

# 急性冠脉综合征患者提前停药替格瑞洛现象的研究进展

肖雨尘<sup>1</sup> 赵仙先<sup>1</sup> 马丽萍<sup>1,2</sup>

(1. 海军军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433; 2. 海军军医大学长海医院临床教学中心, 上海 200433)

**【摘要】**与氯吡格雷相比,替格瑞洛的药物不良反应(出血、呼吸困难和心律失常等)导致的提前停药替格瑞洛现象,很可能限制替格瑞洛的潜在优势。现综述导致提前停药替格瑞洛相关不良反应的发生率、原因和生物学机制,并提出改善替格瑞洛依从性的相关策略。

**【关键词】**急性冠脉综合征;替格瑞洛;双联抗血小板治疗;提前停药

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.003

## Premature Ticagrelor Discontinuation in Patients with Acute Coronary Syndrome

XIAO Yuchen<sup>1</sup>, ZHAO Xianxian<sup>1</sup>, MA Liping<sup>1,2</sup>

(1. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Changhai Center for Simulation Learning and Innovation, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】** Compared with clopidogrel, premature ticagrelor discontinuation caused by adverse drug reactions (bleeding, dyspnea and arrhythmia) is likely to limit the potential advantage of ticagrelor. This paper reviews the incidence, causes and biological mechanisms of adverse reactions that may lead to premature ticagrelor discontinuation, and proposes strategies to improve the compliance of ticagrelor.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Ticagrelor; Dual antiplatelet therapy; Premature discontinuation

近年来,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发病率和死亡率较高<sup>[1]</sup>,且有快速增长的趋势。对于 ACS 患者,双联抗血小板治疗是二级预防中必不可少的组成部分,但患者的长期依从性较低<sup>[2]</sup>。在临床实践中,有诸多因素会影响院外替格瑞洛的依从性,其中最主要的因素是药物相关的不良反应。替格瑞洛是第三代 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂,具有直接作用和可逆结合的特点<sup>[3]</sup>。2017 年 ESC 指南<sup>[4]</sup>优先推荐替格瑞洛而不是氯吡格雷作为 ACS 患者的一线治疗药物。但与氯吡格雷相比,替格瑞洛药物相关不良反应也更多见<sup>[5]</sup>,这将导致替格瑞洛的药物依从性要劣于氯吡格雷<sup>[6]</sup>。本文将论述 ACS 患者提前停药替格瑞洛(premature ticagrelor discontinuation, PTD)的发生率及相关原因,并提出提高替格瑞洛药物依从性的有效措施。

### 1 PTD 现象的相关研究

#### 1.1 观察性临床研究

诸多观察性研究对 PTD 现象进行探讨。一项大型回顾性队列研究<sup>[7]</sup>提出:随着新型抗血小板药物替格瑞

洛使用的增加,PTD 发生率也在增加。ACSIS 研究<sup>[8]</sup>发现的 PTD 发生率为 14%,其发生率显著高于氯吡格雷和普拉格雷。ATLANTIS-SWITCH 研究<sup>[9]</sup>显示,PTD 的发生率为 15.9%,其原因主要为出血(TIMI 分级)、计划手术和需联用口服抗凝药物(如华法林、利伐沙班和达比加群等),PTD 未增加主要心血管不良事件的发生风险,研究认为医嘱 PTD 安全。另有德国一项研究<sup>[10]</sup>发现 PTD 的发生率为 21.7%,PTD 的危险因素为年龄>75 岁、心房颤动和卒中。由此可见各项研究的 PTD 发生率有差异,但停药原因大致相同。

#### 1.2 RCT 临床研究

一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT) PLATO 研究<sup>[11]</sup>共纳入 18 624 例 ACS 患者,随机分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,替格瑞洛组 PTD 发生率(23.4% vs 21.5%,  $P=0.002$ )、药物不良反应相关 PTD 发生率(7.4% vs 6.0%,  $P<0.001$ )、出血相关 PTD 发生率(2.4% vs 1.0%,  $P<0.001$ )以及呼吸困难相关 PTD 发生率(0.9% vs 0.1%,  $P<0.001$ )均明显高

基金项目:国家十三五重点研发计划项目(2016YFC1301300,2016YFC1301303);国家自然科学基金面上项目(81170223/H0212)

通信作者:马丽萍, E-mail:lipingma@smmu.edu.cn

于氯吡格雷组。

## 2 替格瑞洛常见的药物不良反应及机制

### 2.1 出血

替格瑞洛无需活化,吸收迅速。而氯吡格雷必须经激活后才能发挥作用,所以替格瑞洛抑制血小板  $P_2Y_{12}$  受体的速度更快,并且对二磷酸腺苷介导的血小板聚集的抑制程度更高。更快的起效速度和更强的对血小板聚集的抑制程度是导致替格瑞洛相关出血发生率明显增高的主要原因。

### 2.2 呼吸困难

替格瑞洛导致的呼吸困难发生率较高,但替格瑞洛相关呼吸困难的发生机制仍存在争议。目前主要存在两种学说:(1)腺苷学说。腺苷引起呼吸困难的机制为通过  $A1$ 、 $A2a$  受体激活肺迷走神经 C 纤维,使其兴奋性增加,引起支气管的收缩。替格瑞洛一方面可加快红细胞中三磷酸腺苷的释放,三磷酸腺苷又在细胞外产生腺苷,从而促进腺苷的产生;另一方面可抑制细胞膜表面平衡核苷转运体 1 通道,抑制红细胞对腺苷的摄取。因此替格瑞洛通过促进腺苷产生和抑制腺苷再摄取两方面提高腺苷浓度。然而,Ortega-Paz 等<sup>[12]</sup>提出,在有或无呼吸困难的患者中,都未能发现腺苷水平和替格瑞洛给药时间的相关性。因此,腺苷介导的呼吸困难并不能完全解释替格瑞洛相关的呼吸困难。(2)神经受体学说。替格瑞洛可抑制神经元上的  $P_2Y_{12}$  受体,从而引起呼吸困难。首先肺感觉神经元细胞提供  $P_2Y_{12}$  受体,受体被激活后抑制环腺苷酸生成,抑制传导神经信号。替格瑞洛结合  $P_2Y_{12}$  受体,增强神经元细胞之间的信号传导,引起呼吸困难。此外,与替格瑞洛相比,氯吡格雷对  $P_2Y_{12}$  受体的抑制作用不足,所以氯吡格雷相关呼吸困难的发生率较低<sup>[13]</sup>。综上,替格瑞洛引起呼吸困难的机制仍需进一步研究。

### 2.3 心律失常

替格瑞洛引起的心律失常主要是缓慢性心律失常,缓慢性心律失常是导致 PTD 的第三大常见原因<sup>[6]</sup>。替格瑞洛导致缓慢性心律失常的机制很可能是腺苷水平的升高,而与抗血小板作用无关。有研究<sup>[14]</sup>指出:急性心肌缺血时腺苷水平升高可导致缓慢性心律失常,这是由于腺苷对窦房结和房室结的影响。此研究也支持了替格瑞洛导致缓慢性心律失常的机制是腺苷水平的升高。

## 3 替格瑞洛相关不良反应的应对策略

### 3.1 出血

最根本的应对策略是减少出血事件的发生以及在出血事件发生时做出及时的处理。多个研究均显示出血为 PTD 的首要原因<sup>[6]</sup>。所以对于任何程度和任何

部位的出血,都应积极应对:(1)给药前评估出血风险,筛查高出血风险的患者,这是降低出血风险的第一步。可根据 HAS-BLED 评分进行评估。近期有研究发现:在使用替格瑞洛或普拉格雷治疗的 ACS 患者中,年龄>75 岁和女性为高出血风险的预测因素<sup>[15]</sup>。(2)对于筛查出的高出血风险患者,可适量减少替格瑞洛的剂量。PEGASUS-TIMI 54 研究发现:60 mg 与 90 mg 的替格瑞洛有效性相近,但 60 mg 替格瑞洛的出血发生率较低。(3)对于替格瑞洛和口服抗凝药物的联用应慎重,因为至今无研究提供两种药物联用安全性的相关证据。(4)减少替格瑞洛和非甾体抗炎药的联用。非甾体抗炎药可引发消化道溃疡,进而导致出血。(5)最常见的出血部位是胃肠道,患者如既往有消化道溃疡史或消化道出血史应慎用替格瑞洛。如果发生消化道出血,推荐使用质子泵抑制剂,并可根据出血的程度决定是否给予内镜下止血。

### 3.2 呼吸困难

替格瑞洛可引起呼吸困难,但替格瑞洛相关的呼吸困难是否会导致 PTD 仍存在争议<sup>[16]</sup>。替格瑞洛相关呼吸困难的症多,如在治疗 1 周内出现多为短暂发作,而数周后多呈间歇性或持续性发作<sup>[15]</sup>。应对策略如下:(1)准确诊断,仔细鉴别。进行全面的临床评估,包括仔细询问替格瑞洛起始用药时间和呼吸困难发生时间的先后顺序,与心力衰竭和哮喘等可引起呼吸困难的疾病的鉴别等。(2)权衡利弊,获益最大化。如果患者症状较轻并可耐受,可考虑继续使用替格瑞洛治疗。(3)替换  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂,继续双联抗血小板治疗。如果症状持续或不可耐受,可考虑停用替格瑞洛并改用普拉格雷或氯吡格雷<sup>[17]</sup>。

### 3.3 心律失常

替格瑞洛引起的心律失常主要是心脏的传导障碍,目前不推荐替格瑞洛用于有心脏传导障碍的患者。多项研究<sup>[18-19]</sup>表明:对于有基础疾病的患者,替格瑞洛很可能恶化心脏传导功能。但 PLATO 研究<sup>[20]</sup>指出:与氯吡格雷相比,替格瑞洛并未增加 ACS 患者轻度心律失常事件(左束支传导阻滞、右束支传导阻滞和一度房室传导阻滞)的发生率。对于有轻度心律失常的患者,若考虑使用替格瑞洛,应对患者的心电变化进行定期监测。

## 4 替格瑞洛的依从性问题及 PTD 的相关经济原因

### 4.1 依从性问题

大数据统计<sup>[21]</sup>显示:经皮冠脉介入术后患者出院时给予  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂的比例为 99%,但替格瑞洛的药物不良反应多在院外发生,所以并不能只关注患者的院内情况<sup>[6]</sup>。抗血小板治疗的疗程较长,往往不会立即见效,导致部分患者不能坚持服药,这是改善患者依从

性需解决的一个重要问题<sup>[22]</sup>。药物费用也是影响依从性的一个潜在原因,替格瑞洛的自付费用高于氯吡格雷<sup>[7]</sup>。依从性差与医护系统各个环节配合不当密切相关<sup>[2]</sup>。临床医师在诊疗过程中对患者的教育、临床医师和临床药师的沟通配合以及对出院患者的定期随访,都有助于改善 ACS 患者的药物依从性。

#### 4.2 PTD 相关经济原因

冠心病不仅发病率高,死亡率高,其产生的医疗费用也居高不下,所以不仅需研究替格瑞洛的有效性和安全性,还需探究其医疗成本与获益的平衡关系。有研究发现替格瑞洛的自付费用高于氯吡格雷<sup>[7]</sup>,而 PLATO 研究<sup>[23]</sup>认为:在权衡获益与支出后,与氯吡格雷相比,使用替格瑞洛治疗 1 年的性价比较高。但实际情况并非如此,一项回顾性研究<sup>[7]</sup>指出:PTD 和药物费用有高度的相关性。另一项大型研究<sup>[24]</sup>发现:在经济欠发达地区,1/4 的有冠心病患者的家庭都承担着巨大的经济负担。在国内,替格瑞洛已进入医保,并且国产替格瑞洛已上市并应用于临床,使得 PTD 相关的经济问题得到一定程度的解决,但临床医师在进行 ACS 患者抗血小板治疗药物选择时,仍需考虑经济因素。

#### 5 总结及展望

基于目前的临床研究,约有 1/4 的患者在随访过程中发生 PTD,占比较高。替格瑞洛的药物不良反应主要包括出血、呼吸困难和心律失常,三者都可能导致 PTD。通过临床医师的患者教育,可一定程度预防不良反应的发生。如不良反应已发生,由临床医师进行评估,可不停药继续治疗或换用其他 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂,所以对于使用替格瑞洛的患者,定期随访非常重要。PTD 对于 ACS 患者抗血小板治疗的效果会产生很大的影响,必须高度重视。

#### 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Lauffenburger JC, Choudhry NK. A call for a systems-thinking approach to medication adherence: stop blaming the patient[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(7):950-951.
- [3] 周小琳,何泉. 替格瑞洛在急性冠脉综合征合并慢性肾脏病患者中的应用研究进展[J]. 心血管病学进展,2019,40(5):718-722.
- [4] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(2):119-177.
- [5] Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13):1274-1275.
- [6] Bonaca MP, Bhatt DL, Oude Ophuis T, et al. Long-term tolerability of ticagrelor for the secondary prevention of major adverse cardiovascular events: a secondary analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(4):425-432.
- [7] Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S, et al. Trends in platelet adenosine diphosphate P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor use and adherence among antiplatelet-naïve patients after percutaneous coronary intervention, 2008-2016[J]. JAMA Intern Med, 2018, 78(7):943-950.
- [8] Beigel R, Iakobishvili Z, Shlomo N, et al. Real-world use of novel P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitors in patients with acute myocardial infarction: a treatment paradox[J]. Cardiology, 2017, 136(1):21-28.
- [9] Winter MP, von Lewinski D, Wallner M, et al. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor; the ATLANTIS-SWITCH study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):8194.
- [10] Zeymer U, Cully M, Hochadel M. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real life. Results of the REAL-TICA registry[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2018, 4(4):205-210.
- [11] 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.
- [12] Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ariotti S, et al. Adenosine and ticagrelor plasma levels in patients with and without ticagrelor-related dyspnea[J]. Circulation, 2018, 138(6):646-648.
- [13] Lindholm D, Storey RF, Christersson C, et al. Design and rationale of TRO-CADERO: a trial of caffeine to alleviate dyspnea related to ticagrelor[J]. Am Heart J, 2015, 170(3):465-470.
- [14] 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.
- [15] D'Ascenzo F, Grosso A, Abu-Assi E, et al. Incidence and predictors of bleeding in ACS patients treated with PCI and prasugrel or ticagrelor: an analysis from the RENAMI registry[J]. Int J Cardiol, 2018, 273:29-33.
- [16] Sánchez-Galian MJ, Flores-Blanco PJ, López-Cuenca A, et al. Ticagrelor related dyspnea in patients with acute coronary syndromes: incidence and implication on ticagrelor withdrawn[J]. Int J Cardiol, 2015, 187:517-518.
- [17] Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y<sub>12</sub> receptor-inhibiting therapies[J]. Circulation, 2017, 136(20):1955-1975.
- [18] Rosset S, Muller O, Pruvot E, et al. Prolonged asystole after a loading dose of ticagrelor[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(8):602-603.
- [19] Baker NC, Nadour W, Friehling M. Clinically significant ticagrelor induced conduction abnormalities following percutaneous coronary intervention[J]. Int J Cardiol, 2016, 214:21-22.
- [20] Scirica BM, Bansilal S, Davoudi F, et al. Safety of ticagrelor in patients with baseline conduction abnormalities: a PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) analysis[J]. Am Heart J, 2018, 202:54-60.
- [21] Dehmer GJ, Jennings J, Madden RA, et al. The national cardiovascular data registry voluntary public reporting program: an interim report from the NCDR public reporting advisory group[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(2):205-215.
- [22] Granger CB, Berger PB. Understanding the adverse effects of ticagrelor in practice[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(4). DOI:10.1001/jamacardio.2016.108.
- [23] Magnuson EA, Li H, Wang K, et al. Cost-effectiveness of long-term ticagrelor in patients with prior myocardial infarction: results from the PEGASUS-TIMI 54 trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(5):527-538.
- [24] Khera R, Valero-Elizondo J, Okunrintemi V, et al. Association of out-of-pocket annual health expenditures with financial hardship in low-income adults with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(8):729-738.

收稿日期:2020-04-04