

氯吡格雷抗血小板治疗个体化用药 基因型检测指南解读

钟诗龙¹, 韩雅玲², 陈纪言¹, 袁晋青³, 孙艺红⁴, 王效增², 李毅²

DOI:10.7504/nk2014120302 中图分类号:R541.4 文献标志码:A

关键词: 氯吡格雷; 抗血小板治疗; 个体化用药; 基因型检测; 指南

Keywords: clopidogrel; antiplatelet therapy; genetic testing; personalized medicine; guideline

氯吡格雷 (clopidogrel) 是心血管疾病中广泛用于抗血小板的药物。氯吡格雷治疗可明显改善经皮冠状动脉介入治疗术 (PCI) 术后患者的主要心血管预后, 但仍有 5%~15% 的患者在 1 年内会出现包括死亡、心肌梗死和脑卒中在内的临床终点事件。产生个体差异的原因除了患者的依从性、冠心病危险因素 (肥胖、糖尿病、吸烟) 和药物之间的相互作用等因素外, 基因变异也扮有重要作用, 特别是直接参与这些药物处置、代谢、转运的基因变异。2010 年 3 月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 宣布氯吡格雷抵抗的“黑框警告”, 提醒应用氯吡格雷后出现心血管不良事件与 CYP2C19 功能缺失的等位基因有关。本文结合中国人的临床证据, 解读临床药物基因组学实施联盟 (CPIC) 的 CYP2C19 基因检测和氯吡格雷个体化治疗的证据和指南^[1-2]。

1 氯吡格雷的药代动力学和药效学通路介绍

氯吡格雷是一个噻吩并吡啶前体药物, 在经过肠道吸收, 其中有 ABCB1 参与。约有 85% 氯吡格雷经酯酶 CES1 水解成无活性的羧酸衍生物, 仅 15% 经过肝药酶的两步氧化作用转化成活性硫醇代谢物。在活化过程中, 第一步经 CYP2C19、CYP1A2 和 CYP2B6 催化代谢为 2-氧-氯吡格雷 (2-oxo clopidogrel), 第二步经 CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4 和 CYP3A5 等催化生成活性硫醇

代谢物, 其中 CYP2C19 在氯吡格雷活化作用中占有主要作用。最近发现 PON1 对第二步 2-氧-氯吡格雷活化也有作用。氯吡格雷代谢物有多种异构体, 其中 H4 为主要活性代谢物 (Clopi-H4), 其半衰期约 0.5~1.2 h。活性代谢物可选择性不可逆地与血小板表面二磷酸腺苷受体 P2Y₁₂ 结合, 减少 ADP 结合位点, 阻断 ADP 对腺苷环化酶的抑制作用, 促进 cAMP 舒血管物质磷酸蛋白的磷酸化, 抑制纤维蛋白原与血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/III a 复合物的活化, 抑制血小板的聚集。

2 CYP2C19 功能缺失等位基因对氯吡格雷反应性的影响

许多研究发现氯吡格雷的药代动力学和药效学通路上 CYP2C9、CYP3A4 或 CYP3A5、CYP2C19、ABCB1 和 P2Y₁₂R 等基因的变异与氯吡格雷抗血小板效应有关。目前大部分研究主要集中于 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抗血小板作用的联系。

CYP2C19 基因多态性在不同人种分布差异较大, CYP2C19 的 *1、*2、*3 和 *17 在不同的人群中所占的比例比较稳定并且较高。CYP2C19*2 等位基因分布频率在黄种人、白人和黑种人分别为 29%、12% 和 15%。CYP2C19 不同位点的等位基因对氯吡格雷的代谢的作用强度不同, 在各等位基因中, *1 为正常功能等位基因, *2~*8 为功能缺失或是降低等位基因, *17 为功能增强等位基因。

3 临床使用氯吡格雷药物基因组学检测的证据

诸多证据表明 CYP2C19 基因型与接受氯吡格雷治疗的冠心病患者的临床终点事件关联, 也有一些研究并没有观察到 CYP2C19 基因型和心血管不

基金项目: 十二五国家科技支撑计划 (2011BAI11B07), 国家自然科学基金 (81373486), 广东省科技计划项目基金 (2012A030400062 和 2013B021800157)

作者单位: 1. 广东省人民医院 广东省医学科学院医学研究部 广东省心血管病研究所, 广州 510080; 2. 沈阳军区总医院心内科, 沈阳 110016; 3. 中国医学科学院阜外心血管病医院心内科, 北京 100037; 4. 北京大学人民医院心内科, 北京 100044

通信作者: 钟诗龙, 电子邮箱: zhongsl@hotmail.com

不良反应之间的关联性。在报道阴性关联性结果的研究中,入选人群的不良心血管事件的发生率通常较低,这些人群一般为非支架植入者。总之,CYP2C19功能缺失等位基因可减少活性代谢物浓度,降低血小板功能抑制程度,增加心源性死亡、非致命心肌梗死、支架内血栓或脑中风等心血管不良事件的风险。最近一项涉及9个研究9685例患者的荟萃分析显示,与非携带者相比,携带1个和2个CYP2C19功能缺失等位基因患者出现心血管死亡、心肌梗死或缺血性中风的风险增高55%和76%。此外,与非携带者相比,携带1个和2个CYP2C19功能缺失等位基因患者出现支架血栓的风险增加2.67和3.97倍。荟萃分析表明CYP2C19基因型对PCI术后用氯吡格雷治疗的亚洲人群出现不良心脏反应有更大影响。在功能缺失等位基因中,对*2等位基因的研究最广泛,但数据不能外推到其他功能缺失基因。虽然不同研究CYP2C19*17等位基因对心血管不良事件影响的数据不一致,但此等位基因似乎可以增加出血风险。因此携带*17的患者在服用氯吡格雷时应密切注意出血风险。因为中国汉族人CYP2C19*17等位基因频率很低(<1%),CYP2C19*17对中国人氯吡格雷抗血小板治疗的影响应该不大。

全基因组关联性研究表明CYP2C9基因多态性可以解释总的氯吡格雷反应性变异的12%^[3]。因为CYP2C19基因多态性对总的变异贡献相对较小,而且CYP2C19基因分型检测的阳性预测性较低,因此在临床广泛使用之前应评估CYP2C19基因分型在临床中的实用性。目前,TARGET-PCI研究正在评估CYP2C19基因分型的临床实用性。在此单中心研究中,如果患者携带CYP2C19*2等位基因,将使用普拉格雷作为氯吡格雷的替代抗血小板药物。

4 氯吡格雷药物基因组学检测的临床应用个体化用药建议

临床药物基因组学实施联盟(CPIC)由美国国家卫生研究院(NIH)的药物基因组学组织(<http://www.pgrn.org>)和药物基因组学知识库(<http://www.pharmgkb.org>)组成的促进基础研究向临床转化的组织。它基于临床证据制定指南,旨在帮助临床医生理解现有的基因检测如何能够用于优化药物治疗,而不是推荐谁应该做遗传药理学检测。随着基因型检测或其他测序技术的越来越便利,不久的将来越来越多患者在治疗时也许已经知道CYP2C19基因型。

我们结合最新的中国人临床证据,介绍CPIC的CYP2C19基因检测和氯吡格雷个体化治疗的指南^[4]。

用于指导那些已经知道CYP2C19基因型或者临床医师选择要作CYP2C19基因分型的患者个体化用药。2012年美国心脏病学院基金会和美国心脏协会的ACS指南指出,在不稳定心绞痛(UA)/NSTEMI患者或患者在PCI后应检测CYP2C19功能缺失基因型,用于P2Y₁₂受体抑制剂治疗(C级证据)^[5]。

CPIC指南建议不携带CYP2C19功能减少等位基因的患者,每天服用氯吡格雷75 mg。携带CYP2C19*17/*17或CYP2C19*1/*17基因型的患者,由于出血风险增加,需要时刻观察出血事件是否发生^[6]。携带CYP2C19功能减少等位基因的患者,有两种选择。

5 氯吡格雷剂量递增方案

第一种选择是增加氯吡格雷剂量。CURRENT-OASIS 7研究结果显示,双倍剂量(第1天600 mg,第2~7天150 mg,之后75 mg/d)较标准剂量(第1天300 mg,之后75 mg/d)的氯吡格雷显著减少主要终点事件发生率,同时显著减少支架内血栓形成。然而也有研究显示增加剂量获益并不明显。在VerifyNow检测对血栓形成和安全性影响的研究中,通过VerifyNow检测血小板对氯吡格雷效反应的,如无反应性,患者在前6个月每天服用150 mg^[7]。与每天服用75 mg相比,服用150 mg患者也没有降低死亡、心肌梗死的风险。另一项研究表明,CYP2C19功能减少等位基因的患者,每天服用150 mg氯吡格雷也没有增加反应性的比例。因此,这些数据表明维持剂量增加到150 mg是不够的^[8]。

最近研究表明在健康人和ACS患者增加氯吡格雷负荷和(或)维持剂量可以改善CYP2C19*2杂合型患者的血小板聚集率,但仅轻微改善纯合突变基因型患者的血小板聚集率。大型临床试验表明较高的治疗血小板聚集率的ACS/PCI患者在用较高氯吡格雷剂量治疗时不能减少心血管死亡、非致死性心肌梗死或支架内血栓的风险^[7,9]。然而,这些临床试验仅加倍氯吡格雷维持剂量,这可能还不够,最近的研究提示在CYP2C19*2纯合突变患者可能需要更高剂量才能取得充分血小板抑制率。目前还缺乏单独基于CYP2C19基因型进行氯吡格雷剂量调整的临床研究,所以基于CYP2C19基因型进行氯吡格雷剂量调整的策略还需作进一步验证。

6 换用其他抗血小板药物方案

第二种选择是换用其他抗血小板药物,比如噻氯匹定、普拉格雷、替卡格雷。这些药物的抗血小板

效应不受 CYP2C19 基因型的影响。与噻氯匹定相比,普拉格雷、替卡格雷更受欢迎,因为噻氯匹定有中性粒细胞减少的风险。此外,通过 CYP2C19 基因型检测,普拉格雷、替卡格雷的临床疗效已得到证实。在 TRITON TIMI 38 临床试验的遗传学研究中,在携带不同 CYP2C19 基因型的患者在服用普拉格雷后,心血管死亡、非致命的心肌梗死、卒中发生率差异没有统计学意义^[10]。同样,在 PLATO 研究中,CYP2C19 基因型不影响替卡格雷组患者的心血管死亡、心肌梗死、卒中的发生率^[11]。另外,携带不同 CYP2C19 基因型患者的出血发生率也没有显著性差异^[10-11]。这些数据表明 CYP2C19 功能减少等位基因的患者,可以服用普拉格雷和替卡格雷。CPIC 指南同样建议这类患者服用普拉格雷或是其他不受 CYP2C19 基因型影响的抗血小板药物。然而,这两种药物并不是适合每一个人。频繁出现病理出血,体重 <60kg 或是伴随其他抗凝药使用的患者不建议服用普拉格雷。有颅内出血史或是频繁出现病理出血,严重的肝损伤患者禁止服用替卡格雷。缺血性脑卒中患者也禁服这两种药物。因此,医生应该根据患者的临床特征来选择抗血小板药物。

优化抗血小板药物治疗可以使效益最大化,减少心血管事件复发风险的同时减少出血事件。在大型随机临床试验验证在择期 PCI 的 ACS 患者中普拉格雷优于氯吡格雷,心血管死亡、心肌梗死或卒中风险比为 0.81(95%CI 0.73~0.90, $P<0.001$),支架内血栓降低 42%^[12]。但是由于出血风险,不是所有患者都可以用普拉格雷代替氯吡格雷。值得注意的是,在携带 CYP2C19 功能缺失基因型患者,普拉格雷优于氯吡格雷,而在 CYP2C19 强代谢型患者(*1/*1 基因型患者)中,两者的复合终点无差异^[10]。

除了普拉格雷,替格瑞洛在大型随机临床试验中也表明在 ACS 患者中优于氯吡格雷,心血管死亡、心肌梗死或卒中风险比为 0.84(95%CI 0.77~0.92, $P<0.001$),支架内血栓降低 26%^[13]。遗传学亚组分析表明,在携带 CYP2C19 功能缺失基因型患者中,替格瑞洛可以减少 23% 主要终点事件(8.6% 对 11.2%; HR 0.77, 95%CI 0.60~0.99, $P=0.038$),在没有任何 CYP2C19 功能缺失基因型患者中,减少 14% 主要终点事件(8.8% 对 10.0%; HR 0.86, 95%CI 0.74~1.01),尽管这个减少没有达到统计学意义($P=0.0608$)。与氯吡格雷相比,替格瑞洛似乎在携带 CYP2C19 功能缺失基因型的接受 PCI 术患者中优势更明显(携带者:7.7% 对 10.6%, HR 0.71; 不携带者:7.4% 对 8.2%, HR 0.90)。

尽管普拉格雷和替格瑞洛在总体疗效上优于氯吡格雷,但氯吡格雷还会在很长一段时间广泛用于 ACS/PCI 患者。基因型指导的个体化用药可以识别那些患者适合用那一种抗血小板治疗方案。为了便于氯吡格雷临床个体化治疗方案,图 1 总结了基于 CYP2C19 基因型的抗血小板个体化治疗方案建议。如果 ACS/PCI 患者携带 CYP2C19 强代谢或超强代谢基因型(*1/*1、*1/*17 和 *17/*17),推荐使用氯吡格雷标准剂量,如果临床实验室检测显示患者携带 CYP2C19 功能缺失基因型,如果没有禁忌证,建议

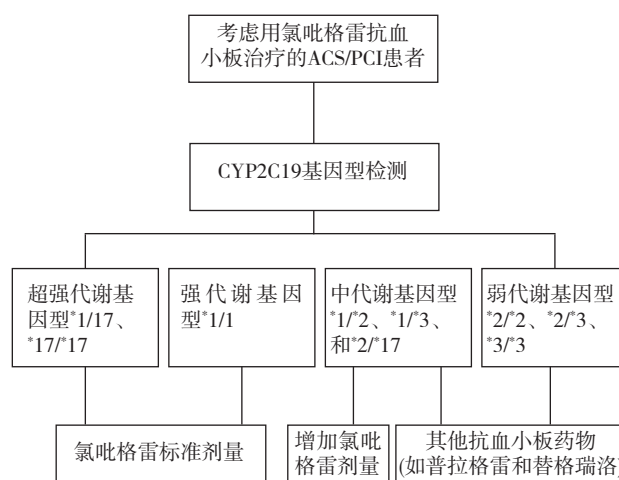


图1 ACS患者在PCI术后在考虑氯吡格雷抗血小板治疗时,基于CYP2C19基因型的个体化用药方案

使用其他抗血小板药物(如普拉格雷、替格瑞洛)^[4]。

在根据基因型指导的个体化用药中,最难处理的是携带中代谢基因型患者(*1/*2、*1/*3、*2/*17)。与强代谢型患者相比,中代谢基因型患者有较高的治疗残余血小板活性,携带 CYP2C19*2 杂合型 ACS/PCI 患者用氯吡格雷治疗时出现严重心血管事件的风险较高。因此,这些数据支持在没有禁忌的情况下,中代谢基因型患者可增加氯吡格雷维持剂量或换其他抗血小板药物治疗。但是,考虑到中代谢基因型患者的治疗残余血小板活性有很大的个体间差异,临床应考虑引起心血管事件的风险增高的其他因素,以取得最有效的个体化治疗。另外,尽管这些指南主要关注 CYP2C19*2 和 *3,许多临床基因型检测平台也包括其他可以引起代谢表型改变的等位基因(如 *4~*8 和 *17)。如上述,体外证据表明 *4~*8 等位基因能引起 CYP2C19 功能完全缺失。因此,当基因型检测发现 ACS/PCI 患者携带这些基因型时,应考虑这些等位基因与 *2 等位基因对氯吡格雷代谢的影响和引起的临床后果一致。

7 CYP2C19 基因分型检测方法

到2011年8月1日为止,美国FDA批准了2种、中国批准了1种CYP2C19基因分型检测的体外诊断方法。这两种可以检测3个CYP2C19基因位点的基因型(*2、*3和*17)。另外也存在一些非FDA批准的CYP2C19基因型检测试剂盒,包括Infiniti®CYP450 2C19+检测方法和一些实验室开发的检测方法,这些方法可以检测一些额外的罕见等位基因的测试基因型,如*4、*6~*10。Infiniti®CYP450 2C19+方法的检测时间可以缩短至8 h内。

8 基因检测对患者潜在的利益和风险

CYP2C19基因型检测的潜在好处在于当考虑在ACS/PCI术后患者使用与氯吡格雷治疗时,可以识别心血管事件风险较高的基因型,并考虑采用其他抗血小板治疗策略。然而,尽管有许多证据表明CYP2C19功能缺失基因型增加ACS/PCI术后使用与氯吡格雷治疗的患者出现不良心血管事件风险,但还缺乏随机临床试验证明CYP2C19基因型检测可以提高临床效果。而且,尽管在合格的实验室CYP2C19基因型检测结果直接和可靠,但基因型检测错误仍可能会带来潜在不良后果。因为基因型是终身检测结果,任何差错可引起一辈子的不良健康指导。

9 警告:基因型检测的合理应用和潜在误用

在进行CYP2C19基因型检测时,一个挑战是需要检测结果快速返回到临床。因为大量潜在的可以预防的复发事件发生在早期,如证据显示CYP2C19*2与明确的早期支架内血栓有关,所以在开始抗血小板治疗前获得检测结果更为有利。为了解决这个问题,有公司已经开发了一些床边基因型检测系统,现在一些医学研究中心已经把它应用早期基因型检测系统到临床中。

值得注意的是,这些个体化用药建议主要用于行PCI的ACS患者。目前还没有数据支持CYP2C19基因型检测用于其他场合的用药指导。另外,目前没有数据支持CYP2C19基因型检测用于儿科的氯吡格雷用药指导。然而,没有理由怀疑在儿童中CYP2C19突变等位基因对氯吡格雷代谢的影响会与成人不同。

目前基于基因型进行氯吡格雷处方的临床证据还没有完全建立,是否运用CYP2C19的基因检测和采取调整的治疗方案需要综合考虑。还需进一步深入研究和阐述患者的基因多态性和抗血小板治疗之

间的关系,减少不良心血管反应的发生,可为心血管疾病的防治提供新途径,为患者的个体化治疗提供美好的前景。

参考文献

- [1] Hou X, Shi J, Sun H. Gene polymorphism of cytochrome p450 2c19*2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: A meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70: 1041-1047.
- [2] Xie X, Ma YT, Yang YN, ET AL. Personalized antiplatelet therapy according to cyp2c19 genotype after percutaneous coronary intervention: A randomized control trial[J]. Int J Cardiol, 2013, 168: 3736-3740.
- [3] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome p450 2c19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy[J]. JAMA, 2009, 302: 849-857.
- [4] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cyp2c19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94: 317-323.
- [5] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, 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]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60: 645-681.
- [6] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2c19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. Circulation, 2010, 121: 512-518.
- [7] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The gravitas randomized trial[J]. JAMA, 2011, 305: 1097-1105.
- [8] Barker CM, Murray SS, Teirstein PS, et al. Pilot study of the antiplatelet effect of increased clopidogrel maintenance dosing and its relationship to cyp2c19 genotype in patients with high on-treatment reactivity[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3: 1001-1007.
- [9] Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting[J]. N Engl J Med, 2012, 367: 2100-2109.
- [10] Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, et al. Prasugrel vs. Clopidogrel for cytochrome p450 2c19-genotyped subgroups: Integration of the triton-timi 38 trial data[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8: 1678-1684.
- [11] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of cyp2c19 and abcb1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: A genetic substudy of the plato trial[J]. Lancet, 2010, 376: 1320-1328.
- [12] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2007, 357: 2001-2015.
- [13] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1045-1057.

2014-10-20 收稿 本文编辑:高森