

普拉格雷在急性冠脉综合征中的应用进展

杨文龙 张俊峰

【摘要】 双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征的标准治疗方案之一。普拉格雷作为第三代抗血小板药物,与氯吡格雷相比疗效快、作用强。该文主要介绍普拉格雷的药理学特点、临床应用进展、不良反应及药物相互作用等。

【关键词】 急性冠脉综合征;普拉格雷;氯吡格雷;替格瑞洛

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.06.008

急性冠脉综合征(ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,其病理基础为冠状动脉内的粥样硬化斑块侵蚀或破裂,继发完全或不完全血栓形成,导致心肌急性缺血。血小板的活化、聚集在 ACS 血栓形成中起着非常重要的作用,因此抗血小板治疗是 ACS 治疗的基石。目前,氯吡格雷与阿司匹林联合应用是支架置入术后的标准治疗方案^[1-2],但由于个体差异,部分患者对氯吡格雷低反应或无反应,此现象称氯吡格雷抵抗^[3],这使现有的抗血小板治疗难以满足临床需要。普拉格雷是第三代抗血小板药物,与氯吡格雷相比具有更好的抗血小板作用,能有效减少心血管终点事件的发生。

1 普拉格雷的药理学特点

普拉格雷是口服噻吩吡啶类抗血小板药的新成员,与氯吡格雷类似,是一种前体药物,其作用机制是通过与血小板表面腺苷二磷酸受体(P2Y₁₂)结合抑制血小板活化聚集。普拉格雷口服后在肠道内被快速吸收,而后被广泛存在于肝脏、血液及小肠中的羧酸酯酶分解为硫代内酯类非活性代谢产物 R-95913,进一步经细胞色素 P450 系统(包括 CYP3A4/5、CYP2B6)作用,生成活性代谢产物 1R-138727^[4]。体外实验表明,约 70% 的普拉格雷活性代谢产物是经 CYP3A4 作用产生,26% 由 CYP2B6 作用产生,小部分通过 CYP2C19 和

CYP2C9 途径产生^[5]。活性代谢产物 R-138727 达峰时间为 30 min,终末半衰期约 7 h,R-138727 通过与巯基形成共价键,与血小板 P2Y₁₂ 受体不可逆地结合,抑制血小板激活和聚集^[4]。通过放射性元素标记普拉格雷,检测在排泄物中放射性标记物含量确定其代谢路径,在尿液和粪便中检测到放射性物质含量分别为 20.2% 及 78.7%,提示普拉格雷及其代谢产物主要通过粪便排出^[6]。对于 ACS 患者,推荐普拉格雷起始剂量为单次口服负荷量 60 mg,此后 10 mg/d 维持;对于年龄 > 75 岁、体重 < 60 kg 的患者推荐 5 mg/d 维持剂量^[1]。

2 普拉格雷与氯吡格雷

TRITON-TIMI38 试验是一个多中心双盲随机对照研究,共纳入 13 608 例拟行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 ACS 患者,分别给予患者普拉格雷(负荷量 60 mg,维持量 10 mg/d)或氯吡格雷(负荷量 300 mg,维持量 75 mg/d)。普拉格雷组患者的主要终点事件(包括心血管源性死亡、非致死性心肌梗死及非致死性卒中)发生率明显低于氯吡格雷组(9.9% 对 12.1%, $P < 0.001$),其中伴有糖尿病的 ACS 患者的主要终点事件发生率在氯吡格雷组为 17.0%,普拉格雷组为 12.2%(HR = 0.70, 95%CI: 0.58~0.85, $P < 0.001$),非糖尿病 ACS 患者的主要终点事件发生率在氯吡格雷组为 10.6%,普拉格雷组为 9.2%(HR = 0.86, 95%CI: 0.76~0.98, $P = 0.02$),这提示伴有糖尿病的 ACS 患者使用普拉格雷获益更大。然而,普拉格雷组患者非冠状动脉旁路移植术相关出血事件(2.4% 对 1.8%, $P = 0.03$)和危及生命的出血事件(1.4% 对 0.9%, $P =$

基金项目:上海申康适宜技术推广项目(SHDC12012210);上海市宝山区科委项目(12-E-63)

作者单位:201999 上海交通大学医学院附属第三人民医院心内科

通信作者:张俊峰,Email:zhangjf1222@aliyun.com

0.01)比氯吡格雷组明显增加,颅内出血发生率两组无差异^[7]。上述研究表明,相比氯吡格雷,普拉格雷能显著减少主要终点事件,但出血事件发生率高,因此对于出血风险高的患者应慎用。另一研究显示,虽然普拉格雷组住院期间死亡率、非致死性心肌梗死、休克及主要心脑血管事件发生率低于氯吡格雷,但出血事件发生率增加,随访 1 年显示出院后死亡率并没有显著减少^[8]。TRILOGY-ACS 试验比较了普拉格雷与氯吡格雷在不稳定型心绞痛(UA)与非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者中的疗效,共纳入 9 326 例患者,分别给予阿司匹林联合普拉格雷或氯吡格雷治疗 30 个月。结果显示,30 个月的主要终点结局两组患者并无差异,而且在第 17 个月时,普拉格雷组中期随访的主要终点结局发生率为 13.9%,氯吡格雷组为 16.0%(HR = 0.91,95%CI:0.79~1.05, $P = 0.21$),结果并未显示普拉格雷比氯吡格雷对上述患者更有效^[9]。对 7 000 多例 UA 及未行血运重建的 NSTEMI 患者的研究发现,普拉格雷在减少主要心血管事件方面与氯吡格雷并无差异,但前者具有更强的血小板抑制作用,轻、中度出血发生率较高^[10]。

对于未行血运重建的老年 ACS 患者的研究表明,相比标准剂量的氯吡格雷 75 mg/d,长期服用小剂量普拉格雷 5 mg/d 的主要终点事件及出血事件并无差异^[11]。对于 UA 及 NSTEMI 患者,虽然普拉格雷与氯吡格雷疗效无明显差异,但对于氯吡格雷低反应及无反应的患者,普拉格雷可能是较好的选择。

Layne 等^[12]比较了 PCI 后患者服用抗凝药物联合普拉格雷或氯吡格雷治疗的安全性及有效性,结果表明,比伐卢定联合普拉格雷组与联合氯吡格雷组的安全性及有效性并无差异,对于需要抗凝治疗且对氯吡格雷低反应的 PCI 术后患者,普拉格雷可以作为备选药物。对于 PCI 术后血小板高反应性(PZY12 反应单位 >208)的稳定性冠心病患者,给予氯吡格雷或普拉格雷治疗 3 个月和 6 个月,普拉格雷组血小板高反应性患者的比例均低于氯吡格雷组($P < 0.001$),但两组终点事件并无明显差异($P = 0.404$)^[13]。这表明对于此类患者普拉格雷治疗的有效性安全性较好。

高治疗剂量血小板反应(HTPR)与 PCI 术后患者预后不良以及再发缺血事件有关。TAILOR 试

验比较了给予 ACS 及稳定型心绞痛患者标准治疗剂量的普拉格雷或双倍维持量的氯吡格雷对 HTPR 的影响,结果表明普拉格雷在降低 HTPR 和血小板反应性方面优于双倍剂量的氯吡格雷^[14]。出血是抗血小板治疗的严重不良反应,输血小板可以作为治疗出血的选择。对于拟行冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者、术前服用普拉格雷的患者、术前血小板输注需求高于术前服用氯吡格雷的患者,Scharbert 等^[15]比较了几种抗血小板药物对输注的血小板功能的影响,结果发现氯吡格雷对输入的血小板功能无影响,普拉格雷对其有轻微影响。

3 普拉格雷与替格瑞洛

Deharo 等^[16]将 96 例 ACS 患者分为普拉格雷及替格瑞洛组,每组都联合应用阿司匹林治疗 1 个月,结果表明替格瑞洛比普拉格雷血小板反应性更低,抑制血小板作用更强。对于伴有糖尿病的 ACS 患者,给予替格瑞洛和普拉格雷负荷剂量后 6 h 及 18 h 检测血小板功能,结果表明替格瑞洛组血小板反应性及 HTPR 发生率均比普拉格雷组低^[17]。这提示在降低血小板反应性方面替格瑞洛优于普拉格雷。部分 ACS 患者对氯吡格雷低反应,存在 HTPR 现象,Alexopoulos 等^[18]研究发现,对于存在氯吡格雷 HTPR 的患者,替格瑞洛比普拉格雷抑制血小板反应性的作用更强。然而,不同的血小板功能检测方法在评价普拉格雷和替格瑞洛对血小板功能的影响时存在差异。用 VASP-PRI 检测时,替格瑞洛比普拉格雷具有更显著的血小板抑制作用,但用 LTA 方法检测时,两药之间的差别不显著^[19]。此外,Deharo 等^[20]研究发现,替格瑞洛的血小板抑制作用与体质量指数无关,普拉格雷对肥胖患者血小板的抑制作用减弱,替格瑞洛对肥胖患者的血小板抑制较强。以上研究未表明普拉格雷优于替格瑞洛,但一项荟萃分析表明,普拉格雷在减少 ACS 患者支架内血栓形成和再发心脏缺血事件方面优于替格瑞洛^[21]。正在进行的 ISAR-REACT5 试验,入选了拟行 PCI 的 ACS 患者,随访 12 个月以评估替格瑞洛在减少患者临床终点结局及出血事件方面是否优于普拉格雷,其研究结果值得期待。替格瑞洛与普拉格雷在临床实践中的有效性及安全性还需要更多大型临床试验支持。

4 不良反应

体外研究发现,普拉格雷对中性粒细胞及淋巴

细胞有细胞毒性作用,且呈剂量依赖性^[23],能导致血液系统并发症,如贫血、白细胞及中性粒细胞减少。普拉格雷也可引起皮肤超敏综合征,斑丘疹为最常见的皮肤表现,症状多在服用普拉格雷2~7 d 时出现,有氯吡格雷过敏史的患者症状出现更快。普拉格雷对肝功能也有一定影响,伴有肝功能损害的患者服用普拉格雷可导致肝功能恶化,换为氯吡格雷后症状减轻^[24]。其他的不良反应包括消化系统、呼吸系统、神经系统症状等。

5 药物相互作用

药代动力学研究表明,在普拉格雷代谢过程中,细胞色素 P450 酶参与其代谢的相关程度依次为 CYP3A4 > CYP2B6 > CYP2C19 > CYP2C9 > CYP2D6^[5],CYP3A4 在普拉格雷生成活性代谢产物 R-138727 中起主要作用。能与普拉格雷竞争或抑制细胞色素 P450 酶的药物都能影响其生物代谢。Farid 等^[25]研究表明,对 CYP3A4 有较强抑制作用的药物酮康唑与普拉格雷联合应用时,R-138727 的血药峰值浓度在给予普拉格雷负荷剂量及维持剂量时都显著降低,但对血小板的抑制作用却无影响。Chen 等^[26]研究表明,质子泵抑制剂(奥美拉唑、艾美拉唑及雷贝拉唑)能抑制普拉格雷活性代谢物的产生而且降低了其抗血小板活性,主要与抑制 CYP3A4 有关。阿托伐他汀也通过 CYP3A4 代谢。研究显示,阿托伐他汀联合普拉格雷组比单用普拉格雷增加 R-138727 曲线下面积(AUC),血药达峰时间及达峰浓度相似,对血小板的抑制作用两组无差异^[27]。利托那韦对 CYP3A、CYP2B6 有很强的抑制作用,伴有人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的 ACS 患者联合应用利托那韦和普拉格雷,普拉格雷活性代谢产物的达峰浓度降低,达峰时间及半衰期不受影响,抗血小板治疗获益减少,且利托那韦对普拉格雷的抑制作用具有剂量依赖性^[28]。

6 总结

抗血小板药物是治疗 ACS 的基石,普拉格雷作为第三代抗血小板药物,具有更快、更强的抑制血小板聚集作用,可显著减少临床终点事件的发生,虽然一些研究显示普拉格雷应用后伴随出血事件发生率增高,但其个体差异较小,治疗有效性高,起效快,权衡风险与益处,普拉格雷仍具有很大的应用价值。目前仍需更多针对普拉格雷的大型临床

试验,为其个体化治疗提供更多的证据。

参 考 文 献

- [1] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(4):485-510.
- [2] 冯 灿,冀 涛,朱嘉琦,等. 三联抗栓治疗在冠心病患者中的合理应用[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(5): 281-284.
- [3] 邢 元,李为民. 氯吡格雷抵抗中基因多态性研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014,41(2):91-94.
- [4] Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans [J]. Drug Metab Dispos, 2007,35(7):1096-1104.
- [5] Hagihara K, Kazui M, Kurihara A, et al. Biotransformation of prasugrel, a novel thienopyridine antiplatelet agent, to the pharmacologically active metabolite[J]. Drug Metab Dispos, 2010,38(6):898-904.
- [6] Hagihara K, Kurihara A, Kawai K, et al. Absorption, distribution and excretion of the new thienopyridine agent prasugrel in rats[J]. Xenobiotica, 2007,37(7):788-801.
- [7] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2007,357(20):2001-2015.
- [8] Kurz DJ, Radovanovic D, Seifert B, et al. Comparison of prasugrel and clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A propensity score-matched analysis of the Acute Myocardial Infarction in Switzerland (AMIS)-Plus Registry [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015 Jan 22. [Epub ahead of print]
- [9] Chin CT, Roe MT, Fox KA, et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: The Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial[J]. Am Heart J, 2010,160(1):16-22.
- [10] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization [J]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1297-1309.
- [11] Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: Insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel[J]. Circulation, 2013,128(8):823-833.
- [12] Laynez A, Sardi G, Torguson R, et al. Safety and efficacy of

- prasugrel use in patients undergoing percutaneous coronary intervention and anticoagulated with bivalirudin[J]. *Am J Cardiol*, 2013,111(4):516-520.
- [13] Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012,59(24):2159-2164.
- [14] Dridi NP, Johansson PI, Clemmensen P, et al. Prasugrel or double-dose clopidogrel to overcome clopidogrel low-response—the TAILOR (Thrombocytes And Individualization of ORal antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention) randomized trial[J]. *Platelets*, 2014,25(7):506-512.
- [15] Scharbert G, Wetzel L, Schrottmaier WC, et al. Comparison of patient intake of ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel on restoring platelet function by donor platelets [J]. *Transfusion*, 2015, 55(6):1320-1326.
- [16] Deharo P, Bassez C, Bonnet G, et al. Prasugrel versus ticagrelor in acute coronary syndrome: A randomized comparison[J]. *Int J Cardiol*, 2013,170(2):e21-e22.
- [17] Laine M, Frere C, Toesca R, et al. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study [J]. *Thromb Haemost*, 2014,111(2):273-278.
- [18] Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: A pharmacodynamic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012,60(3):193-199.
- [19] Dillinger JG, Manzo SS, Bal DSC, et al. Ticagrelor effectiveness overestimated by VASP index: Platelet inhibition by ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients according to platelet function tests[J]. *Int J Cardiol*, 2014,176(2):557-559.
- [20] Deharo P, Pankert M, Bonnet G, et al. Body mass index has no impact on platelet inhibition induced by ticagrelor after acute coronary syndrome, conversely to prasugrel[J]. *Int J Cardiol*, 2014,176(3):1200-1202.
- [21] Chatterjee S, Ghose A, Sharma A, et al. Comparing newer oral anti-platelets prasugrel and ticagrelor in reduction of ischemic events-evidence from a network meta-analysis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013,36(3):223-232.
- [22] Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy—design and rationale of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014,7(1):91-100.
- [23] Maseneni S, Donzelli M, Brecht K, et al. Toxicity of thienopyridines on human neutrophil granulocytes and lymphocytes[J]. *Toxicology*, 2013,308:11-19.
- [24] Fernandez-Ruiz M, Carbonell-Porras A, Garcia-Reyne A, et al. Management of a hypersensitivity reaction to thienopyridines: Prasugrel-induced fever and hepatitis resolved after switching to clopidogrel[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2012,65(8):773-774.
- [25] Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007,81(5):735-741.
- [26] Chen CH, Yang JC, Uang YS, et al. Differential inhibitory effects of proton pump inhibitors on the metabolism and antiplatelet activities of clopidogrel and prasugrel [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012,33(5):278-283.
- [27] Farid NA, Small DS, Payne CD, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects[J]. *Pharmacotherapy*, 2008,28(12):1483-1494.
- [28] Ancrenaz V, Deglon J, Samer C, et al. Pharmacokinetic interaction between prasugrel and ritonavir in healthy volunteers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013,112(2):132-137.

(收稿:2015-05-11 修回:2015-06-23)

(本文编辑:梁英超)