

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.04.023

瑞舒伐他汀和阿托伐他汀在急性冠脉综合征中对氯吡格雷抗血小板活性的对比研究*

高 晗¹ 赵 侃^{2△} 尹雪松² 彭成海² 任仲桥² 张吉红²

(1 哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150086; 2 哈尔滨医科大学附属第四医院 急诊科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:在急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的治疗中,抗血小板治疗及调脂治疗是最基础的治疗方案。近有学者提出,氯吡格雷和他汀类药物都经过细胞色素 CYP 3A4 途径代谢,二者因存在竞争性抑制,有可能降低氯吡格雷抗血小板的活性。本试验将针对阿托伐他汀及瑞舒伐他汀进行研究。**方法:**选择急性冠脉综合征的患者 42 例,所有患者均接受氯吡格雷治疗(负荷剂量 300 mg,维持剂量 75 mg/d)。随机分配为 A、B 两组,A 组(n=20)服用阿托伐他汀治疗(20 mg/d),B 组(n=22)服用瑞舒伐他汀治疗(10 mg/d)。分别于氯吡格雷服用前、服药治疗后 3 天、服药治疗后 7 天后采静脉血送检,测定 ADP(10 μmol/L)诱导的血小板聚集率。**结果:**阿托伐他汀组(A 组)及瑞舒伐他汀组(B 组)相比,服用氯吡格雷前 ADP 诱导的血小板聚集率基线值无统计学差异。服用氯吡格雷 3 日及 7 日后,ADP 诱导的血小板聚集率明显降低,(3.85±2.58)vs(3.09±2.27),(0.65±0.88)vs(1.05±0.95),P>0.05,无明显统计学差异。**结论:**氯吡格雷的确可以降低血小板的活性。同时,短期之内氯吡格雷的抗血小板活性未受到他汀类的影响,包括经过 CYP3A4 途径的他汀,如阿托伐他汀。

关键词:急性冠脉综合征;细胞色素 P450;氯吡格雷;瑞舒伐他汀;阿托伐他汀;血小板活性

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)04-697-03

The Influence of Statins on Platelet Inhibition of Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes*

GAO Han¹, ZHAO Kan^{2△}, YIN Xue-song², PENG Cheng-hai², REN Zhong-qiao², ZHANG Ji-hong²

(1 Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China;

2 Emergency Department, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: Antiplatelet treatment is frequently used in high-risk patients with acute coronary syndromes (ACS) who are also often treated with statins. Some scholars indicated that, clopidogrel and statins were both metabolized through cytochrome CYP 3A4, but clopidogrel antiplatelet activity may be reduced due to the competitive inhibition. The effects of atorvastatin and rosuvastatin were compared in this study. **Methods:** 42 patients diagnosed as acute coronary syndrome were selected. All patients received treatment with clopidogrel (loading dose of 300 mg, maintenance dose of 75 mg/d), and were randomly assigned to the groups A, B, Group A (n=20) was taken atorvastatin treatment (20 mg/d), Group B (n=20) was taken rosuvastatin treatment (10 mg/d). Platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP) at 10 μmol/L was measured by impedance method. **Results:** Compared atorvastatin group (Group A) with rosuvastatin group (Group B), there are no significant difference in ADP-induced platelet aggregation baseline values before taken clopidogrel. After clopidogrel therapy for 3 days and 7 days, ADP-induced platelet aggregation was significantly reduced (3.85 ± 2.58 vs 3.09 ± 2.27, 0.65 ± 0.88 vs 1.05 ± 0.95; P>0.05, no statistically significant difference). **Conclusion:** Clopidogrel can reduce indeed platelet activity. Meanwhile, the short term antiplatelet activity of clopidogrel is not subject to the influence of statins, including statin metabolized through CYP3A4 pathway, such as atorvastatin.

Key words: Acute coronary syndromes; Cytochrome P450; Clopidogrel; Rosuvastatin; Atorvastatin; Platelet activity

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)04-697-03

前言

急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的临床治疗中,抗血小板治疗和抗动脉粥样硬化为两项最基本的、最重要的治疗措施。但近来有学者提出,氯吡格雷和某些他汀类药物,

都经过细胞色素 CYP 3A4 途径代谢,二者因存在竞争性抑制,有可能降低氯吡格雷抗血小板的活性^[1]。到目前为止关于二者合用的相互影响国际上尚存争议,且大多数研究主要在阿托伐他汀和普伐他汀之间进行比较,对于较新上市的、同样不经过 CYP 3A4 途径的瑞舒伐他汀研究较少。本实验将针对阿托

* 基金项目:哈尔滨市科技局重点科技项目(2007AA3CS082-4)

作者简介:高晗(1987-),女,本科,主要研究方向:冠心病,电话:0451-82576780, E-mail:gaohan_17@163.com

△ 通讯作者:赵侃, E-mail:zhaokan.999@163.com

(收稿日期:2013-05-30 接受日期:2013-06-24)

伐他汀及瑞舒伐他汀进行相关研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 10 月至 2012 年 9 月于哈尔滨医科大学附属第四医院急诊科诊断为急性冠脉综合症的患者 42 例,所有患者随机分配为 A、B 两组,A 组(n=20,)服用阿托伐他汀治疗,B 组(n=22)服用瑞舒伐他汀治疗。所有患者均无出血倾向史,无药物及酒精滥用史,无肝病史,凝血酶原时间及血小板计数均在正常范围内,血肌酐水平均 <1.2 mg/dL。所有患者均未使用血小板糖蛋白 IIb/IIIa 阻滞剂,未使用其他与 CYP 相关药物(可能通过 CYP 途径代谢的、CYP 途径的激动剂及抑制剂)。

1.2 研究方法

1.2.1 服用药物及测定时间 所有符合条件的病人均接受氯吡格雷(商品名:波立维,赛诺菲制药有限公司)75 mg/d、阿司匹林(商品名:拜阿司匹灵,拜耳医药有限公司)100 mg/d 口服,以及低分子肝素(商品名:速碧林,葛兰素制药有限公司)5000 U 皮下注射 1/12h。病人随机分为阿托伐他汀组(A 组)和瑞舒伐他汀组(B 组),分别接受阿托伐他汀(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司)20 mg/d 治疗(n=20);和瑞舒伐他汀(商品名:可定,阿斯利康公司)10 mg/d 治疗(n=22)。分别于氯吡格雷服用前、服药治疗后 3 天、服药治疗后 7 天后采静脉血送检。

1.2.2 标本采集 所有入选对象用药时间固定,均于 7 时应用采血管(奥地利格雷那公司,内含 3.8%枸橼酸钠)自肘前静脉采血,采血过程中尽量不用手拍打,并避免剧烈晃动。1 小时内送至我院检验科,采用全血电阻抗法检测二磷酸腺苷 ADP(10 μ mol/L)诱导的血小板聚集率。

1.2.3 实验仪器及试剂 美国 Chrono-Log 公司生产的全血阻抗法血小板聚集仪(540VS)。诱导剂为原厂配套的二磷酸腺苷(Adenosine Diphosphate,ADP)。本研究测定 10 μ mol/L ADP 诱导的血小板聚集率。

1.2.4 检测方法 将带有磁棒的反应杯育温 10 min;加入 0.5 mL

抗凝血和 0.5 mL 生理盐水到育温的反应杯中混合,再育温 5 min;把电极插入反应杯,电极连到聚集仪上;磁棒转速设为 1000-1200 转/分。调整基线,加入诱导剂,运行 6-9 分钟,记录聚集曲线并记录最大聚集率。正常值参考范围为 5-13 欧姆。

1.3 统计分析

计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用频数表示。计数资料间比较采用 χ^2 检验,组间比较采用两样本 t 检验,治疗前后自身对照采用重复测量的方差分析。采用 SPSS19.0 及 MedCalc11.4 软件进行统计学处理, $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 研究人群的临床状况

入选的急性冠脉综合症患者共 42 例,其中不稳定型心绞痛 22 例,ST 段抬高型心肌梗死 11 例,及非 ST 段抬高型心肌梗死 9 例。两组在年龄、性别、吸烟史、体重指数、糖尿病、高血压、陈旧心梗史、血脂异常及血小板计数方面未见明显统计学差异($P>0.05$)。

阿托伐他汀组(A 组)及瑞舒伐他汀组(B 组)相比,服用氯吡格雷前 ADP 诱导的血小板聚集率基线值无统计学差异(8.40 ± 3.68)vs(8.50 ± 2.82), $P>0.05$ 。

2.2 两组服用氯吡格雷 3 日及 7 日后血小板聚集率变化

服用氯吡格雷 3 日后,A 组、B 组 ADP 诱导的血小板聚集率为(3.85 ± 2.58)vs(3.09 ± 2.27), $P>0.05$ 。

服用氯吡格雷 7 日后,A 组、B 组 ADP 诱导的血小板聚集率为(0.65 ± 0.88)vs(1.05 ± 0.95), $P>0.05$ 。

以上数据表明,服用氯吡格雷前,两组患者 ADP 诱导的血小板聚集率无明显统计学差异。服用氯吡格雷 3 日及 7 日后,ADP 诱导的血小板聚集率明显降低,两组相比无明显统计学差异[图 1]。

3 讨论

表 1 研究人群的临床形状

Table1 Clinical characteristics of the population Atorv

	Atorv n=20	Rosuv n=22	P 值
Age(years)	59 $\pm$ 9	60 $\pm$ 11	0.712
Men(n,%)	12(60%)	15(68%)	0.401
Body mass index(kg/m ²)	28 $\pm$ 5	29 $\pm$ 5	0.358
Active smoking(n,%)	10(50%)	13(59%)	0.796
Diabetes(n,%)	7(35%)	8(36%)	0.766
Hypertension(n,%)	12(60%)	9(41%)	1.000
Previous MI(n,%)	8(40%)	10(45%)	0.034
Dyslipidemia(n,%)	15(75%)	16(73%)	0.096
PLT(10 ⁹ /L)	225 $\pm$ 47	222 $\pm$ 54	0.101

注:Atorv- 服用阿托伐他汀组; Rosuv 服用瑞舒伐他汀组; MI 心肌梗塞; PLT 血小板。

Note: Atorv atorvastatin was used in the group; Rosuv - rosuvastatin was used in the group.

MI-myocardial infarction; PLT-platelet.

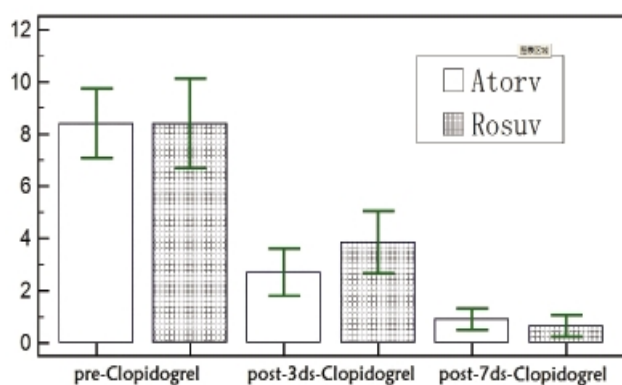


图1 阿托伐他汀及瑞舒伐他汀对ADP诱导的血小板聚集率的影响

Fig.1 Influence of atorvastatin and rosuvastatin on ADP-induced platelet aggregation

Atorv- 服用阿托伐他汀组; Rosuv 服用瑞舒伐他汀组;

Atorv atorvastatin was used in the group; Rosuv - rosuvastatin was used in the group.

有研究证明,经过 CYP3A4 途径代谢的他汀,如阿托伐他汀,可减弱 CYP3A4 对氯吡格雷的生物激活,从而降低其对血小板的抑制作用^[1],但这一药物之间相互作用理论的临床重要性受到了质疑^[2]。目前已有许多研究探讨了氯吡格雷与他汀类之间存在的药物相互作用,但结论不一^[1,3,48]。

Lau 等人研究了 PCI 术后服用氯吡格雷 24h 及 6-8 天后患者血小板的聚集情况。研究证实,与不经过 CYP3A4 途径代谢的水溶性他汀—普伐他汀相比,阿托伐他汀会降低氯吡格雷抗血小板的活性^[1]。

INTERACTION 研究属前瞻性研究,观察冠脉支架术后的患者中,服用阿托伐他汀、不服用他汀类药物及其他他汀类药物^[6]对氯吡格雷的影响。结果显示无论应用何种他汀类药物治疗,服用氯吡格雷 4 小时及 24 小时后,检测血小板的抑制作用无明显差异^[3]。

Trenker 等人的 EXCELSIOR 实验属回顾性分析。分析选择性接受 PCI 术的冠心病患者,接受氯吡格雷 600 mg 负荷剂量的治疗。阿托伐他汀组和辛伐他汀组相比,未见氯吡格雷抗血小板作用的减退,且临床结果未见明显差异^[4]。对 PROVE-IT TIMI-22 和 CHARISMA-Trial 等其他研究的亚分析也显示,服用不同类型的他汀(阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀),患者临床事件的发生率也无明显不同^[9,10]。

阿托伐他汀及瑞舒伐他汀在中国的临床实践中被广泛应用,前者经过 CYP3A4 途径代谢,而后者不经过 CYP3A4 途径,对二者进行比较,对指导临床用药具有重要意义。

本研究是一个在急性冠脉综合征患者中,不同代谢途径的他汀在短期内对氯吡格雷抗血小板作用的影响的前瞻随机性研究。我们采取了体外人工 ADP 诱导、全血中电阻法测定血小板聚集率的方法,来评价血小板的活性,并未发现这种药物之间相互作用的迹象。因此,氯吡格雷与他汀类联合用药,无论是否经过 CYP3A4 代谢,其阻断 ADP 诱导的血小板活化的能力未受影响。

Lau 等人的研究中只有 9 个服用普伐他汀和 19 个服用阿托伐他汀的患者,且他汀的服用并不是随机的^[1]。我们的实验中他汀类的选择是随机的,与 Lau 等人的回顾性研究相比,混杂

因素更少,更科学。

本项研究的局限性在于,无法测定氯吡格雷和其活性代谢产物的量。但通过两组间血小板活性的抑制程度来看,氯吡格雷及其活性代谢产物在这两组间的水平无明显差异。另一可能的混杂因素是瑞舒伐他汀存在多种代谢途径,但主要以 CYP2C9 为主^[11],且未发现瑞舒伐他汀对氯吡格雷的作用存在抑制作用。性别差异也可能影响氯吡格雷的作用^[12],这就解释了研究中组与组之间的微小差异。

除了调节胆固醇水平外,他汀类可能对冠状硬化的患者具有多种影响,包括抗炎作用、粥样斑块稳定作用及降低炎症介质作用,以及降低血小板活性的作用^[14-16]。最近有报道证实,他汀类具有抗血小板及抗血栓的作用,高胆固醇血症的患者在服用他汀类药物 1-4 周后表现出血小板抑制作用,可能与血小板和氧化的 LDL 之间的联系相关,目前还处于初步研究当中^[11]。

最近的 ARMIDA-ACS 研究再次阐释了服用他汀类药物对于接受 PCI 患者的重要性:急性冠脉综合征的患者预先服用高剂量的阿托伐他汀可以获得有益的临床结果^[17]。

综上所述,本实验采取了电阻抗法测定 ADP 诱导的血小板聚集率,根据实验结果,我们可得出结论,氯吡格雷的确可以降低血小板的活性。同时,氯吡格雷的抗血小板活性未受到他汀类的影响,包括经过 CYP3A4 途径的他汀,如阿托伐他汀。

参考文献(References)

- [1] 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: 32-37
- [2] Steinhilb SR, Akers WS. Clopidogrel-statin interaction: amountain or a mole hill [J]. Am Heart J, 2006, 152(2): 200-203
- [3] Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study[J]. Arch Intern Med, 2004, 164 (18): 2051-2057
- [4] Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, et al. Impact 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 Haemost, 2008, 99 (1): 174-181
- [5] Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol[J]. Am J Cardiol, 2005, 96 (5A): 24F-33F
- [6] Serrano CV Jr, Yoshida VM, Venturinelli ML, et al. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2001, 157(2): 505-512
- [7] Serrano CV Jr, Ascer E, Nicolau JC, et al. The effect of atorvastatin on proinflammatory mediators and endothelial adhesion molecule expression[J]. Eur Heart J, 2001, 22: 646
- [8] Jneid H, Bhatt DL, Corti R, et al. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(10): 1145-1153
- [9] Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, et al. High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients. A Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis[J]. Am Heart J, 2008, 155 (5): 954-958

(下转第 703 页)

- of spinal multiple myeloma: 36 cases report [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2011, 1(7):540-544
- [5] 杨炎, 王根林, 杨惠林, 等. 单侧与双侧椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(6): 480-484
Yang Yan, Wang Gen-lin, Yang Hui-lin, et al. Unilateral versus bilateral balloon kyphoplasty for the fractures treatment of osteoporotic vertebral compression [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2011, 21(6): 480-484
- [6] 杨惠林, 牛国旗, 王根林, 等. 椎体后凸成形术治疗周壁破损的骨质疏松性椎体骨折[J]. 中国骨科杂志, 2006, 26(3): 165-169
Yang Huilin, Niu Guo-qi, Wang Gen-lin, et al. Kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures with vertebral body wall incompetence[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2006, 26(3): 165-169 (In Chinese)
- [7] Ramos L, de Las Heras JA, et al. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma [J]. Eur J Haematol, 2006, 77:7-13
- [8] Phillips FM, Todd Wetzel F, Lieberman I, et al. An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty[J]. Spine, 2002, 27(19): 2173-2079
- [9] Mendoza TR, Koyyalagunta D, Burton AW, et al. Changes in pain and other symptoms in patients with painful multiple myeloma-related vertebral fracture treated with kyphoplasty or vertebroplasty [J]. J Pain, 2012, 13(6): 564-570
- [10] Julka A, Tolhurst SR, Srinivasan RC, et al. Functional Outcomes and Height Restoration For Patients With Multiple Myeloma-Related Osteolytic Vertebral Compression Fractures Treated With Kyphoplasty[J]. J Spinal Disord Tech, 2012 Jun 1. [Epub ahead of print]
- [11] 陈亮, 杨惠林, 唐天驷. 单侧与双侧椎体后凸成形术治疗多椎体骨质疏松性压缩骨折疗效分析 [J]. 中华外科杂志, 2009, 47(21): 1642-1646
Chen Liang, Yang Hui-lin, Tang Tian-si. Unilateral versus bilateral balloon kyphoplasty in the treatment of multi-vertebral osteoporotic compression fractures [J]. Chinese Journal of Surgery, 2009, 47(21): 1642-1646(In Chinese)
- [12] Delea TE, El Ouagari K, Rotter J, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with clodronate in multiple myeloma [J]. Curr Oncol, 2012, 19(6): 392-403
- [13] Qian Z, Sun Z, Yang H, et al. Kyphoplasty for the treatment of malignant vertebral compression fractures caused by metastases [J]. J Clin Neurosci, 2011, 18: 763-767
- [14] Lim BG, Lee JY, Lee MK, et al. Kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in a cancer patient with neurological deficits and anterior vertebral wall destruction [J]. Pain Physician, 2011, 14: 539-544
- [15] 陈书连, 卢义峰, 王振, 等. 椎弓根外穿刺行单侧 PVP 或 PKP 术治疗上中位胸椎椎体骨折[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(11):905-909
Chen Shu-lian, Lu Yi-feng, Wang Zhen, et al. Unilateral extrapedicular vertebroplasty and kyphoplasty in the treatment of upper and mid-thoracic vertebral compression fracture [J]. Journal of Spine and Spinal Cord, 2011, 21(9): 905-909(In Chinese)
- [16] Sun ZY, Zhao H, Wu GZ, et al. Kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures with anterior vertebral wall destruction: How can we do it better Pain Physician, 2012, 15: 95-96

(上接第 699 页)

- [10] 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
- [11] Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (12): 1272-1278
- [12] Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers[J]. Clin Ther, 2003, 25: 2822-2825
- [13] Jochmann N, Stangl K, Garbe E, et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases [J]. Eur Heart J, 2005, 26: 1585-1595
- [14] Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease[J]. Eur Heart J, 2000, 21 (24): 2033-2041
- [15] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(7): 1366-1374
- [16] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. Lancet, 2001, 358(9281): 527-533
- [17] Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy[J]. Cardiology, 2009, 112(1): 4-12