

我院替格瑞洛致不良反应108例分析

谢立*, 张文颖(深圳市孙逸仙心血管医院药剂科, 广东深圳 518000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4085-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.16

摘要 目的:探讨替格瑞洛致不良反应(ADR)的一般规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:随访我院2013年12月—2015年6月间使用替格瑞洛的患者672例,对其服药后的ADR情况进行分析、总结。结果:参与调查的672例患者共有78例(11.6%)发生了108例次ADR,男女比例为5.5:1,差异有统计学意义($P < 0.05$);51~60岁患者最多(37.2%);主要累及器官/系统为呼吸系统(41.7%)和皮肤及其附件(38.0%),主要临床表现为轻微出血(78.7%)、呼吸困难(17.6%)和心跳减慢(2.8%)等;未发现严重的ADR。结论:替格瑞洛具有良好的安全性和耐受性,但由于其上市时间较短,且在亚洲人群中缺少大规模的临床试验的循证医学证据,临床应加强用药监测,减少ADR发生,确保用药安全。

关键词 替格瑞洛;不良反应;监测;分析

Analysis of 108 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Ticagrelor in Our Hospital

XIE Li, ZHANG Wenying (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the general regulation and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by ticagrelor, and provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 672 patients received ticagrelor in our hospital from Dec. 2013 to Jun. 2015 were followed-up, and the situation was analyzed and summarized after taking drug. RESULTS: In the 672 patients, 78 (11.6%) patients suffered from 108 cases of ADR, the ratio of male to female was 5.5:1, there was statistical significance ($P < 0.05$); patients mostly aged 51-60 years (37.2%); the mainly involved organs/systems were respiratory system (41.7%), and skin and its appendages (38.0%), the main clinical manifestations were minor bleeding (78.7%), dyspnea (17.6%) and bradycardia (2.8%); no severe ADR was found. CONCLUSIONS: Ticagrelor had good safety and tolerability, but due to its shorter time to market in China and absence of evidence-based medicine for large-scale clinical trials in Asian population, clinic should strengthen medication monitoring to reduce the ADR and ensure drug safety.

KEYWORDS Ticagrelor; Adverse drug reaction; Monitoring; Analysis

急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndromes, ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)术后使用氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗在临床上有着不可动摇的地位,并取得了良好效果。然而,作为一种前体药物,氯吡格雷需经肝脏代谢,由于细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19的基因多态性,导致部分患者存在氯吡格雷抵抗或低反应,在东亚人群中的发生率高于西方人群,由此带来的起效时间推延及个体反应差异不容忽视。替格瑞洛是一种新型血小板聚集抑制剂,其血小板抑制和临床研究结果表明,替格瑞洛相比较氯吡格雷,弥补了起效慢、个体疗效差异大等不足,可以有效降低各种心血管疾病患者的病死率^[1-3]。替格瑞洛于2012年12月在我国上市,由阿斯利康公司生产,商品名“倍林达”,由于其上市时间较短,我国人群对于替格瑞洛安全性的循证医学证据还不足,疗效和安全性还需更多临床试验进一步证实。2013年,我国有少数医院开始使用,我院是广东地区率先使用的医院之一。本文通过对2013—2015年我院门诊使用替格瑞洛患者进行随访,深入探讨患者使用替格瑞洛的安全性,提高替格瑞洛的临床合理用药水平。

1 资料与方法

[9] 佚名.百时美施贵宝公司决定从市场撤出加替沙星[J].中国药物警戒,2006,3(4):251.

[10] 赵喜荣,王军成,郝晓菁,等.63例加替沙星不良反应分

* 主管药师。研究方向:心内科临床药理学。电话:0755-25509566-2299。E-mail:sz2007xieli@126.com

1.1 资料来源

汇总分析2013年12月—2015年6月我院门诊使用替格瑞洛患者的用药情况、药品不良反应(ADR)发生情况及转归。

1.2 方法

对2013年12月—2015年6月在我院门诊开具替格瑞洛的患者进行逐个的用药信息调查,并填写调查表,调查内容包括患者的基本信息、药品服用方法、合并用药及ADR发生情况。其中,ADR调查内容包括服用替格瑞洛后可能出现的11种主要ADR或其他任何不适、ADR发生时间和如何缓解。交代患者出现任何不适症状应及时与调查人员联系,并对其进行详细登记及随访。

2 结果与分析

2.1 一般情况

2013年12月—2015年6月在我院门诊开具、服用替格瑞洛并参与调查的患者共672例,全部为ACS行PCI术后需要双联抗血小板治疗的患者,调查患者中发生替格瑞洛所致ADR的78例,ADR发生人数占调查人数的11.6%,78例患者共计发生ADR 108例次。

2.2 患者性别与年龄分布

析[J].实用药物与临床,2011,14(1):57.

[11] 付铁梅,田丽娟.喹诺酮类药物的严重不良反应及合理应用[J].中国药业,2011,20(23):48.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-03-14)

(编辑:李 劲)

替格瑞洛致ADR患者中,男性66例(84.6%),女性12例(15.4%),男女比例为5.5:1,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者年龄38~82岁,中位年龄60岁。替格瑞洛致ADR患者的年龄和性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄和性别分布

Tab 1 Distribution of patients' age and gender with ADR induced by ticagrelor

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例(%)
≤40	3	0	3(3.8)
41~50	15	2	17(21.8)
51~60	25	4	29(37.2)
61~70	13	4	17(21.8)
≥71	10	2	12(15.4)
合计,例(%)	66(84.6)	12(15.4)	78(100)

2.2 合并用药情况

替格瑞洛致ADR的78例患者中,全部为我院ACS行PCI术的患者,除服用替格瑞洛(90 mg, bid)外,还同时服用其他冠心病二级预防药物,全部患者服用阿司匹林100 mg/d,并且根据患者个体情况,服用他汀类降脂类药、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗药(ACEI/ARB)、β受体阻滞药物,详见表2。

表2 替格瑞洛致ADR患者联合用药情况(例)

Tab 2 Drug combination of patients with ADR induced by ticagrelor (case)

联合用药	联用	未联用
阿司匹林	78	0
他汀类降脂药物	78	0
β-受体阻滞药	72	6
ACEI/ARB	68	10
中成药	25	53
降糖药	20	58
脑血管扩张药	6	72

2.3 累及器官/系统及临床表现

同一患者服用药物后可能发生多种ADR,故ADR合计例数>患者例数,78例患者中共出现ADR 108例次。替格瑞洛致ADR主要累及呼吸系统(45例,41.67%)和皮肤及其附件(41例,37.96%)。临床表现以出血最常见,共计85例(占78.7%)。全部为轻微出血(无需干预或治疗的出血事件),未发现致命/危及生命出血及次要出血(需要医学干预止血或治疗的出血事件)。替格瑞洛致ADR累及器官/系统及临床表现见表3。

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs/systems involved in the ADR and the clinical manifestations

ADR累及器官/系统	例数	临床表现	例次	构成比,%
呼吸系统	45	流鼻血	21	19.4
		呼吸困难	19	17.6
		咳血	4	3.7
		其他	1	0.9
皮肤及其附件	41	皮肤淤斑	40	37.0
		挫伤	1	0.9
胃肠系统	16	牙龈出血	15	13.9
		黑便	1	0.9
肾脏及泌尿系统	3	血尿	3	2.8
心血管系统	3	心跳减慢	3	2.8
合计			108	100

2.4 ADR报告类型及关联性评价

根据ADR分析评价标准评价替格瑞洛致108例ADR,1例患者服用替格瑞洛后出现咳嗽,未采取任何措施的情况下自行好转,引起咳嗽的原因不排除感冒等原发疾病引起,ADR与用药时间相关性不密切,症状与该药已知的ADR不相吻合,原患疾病发展同样可能有类似的临床表现,因此关联性评价为“可能无关”,报告类型为“新的ADR”。其他107例ADR用药及反应发生时间顺序合理,停药后反应停止、迅速减轻或好转,ADR症状有文献资料证明,并已除外原患疾病等其他混杂因素影响,关联性评价判断为“肯定”,ADR报告类型为“一般的ADR”。

2.5 ADR的处理及转归

本文所调查替格瑞洛致108例ADR,全部出现在服用替格瑞洛1个月内,其中大部分出现在服药后1~2周,包括85例出血,未发现主要出血及次要出血,所发现的出血全部为轻微出血,以皮肤淤斑最为常见,占全部出血的47.1%,其他包括流鼻血、牙龈出血、咳血等。其中72例未经特殊处理后出血好转,未中断药物治疗,其余13例经患者同意将替格瑞洛替换为氯吡格雷后出血好转。另外,本研究调查到19例ADR表现为呼吸困难,均表现为一过性且反应轻微可耐受,未中断药物治疗,自行好转。替格瑞洛可引起缓慢性心律失常,本研究发现3例患者服用替格瑞洛后出现心跳减慢症状,心率比服药前分别下降15、12、20 bpm,但服药后随访心率仍大于55 bpm,患者均无心动过缓表现,可耐受,因此未作特殊处理继续服药,其中2例在1周后自行好转。

3 讨论

替格瑞洛是一种环戊三唑嘧啶(CPTP)类化合物。替格瑞洛及其主要代谢产物能可逆性地与血小板P2Y₁₂ADP受体相互作用,阻断信号传导和血小板活化。替格瑞洛的主要ADR为出血、呼吸困难和心动过缓。PLATO试验^[1]是一项国际多中心、随机、双盲、双模拟、平行的Ⅲ期临床研究,入组了18 624例ACS患者,比较替格瑞洛(负荷剂量180 mg,维持剂量90 mg, bid)和氯吡格雷(负荷剂量300~600 mg,维持剂量75 mg)抗血小板治疗的疗效与安全性。结果显示,服用替格瑞洛首次剂量180 mg,维持剂量90 mg, bid的患者随访1年引起的主要致命/危及生命出血及次要出血(需要医学干预或治疗的出血事件)发生率为16.1%,呼吸困难的发生率为13.8%,心动过缓出现室性间歇的发生率为2.2%。本研究通过对我院672例PCI术后使用替格瑞洛的ACS患者进行跟踪随访,每例患者的随访时间均为1年,随访过程中报告的108例ADR中,主要为出血、呼吸困难及心跳减慢,主要ADR表现与PLATO研究结果相同。其中,出血ADR 85例,占全部672例患者的12.6%;呼吸困难19例,发生率为2.8%;心跳减慢3例,发生率为0.45%。与PLATO研究结果差异较大的是,在本文调查的患者的出血ADR中,未发现主要出血及次要出血,所发现的出血ADR全部为轻微出血。另外,呼吸困难和心跳减慢的发生率也明显低于PLATO研究,这一点可能既与调查的样本量较小有关,也不排除由于替格瑞洛在国内患者中的使用还处于起步阶段,医师应用比较谨慎,在患者的选择上更倾向于本身出血风险比较小的患者。从表1可以看出,发生ADR的78例患者中,男性66例(84.6%),女性12例(15.4%),男性发生ADR的例数明显多于女性,可能与我院入选的患者性别比例有关,由于部分女性较瘦弱,体质量偏小是出血的一个危险因素,医师在病例的选择上更倾向于出血风险较低的男性,导致调查的结果中男性服用替格瑞洛后发生ADR的比例明显高于女性。

替格瑞洛引起的呼吸困难与腺苷有关,替格瑞洛能抑制

红细胞摄取腺苷,增加血浆中腺苷浓度,引起呼吸困难。呼吸困难是指主观上感觉呼吸费力,客观上呼吸次数增多,动作快而幅度增大。有研究表明,使用替格瑞洛出现呼吸困难的发生率显著高于氯吡格雷,且呈剂量性依赖^[1,4-8]。在稳定性冠心病患者中,替格瑞洛、氯吡格雷和安慰剂组呼吸困难的发生率分别为38.6%、9.3%和8.3%;由研究者确定的药物相关的呼吸困难发生率分别为26.4%、3.7%和0^[9];PLATO研究中,替格瑞洛组呼吸困难的发生率为13.8%,氯吡格雷组为7.8%,差异有统计学意义($P<0.01$)^[1]。本文调查的108例ADR中,呼吸困难19例,占17.6%。目前的研究中发现的大多数替格瑞洛相关的呼吸困难表现为一过性,且持续数小时或者数天。大多数患者呈轻、中度的呼吸困难,发生重度呼吸困难者相对少见。大部分患者对轻度呼吸困难的症可以耐受而无需停药,且可继续从替格瑞洛的治疗中获益。研究者认为,替格瑞洛较高的呼吸困难发生率与新发或恶化的心肺疾病无关,对肺功能无影响。在替格瑞洛的使用过程中如出现呼吸困难的情况,若临床情况允许,可以观察3~4 d,视呼吸困难有无减轻,同时排除引起呼吸困难的心肺疾患;若患者症状持续未能缓解,且已除外其他疾病原因,需评估患者对症状的耐受情况。只有持续性重度呼吸困难且不能耐受的患者,须考虑停用替格瑞洛,若停药后患者呼吸困难症状缓解,即可确诊为替格瑞洛相关的呼吸困难^[9]。总之,替格瑞洛引起的呼吸困难在临床上较为常见,多数患者可以耐受,无需停药。鉴于停药替换会使ACS高危患者临床获益减少,风险增加,缺乏其他有效方案时应谨慎停药。

替格瑞洛可引起缓慢性心律失常,但症状较轻、时间短暂且多发于夜间,多数患者并未有心动过缓表现^[9]。Scirica BM等^[11]以2 908例ACS患者为研究对象,通过分析心电图可知,用药1周内,替格瑞洛组与氯吡格雷组患者心律间隔超过3 s的发生率存在差异(5.8% vs 3.6%, $P=0.006$);用药1个月后,组间比较差异无统计学意义。PLATO研究中,发现替格瑞洛可增加Holter检出的缓慢性心律失常(包括室性间歇),有1.7%的患者报告有晕厥、先兆晕厥和意识丧失。PLATO研究的Holter亚组(约3 000例患者)中,急性期替格瑞洛发生室性间歇的比例为6%,1个月后发生率为2.2%。本研究未调查到出现心动过缓表现的患者,仅发现3例患者出现心跳减慢症状。

通过国内外的临床试验及本研究发现,替格瑞洛有较好的耐受性和安全性。作为新型P2Y₁₂受体拮抗药在各国临床指南推荐中提高至I类推荐。2014年美国心脏病学会/美国心脏病学会(ACC/AHA)非ST段抬高型ACS管理指南^[12]指出:对接受早期侵入性或缺血指导策略治疗,且无禁忌证的患者,推荐应用P2Y₁₂抑制剂(氯吡格雷或替格瑞洛),替格瑞洛为负荷剂量180 mg,维持剂量90 mg,bid(I B类);对接受早期侵入性或缺血指导策略治疗,且无禁忌证的患者,应用P2Y₁₂抑制剂时,优先选择替格瑞洛是合理的(II a B类)。2014年欧洲心脏病协会血运重建指南^[13]指出,非ST段抬高型心肌梗死抗栓治疗中,无论最初采取何种治疗策略,无禁忌证时,替格瑞洛均适用于中高危及缺血事件风险的患者(I B类);STEMI抗栓治疗中除非有禁忌证(如大出血),P2Y₁₂抑制剂应联用阿司匹林至12个月,可选药物(I B类)包括普拉格雷60 mg后10 mg,qd维持或替格瑞洛180 mg后90 mg,bid或氯吡格雷600 mg后75 mg,qd(仅在普拉格雷或替格瑞洛有禁忌证时应用)。本研究样本量较小,替格瑞洛未引起严重出血、重度呼吸困难及心动过缓,安全性较好。由于替格瑞洛上市时间较短,特别在亚洲人群中仍缺少大规模的临床试验的循证医学证据。因此,替格瑞洛在我国ACS患者中的安全性仍需大样本研究进一步

证实。

参考文献

- [1] Wallent L, Becker RC, Bydah A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1 045.
- [2] Wijns W, Kolh P, Danchin N, *et al.* Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(20):2 501.
- [3] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南:2012[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4):271.
- [4] Parodi G, Storey RF. Dyspnoea management in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4(6):555.
- [5] Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, *et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(9):1 038.
- [6] Cannon CP, Husted S, Harrington RA, *et al.* Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19):1 844.
- [7] Storey RF, Bliden KP, Patil SB, *et al.* Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(3):185.
- [8] Storey RF, Becker RC, Harrington RA, *et al.* Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel: from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) pulmonary function substudy[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(11):1 542.
- [9] 颜红兵, 邵春丽, 霍勇. 要重视替格瑞洛相关的呼吸困难[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(1):2.
- [10] 孙秀波, 付春毅, 张亚同, 等. 新型抗血小板药物:替格瑞洛研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(14):2 010.
- [11] 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: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19):1 908.
- [12] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24):139.
- [13] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, *et al.* 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization of the ESC and the EACTS developed with the special contribution of the EAPCI[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2 541.

(收稿日期:2015-11-18 修回日期:2016-04-12)

(编辑:晏妮)