

基于真实世界的替格瑞洛与氯吡格雷药物警戒研究

孟 方^{1*}, 蒙国懿², 毕译允², 吴 凡^{1#}

¹云南省阜外心血管病医院/中国医学科学院阜外医院云南医院/昆明医科大学附属心血管病医院药剂科, 云南 昆明

²云南经济管理学院医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2025年7月9日; 录用日期: 2025年8月1日; 发布日期: 2025年8月12日

摘 要

目的: 对替格瑞洛与氯吡格雷的药物安全性展开比较。方法: 检索中外数据库中研究替格瑞洛与氯吡格雷的随机对照试验, 采用Meta分析法对两种药物引发的不良反应进行研究; 基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS)对替格瑞洛与氯吡格雷的不良事件风险信号进行挖掘和分析。结果: Meta分析共纳入12项RCT, 37,156例患者, 氯吡格雷20,236例, 替格瑞洛16,920例, 两组患者主要出血事件(RR = 1.27, 95%CI: 1.11~1.44, P < 0.05)以及呼吸困难(RR = 1.69, 95%CI: 1.56, 1.82, P < 0.05); 基于FAERS获得氯吡格雷组不良事件报告26,829份, 替格瑞洛不良事件报告16,720份, 氯吡格雷阳性信号430个, 替格瑞洛阳性信号357个。结论: 替格瑞洛在出血及呼吸系统不良事件方面呈现更高的风险特征, 氯吡格雷显示出更广泛的不良事件阳性信号。

关键词

氯吡格雷, 替格瑞洛, 药物不良事件, FDA不良事件报告系统, Meta分析

A Real-World Based Pharmacovigilance Study of Ticagrelor and Clopidogrel

Fang Meng^{1*}, Guoyi Meng², Yiyun Bi², Fan Wu^{1#}

¹Department of Pharmacy, Fuwai Yunnan Hospital/Chinese Academy of Medical Sciences/Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²School of Medicine, Yunnan College of Business Management, Kunming Yunnan

Received: Jul. 9th, 2025; accepted: Aug. 1st, 2025; published: Aug. 12th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孟方, 蒙国懿, 毕译允, 吴凡. 基于真实世界的替格瑞洛与氯吡格雷药物警戒研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 693-704. DOI: 10.12677/acm.2025.1582285

Abstract

Objective: A comparison of the drug safety of clopidogrel versus ticagrelor was initiated. **Methods:** Randomized controlled trials studying ticagrelor versus clopidogrel were retrieved, and meta-analysis was used to study the adverse reactions triggered by the two drugs; the risk signals of adverse events of ticagrelor versus clopidogrel were mined and analyzed based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). **Results:** Meta-analysis included 12 RCTs with 37,156 patients, 20,236 clopidogrel and 16,920 ticagrelor, with major bleeding events (RR = 1.27, 95%CI: 1.11~1.44, $P < 0.05$) and dyspnea (RR = 1.69, 95%CI: 1.56, 1.82, $P < 0.05$) in the two groups; based on the FAERS obtained 26,829 adverse event reports in the clopidogrel group and 16,720 adverse event reports in the ticagrelor group, with 430 positive signals for clopidogrel and 357 positive signals for ticagrelor. **Conclusions:** Ticagrelor presented a higher risk profile for bleeding and respiratory adverse events, and clopidogrel showed a broader positive signal for adverse events.

Keywords

Clopidogrel, Ticagrelor, Adverse Drug Event, FDA Adverse Event Reporting System, Meta-Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

冠心病和脑梗死患者的数量逐年上升，心血管疾病已经成为严重影响人类健康的主要因素。P2Y₁₂类抗血小板聚集药物在预防和治疗心血管疾病中发挥着关键作用，常见的包括噻吩吡啶类氯吡格雷、普拉格雷和非噻吩吡啶类的替格瑞洛。其中普拉格雷在国内没有上市，临床最常使用的是替格瑞洛与氯吡格雷。氯吡格雷特异性调控血小板活化通路，选择性不可逆地抑制血小板 ADP 受体，阻断 P2Y₁₂ 依赖激活的血小板膜糖蛋白复合物，有效减少 ADP 介导的血小板激活和聚集[1]。氯吡格雷常见不良事件包括出血、胃肠道反应、瘀伤和中性粒细胞减少症。替格瑞洛本身具有活性，不经肝脏代谢，不受患者基因型的影响，与 P2Y₁₂ 受体可逆性结合，理论上优化了以往抗血小板药物的部分用药安全缺陷，但替格瑞洛上市后仍报道了较多不良事件，包括胃肠道系统疾病、呼吸系统、胸及纵膈疾病相关出血等。在基于 FAERS 的一项研究中，氯吡格雷的出血信号值高于替格瑞洛[2]。但 Wallentin L [3]等研究结果显示，替格瑞洛组相关大出血发生率更高。目前无明确证据表明替格瑞洛与氯吡格雷的安全性差异，本研究旨在结合 Meta 分析和 FAERS 不良事件数据挖掘综合评价两药安全性，为临床提供更可靠的循证医学证据。

2. 资料与方法

2.1. Meta 文献选取

基于表 1 关键词检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Scopus、Web of Science，检索时间限定为 2004 年 9 月至 2024 年 9 月。

纳入标准：① 替格瑞洛组分配为常规剂量和(或)负荷剂量的替格瑞洛；氯吡格雷组分配为常规剂量和(或)负荷剂量的氯吡格雷；② 研究对象为人的随机对照试验；③ 研究结果包含安全性结局指标如出

血、呼吸困难等。

排除标准：① 非英文文献；② 重复发表文献；③ 样本量少于 30 例；④ 无法提取或转换关键数据的研究。

Table 1. Descriptors and Keywords
表 1. 主题词与自由词

	主题词	自由词
替格瑞洛	Ticagrelor	Brilinta Brilique
氯吡格雷	Clopidogrel	Plavix、Iscover、Clopidogrel Napadisilate Clopidogrel Besylate、Clopidogrel Besilate Clopidogrel Hydrochloride、Clopidogrel Sandoz Clopidogrel-Mepha、Clopidogrel Mepha
随机对照试验	Randomized Controlled Trial	

2.2. 文献筛选及质量评价

独立阅读文献题目与摘要，筛除与研究主题不相关的研究；对初步筛出的文献进行全文阅读，评估是否满足预设的纳入标准。存在争议的文献引入其他作者共同评估，确定最终纳入文献。提取文献中的第一作者、发表时间、随机方式等基础信息，提取文献不良事件结局包括不良事件类型、不良事件例数和纳入研究总数等。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具和漏斗图对纳入的文献质量进行综合评价。

2.3. Meta 统计分析

本研究分析的是二分类变量，采用相对危险度(RR)及其 95%置信区间(CI)估计不良事件发生率。对分析结果进行异质性检验，采用 I^2 评价异质性大小，若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ ，表明各文献数据存在统计学异质性，选取随机效应模型合并分析，若 $P \geq 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$ ，说明研究数据不存在统计学异质性，选择固定效应模型进行合并分析。本研究使用 Review Manager 5.4 合并和分析数据。

3. FAERS 数据挖掘

3.1. 数据来源与筛选

本研究纳入 FAERS 数据库自建立至 2024 年第三季度的全部不良事件报告。以《国际医学用语词典》中的系统疾病器官分类(System organ class, SOC)和首选术语(Preferred term, PT)对不良事件报告内容进行规范映射，完成药品不良事件(Adverse drug event, ADE)国际术语统一化。检索 2014 年第三季度至 2024 年第三季度替格瑞洛和氯吡格雷为首要怀疑药物的不良事件报告，遵循 FDA 官方指南建议的流程剔除重复数据。

3.2. 信号检测和筛选方式

本研究采用比例失衡法中的贝叶斯置信度递进神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)与报告比值比(Reporting odds ratio, ROR)法检测信号。两种数据挖掘算法通过计算公式及检测阈值见表 2，表 3。同时满足 ROR 法和 BCPNN 法阈值要求时判定为有效阳性信号。剔除社会环境、各类损伤、家族遗传性疾病、中毒、产品问题等与药物无关的信号，降低偏倚。使用 R 4.3.2 完成信号计

算，采用 Graphpad Prism9.5.1 绘制图示。

Table 2. 2×2 disproportionality analysis table
表 2. 不成比例分析法四格表

ITEM	TARGETAEs	OTHERAEs	SUMs
TARGETDRUG	a	b	a + b
OTHERDRUGs	c	d	c + d
SUMs	a + c	b + d	a + b + c + d

Table 3. Formulas and thresholds for ROR and BCPNN methods
表 3. ROR 和 BCPNN 法公式与阈值

Algorithms	Equation	Criteria
ROR	$ROR = ad/b/c$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	lower limit of 95%CI > 1, $N \geq 3$
BCPNN	$IC = \log_2 a(a+b+c+d)(a+c)(a+b)$ $95\%CI = E(IC) \pm 2V(IC)^{0.5}$	IC025 > 0

4. 结果

4.1. Meta 分析结果

4.1.1. 文献检索结果

初步检索文献 4209 篇，根据纳排标准初步纳入文献 14 篇。见图 1。对初步纳入的文献进行 Cochrane 偏倚风险评估，文献综合质量较高，偏倚风险低，见图 2。根据漏斗图剔除偏离可信区间的 2 篇文献，最终纳入 12 篇文献，见表 4。其中 11 篇报告了出血事件发生率，6 篇报告了呼吸困难发生率，3 篇报告了不良心血管事件发生率。

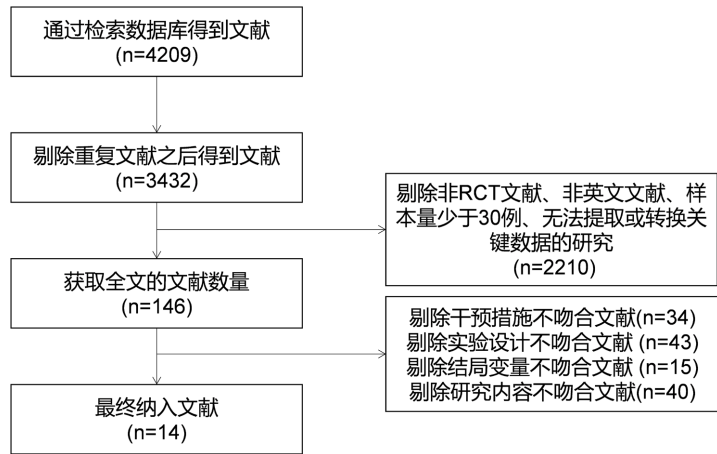


Figure 1. Flowchart of study selection in the Meta-analysis
图 1. Meta 文献筛选流程图

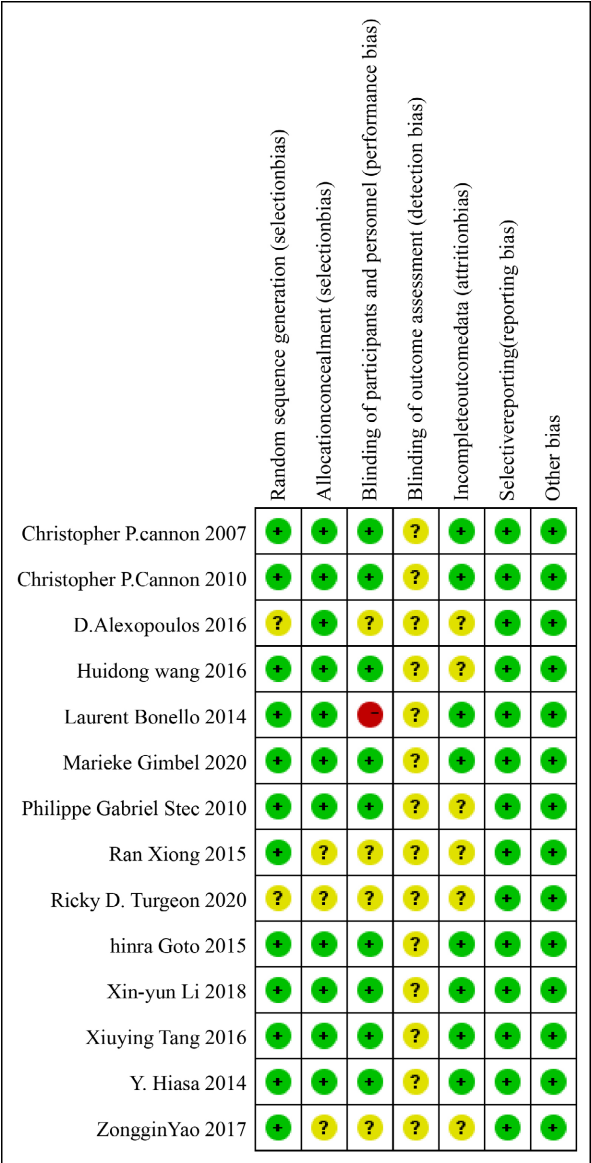


Figure 2. Risk of bias assessment
图 2. 风险评估偏倚评价

Table 4. Basic characteristics of included studies
表 4. 纳入文献基本特征

第一作者及发表年份	国家	临床试验方案	替格瑞洛组			氯吡格雷组			随访时间	结局指标
			样本量(例)	年龄(岁)	干预措施	样本量(例)	年龄(岁)	干预措施		
Christopher P. Cannon 2007 [4]	多国际多中心	RCT	334	63.5 ± 11.8	90 mg	327	62 ± 11.0	75 mg	12 周	①②③④
Christopher P. Cannon 2010 [5]	多国际多中心	RCT	6651	61 (53~69)	90 mg	6585	61 (53~70)	75 mg	6~12 月	①②③
Laurent Bonello 2014 [6]	单中心	RCT	30	62 ± 12	90 mg	30	64 ± 12	75 mg	4 周	①③

续表

Shinya Goto 2015 [7]	多国际多中心	RCT	387	67 ± 12	90 mg	380	66 ± 11	75 mg	6~12 月	①②③④
Huidong Wang 2016 [8]	单中心	RCT	100	79 (76~85)	90 mg	100	80 (74~86)	75 mg	12 月	①②
Y. Hiasa 2014 [9]	多国际多中心	RCT	43	63.5	90 mg	46	64	75 mg	4 周	①②
Philippe Gabriel Steg 2010 [10]	多国际多中心	RCT	3719	59 (52~68)	90 mg	3752	59 (52~68)	75 mg	12 月	①②③④
Xiuying Tang 2016 [11]	单中心	RCT	200	64.36 ± 11.409	90 mg	200	64.18 ± 11.088	75 mg	6 月	①②
Ricky D. Turgeon 2020 [12]	单中心	RCT	4076	60 (53~69)	未提及	7109	62 (54~72)	未提及	12 月	①②③
Xinyun Li 2018 [13]	单中心	RCT	161	59.8 ± 11.2	90 mg	281	62.8 ± 12.9	75 mg	12 月	①②
D. Alexopoulos 2016 [14]	多国际多中心	RCT	717	60.1 ± 11.4	90 mg	959	65.3 ± 12.5	75 mg	12 月	①②
Marieke Gimbel 2020 [15]	多国际多中心	RCT	502	77 (73~82)	90 mg	500	77 (73~81)	75 mg	12 月	①②

① 全部不良事件；② 全部出血不良事件；③ 呼吸困难；④ 其他不良事件(头痛、胸痛、恶心等)。

4.1.2. 全部不良事件

12 篇文献纳入 37156 例患者药物相关不良事件，各研究间存在异质性($P = 0.0003$, $I^2 = 63\%$)，采用随机效应模型进行分析。结果(图 3)显示，替格瑞洛组患者全部不良事件发生率高于氯吡格雷组，差异有统计学意义($RR = 1.31$, $95\%CI = 1.21 \sim 1.42$, $P < 0.05$)。

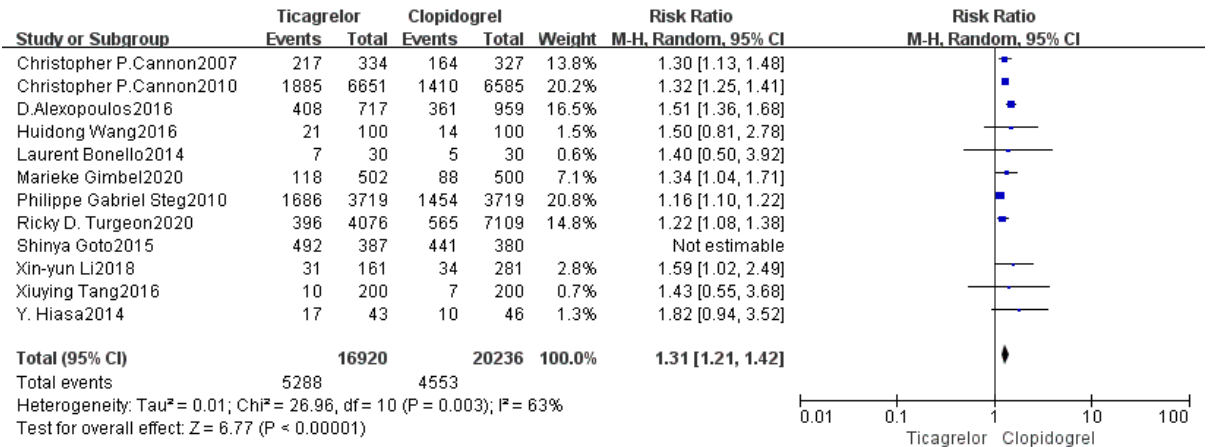


Figure 3. Forest plot of Meta-analysis for overall adverse event incidence comparison

图 3. 全部不良事件发生率比较的 Meta 分析森林图

4.1.3. 出血事件

11 篇文献报告了出血事件，涉及 5674 例患者。各研究间存在异质性($P \leq 0.00001$, $I^2 = 78\%$)，采用随机效应模型进行分析。结果(图 4)显示，替格瑞洛组患者出血事件发生率略高于氯吡格雷组，差异有统计

学意义(RR = 1.27, 95%CI = 1.11~1.44, P < 0.05)。

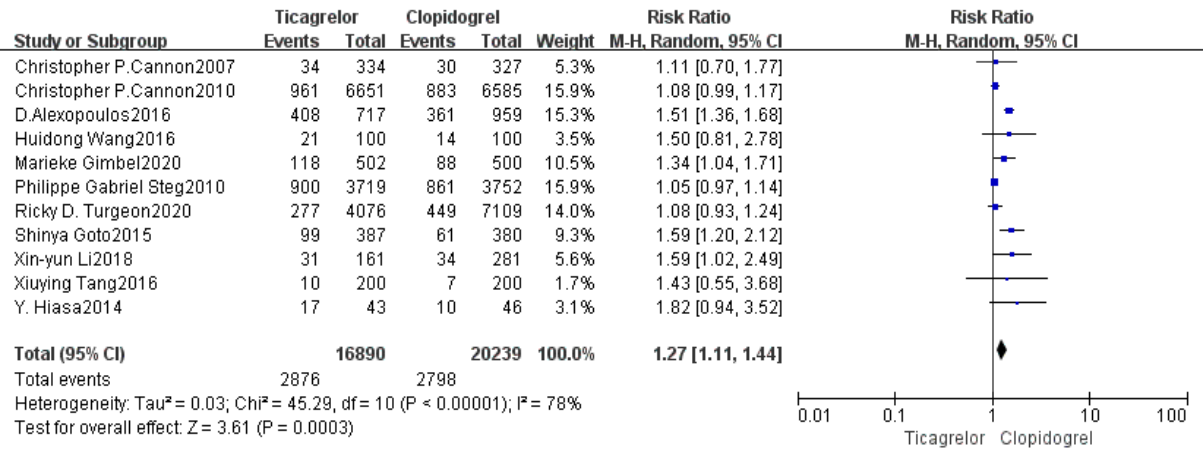


Figure 4. Forest plot of Meta-analysis comparing bleeding event incidence between the two groups
图 4. 两组患者出血事件发生率比较的 Meta 分析森林图

4.1.4. 呼吸困难

6 篇文献报告了呼吸困难, 涉及 2585 例患者。各研究间无异质性(P = 0.74, I² = 0%), 采用固定效应模型进行分析。结果(图 5)显示, 替格瑞洛组患者呼吸困难事件发生率高于氯吡格雷组, 差异有统计学意义(RR = 1.69, 95%CI: 1.56, 1.82, P < 0.05)。

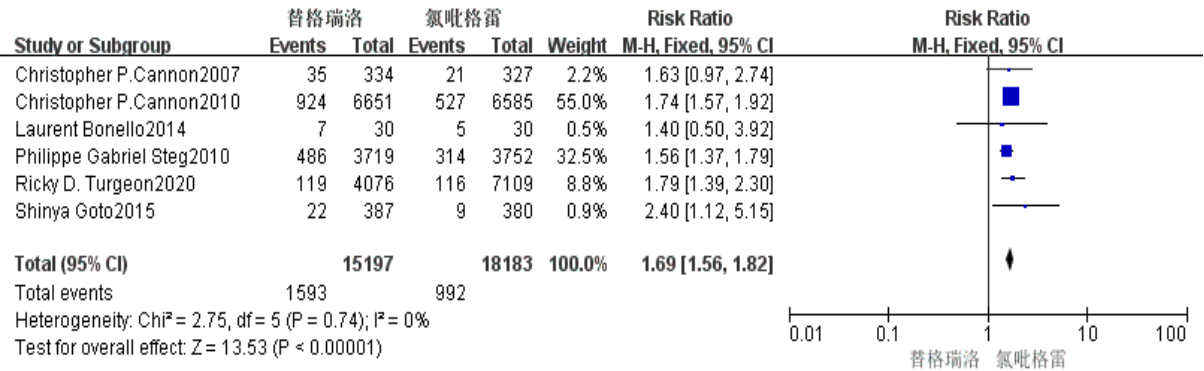


Figure 5. Forest plot of Meta-analysis comparing dyspnea incidence between treatment groups
图 5. 两组患者呼吸困难事件发生率比较的 Meta 分析森林图

4.2. FAERS 数据挖掘结果

4.2.1. ADE 报告的基本特征

2014 年第三季度至 2024 年第三季度, FAERS 数据库收录氯吡格雷组 ADE 报告 26,829 份, 替格瑞洛组 ADE 报告 16,720 份。上报国家以美国为主。报告中男性患者比例显著多于女性患者, ≥100 kg 的患者报道比例较高, 严重 ADE 类型以住院治疗为主。见图 6。

4.2.2. ADE 报告时间

氯吡格雷 ADE 报告数量在 2019 年最多, 报道 3923 例。替格瑞洛 ADE 报告数量在 2016 年最多, 报

道 3853 例。见图 7。

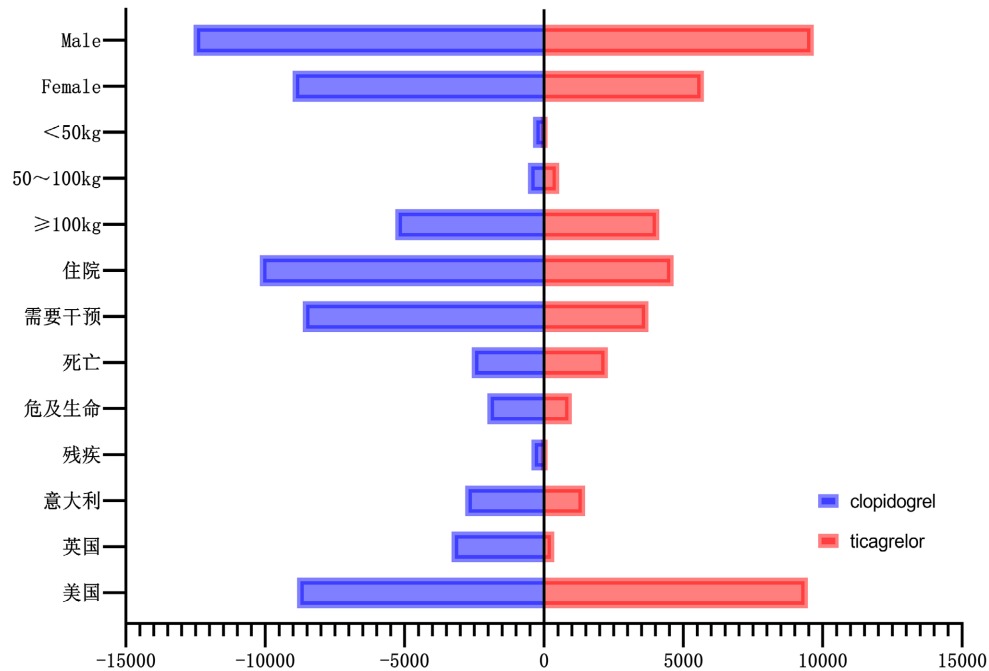


Figure 6. Baseline characteristics of adverse drug event reports between treatment groups
图 6. 两组药物不良事件报告基本特征

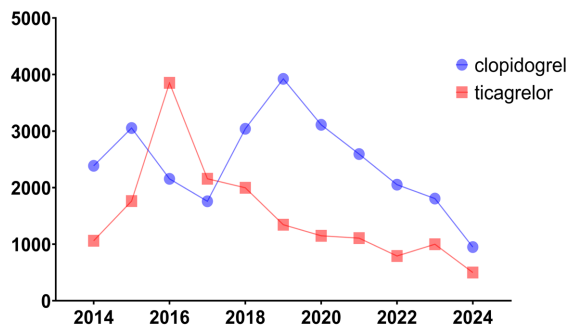


Figure 7. Annual distribution of Adverse Drug Event (ADE) reports for two drug categories
图 7. 两类药物的 ADE 报告年度分布

4.2.3. PT 信号检测结果

根据信号检测标准，在 FAERS 数据库中挖掘到氯吡格雷阳性信号 430 个，替格瑞洛阳性信号 347 个，氯吡格雷不良事件报告数量明显高于替格瑞洛。PT 报告数前 30 位的阳性信号如表 5。氯吡格雷与替格瑞洛的阳性 PT 信号有部分相似，但报告数、信号强度与排名存在差异。氯吡格雷的胃肠道出血是报告数最多的阳性信号 ($n = 3108$)，信号强度最大的是血栓性血小板减少性紫癜 [$ROR = 85.41$, 95%CI (75.04~97.21)]，其中苍白和单侧轻瘫等未录入药物说明书；替格瑞洛的呼吸困难是报告数最多的阳性信号 ($n = 2449$)，信号强度最大的是血管支架闭塞 [$ROR = 528.32$, 95%CI (426.15~654.99)]，其中贫血、黑便等未录入药物说明书。

Table 5. Top 30 positive PT signals by drug group report frequency
表 5. 两组药物报告数排名前 30 位阳性 PT 信号

氯吡格雷				替格瑞洛			
PT	例次	ROR (95%CI)	IC (IC-2SD)	PT	例次	ROR (95%CI)	IC (IC-2SD)
胃肠出血	3108	28.1 (27.09~29.16)	4.68 (3.02)	呼吸困难	2449	6.54 (6.28~6.82)	2.63 (0.96)
贫血	1977	8.15 (7.79~8.53)	2.98 (1.31)	心肌梗死	1114	12.18 (11.47~12.93)	3.55 (1.89)
药物相互作用	1487	7.38 (7.01~7.78)	2.84 (1.18)	胸痛	721	6.4 (5.94~6.89)	2.65 (0.98)
出血	1175	8.49 (8.01~9)	3.05 (1.38)	血管支架血栓形成*	580	447.36 (405.01~494.13)	8.22 (6.56)
大脑出血	1153	25.4 (23.93~26.96)	4.58 (2.91)	出血	490	6.89 (6.3~7.54)	2.76 (1.1)
便血	1013	13.34 (12.53~14.21)	3.68 (2.02)	胸部不适	469	6.9 (6.3~7.56)	2.76 (1.1)
黑便	1008	37.61 (35.26~40.12)	5.11 (3.44)	鼻衄	420	7.83 (7.11~8.62)	2.95 (1.28)
直肠出血	777	14.06 (13.09~15.11)	3.76 (2.1)	贫血*	419	3.32 (3.01~3.65)	1.72 (0.05)
脑血管意外	768	3.87 (3.61~4.16)	1.93 (0.27)	胃肠出血	334	5.5 (4.94~6.13)	2.44 (0.78)
鼻衄	711	3.87 (3.61~4.16)	2.73 (1.06)	急性心肌梗死	295	16.2 (14.43~18.18)	3.99 (2.32)
呕血	642	20.98 (19.38~22.71)	4.32 (2.65)	心绞痛	238	14.15 (12.45~16.09)	3.8 (2.13)
血红蛋白降低	606	4.59 (4.24~4.98)	2.18 (0.51)	大脑出血	237	9.8 (8.62~11.14)	3.27 (1.61)
血尿症	606	13.22 (12.19~14.34)	3.68 (2.01)	不稳定型心绞痛	192	57.46 (49.65~66.5)	5.75 (4.09)
血肿	542	16.17 (14.84~17.62)	3.96 (2.3)	心脏停搏	188	3.91 (3.38~4.51)	1.96 (0.29)
硬膜下血肿	526	27.73 (25.39~30.28)	4.7 (3.04)	器械中血栓形成*	176	120.08 (102.6~140.54)	6.73 (5.06)
溃疡出血	489	65.54 (59.61~72.06)	5.84 (4.17)	冠状动脉闭塞	174	25.38 (21.82~29.51)	4.62 (2.96)
上消化道出血	488	19.6 (17.9~21.46)	4.23 (2.56)	黑便*	169	11.57 (9.94~13.47)	3.51 (1.85)
血栓形成	372	3.48 (3.14~3.85)	1.79 (0.12)	颅内出血	149	14 (11.91~16.47)	3.78 (2.12)
急性心肌梗死	371	10.35 (9.33~11.47)	3.34 (1.67)	心动过缓	147	4.19 (3.56~4.92)	2.06 (0.39)
血管支架血栓形成*	357	116.76 (103.96~131.14)	6.54 (4.88)	血压降低	138	3.21 (2.71~3.79)	1.68 (0.01)
咯血	329	8.83 (7.92~9.85)	3.11 (1.45)	血管支架闭塞*	131	528.32 (426.15~654.99)	8.39 (6.72)
颅内出血	300	14.52 (12.94~16.29)	3.81 (2.15)	劳力性呼吸困难	128	4.66 (3.92~5.55)	2.21 (0.55)
苍白*	290	8.23 (7.32~9.24)	3.01 (1.35)	直肠出血	124	4.29 (3.6~5.12)	2.09 (0.43)
短暂性脑缺血发作	288	7.75 (6.9~8.71)	2.93 (1.26)	血尿症	107	4.48 (3.7~5.42)	2.16 (0.49)
心绞痛	277	8.35 (7.41~9.41)	3.04 (1.37)	急性冠脉综合征	106	20.25 (16.7~24.56)	4.31 (2.64)
血栓性血小板减少性紫癜	272	85.41 (75.04~97.21)	6.17 (4.51)	胃溃疡	104	8.68 (7.16~10.53)	3.1 (1.44)
蛛网膜下腔出血	239	17.49 (15.37~19.91)	4.07 (2.41)	粪便变色	100	6.97 (5.72~8.49)	2.79 (1.12)
单侧轻瘫*	229	11.09 (9.73~12.64)	3.44 (1.77)	冠状动脉疾病	100	6.42 (5.27~7.82)	2.67 (1.01)
出血性休克	209	19.04 (16.58~21.87)	4.19 (2.53)	横纹肌溶解	92	3.97 (3.23~4.87)	1.98 (0.31)
缺血性卒中	208	8.34 (7.27~9.57)	3.03 (1.37)	呕血	87	5.37 (4.35~6.63)	2.42 (0.75)

注：“*”标识为说明书中未提及的 PT 信号。

5. 讨论

本次 FAERS 数据挖掘结果提示, 替格瑞洛检出 64 个不同部位的出血信号, 氯吡格雷有 111 个不同部位的出血信号, 出血是两种药物最显著的不良事件。相关研究提示, 替格瑞洛组轻微出血(BARC 分级 = 1)事件发生率高于氯吡格雷组(17.4% vs. 8.5%, $P = 0.009$) [13]。TREAT 研究的长期随访结果显示替格瑞洛显著增加关于 BARC 1 级($HR = 2.06$, $P < 0.01$)和 2 级($HR = 1.91$, $P < 0.01$)的出血风险[10]。本研究中的 Meta 分析结果也提示, 替格瑞洛的出血风险略高于氯吡格雷。替格瑞洛作为可逆性 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 该药物无需肝代谢激活便可以快速起效及持续强效的血小板抑制作用, 该特性在显著降低心血管缺血事件发生率的同时, 可能对微循环的止血功能产生较强影响[11]。

既往研究观察到替格瑞洛存在呼吸困难的不良事件, 替格瑞洛诱发呼吸困难不良事件的发生率达 12.5%~44.3% [16]。本次研究结果也提示相较氯吡格雷, 替格瑞洛明显诱发呼吸困难相关的不良事件, 接受替格瑞洛治疗的患者组出现呼吸困难的风险比接受氯吡格雷治疗的患者高 69%。研究显示男性、年龄、贫血、吸烟、出血事件为替格瑞洛相关呼吸困难发生的独立危险因素, 呼吸困难也是影响患者依从性和过早停药的原因之一[17]。有研究认为急性冠脉综合征患者服用替格瑞洛后, 血浆腺苷浓度升高, 从而导致腺苷介导的呼吸困难。郑丽等[18]认为 P2Y₁₂ 受体在神经元细胞上也有分布, 因此游离替格瑞洛可能直接抑制神经元上的 P2Y₁₂ 受体, 从而阻断其通过负耦合方式与环腺苷酸的结合, 增加 cAMP 浓度, 增强信号传导而导致呼吸困难。据临床观察, 替格瑞洛诱发的呼吸困难多为轻微至中等程度的呼吸不适, 大多数患者可在症状出现后约 1 个月时间内建立耐受或症状消失, 约有 0.9% 患者因持续性呼吸功能障碍需被迫停药[19]。

药物相互作用是临床药物治疗中的核心问题, 直接影响治疗过程中的安全性。在本次 FAERS 研究中, 两个药物均挖掘出关于药物相互作用的阳性信号, 且氯吡格雷的药物相互作用报道数量多于替格瑞洛(1487 vs. 28), 信号强度更强[ROR = 7.38, 95%CI (7.01~7.78)] vs. [ROR = 3.2, 95%CI (2.21~4.64)]。分析某院的门诊用药情况[20]显示氯吡格雷临床联合用药中常见的药物有他汀类(瑞舒伐他汀钙片、阿托伐他汀钙片), 血管紧张素受体阻滞剂(替米沙坦氢氯噻嗪胶囊、阿利沙坦酯片)等, 氯吡格雷在与抗凝药或抗血小板药物联用时可能使出血风险增加。替格瑞洛相较于氯吡格雷相互作用不良事件少, 但也存在着不能忽视的隐藏风险信号。相关研究表明, 环孢菌素作为 CYP3A 家族同工酶 4 (CYP3A4)强抑制剂与主要经 CYP3A4 酶代谢的替格瑞洛联合用药时, 能够显著升高替格瑞洛的血药浓度, 导致出血风险增加[21]。对于替格瑞洛与他汀类药物联用需特别关注, 有部分肾功能异常的高风险患者会因他汀类药物初次用药剂量不当, 而面临替格瑞洛增强他汀类血药浓度升高风险, 致使引发横纹肌溶解[22]。基于两种药物的代谢途径, 氯吡格雷不推荐联合使用强效或中度 CYP2C19 抑制剂, 替格瑞洛不推荐联合使用 CYP3A 强效抑制剂。

本次研究也存在一定局限性: (1) 受试人群的基线特征中年龄和合并疾病情况存在异质性未进行规范统一, 为获得更全面的患者信息可开展通过与试验研究者联系获得文献原始数据, 进行个体病例数据 (Individual patient data, IPD)或统一基线报告标准的分析; (2) FAERS 作为一个自发性报告系统疾病, 存在潜在的报告遗漏、未报告、信息缺失以及报告数据质量不一等问题, 以上因素可能导致数据出现倚偏; (3) 本研究采用比例失衡法识别潜在的统计学关联信号, 但该关联仅揭示数据层面的规律性趋势, 无法直接证明因果关系, 仍需谨慎考虑其他潜在因素, 并进行进一步的临床研究。

综上所述, 本文对氯吡格雷与替格瑞洛在真实世界研究中的安全性进行了探索分析, 结果提示两药物均可诱发全身各系统的出血不良事件, 均与其他药物存在相互作用。Meta 分析结果提示替格瑞洛在出血及呼吸系统不良事件方面呈现更高的风险特征, 氯吡格雷数据挖掘结果提示其不良事件的阳性信号多

于替格瑞洛, 值得临床关注和重视。

基金项目

1、由云南省教育厅 2024 年度科学研究基金项目(编号: 2024J0263)支持; 2、由云南省临床医学研究专项——以心血管病创新诊疗器械为核心的诊疗技术应用及能力提升研究项目(项目编号: 202405AJ310003)支持; 3、由国家心血管病临床医学研究中心——云南省省级分中心支持。

参考文献

- [1] Li, L., Du, T. and Hu, Y. (2020) The Effect of Population Aging on Healthcare Expenditure from a Healthcare Demand Perspective among Different Age Groups: Evidence from Beijing City in the People's Republic of China. *Risk Management and Healthcare Policy*, **13**, 1403-1412. <https://doi.org/10.2147/rmhp.s271289>
- [2] 阮一, 张妮, 郑晓媛. 基于 FAERS 的替格瑞洛及氯吡格雷相关出血事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2023, 32(4): 102-106.
- [3] Wallentin, L., James, S., Storey, R.F., Armstrong, M., Barratt, B.J., Horrow, J., *et al.* (2010) Effect of *CYP2C19* and *ABCB1* Single Nucleotide Polymorphisms on Outcomes of Treatment with Ticagrelor versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes: A Genetic Substudy of the PLATO Trial. *The Lancet*, **376**, 1320-1328. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61274-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61274-3)
- [4] Cannon, C.P., Husted, S., Harrington, R.A., Scirica, B.M., Emanuelsson, H., Peters, G., *et al.* (2007) 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. *Journal of the American College of Cardiology*, **50**, 1844-1851. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.053>
- [5] Cannon, C.P., Harrington, R.A., James, S., Ardissino, D., Becker, R.C., Emanuelsson, H., *et al.* (2010) Comparison of Ticagrelor with Clopidogrel in Patients with a Planned Invasive Strategy for Acute Coronary Syndromes (PLATO): A Randomised Double-Blind Study. *The Lancet*, **375**, 283-293. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62191-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62191-7)
- [6] Bonello, L., Laine, M., Kipson, N., Mancini, J., Helal, O., Fromonot, J., *et al.* (2014) Ticagrelor Increases Adenosine Plasma Concentration in Patients with an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 872-877. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.067>
- [7] Goto, S., Huang, C., Park, S., Emanuelsson, H. and Kimura, T. (2015) Ticagrelor vs. Clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese Patients with Acute Coronary Syndrome—Randomized, Double-Blind, Phase III PHILO Study—. *Circulation Journal*, **79**, 2452-2460. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-0112>
- [8] Wang, H. and Wang, X. (2016) Efficacy and Safety Outcomes of Ticagrelor Compared with Clopidogrel in Chinese Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **12**, 1101-1105. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s108965>
- [9] Hiasa, Y., Teng, R. and Emanuelsson, H. (2014) Pharmacodynamics, Pharmacokinetics and Safety of Ticagrelor in Asian Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, **29**, 324-333. <https://doi.org/10.1007/s12928-014-0277-1>
- [10] Steg, P.G., James, S., Harrington, R.A., Ardissino, D., Becker, R.C., Cannon, C.P., *et al.* (2010) Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, **122**, 2131-2141. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.927582>
- [11] Tang, X., Li, R., Jing, Q., Wang, Q., Liu, P., Zhang, P., *et al.* (2016) Assessment of Ticagrelor versus Clopidogrel Treatment in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **68**, 115-120. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000390>
- [12] Turgeon, R.D., Koshman, S.L., Youngson, E., Har, B., Wilton, S.B., James, M.T., *et al.* (2020) Association of Ticagrelor vs Clopidogrel with Major Adverse Coronary Events in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Internal Medicine*, **180**, 420-428. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.6447>
- [13] Li, X., Su, G., Wang, G., Hu, H. and Fan, C. (2018) Switching from Ticagrelor to Clopidogrel in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Successful Percutaneous Coronary Intervention in Real-World China: Occurrences, Reasons, and Long-Term Clinical Outcomes. *Clinical Cardiology*, **41**, 1446-1454. <https://doi.org/10.1002/clc.23074>
- [14] Alexopoulos, D., Xanthopoulou, I., Deftereos, S., Hamilos, M., Sitafidis, G., Kanakakis, I., *et al.* (2016) Contemporary Antiplatelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: 1-Year

- Outcomes from the Greek Antiplatelet (GRAPE) Registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **14**, 1146-1154. <https://doi.org/10.1111/jth.13316>
- [15] Gimbel, M., Qaderdan, K., Willemsen, L., Hermanides, R., Bergmeijer, T., de Vrey, E., *et al.* (2020) Clopidogrel versus Ticagrelor or Prasugrel in Patients Aged 70 Years or Older with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (Popular AGE): The Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **395**, 1374-1381. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30325-1)
- [16] 高小敏, 胡彬, 刘杜霞, 等. 国内氯吡格雷与替格瑞洛在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征术后安全性的 Meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(15): 1159-1166.
- [17] Wittfeldt, A., Emanuelsson, H., Brandrup-Wognsen, G., van Giezen, J.J.J., Jonasson, J., Nylander, S., *et al.* (2013) Ticagrelor Enhances Adenosine-Induced Coronary Vasodilatory Responses in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, 723-727. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.032>
- [18] 郑丽, 张亚同, 刘德平. 替格瑞洛对腺苷的影响及临床意义[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(3): 227-230.
- [19] Storey, R.F., Becker, R.C., Harrington, R.A., Husted, S., James, S.K., Cools, F., *et al.* (2011) Characterization of Dyspnoea in PLATO Study Patients Treated with Ticagrelor or Clopidogrel and Its Association with Clinical Outcomes. *European Heart Journal*, **32**, 2945-2953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr231>
- [20] 邹音, 张桂芬, 王建. 某院含氯吡格雷门诊处方联合用药及其潜在药物相互作用分析[J]. 抗感染药学, 2021, 18(7): 941-948.
- [21] 赵立超, 袁晋青. 血小板 P2Y₁₂ 受体抑制剂转换治疗研究进展[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(10): 1134-1136.
- [22] 孙彬, 高宇, 王雪, 等. 瑞舒伐他汀与替格瑞洛相互作用导致横纹肌溶解的安全性研究[J]. 当代医学, 2022, 28(8): 86-89.