

氯吡格雷抵抗机制的研究进展及临床处理策略

李晓静¹, 陈晓敏^{2*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波市第一医院, 浙江 宁波 315010)

摘要: 冠心病患者尽管接受了标准的氯吡格雷治疗, 但仍有一部分患者对氯吡格雷表现为低反应甚至无反应, 称为氯吡格雷抵抗。导致这种抵抗现象的可能原因包括患者个体的基因多态性和药物之间的相互作用等。临床处理的主要对策有提高氯吡格雷的给药剂量和采用新型药物等。笔者就现有的临床研究证据对氯吡格雷抵抗的定义、发生机制及临床干预策略进行了综述。

关键词: 氯吡格雷抵抗; 单核苷酸多态性; 血小板聚集; 临床干预

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2013) 04-0111-04

在急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndromes, ACS)和进行冠脉介入治疗术后患者中应用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗已成为常规。然而, 即使应用了规范的双联抗血小板治疗, 仍有部分患者不能达到预期的抗血小板作用, 导致心血管不良事件时有发生, 这表明抗血小板治疗的效果在人群中存在个体差异, 即抗血小板药物抵抗的存在。抗血小板药物抵抗程度的增高可能与心血管事件危险发生的增加独立相关^[1]。因此, 进一步明确氯吡格雷抵抗的定义, 找到检测氯吡格雷抵抗的可靠方法, 确定氯吡格雷抵抗的机制与恶性心血管事件发生率的相关性, 制定个体化的治疗方案并对临床疗效进行评估, 可使氯吡格雷抵抗患者得到更好的治疗。

1 氯吡格雷抵抗的定义

在临床工作中可以发现, 并非所有患者都能在应用氯吡格雷中获得预期效果, 表现为心血管不良事件的发生, 这个现象称为“氯吡格雷抵抗”(Clopidogrel Resistance, CR)。目前国际上对这个现象并没有明确的定义, 但有研究认为^[2], 应用负荷剂量的氯吡格雷(600 mg)后血小板的聚集度相比基线值小于 10%则存在抵抗。当然, 氯吡格雷抵抗的实验室定义取决于所选择的检测方法。VerifyNow o

P2Y12 (Accumetrics, San Diego, CA, USA)是一种新的床旁检测系统, 因其具有快速、方便、可重复性、自动检测基线血小板功能、治疗过程中血小板功能抑制率测定等优点而备受关注, 已通过美国 FDA 认证。其基本原理为: ADP 是血小板聚集的诱导剂, 诱导作用是通过同时激活血小板受体 P2Y12 和 P2Y1 而实现, ADP 与血小板受体 P2Y12 和 P2Y1 结合能最大限度地使血小板活化; 而 PGE1 则抑制 ADP 诱导的 P2Y12 介导的胞内钙离子水平的增加。结果以 P2Y12 反应单位(P2Y12 Reaction Units, PRU)表示。目前认为 PRU 值 $\geq 230\sim 240$ 与不良心血管事件的发生具有很高的相关性^[3]。

2 氯吡格雷抵抗的发生机制

2.1 基线血小板活性与个体疾病状态

Paul 等^[4]的一项对冠心病支架植入后患者的研究发现, 治疗前患者存在高血小板活性状态对氯吡格雷抵抗的发生有促进作用, 即基线血小板活性越高的患者越容易发生氯吡格雷抵抗。

患者个体的疾病状态对氯吡格雷抵抗的发生也有一定关系。有冠心病史尤其是不稳定心绞痛史的患者, 他们本身基线血小板活性高、对各项激活血小板聚集的因素的敏感性高, 导致他们应用氯吡格雷等抗血小板药物时的效果与其他无冠心

收稿日期: 2013-06-19.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

第一作者: 李晓静 (1984—), 女, 浙江宁波人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 心血管内科. E-mail: reta_lee@hotmail.com

*通信作者: 陈晓敏 (1963—), 男, 浙江宁波人, 主任医师, 主要研究方向: 心血管内科. E-mail: chxmin@hotmail.com

病史的患者存在差异。有研究发现^[5],在支架植入前3h给予相同剂量的氯吡格雷(300mg 顿服)后,比较稳定性心绞痛、分级较低的不稳定性心绞痛和分级较高的不稳定性心绞痛患者血小板聚集的抑制率,发现前两组患者抑制率较后一组高,即分级较高的不稳定心绞痛患者氯吡格雷抵抗的发生率较高。此外,体重指数、胰岛素抵抗和血中C-肽水平对氯吡格雷抵抗可能也存在一定的影响。Lepantato等^[6]发现,血中糖化血红蛋白及C-肽水平高的患者对氯吡格雷的反应性下降,氯吡格雷反应正常组对比氯吡格雷低反应组的血C-肽水平较低。而C-肽水平与体重指数又有一定的关系,对于体重指数大、超重的患者,同样给予常规剂量的氯吡格雷,可能会因为药物剂量的相对不足导致不能发挥预期的抗血小板作用。

2.2 基因多态性

氯吡格雷是一种前体药物,本身无抗血小板活性,它进入体内经由肝脏细胞色素P450(Cytochrome P450, CYP450)酶氧化后成为活性代谢产物,该产物通过不可逆地阻断ADP(Adenosine Diphosphate, ADP)与其受体结合,从而阻断血小板聚集的过程。

编码CYP450酶的基因存在多态性,某些特定的等位基因可降低该酶的活性,导致氯吡格雷代谢产物活性的下降,从而引起氯吡格雷抵抗现象的发生。而CYP2C19作为参与氯吡格雷生物转化所有过程的酶,对氯吡格雷是否能发挥预期抗血小板作用有极大的影响^[7]。有研究表明^[8]:携带至少一个低代谢等位基因者,其血清氯吡格雷活性代谢产物的浓度可较健康基因携带者低32.4%。

此外,还有影响氯吡格雷药理活性的受体遗传因素,如ADP受体基因多态性。ADP对血小板的调节作用主要是通过血小板表面的G蛋白耦联的P2Y受体实现。迄今发现P2Y受体有8种亚型,其中对P2Y1和P2Y12的研究较深入。Fontana等^[9]研究发现P2Y12受体有5种多态性,导致H1、H2两种单倍体产生,分别占86%和14%,其中H2单倍体的携带者更容易发生动脉粥样硬化,对氯吡格雷药物的反应性下降,被认为是导致氯吡格雷抵抗的危险因素之一。

2.3 药物相互作用

有关氯吡格雷抵抗的另一个主要研究热点是药

物相互作用。质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitors, PPI)是最早被认为与氯吡格雷抵抗有关的药物之一。Gilard等^[10]首次报道了联合应用奥美拉唑可以导致氯吡格雷的生物活性降低,产生此现象的可能原因是:PPI和氯吡格雷都是通过CYP450酶系统代谢,二者产生竞争性抑制影响了氯吡格雷的代谢,从而导致抵抗现象的发生。为此,2009年5月欧洲药品管理局还发布了一项关于这2种药物相互作用的声明,提出氯吡格雷和奥美拉唑之间可能存在负相互作用。

早期研究发现,他汀类药物可能会降低氯吡格雷的疗效^[11],这可能与CYP3A4酶代谢有关。但近年来,应用VerifyNowcP2Y12系统检测血小板功能的研究发现,他汀类药物的应用不会影响氯吡格雷的代谢,二者的联合应用是安全的^[12-13]。

3 氯吡格雷抵抗的干预策略

氯吡格雷抵抗和心血管事件的发生之间存在着千丝万缕的联系,而目前医学水平尚无明确的手段来阻止氯吡格雷抵抗现象的发生。但这并不代表我们对那些氯吡格雷低反应的患者束手无策,增加氯吡格雷的剂量或者选用其他抗血小板药物可能会使这些患者从中获益。

3.1 调整氯吡格雷剂量

OASIS-7研究^[14]中,研究人员选取了25087名不稳定性心绞痛和畸形心梗的患者,随机分成两高剂量组(首剂600,150mg 维持量30d)和标准剂量组(首剂300,75mg 维持量30d),30d后比较两组在心血管死亡、心肌梗死、脑血管意外的发生率无明显差异(4.4% vs 4.2%, $P=0.61$)。在其中2/3接受冠脉介入治疗的患者中,高剂量氯吡格雷组的支架内血栓发生率和急性心梗的发生率分别降低了30%和22%,而两组的脑出血和其他致命性出血的发生率并无差异。由此可证明,高剂量的氯吡格雷可以减少氯吡格雷抵抗的发生。

3.2 药物联合治疗

Ainetdinova等^[15]研究表明,单用氯吡格雷和联合应用氯吡格雷及阿司匹林,氯吡格雷抵抗的发生率分别是17.1%和5.7%。可见,应用阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗能降低药物抵抗的发生率,改善患者的远期预后。

ISAR-REACT-2 研究^[16]显示,对于非 ST 段抬高性心肌梗死患者,在行介入治疗时给予氯吡格雷、阿司匹林及阿昔单抗三联抗血小板治疗,随访时间 1 年发现,30 d 和 1 年时患者死亡、心梗及急诊靶血管重建均低于应用氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板组。2009 年 ACC/AHA 指南^[17]中对于高危的 ST 段抬高性心肌梗死患者在直接 PCI 中应用 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂更新为 IIa 类推荐(阿昔单抗 IIa A,替罗非班、依替巴肽 IIa B)。

3.3 更换其他抗血小板药物

普拉格雷是一种新型的噻吩吡啶类抗血小板药物,与氯吡格雷不同的是它主要通过 CYP3A4 和 CYP2B6 途径代谢,因此受 CYP2C9 和 CYP2C19 的影响小(后者是影响氯吡格雷代谢的关键酶之一)。虽然普拉格雷在临床应用时间不长,但已经迅速显现出它在抑制血小板聚集方面的高效性。已有研究表明^[18-19],普拉格雷在抗血小板聚集方面的作用较氯吡格雷强,甚至对比应用高剂量氯吡格雷也毫不逊色。

替格瑞洛是一种环戊基三唑嘧啶类药物,与噻吩吡啶类药物(如氯吡格雷、普拉格雷)不同,它具有起效快、可直接作用、不受个体基因差异影响等优势,而且它与血小板的结合是可逆的,停药后能迅速恢复血小板功能。PLATO 研究^[20]也显示替格瑞洛的疗效明显优于氯吡格雷。目前,它已被欧洲心脏病学会、美国心脏病学会、美国心脏协会制定的多个 ACS 诊治国际权威治疗指南中列于一线推荐。近几年,欧洲心脏学会(ESC)更是在将替格瑞洛的推荐级别列于氯吡格雷之前,并指出在替格瑞洛有禁忌证的患者中才能使用氯吡格雷。

此外,对于那些氯吡格雷抵抗的患者,改用西洛他唑也是一种很好的选择。西洛他唑同时具有抗血小板和扩张血管的作用,它在预防亚急性支架内血栓形成方面的作用得到肯定。几项大型的临床研究已经证实,三联抗血小板治疗可明显降低支架内血栓等不良临床事件的发生。在致命性出血等方面副作用的发生率与双联抗血小板治疗相比并没有明显增加^[21]。

4 结论和展望

近年来,氯吡格雷的应用愈来愈广泛,这一切

归功于它与阿司匹林联合应用能大大降低急性冠脉综合征和/或冠脉介入治疗患者临床不良事件的发生,但临床和实验室的各项研究也证实了氯吡格雷抵抗现象的存在。随着对研究检测血小板活性方法的深入,相信在不久的将来,那些方便、快捷且能指导临床预后判断的检测手段,如 Verify NowcP2Y12 将成为常规,这将标志着个体化抗血小板治疗时代的开始。在将恶性心血管事件发生率降到最低的前提下,调整剂量或者换用其他更有效的抗血小板药物,对那些存在氯吡格雷抵抗的患者来说可能是一个很好的选择;发现更为简便可靠的血小板功能检测方法检测氯吡格雷抵抗,并进一步明确氯吡格雷抵抗的发生机制,将为临床寻找更为合适的抗血小板治疗提供依据。

参考文献:

- [1] Graeme J H, John W E. Aspirin resistance[J]. Lancet 2006, 367:606-617.
- [2] Gurbel P A, Tantry U S. Clopidogrel resistance[J]. Thromb Res, 2007, 120:311-321.
- [3] Price M J, Berger P B, Teirstein P S, et al. Standard-vs highdose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The gravitas randomized trial[J]. JAMA, 2011, 305:1097-1105.
- [4] Paul A G, Kevin P B, Bonnie L H, et al. Clopidogrel for coronary stenting response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. Circulation, 2003, 107:2908-2913.
- [5] Soffer D, Moussa I, Harjai K J, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: Do we need more aggressive dosing regimens in unstabled angina[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 59:21-25.
- [6] Lepantalo A, Virtanen K S, Hekkila J, et al. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions[J]. EurHeart J, 2004, 25(6):476-483.
- [7] Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38:92-99.
- [8] Mega J L, Close S L, Wiviott S D, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N

- Engl J Med, 2009, 360:354-362.
- [9] Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence variations in healthy subjects[J]. Circulation, 2003, 108:989-995.
- [10] Gilard M, Arnaud B, Le G G, et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin[J]. Thromb Haemost, 2006, 4:2508-2509.
- [11] Lau W C, Waskell L A, Watkins P B, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: A new drug-drug interaction[J]. Circulation, 2003, 107:32-37.
- [12] Hong S J, Park J Y, Kim K A, et al. Comparison of low vs moderate dose of atorvastatin in clopidogrel resistance after coronary stenting in Korean patients with acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2009, 73:1111-1118.
- [13] Geisler T, Zürn C, Paterok M, et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy[J]. Eur Heart J, 2008, 29:1635-1643.
- [14] Mehta S R, Bassand J P, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2010, 363:930-942.
- [15] Ainterdinova D K, Udovichenko A E, Sulinov V A. Resistance to antiplatelet drugs in patients with non ST elevation acute coronary syndrome[J]. Kardiologiia, 2008, 48(6):35-39.
- [16] Kastrati A, Mehilli J, Neumann F J, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial[J]. JAMA, 2006, 295(13):1531-1538.
- [17] Kushner F G, Hand M, Smith S C, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54:2205-2241.
- [18] Montalescot G, Sideris G, Cohen R, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome[J]. Thromb Haemost, 2010, 103:213-223.
- [19] Pena A, Collet J P, Hulot J S, et al. Can we override clopidogrel resistance[J]. Circulation, 2009, 119:2854-2857.
- [20] Wallentin L, Becker R C, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361:1045-1057.
- [21] Han Y, Li Y, Wang S, et al. Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: A randomized, controlled study[J]. Am Heart J, 2009, 157:733-739.

Research Progress: Mechanisms and Intervention Strategies of Clopidogrel Resistance

LI Xiao-jing¹, CHEN Xiao-min^{2*}

(1.School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2.Ningbo No.1 Hospital, Ningbo 315010, China)

Abstract: Despite the standard dose of clopidogrel used in treatment of the patients with coronary heart disease, many studies have found that some patients show low response even no response to clopidogrel, which is defined as clopidogrel resistance. In this paper, we explore the mechanism of clopidogrel resistance, and suspect that the clopidogrel resistance may be caused by the individual gene polymorphism, drug interactions and so on. The countermeasures to the clopidogrel resistance include increasing the clopidogrel dosage, use of new drugs, etc. The definition and triggering mechanism of the clopidogrel resistance are also reviewed in this report.

Key words: clopidogrel resistance; single nucleotide polymorphism; platelet aggregation; clinical intervention

(责任编辑 史小丽)