

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.037

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191204.1701.014.html>(2019-12-06)

氯吡格雷低反应患者抗血小板药物治疗的研究进展*

王金汇 综述,周建中[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科 400016)

[摘要] 双联抗血小板治疗已经成为经皮冠状动脉介入治疗后急性冠状动脉综合征患者的标准药物治疗方案,但在临床工作中发现,按照标准化的双联抗血小板治疗后部分患者仍会出现严重的心脑血管不良事件。有研究指出其可能与氯吡格雷低反应性有关,因此这类患者将不再适合经典的双联抗血小板药物治疗。现对氯吡格雷低反应的急性冠状动脉综合征患者抗血小板药物治疗选择作一综述,以期对临床实践给予指导。

[关键词] 双联抗血小板;氯吡格雷;低反应性

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)02-0324-05

Advances in antiplatelet drug therapy in patients with low response to clopidogrel*

WANG Jinhui, ZHOU Jianzhong[△]

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Double antiplatelet therapy has become the standard drug treatment for patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. But in clinical work, it has been found that some patients could have serious adverse cardiovascular and cerebrovascular events according to the standardized double antiplatelet therapy. Some studies have pointed out that it may be related to clopidogrel hyporesponsiveness, so it will no longer be suitable for this kind of patients. This article reviews antiplatelet drugs in patients with acute coronary syndrome with low response to clopidogrel in order to guide clinical practice.

[Key words] double antiplatelet; clopidogrel; low response

急性冠状动脉综合征(ACS)包括 3 大类:急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定性心绞痛(UA)。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是 ACS 患者血运重建的最佳方法。目前国内外几乎所有指南建议 PCI 术后的 ACS 患者预防血栓事件的标准治疗方案为在无禁忌证情况下至少 1 年内使用双联抗血小板(DAPT)药物^[1-3],其中 DAPT 药物的 I a 类推荐为阿司匹林联合氯吡格雷。由于氯吡格雷的短效作用及个体疗效差异的特点,临床上部分 ACS 患者严格按照标准化的 DAPT 治疗后仍会出现心脑血管缺血、支架内血栓、再发心肌梗死等不良事件,严重影响患者预后^[4-8]。本文将对氯吡格雷低反应性的 ACS 患者抗血小板药物治疗的最新研究进行综述。

1 氯吡格雷的药代动力学及药效学

氯吡格雷属于噻吩吡啶类抗血小板药物,是一种无活性的药物前体,口服进入人体后经过肠道吸收和肝药酶的两步氧化生成 2-氧基-氯吡格雷,继而水解为有活性的硫醇代谢物^[5,10]。其选择性地、不可逆地与血小板表面的二磷酸腺苷(ADP)受体 P2Y₁₂ 结合,阻断 ADP 对腺苷环化酶的抑制,促进环磷酸腺苷(cAMP)依赖舒血管磷酸蛋白的磷酸化,从而抑制纤维蛋白原和血小板膜上糖蛋白 GP II b/III a 受体结合继发的糖蛋白 GP II b/III a 复合物的形成,最终抑制血小板的聚集。氯吡格雷(75 mg)经口服吸收后,约 85% 的原形药被酯酶水解成无生物活性的氯吡格雷酸,仅 15% 参与上述过程起到抗血小板聚集作用。氯

* 基金项目:国际合作-自然科学基金项目(cstc2012gg-gjhz10002)。

作者简介:王金汇(1994-),在读硕士研究生,主要从事高血压、心

肌病、心力衰竭研究。△ 通信作者,E-mail:1115155663@qq.com。

吡格雷主要代谢产物的药代动力学为线性增长,即血浆浓度与剂量呈正比,其血药浓度在服药约 1 h 后达到高峰,3~7 d 其抑制 ADP 诱导血小板聚集作用达到稳态,5 d 内约 50% 由尿液排出,约 46% 由粪便排出。

由此可见氯吡格雷在体内吸收、分布、代谢过程中的任何一个环节出现异常均可导致氯吡格雷低反应。其中参与氧化作用的肝药酶为肝细胞内细胞色素(CY)P450,因此氯吡格雷对 ACS 患者的抗血小板治疗效果受到 CYP450 家族基因多态性影响。CYP450 是一类由超基因家族编码且具备相同基本结构和功能同工酶,不同个体接受相同剂量药物治疗的疗效及相关药物不良反应是不同的。其中 CYP2C19 酶是 CYP450 药物代谢酶家族中的重要成员,有研究指出,CYP2C19 酶基因多态性与该酶活性密切相关^[9]。

2 CYP2C19 酶基因多态性

许多研究发现参与活化的肝药酶存在基因变异,进而影响氯吡格雷对血小板的聚集作用,最终导致 ACS 患者发生严重不良事件。相关研究结果显示,主要影响氯吡格雷代谢的 3 类基因为 CYP2C19、CYP3A4 和 CYP3A5 基因,其中 CYP2C19 基因编码的酶是氯吡格雷代谢酶中最关键的一类酶,目前已被广泛研究。

CYP2C19 基因位于人第 10 号染色体上,由 8 个内含子及 9 个外显子构成,编码 490 个氨基酸。现有研究表明 CYP2C19 酶存在基因多态性,即有多个等位基因^[9-10],不同位点的等位基因对氯吡格雷具有不同的代谢活化作用,其中 *1 是正常功能性等位基因,*2~*8 是功能缺失或是减少等位基因,*17 是功能增强等位基因。虽然 CYP2C19 酶基因多态性广泛分布在不同民族,但 *1、*2、*3 和 *17 在不同的人群中所占的比例较高且稳定。其中引起氯吡格雷抵抗的 CYP2C19 *2 等位基因在不同人群所占比例相对较大,黄种人、白种人、黑种人的分布频率分别为 29%、12%、15%^[11]。

根据 CYP2C19 等位基因位点不同,其表型在临床上也有 3 种代谢物,不同代谢物对应不同基因型^[12],即快代谢型(*1/*17、*17/*17、*1/*1)、中间代谢型(*1/*2、*1/*3、*2/*17)和慢代谢型(*2/*2、*2/*3、*3/*3)。慢代谢型常见的两种等位基因突变会明显降低氯吡格雷代谢产生的活性成分,导致卒中和心源性猝死风险相对增加,有报道显示其高达 55%~76%,同时支架内血栓形成风险

增加 2.6~4.0 倍^[12],由此大部分研究者认为 CYP2C19 基因与氯吡格雷低反应性密切相关^[12-15],其是导致部分患者出现不良心血管事件的主要原因。

3 氯吡格雷反应性

目前大量文献均证实存在氯吡格雷抵抗机制,但临床上却没有明确氯吡格雷抵抗的病理生理作用,多数以临床经验来定义标准。一般认为 ACS 患者接受长时间的氯吡格雷治疗后仍出现不良心血管事件,治疗效果不明显或无效果,则临床上称为氯吡格雷抵抗或氯吡格雷低反应。因血小板功能检查常采用血栓弹力图(TEG),由此在药理学上提出氯吡格雷低反应的定义^[13],即 ADP 诱导的血小板纤维蛋白凝块强度(MAADP) > 47 mm, ADP 诱导血小板抑制率(IR) < 50%。对于低氯吡格雷反应性的 ACS 患者,体内血小板聚集抑制率降低,可能会发生颅内血栓形成、支架内血栓形成、再发心肌梗死和缺血性卒中等事件^[4,9]。

相同的抗血小板药物产生的抗血小板作用是不同的,这种现象称为血小板反应多样性(VPR)。在抗血小板治疗后血小板高反应性(HPR)患者中,体内血小板聚集的抑制率降低,且可能发生诸如支架血栓形成、心肌梗死和缺血性卒中的缺血事件。而血小板低反应性(LPR)增加了体内血小板聚集抑制率,可能导致胃肠道出血、出血性卒中和中度出血风险。有研究显示 P2Y12 基因表型为 H2 的 ACS 患者较基因表型为 H1 的患者血小板聚集率更高,对氯吡格雷的反应性更低。血小板膜糖蛋白 GP III a 表型为 P1A1/P1A2 的 ACS 患者服用氯吡格雷后,其血小板聚集抑制率低于血小板膜糖蛋白 GP III a 表型为 P1A1/P1A1 的患者,在表型为 P1A1/P1A2 的 ACS 患者中,对氯吡格雷无反应占比高于表型为 P1A1/P1A1。因此提示 ADP 受体编码基因的部分位点变异也是引起人体对氯吡格雷发生抵抗的重要因素之一。

4 抗血小板药物的研究进展及其安全性

国际上相关报道提出新型的 P2Y12 抑制剂主要有 4 种,临床试验显示每种药物都具有各自的特性^[16-23],其中普拉格雷是一种导致 P2Y12 受体不可逆转阻断的口服前药,在全球范围内被批准用于 PCI 术后的 ACS 患者。替格瑞洛是 P2Y12 受体直接作用的可逆抑制剂,具有潜在的多效性。坎格瑞洛是一种 P2Y12 受体直接可逆抑制剂的静脉药物,具有高水平的抑制作用。依诺格雷是一种具有直接可逆作用的

静脉及口服的 P2Y₁₂ 拮抗剂。与氯吡格雷相比,这些新型化合物作用迅速和强效,但遗憾的是国内暂未引进普拉格雷、坎格瑞洛、依诺格雷,部分 PCI 术后的 ACS 患者使用替格瑞洛替代氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗。ANDELL 等^[23] 研究显示,替格瑞洛在减少致死性和非致死性心血管事件方面优于氯吡格雷,但在出血事件上却增加了 25% 风险。近年来对我国 PCI 术后冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者使用新型抗血小板药物的两项研究即 GAO 等^[24] 和 ZHAO 等^[25] 的研究,结果显示其主要出血和主要心血管事件(MACE)发生率分别为 1.1% 和 1.3%、3.6% 和 4.1%。这两项研究使广大医务工作者在临床中更倾向于使用新型抗血小板药物。

血小板活化因子(PAF)是一种具有广泛生物活性的内源性磷脂类递质,其具有活化血小板作用^[26]。PAF 作用于血管内皮细胞表面的结合位点,进而刺激血管内皮细胞,调节钙离子浓度、白三烯和血栓素 A₂ 的释放,从而改变血管通透性。有研究表明,PAF 会对冠状血管血流量及冠状动脉内皮细胞完整性产生影响,且与 PAF 使用剂量有关。目前研究较多的为天然 PAF 拮抗剂,临床上运用较为广泛的是银杏类制剂,剂型为不方便使用的注射剂型,但人工合成类 PAF 拮抗剂暂未有相关文献报道,可能仍处于研究阶段。

5 小 结

CYP2C19 基因检测的原理是基于其参与调节氯吡格雷药物代谢过程来预测药物反应性,TEG 对血小板功能进行检测可反映出氯吡格雷的作用强度,两者从不同角度显示氯吡格雷在 ACS 患者的反应性。临床实践再结合患者年龄、用药史、BMI、合并症(贫血、糖尿病、肾功能不全等),应该客观综合评价 CYP2C19 基因多态性、TEG 的临床指导意义。目前指南不建议常规行 CYP2C19 基因检测及血小板功能试验(IIb 类)^[1],但对于存在血栓高危、复杂冠状动脉病变、拟使用新型 P2Y₁₂ 抑制剂治疗的患者,可以行 CYP2C19 基因检测及血小板功能检测^[27-28],共同指导 ACS 患者 PCI 术后 12 个月内选择个体化最佳的 DAPT 药物,改善患者预后。

对于国内目前使用较多的新型抗血小板药物——替格瑞洛,需要注意的是其可导致出血及呼吸困难等不良反应。有关氯吡格雷和替格瑞洛的 Meta 分析显示,替格瑞洛与 PLATO 定义的大出血和非冠状动脉旁路移植术大出血风险相关,替格瑞洛作为 DAPT 方案的一部分,可降低 ACS 患者心血管死亡和支架

内血栓形成风险,但与氯吡格雷相比,替格瑞洛是以增加出血为代价的。在现实中,对于接受 PCI 治疗后的 ACS 患者,替格瑞洛在低出血风险患者具有一定优势,但增加中高出血风险患者的 MACE 发生和出血风险。同时值得注意的是,对于 ACS 合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、呼吸衰竭等肺部疾病的患者不能使用替格瑞洛。

TANG 等^[29] 参与的 CREATIVE 研究提出,PCI 术后明确诊断为氯吡格雷低反应的 ACS 患者经过不同的抗血小板治疗[标准 DAPT(氯吡格雷 75 mg/d+阿司匹林 100 mg/d)、DOUBLE(氯吡格雷 150 mg/d+阿司匹林 100 mg/d)或 TRIPLE(氯吡格雷 75 mg/d+阿司匹林 100 mg/d+西洛他唑 100 mg 每天两次)],最后得出 DOUBLE、TRIPLE 二者治疗均能改善 IR,但只有 TRIPLE 治疗明显降低了血小板反应性和主要终点事件发生率而不增加主要出血风险。TRIPLE 能明显降低血小板反应性考虑两方面因素,一是西洛他唑的抗血栓和血管扩张作用;二是氯吡格雷产生 cAMP,西洛他唑可以抑制 cAMP 的降解,两者协同作用从而升高细胞内 cAMP 水平。目前尚无关于 ACS 患者联用西洛他唑导致严重或致命性出血风险的报道。但需要注意的是,西洛他唑存在头疼、心悸、胃肠道紊乱、戒断综合征等不良反应,使用西洛他唑的三联抗血小板治疗需充分考虑 ACS 患者的耐受程度。

ACS 是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓形成的临床综合征,是冠心病的严重类型之一。早期的血运重建是 ACS 患者改善预后的首要措施,其中 PCI 是 ACS 患者有效治疗手段之一,同时 PCI 术后的药物治疗,即双联抗血小板治疗仍同等重要。对于 PCI 术后的 ACS 患者需根据其年龄、性别、BMI、吸烟饮酒史、合并症(糖尿病、卒中、血管栓塞、心力衰竭、心房纤颤等)、出血缺血风险评估等因素综合全面科学地评价后,再制订个体化的抗血小板治疗方案,同时在抗血小板治疗过程中需密切观察抗血小板药物的疗效、出血事件的发生、药物不良反应等,及时调整用药剂量及用药方案,在达到 ACS 患者预防血栓事件的同时,尽量减少或避免 MACE 发生,以期改善 ACS 患者预后。目前临床上最常用的抗血小板药物为氯吡格雷及阿司匹林,但临床上存在部分 ACS 患者对氯吡格雷抵抗,最后导致 MACE 发生率增加。虽然最近的研究,尤其是心血管干预方面,提供了治疗氯吡格雷抵抗或抗血小板药物抵抗的改良抗血小板策略^[28,30-32],但目前就最佳治疗策略仍未达成共识。

综上所述,对于经过 CYP2C19 基因检测联合

TEG 共同评估考虑为氯吡格雷低反应性的 ACS 患者,在 PCI 术后 12 个月内可以选择使用新型的 P2Y₁₂ 抑制剂替换氯吡格雷联合阿司匹林行双联抗血小板治疗,或在原有的 DAPT 基础上加用西洛他唑进行三联抗血小板治疗,或加大氯吡格雷剂量联合阿司匹林双联抗血小板治疗,但在此期间仍需要密切关注 ACS 患者出血事件的发生、替格瑞洛及西洛他唑的药物不良反应、血栓事情的再发生等,及时干预,使 ACS 患者在规范化使用标准抗血小板治疗预防血栓事件的同时,尽可能地减少缺血事件及并发症发生,改善预后,提高生活质量,延长生存周期。

参考文献

- [1] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 152(5):1243-1275.
- [2] 韩雅玲. 2016 中国经皮冠状动脉介入治疗指南解读[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(5):441-443.
- [3] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3):213-254.
- [4] MARUYAMA H, FUKUOKA T, DEGUCHI I, et al. Dual antiplatelet therapy clopidogrel with low-dose cilostazol intensifies platelet inhibition in patients with ischemic stroke[J]. *Intern Med*, 2013, 52(10):1043-1047.
- [5] GURBEL P A, TANTRY U S. Clopidogrel resistance? [J]. *Thrombosis Research*, 2007, 120(3):311-321.
- [6] SAMARDZIC J, BPZINA N, SKORIC B, et al. CYP2C19 * 2 genotype influence in acute coronary syndrome patients undergoing serial clopidogrel dose tailoring based on platelet function testing: Analysis from randomized controlled trial NCT02096419[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 186:282-285.
- [7] PRASAD K, SIEMIENIUK R, HAO Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline[J]. *BMJ*, 2018, 363:k5130.
- [8] CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(41):3070-3078.
- [9] SCOTT S A, SANQKUH K, STEIN C M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3):317-323.
- [10] 钟诗龙, 韩雅玲, 陈纪言, 等. 氯吡格雷抗血小板治疗个体化用药基因型检测指南解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(1):38-41.
- [11] 徐娜, 袁晋青. 血小板功能检测对冠心病患者抗血小板治疗出血事件的预测价值[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(2):193-196.
- [12] TAJIMA H, IZUMI T, MIYACHI S, et al. Association between CYP2C19 genotype and the additional effect of cilostazol to clopidogrel resistance in neuroendovascular therapy [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2018, 80(2):207-215.
- [13] HASSANI IDRISSE H, HMIMECH W, KHORB N E, et al. A synergic effect between CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3 loss-of function and CYP2C19 * 17 gain-of-function alleles is associated with clopidogrel resistance among moroccan acute coronary syndromes patients [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1):46.
- [14] WINTER M P, GROVE E L, DE CATERINA R, et al. Advocating cardiovascular precision medicine with P2Y₁₂ receptor inhibitors [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2017, 3(4):221-234.
- [15] 陈虹, 陈慧. CYP2C19 基因型对经皮冠状动脉介入治疗后围术期心肌梗死的相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(8):742-745.
- [16] 陈纪林, 高立建. 经皮冠状动脉介入治疗术后双联抗血小板治疗研究进展[J]. *中国循环杂志*,

- 2014,29(3):161-163.
- [17] 吴丹,杨胜利,路靖,等. 冠心病患者支架术后根据检测药物代谢酶 CYP2C19 基因调整抗血小板治疗的价值[J]. 中国循环杂志,2015,30(3):216-219.
- [18] ROBERTS D I,NAWARSKAS J J. Treatment options for patients with poor clopidogrel response[J]. *Cardiol Rev*,2013,21(6):309-317.
- [19] SPARTALIS M,TZATZAKI E,SPARTALIS E,et al. The role of prasugrel in the management of acute coronary syndromes:a systematic review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2017,21(20):4733-4743.
- [20] SINNAEVE P R,VAN DE WERF F. Clopidogrel instead of prasugrel or ticagrelor after 1month in stabilized ACS patients: back to square one for DAPT? [J]. *Eur Heart J*,2017,38(41):3079-3081.
- [21] KIM K,LEE T A,TOUCHETTE D R,et al. Contemporary trends in oral antiplatelet agent use in patients treated with percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome [J]. *J Manag Care Spec Pharm*,2017,23(1):57-63.
- [22] ABACI A. The use of prasugrel in STEMI and NSTEMI: TRITON TIMI 38 study and subgroup analyses [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*,2015,43(2):1-6.
- [23] ANDELL P,JAMES S K,CANNON C P,et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. *J Am Heart Assoc*,2015,4(10):1-8.
- [24] GAO R,WU Y,LIU H,et al. Safety and incidence of cardiovascular events in chinese patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor: the 12-month, phase IV, multi-center, single-arm DAYU study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2018,32(1):47-56.
- [25] ZHAO G,ZHOU M,MA C,et al. In-hospital outcomes of dual loading antiplatelet therapy in patients 75 years and older with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the CCC-ACS (improving care for cardiovascular disease in China-acute coronary syndrome) project [J]. *J Am Heart Assoc*,2018,7(7):e008100.
- [26] 李雪晴,耿婷,黄文哲,等. 血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的研究进展 [J]. 中国中药杂志,2018,43(7):1392-1403.
- [27] 中华医学会心血管病学分会. 2014 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议 [J]. 临床荟萃,2015,30(4):366-366.
- [28] VALGIMIGLI M. Identifying responsiveness to oral P2Y12 receptor blockers: platelet function assays and genetic tests [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*,2013,14(suppl 1):S8-15.
- [29] TANG Y D,WANG W Y,YANG M,et al. Randomized comparisons of double-dose clopidogrel or adjunctive cilostazol versus standard dual antiplatelet in patients with high post-treatment platelet reactivity results of the CREATIVE trial [J]. *Circulation*,2018,137(21):2231-2245.
- [30] WU Z,LIU A F,ZHOU J,et al. The safety of triple antiplatelet therapy under thromboelastography guidance in patients undergoing stenting for ischemic cerebrovascular disease [J]. *J Neurointrv Surg*,2019,11(4):352-356.
- [31] SOMUNCU MU,DEMIR AR,KARAKURT ST,et al. Long term cardiovascular outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status in young ST-elevated myocardial infarction patients [J]. *Arg Bras Cardiol*,2019,112(2):138-146.
- [32] SOIZE S,FOUSSIER C,MANCAU P F,et al. Comparison of two preventive dual antiplatelet regimens for unruptured intracranial aneurysm embolization with flow diverter/disrupter: a matched-cohort study comparing clopidogrel with ticagrelor [J]. *J Neuroradiol*,2019,46(6):378-383.