·综 述·

他汀类药物对氯吡格雷抵抗的影响

苏百慧,甘 露*
(哈尔滨医科大学附属第二医院老年医学科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 双联抗血小板治疗被广泛应用于冠状动脉疾病的治疗,尤其是急性冠状动脉综合征(ACS)或经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者。其中一部分应用氯吡格雷治疗患者由于对氯吡格雷反应性差而未达到很好的治疗效果,这就是"氯吡格雷抵抗"现象。近年通过对不同他汀类药物种类、药物剂量、联用时其他因素的干扰等研究表明,他汀类药物直接独立影响个体对氯吡格雷抗血小板的反应证据不足,但这些研究为进一步研究氯吡格雷抵抗机制及明确他汀类药物与氯吡格雷相互作用提供依据,从而指导临床医师及时调整抗血小板治疗患者的用药方案,以避免恶性血栓栓塞事件发生,本文综述了他汀类药物与氯吡格雷的相互作用。

【关键词】 他汀类;氯吡格雷抵抗;药物相互作用;基因多态性
【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.03.053

Effect of statins on clopidogrel resistance

SU Bai-Hui, GAN Lu*
(Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Dual antiplatelet therapy (DAPT) has been widely used in the treatment of coronary artery diseases, especially in the patients with acute coronary syndrome (ACS) and those after percutaneous coronary intervention (PCI). Data indicate that a significant percentage of individuals treated with clopidogrel do not receive the expected therapeutic benefit because of a decreased responsiveness of their platelets. This phenomenon is called "clopidogrel resistance". In present years, many studies focused on the effects of types, dosages and combinations of statins and other factors on clopidogrel efficacy, while not enough evidence shows that statins directively and independently affect platelet inhibition by clopidogrel. But these studies provided references for the underlying mechanism of clopidogrel resistance and the interactions between the 2 agents, and furthermore, guided the clinicians to adjust the anti-platelet treatment timely so as to avoid the occurrence of life-threatening thromboembolism. This article summarized the interactions of statins and clopidogrel.

【Key words】 statins; clopidogrel resistance; drug interaction; genetic polymorphisms

Corresponding author: *GAN Lu*, *E-mail*: *ganlu750451@163.com*

噻吩并吡啶类药物是一种抗血小板药物的前体,其中约10%~15%药物通过肝脏的细胞色素P450酶(cytochrome P450,CYP)代谢,转化为有活性的物质,继而作用于血小板的腺苷二磷酸(adenosine diphosphate,ADP)受体P2Y12,抑制由ADP引起的血小板聚集[1]。氯吡格雷是噻吩并吡啶类的一种,它常被作为抗血小板药物而广泛用于急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)及经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)术后、脑卒中等患者。但由于个体差异,不同患者对氯吡格雷的反应不同,调查结果表明氯吡格雷抵抗现象在高加索人群中的发生率为25%~30%,在亚洲人群中比例更高[2]。多变量分析结果表明,对于药物洗脱支架植入术后6个月患者,以下因素能独立预测抗血小板药物对P2Y12的反应性,包括*CYP2C19*等位基因功能缺失、双抗治疗(相比双抗+西洛他唑治疗)、女性、年龄、瑞舒伐他汀(相比阿托伐他汀)[3]。

他汀类药物由于其可降血脂、稳定冠状动脉粥样斑块,常与氯吡格雷同时用于冠状动脉疾病患者[4]。根据代谢途径,他汀类药物一般分为经CYP3A4代谢的他汀类药物(阿托伐他汀/辛伐他汀/

收稿日期:2016-10-10;修回日期:2016-11-14
通信作者:甘露,E-mail:ganlu750451@163.com

洛伐他汀)和非经 CYP3A4 代谢的他汀类药物(瑞舒伐他汀/普伐他汀/氟伐他汀)。2003 年,Lau 等[5]进行了最初的研究,他们发现阿托伐他汀能抑制氯吡格雷的抗血小板作用,并且这一作用呈现剂量依赖,而普伐他汀没有上述作用,这一结论虽在临床未得到证实,但引起了临床医师们的高度关注。由于瑞舒伐他汀主要通过 CYP2C9 代谢为水溶性、可排泄的形式,因此,研究人员假定,瑞舒伐他汀比阿托伐他汀对氯吡格雷的代谢影响小,因为它通过另一种途径代谢[6,7]。然而,目前关于阿托伐他汀和瑞舒伐他汀各自与氯吡格雷药物相互作用的研究还很有限[8,9]。值得一提的是,他汀类药物自身也可抑制血小板功能,更大剂量的他汀类药物治疗会影响血小板功能测定的结果[10,11]。

1 他汀类药物剂量对氯吡格雷抵抗的影响

2009 年,Hong 等[12]对 322 例患 ACS 并行 PCI 术后的患者进行了研究,中等剂量阿托伐他汀组(40 mg)与小剂量阿托伐他汀组(10 mg)比较,分别于用药前、用药 4 h、24 h、5 d 及 8 个月后,用比浊法测定血小板聚集率。结果表明,8 个月后中等剂量组与小剂量组对氯吡格雷抗血小板效力没影响。此外,两组主要心血管恶性事件(死亡、心肌缺血性坏死、靶血管重塑)的发生率几乎相同,一部分原因可能是研究人数过少或应用其他抗心绞痛药物。2013 年,Leoncini等[13]对 209 例稳定型冠状动脉疾病患者进行了研究,探讨了高剂量阿托伐他汀(80 mg)对 PCI 术后并行阿司匹林与氯吡格雷双抗治疗患者药效的影响。患者实验前只口服他汀类及阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d),分为高剂量阿托伐他汀(80 mg)+加倍剂量氯吡格雷(150 mg)组和加倍剂量氯吡格雷(150 mg)组,分别在 PCI 术前、PCI 术后 10 d、PCI 术后 30 d 测定患者血小板对药物的反应性,结果表明对于病情稳定的冠状动脉疾病患者,高剂量阿托伐他汀能显著改善加倍剂量氯吡格雷治疗患者的“治疗中血小板高反应性(high-on-treatment platelet reactivity, HTPR)”。然而,Kreutz 等[14]的研究却得出了不同的结论。他们通过血小板聚集试验探讨了高剂量阿托伐他汀(80 mg)对 600 mg 负荷剂量氯吡格雷抗血小板作用的影响,分别于用药前、用药后 4 h、16~24 h 取血样,加入 ADP 5、10、20 μmol/L 作为拮抗剂,分别测定阿托伐他汀组和对照组的血小板聚集率,最初,两组血小板聚集率基线相近[(57% ± 19%) *vs* (61% ±21%),P=0.52],用药 4 h 后[(37% ±18%) *vs* (39% ± 21%),P=0.72]及用药 16~24 h 后[(35% ±17%) *vs* (37% ±18%),P=0.75],两组的血小板聚集率亦没有显著的差异。总体来看,高剂量阿托伐他汀不会显著改变负荷剂量氯吡格雷对 PCI 术后患者的抗血小板聚集作用,并且高剂量阿托伐他汀用于 PCI 术后患者似乎是安全的,并且对氯吡格雷抗血小板的作用没有负面影响。

2 他汀类药物对氯吡格雷抵抗的影响

2003 年,Lau 等[5]对行冠状动脉支架置入术的 44 例患者进行研究,结果表明,相比单用氯吡格雷组患者,氯吡格雷+普伐他汀(或阿托伐他汀)组患者残余血小板功能更高,并且阿托伐他汀通过抑制 CYP3A4 同工酶而减弱氯吡格雷的抗血小板功能,具有形成血栓倾向,而不经 CYP3A4 代谢的普伐他汀则对氯吡格雷的抗血小板作用没有影响,上述影响呈剂量依赖性。也有人认为 Lau 等采用的测定血小板聚集率的方法并不可靠。另一方面,Saw 等[15]进行的的一项纳入 >10 000 例患者的研究表明,联合他汀类药物(CYP3A4 代谢或不通过 CYP3A4 代谢)和氯吡格雷抗血小板治疗,氯吡格雷与他汀类的药物之间有相互作用。纳入 1395 例的研究表明[16],阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀 4 组随机行 PCI 术后患者,通过 CYP3A4 代谢的阿托伐他汀和辛伐他汀(应用剂量为 40 mg)对早期的(600 mg 负荷剂量)氯吡格雷的抗血小板作用没有影响,也就是说,该研究没有证明通过 CYP3A4 代谢的他汀类药物(阿托伐他汀和辛伐他汀)会减弱氯吡格雷对 PCI 术后患者的抗血小板作用。2014 年,Suh 等[3]进行了一项976 例患者的研究,结果表明,可通过测定 P2Y12 反应单位(P2Y12 reaction unit, PRU)的值来反映波立维的抗血小板功能,在给药前两组 PRU 值的基线相同,而联合应用氯吡格雷 6 个月后,与阿托伐他汀(20 mg/d)组相比,瑞舒伐他汀(10 mg/d)组有更高的 PRU 值[(226.4 ± 79.3) *vs* (241.5 ±88.2),P=0.033]。瑞舒伐他汀与阿托伐他汀虽有相近的降低密度脂蛋白水平作用,但瑞舒伐他汀与 HTPR 有更高的相关性,但这些药物的相互作用和机制还需通过进一步的研究明确。此外,Matsushita 等[4]研究了 4 种他汀类药物(阿托伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀)对 118 例 ACS 患者血小板的影响,中等剂量组给予口服 20 mg/d 的阿托伐他汀或 4 mg/d 的匹伐他汀,小剂量组给予 10 mg/d 的普伐他汀或 30 mg/d 的氟伐他汀,结果表明,中等剂量他汀类药物治疗能导致血小板容积

减少,并且这一作用与降脂作用相互独立,而低剂量他汀类药物血小板容积的影响较小。

3 联用他汀类药物时其他因素的干扰

3.1 基因因素

越来越多研究表明,氯吡格雷反应性的不同与 CYP 酶的基因多态性有关,尤其与负责氯吡格雷向其活性成分转化的 *CYP2C19* 基因多态性有关,*CYP2C19* * 2(* 1/ * 2 或 * 2/ * 2)等位基因患者支架内血栓形成的风险更高,而携带 *CYP2C19* * *17* 基因的氯吡格雷治疗患者,相比不携带次基因患者,出血风险要高 4 倍[17]。Danielak 等[18]对 *CYP3A4* * *1G* 基因及他汀类药物对氯吡格雷代谢影响的最新研究表明,CYP3A4 * 1G 可能不是影响氯吡格雷药代动力学的关键因素。研究中入组患者随机口服阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及辛伐他汀,分别对这三种药物对氯吡格雷代谢的影响进行了评估,多数经 CYP3A4 代谢的他汀类药物会使 H3 和 H4(氯吡格雷的两种非对应性的硫醇类代谢产物)形成减少,CYP3A4 * 1G 和他汀类药物均不影响患者的氯吡格雷代谢活性。Mărginean 等[19]对 *CYP2C19* 基因多态性与氯吡格雷抵抗进行了研究,结果表明东欧和西方国家的氯吡格雷抵抗现象没什么差别,并且联用阿司匹林患者会对抗血小板作用出现协同,使用或不用他汀类药物对氯吡格雷抵抗没有影响,但是联合他汀类药物(尤其是经 CYP3A4 途径代谢的他汀类药物)治疗的不利方面现正被探讨,一些研究人员认为瑞舒伐他汀会增强剩余血小板功能,从而增加心血管恶性事件的发生,但阿托伐他汀没上述方面的顾虑。

3.2 非基因因素

3.2.1 有无既往血栓栓塞史 2007 年,Wenaweser 等[20]进行了一项 73 例患者的研究,这些患者中 23 例有既往血栓史,给予常规的 100 mg/d 的阿司匹林和 75 mg/d 的氯吡格雷,加之以 20 mg/d 的阿托伐他汀或 40 mg/d 的普伐他汀,之后分别测定 ADP 引起的血小板聚集率,这一研究表明,既往血栓史组患者有更高的血小板聚集率,这个结果不受氯吡格雷及他汀类药物的影响,而且阿托伐他汀和普伐他汀不影响阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板功能。

综上所述,尽管他汀类药物对氯吡格雷抵抗的影响有很多研究结果,但仍存在争论,如何更好地设计实验组的入选标准,如患者既往是否有冠状动脉粥样硬化性疾病病史、是否合并脑血管及外周血管疾病、PCI 手术前是否使用负荷剂量氯吡格雷、是否合用其他经 CYP3A4 途径代谢的药物如质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)等,仍需明确,这样才能进一步明确氯吡格雷与他汀类药物的相互作用,进而指导他汀类药物的临床使用,使患者获得更大的益处,减少心血管不良事件的发生。

【参考文献】

[1] Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(2): 126 - 142. DOI: 10.1177./0091270009343005.

[2] Dandona S, Roberts R. Personalized cardiovascular medicine: status in 2012[J]. Can J Cardiol, 2012, 28(6): 693 - 699. DOI: 10.1016/j.cjca. 2012. 08.020.

[3] Suh JW, Cha MJ, Lee SP, *et al*. Relationship between statin type and responsiveness to clopidogrel in patients treated with percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the CILON-T trial[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(2): 140 - 150.

[4] Matsushita K, Hibi K, Komura N, *et al*. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2016, 80(7): 1634 - 1643. DOI: 10. 1253/circj. CJ-15-1379.

[5] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, *et al*. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction[J]. Circulation, 2003, 107(1): 32 - 37. DOI: 10.1161/01. CIR. 0000047060.60595. CC.

[6] White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin[J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(9): 963 - 970.

[7] McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin[J]. Atheroscler Suppl, 2003, 4(1): 9 - 14.

[8] Poyet R, Cuisset T, Frere C, *et al*. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin on clopidogrel response and lipidic and inflammatory parameters after coronary stenting for acute coronary syndrome: the prospective, randomized OSCAR study (optimal statin therapy with clopidogrel after coronary revascularization[J]. Thromb Res, 2010, 126(5): e397 - e399. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2010. 08. 005.

[9] Malmström RE, Ostergren J, Jørgensen L, *et al*. Influence of statin treatment on platelet inhibition by clopidogrel — a randomized comparison of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin co-treatment[J]. J Intern Med, 2009, 266(5): 457 - 466. DOI: 10. 1111/j. 1365-2796. 2009. 02119. x.

[10] Mobarrez F, He S, Bröijersen A, *et al*. Atorvastatin reduces thrombin generation and expression of tissue factor, P-selectin and GPIIIa on platelet-derived microparticles in patients with peripheral arterial occlusive disease[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(2): 344 - 352. DOI: 10. 1160/ TH10-12-0810.

[11] Mosheimer BA, Kaneider NC, Feistritzer C, *et al*. CD40-ligand-dependent induction of COX-2 gene expression in endothelial cells

by activated platelets: inhibitory effects of atorvastatin[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2005, 16(2): 105-110.

[12] Hong SJ, Park JY, Kim KA, *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(6): 1111-1118.

[13] Leoncini M, Toso A, Maioli M, *et al*. High-dose atorvastatin on the pharmacodynamic effects of double-dose clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary interventions: the ACHIDO (Atorvastatin and Clopidogrel HIgh DOse in stable patients with residual high platelet activity) study[J]. JACC Cardiol Interv, 2013, 6(2): 169-179. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.09.013.

[14] Kreutz RP, Breall JA, Sinha A, *et al*. Simultaneous administration of high-dose atorvastatin and clopidogrel does not interfere with platelet inhibition during percutaneous coronary intervention[J]. Clin Pharmacol, 2016, 8: 45-50. DOI: 10.2147/CPAA.S98790.

[15] Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, *et al*. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(4): 291-295. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.097.

[16] Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, *et al*. Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement[J]. Thromb Haemos, 2008, 99(1): 174-181. DOI: 10.1160/TH07-08-0503.

[17] Notarangelo MF, Bontardelli F, Merlini PA. Genetic and non-genetic factors influencing the response to clopidogrel[J]. J Cardiol Med, 2013, 14 (Suppl 1): 1-7. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328364bb04.

[18] Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Wiśniewska K, *et al*. Impact of CYP3A4*1G allele on clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(1): 99-107. DOI: 10.1007/s13318-016-0324-7.

[19] Mărginean A, Bănescu C, Moldovan V, *et al*. The impact of CYP2C19 loss-of-function polymorphisms, clinical, and demographic variables on platelet response to clopidogrel evaluated using impedance aggregometry[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, pii: 10760296166292 11.

[20] Wenaweser P, Windecker S, Billinger M, *et al*. Effect of atorvastatin, and pravastatin, on platelet inhibition by aspirin, and clopidogrel, treatment in patients with coronary stent thrombosis[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(3): 353-356. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.036.

(编辑:王彩霞)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,我刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以"快速通道"发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。我刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlndqg@mode301.cn