替格瑞洛与阿司匹林治疗急性脑卒中及短暂性脑缺血发作的临床疗效比较

顾江涛¹, 孙景生¹, 温克², 徐俊英¹(1.天津市宝坻区人民医院, 天津医科大学宝坻临床学院, 天津 301800; 2.天津医科大学基础医学院药理学系, 天津 300070)

摘要: 目的 比较替格瑞洛与阿司匹林在急性脑卒中及短暂性脑缺血发作患者中预防卒中复发的临床疗效和安全性。方法 以急性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者为研究对象, 卒中症状发生后的 24 h 内随机分配接受替格瑞洛或阿司匹林治疗。观察治疗后 90 d 内主要终点事件(复发性卒中、心血管事件或全因死亡)以及次要终点事件(出血和呼吸困难)的发生率。结果 共纳入 1 307 例患者, 替格瑞洛组 651 例, 阿司匹林组 656 例。治疗 90 d 内, 替格瑞洛组 47 例患者(7.2%)发生主要终点事件, 其中 38 例复发缺血性卒中(5.9%); 阿司匹林组 52 例患者(7.9%)发生主要终点事件, 其中 44 例复发缺血性卒中(6.8%)。替格瑞洛治疗能显著降低二次卒中的发生率($P=0.03$)。对于次要终点事件观察发现: 替格瑞洛组发生轻微出血 8 例(1.3%), 呼吸困难 40 例(6.2%); 阿司匹林组轻微出血 4 例(0.6%), 呼吸困难 9 例(1.4%); 替格瑞洛组轻微出血和呼吸困难的发生率略高于阿司匹林治疗组。结论 对于急性脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者, 相比于阿司匹林治疗, 替格瑞洛能够显著降低患者二次卒中的发生率。

关键词: 替格瑞洛; 阿司匹林; 急性脑卒中; 短暂性脑缺血发作; 卒中复发率

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)05-0600-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.05.018

引用本文: 顾江涛, 孙景生, 温克, 等. 替格瑞洛与阿司匹林治疗急性脑卒中及短暂性脑缺血发作的临床疗效比较[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 600-603.

Clinical Efficacy Comparison of Ticagrelor and Aspirin in Treatment of Acute Stroke and Transient Ischemic Attack

GU Jiangtao¹, SUN Jingsheng¹, WEN Ke², XU Junying¹(1.Tianjin Baodi Hospital, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China; 2.Department of Pharmacy, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the clinical efficacy and safety of ticagrelor and aspirin in the prevention of stroke recurrence in patients with acute stroke or transient ischemic attack. **METHODS** Patients with acute stroke or transient ischemic attack were included in this study within 24 h of clinical symptoms of stroke and assigned to receive ticagrelor or aspirin treatment. The primary endpoints included recurrent stroke, cardiovascular events, or all-cause death and the secondary endpoints included incidence of fatal bleeding, mild bleeding, and dyspnea were observed. **RESULTS** A total of 1 307 patients were enrolled in this study, 651 in the ticagrelor treatment group and 656 in the aspirin treatment group. During the 90 d treatment, 47 patients(7.2%) had primary endpoints in the ticagrelor treatment group, 38 of which had recurrent ischemic stroke(5.9%). In contrast, 52 patients(7.9%) had primary endpoints in the aspirin treatment group, of which 44 cases were ischemic stroke(6.8%). So treat with ticagrelor could significantly reduce the rate of stroke relapse of stroke($P=0.03$). A total of 51(7.8%) patients occurred secondary endpoints in the ticagrelor treatment group, including 8 cases of mild bleeding(1.3%), and 40 cases of dyspnea(6.2%). In aspirin treatment group, 17 patients(2.6%) had secondary endpoint events, of which 4 cases were minor bleeding(0.6%) and 9 cases were dyspnea(1.4%). So the incidence of mild bleeding and dyspnea was significantly higher in ticagrelor treatment group than in aspirin treatment group. **CONCLUSION** For patients with acute stroke or transient ischemic attack, ticagrelor has a better therapeutic effect than aspirin, which can significantly reduce the recurrence rate of stroke and improve the prognosis of patients.

KEYWORDS: ticagrelor; aspirin; acute stroke; transient ischemic attack; stroke recurrence rate

脑卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是老年人常见病和多发病^[1], 此类患者在脑血管事件发生后的 90 d 内出现再发性缺血性

事件的风险会显著高于普通患者^[2]。对于此类患者, 临床上给予每日常规剂量 50~325 mg 的阿司匹林进行抗血小板治疗, 但是临床证据表明: 阿

作者简介: 顾江涛, 男, 主管药师 Tel: 13652039260 E-mail: gjtao2006@163.com

司匹林在缺血性卒中的二级预防中的作用是有限的。在缺血性卒中事件发生后,患者在未经治疗的情况下二次卒中的发生率为10%~15%,但是长期进行阿司匹林治疗后出现复发性缺血事件的概率为22%^[3],提示阿司匹林治疗后卒中的复发率反倒提高了。此外,由于阿司匹林抗血小板的作用较强,会增加出血事件的风险。因此对于脑卒中和TIA患者使用阿司匹林进行抗血小板治疗存在较大的争议。

替格瑞洛原名替卡格雷,是一种非前体抗血小板药物,无须经肝脏代谢激活即可直接起效,能够可逆性地结合并抑制血小板上的P₂Y₁₂受体发挥抗血小板作用,显著降低卒中患者再发缺血事件的风险,同时降低心血管事件死亡率^[4]。基于替格瑞洛治疗给卒中患者带来的获益,国内外相关指南均推荐使用替格瑞洛用于卒中患者的抗血小板治疗,但是对于替格瑞洛与阿司匹林的临床疗效及安全性比较的临床研究尚少。

本研究采用随机、对照、双盲的方法,比较阿司匹林与替格瑞洛在急性脑卒中及TIA患者病后90d内预防复发性缺血性事件发生的疗效。

1 材料与方法

1.1 试验设计

本次研究是一项单中心、随机、对照、双盲试验,试验相关内容获得医院伦理委员会批准。以天津市宝坻区人民医院心血管神经内科学科急性脑卒中和TIA患者为研究对象,纳入标准:①符合急性缺血性脑卒中的临床诊断标准,卒中量表NIHSS评分<5分,或出现高危TIA,ABCD²卒中风险评分≥4,在出现相关症状发作后的24h内纳入研究并进行随机分组;②年龄≥40岁;③计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描排除颅内出血及其他可能导致神经症状的疾病。排除标准:①计划进行颈动脉、脑血管或冠状动脉支架,需要行其他特异性抗血小板治疗或抗凝治疗的患者;②对替格瑞洛或阿司匹林过敏;③房颤,室壁瘤或存在心源性卒中病史;④入组前24h内接受过血管内溶栓或血栓切除术;⑤使用CYP3A抑制剂进行治疗;⑥非甾体类药物连续治疗7d以上;⑦存在出血风险或凝血障碍;⑧有严重的肝、肾疾病,怀孕或哺乳期;⑨不能配合治疗或无法独立执行治疗方案的患者。所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方案

急性缺血性卒中或TIA后的24h内,患者随机分配为替格瑞洛组和阿司匹林组。替格瑞洛组:第1天口服负荷剂量的替格瑞洛180mg(商品名:倍林达,阿斯利康制药公司,规格:每片90mg),随后每次口服90mg,每日2次进行治疗;阿司匹林组:第1天口服阿司匹林300mg(商品名:拜阿司匹灵,拜耳医药保健有限公司,规格:每片100mg),随后每次口服50mg,每日2次,间隔12h进行治疗。治疗周期90d。

1.3 观察指标

试验的主要终点为随访的90d内,2组患者开始治疗后首次出现复发性脑卒中(缺血性脑卒中、出血性脑卒中、TIA),心血管事件(心肌梗死、严重的心律失常、心力衰竭)及全因死亡。次要终点为出现致命性出血事件,包括颅内出血、消化道出血、以及其他可能危及患者生命的出血性事件;轻度出血事件,包括黏膜出血、皮下出血等;以及呼吸困难并发症。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。利用Cox比例风险模型,Kaplan-Meier分析法对2组患者随访周期内首次出现终点性事件的发生率进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料

共纳入2015年6月—2017年12月1307例患者入组本项研究,其中替格瑞洛组651例,阿司匹林组656例。2组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义,结果见表1。

2.2 主要终点事件的发生率

替格瑞洛组有47例患者(7.2%)发生主要终点事件,其中38例复发脑卒中(5.9%),3例心血管事件(0.4%),6例全因死亡(0.9%);阿司匹林组52例患者(7.9%)发生主要终点事件,风险比0.91(95%CI 0.78~1.01; $P=0.07$),其中44例复发性脑卒中(6.8%),2例心血管事件(0.3%),6例全因死亡(0.9%)。2组患者观察周期内卒中复发率存在显著性差异($P=0.03$),替格瑞洛治疗能显著降低卒中患者发病90d内二次卒中的发病率。结果见表2。

表 1 患者一般信息和基线资料

Tab. 1 General information and baseline of patients

参数	替格瑞洛组 (n=651)		阿司匹林组 (n=656)	
	例数	发生率/%	例数	发生率/%
年龄/岁	65.8±11.23		65.9±11.37	
男性/例(%)	273(41.19)		270(41.2)	
血压(四分位数间距)/mmHg				
收缩压	150(137.0~165.0)		150(135.5~165.0)	
舒张压	84(78.0~92.0)		84(77.0~91.0)	
BMI	26.1(23.5~29.4)		26.0(23.5~29.3)	
既往史及合并症/例(%)				
高血压	474(72.8)		489(74.6)	
高血脂	250(38.4)		248(74.6)	
糖尿病	139(25.3)		153(23.4)	
既往出现过 TIA	40(6.2)		44(6.7)	
既往出现过心梗	27(4.2)		27(4.1)	
冠状动脉性疾病	57(8.7)		56(8.6)	
收缩性心力衰竭	23(3.6)		25(3.8)	
开始试验的时间/例(%)				
首发症状出现后 12 h 内	243(36.4)		241(36.7)	
首发症状出现后 12 h 后	408(63.6)		415(63.3)	
原发病/例(%)				
TIA	177(27.2)		172(26.3)	
缺血性卒中	474(72.8)		484(73.7)	

2.3 安全性评估及次要终点事件的发生率

对于次要终点事件及安全性终点事件的观察发现:替格瑞洛组一共有 51 例(7.8%)发生次要终点事件,其中严重出血 3 例(0.5%),轻微出血 8 例

表 2 替格瑞洛组和阿司匹林组主要终点事件发生率比较

Tab. 2 Incidents of primary end point in ticagrelor and aspirin groups

主要终点事件	替格瑞洛组(n=651)		阿司匹林组(n=656)		风险比(95% CI)	P 值
	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%		
卒中(缺血性脑卒中、出血性脑卒中)	38	5.9	44	6.8	0.86(0.75~0.99)	0.03
心血管事件(心肌梗死、严重的心律失常、心力衰竭)	3	0.4	2	0.3	1.20(0.67~2.14)	0.55
全因死亡	6	0.9	6	0.9	1.08(0.83~1.67)	0.36
合计	47	7.2	52	7.9	0.91(0.78~1.01)	0.07

表 3 替格瑞洛组和阿司匹林组次要终点事件发生率比较

Tab. 3 Incidents of secondary endpoint point in ticagrelor and aspirin groups

次要终点事件	替格瑞洛组(n=651)		阿司匹林组(n=656)		风险比(95% CI)	P 值
	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%		
严重出血(脑出血、消化道出血,脑出血死亡)	3	0.5	4	0.6	0.83(0.52~1.34)	0.45
轻微出血(黏膜出血、皮下出血)	8	1.3	4	0.6	2.16(0.99~2.76)	0.02
呼吸困难	40	6.2	9	1.4	4.42(2.99~5.76)	0.001
合计	51	7.8	17	2.6	3.00(1.48~3.67)	0.01

(1.3%),呼吸困难 40 例(6.2%);阿司匹林组 17 例(2.6%)发生次要终点事件(风险比 2.02, 95%CI 1.22~3.67),其中严重出血事件 4 例(0.6%),轻微出血 4 例(0.6%),呼吸困难 9 例(1.4%)。替格瑞洛组轻微出血和呼吸困难的发生率高于阿司匹林组。结果见表 3。

3 讨论

急性脑卒中和 TIA 是一种常见的临床急症,通常在患者静息状态下突发起病,呈现头痛、耳鸣、半身不遂并出现吞咽困难、说话不清、恶心多种症状。发生卒中的大多数患者颅内血管存在狭窄或堵塞,并伴随一定程度的血流动力学异常,一旦出现颅内血供障碍和组织的缺血坏死,就会对神经功能产生不可逆的损伤^[5]。与此同时,根据流行病学的调查,短暂性脑缺血和卒中患者发生二次卒中的风险高于普通患者^[2]。本研究也发现,TIA 的 2 周内是患者出现再发性卒中的高风险时期,其中前 2 d 的缺血性卒中事件发生率最高。

TIA 和卒中患者预后的生活质量及并发症的发生率与治疗关系密切,因此寻找安全有效的抗血小板药物对于提高患者预后及预防复发性卒中具有重要的临床意义。阿司匹林作为临床常用的抗血小板药物,其作用机制在于抑制环氧化酶-1 的活性,从而发挥抑制血小板凝集、预防血栓形成的作用^[6],但是对于卒中等需要长期服用抗血小板药物的患者,可能会出现阿司匹林抵抗效应^[7-8],

使得阿司匹林的抗血小板作用不能完全实现；替格瑞洛是一种腺苷二磷酸受体拮抗药，能够特异性地与 P₂Y₁₂ 受体发生结合，拮抗二磷酸腺苷所诱导的血小板聚集^[9-10]，其优势在于无需经肝脏代谢激活即可发挥疗效，胃肠道刺激较小，与血小板受体之间的相互作用具有可逆性，停药后血小板功能恢复迅速^[11]。本研究发现，对于卒中和 TIA 的患者进行替格瑞洛治疗能显著降低卒中后 90 d 内的卒中复发率，虽然安全性评价发现，替格瑞洛在强效抗血小板的同时会一定程度上增加出血的风险，但是危及生命的严重出血事件的发生率并没有显著增加。所以综合评价来看，替格瑞洛对于改善急性脑卒中和 TIA 患者的预后是有益的。

本次试验也存在一定的局限性，首先高风险的卒中患者有限，例如严重的颈动脉和颈内动脉狭窄患者，这是由于随着医疗水平的提高，此类患者大多会选择接受血管介入治疗，所以在患者的选择中会存在一定的偏倚。其次，替格瑞洛治疗组中患者的停药率较高，40 例并发呼吸困难的患者中 6 例症状较为严重，出现明显的胸闷症状后停药并予以对症处理后无相关后遗症，其余患者均为一过性的轻度呼吸困难，停药后无明显的心肺功能影响。这与既往的研究结果相符，经分析主要是由于替格瑞洛通过抑制腺苷转运体 1 升高血浆中腺苷的水平^[12]，促进三磷酸腺苷释放并通过平衡型腺苷转运体 1 通道抑制红细胞对腺苷的再摄取，从而导致了呼吸困难的发生^[13]，这也是临床替格瑞洛治疗的常见不良反应。但是大样本的临床试验证据表明，虽然替格瑞洛在一定程度上增加了呼吸困难的发生率，但绝大部分为一过性或轻-中度呼吸困难，并不会对患者的心肺功能产生确定性影响，因此对于全身状况较好的患者可以常规使用替格瑞洛进行心脑血管事件的预防治疗，但是对于合并如慢性阻塞性肺疾病、哮喘等呼吸系统疾病的患者应进行充分评估后谨慎用药。此外，本研究为单中心研究，样本量有限，因此需要在后续更大样本和更广范围内验证替格瑞洛对于卒中患者的治疗作用及安全性。

综上，本研究临床观察发现，与阿司匹林相比，替格瑞洛能够显著降低卒中和 TIA 患者发病后 90 d 内的卒中复发率，对于改善卒中患者的预后具有积极作用，远期临床疗效优于阿司匹林。

REFERENCES

- [1] NI J D, LI X, LIU M, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack (2014 AHA/ASA Edition) [J]. Chin J Clin Neurosci(中国临床神经科学), 2015, 23(1): 65-73.
- [2] AMARENCO P, LAVALLEE P C, LABREUCHE J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke [J]. N Engl J Med, 2016, 374(16): 1533-1542.
- [3] DAVIS K A, MIYARES M A, DIETRICH E. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after ischemic stroke: A review of the evidence [J]. Am J Health Syst Pharm, 2015, 72(19): 1623-1629. Doi: 10.2146/ajhp140804.
- [4] BONACA M P, BHATT D L, COHEN M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2015, 372(19): 1291-1800.
- [5] 滕金蓉. 脑卒中偏瘫患者的康复护理进展[J]. 护理实践与研究, 2016, 13(8): 26-27.
- [6] LIU W, WANG N. Clinical study on Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with aspirin and atorvastatin in treatment of coronary heart disease with angina pectoris [J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2017, 32(4): 602-607.
- [7] JOHNSTON S C, AMARENCO P, ALBERS G W, et al. Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES) trial: rationale and design [J]. Int J Stroke, 2015, 10(8): 1304-1308. Doi: 10.1111/ijss.12610.
- [8] MA L, GUO R C. Analysis of risk factors and therapeutic strategies for gastrointestinal bleeding following PCI in a patient who was given antiplatelet agents and anticoagulants [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(1): 107-110.
- [9] UDELL J A, BONACA M P, COLLET J P, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials [J]. Eur Heart J, 2016, 37(4): 390-399.
- [10] GUO Z, ZHAO B, SUN Y F, et al. Comparative study on ticagrelor and cilostazol in treatment of thrombosis of coronary heart disease with diabetes after PCI [J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2017, 32(5): 804-807.
- [11] BONACA M P, GOTO S, BHATT D L, et al. Prevention of stroke with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54) [J]. Circulation, 2016, 134(12): 861-871.
- [12] HUO L R, XU Q L, ZHAO Q, et al. Crystal structure study of ticagrelor [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(6): 868-870.
- [13] FANARI Z, MALODIYA A, WEISS S A, et al. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2017, 18(1): 10-15. Doi: 10.1016/j.carrev.2016.07.006.

收稿日期: 2018-05-22

(本文责编: 曹粤锋)