

# 基因检测指导氯吡格雷用药 意义及个体化用药分析

# 氯吡格雷

氯吡格雷是一种血小板聚集 (PA) 克制剂，其活性代谢产物可选择并不可逆地与血小板表面二磷酸腺苷 (ADP) 受体 P2Y<sub>12</sub> 结合，减少 ADP 结合位点，阻断 ADP 对腺苷酸环化酶的克制作用，从而克制 PA。

# 背景

- 近年来，我国人群急性冠状动脉综合征及脑卒中的发病率与病死率呈明显上升且呈年轻化趋势。氯吡格雷是目前世界范围内使用最广泛的血小板二磷酸腺苷（ADP）受体克制剂，它和阿司匹林的双联抗血小板治疗已成为防治心脑血管疾病的药物基石，被广泛用于防止 ACS 患者缺血性事件复发及经皮冠状动脉介入治疗（PCI）后支架内血栓形成，短暂性脑缺血发作及轻型脑梗塞及脑动脉狭窄及脑血管支架术后病人。

# 背景

- 近些年，临床涌现出越来越多的新型抗血小板药物，体现出抗血小板作用更快更强更持久的、个体差异小等优势，但氯吡格雷仍具有不可替代的临床地位。氯吡格雷在防止急性血管事件发生方面优于阿司匹林；对于高危患者，防止效果更明显，抗血栓作用强，安全性较高；
- 对于不耐受阿司匹林的患者，氯吡格雷体现出一定的优越性，可以用于阿司匹林的替代治疗。

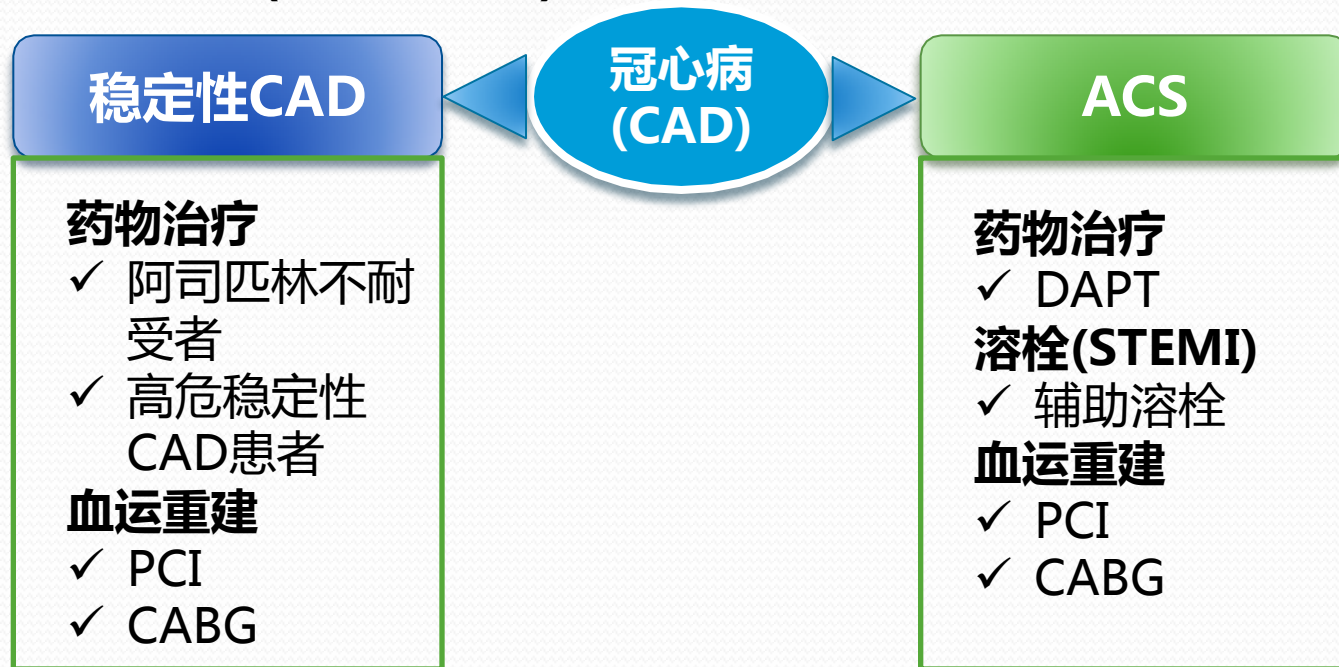
## 氯吡格雷的应用现实状况

- 临床应用最广泛的P2Y12 抑制剂
- 众多大型临床研究肯定疗效
- 众多权威指南一线推荐

药物	重要临床试验
氯吡格雷	<ul style="list-style-type: none"><li>• CAPRIE</li><li>• CURE</li><li>• CLARITY-TIMI 28,</li><li>• COMMIT</li><li>• CREDO</li><li>• ARMYDA-8</li><li>• RELOAD-ACS</li><li>• CURRENT OASIS 7</li><li>• COGENT</li></ul>
普拉格雷	<ul style="list-style-type: none"><li>• TRITON-TIMI 38</li><li>• TRILOGY</li></ul>
替格瑞洛	<ul style="list-style-type: none"><li>• PLATO</li><li>• PEGASUS-TIMI 54</li></ul>

# 氯吡格雷的合用于绝大多数冠心病患者

氯吡格雷合用于绝大多数冠心病患者  
单药用于所有不耐受阿司匹林的患者  
与阿司匹林联合(DAPT)用于所有高危患者  
高危稳定性CAD患者  
所有ACS患者  
所有血运重建(PCI&CABG)患者



# 脑血管的应用

- 是非心源性缺血性脑卒中或 TIA 急性期治疗和二级防止的重要抗血小板药物，指南中推荐其可作为单药治疗的首选抗血小板用药，以及高危非致残性缺血性脑血管事件（包括高危 TIA 或轻型卒中和伴有症状性颅内动脉严重狭窄的缺血性脑卒中或 TIA 患者的双联抗血小板用药，临床应用广泛。

## 氯吡格雷并未“过时”

- 氯吡格雷是应用范围最广泛、临床研究最深入的P2Y12抑制剂
- 尽管新型P2Y12抑制剂(替格瑞洛/普拉格雷)的抑制血小板汇集作用较强，但氯吡格雷在各大指南中仍旧保持最高级别推荐
- 对于部分人群而言，氯吡格雷是不可替代的P2Y12抑制剂



# 与新型P2Y12受体抑制剂相比，氯吡格雷疗效相称，出血风险明显更低

- 入选氯吡格雷组的患者具更高基线风险 ( 所有  $P < 0.0001$  )

年龄 ( year ) 65 vs. 59

女性 ( % ) 29.9 vs. 19.9

PCI ( % ) 92.1 vs. 96.7

保守治疗 ( % ) 6.98 vs. 3.2

- ✓ 重要终点和次要终点、MACE、NACE，支架内血栓发生率两组均无差异
- ✓ 普拉格雷/替格瑞洛组出血风险明显高于氯吡格雷组

终点事件	普拉格雷或替格瑞洛 ( n=1135 ) 例数 ( % )	氯吡格雷 ( n=784 ) 例数 ( % )	相对危险 [ 95%可信区间 ( CI ) ]	P值
死亡或大出血	63 ( 5.6 )	47 ( 6.0 )	0.93 ( 0.64-1.34 )	0.68
死亡、心肌梗死或大出血	77 ( 6.8 )	56 ( 7.1 )	0.95 ( 0.68-1.32 )	0.76
心脏性死亡	14 ( 1.2 )	18 ( 2.3 )	0.54 ( 0.27-1.07 )	0.07
心肌梗死	15 ( 1.3 )	11 ( 1.4 )	0.94 ( 0.43-2.04 )	0.88
心脏性死亡或心肌梗死	29 ( 2.6 )	28 ( 3.6 )	0.72 ( 0.43-1.19 )	0.20
方案设定的大出血 ( 非CABG )	53 ( 4.7 )	30 ( 3.8 )	1.22 ( 0.79-1.89 )	0.37
<b>方案设定的大出血/小出血 ( 非CABG )</b>	<b>141 ( 12.4 )</b>	<b>73 ( 9.3 )</b>	<b>1.33 ( 1.02-1.74 )</b>	<b>0.03</b>
TIMI大出血 ( 非CABG )	19 ( 1.7 )	15 ( 1.9 )	0.87 ( 0.45-1.71 )	0.70
<b>TIMI大出血或小出血 ( 非CABG )</b>	<b>140 ( 12.3 )</b>	<b>71 ( 9.1 )</b>	<b>1.36 ( 1.04-1.79 )</b>	<b>0.02</b>
支架血栓形成 ( 30天ARC )	13 ( 1.1 )	8 ( 1.0 )	1.12 ( 0.47-2.70 )	0.80
急性支架血栓形成 ( ≤24小时 )	9 ( 0.8 )	3 ( 0.4 )	2.07 ( 0.56-7.63 )	0.38
各种卒中	3 ( 0.3 )	9 ( 1.1 )	0.23 ( 0.06-0.85 )	0.02
MACE	44 ( 3.9 )	43 ( 5.5 )	0.71 ( 0.47-1.07 )	0.10
NACE	90 ( 7.9 )	66 ( 8.4 )	0.94 ( 0.69-1.28 )	0.70

# 氯吡格雷抵御

- 然而，部分患者在接受氯吡格雷治疗后血小板活性控制不佳，出现氯吡格雷抵御，继而发生支架内血栓、心肌梗死等缺血性不良事件。

# 氯吡格雷抵御原因

- ① 基因多态性：②合并基础疾病：糖尿病，慢性肾病，吸烟等；③联合用药：质子泵克制剂，钙离子拮抗剂，选择性五羟色胺再摄取克制剂等。通过影响氯吡格雷代谢途径或提高血小板基础反应性，从而导致氯吡格雷抵御。

# 抵御原因

- 其中，CYP2C19基因多态性为氯吡格雷抵御的重要机制。氯吡格雷的抗血小板治疗具有明显的个体差异，遗传原因是其中的重要原因。将基因检测应用于服用氯吡格雷的患者，是医师及临床药师开展个体化治疗的重要手段

# CYP2C19 基因多态性

- 氯吡格雷作为一种前体药物自身没有抗血小板活性，在体内被肠道吸取后通过 CYP450 酶作用后才能形成具有抗血小板活性的代谢产物。CYP2C19 是 CYP450 家族组员之一，也是影响体内氯吡格雷代谢的关键酶。目前发现 CYP2C19 基因有 20 余个等位基因，其中，CYP2C19\*1 为野生型，CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 是目前研究最多的两个功能缺失型等位基因，可导致合成的蛋白没有酶的活性。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/425242004101011311>