

替格瑞洛在急性冠脉综合征治疗中的应用进展

顾 颖 李 攀 杨雅薇 马丽萍

【摘要】 替格瑞洛是一种新型、可逆的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,其起效快、作用强,停药后血小板功能可迅速恢复。它对血小板聚集的抑制作用个体差异小,不受基因多态性等影响,对氯吡格雷低反应的患者仍有较强的抑制血小板聚集的功能,能明显降低心血管血栓发生率,且出血风险无明显增加,具有良好的有效性和安全性。该文主要介绍替格瑞洛的药动力学、药效学、安全性及临床应用中存在的问题。

【关键词】 急性冠脉综合征;替格瑞洛;P2Y₁₂ 受体拮抗剂

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.04.003

急性冠脉综合征(ACS)是由于冠状动脉(冠脉)粥样硬化不稳定斑块破裂或糜烂,导致冠脉内血栓形成,造成管腔完全或不完全闭塞的临床综合征。临床表现为 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)和非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)。血小板激活、聚集、血栓形成是 ACS 发病的主要病理基础。阿司匹林和 P2Y₁₂ 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗是 ACS 患者治疗的基石。替格瑞洛作为新型可逆的血小板二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)受体拮抗剂,属于环戊基三唑嘧啶药物,本身为活性药物,无需经肝酶代谢,能可逆地选择性抑制血小板表面的 P2Y₁₂ 受体,减少血小板聚集^[1]。

1 替格瑞洛的药效学

1.1 起效快作用强

替格瑞洛起效迅速,抗血小板作用强,失效也快。ONSET/OFFSET 研究^[2]表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛起效速度更快,给药 30 min 内起效,2 h 后血小板聚集抑制(platelet aggregation inhibition,PAI)达到 88%,而氯吡格雷为 38%($P<0.01$);维持阶段替格瑞洛(90 mg 2 次/d)血小板抑制作用仍高于氯吡格雷(75 mg 1 次/d);停药后替格瑞洛的药效消失也快于氯吡格雷,替格瑞洛停药后 3 d 的 PAI 与氯吡格雷停

药后 5 d 的 PAI 相当。

1.2 个体差异小

氯吡格雷反应具有个体差异性,部分患者对氯吡格雷低反应,血小板未充分抑制,导致支架内血栓发生风险增加,不良事件发生率升高。替格瑞洛具有良好的血小板抑制作用,对氯吡格雷抵抗的患者也有效,且不增加出血风险。RESPOND 研究^[3]发现,无论患者对氯吡格雷有无反应,替格瑞洛均有较高、较快的血小板抑制作用。Alexopoulos 等^[4]发现,经皮冠脉介入治疗(PCI)术后 24 h 对氯吡格雷抵抗的 ACS 患者,应用替格瑞洛与普拉格雷均能有效抑制血小板高反应性,但替格瑞洛的血小板抑制作用强,且不增加出血事件的发生。对于氯吡格雷低反应的患者,替格瑞洛仍有较好的抑制血小板功能的作用,这与我们前期的研究结果一致^[5]。

1.3 降低心血管不良事件的发生

Ⅲ期临床试验 PLATO 研究^[6]共纳入 18 624 例中高危的 ACS 患者,在阿司匹林及其他标准治疗下,再随机分为氯吡格雷组和替格瑞洛组,药物治疗持续至 12 个月,服药的中位时间为 9 个月。主要疗效终点发生率为心血管源性死亡、心肌梗死及卒中的复合发生率。结果显示,替格瑞洛的主要疗效终点发生率明显低于氯吡格雷组(9.8%对 11.7%, $P<0.01$)。Lindholm 等^[7]对 NSTE-ACS 亚组分析的结果表明,无论随机入组后 10 d 内是否接受血运重建治疗,NSTE-ACS 患者服用替格瑞洛均受益。Steg 等^[8]发现替格瑞洛可以显著降低支架内血栓

的发生率。

替格瑞洛能够降低主要不良事件发生率,远期效果好。临床研究表明,对于 STEMI 患者氯吡格雷预处理可减少缺血事件的发生,且不增加出血风险,但氯吡格雷起效慢,部分人群存在低反应或抵抗,无法满足需要^[9-10]。替格瑞洛起效迅速,能明显降低 STEMI 患者住院期间主要不良事件发生率,院前使用替格瑞洛可降低 24 h 及 30 d 支架内血栓发生风险,且不增加出血风险,因此尽早服用替格瑞洛对拟行直接 PCI 的 STEMI 患者是有益的^[11]。

2 替格瑞洛的安全性

2.1 出血风险

出血包括鼻出血、皮下出血及消化道出血,多数患者症状较轻,可自行缓解。替格瑞洛与 P2Y₁₂受体可逆结合,在产生抑制血小板作用后可完整离开受体,恢复血小板原有功能,降低出血风险,但对于既往有颅内出血史或正在发生出血的患者应避免使用替格瑞洛。DISPERS 研究^[1]表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛小出血的风险增加,但很少发生主要出血事件。在 PLATO 研究中定义的大出血和致死性出血、心肌梗死溶栓治疗(TIMI)大出血、需要输注红细胞方面,替格瑞洛组与氯吡格雷组之间无明显差异,但替格瑞洛导致非冠脉旁路移植术(CABG)相关的大出血增加(4.5%对3.8%, $P=0.02$),由于非操作相关的大出血发生率较氯吡格雷组有升高趋势(3.1%对2.3%, $P=0.05$)^[12]。

2.2 呼吸困难

替格瑞洛可引起呼吸困难,多数为轻至中度,常发生在治疗的早期,可能是由于替格瑞洛使腺苷延迟代谢导致^[13]。PLATO 研究^[14]表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛组的呼吸困难不良反应发生率更高(13.8%对7.8%, $P<0.001$),呼吸困难症状多为轻度至中度,多数可自行缓解,因呼吸困难停药发生率更高(0.9%对0.1%, $P<0.001$),呼吸困难者肺功能检查未见异常。与氯吡格雷相比,接受替格瑞洛治疗的哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者发生呼吸困难的风险增大,风险高于总体 PLATO 研究人群^[15]。因此,对于哮喘和 COPD 患者应慎用替格瑞洛。

2.3 心动过缓

替格瑞洛可能引起心动过缓,多发生于夜间,但时间短暂,症状较轻。在 PLATO 研究的 Holter 亚组发现,替格瑞洛与氯吡格雷两组间患者心室停

顿 3 s 或以上的发生率在第 1 周内存在统计学差异(5.8%对3.6%, $P=0.006$),在 1 个月后没有明显差异(2.1%对1.7%, $P>0.05$),同时两组间头晕、晕厥、安置心脏起搏器、心脏骤停等不良事件的发生率均无明显差异^[16]。

2.4 其他

替格瑞洛可导致血肌酐及尿酸增高,但发生率很低,且没有统计学意义^[6]。

3 替格瑞洛在临床应用中存在的问题

抗血小板治疗是一把双刃剑,低反应性者血栓事件增加,高反应性者出血风险增加。

3.1 临床指南及推荐剂量

2011 年美国心脏病学基金会/美国心脏协会/美国心血管造影和介入学会(ACCF/AHA/SCAI)推荐在 PCI 术前尽早应用替格瑞洛^[17]。2014 年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)建议,对于接受早期侵入性或缺血指导策略治疗且无禁忌证的 NSTEMI-ACS 患者,推荐阿司匹林联合替格瑞洛治疗 12 个月^[18]。2015 年欧洲心脏病学会(ESC)推荐对于 NSTEMI-ACS,若无禁忌证,建议所有缺血事件中高危患者(如心肌肌钙蛋白升高)均使用替格瑞洛,而不管最初的治疗策略如何,包括那些使用氯吡格雷的患者(启用替格瑞洛时需停用氯吡格雷)。ACS 患者推荐剂量为单次口服负荷量 180 mg,此后每次 90 mg,2 次/d^[19]。PEGASUS-TIMI54 研究^[20]共纳入 21 162 例曾在 1~3 年内发生过心肌梗死的稳定性冠心病患者,随访的中位时间为 33 个月。结果表明,与安慰剂相比,90 mg 和 60 mg 替格瑞洛均能显著降低心血管源性死亡、心肌梗死或卒中的发生率,同时不增加非致死性颅内出血或致死性出血。60 mg 替格瑞洛的出血和呼吸困难的发生率均低于 90 mg 组,因此 60 mg 作为替格瑞洛的一个新的剂量类型,有望在更多人群中应用,并带来获益。

3.2 替格瑞洛在亚裔患者中的临床研究

尽管 PLATO 研究表明,替格瑞洛 90 mg 维持剂量并不增加出血风险,但该试验中纳入的非亚裔患者占总研究人数的 94%^[5];而 PHILO 研究^[21]纳入来自日本、韩国和中国台湾的 801 例拟行 PCI 的 ACS 患者,随访 12 个月结果表明,替格瑞洛组和氯吡格雷组总的严重出血事件发生率分别为 10.3%和 6.8%(HR=1.54,95%CI:0.94~2.53);主要终点即复合心血管事件发生率分别为 9.0%和 6.3%(HR=1.47,95%CI:0.88~2.44)。在上述 2 个研

究中,替格瑞洛组的严重出血事件发生率相似(10.3%对 11.6%);而氯吡格雷组严重出血事件率在 PHILO 研究中却显著低于 PLATO 研究(6.8%对 11.2%)。这也再次表明东西方人群对抗血小板药物反应的差异,因此需要进行更多针对亚裔患者的替格瑞洛有效性和安全性的临床研究。Li 等^[5]入选 102 例服用氯吡格雷的急性心肌梗死或支架内再狭窄患者,其中氯吡格雷抵抗患者 48 例,被随机分为氯吡格雷双倍剂量组(600 mg 负荷,150 mg 1 次/d 维持)和替格瑞洛组(180 mg 负荷,90 mg 2 次/d 维持)。结果表明替格瑞洛抑制血小板聚集的作用明显强于氯吡格雷,即使是对氯吡格雷双倍剂量仍抵抗的患者,替格瑞洛仍具有强效抑制血小板聚集的作用。该研究还发现,替格瑞洛组的 PRU 值(P2Y₁₂ receptor unit)为 44.38±40.26, PRU<85 的患者占 88%,处于出血高风险范围^[22],这提示替格瑞洛对中国患者有显著的抗血小板作用,但也存在潜在的高出血风险。Kang 等^[23]回顾性分析了 PLATO 研究中替格瑞洛、氯吡格雷对亚裔($n=1\ 106$)与非亚裔($n=17\ 515$)ACS 患者的血小板抑制作用。结果表明,两组在主要疗效终点及主要出血方面均无统计学差异。由于该试验中亚裔病例数有限,且个体间存在明显异质性,需要更大规模的研究分析。Guo 等^[24]发现,与氯吡格雷(600 mg 负荷,75 mg 1 次/d 维持)相比,低负荷剂量、低维持剂量的替格瑞洛(90 mg 负荷,90 mg 2 次/d 维持)同样具有较好的抗血小板作用,首次负荷剂量 0.5 h 后替格瑞洛具有较高的 PAI(72.7%对 23.5%, $P<0.001$)。由于替格瑞洛与受体可逆结合半衰期短,低维持剂量替格瑞洛可能是更好的选择。

4 小结

替格瑞洛起效快、作用强,个体差异小,对氯吡格雷抵抗的患者仍有效,较氯吡格雷可进一步降低 ACS 患者的心血管不良事件发生率,有着良好的临床应用前景。然而,亚裔患者对抗血小板药物敏感,服用标准剂量替格瑞洛可能会导致较高的出血发生率。进一步开展中国人群应用替格瑞洛的临床研究,探索我国患者是否可从更低的剂量中获益,并减少出血的风险,将使患者得到最大化获益和最小风险。

参 考 文 献

[1] Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral

reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(9): 1038-1047.

- [2] 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.
- [3] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study [J]. *Circulation*, 2010, 121(10): 1188-1199.
- [4] Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulos I, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(3): 193-199.
- [5] Li P, Yang Y, Chen T, et al. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: a randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13789.
- [6] 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.
- [7] Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(31): 2083-2093.
- [8] Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial [J]. *Circulation*, 2013, 128(10): 1055-1065.
- [9] Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2507-2516.
- [10] Zeymer U, Arntz HR, Mark B, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial [J]. *Clin res cardiol*, 2012, 101(4): 305-312.
- [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] Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32

- (23): 2933-2944.
- [13] Armstrong D, Summers C, Ewart L, et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1 [J]. J Cardiovasc Pharma, 2014, 19 (2): 209-219.
- [14] Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes [J]. Eur Heart J, 2011, 32 (23): 2945-2953.
- [15] Butler K, Maya J, Teng R. Effect of ticagrelor on pulmonary function in healthy elderly volunteers and asthma or chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(5): 569-577.
- [16] Scirica BM, Cannon CP, 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.
- [17] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(24): e44-122.
- [18] 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]. Circulation, 2014, 130 (25): e344-426.
- [19] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(3):267-315.
- [20] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2015, 372(19):1791-1800.
- [21] Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome-randomized, double-blind, phase III PHILO study [J]. Circ J, 2015, 79(11): 2452-2460.
- [22] Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24): 2261-2273.
- [23] Kang HJ, Clare RM, Gao R, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial [J]. Am Heart J, 2015, 169(6): 899-905 e1.
- [24] Guo LZ, Kim MH, Jin CD, et al. Comparison of pharmacodynamics between low dose ticagrelor and clopidogrel after loading and maintenance doses in healthy Korean subjects [J]. Platelets, 2015, 26(6): 563-569.

(收稿:2016-01-20 修回:2016-04-18)

(本文编辑:丁媛媛)

节能减排 低碳出行

