

冠心病患者氯吡格雷群体药动学-药效学模型研究

马瑞岚^{1,2}, 陈新利¹, 于锋³, 吴晖¹(1.昆明医科大学第一附属医院药剂科, 昆明 650032; 2.中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650031; 3.中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

摘要:目的 建立冠心病患者氯吡格雷群体药动学-药效学模型,为尽早诊断和干预氯吡格雷抵抗提供临床依据。方法 前瞻性收集使用双联抗血小板治疗冠心病的患者 101 例,分别以患者体内氯吡格雷活性代谢产物(clopidogrel active metabolite, Clop-AM)浓度和血小板最大聚集率(maximum platelet aggregation rate, MAR)作为药动学和药效学指标,使用非线性混合效应模型定量考察患者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、CYP2C19 基因型、合并疾病等影响氯吡格雷抵抗的因素,建立冠心病患者氯吡格雷群体药动学-药效学模型。结果 Clop-AM 表观清除率的群体典型值为 $2\ 910\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, BMI 对 Clop-AM 的表观清除率有影响,最终模型公式为 $CL=2\ 910\times(BMI/25.09)\times 3.22$;模型验证的平均预测误差(mean prediction error, MPE)和均方根预测误差(root mean square prediction error, RMSE)分别为药动学-药效学: MPE=0.14, RMSE=10.77;药动学: MPE=0.26, RMSE=2.91;药效学: MPE=-0.05, RMSE=17.10。结论 初步建立了冠心病患者氯吡格雷群体药动学-药效学模型, BMI 较高的人群, Clop-AM 清除加快,对氯吡格雷个体化用药有一定的参考价值。

关键词: 氯吡格雷; 氯吡格雷活性代谢物; CYP2C19 基因; 群体药动学-药效学; 体质量指数

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)01-0018-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.018

引用本文: 马瑞岚, 陈新利, 于锋, 等. 冠心病患者氯吡格雷群体药动学-药效学模型研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 101-106.

Study on Population PK-PD Model of Clopidogrel in Patients with Coronary Heart Disease

MA Ruilan^{1,2}, CHEN Xinli¹, YU Feng³, WU Hui¹(1.Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2.Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650031, China; 3.School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a population pharmacokinetic-pharmacodynamic(PK-PD) model of clopidogrel in patients with coronary heart disease, so as to provide clinical basis for early diagnosis and intervention of clopidogrel resistance. **METHODS** The 101 patients with coronary heart disease were prospectively collected. Clopidogrel active metabolite (Clop-AM) concentration and maximum platelet aggregation rate(MAR) were used as pharmacokinetic and pharmacodynamic indicators. Nonlinear mixed effect model was used to quantitatively investigate the factors affecting clopidogrel resistance, such as gender, age, body mass index(BMI), CYP2C19 genotype and complications, and to establish a population PK-PD models of clopidogrel in patients with coronary heart disease. **RESULTS** The typical population value of the apparent clearance rate of Clop-AM was $2\ 910\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$. BMI had an effect on the apparent clearance of Clop-AM. The final model formula was $CL=2\ 910\times(BMI/25.09)\times 3.22$. The mean prediction error(MPE) and the root mean square prediction error(RMSE) were PK/PD: MPE=0.14, RMSE=10.77; PK: MPE=0.26, RMSE=2.91, PD: MPE=-0.05, RMSE=17.10. **CONCLUSION** The population PK-PD model of clopidogrel in patients with coronary heart disease has been preliminarily established. Clop-AM clearance is accelerated in patients with high BMI. It has certain reference value for individualized administration of clopidogrel.

KEYWORDS: clopidogrel; clopidogrel active metabolite; CYP2C19 gene; population PK-PD; body mass index

氯吡格雷是目前临床运用最广泛的抗血小板药物之一,但其临床疗效存在明显的个体差异^[1]。如何尽早诊断和干预氯吡格雷抵抗,为接受氯吡

格雷治疗的患者进行个体化用药,是临床亟待解决的难点。

以往的研究表明^[2-5], CYP2C19 基因突变是导

基金项目: 云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养计划(D-2017045)

作者简介: 马瑞岚,女,硕士,药师 E-mail: 358654240@qq.com

*通信作者: 吴晖,女,硕士,副主任药师

E-mail: 649800315@qq.com

致氯吡格雷抗血小板作用减弱及较差的心血管结局的重要因素。但这并不是造成氯吡格雷抵抗的唯一原因, *CYP2C19* 基因型在氯吡格雷相关的血小板反应变异中约占 12%^[4], 仅凭基因检测结果来预测氯吡格雷抵抗是远远不够的。影响氯吡格雷疗效的因素还包括合并用药^[6-8]、合并疾病^[9]、年龄^[10]、吸烟^[11]及体质指数^[12]等非遗传因素。应用非线性混合效应模型(nonlinear mixed effect model, NONMEM)建立群体药动-药效学(pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD)模型, 能定量考察上述因素对氯吡格雷在冠心病患者体内 PK-PD 的影响。本研究拟应用 NONMEM 建立一个云南地区冠心病患者氯吡格雷的群体 PK-PD 模型, 为氯吡格雷个体化用药提供参考, 以减少和避免患者因氯吡格雷抵抗导致的心血管不良事件的发生。

1 材料与方法

1.1 入选研究对象

选取 2018 年 3—12 月昆明医科大学第一附属医院心血管内科收治的使用双联抗血小板治疗冠心病的患者。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 经冠脉造影确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病; 拟接受波立维[硫酸氢氯吡格雷片, 75 mg, 赛诺菲(杭州)制药有限公司]抗血小板治疗。排除标准: 氯吡格雷禁忌证; 合用其他可影响血小板功能检测值的药物, 如: 普拉格雷、替格瑞洛、替罗非班等; 血小板数量或凝血功能异常; 孕妇或哺乳期妇女; 酗酒或药物滥用; 合并严重感染、血液学疾病、自身免疫性疾病、肿瘤及其他终末期疾病患者预计生存期短于 1 年。本研究经昆明医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准[(2017)伦审 L No.33], 所有入选患者均签署知情同意书。

记录资料: ①人口学特征: 民族、性别、年龄、身高、体质量; ②既往史: 吸烟史、饮酒史、疾病史等; ③氯吡格雷的给药时间、给药剂量、给药频次和采血时间; ④临床资料: 病情诊断、血常规指标、生化指标、血凝指标、心超、冠脉病变情况; ⑤合并用药: 抗血小板药、抗凝药、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、利尿剂、降脂药、硝酸酯类、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、H₂受体阻滞剂、口服降糖药和有抗血小板

作用的中成药(如丹参酮 IIa 磺酸钠注射液、三七丹参片)等。

1.2 样本采集

基因检测部分: 采集患者外周静脉血 2 mL, EDTA 抗凝, 充分混匀, 置于 2~8 °C 保存待测。血小板功能检测部分: 患者连续服用氯吡格雷维持剂量达 5 d, 次日清晨采集患者外周静脉血 2 mL, 3.8%柠檬酸钠抗凝, 室温放置, 2 h 内完成检测。

③氯吡格雷活性代谢产物(clopidogrel active metabolite, Clop-AM)血药浓度检测部分: 患者服用氯吡格雷负荷量(300 mg)后 30~60 min, 收集外周静脉血 2 mL, 记录服药和采血的准确时间, EDTA 抗凝, 立即加入 20 μ L 500 mmol·L⁻¹ 2-溴-3'-甲氧基苯乙酮(2-bromo-3'-methoxycetophenone, MPB), 上下颠倒轻柔混合, 室温静置 10 min, 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液转移至新的 EP 管中, -80 °C 保存待测; 患者连续服维持剂量(75 mg)达 5 d, 次日清晨服用氯吡格雷后 30~60 min, 收集外周静脉血 2 mL, 同法处理, 保存待测。

1.3 Clop-AM 血药浓度检测

本研究使用衍生化法将 Clop-AM 的巯基保护, 采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)测定人血中 Clop-AM 浓度。

1.3.1 色谱条件 色谱柱为 WatersAcquity BEH C₈ 柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m), 流动相为纯乙腈, 流速为 0.2 mL·min⁻¹, 柱温为 35 °C, 自动进样器温度为 4 °C。

1.3.2 质谱条件 正离子模式检测, 多反应监测扫描(MRM), 离子选择通道: 氯吡格雷活性代谢衍生物(clopidogrel active metabolite derivative, CAMD), [M+H]⁺, *m/z* 504.16 $\rightarrow$ 155.04; 内标, [M+H]⁺, *m/z* 383.10 $\rightarrow$ 337.12; 毛细管电压: 2.9 kV; 锥孔电压: 30 V; 去溶剂气: N₂; 去溶剂气温度: 500 °C; 离子源温度: 150 °C; 去溶剂气流速: 650 L·h⁻¹; 锥孔气流速: 50 L·h⁻¹。

1.3.3 样品制备 取 200 μ L 血浆, 加入 10 μ L 内标(氯雷他定, 100 ng·mL⁻¹)和 10 μ L 乙腈, 涡旋混匀 30 s。然后加入 600 μ L 乙腈进行液-液萃取, 涡旋 30 s, 室温下 9 000 r·min⁻¹ 离心 5 min。取上清液 700 μ L, 20 °C 下氮气吹干, 然后加入 100 μ L 乙腈复溶, 涡旋 30 s, 12 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 过滤后进样 8.0 μ L。

1.3.4 方法学验证 CAMD 的线性范围为 1.00~200 ng·mL⁻¹, 相关系数 r 为 0.994, 线性良好。CAMD 的精密度范围为 3.10%~12.87%, 准确度范围为 -0.24%~14.55%, RSD 和 RE 在 ±15% 范围内, 符合分析方法精密度和准确度的相关要求。CAMD 低、中、高 3 种浓度(2.5, 25, 100 ng·mL⁻¹)下的基质效应分别为 91.87%, 93.09% 和 91.65%, 回收率在 81.23%~83.85%, 提取回收率较高。

1.4 血小板功能检测

本研究使用 PL-12 型多参数血小板功能分析仪测量血小板最大聚集率(maximum platelet aggregation rate, MAR)以评估氯吡格雷的药效。MAR=[(初始血小板数-最低血小板数)/初始血小板数]×100%。根据仪器说明书的指导原则, 当 MAR≥55%, 为氯吡格雷无效或低效; 当 35%<MAR<55%, 为氯吡格雷中度有效; 当 MAR≤35%, 为氯吡格雷显著有效。

1.5 CYP2C19 基因检测

本研究使用基因芯片法检测 CYP2C19 基因多态性。基因型分布采用 Hardy-Weinberg 平衡检验, $P>0.05$ 则符合 Hardy-Weinberg 平衡。

1.6 群体 PK-PD 模型的建立

1.6.1 PK 基础模型 根据 Clop-AM 形成过程所涉及的代谢机制, 以参考文献^[12]报道的氯吡格雷结构模型作为基础 PK 模型, 见图 1。基于连续的零级和一级过程组成的模型参数能更好的表征氯吡格雷的药动学过程^[12]。描述隔室间质量平衡转移的微分方程可用下式表示: $dA_1/dt=K_{13} \times A(1)$; $dA_2/dt=K_{32} \times A(3)-K_{20} \times A(2)$; $dA_3/dt=K_{13} \times A(1)-K_{34} \times A(3)+K_{43} \times A(4)-K_{32} \times A(3)$; $dA_4/dt=K_{34} \times A(3)-K_{43} \times A(4)$ 。使用 NONMEM, 调用子程序 ADVAN5, 使用非线性混合效应建模程序拟合浓度-时间数据, 以获得 PK 参数估计和相关误差项。

1.6.2 PK-PD 基础模型 根据文献报道^[12], PD 基础结构模型见图 2。

血小板 P2Y₁₂ 与 Clop-AM 的不可逆抑制由下式表示:

$$dP/dt=k_{in}-P \times (k_{out}+C_{Clop-AM} \times k_{irreversible}) \quad (1)$$

$$MAR=MAR_0-[(MAR_0-MAR_m) \times (1-P)^\gamma] / ((1-P)^\gamma + PD50^\gamma) \quad (2)$$

其中 k_{in} 是血小板形成的零级速率常数, k_{out} 是血小板消除的一级速率常数, $k_{irreversible}$ 是描述 Clop-AM 与血小板不可逆结合的二级速率常数, P 代表血小板 P2Y₁₂ 受体的比例, C 表示 Clop-AM

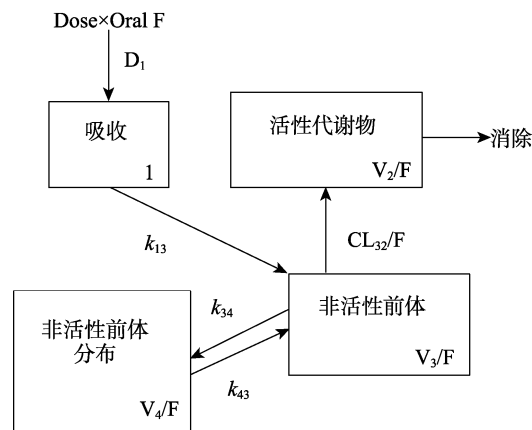


图 1 氯吡格雷药动学结构模型

D_1 —给药吸收的持续时间; k_{13} —形成非活性前体的一级速率常数; k_{32} —非活性前体向 Clop-AM 的转化速率常数; k_{34} —非活性前体分配到外周隔室的速率常数; k_{43} —非活性前体从外周隔室返回的速率常数; V_2/F —Clop-AM 的表观分布容积。

Fig. 1 Pharmacokinetic structural model for clopidogrel

D_1 —duration of absorption; k_{13} —rate constant for first-order phase; k_{32} —rate constant for formation from precursor; k_{34} —rate constant for distribution of precursor; k_{43} —rate constant for return of precursor to plasma; V_2/F —apparent volume of distribution for Clop-AM.

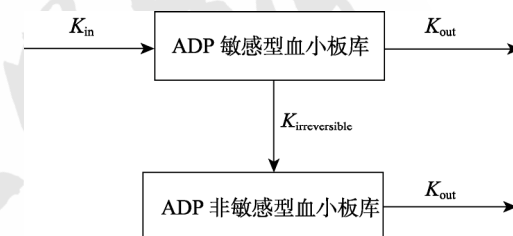


图 2 血小板最大聚集率药效学结构模型

Fig. 2 Pharmacodynamic structural model for maximum platelet aggregation rate

的摩尔浓度, MAR_0 代表基线 MAR, $MAR_0=k_{in}/k_{out}$, MAR_m 代表血小板聚集相对于基线 MAR 的最大抑制, PD_{50} 代表血小板 P2Y₁₂ 受体的抑制部分达到最大抑制的 50%, γ 代表 S 型变异因素。

使用 NONMEM, 调用子程序 ADVAN6, 结合贝叶斯法反馈 PK 参数估计拟合 MAR-时间数据, 以估计 PD 参数和相关误差项。

1.6.3 统计学模型 PK/PD 的个体间变异选择指数模型, 即 $P_{ij}=TVP_j \times \exp(\eta_{ij})$ 。其中, P 为第 i 个体第 j 个参数, TVP_j 为该参数的群体典型值, η_{ij} 为个体间变异参数, 服从均值为 0、方差为 ω^2 的正态分布。个体内变异模型选择 $Y=IPRED \times (1+EPS1)+EPS2$, 其中, Y 为 PK 或 PD 观测值, $IPRED$ 为 PK 或 PD 模型个体预测值, EPS 为个体内变异参数, 服从均值为 0、方差为 σ^2 的正态分布。

1.6.4 协变量分析 使用 NONMEM 对患者人口学特征[性别、年龄、身高、体质量、体质量指数

(body mass index, BMI)、体表面积]、既往史(吸烟、2 型糖尿病)、*CYP2C19* 基因型和代谢型、氯吡格雷的给药剂量和频次、合并用药(他汀类、 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、CCB 及具有抗血小板作用的中成药)等进行协变量分析。协变量模型如下:

连续变量: $TVP = \theta_1 \times (COV / MEAN)^{\theta_2}$

分类变量: $TVP = \theta_1 \times (1 + COV \times \theta_2)$

其中 TVP 是典型的参数估计, θ_1 表示参数的典型值, θ_2 表示协变量的影响, COV 是协变量的值, MEAN 表示协变量的平均值。

首先使用向前纳入法, 将协变量逐一引入基础模型中, 当添加协变量到基础模型后导致目标函数值(objective function value, OFV)减少 3.84 个点以上时($P < 0.05$, 近似 χ^2 分布, 自由度为 1), 有统计学意义, 初步筛选出潜在的协变量。再进行向后剔除法, 将模型中潜在的协变量一次一个地从完整模型中单独剔除, 当协变量从完整模型中剔除时导致 OFV 显著增加 10.83 个点以上时($P < 0.001$, 自由度为 1), 该协变量保留在最终模型中, 建立最终模型。

1.6.5 模型评价 模型评价方法有外部数据评价法和内部数据评价法。在研究样本量较小时, 模型评价采用内部评价法较好^[13]。本研究使用内部评价法, 比较个体观测值分别与个体预测值(IPRED)和群体预测值(PRED)的差异, 以及条件加权残差(conditional weighted residual, CWRES)的分布情况, 并使用平均预测误差(mean prediction error, MPE)和均方根预测误差(root mean square prediction error, RMSE)评价模型预测的准确性和精确性。

2 结果

2.1 研究对象的基本资料

101 例研究对象的基本资料见表 1。

2.2 *CYP2C19* 基因型分析

101 例患者的基因型分布见图 3。Hardy-Weinberg 平衡检验:*CYP2C19* 基因型及等位基因频率见表 2。由表 2 可知, $P > 0.05$, 符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 提示本研究纳入的样本具有较好的群体代表性。

2.3 PK 与 PD 指标

101 例患者共测得 116 个 Clop-AM 浓度作为 PK 指标, 浓度范围为 $1.033 \sim 18.04 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 76 个 MAR 作为 PD 指标, 平均 MAR 为 $(41.45 \pm 17.21)\%$ 。

表 1 研究对象基本资料

Tab. 1 Basic data of research object

临床资料	总体(n=101)
年龄/岁	63.79±9.41
性别/n(%)	
男	77(76.24)
女	24(23.76)
BMI/kg·m ⁻²	25.09±3.21
体表面积/m ²	1.71±0.16
吸烟/n(%)	39(38.61)
2 型糖尿病/n(%)	41(40.59)
合并用药/n(%)	
他汀类	97(96.04)
ACEI	28(27.72)
ARB	46(45.54)
CCB	32(31.68)
BRB	71(70.3)
抗血小板中成药	30(29.7)

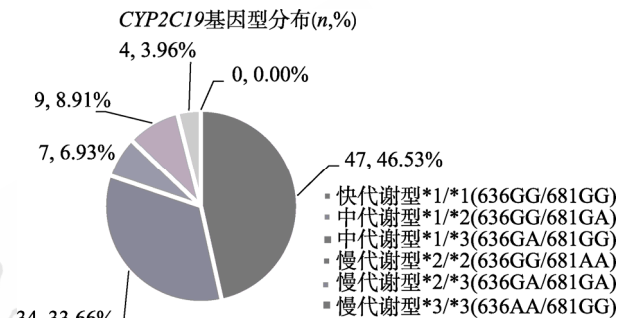


图 3 *CYP2C19* 基因型分布

Fig. 3 *CYP2C19* genetic analysis

表 2 *CYP2C19* 基因型及等位基因频率

Tab. 2 *CYP2C19* genotype and allele frequency

基因型	基因型频率/n(%)			等位基因频率/n(%)		χ^2	P
	GG	GA	AA	G	A		
CYP2C19*2	54(53.47)	38(37.62)	9(8.91)	146(72.28)	56(27.72)	0.38	0.54
CYP2C19*3	90(89.11)	11(10.89)	0(0)	191(94.55)	11(5.45)	0.33	0.56

表 3 最终模型的 PK 参数估计

Tab. 3 PK parameter estimation of final model

参数	参数描述	估计值	RSE/%
D1	给药吸收的持续时间	0.479	—
k13	形成非活性代谢物的一级速率常数	3.93	—
k32	非活性代谢物向 Clop-AM 的转化速率常数	27.4	—
k34	非活性代谢物分配到外围隔室的速率常数	12.1	—
k43	非活性代谢物从外围隔室返回的速率常数	0.033 1	—
CL20/F	Clop-AM 的表观清除率	2 910	13
V2/F	Clop-AM 的表观分布容积	45 100	14
IIV for D1	D1 的个体间变异性	0	—
IIV for CL20	CL20 的个体间变异性	0.857	24
IIV for V2	V2 的个体间变异性	0.337	35
σ	相对误差	0.059 6	31
BMI on CL	影响表观清除率的协变量	3.22	26

2.4 PK-PD 最终模型

本研究建立的 PK-PD 最终模型的 PK 参数估计见表 3, PD 参数估计见表 4。

表 4 最终模型的 PD 参数估计

Tab. 4 PD parameter estimation of final model

参数	参数描述	估计值	RSE/%
k_{in}	血小板生成的零级速率常数	0.010 1	—
$k_{irreversible}$	Clopidogrel 与血小板不可逆结合的二级速率常数	1.73	—
MAR0	基线 MAR	72.2	—
MARm	血小板聚集相对于基线 MAR 的最大抑制	37.7	6
PD50	血小板 P2Y ₁₂ 受体 50% 的最大抑制	0.478	—
γ	S 型变异因素	2.85	—
IIV for $k_{irreversible}$	$k_{irreversible}$ 的个体间变异性	0.067 4	—
IIV for MARm	MARm 的个体间变异性	0	—
σ	相对误差	0.17	19

对“1.6.4”项下的协变量进行筛选的结果见表 5, 最终只有 BMI 保留在最终模型中。BMI 的协变量参数估计为 3.22(表 3), 最终模型公式: $CL=2.910 \times (BMI/25.09)^{3.22}$ 。未发现影响药效的协变量。

2.5 模型评价

Clopidogrel 的浓度观测值与最终模型个体 PK 预测值(IPRED)的分布见图 4a, 浓度观测值与最终模型群体预测值(PRED)的分布见图 4b。CWRES 分布在 ± 4 之间, 绝大多数分布在 ± 2 之间, 大致均匀地分布在 X 坐标轴两侧, 见图 4c~d。对最终模型预测的准确度和精密度验证结果见表 6。最终模

型预测准确度较高。

表 5 协变量向前纳入和向后剔除结果

Tab. 5 Forward inclusion and backward exclusion results of covariates

协变量	ΔOFV	结果(是或否)
向前纳入		
BMI	-14.194	是
CYP2C19 基因型	-9.477	是
抗血小板中成药	-5.220	是
向后剔除		
抗血小板中成药	5.220	否
CYP2C19 基因型	9.477	否
BMI	14.194	是

表 6 最终模型的准确度和精密度验证

Tab. 6 Verification of accuracy and precision of final model

模型	MPE	RMSE
PK-PD	0.14	10.77
PK	0.26	2.91
PD	-0.05	17.10

3 讨论

本研究应用 NONMEM, 以冠心病患者体内 Clopidogrel 血药浓度为 PK 指标, MAR 为 PD 指标, 定量考察了患者性别、年龄、BMI、CYP2C19 基因型、合并疾病及合并用药等影响 Clopidogrel PK 和 PD 的因素, 最终建立了一个冠心病患者的群体 PK/PD 模型。谢诚等^[13]以急性冠脉综合征患者为对象, Clopidogrel 为 PK 指标, 血小板血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)磷酸化水平作为 PD 指标, 进行氯

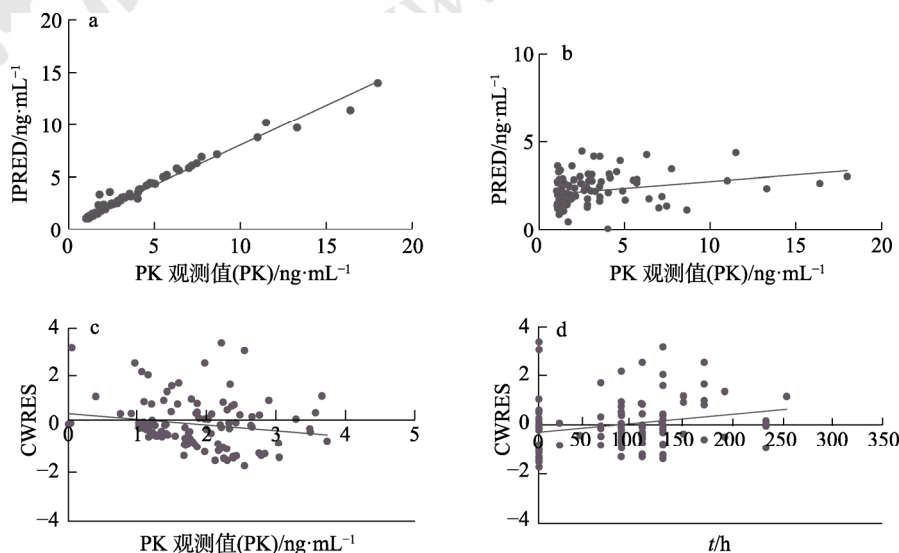


图 4 氯吡格雷活性代谢物的观察浓度和预测浓度散点图

a-浓度观测值与个体预测值; b-浓度观测值与群体预测值; c-CWRES 与群体预测浓度; d-CWRES 与时间。

Fig. 4 Scatterplot of observed concentration and prediction concentration of clopidogrel active metabolite

a-observed concentration vs IPRED; b-observed concentration vs PRED; c-CWRES vs PRED; d-CWRES vs time.

吡格雷 PK/PD 模型探索, 仅发现 *CYP2C19* 基因型对非活性代谢物生成的速率常数有影响, 未发现影响活性代谢物及表观清除率等 PK 参数的协变量, 也未发现影响 PD 参数的协变量, 还有待进一步研究。本研究最终模型发现, BMI 对 Clop-AM 的表观清除率有影响, 协变量参数值为 3.22, Clop-AM 的表观清除率的群体典型值为 $2\,910\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, BMI 的均值为 $25.09\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 最终模型公式为 $\text{CL}=2\,910\times(\text{BMI}/25.09)^{3.22}$, 提示 BMI 高于平均水平的患者, Clop-AM 的表观清除率大于群体典型值, 即氯吡格雷活性代谢物清除加快, 这可能会使氯吡格雷抗血小板疗效减弱。

目前, BMI 对氯吡格雷疗效的影响机制暂不清楚。国外一项关于肥胖($\text{BMI}\geq 30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$)对氯吡格雷反应性影响的研究, 观察到肥胖患者氯吡格雷低反应的发生率显著高于非肥胖患者, 同时肥胖患者出血发生率较低, 并且具有代谢综合征的肥胖患者中, 这种相关性更强, 需要进一步的研究来明确代谢状态和血小板反应性之间的潜在复杂机制^[14]。推测肥胖患者的氯吡格雷低反应机制可能与代谢综合征有关。总之, BMI 较高的患者使用氯吡格雷抗血小板治疗时, 可能达不到理想的血小板抑制效果, 因此对其提供个体化给药方案以优化抗血小板治疗效果显得尤为必要。

本研究模型验证中, 从 Clop-AM 的浓度观测值与 IPRED 及 PRED 的分布图可以看出, PK 模型的浓度预测拟合较好, CWRES 也大致均匀的分布在 ± 2 之间。但由于研究受限, 测定的 MAR 值点数少于浓度点数, PD 模型中 MAR 的个体间变异未能充分发现, 未发现影响 PD 参数的协变量, 因此 MAR 值的群体预测值差异不大, 未能对 MAR 进行较好的个体预测。这是本研究的一个局限性, 有待进一步探究。

综上所述, 本研究以 Clop-AM 浓度和 MAR 分别作为 PK 和 PD 指标, 综合考虑了影响氯吡格雷抗血小板作用的遗传因素与非遗传因素, 初步建立了一个冠心病患者的氯吡格雷群体药动学-药效学模型, BMI 作为最终模型的协变量, 对 Clop-AM 的表观清除率有显著影响, 提示对肥胖患者提供个体化给药方案以优化抗血小板治疗效果显得尤为必要。群体药动学-药效学模型有助于提升个体化治疗水平, 对尽早诊断和干预氯吡格雷抵抗, 具有重要临床意义和应用价值。

REFERENCES

- [1] WEI A H, GU Z C, ZHOU D N, et al. Advance in research of gene polymorphism of clopidogrel in East Asian populations[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2016, 35(3): 153-157.
- [2] XIAO F Y, ZHANG W, ZHOU H H, et al. Progress of genetic polymorphisms affecting the efficacy of clopidogrel[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(3): 375-380.
- [3] KARAŻNIEWICZ-ŁADA M, DANIELAK D, RUBIŚ B, et al. The influence of genetic polymorphism of Cyp2c19 isoenzyme on the pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(8): 874-880.
- [4] SHULDINER A R, O'CONNELL J R, BLIDEN K P, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy[J]. JAMA, 2009, 302(8): 849-857.
- [5] GUO X C, YIN X Y, XU Q R, et al. Individualized administration of clopidogrel in patients guided by CYP2C19 and ABCB1 gene testing[J]. Pharm Today(今日药理学), 2020, 30(1): 36-39.
- [6] SHI H T, YAO H Y, DONG Y X, et al. Correlation between statins and clopidogrel dynamic resistance in patients with cerebral infarction[J]. Her Med(医药导报), 2020, 39(2): 181-186.
- [7] PARK J J, PARK K W, KANG J, et al. CYP3A4 genetic status may be associated with increased vulnerability to the inhibitory effect of calcium-channel blockers on clopidogrel[J]. Circ J, 2013, 77(5): 1289-1296.
- [8] MELTZER A J, SILVA P D, SCHNEIDER D B, et al. Clinical significance of the clopidogrel-proton pump inhibitor interaction after peripheral endovascular intervention for claudication[J]. Vasc Endovascular Surg, 2012, 46(7): 524-529.
- [9] ANGIOLILLO D J, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment[J]. Diabetes, 2005, 54(8): 2430-2435.
- [10] POLZIN A, KELM M, ZEUS T. Impaired clopidogrel antiplatelet effects and age: Young patients at risk[J]. Int J Cardiol, 2015(187): 216-218.
- [11] BLIDEN K P, DICHARA J, LAWAL L, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(7): 531-533.
- [12] ERNEST C S, SMALL D S, ROHATAGI S, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2008, 35(6): 593-618.
- [13] XIE C, DING X L, XUE L, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome[J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2014, 49(10): 1426-1432.
- [14] PANKERT M, QUILICI J, LOUNDOU A D, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(1): 54-59.

收稿日期: 2020-11-14

(本文责编: 李艳芳)