝血功能情况($\bar{x} \pm s$)

项目	有糖尿病组(n=80)	无糖尿病组(n=40)	P 值
R(min)	5.5 ± 0.5	6.0 ± 0.4	0.042
α (deg)	75.2 ± 0.8	73.4 ± 0.6	0.045

2.3 药物使用后血小板功能情况 替格瑞洛组与氯吡格雷组的 ADP 抑制率和血小板-纤维蛋白凝块强度(platelet fibrin clot strength ,MA) 差异有统计学意义($P < 0.05$) ,见表 3。

表 3 患者血小板功能抑制情况($\bar{x} \pm s$)

项目	替格瑞洛组(n=48)	氯吡格雷组(n=32)	P 值
ADP 抑制率(%)	81.2 ± 4.8	71.2 ± 6.8	0.046
MA(mm)	33.6 ± 1.8	36.6 ± 1.4	0.047

2.4 氯吡格雷反应的个体差异 在氯吡格雷组,血糖达标者(HbA1C $\leq 6.5\%$) 的 ADP 抑制率是(72.2 ± 6.9) % ,血糖未控制者的 ADP 抑制率是(66.2 ± 6.4) % ,差异有统计学意义($P < 0.05$) ;血糖控制达标者的 MA 是(32.8 ± 1.2) mm ,血糖未控制者的 MA 是(40.6 ± 1.6) mm ,差异有统计学意义($P < 0.05$) 。

2.5 临床事件 替格瑞洛组发生呼吸困难 2 例(临床事件发生率为 4.2%) ,氯吡格雷组发生血尿 1 例(临床事件发生率为 3.1%) 。两组临床事件发生率差异无统计学意义。

3 讨论

流行病学研究^[1]显示,糖尿病会增加冠心病以及其他动脉粥样硬化性疾病的风险,糖尿病个体发生心血管疾病的风险是非糖尿病患者的 2 ~ 4 倍。糖尿病本身会增加心血管疾病的绝对风险,而 2 型糖尿病患者往往同时存在着胰岛素抵抗状态、高血压、血脂异常以及凝血系统的障碍,这些病理改变可导致凝血及血小板功能异常。文献^[4]报道糖尿病患者存在凝血功能障碍,血液凝固系统平衡失调,血液呈现高凝状态,易于发生血栓形成。本研究提示糖尿病患者相比无糖尿病患者 R 缩短 α 加快,与文献^[5]报道基本一致。因此,在制定糖尿病合并 ACS 的治疗策略时,需要根据患者的具体情况,结合指南,进行个体化抗凝、抗血小板治疗。

氯吡格雷是噻吩并吡啶类衍生物,主要通过抑制血小板 ADP P2Y₁₂ 受体发挥抗血小板作用。与前代药物相比,氯吡格雷的抗血小板作用更强且不良反应更小,因此从上市以来,广泛应用于 ACS 的抗血小板治疗。但是氯吡格雷是一种前体药,与多种药物之间存在相互作用^[6]。替格瑞洛是另一种全新化学结构的口服 ADP P2Y₁₂ 受体抑制剂,是 ADP 的衍生物,不是前体药物,是第一个可逆的结

合型 ADP P2Y₁₂ 受体拮抗药 通过非竞争形式与血管平滑肌细胞上的嘌呤 2 受体亚型 P2Y₁₂ 结合,对 ADP 引起的血小板聚集有明显的抑制作用。替格瑞洛与氯吡格雷在代谢方面相似^[7],不同之处在于替格瑞洛母体药物和代谢产物都具有抗血小板作用。替格瑞洛具有起效快、变异率低的特点,在服药早期就能产生较强的血小板抑制作用^[8]。而且,替格瑞洛与 P2Y₁₂ 受体的结合是可逆的,因此停药后血小板功能在短时间内可迅速恢复。本研究表明替格瑞洛相比氯吡格雷对血小板功能的抑制作用更强且并不增加出血风险,与研究^[9]结果基本一致。

最近 5 年来,抗血小板药物抵抗方面的研究已成为一个新的热点,大量的临床研究^[10]已经证实氯吡格雷反应具有个体差异性。目前文献^[11]显示血小板对氯吡格雷的反应多样性可能与遗传 CYP 基因多态性、药物相互作用、糖尿病血糖控制不佳等有关。本研究提示血糖达标者相比血糖未控制者,氯吡格雷对血小板的抑制作用更强。

综上所述,替格瑞洛在 ACS 合并糖尿病患者中相比氯吡格雷具有抗血小板作用更强、变异率低,同时并未增加出血风险,因此在 ACS 合并糖尿病的患者中,替格瑞洛的血小板抑制作用更加优于氯吡格雷。

参考文献

- [1] Ahmed N, Kazmi S, Nawaz H, et al. Frequency of diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26(1): 57-60.
- [2] Coccheri S. Antiplatelet therapy: controversial aspects [J]. *Thromb*

- Res* 2012, 129(3): 225-9.
- [3] Angiolillo D J, Capranzano P, Desai B, et al. Impact of P2Y₁₂ inhibitory effects induced by clopidogrel on platelet procoagulant activity in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(3): 318-22.
- [4] Price M J. Diabetes mellitus and clopidogrel response variability [J]. *J Am Coll Cardiol* 2014, 64(10): 1015-8.
- [5] Samoš M, Šimonová R, Kovář F, et al. Clopidogrel resistance in diabetic patient with acute myocardial infarction due to stent thrombosis [J]. *Am J Emerg Med* 2014, 32(5): 461-5.
- [6] Hall H M, Banerjee S, McGuire D K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2011, 8(4): 245-53.
- [7] De Servi S, Cavallini C, Leonardi S, et al. Prasugrel and ticagrelor compared to clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions: Certainties and uncertainties [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181: 443-5.
- [8] De Servi S, Navarese E P, D'Urbano M, et al. Treating acute coronary syndromes with new antiplatelet drugs: the mortality issue with prasugrel and ticagrelor [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(11): 2117-22.
- [9] James S, Angiolillo D J, Cornel J H, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Eur Heart J* 2010, 31(24): 3006-16.
- [10] Wang L, Wang X, Chen F. Clopidogrel resistance is associated with long-term thrombotic events in patients implanted with drug-eluting stents [J]. *Drugs R D* 2010, 10(4): 219-24.
- [11] Cuisset T, Gaborit B, Dubois N, et al. Platelet reactivity in diabetic patients undergoing coronary stenting for acute coronary syndrome treated with clopidogrel loading dose followed by prasugrel maintenance therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1): 523-8.

Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes mellitus

Pan Caihong, Hu Zeping, Wang Bangning

(Dept of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Patients diagnosed to have acute coronary syndromes (ACS) were included in the study. All ACS patients were divided into non-diabetes group (40 cases) and diabetes group (80 cases). Blood coagulation function was determined for all patients. In the diabetes group eighty patients were randomly divided into ticagrelor group (48 cases) and clopidogrel group (32 cases). After 5 days' treatment, platelet function was detected. Our study aimed to examine the effects of ticagrelor and clopidogrel on the platelet function.

Key words ticagrelor; clopidogrel; acute coronary syndromes; diabetes; platelet function