

替格瑞洛在急性冠脉综合征患者治疗中的疗效和安全性评价

程秀俊,唐海沁

(安徽医科大学第一附属医院全科医学科,合肥 230022)

[摘要] **目的** 以氯吡格雷为对照,评估替格瑞洛在急性冠脉综合征(ACS)患者治疗方案中的疗效和安全性。**方法** 使用计算机检索国内外数据库自建库至 2018 年 7 月公开发表的关于应用替格瑞洛治疗急性冠脉综合征患者的 RCTs 研究文献,依据 Cochrane Reviewer's Handbook 中的 RCT 质量评价标准进行质量评价后,对入选文献进行资料提取,并使用 RevMAN5.3 软件进行 MATE 分析。**结果** 共纳入 10 项 RCTs 研究,共 34 416 名患者。①替格瑞洛对比氯吡格雷可以明显减少主要心血管事件(MACE)的发生($OR = 0.71, 95\% CI: 0.60 \sim 0.83, P < 0.001$)。②替格瑞洛对比氯吡格雷出血风险无明显差别($OR = 1.08, 95\% CI$ 为 $1.01 \sim 1.15, P < 0.05$)。③替格瑞洛对比氯吡格雷增加呼吸困难事件的发生($OR = 1.86, 95\% CI: 1.70 \sim 2.04, P < 0.001$)。**结论** 替格瑞洛组患者 MACE 发生率明显降低,且降低了出血风险,但存在较高的呼吸困难发生率。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;血小板聚集抑制剂;治疗结果;病人安全;Meta 分析

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.024

To evaluate the efficacy and safety of ticagrelor in the treatment of patients with acute coronary syndrome

Cheng Xiujun, Tang Haiqin (Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: Tang Haiqin, Email: tanghq898@sina.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of ticagrelor in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) with clopidogrel as control. **Method** The database from domestic and foreign were retrieved with computer for collecting the RCTs research literature on the treatment of patients with acute coronary syndrome from the database establishment to July 2018. Quality evaluation were performed according to the standard for RCT quality evaluation standard (set by Cochrane Reviewer's Handbook), and the data were extracted from selected literatures and given a Meta-analysis by using RevMen5.1 software. **Results** From a total of 10 RCTs studies 34416 patients were included. ①Ticagrelor reduced the incidence of MACE events significantly ($OR = 0.71, 95\% CI$ of $0.60 - 0.83, P < 0.0001$). ②In the incidence of bleeding events, Ticagrelor was not different from clopidogrel ($OR = 1.08, 95\% CI$ of $1.01 - 1.15, P < 0.05$). ③Ticagrelor increased the incidence of dyspnea events ($OR = 1.86, 95\% CI$ of $1.70 - 2.04, P < 0.0001$). **Conclusion** The incidence of MACE in the Ticagrelor group was significantly reduced, and the risk of bleeding was reduced, but there was a higher incidence of dyspnea.

[Keywords] Acute Coronary Syndrome; Platelet aggregation inhibitors; Treatment outcome; Patient safety; Meta-analysis

目前氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗,是治疗急性冠脉综合征(ACS)的主要方案,但氯吡格雷作为一种前体药物,在体内需要经过肝脏代谢酶的激活代谢转变为活性代谢产物^[1],和血小板膜上的 P2Y₁₂ 受体不可逆性结合,从而发挥效应。

由于个体因素的差异,不同个体的生物转化效率并不相同,所以约有 30% 的患者存在药物抵抗^[2],从而无法达到满意的疗效。因此,一种新型抗血小板药物替格瑞洛进入了临床应用。替格瑞洛是一种新型的口服的抗血小板药物,它能够可逆性阻断血

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015133)

作者简介: 程秀俊,硕士研究生,Email:493278857@qq.com

通信作者: 唐海沁,主任医师,博士生导师,Email:tanghq898@sina.com

小板 P2Y₁₂ 受体^[3], 从而抑制二磷酸腺苷 (ADP) 信号传导, 而 ADP 在诱发血小板聚集中发挥重要作用, 从而发挥抗血小板作用。与氯吡格雷相比, 替格瑞洛本身即为活性状态, 无需经过肝脏代谢酶的代谢转变, 药效作用快速稳定, 具有比氯吡格雷更强效的血小板聚集抑制作用。本文旨在收集国内外替格瑞洛对比氯吡格雷治疗 ACS 的随机、对照试验, 分析替格瑞洛相对氯吡格雷的疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究对象: ACS 患者; ②研究类型: 试验组为替格瑞洛, 对照组为氯吡格雷的随机对照试验 (RCTs); ③干预措施: 试验组和对照组均予以相同标准剂量阿司匹林治疗, 试验组予以替格瑞洛 90 mg, 2 次/天维持剂量, 对照组予以氯吡格雷 75 mg, 1 次/天维持剂量, 试验组和其他可能影响试验结果的治疗如他汀类、肝素等均相同。④结局指标: 主要心血管事件 (MACE)、出血、呼吸困难。

1.1.2 排除标准 设计不严谨的非随机对照试验, 动物试验, 纳入患者既往有凝血功能障碍或出血史可能影响结局指标, 数据不真实或不详细的文献, 不符合纳入标准剂量的试验。

1.2 文献检索方法 使用计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆临床对照试验数据库 (CCRCT)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中文科技期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方医学数据库。检索收集自建库至 2018 年 7 月公开发表的关于替格瑞洛对比氯吡格雷治疗 ACS 的随机对照试验 (RCTs), 中文检索词: “替格瑞洛” “氯吡格雷” “急性冠脉综合征” “疗效” “安全性” “随机对照试验”。英文检索词: “Clopidogrel” “Ticagrelor” “acute coronary syndrome” “RCT” “random controlled trials”。

1.3 文献选择和资料提取 由两名研究者各自独立检索评价文献, 首先阅读标题及摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献, 后阅读全文, 按照纳入标准决定是否纳入研究。资料提取内容包括文献名称、作者、发表年限、受试者临床特征基线可比性 (如年龄、性别、病史等), 具体干预措施 (如给药剂量、时间、方法等), 结局指标, 研究结果等。

1.4 文献质量评价方法 采用 Cochrane Reviewer's Handbook 中的 RCT 质量评价标准对初步筛选出的文献进行评价: ①随机方法是否正确; ②是否做到分

配隐藏; ③是否采用盲法; ④失访或退出的报道 (包括失访人数和原因); ⑤基线可比性。完全满足以上 5 条质量标准, 发生各种偏倚的可能性最小, 为 A 级; 部分满足以上质量标准者, 发生各种偏倚的可能性为中度, 为 B 级; 完全不满足以上质量标准者, 发生各种偏倚的可能性为高度, 为 C 级。

1.5 统计学处理 使用 RevMAN5.3 软件对提取出的文献数据进行统计学分析, 首先使用卡方检验对各项研究对异质性进行检验, 若 $P \geq 0.05$ 时, 认为多个同类研究间具有同质性, 使用固定效应模型进行分析; 当 $P < 0.05$, $I^2 \geq 50\%$ 时, 采用描述性分析。分类变量采用比值比 (OR) 作为统计量, 并计算其 95% 可信区间 (CI)。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索出中文文献 902 篇, 英文文献 1 788 篇, 阅读标题和摘要后初选出文献 45 篇, 进一步仔细阅读全文后, 结合纳入标准和文献质量评价, 最终纳入 10 项 RCTs^[4-13]。

2.2 纳入研究的一般情况和质量评价 本文纳入的 10 项 RCTs 共包含 34 416 名患者, 其中, 接受替格瑞洛治疗的试验组共 17 243 名, 接受氯吡格雷治疗的对照组共 17 173 名。本文纳入的 10 项 RCTs 中, 有 2 项研究^[12-13] 的质量等级为 A 级, 有 8 项研究^[4-11] 的质量等级为 B 级, 无质量等级为 C 级的研究。见表 1。

2.3 Meta 分析的结果

2.3.1 MACE 本文纳入的 10 项研究中, 共 10 项研究^[4-13] 报道了主要心血管事件发生, 替格瑞洛组和氯吡格雷组的 MACE 发生率分别为 9.22% 和 11.29%。异质性检验显示: Heterogeneity: $Tau^2 = 0.02$; $Chi^2 = 17.88$, $dF = 9$ ($P = 0.04$); $I^2 = 50\%$, 故各项研究具有异质性, 故分析使用随机效应模型。Meta 分析结果提示相比较氯吡格雷, 替格瑞洛可以明显减少 MACE 事件的发生 ($OR = 0.71$, 95% CI: 0.60 ~ 0.83, $P < 0.01$, 图 1), 差异有统计学意义。

2.3.2 出血事件 在出血并发症方面^[4-13], 替格瑞洛组和氯吡格雷组的出血发生率分别为 13.43% 和 12.61%。异质性检验提示两组具有同质性 [Heterogeneity: $Chi^2 = 6.61$, $dF = 9$ ($P = 0.68$); $I^2 = 0\%$], 故分析使用固定效应模型。Meta 分析显示替格瑞洛对比氯吡格雷抗血小板治疗中出血风险无明显区别 ($OR = 1.08$, 95% CI: 1.01 ~ 1.15, $P > 0.01$, 图 2), 差异无统计学意义。

表 1 纳入研究的一般情况和质量评价

纳入研究	病例数T/C	结局指标	质量方法学评价				等级
			随机	盲法	分配隐藏	退出/失访	
李燕 2015 ^[4]	52/53	MACE、出血、呼吸困难	R/Y	未报道	未报道	0	B
徐承义 2015 ^[5]	82/134	MACE、出血、呼吸困难	R/N	未报道	未报道	5/7	B
夏经钢 2015 ^[6]	60/60	MACE、出血、呼吸困难	R/Y	未报道	未报道	0	B
毛霄鹏 2016 ^[7]	121/110	MACE、出血、呼吸困难	R/Y	开放性	未报道	0	B
李志华 2015 ^[8]	600/600	MACE、出血、呼吸困难	R/Y	未报道	是	40/43	B
王万虹 2016 ^[9]	101/106	MACE、出血	R/Y	未报道	未报道	3/5	B
侯方杰 2015 ^[10]	105/87	MACE、出血、呼吸困难	R/N	未报道	未报道	0	B
许骥 201 ^[11]	113/56	MACE、出血、呼吸困难	R/Y	未报道	未报道	0	B
Wallentin L 2009 ^[12]	9333/9291	MACE、出血、呼吸困难	R/Y	双盲	是	0	A
Cannon C P 2010 ^[13]	6732/6676	MACE、出血	R/Y	双盲	是	0	A

注:R:random,随机;Y:报道随机方法;N:未报道随机方法

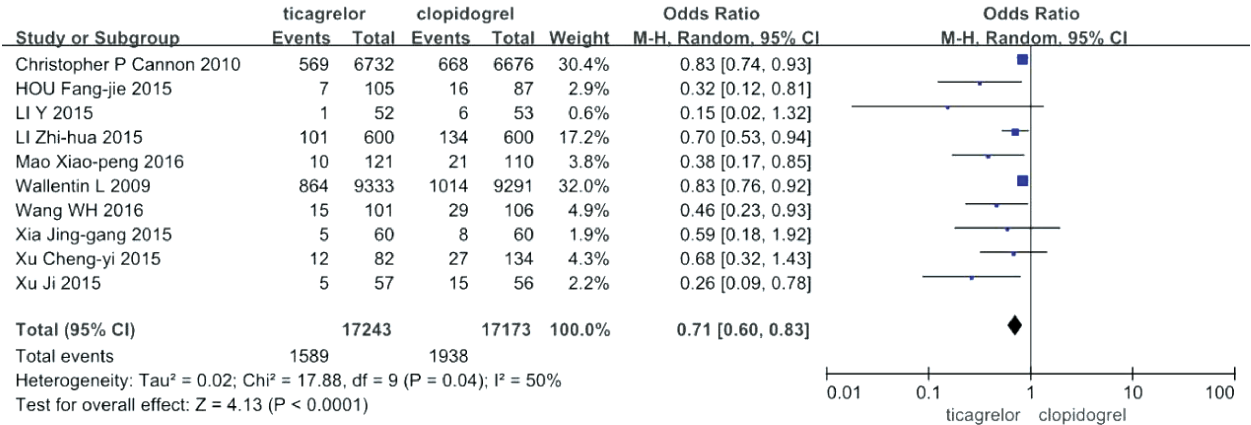


图 1 替格瑞洛和氯吡格雷 MACE 事件发生率比较

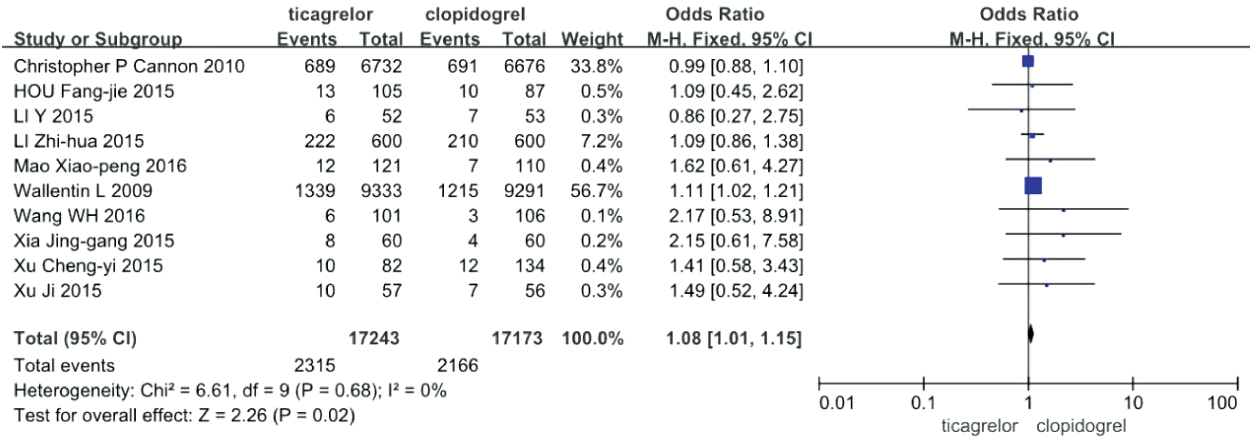


图 2 替格瑞洛和氯吡格雷出血事件发生率比较

2.3.3 呼吸困难事件 在呼吸困难并发症方面^[4-8,10-12],替格瑞洛组和氯吡格雷组的呼吸困难发生率分别为 7.79% 和 4.45%。异质性检验提示两组具有同质性 [Heterogeneity: $Chi^2 = 7.01, df = 7 (P = 0.43); I^2 = 0\%$],故分析使用固定效应模型。Meta 分析提示相比较氯吡格雷,使用替格瑞洛的患者的呼吸困难发生率明显增高 ($OR = 1.86, 95\% CI:$

$1.70 \sim 2.04, P < 0.001$,图 3),差异有统计学意义。

3 讨论

本研究分析评价了共 34 416 例 ACS 患者使用替格瑞洛或氯吡格雷双联抗血小板治疗后的疗效和安全性,发现替格瑞洛组患者 MACE 发生率明显降低,出血风险无明显差异,但存在较高的呼吸困难发生率。

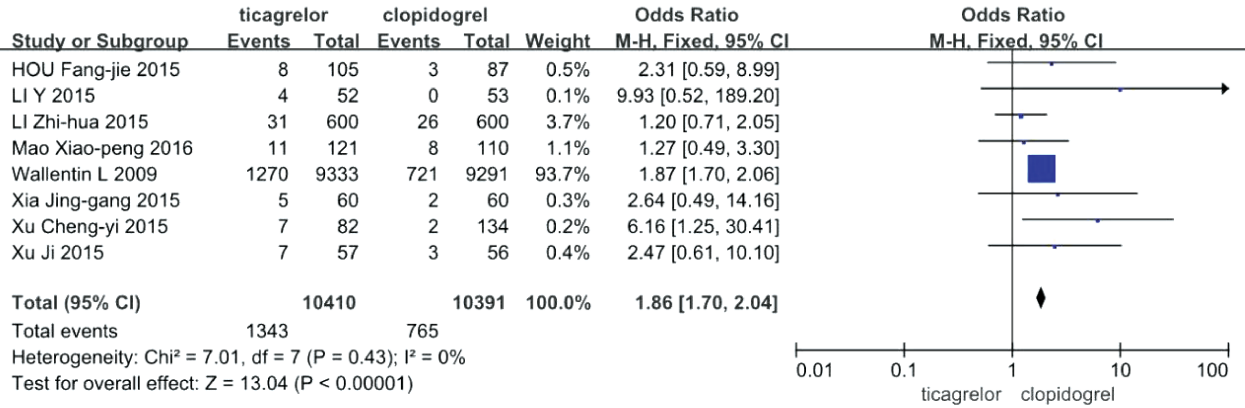


图3 替格瑞洛和氯吡格雷呼吸困难事件发生率比较

本文纳入的 10 项随机对照研究中,依据 Cochrane Reviewer’s Handbook 中的 RCT 质量评价标准,有 2 项质量评价为 A 级,其余 8 项为 B 级。其中 10 项研究均记录了 MACE 事件发生,MATE 分析结果也证实,替格瑞洛组患者 MACE 发生率较氯吡格雷组低,这与替格瑞洛本身就是活性状态药物有关,无需体内生物转化过程,故疗效更迅速、确切。本文纳入的 10 项研究均记录了出血事件的发生,经过 meta 分析显示,替格瑞洛组与氯吡格雷组出血风险无明显差异,但 PLATO 研究显示替格瑞洛对比氯吡格雷可减少出血风险,这可能与替格瑞洛为可逆性阻断血小板 P2Y₁₂受体^[14]有关。纳入的 8 项研究记录了呼吸困难事件的发生,替格瑞洛组呼吸困难发生较多,其原因可能与替格瑞洛的结构是一种三磷酸腺苷类似物有关,故会有支气管刺激作用,从而导致呼吸困难的发生,但呼吸困难症状大多可耐受。

氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗是目前 ACS 治疗方案中的基石,而替格瑞洛比较氯吡格雷起效更迅速,维持剂量治疗期间血小板抑制作用显著,最后一次用药后药物疗效衰减明显,同时,PLATO 研究证实替格瑞洛可以显著降低 ACS 患者心血管死亡和总病死率的口服抗血小板药物,同时显著降低心血管事件风险,而不增加严重出血^[3]。另外,由于替格瑞洛起效迅速,故对于行 PCI 短时间内需获得确切抗血小板疗效的 ACS 患者尤为适用。而具有呼吸系统病史如哮喘的患者需谨慎使用替格瑞洛。

本研究存在的局限性:纳入的 10 项研究中虽有 8 项为国内研究,但样本量均较小,且存在随即方法、盲法、分配隐藏未具体阐述的情况,故对国内患者的治疗指导具有一定局限性,仍需未来更多的高

质量、大样本的国内随机对照研究结果进一步验证。

参考文献

[1] HUSTED S, GIEZEN J J J V. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist[J]. Cardiovasc Ther, 2010, 27(4): 259-274.

[2] MIJALOVIC M D, SHULGA O, BLOCH S, et al. Clinical consequences of aspirin and clopidogrel resistance: an overview[J]. Acta Neurol Scand, 2013, 128(4): 213-219.

[3] 马文韬, 颜红兵. 新型的口服抗血小板药物替格瑞洛[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(11): 1217-1218.

[4] 李燕, 王立忠, 张春来, 等. 替格瑞洛对择期行经皮冠状动脉介入治疗不稳定型心绞痛患者的疗效及安全性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(15): 1824-1827.

[5] 徐承义, 苏晞, 宋丹, 等. 替格瑞洛用于冠状动脉慢性完全闭塞病变经皮冠状动脉介入治疗术后的有效性和安全性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(2): 105-108.

[6] 夏经钢, 曲杨, 胡少东, 等. 替格瑞洛用于急性冠状动脉综合征多支病变行经皮冠状动脉介入术患者抗血小板治疗中的短期有效性及安全性观察[J]. 中国医药, 2015, 10(3): 289-293.

[7] 毛霄鹏, 严语. 替格瑞洛与氯吡格雷对经皮冠状动脉介入术治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(9): 786-788.

[8] 李志华, 张亚臣, 解玉泉, 等. 替格瑞洛在行经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者中的疗效和安全性观察[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(8): 446-450.

[9] 王万虹, 张荣林, 丁浩, 等. 替格瑞洛在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(1): 22-26.

[10] 侯方杰, 邢明青, 王晏平, 等. 替格瑞洛在急诊 PCI 术中应用的疗效及安全性观察[J]. 中国循证心血管医学