

氯吡格雷的不良反应及其防治研究进展[△]

张庆翔*,刘剑刚#,史大卓(中国中医科学院西苑医院心血管病中心,北京 100091)

中图分类号 R973^{·2} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)16-1526-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.28

摘要 目的:提高临床对氯吡格雷不良反应的重视,加强其不良反应防治。方法:检索国内、外相关文献,综述氯吡格雷较常见的不良反应及其防治措施。结果与结论:氯吡格雷在血液系统、消化系统不良反应较多,严重时可危及患者生命。临床医师和患者应重视其不良反应,加强治疗时的安全性监测,合理选择联合用药,并选择替代治疗药物。同时,应积极研究新型抗血小板药物。

关键词 氯吡格雷;不良反应;防治;研究进展

氯吡格雷(Clopidogrel)是一种新型噻吩吡啶类衍生物,其本身是无活性的前体药物,经肝脏细胞色素P₄₅₀酶系氧化成有活性的代谢产物后与血小板表面腺苷酸环化酶偶联的二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)受体结合,而发挥不可逆地抑制血小板聚集的作用^[1]。目前,氯吡格雷已广泛应用于冠心病、缺血性脑卒中中的一级和二级预防,大量的循证医学证据显示了其抗血小板作用对血栓性疾病的益处^[2],尤其是在急性冠脉综合征发生和进展过程中发挥着重要的作用^[3]。与此同时,临床也报道了氯吡格雷在血液系统、皮肤及附件、消化系统等方面的不良反应^[4],这些不良反应使得氯吡格雷在临床的使用受到限制。本文拟就氯吡格雷引起的不良反应及其防治措施进行综述,以为临床用药提供参考。

1 氯吡格雷常见的不良反应

1.1 血液系统

文献报道,氯吡格雷所致不良反应,血液系统发生最多(占52.38%),包括中性粒细胞减少症、血栓性血小板减少性紫癜、自身免疫性血小板减少症、获得性血友病等^[5]。这些罕见的不良反应大部分是临床报道和上市后(IV期临床试验)调研中发现的。

1.1.1 中性粒细胞减少症 该不良反应的发生率大约在0.04%~0.10%之间。CAPRIE Steering Committee^[6]报道的26例中性粒细胞减少症中,有10例是因服用氯吡格雷引起的。多数患者在用药3~7 d发现,白细胞计数由用药前大于 $5.0 \times 10^9/L$ 下降至 $2.5 \times 10^9/L \sim 2.9 \times 10^9/L$,且均在停药2周后白细胞计数自行恢复至 $4.0 \times 10^9/L$ 以上。该不良反应发生率虽然较低,但如使用氯吡格雷的患者出现发烧、咽喉痛或其他感染征象,应立即监测白细胞计数,以评估患者使用该药的潜在风险。

1.1.2 血栓性血小板减少性紫癜(Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 氯吡格雷相关不良反应的报道和研究中,TTP较多。Bennett CL等^[7]报道,TTP的发生率约是1/15 000,

通常发生在开始服用氯吡格雷3~14 d时,临床表现包括血小板减少、微血管病性溶血性贫血以及红细胞比容的降低等。其最可能的原因是氯吡格雷的代谢产物作用于拮抗金属蛋白酶的自身抗体,降解了血管性假血友病因子而最终导致蛋白水解,使大量多聚体和血小板结合,形成微血栓。

1.1.3 自身免疫性血小板减少症 这是使用氯吡格雷发生的一种极其罕见的不良反应,目前仅报道5例^[8],可能同其他自身免疫性血液系统疾病有关。

1.1.4 获得性血友病 目前,仅1例与氯吡格雷相关的获得性血友病的报道^[9],发生在服用氯吡格雷2~3个月后,实验室检查唯一异常的是活化部分凝血活酶时间(APTT)延长和因子VIII含量降低,临床表现为较重的挫伤和软组织出血,相关的出血可能很严重甚至危及生命。通常情况下,这种病是自发的,与其自身免疫系统紊乱、肿瘤、皮肤病或妊娠有关。女性可能是一种危险因素。

1.2 皮肤及附件

服用氯吡格雷期间,无论是初始还是长期服用,都有引起皮肤不良反应的报道。Khambekar SK等^[10]报道1例植入2枚药物涂层支架的冠心病患者,在接受氯吡格雷治疗后3周,出现两只手掌发痒,紧接着发生全身荨麻疹和下嘴唇水肿。Gowda RM等^[11]报道,1例58岁女性患者,在接受冠脉造影前,口服300 mg负荷剂量的氯吡格雷约20 min后,诉身体发痒,并出现皮疹、皮肤发红,随即发展成水疱,遍布面部和背部,停用氯吡格雷并应用抗组胺药苯海拉明后,症状和体征逐渐消失。

1.3 消化系统

1.3.1 胃肠道出血 氯吡格雷本身并不直接引起消化道损伤,但它可能通过抗血小板作用延迟溃疡愈合时间甚至引发出血。一项随机双盲对照试验^[12]提示,单独应用氯吡格雷替代阿司匹林治疗,以减少胃肠道出血不是一个安全的策略;要减少高危患者复发性溃疡出血,最好将阿司匹林与质子泵抑制剂(PPIs)联合使用。

1.3.2 肝功能损害 Goyal RK等^[13]报道了1例冠心病患者服用氯吡格雷致肝功能受损的案例,并总结了13例氯吡格雷引起肝功能损害的病例报道。其中,男性6例,女性7例,年龄在50~89岁之间,平均年龄(70.4±12.3)岁,服用氯吡格雷3 d~6个月期间发现肝功能相关指标升高,其中9例患者属于混合

△ 基金项目:科技部国际科技合作项目(No.2010DFA31690);“重大新药创制”科技重大专项课题(No.2009ZX09502-031)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合心血管内科。E-mail: zhangqingxiang1a@163.com

通信作者:副研究员。研究方向:心血管疾病的中西医结合临床和基础。电话:010-62835630。E-mail: liujiangang2002@sina.com

型的肝细胞性和胆汁阻塞性肝损伤,3名以肝细胞性损伤为主,1名患者有系统性炎症反应(皮疹、白细胞减少、心动过速和肝损伤),而大部分患者的肝功能在停药1周~6个月后恢复正常。

1.4 其他

包括鼻出血在内的出血并发症,也是患者接受支架植入后停止应用氯吡格雷抗血小板治疗的主要原因^[14]。据临床报道^[4],氯吡格雷亦可导致双下肢水肿、关节疼痛、口腔溃疡、眼结膜出血等不良反应。常佩芬等^[15]报道了氯吡格雷致多次过敏1例,而且该患者的再次过敏是在安全服用氯吡格雷1年后再次服用时出现的。诸多不良反应报道提示医师和患者应该加强对氯吡格雷不良反应的关注。

2 氯吡格雷不良反应的防治措施

2.1 定期监测血常规,早期发现并及时予以相应的治疗

定期监测血常规变化,特别是在开始治疗后2~3个月内严密监测,一旦发现血细胞计数异常,患者出现乏力、发热或白细胞下降等异常情况,应及时停药并积极治疗,必要时进行骨髓穿刺检查。如诊断为中性粒细胞减少,应立即停药,停药之后仍需定期监测血细胞计数至正常为止;如有持续性的中性粒细胞减少,应用重组人粒细胞集落刺激因子予以治疗。如诊断为获得性血友病,临床表现主要是较重的挫伤和软组织出血,治疗以类固醇为首选,如果存在类固醇使用禁忌,硫唑嘌呤可作为替代治疗药物。自身免疫性血小板减少症在停用氯吡格雷后会逐渐痊愈,对严重者可以用甲泼尼龙治疗,当发生出血并且血小板数量减少到不足50 000/L时,应该考虑输注血小板成分^[6]。

2.2 联合用药

为减少胃肠道出血风险,目前较一致的指导建议是联合应用PPIs,但至今尚无随机对照试验支持这一建议^[12]。系统评价和Meta分析^[16]以及COGENT试验等证实,奥美拉唑的胃肠道保护作用可以明显减少胃肠道出血风险^[17]。美国食品与药品管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)曾建议,对于有较高胃肠道出血风险的患者应该接受PPIs的治疗,但并不是所有抗血小板治疗患者都需常规服用奥美拉唑。研究^[18]报道,PPIs会影响氯吡格雷抗血小板作用,使心血管不良事件发生而再次入院的危险性增加。根据现有的研究,2009年FDA和EMA更新了其指导用药建议,不推荐氯吡格雷与某些PPIs类药物联合应用^[9]。其中,泮托拉唑可能是一个比奥美拉唑更合适与氯吡格雷联用的药物,因Fontes-Carvalho R等^[20]研究发现泮托拉唑不与氯吡格雷产生相互作用而降低其抗血小板的作用。

2.3 替代治疗

考虑到抗血小板药物的重要性,当患者使用氯吡格雷可能发生严重不良反应时,可选择其他抗血小板药物来替代治疗,如西洛他唑、坎格雷洛、普拉格雷、替卡格雷等^[21]。服用双联抗血小板药物治疗的高危心血管疾病患者(包括介入术后患者)可以进行内镜检查,心血管科和胃肠科相互合作,以决定何时对患者停用抗血小板治疗。

3 展望

氯吡格雷抗血小板作用疗效确切,但其不良反应一定程度上限制了其在临床的应用,加强治疗时的安全性监测、合理选择联合用药以减少药物间相互作用带来的药效降低以及替

代治疗可有效防范不良反应的发生。同时,积极探索新型抗血小板药物也很重要。目前,血小板和胶原相互作用已经开始成为研发新型抗血小板药物的靶点^[21]。期待适应不同类型人群、适用于个体化治疗的新型抗血小板药物能够尽早出现,以更好地服务于临床。

参考文献

- [1] Savi P, Pereilio JM, Uzabiaga MF, *et al.* Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2000,84(5):891.
- [2] 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[J].中华内科杂志,2009,48(7):607.
- [3] 赵助飞,王飞.氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的临床疗效及其对血小板P选择素和C反应蛋白的影响[J].中国药房,2011,22(36):3411.
- [4] 胡爱虹,李小明.33例氯吡格雷致不良反应文献分析[J].海峡药学,2011,23(5):260.
- [5] Balamuthusamy S, Arora R. Hematologic adverse effects of clopidogrel[J]. *Am J Ther*, 2007,14(1):106.
- [6] CAPRIE Steering Committee.A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996,348(9038):1329.
- [7] Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel[J]. *N Engl J Med*, 2000,342(24):1773.
- [8] Elmi F, Peacock T, Schiavone J. Isolated profound thrombocytopenia associated with clopidogrel[J]. *J Invasive Cardiol*, 2000,12(10):532.
- [9] Haj M, Dasani H, Kundu S, *et al.* Acquired haemophilia may be associated with clopidogrel[J]. *BMJ*, 2004,329(7461):323.
- [10] Khambekar SK, Kovac J, Gershlick AH. Clopidogrel induced urticarial rash in a patient with left main stem percutaneous coronary intervention: management issues[J]. *Heart*, 2004,90(3):e14.
- [11] Gowda RM, Misra D, Khan IA. Hypersensitivity skin rash: an adverse drug reaction to clopidogrel loading dose [J]. *Int J Cardiol*, 2004,95(2/3):333.
- [12] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, *et al.* ACCF/ACC/AHA2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. *Circulation*, 2008,118(18):1894.
- [13] Goyal RK, Srivastava D, Lessnau KD. Clopidogrel-induced hepatocellular injury and cholestatic jaundice in an elderly patient: case report and review of the literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2009,29(5):608.
- [14] Jura-Szoltys E, Chudek J. Epistaxis as the reason for premature discontinuation of clopidogrel after percutaneous coronary angioplasty with stent implantation[J]. *Kardiologia Pol*, 2011,69(8):817.

抗心绞痛药物的药物基因组学研究进展

张燕青*,陈锦珊*(解放军第175医院/厦门大学附属东南医院,福建漳州 363000)

中图分类号 R972;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)16-1528-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.29

摘要 目的:为抗心绞痛药物的临床应用和个体化给药提供参考。方法:查阅2000年以来的国内、外相关文献,对硝酸酯类药物、 β 受体阻滞药、钙拮抗药和抗血小板药物4类常用抗心绞痛药物的药物基因组学研究现状进行分析、总结和归纳。结果:线粒体醛脱氢酶ALDH2*2变异与硝酸甘油的疗效显著相关; β_2 肾上腺受体基因多态性对 β 受体阻滞药疗效也有显著影响;血小板环氧化酶COX-1 C50T突变、COX-2 G765C突变、二磷酸腺苷ADP受体P2Y1基因C893T和A1622G突变与阿司匹林抗血小板疗效相关;P-糖蛋白MDR1 C3435T和CYP3A4 S10+G>A、CYP2C19*2变异与氯吡格雷的疗效有关。结论:从基因的角度可部分解释抗心绞痛药物疗效和不良反应的个体间差异,有望为基因导向的个体化治疗提供更有意义的指导。

关键词 抗心绞痛药物;药物基因组学;基因多态性;研究进展

心绞痛是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的一个重要临床症状。若心绞痛持续发作,得不到及时缓解则可能发展为急性心肌梗死,严重危及患者的生命,所以应采取有效措施及时缓解心绞痛或预防心绞痛的发生。心绞痛的发生一般认为是由于心肌需氧与供氧之间平衡失调造成的,而药物是预防与治疗心绞痛的重要手段。目前,临床常用的防治心绞痛的药物主要有硝酸酯类药物、 β 受体阻滞药、钙拮抗药和抗血小板药物等。研究发现,抗心绞痛药物的临床疗效和不良反应存在个体差异,影响因素主要包括患者健康状况、用药依从性、合并用药和遗传因素等,其中遗传因素起着极其重要的作用。本文拟简要综述临床常用抗心绞痛药物的药物基因组学研究进展,以为抗心绞痛药物的临床应用和个体化给药提供参考。

1 硝酸酯类药物

硝酸酯类药物通过直接松弛血管平滑肌,使周围血管舒张,外周阻力减少,回心血量减少,心肌负荷减轻,从而缓解心绞痛;此外,还能扩张冠状血管,增加心肌供氧量。其中,硝酸甘油为首选药。舌下含服硝酸甘油是治疗心绞痛的常规治疗方法,一般在用药后5~10 min内症状缓解。硝酸甘油是一种前体药物,需经过体内一系列过程转化为具有生物活性的一

氧化氮(NO)而发挥作用。研究^[1]发现,线粒体醛脱氢酶(ALDH2)催化硝酸甘油转化为亚硝酸盐是生成NO的必要环节。因此,ALDH2酶活性可能与硝酸甘油的疗效密切相关。研究^[2-3]发现,ALDH2基因第12个外显子存在碱基A被G替换的单核苷酸突变(Glu504 Lys),这一突变使得ALDH2酶活性显著降低,Glu504蛋白对硝酸甘油的催化活性大约是Lys蛋白的10倍。对应的临床研究^[4]发现,舌下含服硝酸甘油的ALDH2*2(Glu504 Lys)基因携带者对硝酸甘油反应较ALDH2*1/*1个体显著降低。张鹤^[5]进行ALDH2基因多态性与硝酸甘油疗效相关性研究时,发现ALDH2*1患者硝酸甘油有效率显著高于ALDH2*2患者,其机制可能与ALDH2酶活性有关。而赵吉^[6]的研究发现,ALDH2*2变异与稳定型心绞痛患者急性发作时单独舌下含服硝酸甘油有效率无关。上述研究结果不一致,可能与各研究纳入病例数较少有关。另外,硝酸甘油体内的生物转化过程及机制尚未完全阐明,除了ALDH2,可能还存在其他酶类,而环境因素也起着重要作用。

2 β 受体阻滞药

β 受体阻滞药通过阻断拟交感胺类对 β 受体的刺激作用,减慢心率,降低血压,降低心肌收缩力和氧耗量,从而减少心绞痛的发作。 β 受体阻滞药用于临床已有40余年,是许多心血

[15] 常佩芬,郭远林,李建军.氯吡格雷多次过敏1例[J].临床心血管病杂志,2010,26(10):796.

[16] Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, et al. Effect of proton inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010,8(12):2 624.

[17] Siller-Matula JM, Delle-Karth G. Addition of omeprazole to dual antiplatelet therapy with clopidogrel plus aspirin lowers the risk of upper gastrointestinal bleeding[J]. *Evid Based Med*, 2011,16(5):144.

[18] 唐栩,毕绮丽,范柳媚.PCI术后患者联合使用质子泵抑

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0596-2975694。E-mail:yanqing0108@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:0596-2925193。E-mail:cjs1223@sohu.com

制剂对氯吡格雷疗效的影响[J].中国药房,2010,21(32):3 029.

[19] EMEA. *Public Statement Interaction Between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors*[EB/OL]. [2009-11-17]. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>.

[20] Fontes-Carvalho Ricardo, Albuquerque A, Araujo C. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011,23(5):396.

[21] Ji X, Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2011(4):44.

(收稿日期:2012-09-09 修回日期:2013-02-25)