

## 低剂量替格瑞洛在冠心病中的应用前景

肖亚楠 高传玉 朱中玉

(郑州大学人民医院 河南省人民医院心脏中心, 河南 郑州 450003)

**【摘要】**血小板聚集所致的急性血栓形成是急性冠脉综合征发病的重要机制,在高缺血风险的慢性冠心病患者中也存在血小板过度激活。因此,抗血小板治疗是冠状动脉粥样硬化疾病治疗的基石。PEGASUS-TIMI 54 研究首次证明与标准剂量相比,低剂量的替格瑞洛同样可降低缺血事件,且不良反应发生率较低。自此,国内外开展了一些针对低剂量替格瑞洛在冠心病患者中的疗效与安全性的研究。现对低剂量替格瑞洛的临床药理学特点、循证医学证据及临床应用前景进行综述。

**【关键词】**替格瑞洛;低剂量;冠状动脉粥样硬化性心脏病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.009

## Application Prospects of Low-dose Ticagrelor in Coronary Heart Disease

XIAO Yanan, GAO Chuanyu, ZHU Zhongyu

(People's Hospital of Zhengzhou University, Heart Center of Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China)

**【Abstract】** Acute thrombosis induced by platelet aggregation is an important mechanism of acute coronary syndrome, and there is excessive activation of platelet in patients with chronic coronary heart disease with high ischemic risk. Therefore, antiplatelet therapy is the cornerstone of the treatment of coronary atherosclerotic diseases. PEGASUS-TIMI 54 showed for the first time that a lower dose of ticagrelor can also reduce ischemic events compared to standard doses, and the incidence of adverse events was lower. Since then, some studies on the efficacy and safety of low-dose ticagrelor in patients with coronary heart disease have been carried out at home and abroad. This article will review the clinical pharmacology features, evidence-based medical evidence and clinical application prospects of low-dose ticagrelor.

**【Key words】** Ticagrelor; Low-dose; Coronary atherosclerotic heart disease

冠状动脉易损斑块溃破诱发血小板聚集所致的急性血栓形成是急性冠脉综合征 (acute coronary artery, ACS) 发病的关键环节,而在高缺血风险的慢性冠心病患者中也存在血小板过度激活。因此,抗血小板治疗是冠心病防治的基石。

替格瑞洛作为新型的  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂,与氯吡格雷相比,具有无需体内代谢活化即可迅速和可逆地与  $P_2Y_{12}$  受体结合<sup>[1]</sup>的特点,在 ACS 治疗中具有明显优势。PLATO 研究<sup>[2]</sup>显示,对 ACS 患者,替格瑞洛联合阿司匹林 12 个月的双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 方案相较于氯吡格雷联合阿司匹林的双联抗血小板治疗方案能更有效地降低心肌梗死、卒中和心血管死亡的复合终点,同时主要出血无明显增加。因此,与氯吡格雷相比,替格瑞洛具有非常明显的临床净效应。所以,基于 PLATO 研究<sup>[2]</sup>结果,对于 ACS 患者,无论采用何种治疗方式:经

皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或冠状动脉旁路移植术或药物治疗,国内外指南均一致优先推荐替格瑞洛联合阿司匹林的 DAPT 方案,且推荐 180 mg 的负荷量及 90 mg 2 次/d 维持量作为替格瑞洛的标准用药方案。

PEGASUS-TIMI 54 研究<sup>[3]</sup>发现,与标准剂量的替格瑞洛 (90 mg, 2 次/d) 相比,低剂量替格瑞洛 (60 mg, 2 次/d) 同样能显著地降低高缺血风险心肌梗死患者发生缺血事件的风险,且不良事件的发生率更低,存在更有利的效益-风险比。因此,对这些高危缺血风险患者,国内外指南一致推荐低剂量的替格瑞洛作为二级预防的抗血小板策略。今年 ESC 大会公布的 THEMIS<sup>[4]</sup>和 THEMIS-PCI<sup>[5]</sup>的研究结果,使低剂量替格瑞洛的应用范围有了扩大趋势。但目前关于低剂量替格瑞洛的适用人群和用药时间等一系列问题尚有争议,对低剂量替格瑞洛的临床应用认识不足。因

此,现对低剂量替格瑞洛的临床药理学特点、循证医学证据及临床应用前景进行综述。

## 1 应用低剂量替格瑞洛的临床药理学基础

多项替格瑞洛的药代学研究<sup>[6-8]</sup>显示,在健康志愿者、动脉粥样硬化、ACS 或稳定性冠心病患者中,应用不同剂量的替格瑞洛后血浆中替格瑞洛及其活性代谢产物 AR-C124910XX 的平均浓度、最大浓度及曲线下面积(area under curve, AUC)均呈线性和剂量依赖性关系。因此,可预测一定剂量替格瑞洛所到达的血药浓度。如在 OPTIMA 研究<sup>[6]</sup>中, Parkd 等将 60 例因 ACS 行 PCI 治疗的韩国患者以 1:1:1 的方式随机分为三组,分别接受替格瑞洛(负荷量:120 mg;维持量:60 mg 2 次/d), (负荷量:180 mg;维持量:90 mg 2 次/d)和氯吡格雷(负荷量:600 mg;维持量:75 mg 1 次/d),连续应用 30 d,在用药前和用药后 0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h 和 48 h 时测定替格瑞洛及其代谢产物的 AR-C124910XX 血浆浓度。结果发现,标准剂量组的替格瑞洛及其代谢产物 AR-C124910XX 的最大血浆浓度和 AUC 是低剂量组的 1.5 倍,提示替格瑞洛存在线性的剂量-暴露关系。

替格瑞洛的药物代谢特点可能存在种族差异,东亚人群<sup>[9]</sup>替格瑞洛及其活性代谢产物 AR-C124910XX 暴露量高于高加索人;在 SAD 研究<sup>[9]</sup>中,日本人替格瑞洛与 AR-C124910XX 的 AUC 值较高加索人分别增加 33% 和 55%;在 MAD 研究<sup>[9]</sup>中,替格瑞洛 100 mg 和 300 mg 多次给药后,日本人中替格瑞洛与 AR-C124910XX 的 AUC 值较高加索人增加 33%~48%。但其药效学指标,如血小板聚集抑制率和出血时间在两组间相似。因此,对替格瑞洛药物代谢种族差异的临床意义尚存争议。

替格瑞洛的药效学研究<sup>[10]</sup>表明,在健康志愿者,单次剂量在 30~300 mg,替格瑞洛抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集呈剂量依赖性关系;即应用的剂量越大对血小板聚集的抑制作用也越强,但小于 30 mg 的替格瑞洛对血小板无明显抑制作用。Li 等<sup>[7]</sup>将 30 例健康的中国受试者随机分为三组:标准剂量替格瑞洛组(负荷量:180 mg;维持量:90 mg 2 次/d)、低剂量替格瑞洛组(负荷量:90 mg;维持量:45 mg 2 次/d)和氯吡格雷组(负荷量:600 mg;维持量:75 mg 1 次/d),给予负荷量后以 VerifyNow 法测定平均血小板反应单位( $P_2Y_{12}$  reaction units, PRU)抑制百分数。结果发现,在应用后 0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h 和 48 h 时,两组替格瑞洛的平均 PRU 抑制百分数均显著高于氯吡格雷组;而标准剂量替格瑞洛组与低剂量替格瑞洛组相比,PRU 抑制百分数无显著差异。

当然,以上结果是在健康志愿者中发现的,而且低剂量替格瑞洛的维持量为 45 mg 2 次/d,其临床效果无随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)证实;另一个低剂量替格瑞洛(60 mg, 2 次/d)的药效学研究也得出类似结果,而且其临床效果在 PEGASUS-TIMI 54 研究<sup>[3]</sup>中得到证实。Storey 等<sup>[8]</sup>对 180 例参与 PEGASUS-TIMI 54 研究且接受至少 4 周试验药物治疗的患者进行亚组分析,将其以 1:1:1 的方式随机分为三组,分别接受替格瑞洛 60 mg 2 次/d、90 mg 2 次/d 和安慰剂治疗。结果显示,在替格瑞洛 60 mg 2 次/d 组给药前和给药后血浆中替格瑞洛的水平分别是替格瑞洛 90 mg 2 次/d 组血浆水平的 65% 和 63%,给药前和给药后 60 mg 2 次/d 组血浆中 AR-C124910XX 的水平均为 90 mg 2 次/d 组的 54%。用三种方法评估血小板聚集功能,结果发现,两种剂量的替格瑞洛对血小板的抑制作用无明显区别。OPTIMA 研究<sup>[6]</sup>也得出与 PEGASUS-TIMI 54 药效学亚组研究类似的结果。虽然标准剂量替格瑞洛组的替格瑞洛及其活性代谢物 AR-C124910XX 的最大血浆浓度及 AUC 是低剂量组的 1.5 倍,但两组各个时间点的 PRU 无明显差异。因此,低剂量替格瑞洛具有与标准剂量同样的抗血小板效果。最近,还有一项低剂量替格瑞洛在 ACS 应用的药效学研究 ELECTRA<sup>[11]</sup>,该研究是一项单中心、随机、开放标签及活性对照的 III 期临床试验,研究入组了心肌梗死后 1 个月的患者( $n=56$ ),分别接受替格瑞洛 90 mg 2 次/d 和 60 mg 2 次/d 治疗两周。结果也发现,两组患者的血小板聚集指标:血小板反应指数和血小板抑制水平无显著差异。OPTIMA<sup>[6]</sup>和 ELECTRA<sup>[11]</sup>研究中患者血小板活化水平远高于心肌梗死后 1 年的患者,而在此类患者中低剂量的替格瑞洛仍取得与标准剂量替格瑞洛类似的抗血小板效果,提示低剂量替格瑞洛在 ACS 治疗中的可行性。

总之,替格瑞洛与其达到的血药浓度和抗血小板作用均存在剂量依赖性的线性关系,即替格瑞洛剂量越大,到达血液的浓度越高,抗血小板作用也越强。但其量效关系是否存在一个平台期,即 45 mg 2 次/d、60 mg 2 次/d 和 90 mg 2 次/d 这三种剂量的替格瑞洛对血小板的抑制作用无显著差异;临床药理学的这些现象是否可转化成临床实践;是否可推测低剂量替格瑞洛与标准剂量在临床实践中同样有效,仍需大规模 RCT 进一步证实。

## 2 低剂量替格瑞洛的循证医学证据

低剂量替格瑞洛在临床中成功应用的第一个大规模 RCT 来自 PEGASUS-TIMI 54 研究。PEGASUS-

TIMI 54<sup>[3]</sup> 试验的研究对象为过去 1~3 年内曾有自发性心肌梗死的 50 岁以上患者,且合并至少 1 项动脉粥样硬化血栓性高危因素[年龄 $\geq 65$  岁;需接受药物治疗的糖尿病;既往( $>1$  年)有两次自发性心肌梗死;冠状动脉造影证实多支冠状动脉病变;慢性非终末期肾功能不全(肌酐清除率 $<60$  mL/min)]的稳定期患者,在阿司匹林的基础上随机分为替格瑞洛 60 mg 2 次/d 组、替格瑞洛 90 mg 2 次/d 组和安慰剂组,中位随访时间 33 个月。主要疗效性终点是心血管死亡、心肌梗死或卒中的复合终点,主要安全性终点是心肌梗死溶栓治疗(Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI)出血。结果显示,主要疗效性终点的发生率在替格瑞洛 90 mg 组、替格瑞洛 60 mg 组和安慰剂组分别为 7.85%、7.77% 和 9.04%。因此,与安慰剂相比,两组剂量的替格瑞洛均显著降低了复合终点事件的发生率(标准剂量对安慰剂:HR 0.85, 95% CI 0.75~0.96,  $P=0.008$ ;低剂量对安慰剂:HR 0.84, 95% CI 0.74~0.95,  $P=0.004$ ),且其终点事件曲线走向一致。与安慰剂组相比,早期即开始分离,随时间推移分离持续存在。但与安慰剂相比,两种剂量的替格瑞洛均增加了出血风险,但不增加致死性出血。在副作用方面,两组之间无显著差异,但低剂量替格瑞洛组较标准剂量组数值上更低。因此,低剂量替格瑞洛耐受性良好,具有更优的效益-风险比。基于此研究结果,目前国内外指南一致推荐,具有高缺血风险的心肌梗死患者,在阿司匹林的基础上,可联合使用 60 mg 2 次/d 的替格瑞洛进行 DAPT 治疗,应用 3 年。

低剂量替格瑞洛在临床应用的第二个大规模 RCT 来自 THEMIS 研究<sup>[4]</sup>。该研究的假设是冠心病合并糖尿病的高危人群,可能存在过度的血小板活化,因此在阿司匹林的基础上加用替格瑞洛能降低其风险。THEMIS 研究<sup>[4]</sup>共纳入 19 220 例有糖尿病的稳定型冠心病患者(无心肌梗死和卒中史),将其随机分配至安慰剂组或替格瑞洛 60 mg 2 次/d 组。结果显示,替格瑞洛组主要有效性终点事件的发生率为 6.9%,安慰剂组为 7.6%。与安慰剂组相比,替格瑞洛组主要有效性终点事件发生率下降 10% (HR 0.9,  $P=0.04$ ),但增加了出血风险。替格瑞洛组 TIMI 大出血发生率为 2.2%,高于安慰剂组 1.0% (HR 2.32, 95% CI 1.82~2.94,  $P<0.01$ ),同时颅内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)风险增加,但未增加致死性出血和自发性 ICH 事件。在平衡替格瑞洛的有效性与安全性事件的探索性分析后,发现低剂量的替格瑞洛未降低冠心病合并糖尿病患者净不可逆损害的复合终点,无明显的效益-风险比。但 THEMIS 研究<sup>[4]</sup>为合并糖尿病的稳定型冠心病患者的抗血小板

策略提供了一个新选择。

THEMIS-PCI 亚组<sup>[5]</sup>是预设的亚组分析,纳入 11 154 例有 PCI 病史的患者,发现低剂量替格瑞洛联合阿司匹林的抗血小板治疗可将复合终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)风险降低 15%,尽管主要出血有所增加,但致死性出血和 ICH 的发生率无明显差异。当疗效性终点事件和出血事件作为一个复合终点时,比较了不可逆损害(全因死亡、心肌梗死、卒中、致死性出血或 ICH)后,PCI 亚组患者有明显的临床净获益(9.3% vs 11.0%, HR 0.85,  $P=0.005$ );而且在治疗分析时发现,替格瑞洛可显著降低 PCI 患者的全因死亡。因此,THEMIS-PCI<sup>[5]</sup>的研究结果支持这一人群在阿司匹林的基础上联合应用低剂量替格瑞洛长期治疗,以降低主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)。

### 3 低剂量替格瑞洛安全性方面的优势

替格瑞洛的主要副作用是出血和呼吸困难,其他如痛风和心律失常等较少见,对临床影响不大。PEGASUS-TIMI 54 研究<sup>[3]</sup>中,在 33 个月的中位随访时间内,替格瑞洛 90 mg 2 次/d 组、替格瑞洛 60 mg 2 次/d 组和安慰剂组停药率分别为 32%、29% 和 21%,其中不良反应停药率分别为 19%、16% 和 9%。导致停药的最常见不良反应是出血和呼吸困难。尽管其中 86% 的出血事件不是大出血,86% 的呼吸困难为轻中度,但两组替格瑞洛的副作用明显高于安慰剂组。低剂量替格瑞洛组 TIMI 大出血的发生率低于标准剂量组(2.3% vs 2.6%);在每 10 000 例患者中,标准剂量替格瑞洛组每年可导致 41 例 TIMI 大出血,替格瑞洛 60 mg 2 次/d 组每年可导致 31 例 TIMI 大出血。替格瑞洛 60 mg 2 次/d 组呼吸困难的发生率也低于标准剂量替格瑞洛组(15.84% vs 18.93%),但差异无统计学意义。而 THEMIS 研究<sup>[4]</sup>中,替格瑞洛 60 mg 组在治疗期间(36 个月),TIMI 主要出血的发生率为 2.2%,与 PEGASUS-TIMI 54 研究<sup>[3]</sup>中 60 mg 2 次/d 组的 2.3% 类似;呼吸困难发生率 21.4%,较 PEGASUS-TIMI 54 研究<sup>[3]</sup>稍高。

基于上述两项 RCT 结果,低剂量替格瑞洛组的副作用较标准剂量替格瑞洛稍低,比后者更安全。

### 4 应用前景与展望

PLATO 研究<sup>[2]</sup>证实在 ACS 患者中,标准剂量的替格瑞洛(90 mg, 2 次/d)可显著地降低 MACE 发生率,改善患者的预后;而 PEGASUS-TIMI 54 研究<sup>[3]</sup>则表明低剂量替格瑞洛(60 mg, 2 次/d)能显著地降低既往心肌梗死高风险患者的 MACE 发生率,同时耐受性较标准剂量更佳;THEMIS<sup>[4]</sup>则着眼于稳定性冠心病合并 2 型糖尿病这一群体,因此,有 PCI 史的冠心病合



并 2 型糖尿病患者,成为低剂量替格瑞洛(60 mg, 2 次/d)新的潜在的适用人群。也有综述<sup>[12]</sup>指出对接受 DAPT(包括普拉格雷和替格瑞洛)和新型口服抗凝药物联合治疗的患者使用低剂量替格瑞洛可能降低潜在出血风险。目前,指南推荐对既往 1~3 年内有心肌梗死史,同时伴有至少一项高缺血风险因素的冠心病患者,可在小剂量阿司匹林的基础上联合 60 mg 2 次/d 的替格瑞洛应用 3 年,以降低 MACE。而且,可尝试在下列患者中进行应用,但仍需更多的 RCT 进一步证实。这些潜在的目标人群包括:(1)糖尿病合并 PCI 史的冠心病患者:根据 THEMIS-PCI<sup>[5]</sup>亚组分析,对于无心肌梗死或脑梗死的稳定性冠心病合并糖尿病同时有 PCI 史的患者,可在阿司匹林的基础上联合应用低剂量的替格瑞洛以进一步降低 MACE。而且,这些患者在临床上易于识别,无需应用其他评分工具进一步评估。根据 THEMIS-PCI<sup>[5]</sup>亚组结果,这些人群可从低剂量替格瑞洛获益,但目前指南尚无推荐。但在具体应用时,考虑到给患者增加药物种类有一定难度,因此,建议可先在 PCI 治疗 1 年后无出血事件的人群中应用,可将原有的 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂直接换成 60 mg 替格瑞洛,此方案易于被患者接受。(2)经 PCI 治疗的 ACS 患者完成 1 年的 DAPT 或稳定性冠心病患者完成半年的 DAPT:这些患者在完成指南推荐的双抗疗程后,若需延长 DAPT(缺血风险高而出血风险低),也可考虑将 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂换为低剂量的替格瑞洛,以提高耐受性,降低出血风险。(3)正在接受 DAPT 治疗但无法耐受标准剂量替格瑞洛的患者:因为药理学研究发现,呼吸困难的发病率与替格瑞洛的血药浓度呈正相关,因此若应用标准剂量替格瑞洛出现呼吸困难,可考虑降低替格瑞洛的剂量,以降低呼吸困难发生率。(4)高出血风险的 PCI 患者:目前此类患者抗血小板方案是降阶治疗,可缩短双抗疗程,降低 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂的强度或单用标准剂量的替格瑞洛,当然也可考虑应用低剂量的替格瑞洛。(5)药物治疗的 ACS 患者:与 PCI 患者相比,单纯药物治疗的 ACS 患者的血小板活化程度可能较低,因此低剂量的替格瑞洛可能是一个不错的选择。目前本中心正在进行一项 RCT 研究(LIGHT 研究,注册号:ChiCTR1900024375)希望能提供一些证据。(6)东亚人群:由于替格瑞洛的血液浓度在东亚人群较高加索人增高 30%~50%<sup>[8,13]</sup>,因此替格瑞洛 60 mg 在东亚人群的血药浓度与替格瑞洛 90 mg 在高加索人的血药浓度相当,理论上其抗血小板作用也应等效。基于此,目前在韩国进行了一项复杂 PCI 患者采用低剂量替格瑞洛与氯吡格雷相比的 RCT 实验,期待这个研究

能回答某些问题。

总之,与标准剂量的替格瑞洛相比,低剂量替格瑞洛副作用稍低,而其抗血小板作用不减,具有良好的效益-风险比,已在一些冠心病患者中得到指南推荐;在某些高缺血风险的冠心病患者也可尝试应用,因此,具有广泛的应用前景。在选择目标人群时应个体化,选择低出血风险的患者;如已经耐受 DAPT 无出血,同时具有高缺血风险的患者;应用时间也应个体化,应对出血及缺血风险做动态评估。但仍需更多的 RCT 来证实低剂量替格瑞洛的疗效和安全性。

## 参考文献

- [1] Teng R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile; an update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(11):1125-1138.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14):1309-1320.
- [5] Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1169-1180.
- [6] Park DW, Lee PH, Jang S, et al. Effect of low-dose versus standard-dose ticagrelor and clopidogrel on platelet inhibition in acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14):1594-1595.
- [7] Li P, Gu Y, Yang Y, et al. Low-dose ticagrelor yields an antiplatelet efficacy similar to that of standard-dose ticagrelor in healthy subjects; an open-label randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31838.
- [8] 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.
- [9] Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single and multiple doses of ticagrelor in Japanese and Caucasian volunteers[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(6):478-491.
- [10] Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist, in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(5):487-496.
- [11] Kubica J, Adamski P, Buszko K, et al. Platelet inhibition with standard vs. lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA): a randomized, open-label, active-controlled pharmacodynamic and pharmacokinetic study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(3):139-148.
- [12] 闫伟国. 围手术期新型抗血小板及抗凝药物管理[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5):776-780.
- [13] Teng R, Oliver S, Hayes MA, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(9):1514-1521.

收稿日期:2019-12-31