

抗血小板药物临床个体化给药中存在的问题及其研究进展

孔令提^{1*}, 刘冬², 宋春丽¹, 邢蓉^{1#}(1.蚌埠医学院第一附属医院药剂科, 安徽蚌埠 233004; 2.重庆市南川区人民医院药剂科, 重庆 408400)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2878-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.48

摘要 目的:了解抗血小板药物临床个体化给药中存在的问题及其研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,从药物相互作用、基因多态性和血小板功能监测方面对抗血小板药物在临床个体化给药中存在的问题进行归纳和总结。结果:药物相互作用和基因多态性均导致抗血小板药物疗效差异,且血小板功能监测对临床的获益尚不能证实。结论:掌握影响抗血小板药物疗效的因素,有助于抗血小板药物的个体化给药,以最大程度地减少抗血小板效应不足导致的血栓性事件或抗血小板效应过度导致的出血性事件。

关键词 抗血小板药物;个体化给药;相互作用;基因多态性;血小板功能监测

动脉粥样硬化斑块破裂是激活血小板形成血栓,导致心绞痛、心肌梗死、死亡等心血管事件的始动因素^[1]。血小板在斑块破裂后血栓形成过程起着关键作用,抗血小板药物已是冠心病治疗中有充分循证证据的二级预防用药^[2]。目前,抗血小板药物主要包括血栓素A₂抑制剂(阿司匹林)、二磷酸腺苷P2Y₁₂受体拮抗药(氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛)、血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗药(依替巴肽、阿昔单抗、替罗非班、拉米非班等),其中,常用的是阿司匹林和氯吡格雷^[3]。

临床发现,约4%~30%的患者在服用阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药物后未能从中获益,易发生复发心肌梗死、支架内血栓和死亡等缺血事件,此现象称为阿司匹林抵抗或氯吡格雷抵抗。此外,还有部分患者由于药物效应过强导致出血性事件增加。Michos ED等^[4]的研究表明,临床因素、遗传因素、药物相互作用是引起上述现象产生的主要原因。本文拟从抗血小板药物在临床个体化给药过程中药物相互作用、基因多态性和血小板功能监测方面存在的问题作一综述。

1 药物相互作用

临床上,与抗血小板药物存在相互作用的常见药物为质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI)和他汀类药物^[5-6]。此外,抗血小板药物与钙拮抗药、华法林及非甾体类抗炎药等也存在一定的相互作用。

1.1 PPI类药物

抗血小板药物是一柄“双刃剑”,如阿司匹林既可通过抑制环氧化酶达到抑制血小板活化和血栓形成的目的,又会损伤消化道黏膜,从而导致溃疡形成和出血;其他抗血小板药物,如氯吡格雷会加重消化道损伤,二者联用时损伤加重。因此,根据2012更新版《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》,可对易发生消化道损伤的高危人群预防性使用PPI类药物^[7]。

氯吡格雷是前体药物,其口服后经肝药酶[细胞色素P₄₅₀酶(CYP)2C19、CYP3A4]代谢为活性代谢产物后,才能与血小板

膜P2Y₁₂受体结合,起到抑制血小板活性的作用^[8]。某些PPI类药物也经CYP2C19代谢,二者联用时可能抑制CYP2C19活性,使氯吡格雷活性代谢产物的血浆浓度减低,导致其血小板抑制效果降低^[9]。

关于PPI与氯吡格雷联用是否存在相互作用仍存在争议,美国食品与药物管理局(FDA)、欧盟相继警示氯吡格雷不能与奥美拉唑及埃索美拉唑联合应用,但不包括其他PPI类药物。Juurlink DN等^[10]通过一项大规模病例对照研究发现,氯吡格雷联用奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等PPI较单用氯吡格雷会显著增加心脏病的复发率,增加患者再梗危险,但泮托拉唑无此副作用。对此也有不一致的临床证据,如Hsiao FY等^[11]在一项回顾性队列研究中发现,接受联用PPI的组别与单用氯吡格雷组的再次入院率和主要不良心血管事件的发生率无显著性差异。进一步研究提示,奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑和兰索拉唑等不同PPI之间也无显著性差别,表明PPI和氯吡格雷联用是安全的。

1.2 他汀类药物

他汀类药物可以调节血脂、改善内皮功能、影响血小板功能、抑制炎症、抑制血管平滑肌细胞增殖等,可以大幅度降低心血管事件的发生,并显著改善急性冠状动脉综合征的预后^[12],临床上常与氯吡格雷联合应用。

普伐他汀为水溶性他汀类药物,主要通过非依赖CYP酶系的途径进行代谢;除普伐他汀外的他汀类药物均是肝脏酶CYP酶系的底物,如阿托伐他汀、辛伐他汀等,主要通过CYP3A4代谢^[6]。因此,从药动学理论上来说,经CYP酶系代谢的他汀类药物与氯吡格雷在药动学方面存在潜在的竞争关系,可能会影响氯吡格雷在体内转化为活性代谢产物的过程^[13]。

关于他汀类药物与氯吡格雷相互作用的临床证据尚不一致,Saw J等^[14]通过一项纳入15 603名患者的CHARISMA试验,发现同时服用经CYP3A4代谢的他汀(阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀)或不经CYP3A4代谢的他汀(普伐他汀、氟伐他汀),相对于单用氯吡格雷组,包括心肌梗死、卒中或心血管源性死亡的主要终点事件的发生率均无显著性差异。Heintjes EM等^[15]通过一项大型回顾性观察性研究发现,瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀4种他汀发生心血管疾病的

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0552-3086236。E-mail:konglingti@163.com

通信作者:主任药师,教授,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药理学和药动学。电话:0552-3086235。E-mail:byfyxing@163.com

风险分别为0.75%、1.03%、1.15%和1.72%，将辛伐他汀、普伐他汀和阿托伐他汀3种他汀类型分为一组，瑞舒伐他汀组风险发生率降低了28%，表明与氯吡格雷联合应用时，选择瑞舒伐他汀是较好的选择。

2 基因多态性

近年来人类基因组的研究显示，基因多态性是导致患者对药物反应多样性的重要原因。与氯吡格雷代谢相关的酶CYP3A4/5、CYP2C19、CYP1A2和CYP2B6等，其活性在人群散布中呈明显的遗传多态性，其多态性直接影响患者对氯吡格雷的吸收和代谢，并与患者的临床预后密切相关^[16]。目前，对氯吡格雷的基因多态性研究多集中在CYP2C19基因型，已知氯吡格雷的4种代谢表型为：(1)超快代谢型，携带CYP2C19等位基因*17的杂合子*1/*17或纯合子*17/*17；(2)快速代谢型，携带CYP2C19等位基因*1的纯合子，可表现为CYP2C19*1/*1；(3)中间代谢型，携带1个CYP2C19功能缺失等位基因和1个野生型基因的杂合子，可表现为CYP2C19*1/*2或*1/*3；(4)慢代谢型，携带2个突变的功能缺失型等位基因，可表现为突变纯合子CYP2C19*2/*2或*3/*3，也可能表现为突变杂合子CYP2C19*2/*3^[17]。

Xie HG^[18]的研究显示，汉族人群中为氯吡格雷慢代谢型者约为14%。谢婧等^[19]的分析显示，常规剂量(75 mg/d)应用氯吡格雷时，超快代谢基因型者比非携带者发生心血管血栓性事件的相对风险率降低了18%，出血性事件增加了20%，而慢代谢型者则存在高血栓风险。我国已有较多的医院开展了针对氯吡格雷的基因多态性监测，针对基因类型采用不同的抗血小板治疗方案，极大程度上减少了不良心血管事件和出血事件的发生^[20-21]。目前，尚缺乏足够的临床试验来帮助确定该人群的适合剂量及给药方案，我国抗血小板治疗专家达成共识，暂未对CYP2C19基因型检测进行常规推荐^[22]。

3 血小板功能监测

目前，心血管疾病治疗中常用的几类药物均有相应的指标可对药物的疗效做出相应评价。如，抗高血压药物的血压监测，他汀类药物的血脂监测，抗心律失常药物的心律、心率监测，抗凝药物的凝血功能监测等，这些监测可对药物的疗效做出准确评价，以便及时调整治疗方案，有效地防止治疗过度和治疗不足。作为治疗风险最大、治疗窗最窄的抗血小板药物的治疗方案多基于临床试验，没有公认的常规监测手段以针对患者进行用药方案的及时调整^[23]。

目前，常用的血小板功能监测方法有光学比浊法、VerifyNow仪分析法、血栓弹力图和血管扩张刺激磷酸化法等^[24-25]，上述方法分别存在操作耗时长、价格昂贵、体内环境差异大和难以实现大样本量监测等缺点。通过上述监测方法均可以证实抗血小板药物反应多样性的存在，且多种方法诊断的抗血小板药物低反应，如阿司匹林、氯吡格雷等，与动脉粥样硬化性疾病的血栓性不良反应相关，但通过血小板功能监

测调整治疗方案的临床获益尚不能有效证实。

Siller-Matula JM等^[26]进行的前瞻性MADONNA研究，将798例经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)患者分为血小板功能监测组和未监测组，对于监测组中有高血小板反应性患者，增加氯吡格雷剂量或换用普拉格雷直至血小板功能达标。1个月随访发现，监测组的支架内血栓发生率明显低于未监测组(0.2% vs. 1.9%)，多变量Cox回归分析显示，未监测组发生支架内血栓的风险是监测组的7.9倍，且两组在心脏性死亡和大出血的发生率无显著差异。研究表明，该个体化抗血小板治疗在不增加出血风险的基础上改善了疗效，但该试验非随机、非盲法，存在一定的局限性。Montalescot G等^[27]进行了一项ARCTIC研究，将2440例PCI患者随机分为两组，一组接受血小板功能监测，并在此基础上调整药物剂量，另一组未进行血小板功能监测，仅给予传统剂量。结果显示，1年内监测组和未监测组出现终点事件的发生率分别为8.6%和7.9%，两组支架内血栓和紧急血运重建的发生率分别为4.4%和4.5%，两组中心肌梗死、卒中或缺血终点事件发生率无明显差异，表明根据血小板功能监测调整治疗的策略并不能改善患者的临床结局。

4 结语

目前，为应对阿司匹林和氯吡格雷存在的个体化疗效差异，已有多种新药上市或正处于研发阶段，如普拉格雷、替格瑞洛。普拉格雷主要经由酯酶代谢，而替格瑞洛为活性药物，吸收后无须代谢可直接发挥P2Y₁₂受体抑制作用，且两者与氯吡格雷相比均具有更强的抗血小板作用，最大程度地避免了药物相互作用和基因多态性对抗血小板效应的影响^[28]。

关于血小板功能监测尚无公认的金标准，根据血小板功能监测调整治疗方案的临床试验尚不能明确证实有显著的临床获益，导致血小板功能监测受到质疑，相关指南并未常规推荐进行血小板功能监测^[22,29]。因此，与临床疗效相关度良好的新型血小板功能监测方法尚待进一步开发研究。

综上所述，个体化给药是未来临床用药的发展方向，理想状态下的抗血小板药物个体化给药方案设计，应该首先根据基因多态性监测结果选择合适的药物及对初始剂量进行设计，然后结合患者临床合并用药情况，从药物相互作用等方面考虑再次进行方案调整，最后在长期抗血小板治疗中，采用合理的小血小板功能监测方法对其进行评价，才能最大程度地减少抗血小板效应不足导致的血栓性事件或抗血小板效应过度导致的出血性事件。

参考文献

- [1] 谭宁,何谊婷.抗血小板药物的相互作用[J].心血管病学进展,2012,33(4):442.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心血管病专业委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.冠心病康复与二级预防中国专家共识[J].中华心血管病

- 杂志,2013,41(4):267.
- [3] 杨宏艳,王晓良.抗血小板药物研究进展[J].中国药学杂志,2012,47(4):250.
- [4] Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, *et al*. Aspirin and clopidogrel resistance[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(4): 518.
- [5] 卢长林,李忠佑,杨跃进.临床应用口服抗血小板药物与质子泵抑制剂的思考[J].中国心血管杂志,2013,18(6): 412.
- [6] 王燕慧,张灏.他汀类药物与氯吡格雷相互作用争议的现状[J].国际心血管病杂志,2011,38(2):104.
- [7] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组.抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识:2012年更新版[J].中华内科杂志,2013,53(2):264.
- [8] Petersen KU. Relevance of metabolic activation pathways: the example of clopidogrel and prasugrel[J]. *Arzneimittelforschung*, 2009, 59(5): 213.
- [9] 蒋蔚茹,钟良.氯吡格雷与质子泵抑制剂的相互作用[J].上海医药,2013,34(21):16.
- [10] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, *et al*. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. *CMAJ*, 2009, 180(7): 713.
- [11] Hsiao FY, Mullins CD, Wen YW, *et al*. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20(10): 1 043.
- [12] Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, *et al*. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(1): 1.
- [13] 张子龙,韩雅玲.氯吡格雷与他汀类药物的相互作用研究进展[J].辽宁医学院学报,2009,30(4):376.
- [14] Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, *et al*. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 291.
- [15] Heintjes EM, Penning-van Beest FJ, Johansson S, *et al*. Comparison of incidences of cardiovascular events among new users of different statins: a retrospective observational cohort study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(11): 2 621.
- [16] 张蓝宁,卢才义,尹彤.氯吡格雷药物基因组学及个体化治疗研究进展与展望[J].中华老年多器官疾病杂志, 2013,12(12):944.
- [17] 韩运峰,冯艳萍,张树林.氯吡格雷抵抗的药物基因组学研究进展[J].中国分子心脏病学杂志,2010,10(4):249.
- [18] Xie HG. Genetic variations of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in the Chinese population[J]. *Life Sci*, 2000, 66(14): 175.
- [19] 谢婧,杨莉萍,刘瑶,等. CYP2C19*17 基因对氯吡格雷临床疗效影响的 Meta 分析[J].中国药房,2012, 23(28): 2 618.
- [20] Xie X, Ma YT, Yang YN, *et al*. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3 736.
- [21] 刘俊,朱艳虹,栾家杰,等.基因型检测在氯吡格雷个体化抗血小板治疗中的应用价值[J].中国药房,2014, 25(12): 1 097.
- [22] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.抗血小板治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(3):183.
- [23] 吕树铮,许锋.血小板功能监测之我见[J].首都医科大学学报,2012,33(4):451.
- [24] 王小东,张代富.血小板功能及抗血小板药物疗效检测的研究进展[J].同济大学学报:医学版,2011,32(4):120.
- [25] 王婧,袁晋青.血小板功能检测指导下个体化抗血小板治疗的研究进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2013, 12(7): 5 507.
- [26] Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, *et al*. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 2 018.
- [27] Montalescot G, Rangé G, Silvain J, *et al*. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: A landmark analysis of the ARCTIC study[J]. *Circulation*, 2014, 129(21): 2 136.
- [28] 张晓星,闫丽荣,王冬雪,等.冠心病介入治疗患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效的相关性研究 [J].中国新药杂志,2014,23(1):67.
- [29] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): e78.

(收稿日期:2014-09-04 修回日期:2014-12-11)

(编辑:陶婷婷)