



CAPRIE研究即氯吡格雷和阿司匹林的比较；CURE、CLARITY、COMMIT以及ACTIVE-A研究是在阿司匹林以及其他标准治疗的基础上，比较氯吡格雷与安慰剂。

近期心肌梗死（MI），近期卒中或确诊的外周动脉疾病

CAPRIE研究共入选19185例表现为近期心肌梗死（<35天）、近期的缺血性卒中（7天至6个月）或已确诊的外周动脉性疾病的动脉粥样硬化血栓（PAD）形成的患者。患者随机接受氯吡格雷75mg/日或阿司匹林325mg/日，然后随访1至3年。在心机梗死的亚组中，大多数患者在急性心肌梗死的治疗开始几天就接受了阿司匹林治疗。

氯吡格雷与阿司匹林相比能显著减少新缺血性事件（联合终点包括心肌梗死、缺血性卒中和血管性死亡）的发生率。经过意向治疗分析发现：氯吡格雷组和阿司匹林组分别发生939次事件和1020次事件（相对危险减少（RRR）8.7%，[95%CI：0.2–16.4]；P=0.045），即相当于每1000例患者接受氯吡格雷治疗2年，与阿司匹林相比可多预防10例（CI：0.20）患者发生的缺血性事件。在将总死亡率作为次要终点的分析中，没有显示出氯吡格雷组（5.8%）和阿司匹林组（6.0%）之间存在任何显著差异。

在对符合条件（心肌梗死、缺血性卒中和外周动脉性疾病）进行的亚组分析显示，由于外周动脉性疾病（尤其是那些同时有心肌梗死病史的患者）（RRR=23.7%；CI：8.9–36.2）而入选的患者似乎收益最大（具有统计学意义，P=0.003），而卒中患者（RRR=7.3%；CI：-5.7–18.7 [p=0.258]）收益较弱（与阿司匹林组相比差异无统计学意义）。在那些仅有近期心肌梗死而入选的患者中，氯吡格雷组与阿司匹林组相比在数值上稍差，但无统计学差异（RRR=-4.0%；CI：-22.5-11.7 [p=0.639]）。另外，根据年龄的亚组分析显示：氯吡格雷的效益在年龄超过75岁的患者低于年龄≤75岁患者。

由于CAPRIE研究的单个亚组疗效评价没有足够的把握度，在亚组之间相对危险减少的差异是否确实存在或由偶然性的缘故还不清楚。

急性冠脉综合征

CURE研究共入选了12562例非ST段抬高的急性冠脉综合征（不稳定心绞痛或非Q波心肌梗死）的患者，表现为24小时内发作的胸痛或符合缺血性疾病的症状。患者需要有符合新的缺血性改变的心电图变化或心肌酶、肌钙蛋白I或T升高至上述正常值上限的两倍。患者随机接受氯吡格雷（负荷剂量300 mg，然后75 mg/日，N=6259）或安慰剂（N=6303），两组均联合阿司匹林（75～325mg，每日一次）和其它标准治疗。患者接受治疗达一年。在CURE研究中，823（6.6%）例患者接受 GPIIb/IIIa受体拮抗剂联合治疗。超过90%的患者使用了肝素，氯吡格雷组和安慰剂组之间相对出血发生率没有受到联合肝素治疗的显著影响。

氯吡格雷组和安慰剂治疗组中发生主要终点事件（心管死亡（CV）、心肌梗死（MI）或卒中）的患者数分别为582例（9.3%）和719例（11.4%），氯吡格雷治疗组（保守治疗患者的相对危险减少为17%，接受PTCA加或不加支架治疗患者的相对危险减少为29%，接受CABG术患者的相对危险减少为10%）相对危险减少为2.0％（95％CI：1.0％-2.8％；P=0.00009）。新的血管事件（主要终点）得到了预防，在0-1、1-3、3-6、6-9和9-12个月的期间内，其相对危险减少分别为22%（CI:8.6, 33.4）、32%（CI:12.8, 46.4）、4%（CI:-26.9, 26.7）、6%（CI:-33.5, 34.3）和14%（CI:-31.6, 44.2）。因此，治疗超过三个

月后，氯吡格雷联合阿司匹林治疗组中观察到的收益不再进一步增加，而出血风险持续存在（注意事项）。

在CURE研究中，使用氯吡格雷，使得溶栓治疗（RRR=43.3%；CI:24.3%，57.5%）和GPIIb/IIIa抑制剂（RRR=18.2%；CI:6.5%，28.3%）的使用需求减少了。

在氯吡格雷治疗组和安慰剂治疗组中，发生联合主要终点事件（心管死亡、心肌梗死、卒中或顽固性缺血）的患者数分别为1035例（16.5%）和1187例（18.8%）。氯吡格雷治疗组相对危险减少14%。该收益主要是来自心肌梗死发生率的显著减少[氯吡格雷组和安慰剂组分别为2.87例（4.6%）和363例（5.8%）]。没有观察到其对因不稳定心绞痛而再次住院率的作用。

来自不同特征人群（例如不稳定心绞痛或非Q波心肌梗死，低至高风险人群，糖尿病，需要血管重建，年龄，性别等）中分析的结果和主要接受结果相一致。尤其是经过对CURE试验中2172名接受支架置入的患者（占全部参加CURE临床试验的患者总数的17%）采用析因分析法进行分析后，得出的数据显与安慰剂相比，氯吡格雷发生主要终点事件（心管管死亡，心肌梗死，卒中）的相对风险下降为26.2%，氯吡格雷发生次要终点事件（心管管死亡，心肌梗死，卒中或顽固性缺血）的相对风险下降为23.9%。此外，CURE研究中支架置入亚组未提示氯吡格雷有安全性问题。据此，该结果与CURE研究总体结果一致。

使用氯吡格雷所观察到的益处独立于其它急性的和长期心血管方面的治疗（例如肝素、低分子肝素、GPIIb/IIIa受体拮抗剂、脂酶药物、β-阻滞剂和ACEI）。所观察到的氯吡格雷疗效也独立于阿司匹林的剂量（75-325mg/日）。

CLARITY和COMMIT这两项随机双盲安慰剂对照临床研究，对急性ST段抬高心肌梗死患者中应用氯吡格雷的安全性和有效性进行了评价。

CLARITY试验入选了3,491例12小时内发生的ST段抬高心肌梗死并准备进行溶栓治疗的患者。患者分别接受氯吡格雷（300mg的负荷剂量，之后75mg/日，n=1752）或安慰剂（n=1739），均联合阿司匹林（先使用负荷剂量150～325 mg，之后75-162mg/日），溶栓剂，以及肝素（适当时）。患者随访30天。主要终点包括在出院前的血管造影中发生梗死相关动脉闭塞、或在冠状动脉造影前死亡或再次发生心肌梗死。对于没有进行血管造影的患者，主要终点为在第8天内或出院前死亡或再次发生心肌梗死。患者人群中包括19.7%的患者和29.2%的≥65岁的患者。其中，使用了纤溶剂（纤维蛋白特异性：68.7％，非纤维蛋白特异性：31.1％）的患者：99.7％，肝素的患者：89.5％，β-阻滞剂：78.7％，ACE抑制剂：54.7％，以及他汀类药物：63%。

在氯吡格雷治疗组15.0%的患者以及安慰剂组中21.7%的患者达到了主要终点，说明氯吡格雷使绝对风险降低了6.7％，相对危险降低了36％（95% CI:24, 47%；p<0.001），主要与梗死相关动脉闭塞的显著减少有关。这一获益在所有预先设定的亚组分析结果中都一致，包括患者的年龄性别，梗死部位，以及使用的纤溶剂或肝素类型。

在2×2的析因设计的COMMIT试验中，入选了45,852例在24小时以内发生疑似心肌梗死的症状，并有相应的心电图异常（如ST抬高，ST压低或左束支传导阻滞漏）的患者。患者分别接受氯吡格雷（75mg/日，n=22,961）或安慰剂（n=22,891），同时联合使用阿司匹林（162mg）。治疗28天或直

到患者出院。主要复合终点包括由任何原因引起的死亡和出现再梗塞，卒中或死亡的综合终点。患者人群包括27.8%的女性，有58.4%的患者≥60岁（26% ≥70岁），其中有54.5%的患者使用溶剂。

氯吡格雷降低由任何原因引起死亡的相对危险性7%（p<0.029），再梗塞、卒中和死亡的减少复合终点相对危险性9%（p=0.022），其绝对危险降低值分别为0.5%和0.7％。这一获益在年龄，性别，以及使用与不使用溶剂间一致，最早在24小时即可观察到。

【药理毒理】

药效学特性:

药物药性分类：血小板聚集抑制剂，不包括肝素，ATC编码：B01AC-04

氯吡格雷是前体药物，其代谢产物之一是血小板聚集抑制剂。氯吡格雷必须通过CYP450酶代谢，生成能抑制血小板聚集的活性代谢物。氯吡格雷的活性代谢产物选择性地抑制二磷酸腺苷（ADP）与其血小板P2Y12受体的结合及继发的ADP介导的糖蛋白GPIIb/IIIa复合物的活化，因此可抑制血小板聚集。由于结合不可逆，暴露于氯吡格雷的血小板的剩余寿命（大约为7-10天）受到影响，而血小板正常功能的恢复速率向血小板的更新一致。通过阻断释放的ADP诱导的血小板活化聚集途径也可抑制除ADP以外的其它激动剂诱导的血小板抑制。

由于活性代谢物通过CYP450酶形成，部分CYP450酶是多态性的或受其它药物抑制，因此不是所有患者都将获得充分的小血小板抑制。

氯吡格雷75mg，每日一次重复给药，从第一天开始明显抑制ADP诱导的血小板聚集，抑制作用逐步增强并在3-7天达到稳态。在稳态时，每天服用氯吡格雷75mg的平均抑制水平为40%-60%，一般在中止治疗后5天内血小板聚集和出血时间逐渐回到基线水平。

毒理学研究:

在大鼠和狒狒进行的临床前研究中，最常见的反应为肝脏变化。这些肝脏变化是由于药品对肝代谢酶影响的结果，给药量为为人服用75mg/天氯吡格雷获得暴露量的25倍。人体接受治疗剂量的氯吡格雷对肝代谢酶没有作用。

大鼠和狒狒服用非常高剂量氯吡格雷，对胃耐受性良好（胃炎、胃溃疡和/或呕吐）。

以每天高达77mg/kg的剂量，小鼠服用78周，大鼠服用104周后氯吡格雷没有发现致畸的证据。此剂量的血液浓度较人类的推荐剂量（每天75mg）大25倍。

经过一系列体内和体外试验证实氯吡格雷无基因毒性作用。

氯吡格雷对雌性大鼠和雄性大鼠的生育能力没有影响，对大鼠和兔子均无致畸作用。哺乳大鼠服用氯吡格雷可轻微延缓幼仔的发育。药代动力学研究表明氯吡格雷和/或其代谢物从乳汁中排泄。因此，不排除氯吡格雷有直接（轻微毒性）或间接（味道不好）作用。

【药代动力学】

吸收

每天单次和多次口服75mg，氯吡格雷吸收迅速。原型化合物氯吡格雷平均血浆浓度在给药后大约45分钟达到高峰（单次口服75mg后大约为2.2～2.5ng/ml）。根据尿液中氯吡格雷代谢物排量计算，至少有50%药物被吸收。

分布

体外试验显示，氯吡格雷及其主要循环代谢物（无活性）与血浆蛋白呈可逆性结合（分别为98%和94%），在很广的浓度范围内为非饱和状态。

代谢

氯吡格雷主要由肝脏代谢。氯吡格雷的体内和体外代谢通过两条主要代谢途径进行：一条途径由酯酶介导，通过水解作用代谢为无活性的脱脲生物（85%的循环代谢物），另一条途径由多种细胞色素P450介导。氯吡格雷首先被代谢为2-氨基-氯吡格雷中间代谢物。2-氨基-氯吡格雷中间代谢物随后被代谢形成活性代谢物，即氯吡格雷硫醚衍生物。在体外，该代谢途径由CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2和CYP2B6介导。在体外被分离的活性硫醚衍生物迅速且不可逆地与血小板受体相结合，从而抑制血小板聚集。

单次300mg氯吡格雷负荷剂量的给药后活性代谢产物的Cmax是75mg维持剂量给药4天后的二倍。Cmax出现于给药后30至60分钟。

排泄

人体口服<sup>14</sup>C标记的氯吡格雷以后，在120小时内的约50%由尿液排出，约46%由粪便排出。单剂量口服氯吡格雷75mg后，氯吡格雷半衰期为6小时，活性代谢产物的半衰期约为30分钟。单次和重复给药后，循环中非活性代谢产物（无活性）的清除半衰期为8小时。

遗传药理学

CYP2C19参与活性代谢产物和中间代谢产物2-氧-氯吡格雷的形成。氯吡格雷活性代谢物的药代动力学和抗血小板作用（后者通过体外测定血小板聚集率来衡量）随着CYP2C19基因型的不同而有差异。

CYP2C19\*1等位基因与完整的功能代谢型相对应，而CYP2C19\*2和CYP2C19\*3等位基因则为功能缺失。CYP2C19\*2和CYP2C19\*3等位基因在白人中占慢代谢型等位基因的985%，在亚洲人中占99%。其他与慢代谢型有关的等位基因包括CYP2C19\*4、\*5、\*6、\*7和\*8，但这些更少见。慢代谢型患者携带两个如上所述的的功能缺失型等位基因。已报告的血小板聚集抑制基因型的分布频率分别为白人约2％，黑人约4％，中国人约14％。现存检测患者CYP2C19基因型的方法。

在一项40名健康受试者中进行的交叉试验中，共设4个CYP2C19代谢型受试者组（超快代谢，快代谢，中间代谢，慢代谢），每组各纳入10名受试者，评价各组受试者的药代动力学特征和抗血小板功能，给药方案如下：首次300mg及随后75mg/天；首次600mg及随后150mg/天；两种方案的给药时间均共计5天（稳态）。在超快、快和中间代谢型受试者之间没有观察到氯吡格雷活性代谢物血液浓度和平均血小板聚集抑制率（IPA）数据的明显差异。慢代谢者中的活性代谢物血液浓度比快代谢者低63％～71％。在以300mg/75mg方案给药后，慢代谢者中的抗血小板作用降低，其平均IPA（5μM ADP）为24%（24小时）和37%（第5天），而快代谢者中的IPA为39%（24小时）和58%（第5天），中间代谢者中的IPA为37％（24小时）和60％（第5天）。接受600mg/150mg给药方案的慢代谢型受试者，活性代谢物血液浓度高于接受300mg/75mg给药方案。此外，接受600mg/150mg给药方案的受试者IPA为3.2％（24小时）和6.1％（第5天），高于接受300mg/75mg给药方案的慢代谢型受试者的数值。

在接受600mg/150mg的慢代谢型受试者中，测定其活性代谢产物血液浓度和IPA数据，可达到接受300mg/75mg的其他代谢型受试者水平。目前对于

慢代谢型患者，尚缺乏临床终点研究以帮助确定该患者人群的适合剂量及给药方案。

一个包括6项共335例使用氯吡格雷治疗的患者在稳态下的Meta分析显示了与上面相似的结果：与快代谢者相比，中间代谢者活性代谢物暴露降低28%，慢代谢者降低72%；同时血小板聚集抑制（5μm ADP）也降低，与快代谢者的IPA差异分别为5.9%和21.4%。

尚缺乏前瞻性、随机、对照试验结果以评价CYP2C19基因型对接受氯吡格雷治疗的患者临床结局的影响。但是有一些回顾性分析结果评价携带不同基因型患者接受氯吡格雷治疗后临床结局的变化：CURE（n=2721），CHARISMA（n=2428），CLARITY（n=2271），TRITON-TIMI 38（n=1477），ACTIVE-A（n=601）；还有一些已发表的队列研究。

在TRITON-TIMI38和3项队列研究（Collet, Sibbing, Giusti）中，在合并中间代谢和慢代谢型患者的分析中，观察到心血管事件（死亡、心肌梗死和脑卒中）或支架血栓形成的发生率高于快代谢型患者。

在CHARISMA和一项队列研究（Simon）中，只在慢代谢型患者中观察到事件发生率高于快代谢型患者。

在CURE、CLARITY、ACTIVE-A和一项队列研究（Trenk）中，不同CYP2C19代谢型患者中未观察到心血管事件发生率升高。

这些分析的受试者数量可能不足以检测到慢代谢型患者的临床终点差异。

特殊人群

氯吡格雷活性代谢物在这些特殊人群中的药代动力学尚不清楚。

肾功能损伤：氯吡格雷75mg每日一次，重复给药后，严重肾损害病人（肌酐清除率5-15ml/min）与健康受试者相比，对ADP诱导的血小板聚集的抑制较低（25%），但出血时间的延长与每天服用氯吡格雷75mg的健康志愿者相同。而且，所有病人的临床耐受性良好。

肝功能损伤：重度肝功能损伤患者在每日口服氯吡格雷75mg，重复10天后，对ADP诱导的血小板聚集的抑制作用与与健康受试者中观察到的相似。两组中平均出血时间延长程度也相似。

种族：表现为CYP2C19中间代谢型和慢代谢者的基因型随种族/族裔的不同而各异（参见遗传药理学）。根据现有的文献报道，评估CYP2C19基因型提示临床终点事件的临床意义，在亚洲人群中可参考的数据很有限。

【贮藏】

遮光，密封，在干燥处保存

【包装】

双铝箔罩包装，7片/盒，14片/盒，28片/盒，42片/盒，56片/盒

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH03152021

【批准文号】

国药准字H20213330

【药品上市许可持有人】

名称：浙江高拓医药科技股份有限公司
地址：浙江省绍兴市钱塘区下沙街道银海科创中心2幢101室
邮编：310018
电话：0571-56520518
传真：0571-56520518
网址：www.gaozhopharm.com

【生产企业】

名称：浙江新昌药业股份有限公司
地址：浙江省新昌县羽林街道新昌大道东800号
邮编：312500
电话：0575-86176756
传真：0575-86175076