

The Mutual Effect of Clinical Efficacy of Atorvastatin Combined with Ticagrelor for Patients with Acute Coronary Syndrome after Interventional Treatment

Jian Song^{1*}, Meilian Liu², Wangliang Zhu², Lizhu Chen², Li Li², Yuyun Zheng²

¹Graduate School of Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

²The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

Email: 2499818657@qq.com

Received: Aug. 27th, 2015; accepted: Sept. 17th, 2015; published: Sept. 24th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To explore the clinical effects and side effect of atorvastatin combined with ticagrelor for patients with acute coronary syndrome after interventional treatment. **Methods:** 120 cases of hospitalized patients in our Department of Cardiology of 2014 was collected, according to the clinical symptoms and coronary angiography in the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS), the selected patients were randomly divided into the atorvastatin clopidogrel group and atorvastatin for Greg groups, we measured serum uric acid, transaminase, creatine kinase, platelet aggregation rate, lipid levels, etc. of the patients and compared whether there was influence of the clinical curative effect on each other. **Results:** There were significant differences between clopidogrel group and Greg los group in blood platelet aggregation rate ($P < 0.05$), and no significant differences in blood lipid levels ($P > 0.05$). **Conclusions:** Studies have shown competitive inhibition of CYP3A4 between atorvastatin and ticagrelor, resulting in certain influence on the pharmacokinetics, however, their clinical efficacy showed no significant change in the short term when used in combination.

Keywords

Ticagrelor, Atorvastatin, Acute Coronary Syndrome, Drug Interaction

*通讯作者。

阿托伐他汀联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征介入术后患者两种药物临床疗效的相互影响

宋 剑^{1*}, 刘美莲², 朱王亮², 陈丽珠², 李 莉², 郑五云²

¹包头医学院研究生学院, 内蒙古 包头

²包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头

Email: 2499818657@qq.com

收稿日期: 2015年8月27日; 录用日期: 2015年9月17日; 发布日期: 2015年9月24日

摘 要

目的: 探究急性冠脉综合征患者介入术后使用阿托伐他汀与替格瑞洛联用两种药物临床效果及其副作用的相互影响。方法: 收集我院2014年心内科入院患者120例, 经临床症状和冠脉造影诊断为急性冠脉综合征, 将入选患者随机分为阿托伐他汀氯吡格雷组、阿托伐他汀替格瑞洛组, 测定各组患者血清尿酸、转氨酶、肌酸激酶、血小板聚集率、血脂水平等, 比较在临床疗效上是否存在相互影响。结果: 与氯吡格雷组相比, 替格瑞洛组在抗血小板聚集率有统计学意义($P < 0.05$), 两组血脂水平无统计学意义($P < 0.05$)。结论: 尽管研究显示阿托伐他汀、替格瑞洛存在CYP3A4的竞争性抑制, 药动学方面有一定影响, 但短期各自的临床疗效改变不显著。

关键词

替格瑞洛, 阿托伐他汀, 急性冠脉综合征, 药物相互作用

1. 引言

替格瑞洛是一种新型的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 目前主要用于治疗急性冠脉综合征(ACS)患者的抗血小板治疗, 国际多中心临床研究 PLATO 显示, 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[1]-[4]。他汀类药物也称 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 能够显著降低 TC、LDL-C、ApoB, 也能降低 TG 和轻度升高 HDL-C, 此外他汀类还具有抗炎和保护血管内皮的功能, 能明显降低 ACS 病死率及冠状动脉事件发生率, 是目前指南推荐的治疗 ACS 的临床一线用药[5]。在两种药物无严重药物相互作用的情况下, 替格瑞洛经常会与他汀类药物联合应用。替格瑞洛与阿托伐他汀都经 CYP3A4 途径代谢, 两种药物联用可能在肝脏代谢时产生竞争性抑制, 其结果可能影响替格瑞洛的抗血小板作用, 也可能减少阿托伐他汀的代谢而增加其疗效和不良反应。本研究旨在观察阿托伐他汀与替格瑞洛联用后对其相互临床疗效及不良反应的影响。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

收集包头医学院第一附属医院 2014 年心内科入院患者经临床症状、体征、实验室检查、冠状动脉造

影诊断为 ACS 患者, 随机分成替格瑞洛与氯吡格雷两组, 分别为 60 例, 排除血液系统疾病、肝肾功能异常, 有活动性出血或高危出血患者、有颅内出血病史者, 入院前使用过其他抗血小板药的患者等。所有患者在给药前记录年龄体质量、性别、基础疾病、吸烟与否, 并全程记录患者联合用药情况。若患者出现任何药物过敏、呼吸困难、转氨酶升高至超过正值上限 3 倍以上等不良反应即停药退出本研究。

2.2. 方法

两组患者在确诊后给予阿司匹林 100 mg/d, 阿托伐他汀钙 40 mg/d, 美托洛尔 25 mg/d, 替格瑞洛组初始给予 180 mg 负荷剂量, 此后 90 mg bid 维持, 氯吡格雷组给予 300 mg 负荷后给予 75 mg/d 维持, 两组患者都行冠状动脉支架置入术, 术后均给予普通肝素钠 5000 u, 每 12 小时 1 次, 共计 4 天, 记录患者入前、用药 2 周高敏 C 反应蛋白、血脂、血小板聚集率、肝功、肾功以及肌酶水平, 随访患者从入院开始到 3 个月内患者不良反应的发生情况[6], 不良事件发生参照患者终点实验[7]。

2.3. 统计方法

所有数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计处理, 定量资料以均数±标准差表示($\bar{x} \pm s$)、组间比较采用 t 检验, 定性资料采用 χ^2 检验或 fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) 两组患者不良事件发生率比较

随访患者 3 个月, 轻微出血氯吡格雷组较替格瑞洛组发生率较高, 呼吸困难替格瑞洛组较氯吡格雷组发生率高, 但都无统计学意义; 血栓事件、再发心绞痛、卒中、心血管死亡、主要出血等事件两种发生率无差异, 无统计学意义, 见表 1。

2) 治疗前后两组患者低密度脂蛋白(LDL)、尿素、肌酐、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰胺氨基转移酶、肌酸激酶(CK)无统计学差异($P > 0.05$), 但治疗前后两组血小板聚集率/高敏 C 反应蛋白(CRP)水平有统计学差异($P < 0.05$), 见表 2(a)~(d)。

4. 讨论

替格瑞洛作为新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂在各国临床指南推荐中提高到 I 类推荐。其特殊性在于无需经肝脏代谢激活即可直接发挥抗血小板作用, 作用速度较氯吡格雷快, 其次替格瑞洛与 P2Y₁₂ 受体为可逆性结合, 对 ADP 诱导的血小板聚集具有非竞争性抑制作用, 而氯吡格雷与血小板受体结合为不可逆, 出血风险较替格瑞洛大。针对氯吡格雷作用起效较缓慢、作用中效、人群变异多、作用不可逆、出血风险高等局限性[2]-[4], 替格瑞洛可以弥补以上不足。Steiner 等研究证明替格瑞洛可以显著抑制血小板的聚集证明替格瑞洛比较氯吡格雷具有更加迅速和更加强的抗血小板聚集作用[8], 因此本实验结果两组患者血小板聚集率替格瑞洛组较氯吡格雷组低($P = 0.03$), 有统计学差异。

替格瑞洛主要经 CYP3A4 代谢与阿托伐他汀有共同的代谢通道, 理论上讲两种药物联用存在底物水平的竞争, 通过其药动学的相互作用影响药效学。Tend 等[9]研究显示, 因为通过 CYP3A4 代谢, 替格瑞洛可使阿托伐他汀酸的 AUC 和 C_{max} 分别升高 36% 和 23%, 且所有阿托伐他汀酸代谢产物的 AUC 和 C_{max} 亦出现相似升高, 有些患者甚至会增加至 2~3 倍, 而阿托伐他汀对替格瑞洛的血浆浓度无影响。C_{max} 和 F 直接关系到药物的疗效和安全性, 这些药动学上的变化可能会因此进一步影响其临床疗效及不良反应。

在不良反应方面, 替格瑞洛可能引起尿酸增高、出血事件和呼吸困难[6] [10]; 阿托伐他汀常见不良反应为转氨酶和血清肌酸激酶升高。本研究结果显示 2 组间在出血事件、呼吸困难方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 表明阿托伐他汀不影响替格瑞洛的临床疗效, 不增加不良反应, 这应与阿托伐他汀对

Table 1. Comparison of the incidence of adverse events between two groups**表 1.** 两组不良事件发生率比较

不良事件	氯吡格雷组	替格瑞洛组	P 值
主要出血	0	0	*
次要出血	2	2	1.0
轻微出血	6	1	0.114
血栓事件	0	0	*
再发心绞痛	2	1	1.0
心血管死亡	1	1	1.0
呼吸困难	0	1	1.0
卒中	0	0	*

注: *表示未出阳性结果, 无须统计

Table 2. Comparison of the observed values of patients between two groups**表 2.** 两组患者观察值比较

(a)				
组别	LDL/%		血小板聚集率/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(N = 60)	2.9 ± 0.4	2.4 ± 0.5	57.5 ± 4.7	51.2 ± 4.1
B 组(N = 60)	2.7 ± 0.6	2.2 ± 0.3	58.4 ± 5.2	42.4 ± 3.1
P 值	0.64	0.21	0.75	0.03

(b)				
组别	AST/(U/L)		ALT (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(N = 60)	36.4 ± 4.2	42.4 ± 6.2	37.6 ± 4.2	47.2 ± 5.1
B 组(N = 60)	35.7 ± 4.5	39.5 ± 5.3	38.4 ± 3.2	48.4 ± 3.1
P 值	0.47	0.15	0.45	0.19

(c)				
组别	尿酸(μmol/L)		肌酐(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(N = 60)	326.4 ± 84.6	343.3 ± 86.2	68.6 ± 3.2	73.2 ± 4.1
B 组(N = 60)	325.7 ± 82.5	350.5 ± 85.3	65.4 ± 4.1	81.7 ± 3.9
P 值	0.53	0.12	0.37	0.17

(d)				
组别	CK(μmol/L)		CRP (μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(N = 60)	127.4 ± 24.6	142.3 ± 26.2	11.6 ± 4.2	9.2 ± 1.1
B 组(N = 60)	125.7 ± 22.5	137.5 ± 25.3	10.4 ± 3.9	5.7 ± 1.9
P 值	0.44	0.15	0.67	0.03

注: A: 阿托伐他汀氯吡格雷组, B: 阿托伐他汀替格瑞洛组

替格瑞洛的药动学无影响有关; 而替格瑞洛尽管对阿托伐他汀存在药动学上有影响, 但对 40 mg 的阿托伐他汀而言, 这种相互作用并无临床意义, 不影响其治疗作用和不良反应发生率。

本研究局限之处在于观察的样本量较小，随访时间短，且没有比较不同剂量他汀类药物与替格瑞洛联用后临床疗效的差异，更大剂量阿托伐他汀和替格瑞洛是否存在明显的药物相互作用还尚不清楚。但就本次研究结果来看，40 mg 阿托伐他汀联合 90 mg 替格瑞洛 bid 在治疗急性冠脉综合征患者当中，两种药治疗物效果不会相互影响，药物副作用也不会增加。

参考文献 (References)

- [1] Shand, J.A., Menown, I.B. and Storey, R.F. (2011) Ticagrelor: From concept to clinical evaluation. *Biomarkers in Medicine*, **5**, 53-62. <http://dx.doi.org/10.2217/bmm.11.4>
- [2] Abtahian, F., Yonetsu, T., Vergallo, R., Jia, H.B., Kato, K., Tian, J.W., *et al.* (2013) Ticagrelor immediately prior to stenting is associated with smaller residual thrombus in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*, **168**, 3099-3101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.076>
- [3] Steg, P.G., Harrington, R.A., Emanuelsson, H., Katus, H.A., Mahaffey, K.W., Meier, B., *et al.* (2013) Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: An analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*, **128**, 1055-1065.
- [4] Kohli, P., Wallentin, L., Reyes, E., Horrow, J., Husted, S., Angiolillo, D.J., *et al.* (2013) Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO study. *Circulation*, **127**, 673-680.
- [5] Ferri, N., Corsini, A. and Bellosta, S. (2013) Pharmacology of the new P2Y₁₂ receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs*, **73**, 1681-1709. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0126-z>
- [6] 龚世菊, 张志刚, 谭文明 (2015) 辛伐他汀与替格瑞洛联用后对相互临床疗效的影响. *中国医院用药评价与分析*, **6**, 737-739.
- [7] Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., Cannon, C.P., Emanuelsson, H., Held, C., *et al.* (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 1045-1057
- [8] Steiner, S., Moertl, D., Chen, L., Coyle, D. and Wells, G.A. (2012) Network meta-analysis ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients of prasugrel, scheduled for percutaneous coronary interventions. *Thrombosis and Haemostasis*, **108**, 318-327. <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-08-0586>
- [9] Tend, R., Mitchell, P.D. and Butler, K.A. (2013) Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **69**, 177-187.
- [10] Cattaneo, M. and Faioni, E.M. (2012) Why does ticagrelor induce dyspnea. *Thrombosis and Haemostasis*, **108**, 1031-1036. <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-08-0547>