


关于氯吡格雷的临床药理学进展

波立维 (Clopidogrel Sulfate)


- b 药理：本品为血小板聚集抑制剂，选择性地抑制二磷酸腺苷（ADP）与它血小板受体的结合及继发的ADP介导的糖蛋白GPIIb/IIIa复合物的活化，因此可抑制血小板聚集。
- b 氯吡格雷对血小板**ADP**受体的作用是不可逆的，因此暴露于氯吡格雷的血小板的整个生命周期都受到影响，血小板正常功能的恢复速率同血小板的更新一致。

- 
- b 从第一天起，每天重复给氯吡格雷**75mg**，抑制**ADP**诱导血小板聚集，抑制作用在**3-7**天达到稳态。
 - b 在治疗中止后一般约在**5**天内血小板聚集和出血时间逐渐回到基线。
 - b 在需要进行择期手术的患者，如抗血小板治疗并非必须，则应在术前停用氯吡格雷**7**天以上。
 - b 在安排任何手术前和服用任何新药前，病人应告知医生，他们正在服用氯吡格雷？？



b 【用法用量】

波立维的推荐剂量为每天 **75mg**，对于老年患者不需调整剂量。


- 
- b 临床上在应用氯吡格雷的过程中发现，并非所有患者都从中获益，即血小板对氯吡格雷的反应存在个体差异。
 - b 氯吡格雷治疗未达到预期的疗效和治疗中再发缺血事件称为**氯吡格雷抵抗** (Clopidogrel resistance)。
 - b 了解这一客观事实，有利于策略的正确制定。

氯吡格雷抵抗的发生机制

- b 从外在和内在因素两方面进行分析。
- b 外在原因有：药物剂量不足、不适当的给药、患者的依从性差、药物相互作用、药物的生物利用度降低等。
- b 内在原因主要包括：**P2Y12**基因的多态性、**CYP3A4**、**CYP2C19**、**MDR1**基因的多态性、**ADP**释放的增加、其它血小板聚集途径的增加（如血栓素、胶原、凝血酶、肾上腺素等诱导的血小板聚集并不能被氯吡格雷抑制等）。

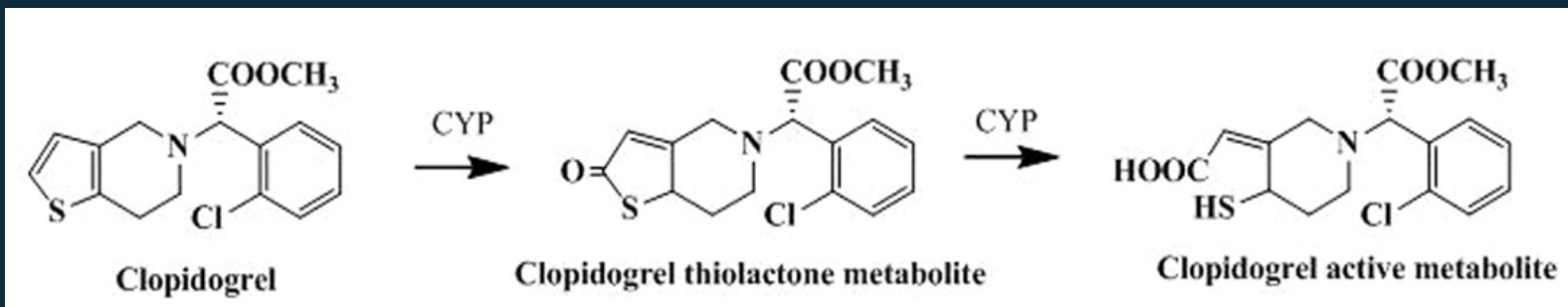
关于剂量问题

- b Kenichi等 对氯吡格雷150 mg负荷量的抑制作用进行了研究。将40例冠状动脉支架术后的患者分为两组分别使用300和150 mg负荷量，在用药后2、4、6和8 h分别用5和20 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 的ADP诱导光学法血小板聚集作为血小板抑制程度的判断指标。
- b 结果发现：**150 mg负荷量与300 mg负荷量相比，不能起到快速抑制血小板的作用，因此300 mg氯吡格雷负荷量在东方人中也是必需的。**



b **Gubel**等的研究表明氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用呈现出剂量和时间的依赖性，如**75 mg / d**则需要**3—7 d**。氯吡格雷**300 mg**负荷量**12 h**可最大程度抑制血小板聚集，而**600 mg**负荷量**4 h**即达最大抑制，因此**600mg**的负荷量与常规的**300 mg**相比可能更有效地抑制血小板聚集。

b 但是，**Widimsky**等研究表明**600 mg**负荷量带来的获益与出血性并发症的风险相比是无意义的。现有的研究结果大都表明氯吡格雷的恰当使用剂量是首次负荷量**300 mg**顿服和**75 mg / d**维持量。**接受PCI患者**，加倍剂量**600mg**能获益，致死性和颅内出血风险并无明显增加。



- b 氯吡格雷是前体药物，经①CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP1A2; ②CYP2C19和CYP2B6两步，代谢激活后发挥抗血小板聚集作用。因此，CYP3A4、CYP2C19抑制剂可能影响氯吡格雷的疗效。
- b 例如，诊断为脑梗塞后遗症、高血压病、抑郁症、淋巴结炎。处方为氯吡格雷片75 mg qd, 缬沙坦胶囊80 mg qd, 帕罗西汀片20 mg qd, 克拉霉素缓释片0.5 g qd。 如何改进？

代谢性药物相互作用

- b 4项前瞻性研究对他汀类和氯吡格雷间的可能相互作用进一步评估，发现经CYP3A4代谢的他汀并不影响600 mg负荷量氯吡格雷的抗血小板效应。
- b 目前认为经CYP3A4代谢的他汀类可竞争性抑制氯吡格雷的代谢，它们对氯吡格雷抗血小板聚集的抑制作用**只是一种尚无临床依据的实验室表现**，临床医生可根据患者需要和用药指征考虑是否联合应用这两类药物。为安全起见，不经CYP3A4代谢的他汀类药物可能更适合接受氯吡格雷治疗的患者。

PPI与氯吡格雷

- b 服用氯吡格雷的急性冠脉综合征（**ACS**）患者加用质子泵抑制剂（**PPI**）的初衷是，缓解患者胃灼热等消化道不适，或预防抗血小板治疗可能引起的消化道出血危险。
- b **2007**年美国心脏病学会/美国心脏学会（**ACC / AHA**）发表指南指出，既往有消化道出血病史者，在单独或联用阿司匹林和氯吡格雷时，可加用PPI以降低再出血风险。

- b 台湾的研究：3278名PCI术后接受氯吡格雷的患者，其中572名同时接受PPI以防范潜在的胃肠出血风险。2706名未接受PPI。6年后，比较PPI组和未用PPI组，再次入院率和死亡率的风险比值分别为1.23和1.65。（Am J Cardiol, 2010）
- b Neubauer H等研究显示，与奥美拉唑和埃索美拉唑相反，**泮托拉唑不会减弱氯吡格雷的抗血小板疗效**。可作为氯吡格雷合并用药的优先选择的PPI。（J Cardiovasc Pharmacol, 2010; Ann Pharmacother, 2010）
- b 德国研究显示，PPI与氯吡格雷的相互作用并不呈现“PPI class”效应。**奥美拉唑有影响，雷贝拉唑无影响**。在CYP2C19野生型快代谢者中，奥美拉唑对氯吡格雷无影响，在*2杂合子突变体中，奥美拉唑有影响。PPI与氯吡格雷分开服用没有意义。（Eur J Med Res, 2010）
- b Oyetayo等研究显示，**PPI与氯吡格雷相互作用存在，尤以奥美拉唑—氯吡格雷最为突出**。（Exper Opin Drug Saf, 2010）

氯吡格雷疗效与CYP2C19基因多态性有关

CYP2C19*2, *3在慢代谢者中的发生频率：83%和17%。

- b 细胞色素P450 2C19（CYP2C19）第681位基因变异G>A（*2）导致不同个体服用氯吡格雷预防效果存在很大差异。
- b 研究者纳入1996年4月1日至2008年4月1日期间，首次发生心肌梗死后服用氯吡格雷至少1个月的患者，共259例，年龄小于45岁，并检查患者CYP2C19*2基因变异情况。研究的主要结点是服用氯吡格雷一段时间内，患者发生死亡、心肌梗塞、急性冠状动脉血运重建事件，每6个月随访1次。次要结点是通过血管造影证实形成了支架血栓。

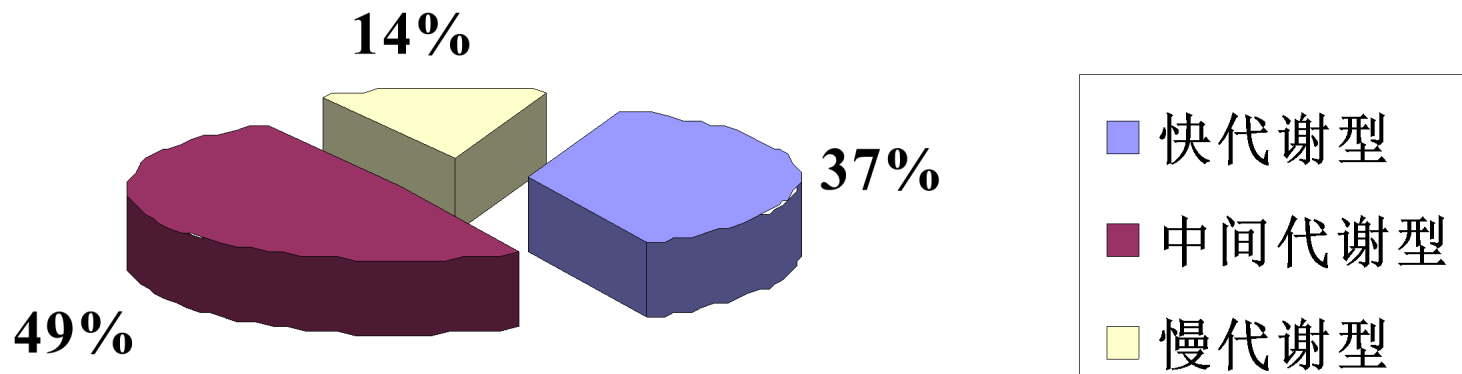
- b **CYP2C19*2**基因携带者**15**例发生死亡，心肌梗塞和急性冠状动脉血运重建事件，非携带者**11**例发生上述事件（**HR 3.69**，**95%CI 1.69~8.05**，**p=0.05**）；
- b 携带者**8**例发生支架血栓事件，非携带者**4**例发生支架血栓事件（**HR 6.02**，**95%CI 1.81~20.04**，**p=0.09**）。
- b 经多变量分析，**CYP2C19*2基因变异是唯一独立的心血管事件预测因子。**
- b 年轻患者发生心肌梗塞后，**CYP2C19*2**基因变异是决定服用氯吡格雷远期疗效的决定因子。

来源：**Lancet 2009; 373; 309–17**


氯吡格雷抑制ADP诱导的血小板聚集与CYP2C19基因多态性有关

- b 健康受试者，**CYP2C19*1/CYP2C19*1**基因型、**CYP2C19*1/CYP2C19*2**和***3**基因型及**CYP2C19*2/CYP2C19*2**和***3**基因型携带者各**6**名。
- b 每名受试者在实验开始第一天服用氯吡格雷**300 mg**，第二天和第三天分别服用氯吡格雷**75 mg**。在氯吡格雷第一次口服后的**0h,4h,24**和**72h**分别采集血液样本，检测**ADP-诱导的血小板聚集效应**。
- b 研究结果：**ADP-诱导的血小板聚集在CYP2C19*1/CYP2C19*1基因型携带者中的变化远大于其他两种基因型受试者。表明CYP2C19*2和CYP2C19*3基因多态性降低氯吡格雷抑制ADP-诱导的血小板聚集，抑制程度与基因多态性的存在有关，为氯吡格雷的个体化用药提供了依据。**
- b **Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008**

我国汉族CYP2C19基因型分组的构成比



- b **CYP2C19**多态性可能是氯吡格雷反应多样性的原因之一
- b 我国汉族人中约**1/5**的人群属**CYP2C19**慢代谢者，这部分人体内的活性氯吡格雷生成速率缓慢，所以不能减低氯吡格雷标准给药剂量。
- b 基于**CYP2C19**基因型分布，中国人不宜降低起始治疗剂量。

- 
- b **CYP2C19**抑制剂：氟伏沙明，氟西汀，利托那韦，噻氯匹定，奥美拉唑。
 - b **CYP2C19**诱导剂：利福平，苯巴比妥，阿司匹林。

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/635311201311012010>