

P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛的临床应用

丁玲岩 马志芳

【摘要】 替格瑞洛是新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂。与氯吡格雷相比,替格瑞洛抗血小板作用更快速、强效及可逆,且血小板抑制作用不受肝脏 CYP2C19 基因多态性的影响。对于氯吡格雷无反应或低反应的患者,替格瑞洛能够更有效地防止不良事件的发生。替格瑞洛应用于急性冠脉综合征及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者安全有效。该文主要介绍替格瑞洛的临床应用背景、药效学和药动学、临床效应及临床应用的进展。

【关键词】 P2Y₁₂ 受体抑制剂;替格瑞洛;冠心病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.01.011

1 临床应用背景

血小板的激活和聚集在动脉粥样硬化斑块破裂后的血栓形成及进展中起重要作用^[1-2]。阿司匹林联合氯吡格雷是冠心病及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前及术后抗血小板的指南性治疗^[3]。然而,氯吡格雷起效慢,在急诊 PCI 中应用受限。氯吡格雷对血小板活性的抑制效应个体差异大,研究显示 4%~38% 的患者存在氯吡格雷抵抗^[4]。1/3 的患者使用氯吡格雷后血小板抑制作用不达标^[5]。氯吡格雷与 P2Y₁₂ 受体的结合呈不可逆性,停药后需待新的血小板生成后才能恢复血小板功能。血小板活性持续增高与冠心病再缺血事件风险增加和不良临床预后相关^[6-7]。替格瑞洛为新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂。与氯吡格雷相比,替格瑞洛有以下特点:(1)结构上不是噻吩吡啶类,而是环戊基三唑并嘧啶化合物;(2)本身具有活性,可直接与 P2Y₁₂ 受体结合,且呈可逆性。

2 药代学和药效学

替格瑞洛是一种非前体药物,本身即为活性状态,直接作用于 P2Y₁₂ 受体,起效迅速^[8]。口服后经血液循环到达肝脏,在肝脏细胞色素酶 CYP3A4 及 CYP3A5 的作用下转化生成代谢产物 AR-C124910XX 和 AR-C133913XX。药物本身和代谢产物均具有活性。氯吡格雷则须在肝内经过肝细胞色素 P450 酶的作用,分解为活性代谢产物方可

发挥抑制血小板效应。相比氯吡格雷,替格瑞洛抑制血小板聚集作用快而强。替格瑞洛主要通过肝酶 CYP3A4 转化,因此依赖肝酶 CYP3A4 代谢的药物可能会对替格瑞洛的血药浓度造成影响。食物对替格瑞洛的代谢没有影响^[9]。替格瑞洛主要在肝脏代谢并随粪便排出,对轻度肝功能受损(Child-Pugh 分级 A 级)的患者,替格瑞洛的代谢延缓无明确的临床意义^[10],而中、重度肝功能不全的患者应慎用替格瑞洛。肾脏肌酐清除率下降对替格瑞洛的代谢无明显影响,肾功能不全者不需调整药物剂量^[11],但是对于行透析治疗的肾衰竭患者不建议使用替格瑞洛。替格瑞洛与 P2Y₁₂ 为可逆结合,在停药后循环中所有血小板均可恢复功能,显著降低出血风险^[12]。

3 临床效应

替格瑞洛通过非竞争方式抑制 P2Y₁₂ 受体^[13],除了其明确的抗血小板效应外,研究显示替格瑞洛还具有升高腺苷水平、舒张血管平滑肌、控制炎症等效应^[14]。

3.1 抗血小板效应

替格瑞洛具有强效、快速及可逆性抑制血小板的特点。PLATO 研究的血小板功能亚组分析显示,与氯吡格雷(负荷剂量 300~600 mg,维持剂量 75 mg,1 次/d)相比,替格瑞洛(负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg,2 次/d)在口服后 1 h 和治疗 28 d 后都具有更强的血小板抑制功能^[15]。Storey 等^[16]研究显示,服用替格瑞洛后 30 min 的血小板聚集抑制率(IPA)与服用 600 mg 氯吡格雷后 2 h 的 IPA 相当。服用替格瑞洛患者停药后血小板功能可快

速恢复,对于准备行冠状动脉搭桥术或其他外科手术的患者无明显影响。氯吡格雷的抗血小板作用受质子泵抑制剂的影响,而替格瑞洛的代谢与肝酶 CYP2C19 无关,所以质子泵抑制剂对替格瑞洛的抗血小板作用没有影响。

3.2 替格瑞洛的其他效应

研究显示,替格瑞洛可通过双重作用提升腺苷水平^[17];抑制人红细胞对腺苷的摄取,诱导红细胞释放环磷酸腺苷(cAMP),然后 cAMP 再分解为腺苷。Nylander 等^[18]发现替格瑞洛抑制血小板的效应与增加腺苷水平有关。Wittfeldt 等^[19]发现,在 PCI 术后的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(ACS)患者中,替格瑞洛可以增加腺苷诱导的冠状动脉血流速率。替格瑞洛通过抑制 P2Y₁₂ 受体进而抑制血管平滑肌细胞收缩,发挥舒张血管的作用。

4 临床应用进展

4.1 替格瑞洛在急诊 PCI 中的应用

急诊 PCI 已成为救治急性心肌梗死(AMI)患者最有效的治疗措施之一。术前及术后安全有效的抗血小板治疗是影响 PCI 疗效及预后的重要因素。目前,600 mg 氯吡格雷联合阿司匹林是 AMI 患者急诊 PCI 指南推荐的抗血小板治疗方案,但该方案在急诊 PCI 时存在着很大的局限性^[19]。氯吡格雷起效慢,600 mg 负荷剂量氯吡格雷在服药 2 h 后开始发挥抑制血小板聚集活性的作用^[20],用药 6 h 后血小板抑制作用约达 90%^[21]。但临床上很多 AMI 患者服药至进导管室行急诊 PCI 的时间不到 2 h,尚未达到有效的血小板抑制作用;且高负荷量会增加出血风险和胃肠道反应的发生率^[22]。部分 AMI 患者合并明显的消化道症状,对 600 mg 负荷剂量氯吡格雷接受存在困难。研究显示,180 mg 替格瑞洛较 600 mg 氯吡格雷起效更快,血小板抑制作用在服药 2 h 达到最强,在服药后 24 h 内,血小板抑制作用强于氯吡格雷^[23]。在维持治疗阶段,替格瑞洛较氯吡格雷能更有效降低血小板聚集率。研究显示,替格瑞洛总体疗效优于氯吡格雷,并可减少复合终点事件的发生^[24-26]。

4.2 替格瑞洛在 ACS 中的应用

PLATO 研究中,ACS 患者经替格瑞洛治疗 12 个月后,心血管死亡、心肌梗死及卒中的复合终点相对风险较氯吡格雷治疗进一步降低 16%,心血管死亡相对风险进一步降低 21%^[23]。许维忠等^[27]将

ACS 患者随机分为替格瑞洛组(负荷量 180 mg,维持量 90 mg、2 次/d)和氯吡格雷组(负荷量 300 mg,维持量 75 mg、1 次/d),1 周后替格瑞洛组的血小板聚集率明显低于氯吡格雷组。研究提示,相对于氯吡格雷,ACS 患者服用替格瑞洛后未见血小板抵抗的发生^[28]。Verdoia 等^[29]的研究显示,ACS 患者抗血小板治疗过程中出现心肌梗死、再发心绞痛等心血管事件,提示预后不良。替格瑞洛较氯吡格雷更能降低心血管事件发生率,且安全性和耐受性良好。Nanhwan 等^[30]研究显示,替格瑞洛通过上调一氧化氮合酶增加腺苷效应而减轻心肌缺血,减少心肌梗死范围。Kotsia 等^[31]也发现,替格瑞洛和氯吡格雷的出血并发症发生率无统计学的差异。

4.3 替格瑞洛在择期 PCI 患者中的应用

氯吡格雷抑制血小板聚集的作用受肝脏 CYP2C19 基因多态性的影响。因此,对于拟行 PCI、测定血小板聚集率高的患者建议行基因检测^[32]。对于存在氯吡格雷抵抗的患者,PCI 术后建议选用替格瑞洛,其抗血小板治疗临床效果明显,且主要不良心血管事件及其他不良事件发生率低。PCI 术后患者发生支架内再狭窄与血小板聚集、血液高凝状态等因素有关。Gurbel 等^[33]的研究显示,对于存在氯吡格雷低反应的冠心病患者,使用替格瑞洛治疗后可明显提高其血小板抑制率,减少支架内再狭窄的发生率。

5 小结

替格瑞洛作为新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,已经被国内外多个临床指南提高到 I 类推荐,替格瑞洛与阿司匹林联合抗血小板治疗应用于 ACS 与 PCI 患者获益明确,安全有效。在临床工作中我们应根据患者的个体差异合理选用替格瑞洛或氯吡格雷,使患者在最大程度上获益。

参考文献

- [1] Behan MW, Chew DP, Aylward PE. The role of antiplatelet therapy in the secondary prevention of coronary artery disease [J]. Curr Opin Cardiol, 2010, 25(4): 321-328.
- [2] Marczewski MM, Postula M, Kosior D. Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications focus on ticagrelor [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 1(6): 419-429.
- [3] 刘 鸣, 张文全, 王明瑜, 等. 冠脉介入围手术期及长期抗血小板治疗 [J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(6): 381-384.
- [4] Qian C, Wang Y, Zhong Y, et al. Wogonin-enhanced reactive oxygen species-induced apoptosis and potentiated cytotoxic effects of chemotherapeutic agents by suppression Nrf2-

- mediated signalling in HepG2 cells. [J] Free Radic Res, 2014,48(5):607-621.
- [5] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting; response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. Circulation, 2003,107(23):2908-2913.
- [6] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel clinical implications management, and future perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,49(14):1505-1516.
- [7] Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (24):2312-2317.
- [8] Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics[J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39 (4): 703-710.
- [9] Teng R, Mitchell PD, Butler K. Lack of significant food effect on the pharmacokinetics of ticagrelor in healthy volunteers [J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(4): 467-468.
- [10] Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with mild hepatic impairment [J]. J Clin Pharm, 2011, 51(7): 978-987.
- [11] Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment [J]. J Clin Pharm, 2012, 52(9): 1388-1398.
- [12] Curial M, Nath E, Lang E. Novel antiplatelet agent use for acute coronary syndrome in the emergency department; a review[J]. Cardiol Res Pract, 2013, 2013: 127-270.
- [13] Iyengar, Glenn JR, White AE, et al. Mode of action of P2Y12 antagonists as inhibitors of platelet function[J]. Thromb Haemost, 2011, 105(1): 96-106.
- [14] Hagbers C, Svensson H, Gustafsson R, et al. The reversible oral P2Y12 antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and human vasculature [J]. Int J Cardiol, 2010, 142(2): 187-192.
- [15] Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes; the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(18): 1456-1462.
- [16] Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, aclopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(3): 185-193.
- [17] Serebny VL. Adenosine release; a potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATElet inhibition and clinical outcomes trial? [J]. Am Heart J, 2011, 161(1): 1-4.
- [18] Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism [J]. J Thromb Haemost, 2013, 11 (10): 1867-1876.
- [19] Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(7): 723-727.
- [20] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 36(11): 1045-1057.
- [21] Marcucci R, Gori AM, Panicia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay; a 12-month follow-up[J]. Circulation, 2009, 119(2): 237-242.
- [22] 骆景光, 韩凌, 杨明, 等. 替格瑞洛对高血小板反应性高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血小板聚集率的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(5): 133-134.
- [23] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease; the ONSET/OFFSET study[J]. Circulation, 2009, 120(25): 2577-2585.
- [24] Zahno A, Brecht K, Bodmer M, et al. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro[J]. British J Pharmacol, 2010, 161 (2): 393-404.
- [25] Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. Nat Med, 2011, 17(1): 110-116.
- [26] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study[J]. Lancet, 2011, 375(9711): 283-293.
- [27] 许维忠, 刘俊, 陈金国, 等. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的疗效和安全性观察[J]. 安徽医学, 2015, 36(1): 40-44.
- [28] Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60 (17): 1623-1630.
- [29] Verdoia M, Schaffre A, Barbieri L, et al. Benefits from new ADP-antagonists as compared to clopidogrel in patients with stable angina or acute coronary syndrome undergoing invasive management; a meta-analysis of randomized trials [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 63(4): 339-350.
- [30] Nanhwan MK, Ling S, Kodakandla M, et al. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size an adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(9): 2078-2085.
- [31] Kotsia A, Brilakis ES, Held C, et al. Extent of coronary artery disease and outcomes after ticagrelor administration in patients with an acute coronary syndrome: Insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes(PLATO) trial[J]. Am Heart J, 2014, 168(1): 68-75.

[32] 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2012, 126(7): 875-910.

[33] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies the RESPOND study [J]. Circulation, 2010, 121(10): 1188-1199.

(收稿: 2015-07-30 修回: 2015-09-25)

(本文编辑: 梁英超)

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会 关于印发《发表学术论文“五不准”》的通知

科协发组字〔2015〕98 号

近年来,我国科技事业取得了长足的发展,在学术期刊发表论文数量大幅增长,质量显著提升。在取得成绩的同时,也暴露出一些问题。今年发生多起国内部分科技工作者在国际学术期刊发表论文被撤稿事件,对我国科技界的国际声誉带来极其恶劣的影响。为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技工作者在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会共同研究制定了《发表学术论文“五不准”》。根据中央领导意见,现将《发表学术论文“五不准”》印发给你们,请遵照执行。

各有关单位要组织深入学习、广泛宣传,结合实际制定和完善相关规定,建立学术不端行为调查处理机制,进一步改革完善科技评价体系,为科技工作者创新创业提供良好的政策和环境保障;要采取切实有效的措施对被撤稿作者开展调查,对违反“五不准”的行为视情节作出严肃处理,并将处理结果报上级主管部门备案。广大科技工作者应加强道德自律,共同遵守“五不准”,认真开展自查,发现存在违反“五不准”的行为要主动申请撤稿,坚决抵制“第三方”学术不端行为。各全国学会(协会、研究会)要发挥科学共同体作用,做好教育引导,捍卫学术尊严,维护良好学风。

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会将加强沟通协调和联合行动,落实“五不准”,督促有关单位对撤稿事件进行调查处理,逐步建立科研行为严重失信记录制度和黑名单信息共享机制,推动科技评价体系改革,规范科研诚信管理,维护科技工作者合法权益。

中国科协 教育部 科技部
卫生计生委 中科院 工程院
自然科学基金会
2015 年 11 月 23 日

发表学术论文“五不准”

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。