

替格瑞洛对比普拉格雷对血小板反应性影响的Meta分析

吴禹蒙^{1*},程荔春²,梁晶¹,刘利龙¹,孙向菊¹,宋佳¹,吴玉波^{1#}(1.哈尔滨医科大学附属第四医院药学部,哈尔滨 150001;2.大连医科大学附属第二医院药学部,辽宁大连 116027)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2083-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.23

摘要 目的:系统评价替格瑞洛对比普拉格雷对血小板反应性的影响,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库和万方数据库,收集替格瑞洛对比普拉格雷对血小板反应性影响的随机对照试验(RCT)和对照试验,对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,再采用Rev man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入17项RCT,合计2 757例患者。Meta分析结果显示,负荷剂量下,无论采用Verify Now P2Y12(VN)检测法[MD=15.43,95%CI(-0.39,31.25), $P=0.06$]或血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)检测法[MD=-3.04,95%CI(-8.98,2.90), $P=0.32$],替格瑞洛与普拉格雷对血小板反应性的效果相当,两组比较差异均无统计学意义;维持剂量下,无论采用VN检测法[MD=-48.94,95%CI(-58.04,-39.84), $P<0.001$]或VASP检测法[MD=-14.32,95%CI(-20.45,-8.20), $P<0.001$],替格瑞洛对血小板反应性的效果均优于普拉格雷,两组比较差异均有统计学意义。结论:在初期负荷剂量使用抗血小板药物时,选用替格瑞洛或普拉格雷对血小板反应性的影响没有显著差异,而后期维持剂量使用抗血小板药物时,替格瑞洛对血小板反应性的效果优于普拉格雷。

关键词 替格瑞洛;普拉格雷;血小板反应性;Meta分析

Effect of Ticagrelor versus Prasugrel on Platelet Reactivity: A Meta-analysis

WU Yumeng¹, CHENG Lichun², LIANG Jing¹, LIU Lilong¹, SUN Xiangju¹, SONG Jia¹, WU Yubo¹ (1.Dept. of Pharmacy, the Forth Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Second Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116027, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effect of ticagrelor versus prasugrel on platelet reactivity, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, CJD and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the effect of ticagrelor versus prasugrel on platelet reactivity were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man software after data extract and quality evaluation by Cochrane 5.1.0. RESULTS: Totally 17 RCTs were enrolled, involving 2 757 patients. Results of Meta-analysis showed, regardless of Verify Now (VN) detection method [MD=15.43, 95% CI(-0.39, 31.25), $P=0.06$] or vasodilator stimulus phosphoprotein (VASP) detection method [MD=-3.04, 95% CI(-8.98, 2.90), $P=0.32$], ticagrelor and prasugrel had the same effects on platelet reactivity under loading dose, the differences were not statistically significant; regardless of VN detection method [MD=-48.94, 95% CI(-58.04, -39.84), $P<0.001$] or VASP detection method [MD=-14.32, 95% CI(-20.45, -8.20), $P<0.001$], the effects of ticagrelor were better than prasugrel on platelet reactivity under maintenance dose, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: At the loading dose, there was no difference between ticagrelor and prasugrel, but ticagrelor has more benefits than prasugrel under maintenance dose.

KEYWORDS Ticagrelor; Prasugrel; Platelet reactivity; Meta-analysis

- vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Pain Symptom Manage*, 2014, 47(3):542.
- [19] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial[J]. *Support Oncol*, 2011, 9(5):188.
- [20] Shumway NM, Terrazzino SE, Jones CB. A randomized pilot study comparing aprepitant to olanzapine for treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting[C].

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-28576798。E-mail: wuyumeng1007@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0451-82576860。E-mail: ydyxwyb@163.com

- San Antonio :ASCO Annual Meeting Proceedings, 2009.
- [21] Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(6):1 655.
- [22] Navari RM, Gray SE. Treatment of chemotherapy-induced breakthrough nausea and vomiting[C]. San Antonio : ASCO Annual Meeting Proceedings, 2009.
- [23] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会,中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南:2014版[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(3):263.

(收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-03-15)

(编辑:刘明伟)

血小板的黏附、活化和聚集在急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndromes, ACS)与经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)的病理生理过程中起着重要的作用。阿司匹林联合P2Y12受体抑制剂氯吡格雷是目前治疗ACS或预防PCI术后血栓的主要手段^[1]。氯吡格雷是一种前体药物,需要通过转化才能发挥抗血小板活化和聚集的作用,且多年的临床实践证实,氯吡格雷的抗血小板作用存在较大个体差异,且这种差异与血栓、出血等不良事件显著相关^[2]。新一代抗血小板药物替格瑞洛和普拉格雷在血小板抑制方面效果显著,受到广泛关注,相关指南已经将其列为抗血小板治疗用药策略的一部分^[3]。但是,替格瑞洛和普拉格雷抗血小板作用的机制并不相同,对血小板的反应性也不相同,可导致不同的临床结果。目前,少有研究直接比较这两种药物对血小板反应性的影响,国内也缺少相关的研究和临床应用经验。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了替格瑞洛与普拉格雷对血小板反应性的影响,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)和对照试验。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 稳定型冠心病和ACS患者,诊断符合2013年《内科学》第8版,无论是否采用PCI治疗均纳入。年龄与性别均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者替格瑞洛负荷剂量(LD)180 mg,每日2次;维持剂量(MD)90 mg,每日2次。对照组患者给予普拉格雷LD 60 mg,每日1次;MD10 mg,每日1次。

1.1.4 结局指标 LD与MD剂量下血小板反应性数据,包括:①血小板反应性单位(PRU)用Verify Now P2Y12(VN)法检测;②血小板反应性指数(PRI)用血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)法检测。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②原始研究数据无法利用或数据不完整的文献;③无法获取全文的文献;④综述、个案报道等。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年6月。中文数据库以“替格瑞洛”为关键词;PubMed以“Prasugrel”“CS-747”“LY640315”“Ticagrelor”“AZD6140”为关键词。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选检索到的文献,先阅读题目和摘要,将明显不符合的文献排除,对于可能符合的文献阅读全文后再决定是否纳入,如遇分歧则讨论解决。经全组成员集体讨论制定标准数据提取表,由多位评价者独立提取数据,进行交叉核对。提取内容包括:①研究的题目、作者、发表年份;②研究类型,试验设计;③试验组与对照组的例数、干预措施(种类、剂量);④结局指标的

测量时间、方法及数据等。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评估工具,对纳入研究的质量进行评价。共包括6个方面:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法;④结果数据的完整性,包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况以及是否对失访原因加以说明;⑤是否有选择性报道研究结果,即对于安全性问题、阴性结果是否进行选择性报道;⑥其他偏倚来源,包括试验早停、基线不平衡等。

1.4 统计学方法

采用Rev man 5.1统计软件进行统计分析。连续型变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型合并效应量进行分析;反之,则采用随机效应模型合并效应量进行分析。此外,若异质性过大时应寻找异质性来源并进行亚组分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,初检出文献551篇,阅读题目和摘要后去除526篇,阅读全文后进一步剔除不符合纳入与排除标准或数据不能提取的文献8篇,最终纳入17篇(项)研究^[4-20],合计2 757例患者。17篇文献全部为英文文献,其中11项为RCT^[4-6, 9-11, 14-15, 17-19],6项为对照试验^[7-8, 12-13, 16, 20]。各研究例数在20~387之间。

2.2 方法学质量评价结果

3项研究报道了具体的随机方法^[4-6],8项研究仅提及“随机”二字^[9-11, 14-15, 17-19],其他均未采用随机方法^[7-8, 12-13, 16, 20];3项研究采用分配隐藏^[4-6],7项研究未具体描述^[9-11, 14-15, 18-19],其他研究均未采用^[7-8, 12-13, 16-17, 20];5项研究采用盲法^[4-6, 15, 17],其他研究均未采用^[7-8, 16, 18-20];5项研究报道了失访与退出情况^[4-5, 7, 9, 20],其他研究均报道无失访与退出^[6, 8, 10-19];所有研究的选择性报道结果与其他偏倚来源均不清楚^[4-20]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 LD 6项研究(404患者)报道了LD下替格瑞洛对比普拉格雷对血小板反应性的影响^[4, 13-15, 17, 19],按检测方法的不同将患者分为VN法检测组与VASP法检测组。3项研究^[4, 17, 19]选用了VN检测法,各研究间无统计学异质性($P=0.84, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,采用VN检测法,两组患者血小板反应性比较差异无统计学意义[MD=15.43, 95%CI(-0.39, 31.25), $P=0.06$]。4项研究选用了VASP检测法^[13-15],各研究间有统计学异质性($P=0.04, I^2=59\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,采用VASP检测法,两组患者血小板反应性比较差异无统计学意义[MD=-3.04, 95%CI(-8.98, 2.90), $P=0.32$]。

2.3.2 MD 12项研究(2 345患者)报道了MD下替格瑞洛与普拉格雷对血小板反应性的影响^[4-12, 16, 18, 20],按检测方法的不同

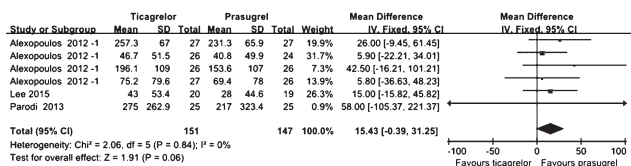


图1 两组患者LD下采用VN法的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of loading dose in 2 groups by VN method

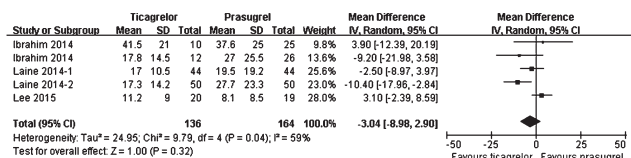


图2 两组患者LD下采用VASP法的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of loading dose in 2 groups by VASP method

将患者分为VN法检测组与VASP法检测组。5项研究^[9-12,18]选用了VN法检测,各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=52\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,采用VN法,替格瑞洛对血小板反应性的影响优于普拉格雷,两组比较差异有统计学意义[MD = -48.94, 95%CI(-58.04, -39.84), $P<0.001$]。9项研究选用了VASP法检测^[4-9,16,18,20],各研究间有统计学异质性($P<0.01, I^2=80\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,采用VASP法,替格瑞洛对血小板反应性的影响显著优于普拉格雷,两组比较差异有统计学意义[MD = -14.32, 95%CI(-20.45, -8.20), $P<0.001$],即相同情况下普拉格雷更易出现治疗后血小板高反应性。

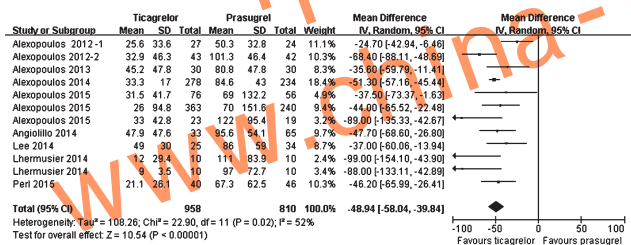


图3 两组患者MD下采用VN法的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of maintenance dose in 2 groups by VN method

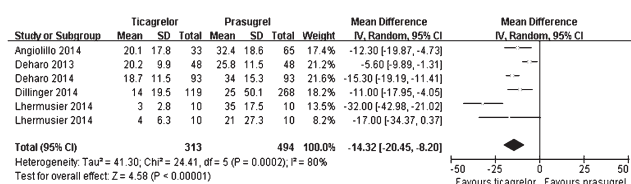


图4 两组患者MD下采用VASP法的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of maintenance dose in 2 groups by VASP method

2.4 发表偏倚性分析

选取LD下采用VN法测得的血小板反应性数据为指标,以各效应量的标准误(SE)作为纵坐标、MD作为横坐标,绘制倒漏斗图,详见图5。由图5可见,研究的散点在直线分布两侧不对称,提示存在发表偏倚的可能性较大。

3 讨论

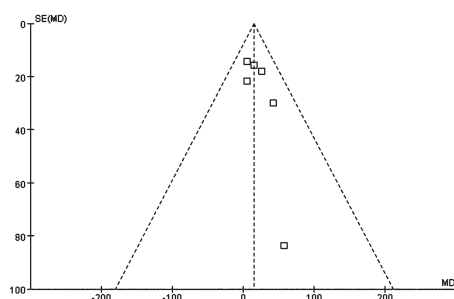


图5 LD下采用VN法的倒漏斗图

Fig 5 Invert funnel plot of loading dose in 2 groups by VN method

易损斑块破裂、血小板黏附激活导致冠状动脉内血栓形成是ACS重要的病理生理基础。因此,抗血小板成为ACS治疗的关键步骤。近年来多项大规模临床试验已证实,血小板P2Y12受体抑制剂联用阿司匹林可有效降低ACS患者或行PCI的ACS患者血栓性事件的发生率^[21]。虽然使用常规剂量氯吡格雷已成为ACS患者抗血小板治疗的金标准^[1],但氯吡格雷对不同患者产生的抗血小板效应却有所不同,因此存在一些限制。新近研发的第三代噻吩吡啶类血小板P2Y12受体抑制药普拉格雷,可在体内快速代谢,转化为活性成分,发挥强大的抗血小板聚集作用。相关研究表明,普拉格雷降低心肌梗死(MI)和支架内血栓形成发生率显著优于氯吡格雷^[22]。替格瑞洛能可逆地直接阻断血小板P2Y12受体。相关研究表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛治疗同样可降低MI和支架内血栓形成的发生率,减少患者终点事件的发生^[3]。

本系统评价共纳入17项研究,合计2757例患者。Meta分析结果提示,LD下,采用VN法检测或VASP法检测,替格瑞洛与普拉格雷对血小板反应性的效果相当,两组比较差异无统计学意义;MD下,采用VN法检测或VASP法检测,替格瑞洛对血小板反应性的效果均优于普拉格雷,即相同情况下普拉格雷更易出现治疗后血小板高反应性,两组比较差异均有统计学意义。在初期LD使用抗血小板药物时,选用替格瑞洛或普拉格雷对血小板反应性的影响没有显著差异,而后期MD使用抗血小板药物时,格瑞洛对血小板反应性的效果均优于普拉格雷。

本次Meta分析的局限性包括:(1)纳入的研究类型不同,一部分研究是RCT,另一部分研究是基于登记表的对照试验,因此研究的质量存在差别。(2)各研究间平均年龄、患者基础疾病及病程基线水平也不尽相同。(3)各研究给药时间及干预措施持续时间不同。

参考文献

- [1] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(7): 494.
- [2] Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the prepare poststenting study[J]. *J Am Coll Cardiol*,

2005,46(10):1 820.

- [3] Ezra A. Amsterdam, MD, FACC Nanette KW, *et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. *JACC*, 2014,64(24):e139.
- [4] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, *et al.* Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6): 797.
- [5] Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou 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.
- [6] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, *et al.* Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2 211.
- [7] Alexopoulos D, Stavrou K, Koniari I, *et al.* Ticagrelor vs prasugrel one-month maintenance therapy: impact on platelet reactivity and bleeding events[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(3): 551.
- [8] Alexopoulos D, Vogiatzi C, Stavrou K, *et al.* Diabetes mellitus and platelet reactivity in patients under prasugrel or ticagrelor treatment: an observational study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015(30): 14.
- [9] Angiolillo DJ, Curzen N, Gurbel P, *et al.* Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: results of the SWAP-2 study (switching anti platelet-2) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(15): 1 500.
- [10] Deharo P, Bassez C, Bonnet G, *et al.* Prasugrel versus ticagrelor in acute coronary syndrome: a randomized comparison[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2): e21.
- [11] Deharo P, Pankert M, Bonnet G, *et al.* Body mass index has no impact on platelet inhibition induced by ticagrelor after acute coronary syndrome, conversely to prasugrel [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 1 200.
- [12] Dillinger JG, Manzo Silberman S, Bal dit Sollier C, *et al.* Ticagrelor effectiveness overestimated by VASP index: platelet inhibition by ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients according to platelet function tests[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(2): 557.
- [13] Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, *et al.* High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(5): 649.
- [14] Laine M, Gaubert M, Frere C, *et al.* Comparison of platelet reactivity following prasugrel and ticagrelor loading dose in ST-Segment elevation myocardial infarction patients: The COMPASSION study[J]. *Platelets*, 2015, 26(6): 570.
- [15] Laine M, Frere C, Toesca R, *et al.* Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. pharmacodynamic randomised study[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(2): 273.
- [16] Lee JH, Ahn SG, Lee JW, *et al.* Comparison of on-treatment platelet reactivity after one-month use of clopidogrel, prasugrel or ticagrelor in Koreans with acute coronary syndromes (TCT Asia Pacifica Oral Presentation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(Suppl S): S8
- [17] Lee YS, Jin CD, Kim MH, *et al.* Comparison of prasugrel and ticagrelor antiplatelet effects in korean patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2015, 79(6): 1 248.
- [18] Lhermusier T, Voisin S, Murat G, *et al.* Switching patients from clopidogrel to novel P2Y12 receptor inhibitors in acute coronary syndrome: comparative effects of prasugrel and ticagrelor on platelet reactivity[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3): 874.
- [19] Parodi G, Valenti R, Bellandi B, *et al.* Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID(rapid activity of platelet inhibitor drugs) primary PCI study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(15): 1 601.
- [20] Perl L, Zemer-Wassercug N, Rechavia E, *et al.* Comparison of platelet inhibition by prasugrel versus ticagrelor over time in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(1): 1.
- [21] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1 179.
- [22] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2 001.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-11-03)

(编辑:刘明伟)