

· 临床检验研究论著 ·

阿托伐他汀与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者 氯吡格雷羧酸代谢物血浓度的影响*

孟晓冬¹, 王燕慧^{2△}, 张 灏¹, 魏宏顺³, 李 琦³, 王淑宏¹, 方 岩², 王 静¹, 裴一璇¹
(甘肃省第二人民医院: 1. 心内科; 2. 重症医学科; 3. 急诊科, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 测定急性冠状动脉综合征(ACS)患者氯吡格雷羧酸代谢物血浓度, 观察阿托伐他汀和氯吡格雷有无相互作用。方法 对照组为 25 例健康受试者, ACS 组为 66 例 ACS 患者。口服阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d, 并加阿托伐他汀 20 mg/d, 自身前后对照。采用液相色谱串联质谱法测量氯吡格雷羧酸代谢物血浓度。结果 对照组在双联抗血小板治疗加阿托伐他汀治疗和双联抗血小板治疗氯吡格雷羧酸代谢物血浓度分别为(5.76±0.87)ng/dL 和(5.67±0.88)ng/dL, 两者间差异无统计学意义($P=0.351$)。ACS 组在双联抗血小板治疗加阿托伐他汀治疗和双联抗血小板治疗氯吡格雷羧酸代谢物血浓度分别为(5.96±0.87)ng/dL 和(5.86±0.97)ng/dL, 两者间差异无统计学意义($P=0.115$)。结论 未检测到血氯吡格雷原药成分, 氯吡格雷和阿托伐他汀未见相互作用。

关键词:急性冠脉综合征; 阿托伐他汀; 氯吡格雷; 氯吡格雷羧酸代谢物; 液相色谱串联质谱

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)22-2972-02

Influence of atorvastatin on clopidogrel carboxylic acid metabolite blood levels in acute coronary syndrome patients taking clopidogrel*

Meng Xiaodong¹, Wang Yanhui^{2△}, Zhang Hao¹, Wei Hongshun³,
Li Qi³, Wang Shuhong¹, Fang Yan², Wang Jing¹, Pei Yixuan¹

(The Second People's Hospital of Gansu Province: 1. Department of Cardiology; 2. Intensive Care Unit; 3. Department of Emergency, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To determine plasma levels of clopidogrel carboxylic acid metabolite in patients with acute coronary artery syndrome who took atorvastatin and clopidogrel so as to evaluate the interaction between atorvastatin and clopidogrel. **Methods** The control group consisted of 25 healthy volunteers and the ACS group consisted of 66 patients with acute coronary artery syndrome. Both groups took aspirin 100 mg/d and clopidogrel 75 mg/d with atorvastatin 20 mg/d. Clopidogrel carboxylic acid metabolite was analyzed by high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. **Results** The control group of double antiplatelet therapy plus atorvastatin was compared to the control group of double antiplatelet therapy. Plasma levels of clopidogrel carboxylic acid metabolite were(5.76±0.87)ng/dL and(5.67±0.88)ng/dL, respectively. There was no significant difference($P=0.351$). In ACS groups, double antiplatelet therapy plus atorvastatin therapy was compared to double antiplatelet therapy. Plasma levels of clopidogrel carboxylic acid metabolite for the two groups were(5.96±0.87)ng/dL and(5.86±0.97)ng/dL, respectively. There was no significant difference($P=0.115$), either. **Conclusion** Clopidogrel predecessor is not detected in plasma. There is no interaction between atorvastatin and clopidogrel.

Key words: acute coronary syndrome; atorvastatin; clopidogrel; clopidogrel carboxylic acid metabolite, HPLC-MS/MS

急性冠状动脉综合征(ACS)包括不稳定心绞痛, 非 ST 段抬高的心肌梗死及 ST 段抬高的心肌梗死, 斑块破裂和血栓形成是 ACS 的病理基础, 双联抗血小板治疗联合他汀类药物是处理 ACS 的基本治疗方法^[1]。实验研究发现氯吡格雷和他汀类药物均经肝细胞色素 CYP3A4 代谢, 若两者同时使用可能竞争 CYP3A4, 从而影响氯吡格雷的抗血小板作用, 但许多临床研究的结果却有不同结论^[2]。临床上更关心 ACS 患者治疗中如何最大获益。

针对他汀类与氯吡格雷有无相互作用的研究, 国内外多以血小板聚集和临床心血管事件终点为依据, 较为间接^[3], 液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)法可直接测定氯吡格雷羧酸代谢物的血浓度, 能更准确地验证他汀类与氯吡格雷之间是否存在相互作用。本研究选择健康受试者、ACS 患者服用阿司匹林和氯吡格雷(以下简称双联抗血小板), 并加服阿托伐他汀,

采用 HPLC-MS/MS 测定加服阿托伐他汀前后氯吡格雷羧酸代谢物 SR26334 浓度, 了解氯吡格雷和阿托伐他汀间是否存在药物相互作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)对照组选择健康志愿者 25 例, 男 13 例, 女 12 例; 年龄(35.2±4.6)岁, 经系统检查排除心血管疾病。对照组健康者均予以拜阿司匹林肠溶片(拜耳公司提供)100 mg/d、氯吡格雷(波立维, 赛诺菲公司提供)75 mg/d 和阿托伐他汀(阿乐, 北京嘉林公司提供)20 mg/d 口服, 依其半衰期特点, 第 5 天采血 3 mL 收集于肝素钠抗凝试管并停用阿托伐他汀 5 d, 继续氯吡格雷和阿司匹林口服, 第 9 天采血 3 mL 收集于肝素钠抗凝试管。在实验期间统一饮食, 禁止剧烈运动、吸烟和饮酒及服用其他药物。(2)ACS 组: 选择 2011 年 12 月至 2012 年 11 月间诊断为 ACS 患者 66 例(男 47 例, 女 19 例), 年

* 基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWST2010-21)。

作者简介: 孟晓冬, 女, 副主任医师, 主要从事冠心病等临床研究。

△ 通讯作者, E-mail: 396588248@qq.com。

龄(64.8±10.5)岁,其中 47 例经冠状动脉造影证实至少 1 处狭窄大于或等于 75%[男 24 例,女 23 例;年龄(57.15±11.01)岁]。ACS 组在常规药物治疗基础上均予阿司匹林、氯吡格雷和阿托伐他汀,药品来源、剂量与对照组相同。出院时采血 3 mL 收集于肝素钠抗凝试管,并暂停阿托伐他汀 5 d 后再次采血 3 mL 收集于肝素钠抗凝试管。所有标本均测定氯吡格雷原药成分、氯吡格雷羧酸代谢物浓度。所有受试者均经医院伦理委员会审查批准,并获得知情同意书。

1.2 剔除标准 (1)有血液系统疾病或血小板计数大于 $300 \times 10^9/L$ 或小于 $80 \times 10^9/L$ 的患者;(2)胃十二指肠溃疡、胃黏膜出血、恶性肿瘤、活动性出血,或严重心衰(NYHA IV 级)的患者;(3)对阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、低相对分子质量肝素禁忌的患者及入院前 2 周内用过以上药物的患者;(4)治疗后患者血压仍然大于 180/100 mmHg;(5)临床重要的实验室指标异常含转氨酶超过正常参考值上线 2 倍、血肌酐浓度高于 $130 \mu\text{mol/L}$ 或肌酐廓清率小于 50 mL/min。

1.3 氯吡格雷羧酸代谢物血浆浓度测定

1.3.1 仪器 Agilent1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),Agilent6460 型三重四级杆质谱仪(配有电喷雾离子源,Masshunter 分析操作软件),SHZ-III 型循环真空水泵(上海亚荣生化仪器厂),高速离心机(深圳国华仪器厂),XW-80A 漩涡混合器(上海医科大学仪器厂),LT-224S 电子天平(北京赛多利斯)。

1.3.2 测定条件 (1)色谱条件:色谱柱为 Agilent Zorbax Eclipse Plus C_{18} (4.6×100 mm,3.5 μm);保护柱为 Agilent Zorbax 耐高压保护柱(12.5×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇-0.1%甲酸水溶液(70:30,V:V)等度洗脱;流速 1 mL/min(柱后分流比为 1:4);柱温 30 °C;进样量 10 μL 。(2)质谱条件:用于定量分析监测离子对分别为 SR26334[M+H⁺],m/z 307.8→198.0 及 m/z 307.8→152.2;氯吡格雷[M+H⁺],m/z 322.1→184.0 及 m/z 322.1→212.0;噻氯匹啶[M+H⁺],m/z 264.1→154.1 及 m/z 264.1→125.0。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对样本 *t* 检验和独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氯吡格雷原药浓度几乎均低于 HPLC-MS/MS 定量检测限(0.93 ng/mL)。本研究发现极个别患者的血浆中能测到氯吡格雷原药的微弱信号,但无法定量。

2.2 2 组氯吡格雷羧酸代谢物血药浓度的组间比较 对照组在双联抗血小板治疗加阿托伐他汀治疗氯吡格雷羧酸代谢物血浓度为(5.76±0.87)ng/dL,双联抗血小板治疗氯吡格雷羧酸代谢物血浓度为(5.67±0.88)ng/dL,两者间差异无统计学意义(*t*=0.950,*P*=0.351)。ACS 组在双联抗血小板治疗加阿托伐他汀治疗氯吡格雷羧酸代谢物血浓度为(5.96±0.87)ng/dL,双联抗血小板治疗氯吡格雷羧酸代谢物血浓度为(5.86±0.97)ng/dL,两者间差异无统计学意义(*t*=1.597,*P*=0.115)。结果提示联用阿托伐他汀和氯吡格雷并不影响氯吡格雷羧酸代谢物血浓度,两药之间未发现相互作用。

3 讨论

标准剂量的氯吡格雷可抑制 ADP 诱导的血小板聚集作用^[4],他汀类药物除调节血脂外,还可改善内皮功能,影响血小板功能,抑制炎症和血管平滑肌增生,有利于改善 ACS 预后。

氯吡格雷是一种药物前体,本身不具有抗血小板活性,其吸收迅速,母体化合物的血浆浓度很低,一般在用药 2 h 后低

于定量限(0.000 25 mg/L)。超过 85% 的母体物质被血液中无活性的羧酸诱导剂酯酶水解为氯吡格雷羧酸代谢物并通过肾脏排除,仅 15% 的母体物质被肝脏的细胞色素 CYP3A4 代谢转化为具有活性的抗血小板物质,迅速不可逆地与血小板受体结合,从而抑制血小板聚集,因此在血中很难检测到氯吡格雷的活性成分。在相同给药条件下,血中氯吡格雷羧酸代谢物浓度越高,提示具有抗血小板聚集活性的成分越少^[5]。

早在 2003 年 Lau 等^[6]报道脂溶性他汀和氯吡格雷联用降低氯吡格雷抗血小板聚集的效力,Neubauer 等^[7]也有同样报道。氯吡格雷和他汀类药物竞争肝脏 CYP3A4 而降低氯吡格雷活性产物形成,被认为是氯吡格雷抵抗机制之一。与之相反,大量的研究认为他汀类与氯吡格雷无相互作用,其中包括 INTERACTION^[8]、CREDO^[9]、MITRA PLUS^[10]、CHARISMA^[11]等多中心研究支持他汀类药物并不影响氯吡格雷抗血小板作用的结论。此外也有 GRACE^[12]研究认为他汀类与氯吡格雷联合应用对非 ST 段抬高的 ACS 患者产生有益的协同作用。对 ACHIDO^[13]的研究作为较新资料认为在稳定冠心病患者残余高血小板活性上,大剂量阿托伐他汀(80 mg/d)显著提高双倍氯吡格雷(150 mg/d)药效学。另有资料显示经皮颈动脉介入之前,600 mg 的氯吡格雷负荷量联合短期大剂量阿托伐他汀(80 mg+40 mg)显著降低了短暂性脑缺血发作或卒中率。同样从侧面支持双联抗血小板治疗和强化他汀治疗的可行性^[14]。

本研究采用 HPLC-MS/MS 测定氯吡格雷羧酸代谢物血浓度,直接验证他汀与氯吡格雷之间是否存在相互作用。结果表明联用氯吡格雷与阿托伐他汀与双联抗血小板治疗血浆氯吡格雷羧酸代谢物浓度无显著差异,认为联用氯吡格雷与阿托伐他汀不影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果,其原因可能是人体内肝脏有丰富的 CYP3A4 表达,足以满足常规剂量的阿托伐他汀和氯吡格雷的代谢。况且氯吡格雷可由多种 CYP450 同功酶系统如 CYP1A、CYP2B 等代谢。

综上所述,本实验室研究支持 ACS 患者用双联抗血小板联合他汀治疗是可行的,临床上早有资料表明双联抗血小板治疗和强化他汀治疗显著降低死亡及不良事件^[15]。尽管如此,ACS 患者受血小板激活程度差异和血管炎性反应等诸多因素的影响,其预后难以估计,该治疗方案仍需完善。此外,现行常规治疗及大剂量强化治疗的远期安全性也有待通过大量的基础研究和临床实践来证实。

参考文献

- [1] 张灏,米登海.抗血小板治疗[M].北京:人民卫生出版社,2011:594-595.
- [2] 王燕慧,张灏.他汀类药物与氯吡格雷相互作用争议的现状[J].国际心血管病杂志,2011,38(2):104-107.
- [3] 王燕慧,张灏.抗血小板治疗中血小板功能检测的现状[J].国际检验医学杂志,2011,32(17):1976-1978.
- [4] Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology[J]. Eur Heart J, 2004,25(2):166-181.
- [5] Marian AJ. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. Curr Atheroscler Rep, 2009,11(3):157-160.
- [6] 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. (下转第 2975 页)

因素。当血液流变学性状发生不利变化时,例如全血黏度升高,血流阻力增大,血液循环不畅等等,对心、脑、肺等器官的影响非常大^[7]。因此,血液黏度对心脑血管等器官组织的血流量有着重要影响。影响血液黏度的主要因素有以下几点^[8]:(1)血细胞的变化,常见的有红细胞形态和数量的改变、红细胞聚集性和变形性的改变、白细胞及血小板数量的改变等;(2)血浆黏度的变化:主要由血浆蛋白质的浓度变化来决定,以纤维蛋白原和球蛋白的浓度变化最为重要;(3)饮酒吸烟、高血压及应激反应等;(4)高血脂的影响:血浆中 β -脂蛋白、胆固醇和三酰甘油的增高。

HbA1c 是血红蛋白与血糖结合的产物,通常可以反映患者近 8~12 周的血糖控制情况。餐后及空腹血糖只能监测某一时点的血糖水平,易被糖代谢和进食等因素所干扰。HbA1c 则可以监测患者 120 d 内血糖的平均水平,且不受是否空腹、抽血时间、是否使用胰岛素等因素的干扰^[9]。世界各国对于 HbA1c 的控制均有明确指标,ADA 建议 HbA1c < 7.0%,国际糖尿病联盟(IDF)建议 HbA1c < 6.5%,目前中国控制标准为 HbA1c < 6.5%^[10]。本次研究结果显示:当 HbA1c \geq 6.5% 时,患者的全血高切黏度、中切黏度、低切黏度以及血浆黏度均明显升高($P < 0.01$),见表 1。全血黏度的明显升高可能与糖尿病患者红细胞的理化性质改变和血浆蛋白的异常变化有关,提示患者的血液流动性质、红细胞的聚集性和变形性均发生明显变化^[11]。其中高切黏度的增高则可能与红细胞变形性的改变相关,因为糖尿病患者的高血糖及高血脂导致过氧化脂质的增加,减弱红细胞的变形能力,从而使血液黏度增大、血流阻力增高,容易形成微循环障碍^[12]。中、低切黏度可能主要受红细胞聚集性的影响。因为在高血糖环境下,红细胞膜的电性易受到损坏,红细胞的表面电荷减少,呈缙钱状排列,其聚集性增加。血浆黏度的增高有可能主要受血浆蛋白质浓度变化的影响,特别是大分子蛋白质,例如纤维蛋白原、球蛋白、糖化终末产物的含量增高^[13]。

总之,当 HbA1c > 6.5% 时,糖尿病患者的血液存在明显的流变学异常,血液黏度明显增加。高血糖的持续存在可导致毛细血管的基底膜增厚,管腔变窄,脂代谢紊乱、血液黏度升高、血流阻力加大等情况,使得红细胞和血小板易粘附聚集,微循环血管发生闭塞或血流不畅,从而导致各种并发症的发

生^[14]。因此,在监测 HbA1c 的同时,应该长期定期检测血液流变学的相关指标,对于 2 型糖尿病患者的治疗及预防并发症有着重要的临床意义。当 HbA1c > 6.5% 时,在进行降低血糖、调节血脂的治疗之外,还应该考虑进行有针对性的改善血液循环的治疗,预防心脑血管并发症的发生。

参考文献

- [1] 楼雪勇. 2 型糖尿病患者慢性并发症患病率及危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2011, 49(4): 120-121.
- [2] 潘长玉, 田慧, 刘国良, 等. 中国城市中心医院糖尿病健康管理调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(5): 420-424.
- [3] 王小梅. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白及尿微量蛋白检测的临床意义和价值[J]. 中外医学研究, 2011, 9(16): 46-47.
- [4] 陈孟春. 联合检测血糖、糖化血红蛋白和糖化血清蛋白的临床价值[J]. 武警医学, 2013, 24(3): 224-225.
- [5] 赵同军. 探讨 2 型糖尿病患者空腹血糖及糖化血红蛋白监测意义[J]. 中国医学创新, 2012, 9(26): 66-67.
- [6] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
- [7] 邱晓丹. 糖尿病患者血液流变学指标的测定分析[J]. 实用心肺脑血管病杂志, 2011, 19(11): 1919.
- [8] 杨勇, 董长林, 黄晓文. 2 型糖尿病血液流变学指标变化的探讨[J]. 江西医学检验, 2004, 22(1): 41-42.
- [9] 兰雅娴, 田英, 高洁. 糖化血红蛋白检测的临床意义[J]. 吉林医学, 2010, 31(24): 4039-4040.
- [10] 纪立农. 从 ADA2010 新指南看 HbA1c 在糖尿病诊断和筛查中的重要作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(3): 161-163.
- [11] 贾银江, 宋欣. 正常人的血液粘弹性和触变性研究[J]. 微循环杂志, 1998, 8(1): 30-32.
- [12] 孟丹, 刘乃丰. 糖基化终产物与糖尿病血管并发症关系的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 16(11): 1244-1248.
- [13] 刘彦文. 糖尿病患者的血液流变学改变及临床意义[J]. 中国医药指南, 2012, 10(11): 234-235.
- [14] 葛琴. 糖尿病患者血液流变学检测的临床分析和应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(21): 3462-3463.

(收稿日期: 2013-05-28)

(上接第 2973 页)

- [7] Neubauer H, Günesdogan B, Hanefeld C, et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function—a flow cytometry study[J]. Eur Heart J, 2003, 24(19): 1744-1749.
- [8] Serebruany VL, Steinhubl SR, Hennekens CH. Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested[J]. Circulation, 2003, 107(12): 1568-1569.
- [9] Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial[J]. Circulation, 2003, 108(8): 921-924.
- [10] Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(3): 285-288.
- [11] 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.
- [12] Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, et al. Impact of combined pharma-

- colgic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry[J]. Eur Heart J, 2005, 26(11): 1063-1069.
- [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 Cardiovasc Interv, 2013, 6(2): 169-179.
- [14] Patti G, Tomai F, Melfi R, et al. Strategies of clopidogrel load and atorvastatin reload to prevent ischemic cerebral events in patients undergoing protected carotid stenting. Results of the randomized ARMYDA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(13): 1379-1387.
- [15] Mukherjee D, Kline-Rogers E, Fang J, et al. Lack of clopidogrel-CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome[J]. Heart, 2005, 91(1): 23-26.

(收稿日期: 2013-05-13)