

不同剂量的替格瑞洛治疗不稳定型 心绞痛的疗效和安全性比较*

王栋¹ 崔晓冉¹ 李沛侯¹ 贾敏¹ 白龙¹ 杨晓红¹

[摘要] 目的:探讨不同剂量的替格瑞洛治疗不稳定型心绞痛(UAP)的疗效和安全性。方法:选取2017年1月—2018年12月在我院接受治疗的UAP患者176例,根据随机数字表法将176例UAP患者分为常规剂量组和低剂量组,每组各88例。2组患者均服用阿司匹林肠溶片,常规剂量组在此基础上联用替格瑞洛片,首次口服负荷剂量180 mg,随后口服90 mg/次,2次/d,低剂量组在此基础上联用替格瑞洛片,首次口服负荷剂量120 mg,随后口服60 mg/次,2次/d。比较2组患者的总有效率、血清炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)]、花生四烯酸(AA)抑制率、二磷酸腺苷(ADP)抑制率、腺苷二磷酸诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度(MAADP)、血小板反应指数(PRI)、不良心血管事件、出血事件以及不良反应。结果:2组患者的总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平治疗前与治疗后同时间比较差异无统计学意义($P>0.05$),与治疗前比较,治疗后2组患者血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平均明显降低($P<0.05$);2组患者的AA抑制率、ADP抑制率比较差异无统计学意义($P>0.05$),低剂量组的MAADP、PRI高于常规剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$);2组未发生不良心血管事件和严重出血、中度出血,常规剂量组出现3例轻度出血,包括牙龈出血2例,皮下出血点1例,低剂量组牙龈出血1例。2组患者的不良心血管事件、出血事件、总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:60 mg剂量的替格瑞洛治疗UAP与90 mg剂量的替格瑞洛短期疗效和安全性相当。

[关键词] 替格瑞洛;不稳定型心绞痛;剂量;疗效;安全性

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.06.012

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Comparison of the efficacy and safety of different doses of ticagrelor in the treatment of unstable angina pectoris

WANG Dong CUI Xiaoran LI Ruibin JIA Min BAI Long YANG Xiaohong

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China)

Corresponding author: YANG Xiaohong, E-mail: wd19801206@163.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of different doses of ticagrelor in the treatment of unstable angina pectoris (UAP). **Method:** One hundred and seventy-six patients with UAP who were treated in our hospital from January 2017 to December 2018 were selected. The patients were divided into the conventional dose group and the low dose group according to the method of random number table, 88 cases in each group. All patients were taken aspirin enteric coated tablets. The patients in conventional dose group were treated with ticagrelor tablets at the first dose of 180 mg, followed by 90 mg/time, twice a day. Those in the low-dose group were treated with ticagrelor tablets at the first oral load dose was 120 mg, followed by 60 mg/time, twice a day. The total effec-

* 基金项目:河北省2019年度医学科学研究课题计划(No:20190556)

¹ 河北医科大学第二医院心内六科(石家庄,050000)

通信作者:杨晓红, E-mail: wd19801206@163.com

[10] Ferri N, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and metabolic syndrome: insights on insulin resistance, inflammation, and atherogenic dyslipidemia[J]. *Endocrine*, 2016, 54(3): 588-601.

[11] Chan DC, Wong AT, Pang J, et al. Inter-relationships between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, apolipoprotein C-III and plasma apolipoprotein B-48 transport in obese subjects: a stable isotope study in the postprandial state[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128

(6): 379-385.

[12] Huijgen R, Fouchier SW, Denoun M, et al. Plasma levels of PCSK9 and phenotypic variability in familial hypercholesterolemia[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(5): 979-983.

[13] 廖玉华, 魏晶晶. 他汀和 PCSK9 抑制剂调节 LDL-C 合成与清除代谢的临床荟萃分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(6): 537-540.

(收稿日期:2019-06-05; 修回日期:2019-12-26)

tive rate, serum inflammatory factors [high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)], inhibition rate of arachidonic acid (AA), inhibition rate of adenosine diphosphate (ADP), ADP-induced platelet-fibrin clot strength (MAADP), platelet response index (PRI), adverse cardiovascular events, bleeding events and adverse reactions were compared between the two groups. **Result:** There was no significant difference in the total effective rate between the two groups ($P > 0.05$). The changes in the levels of hs-CRP, TNF- α , and IL-6 before and after treatment has no significant between the two groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 in the two groups were significantly lower after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in inhibition rate of AA and ADP between the two groups ($P > 0.05$). The MAADP and PRI in the low dose group were slightly higher than those in the conventional dose group ($P < 0.05$). Both groups have no no adverse cardiovascular events, severe or moderate bleeding. There were 3 cases of mild bleeding in the conventional dose group, including 2 cases of gingival bleeding and 1 case of subcutaneous bleeding point, and there was 1 case of gingival bleeding in the low dose group. There was no significant difference in the incidence of adverse cardiovascular events, bleeding events. Or total adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The short-term efficacy and safety of 60 mg ticagrelor in the treatment of UAP are similar to 90 mg ticagrelor.

Key words ticagrelor; unstable angina pectoris; dose; efficacy; safety

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 常见的类型, 患者因血管狭窄或堵塞导致心肌缺血、缺氧, 因此疏通血管、防治血栓形成是治疗的关键^[1]。《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016)》中重点强调了双联抗血小板方案 (阿司匹林联合 P2Y₁₂ 受体抑制剂) 在 UAP 治疗中的重要性, 而在 P2Y₁₂ 受体抑制剂的选择方面则强调了替格瑞洛的地位^[2]。目前临床使用替格瑞洛的常规剂量为 90 mg, 虽然这个剂量是根据大型、多中心、双盲、随机临床试验得出的^[3], 但这类研究中的患者少有涉及到中国人群。近年来有相关研究显示^[4], 中国人群的替格瑞洛和其活性代谢产物 AR-C124910XX 的血药浓度明显高于白种人志愿者, 提示中国人群对替格瑞洛的利用度较高。此外, PEGASUS TIMI54 研究显示^[5], 90 mg 和 60 mg 替格瑞洛均能够显著降低既往 1~3 年内有心肌梗死病史的稳定性冠心病患者的不良心血管事件, 并且不会增加危及生命的出血事件的发生风险, 这个大型研究让替格瑞洛的使用剂量再次成为临床争论的话题。目前我国鲜有不同剂量的替格瑞洛治疗 UAP 的报道, 鉴于此, 本研究分析了不同剂量的替格瑞洛治疗 UAP 的疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月在我院接受治疗的 176 例 UAP 患者, 纳入标准: ①所有患者均符合 UAP 的诊断标准^[6]; ②对本次研究内容知情同意; ③均未行血运重建。排除标准: ①合并有慢性结缔组织疾病、中重度肾功能不全、恶性肿瘤、免疫系统疾病者; ②近期出现过严重感染者; ③合并

心肌病、心脏瓣膜病、严重心律失常、严重心力衰竭者; ④对本次研究药物过敏者; ⑤近 1 个月内服用过替格瑞洛或氯吡格雷者; ⑥治疗时不遵医嘱者。本研究通过了我院伦理委员会的批准。根据随机数字表法将 176 例 UAP 患者分为常规剂量组和低剂量组, 每组各 88 例。常规剂量组男 47 例, 女 41 例; 年龄 54~70 岁, 平均 (62.34±5.68) 岁; 合并疾病: 血脂异常 18 例, 糖尿病 27 例, 高血压 52 例, 有吸烟史 42 例。低剂量组男 50 例, 女 38 例; 年龄 51~72 岁, 平均 (61.83±6.54) 岁; 合并疾病: 血脂异常 21 例, 糖尿病 30 例, 高血压 46 例, 有吸烟史 37 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

2 组患者均进行抗心肌缺血、抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及调脂治疗。2 组均服用阿司匹林肠溶片, 口服 100 mg, 1 次/d。常规剂量组在此基础上联用替格瑞洛片, 首次口服负荷剂量 180 mg, 随后口服 90 mg/次, 2 次/d。低剂量组在此基础上联用替格瑞洛片, 首次口服负荷剂量 120 mg, 随后口服 60 mg/次, 2 次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 在 2 组患者治疗 6 个月后, 根据《中药新药临床研究指导原则》^[7] 进行疗效评价, 显效: 患者完全无心绞痛症状, 心电图完全恢复正常; 有效: 患者心绞痛症状得到明显改善, 且心电图达到有效标准; 无效: 患者心绞痛症状以及心电图无明显改变; 加重: 患者心绞痛症状以及心电图异常情况有不同程度的加重。总有效率为显效率与有效率之和。

1.3.2 血清炎性因子检测 在患者入院时 (治疗前) 及治疗 6 个月后抽取 2 组患者的空腹静脉血 5 ml, 离心 10 min (3 000 r/min) 后收集血清。采用

免疫比浊法、检测血清中超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 的水平,采用双抗夹心酶联免疫吸附试验检测血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平,根据试剂盒操作指南进行具体的操作。

1.3.3 抗血小板有效率检测 2组患者在治疗7d后采用血栓弹力图仪 (TEG5000) 检测花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 抑制率和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 抑制率,若检测到 AA 抑制率 $<50\%$ 则认为存在阿司匹林抵抗,而 ADP 抑制率 $<30\%$ 则存在替格瑞洛抵抗,提示药效不足,需要更换治疗方案^[8]。

1.3.4 抗血小板治疗的缺血、出血风险评估 2组患者在治疗7d后采用血栓弹力图仪 (TEG5000) 检测 ADP 诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度 (ADP-induced platelet-fibrin clot strength, MAADP),采用流式细胞仪 (FACSCalibur) 检测血小板反应指数 (platelet reactivity index, PRI)。MAADP <31 mm 提示出血风险高,MAADP >47 mm提示血栓风险高;PRI $<16\%$ 提示出血风险高, PRI $>50\%$ 提示血栓风险高^[9]。

1.3.5 不良心血管事件、出血事件及不良反应监测 在用药期间,所有患者均接受随访,1次/月,根据随访结果记录2组患者不良心血管事件的发生情况,主要包括心源性死亡、心肌梗死、心力衰竭、卒中、靶血管重建等;记录2组患者的出血事件,根据全球梗死相关动脉开通策略分级标准将其分为严重出血、中度出血和轻度出血^[10]。记录2组患者在治疗过程中出现的不良反应,主要包括呼吸困难、头晕头痛、胃肠道症状等。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 对数据进行统计学分析,计数资料和计量资料分别以例(%) 和 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,计数资料比较采用卡方检验,计量资料比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的临床疗效比较

常规剂量组总有效率为 90.91%,低剂量组总有效率为 87.50%,2组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表1。

2.2 2组患者治疗前后血清炎性因子水平比较

2组患者血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平治疗前与治疗后同时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),与治疗前比较,治疗后2组患者血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平均明显降低 ($P < 0.05$),见表2。

2.3 2组患者的 AA 抑制率、ADP 抑制率、MAADP、PRI 比较

2组患者的 AA 抑制率、ADP 抑制率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),低剂量组的 MAADP、PRI 高于常规剂量组 ($P < 0.05$),见表3。

2.4 2组患者不良心血管事件、出血事件以及不良反应比较

常规剂量组未发生不良心血管事件和严重出血、中度出血,仅出现3例轻度出血,包括牙龈出血2例,皮下出血点1例。低剂量组在用药期间均未发生不良心血管事件和严重出血、中度出血,牙龈出血1例。2组患者的不良心血管事件、出血事件及总不良反应发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

表1 2组患者的临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects between two groups

组别	显效	有效	无效	加重	总有效率 (%)
常规剂量组(88例)	23(26.14)	57(64.77)	8(9.09)	0	80(90.91)
低剂量组(88例)	21(23.86)	56(63.64)	11(12.50)	0	77(87.50)
χ^2 值					0.531
P 值					0.466

表2 2组患者治疗前后血清炎性因子水平比较

Table 2 Comparison of serum inflammatory factors between two groups before and after treatment

组别	hs-CRP/(mg · L ⁻¹)	TNF- α /(μ g · L ⁻¹)	IL-6/(pg · ml ⁻¹)
常规剂量组(88例)			
治疗前	8.21 \pm 2.15	436.52 \pm 33.98	7.37 \pm 2.15
治疗后	3.62 \pm 1.63 ¹⁾	174.17 \pm 28.64 ¹⁾	2.52 \pm 1.21 ¹⁾
低剂量组(88例)			
治疗前	7.93 \pm 2.24	430.18 \pm 35.56	7.42 \pm 2.33
治疗后	3.91 \pm 1.52 ¹⁾	180.03 \pm 27.69 ¹⁾	2.61 \pm 1.36 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表3 2组患者的AA抑制率、ADP抑制率、MAADP、PRI比较

Table 3 Comparison of AA inhibition rate, ADP inhibition rate, maadp and PRI in two groups

 $\bar{x} \pm s$

组别	AA抑制率/%	ADP抑制率/%	MAADP/mm	PRI/%
常规剂量组(88例)	72.59±16.26	67.84±19.24	34.89±3.58	27.13±9.38
低剂量组(88例)	71.21±14.53	62.58±18.57	36.12±4.03	30.16±8.31
t值	0.594	1.845	2.141	2.268
P值	0.554	0.067	0.034	0.025

表4 2组患者不良反应比较

Table 4 Comparison of adverse reactions in two groups

例(%)

组别	呼吸困难	头晕头痛	恶心呕吐	总不良反应发生率
常规剂量组(88例)	3(3.41)	2(2.27)	1(1.14)	6(6.82)
低剂量组(88例)	0	1(1.14)	2(2.27)	3(3.03)
χ^2 值				0.468
P值				0.494

3 讨论

UAP是临床常见的心血管疾病,主要表现为胸痛或胸部不适,严重影响患者的健康和生活质量。流行病学调查显示我国老年人心绞痛的患病率约为7.19%^[11],且近年来我国人口老龄化日益严重,可以推测心绞痛的患病率可能会进一步提升。抗血小板治疗一直是UAP治疗的重中之重,阿司匹林是抗血小板治疗的基石,临床通常将其与氯吡格雷或替格瑞洛联用,然而由于替格瑞洛不会因代谢酶活性差异而致抗血小板药效个体差异,抗血小板聚集的作用更强,且不会增加出血事件的发生,较氯吡格雷更具优势^[12],因此近年来在临床得到广泛的应用。目前我国指南推荐替格瑞洛的使用剂量为90mg,但近年来不断有研究显示更低剂量的替格瑞洛在治疗心血管疾病时与常规剂量起到的治疗效果相当,如Hiasa等^[13]的研究显示,采用45mg剂量的替格瑞洛治疗稳定性冠心病患者,其血小板聚集抑制率稍低于标准量的替格瑞洛组,但仍高于氯吡格雷组,另有研究显示45mg剂量的替格瑞洛与标准量替格瑞洛在治疗NSTE-ACS患者时,其血小板抑制率以及P2Y₁₂受体反应单位是相近的^[14],而PEGASUS TIMI54研究则显示^[5],60mg替格瑞洛与标准量替格瑞洛治疗稳定性冠心病患者的疗效相当,且呼吸困难发生更少、停药更少。

在本次研究中,2组患者的总有效率比较差异无统计学意义,提示2种剂量的替格瑞洛治疗UAP患者的疗效相当,均可有效改善患者的临床症状和心电图。冠状动脉粥样硬化导致的血管腔狭窄、斑块破裂或糜烂所致的急性血栓形成是引发UAP的主要机制,而炎症反应对动脉粥样硬化形成、斑块破裂均起到重要的促进作用,有相关研究认为,替格瑞洛的抗炎作用优于氯吡格雷,这可能

是其有更好的治疗效果的原因之一^[15-16]。本研究分析了2组患者的血清炎症因子hs-CRP、TNF- α 、IL-6的变化,结果显示2种剂量的替格瑞洛均能降低患者血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平,抗炎作用无明显差异。阿司匹林可通过阻断AA转化为血栓烷A₂来抑制血小板聚集,而替格瑞洛则是通过阻断ADP信号传导抑制血小板聚集^[17],因此临床常通过检测AA抑制率、ADP抑制率来评估2种药物联合的抗血小板作用。本研究结果显示2组患者的AA抑制率、ADP抑制率差异无统计学意义,提示2组的抗血小板作用相当,这与Storey等^[18]的研究得出的结论一致。另外本研究还显示,低剂量组的MAADP、PRI高于常规剂量组,但2组患者的MAADP、PRI数值均处于抗血小板治疗窗内^[9],理论上低剂量组并不会增加缺血事件发生的风险。从本研究的以上结论可以看出,60mg的替格瑞洛与标准剂量在治疗UAP患者时疗效相当,且均可将缺血-出血风险控制合理范围内,这可能是因为中国人群对替格瑞洛的利用度较高^[4],因此适当降低使用剂量并不会明显影响药效。本研究从AA抑制率、ADP抑制率分析得出2种剂量联合阿司匹林的抗血小板作用相当,也侧面验证以上推测。通过随访发现,2组患者均未发生不良心血管事件和严重的出血事件,这也验证了2种剂量的替格瑞洛均能有效防止缺血、出血事件的发生。此外,2组患者总不良反应发生率低,且均较为轻微,未经处理自行缓解。

综上所述,60mg剂量的替格瑞洛治疗UAP与90mg剂量的替格瑞洛的短期疗效和安全性相当,均能有效防止缺血、出血事件的发生,且不良反应发生率低。低剂量的替格瑞洛的使用能明显节约患者的医疗支出,减轻患者家庭及社会的疾病负担,具有重要的社会价值。然而本研究随访时间

短,且纳入的病例数少,以上结论还有待进一步的临床试验进行验证。

参考文献

- [1] Jneid H. Invasive Strategy After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Timing and Controversies[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(22): 2277-2279.
- [2] 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(z2): 5-6.
- [3] Vogel B, Baber U. Antiplatelet treatments: recent evidence from randomized controlled trials[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2017, 32(4): 356-362.
- [4] 李宁, 马满玲. 低剂量替格瑞洛应用于亚洲人群的临床研究进展[J]. *中南药学*, 2017, 15(9): 1262-1265.
- [5] 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): 1791-800.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [8] 孙阿林, 庞军涛, 张振, 等. 血栓弹力图在老年急性冠脉综合征患者抗血小板药物治疗中的应用[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(5): 431-434.
- [9] 世界华人检验与病理医师协会, 中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22): 1743-1751.
- [10] 高坡, 韩永生, 袁帅帅, 等. 急性ST段抬高型心肌梗死患者LDL-C/HDL-C比值与冠状动脉病变严重程度
- [11] 任胜男, 马颖, 张冬梅, 等. 我国五省(市)老年人心绞痛患病率及影响因素研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(2): 114-117.
- [12] Ford NF. The Metabolism of Clopidogrel: CYP2C19 Is a Minor Pathway[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(12): 1474-1483.
- [13] Hiasa Y, Teng R, Emanuelsson H. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of ticagrelor in Asian patients with stable coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2014, 29(4): 324-333.
- [14] Xue HJ, Shi J, Liu B, et al. Comparison of half- and standard-dose ticagrelor in Chinese patients with NSTEMI-ACS[J]. *Platelets*, 2016, 27(5): 440-445.
- [15] 高磊, 李卫华, 谢强, 等. 替格瑞洛对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者纤维蛋白原、高敏C反应蛋白的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2): 147-149.
- [16] Hee L, Gibbs OJ, Assad JG, et al. Real-world use of ticagrelor versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention-treated ST-elevation myocardial infarction patients: A single-center registry study[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2019, 31(4): 151-160.
- [17] Zhang B, Zhan G, Fang Q, et al. Evaluation of cytochrome P450 3A4 mediated drug drug interaction potential between P2Y12 inhibitors and statins[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4713-4722.
- [18] Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al. Platelet Inhibition With Ticagrelor 60 mg Versus 90 mg Twice Daily in the PEGASUS-TIMI 54 Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1145-1154.

(收稿日期:2019-10-24; 修回日期:2019-11-26)