

影响氯吡格雷疗效的因素及其对策研究[△]

刘启明^{1*}, 张志^{2#}, 廖华², 李州³ (1.武汉市武钢总医院药械中心, 武汉 430080; 2.黄石市中心医院药剂科, 湖北黄石 435000; 3.山东大学齐鲁医院药剂科, 济南 250012)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1915-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.31

摘要 目的:为提高氯吡格雷的疗效,减少心血管不良事件的发生提供参考。方法:参考国内外关于氯吡格雷的疗效研究的相关文献资料,进行汇总分析。结果:氯吡格雷是前体药物,需要体内CYP2C19和CYP3A酶的活化,这两种酶在患者体内存在差异,从而会影响氯吡格雷的疗效;患者的联合用药所引起的药物之间的相互作用,也会影响氯吡格雷的疗效;患者自身的性别、疾病、体质量等都会影响氯吡格雷的疗效。结论:克服氯吡格雷疗效的差异,可通过慎重选择联用的药物、适当增加氯吡格雷的剂量,联合使用抗血小板药、选用新型的血小板P2Y₁₂受体拮抗药等措施来实现。

关键词 氯吡格雷;疗效差异;对策;联合用药;剂量;抗血小板药

氯吡格雷是使用最频繁的心血管类药物之一,对于急性冠状动脉综合征(ACS)、经皮冠状动脉介入(PCI)手术后的治疗起着重要作用。然而,患者对于氯吡格雷的反应有很大差异。部分患者服用氯吡格雷后,药物的抗血小板作用降低或无抗血小板作用,仍发生动脉血栓事件的现象,称为氯吡格雷抵抗。笔者通过总结可能引起氯吡格雷抵抗的各种因素,进而提出合理用药的对策,旨在为提高氯吡格雷的疗效,减少心血管不良事件的发生提供参考。

1 导致氯吡格雷疗效差异的影响因素

1.1 氯吡格雷的体内代谢

氯吡格雷是一个前体药物,它需要两步活化过程才能形成活化形式。首先在肠道内经三磷酸腺苷(ATP)结合盒亚家族B成员1(ABCB1)转运体吸收入血,然后在肝脏细胞色素P₄₅₀同工酶系(主要是CYP2C19和CYP3A)的作用下转化为一种活性代谢物,不可逆地拮抗二磷酸腺苷(ADP)受体,抑制纤维蛋白原受体参与的血小板聚集^[1-2]。因此,任何一个能改变这个过程的因素都可能降低活性代谢物的血药浓度,从而降低其抗血小板聚集的效果。氯吡格雷体内活化过程见图1。

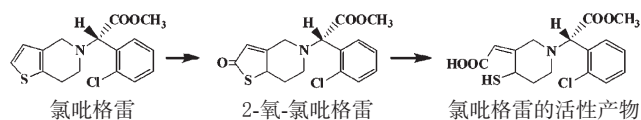


图1 氯吡格雷体内活化过程

1.2 基因多态性对氯吡格雷疗效的影响

CYP2C19的2位等位基因载体可以影响氯吡格雷的作用^[3]。在对2 208例服用氯吡格雷的心肌梗死患者的研究中发现,携带任意2个CPY2C19功能缺失型等位基因(*2、*3、*4或*5)的患者,一年内发生死亡和血管事件的风险较没有该基因的患者高1.98倍;携带2个ABCB1突变型等位基因(3454TT)的患者1年内发生死亡和血管事件的风险较野生型等位基因

(3435CC)携带者显著增高1.72倍^[4]。而在一个包括10 153例患者的Meta分析中,并没有显示ABCB1的C3435T多态性与服用氯吡格雷的患者发生支架血栓、流血或再发缺血风险之间的相关性;C3435T中TT纯合子与短期的再发缺血事件的相关性是存在的,但是需要更多的研究证明^[5]。

1.3 药物因素对氯吡格雷疗效的影响

1.3.1 质子泵抑制剂对氯吡格雷疗效的影响 氯吡格雷有导致胃黏膜损害的副作用,服用氯吡格雷时多需合并使用质子泵抑制剂。质子泵抑制剂是苯并咪唑衍生物,具有亲脂性,容易穿透细胞壁,其分子结构中含有吡啶环而呈碱性,在壁细胞中对分泌小管的酸性环境具有亲和性。它通过与胃壁细胞上的H⁺-K⁺-ATP酶上的半胱氨酸的巯基结合,形成共价二硫化物,从而抑制酶的活性。多数质子泵抑制剂能竞争性抑制CYP2C19和CYP3A4^[6-8]。除泮托拉唑外,临床上使用的奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等质子泵抑制剂均可抑制CYP2C19,而氯吡格雷需要CYP2C19活化,所以质子泵抑制剂会影响氯吡格雷的活化,降低其疗效。

1.3.2 他汀类药物对氯吡格雷疗效的影响 他汀类药物具有多效性,在冠心病的一级和二级预防中效果肯定。临床上常以他汀类药物与氯吡格雷同时使用治疗ACS,并辅助介入治疗。该类药除普伐他汀外,均需经CYP3A4酶转化为亲水性的代谢产物而经肾脏清除。由于氯吡格雷需要CYP3A活化,因此从理论上说这两类药物在药动学方面存在潜在的竞争关系,可能影响各自的疗效。临床研究也显示,他汀类药物(普伐他汀除外)可影响氯吡格雷的疗效^[9]。

1.3.3 钙离子拮抗药对氯吡格雷疗效的影响 钙离子拮抗药依据化学结构主要分为两大类:二氢吡啶类和非二氢吡啶类。其被广泛用于冠心病心绞痛及高血压的治疗,在PCI术后患者中,氯吡格雷与钙离子拮抗药联用非常普遍。所有的钙离子拮抗药都是通过CYP3A4途径活化的,而氯吡格雷的活化也需要此酶,因此两者联用理论上可能会因共同代谢途径而降低氯吡格雷活性代谢产物的形成,进而降低其抗血小板作用。Gremmel T等^[10]利用透光率集合度测定试验测试了162

△基金项目:山东省科技厅医学基金项目(No.sdkj2013051056)

*主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:610483071@qq.com

#通信作者:副主任医师。研究方向:临床神经内科学。电话:

027-86212358。E-mail:51121009@qq.com

例冠心病患者的血小板功能,结果证明了上述理论。高燕等^[11]对1 021例服用氯吡格雷的老年冠心病患者的研究发现,患者联用氯吡格雷及钙离子拮抗药治疗,不增加全因死亡及缺血性心脑血管事件发生率,不同代谢途径钙离子拮抗药之间病死率无显著差异。并且,非二氢吡啶类钙离子拮抗药与氯吡格雷联用比二氢吡啶类钙离子拮抗药与氯吡格雷联用致缺血性心脑血管终点事件的风险更高。

1.4 其他因素对氯吡格雷疗效的影响

Price MJ等^[12]利用VerifyNow P2Y12(R)分析仪对377例冠状动脉疾病患者服用氯吡格雷维持量治疗的高残留血小板反应(High Residual Platelet Reactivity, HRPR)进行评价。结果发现,女性或合并糖尿病的患者HRPR高,而吸烟的患者HRPR低。这与细胞色素P₄₅₀的活性受到影响有关。Sibbing D等^[13]研究了402例接受冠脉支架置入的患者,发现高体质量指数患者应用氯吡格雷后其抗血小板作用会受到影响。

2 克服氯吡格雷疗效差异的可能对策

2.1 选择性联合用药

临床上,服用氯吡格雷的患者大多数需要同时联合其他药物治疗。虽然大多数药物之间的相互作用关系还没有完全明确,但对于心脑血管疾病患者,应当尽量使用已知与氯吡格雷没有相互作用的药物,如雷尼替丁、法莫替丁等。

2.2 增加氯吡格雷的剂量

可用增加氯吡格雷剂量的方法来解决氯吡格雷抵抗的问题。方法一:首次负荷剂量由300 mg增加到600 mg;方法二:维持量由75 mg增加到150 mg。

临床研究结果显示,第一种方法疗效肯定。Gurbel PA等^[14]的临床试验显示,提高首次负荷剂量能够显著地减少氯吡格雷的抵抗。600 mg首次负荷剂量可以更快、更强、更持久地产生抑制血小板的功能。Patti G等^[15]进行的255例患者的小型随机试验证明,在PCI术前(4~8 h),600 mg的首次负荷剂量比300 mg剂量能更有效地抑制血小板功能。术后30 d内,600 mg组的病死率、心肌梗死率、靶血管重建率都大幅度下降。

对于第二种方法的临床研究结果并不一致。Ari H等^[16]选取了192例择期进行PCI治疗的氯吡格雷抵抗患者,发现与常规剂量治疗(75 mg/d)比较,高剂量氯吡格雷(150 mg/d)能更有效地防止主要心脑血管不良事件的发生,而且不增加出血风险。205例需要择期进行PCI治疗患者分别服用国产或进口的氯吡格雷,结果显示,适当增加氯吡格雷的剂量能更有效地抑制血小板活性,提高ADP诱导的血小板抑制率和加速血小板抑制,减少手术后1年心脑血管不良事件的发生,且不增加出血的倾向^[17]。

而在包含2 214例患者的随机、双盲、阳性对照试验中,Price MJ等^[18]比较了6个月高剂量氯吡格雷组与常规剂量组的疗效。结果,两组患者在心血管死亡、心肌梗死和支架血栓的发生率方面,差异无统计学意义[HR=1.01, 95% CI(0.58, 1.76), P=0.97]。

2.3 联合使用抗血小板药

2.3.1 阿司匹林与氯吡格雷联用 Ainetdinova DKH等^[19]对44例没有ST段抬高的急性冠心病患者,进行了一项阿司匹林、氯吡格雷及两药联合应用发生药物抵抗概率的研究,发现阿司

匹林抵抗的比例为25.7%,氯吡格雷抵抗的比例为17.1%,联合用药的比例为5.7%。阿司匹林能不可逆地抑制血小板的COX-1活性,氯吡格雷能选择性地阻断血小板膜表面的ADP受体,因其不同的抗血小板机制,二者具有协同抗血小板作用。阿司匹林联合氯吡格雷用于ACS、辅助介入治疗和脑血管疾病等方面具有确切的预防和治疗作用,且长期应用可明显降低心脑血管事件的发生率和病死率。尽管有一部分患者存在阿司匹林和氯吡格雷抵抗,但通过二者联用或增加剂量,可避免抗血小板聚集药物抵抗的发生^[20]。

2.3.2 西洛他唑与氯吡格雷联用 西洛他唑通过抑制血小板及血管平滑肌内磷酸二酯酶活性,从而增加血小板及平滑肌内环磷酸腺苷(cAMP)浓度,发挥抗血小板作用及血管扩张作用。该药可抑制ADP、肾上腺素、胶原蛋白及花生四烯酸诱导的血小板初期、二期聚集和释放反应,且呈剂量相关性。Jeong YH等^[21]的临床试验显示,与高剂量氯吡格雷(150 mg/d)维持治疗相比,普通剂量氯吡格雷(75 mg/d)联合西洛他唑治疗可减少HRPR的发生,并可增加抑制血小板的作用。因此,对于氯吡格雷抵抗的患者,可以考虑西洛他唑与氯吡格雷联用。

2.3.3 西洛他唑、阿司匹林、氯吡格雷联用 在一个纳入474例患者的试验中,携带至少1个CYP2C19功能缺失型等位基因(*2、*3或*17)的患者联用西洛他唑、阿司匹林、氯吡格雷与联用阿司匹林、氯吡格雷相比较,可以降低治疗后血小板的高反应性;对于没有功能缺失型等位基因的患者,却不能降低治疗后血小板的高反应性。此结论意味着对于CYP2C19功能缺失型等位基因的患者,加入西洛他唑是一个减少治疗后血小板高反应性的好办法^[22]。

另有研究(包括900例患者)表明,西洛他唑、阿司匹林、氯吡格雷三药联用(TAT)与阿司匹林、氯吡格雷二药联用(DAT)比较,发生靶血管重塑和主要心脏不良反应的几率显著降低;两年后,两种方法发生靶血管重塑率分别为4.2%和9.1% [HR=0.45, 95% CI(0.26, 0.78), P=0.004];主要心脏不良反应发生率分别为5.6%和10.4% [HR=0.52, 95% CI(0.32, 0.84), P=0.008]^[23]。

2.4 选用新型血小板P2Y12受体拮抗药

随着对新型血小板P2Y12受体拮抗药的深入研究,普拉格雷和替卡格雷已经在海外临床中广泛应用,这两种药物与氯吡格雷比较,抑制血小板的功能更强,对于基因变异患者之间的疗效差异更小。

2.4.1 普拉格雷 普拉格雷与氯吡格雷有相似的结构,但其自身带有一个噁吩环,故不需要CYP2C19酶的氧化,仅需要水解反应就可形成活化产物。Wiviott SD等^[24]对13 608例患有中高风险ACS、准备做心脏支架的患者进行的对照试验中发现,普拉格雷与氯吡格雷相比,能更显著地减少包括支架血栓在内的缺血性事件的发生,但增加了包括出血死亡在内的出血风险;各个治疗组之间总的病死率并没有出现显著的不同。其另一项研究显示,对于年龄大于75岁,体质量小于60 kg,发生过中风、短暂性的脑出血等3种类型的患者,普拉格雷是相对或绝对的禁忌人群^[25]。

2.4.2 替卡格雷 替卡格雷的化学结构为环戊基-三唑-噻啉,

与氯吡格雷和普拉格雷不同,它不是前体药物。Gurbel PA等^[26]的研究发现,替卡格雷能克服氯吡格雷的抵抗,而且其在降低脑血管的缺血风险方面优于氯吡格雷。与氯吡格雷相比,替卡格雷在明显降低主要终点事件(包括心肌梗死、卒中或心血管死亡)发生的同时,不增加严重出血并发症的发生率。因此,对于ACS患者来说,替卡格雷是替代氯吡格雷较好的选择。

3 结语

氯吡格雷作为一线抗血小板药物,其抵抗现象已经受到研究者的广泛关注,但是目前对氯吡格雷的抵抗机制尚未完全阐明。患者的疾病状态、遗传因素及合并用药等因素都能够引起氯吡格雷疗效的差异。如何针对各种差异,制定相应的用药策略,实现氯吡格雷的个体化用药治疗,是临床需要去思考和解决的问题。

参考文献

[1] Sugunraj JP, Palaniswamy C, Selvaraj DR *et al.* Clopidogrel resistance[J]. *Am J Ther*, 2010,17(2):210.

[2] Fintel DJ. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012,8:77.

[3] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, *et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy [J]. *JAMA*, 2009,302(8):849.

[4] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2009,360(4):363.

[5] Luo M, Li J, Xu X, *et al.* ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: a meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(6):754.

[6] Lettioni M. Inhibition of the antithrombotic effects of clopidogrel by proton pump inhibitors: facts or fancies?[J]. *Eur J Intern Med*, 2010,21(6):484.

[7] Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and proton pump inhibitors: influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011,4(4):365.

[8] Oqawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(8):509.

[9] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, *et al.* Atrovastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction[J]. *Circulation*, 2003, 107(1):32.

[10] Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, *et al.* Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition[J]. *Heart*, 2010,96(3):186.

[11] 高燕,卢学春,曹剑,等.老年冠心病患者氯吡格雷联用钙拮抗剂的疗效观察:一项基于倾向评分的回顾性队列研

究[J].南方医科大学学报,2012,32(4):462.

[12] Price MJ, Nayak KR, Barker CM, *et al.* Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2009,103(10):1339.

[13] Sibbing D, Von Beckerath O, Schomig A, *et al.* Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2007,100(2):203.

[14] Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, *et al.* The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9):1392.

[15] Patti G, Colonna G, Pasceri V, *et al.* Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study[J]. *Circulation*, 2005,111(16):2099.

[16] Ari H, Ozkan H, Karacinar A, *et al.* The effect of high-dose clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance(The EFFICIENT Trial)[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(3):374.

[17] Meng K, Lu SZ, Zhu Hg, *et al.* Use of tailored loading-dose clopidogrel in patients undergoing selected percutaneous coronary intervention based on adenosine diphosphate-mediated platelet aggregation[J]. *Chin Med J: Engl*, 2010,123(24):3578.

[18] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, *et al.* Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. *JAMA*, 2011,305(11):1097.

[19] Ainetdinova DKH, Udovichenko AE, Sulimov VA. Resistance to antiplatelet drugs in patients with no ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Kardiologia*, 2008, 48(6):35.

[20] 胡君茹,姜华,刘效栓,等.阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展[J].中国药房,2013,24(8):750.

[21] Jeong YH, Lee SW, Choi BR, *et al.* Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE randomized study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(13):1101.

[22] Park KW, Park JJ, Lee SP, *et al.* Cilostazol attenuates on-treatment platelet reactivity in patients with CYP2C19 loss of function alleles receiving dual antiplatelet therapy: a genetic substudy of the CILON-T randomised controlled trial[J]. *Heart*, 2011,97(8):641.

“SS-TD-IRO-PBL”教学模式在药剂学实验教学中的构建与实施[△]

王秀丽*(北京中医药大学中药学院,北京 100102)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1918-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.32

摘要 目的:探讨“SS-TD-IRO-PBL”模式在药剂学实验教学中的构建及其实践。方法:针对药剂学实验教学中存在的问题及国内外现有的单一教学方法的不足,从情境的模拟、思维的逆向、任务的驱动、问题的预置四个角度构建药剂学“SS-TD-IRO-PBL”综合实验教学模式,并调查了开展该模式进行教学的效果。结果与结论:成功构建“SS-TD-IRO-PBL”综合实验教学模式,通过任务驱动、自学、展示、引导、逆向思考、自我表达等多种方式,教会学生如何学习,适合于药剂学实验教学;学生调查问卷显示,该模式在提高学生积极性、帮助学生掌握药剂学实验技能、将理论知识与实际应用结合、提升综合能力等方面有较好的效果。

关键词 药剂学;实验教学;情境模拟;逆向教学法;任务驱动;以问题为基础

Construction and Implementation of “SS-TD-IRO-PBL” Teaching Model in the Pharmacy Experimental Teaching

WANG Xiu-li(School of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 100102, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the construction and practice of “SS-TD-IRO-PBL” teaching model in pharmacy experimental teaching. METHODS: There still were some problems in pharmacy teaching and deficiency of single teaching methods, and “SS-TD-IRO-PBL” teaching model had been established in fields of situational simulation, reverse thinking, task driving force and problem preset. RESULTS & CONCLUSIONS: “SS-TD-IRO-PBL” teaching model teach the students how to study by means of task driving force, self-learning, exhibition, guidance, reverse thinking, self-expression, etc.; and it is suitable for pharmacy experimental teaching. Questionnaire survey show that the model can mobilizes students to learn actively, help the students to master the skills of pharmacy experiment, combine theoretical knowledge and practical application and promote students' all-round abilities.

KEYWORDS Pharmacy; Experimental teaching; Situational simulation; Reverse teaching method; Task driving force; Based on problem

药学作为应用性学科,其高等教育如何适应时代需求,构建“培养适应经济社会发展需要、具有创新精神和自主能力药学人才”的教学模式,是亟待解决的问题。尤其是药学主干课程药剂学实验课,在培养学生综合专业能力、建构药学知识整体框架方面,起着举足轻重的作用。本文总结传统药剂学实验教学方法的不足,考察目前国内外适合于实验教学的多种教学方法,结合药剂学实验教学的自身特点,首次构建

“SS-TD-IRO-PBL”教学模式,并在药剂学实验教学中运用,取得了较为满意的效果。

1 国内外药剂学教学现状

1.1 传统药剂学实验教学方法的不足

传统药剂学实验教学中,教师讲授和演示占用大部分时间,学生机械性重复教师的演示或按部就班操作实验教材中的内容,缺少主动思考,不利于学生积极性的调动,认识层面

- [23] Lee SW, Chun KJ, Park SW, *et al.* Comparison of Triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy in patients at high risk of restenosis after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-DIABETES and -LONG TRIALS)[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(2): 168.
- [24] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syn-

dromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2 001.

- [25] Wiviott SD, Deasi N, Murphy SA, *et al.* Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(7): 905.
- [26] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, *et al.* Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study[J]. *Circulation*, 2010, 121(10): 1 188.

(收稿日期:2013-11-19 修回日期:2014-04-16)

[△] 基金项目:北京中医药大学科研创新团队项目(No.2011-CXTD-13)

* 副研究员,博士。研究方向:药学教育及中药复方新型给药系统。电话:010-84738657。E-mail:lnwangxiuli@163.com