



クロピドグレルと PPI、DAPT そしてチカグレロル ②

<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 12

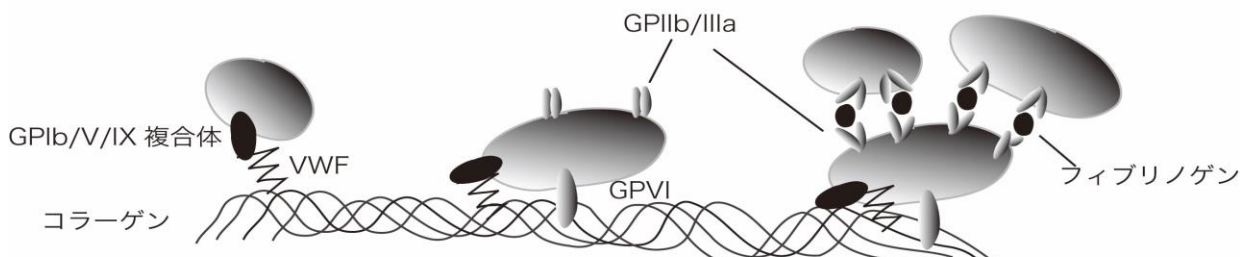
血小板粘着

血小板活性化

血小板凝集

感染対策の基礎知識

#120



【抗血小板／抗凝固】欧米は深部静脈血栓（DVT）と肺塞栓（PE、肺は流速が遅い）、日本では脳梗塞が多く抗血小板療法^{*1}が重要。【クロピドグレル】P2Y（ADP）受容体を不可逆的に阻害するクロピドグレルとオメプラゾール（esomeprazole も、ランソプラゾールは ok）はともにプロドラッグで、これらの PPI の併用は CYP2C19 を取り合うので（特に酵素活性の低いアジア人）双方の効果が減弱。FDA や EMA（欧州医薬品庁）は併用回避と。厚労省もクロピドグレルの「併用注意」にオメプラゾール追記を指示。クロピドグレルと PPI 併用を消化管出血予防に効果的とする論文もある（そりゃそうだ!）。オメプラゾールの光学異性体ネキシウムは？ FDA はシメチジン、フルコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、etravirine、felbamate、フルオキシセチン、フルボキサミン、チクロピジンなどの CYP2C19 阻害薬は併用不可。【プラスグレル】同じチエノピリジン系でも prasugrel は CYP2C9／19 の影響がほとんどない。心筋梗塞 13608 例で clopidogrel と比較、脳卒中、AMI は有意に低かった（12.9 vs 9.9%）。ステント血栓も低い（2.4 vs 1.1%）。しかしこれは致死性出血（0.1 vs 0.4%）と命を脅かす大出血（0.9 vs 1.4%）と引き換えに得られた結果で 75 歳以上は避けるべき^{*2}で脳血管疾患の既往があれば禁忌^{*2}。他剤のチエノピリジン抵抗性の問題から経皮的冠動脈インターベンション後に aspirin (<100mg) と併用される（Dual Antiplatelet Therapy, DAPT）。【脳梗塞に DAPT だと？ -It's just Daft, not DAPT-（そりゃ DAPT じゃなくただの間違い沙汰だ）】これは TV でおなじみの神経内科医マッシー池田（綿引 Dr の御弟子）の言。彼は製薬業界に遠慮せず、「脳梗塞再発予防に抗血小板薬併用（CHANCE^{*4} 2013）とデマを飛ばす薬屋の提灯持ちは日本人に限らない。DAPT は脳梗塞再発や心血管発病を抑制せず、出血リスク増大で推奨されていない（FASTER 2007, EARLY 2010）。そもそも心臓は出血リスクを考えないが脳は出血が最大のリスク。心臓でも 1 年超 DAPT は危険。医師免許を持っていなくても常識でわかることをとぼけて DAPT を推薦するのは企業に対する利益相反があるからだ!」と厳しい。「脳梗塞における DAPT は aspirin + clopidogrel を発症後せいぜい 10 日間! 慢性期の 2 次予防のエビデンスはない」。ハリソン 5 も DAPT vs アスピリン単独の優位性は不明^{*2}と。【新抗血小板薬チカグレロル（プリリント）^{*3}】非チエノピリジンで P2Y₁₂ 受容体の直接、可逆的阻害剤。肝での CYP2 による活性化が不要で効果が速く中止後すぐ効果消失。

^{*1}ベルナル・スーリエ病は GPIb/IX 欠損で von Willebrand 因子（vWF）機能不全（図左）。血小板凝集の ADP とコラーゲン試験は正常。グラントマン血小板無力症はコラーゲンに反応する GPIIb/IIIa（ $\alpha_{IIb}\beta_3$ インテグリン）の欠損（図右）、チロフィバンは GPIIb/IIIa が標的の抗血小板薬。チエノピリジン薬の標的の ADP（P2Y）受容体は 1 次（血小板血栓）、2 次（フィブリン血栓）の血小板凝集に関与。^{*2}ハリソン 5 767p プラスグレルは AMI、脳卒中に関してクロピドグレルに対し優位性なし。^{*3}アストラゼネカ（2017.2 発売）適応は 65 歳以上、DM、AMI 2 回以上、冠血管多枝病変、非末期腎不全（Cr クリアランス 60ml/min 以上）、のうち 1 つ以上のリスク因子を持つ陳旧性心筋梗塞患者（プリリント 60mg/日）。脳梗塞は適用外。^{*4}CHANCE は中国（漢民族）で実施されたトライアル。

カナダで高齢による Frailty（脆弱さ）と抗血栓剤使用の問題（含心房細動）が議論されている。カナダは道が広いのか青信号の間に自力で交差点を渡り切れる程度の Frailty には積極的に抗血栓療法を勧めているが、それ以下（日本の介護度 3 以上）ではあまり積極的でないよう？

ticagrelor（プリリント）の優位性は心筋梗塞で認められたが、まだ十分データは集積されていない。

cangrelor はアデノシンアナログの P2Y 阻害剤。静注用で半減期数分、経静脈インターベンションに伴って使用されたが優位性なし。vorapaxar 血小板のトロンビン受容体（protease-activated receptor 1, PAR1）阻害剤（経口）も優位性なし。