

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Plavix® 75 mg

Clopidogrel 75 mg
Viên nén bao phim

Đưa xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén Plavix chứa 75 mg clopidogrel (dạng hydrogen sulphate).

Thành phần tá dược:

- tá dược viên nén: mannitol (E421), dầu hydrogenated castor, microcrystalline cellulose, macrogol 6000, low-substituted hydroxypropylcellulose,
- tá dược bao viên: lactose monohydrate, hypromellose (E464), triacetin (E1518), oxid sắt (E172), titan dioxide (E171), sáp carnauba.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa thứ phát các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch

Clopidogrel được chỉ định dùng cho:

- Các bệnh nhân là người lớn bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến ít hơn 35 ngày), đột quỵ do thiếu máu cục bộ (từ 7 ngày đến ít hơn 6 tháng) hoặc bệnh lý động mạch ngoại biên đã thành lập.
- Các bệnh nhân là người lớn bị hội chứng mạch vành cấp tính.
- Hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm các bệnh nhân có đặt giá đỡ mạch vành (stent) trong quá trình can thiệp động mạch vành qua da, dùng kết hợp với acetylsalicylic acid (ASA).
- Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên dùng kết hợp với acetylsalicylic acid ở bệnh nhân được điều trị nội khoa và điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết.

Dự phòng các biến cố chuyển tắc-huyết khối và huyết khối do xơ vữa trên bệnh nhân rung nhĩ.

Bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ gặp các biến cố mạch máu, không thể sử dụng được thuốc kháng vitamin K (VKA) và có nguy cơ xuất huyết thấp, có thể được chỉ định dùng clopidogrel kết hợp với acetylsalicylic acid để dự phòng huyết khối do xơ vữa và các biến cố chuyển tắc-huyết khối, bao gồm cả đột quỵ. Để biết thêm những thông tin khác hãy tham khảo mục ĐẶC TÍNH THUỐC LỰC HỌC.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều lượng

- Người trưởng thành và người già

Clopidogrel được khuyến dùng với liều duy nhất 75 mg/ngày.

Ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính:

- Hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), nên bắt đầu điều trị bằng clopidogrel với liều nạp 300 mg dùng một lần duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 75 mg một lần/ngày (kết hợp với acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg - 325 mg hàng ngày). Do liều acetylsalicylic acid càng cao thì nguy cơ xuất huyết càng cao, do vậy không nên dùng acetylsalicylic acid với liều vượt quá 100mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định chính thức. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng hỗ trợ việc dùng đến 12 tháng, và lợi ích tối đa được ghi nhận từ tháng thứ 3 (tham khảo mục ĐẶC TÍNH THUỐC LỰC HỌC).
- Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên: dùng clopidogrel một liều mỗi ngày 75 mg, khởi trị với liều nạp 300 mg kết hợp với acetylsalicylic acid và với có hoặc không làm tiêu sợi huyết. Ở bệnh nhân trên 75 tuổi, không dùng liều nạp lúc khởi đầu điều trị. Liều pháp kết hợp nên được khởi đầu càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu có triệu chứng và tiếp tục duy trì đến ít nhất 4 tuần. Lợi ích của sự kết hợp giữa clopidogrel với acetylsalicylic acid dùng sau 4 tuần chưa được nghiên cứu (tham khảo mục ĐẶC TÍNH THUỐC LỰC HỌC).

Ở bệnh nhân bị rung nhĩ, nên dùng clopidogrel 75 mg liều duy nhất/ngày kết hợp với acetylsalicylic acid (75-100mg) (tham khảo mục ĐẶC TÍNH THUỐC LỰC HỌC).

Nếu quên dùng một liều:

- Trong vòng dưới 12 giờ sau khi dùng liều theo lịch trình thông thường: bệnh nhân nên dùng ngay 1 liều và sau đó dùng liều kế tiếp theo đúng lịch trình thông thường.
- Nếu trên 12 giờ theo lịch trình thông thường: bệnh nhân nên dùng liều kế tiếp theo lịch trình thông thường và không nên dùng gấp đôi liều.

Bệnh nhi

Đó chưa có đủ dữ liệu về hiệu quả nên không dùng clopidogrel cho trẻ em (tham khảo mục ĐẶC TÍNH THUỐC LỰC HỌC).

Bệnh nhân suy thận

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy thận (tham khảo CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Bệnh nhân suy gan

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy gan vừa với là những người có thể tăng độ xuất huyết (tham khảo CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Đường dùng

Đường uống.

Dùng trong hoặc ngoài bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với hoạt chất chính hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang xuất huyết bệnh lý như loét tiêu hóa hoặc xuất huyết nội sọ.
- Suy gan nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Xuất huyết và các rối loạn về huyết học

Do nguy cơ xuất huyết và các tác dụng ngoại ý về huyết học, nên trong quá trình điều trị nếu thấy có những triệu chứng lâm sàng gợi ý xuất huyết thì phải nhanh chóng thực hiện ngay việc đếm tế bào máu và/hay các xét nghiệm thích hợp (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác, nên thận trọng dùng clopidogrel ở những bệnh nhân có nguy cơ bị xuất huyết như chấn thương, phẫu thuật hay các trạng thái bệnh lý khác và ở những bệnh nhân đang dùng acetylsalicylic acid, các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm các chất ức chế men Cox-2, heparin hay thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa, hoặc các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs), hoặc các thuốc khác có liên quan đến nguy cơ xuất huyết như phenoxifylline (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC). Bệnh nhân nên được theo dõi một cách thận trọng bất kỳ dấu hiệu xuất huyết nào bao gồm xuất huyết ẩn, đặc biệt là trong vài tuần đầu của điều trị và/hoặc sau khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn ở tim hay phẫu thuật. Không khuyến cáo sử dụng kết hợp clopidogrel với kháng đông uống do kết hợp này có thể làm tăng cường độ xuất huyết (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC).

Nếu bệnh nhân được lên chương trình phẫu thuật và tạm thời không cần đến hiệu quả kháng tiểu cầu, nên ngừng dùng clopidogrel 7 ngày trước phẫu thuật. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết họ đang dùng clopidogrel trước khi lên kế hoạch phẫu thuật và trước khi dùng thêm bất kỳ thuốc nào khác. Clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu và nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân có sang thương có xu hướng xuất huyết (đặc biệt là xuất huyết dạ dày-ruột và xuất huyết nội nhãn).

Người bệnh nên được biết rằng khi dùng clopidogrel (đơn trị liệu hay kết hợp với acetylsalicylic acid) thì thời gian máu ngưng chảy có thể dài hơn bình thường và nên thông báo bất kỳ những xuất huyết bất thường (vị trí hoặc thời gian) của họ cho bác sĩ.

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối đã được ghi nhận nhưng rất hiếm gặp sau khi dùng clopidogrel, đôi khi chỉ sau một thời gian ngắn dùng thuốc. Hiện tượng này được biểu hiện bằng giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu huyết tán vi mạch đi kèm với hoặc là các biểu hiện về thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. Xuất huyết giảm tiểu cầu là tình trạng đe dọa tính mạng đòi hỏi phải xử trí ngay bao gồm cả phương pháp lọc huyết tương.

Máu khó đông mắc phải

Máu khó đông mắc phải đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel. Trong trường hợp xác nhận có sự kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT) đơn độc có hoặc không có xuất huyết, tình trạng máu khó đông mắc phải nên được nghi ngờ. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là máu khó đông mắc phải nên được chẩn đoán và điều trị bởi các bác sĩ chuyên khoa, và clopidogrel nên được ngừng.

Bệnh nhân vừa mới bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ

Trong điều kiện còn thiếu các dữ liệu, clopidogrel không được khuyến cáo sử dụng trong vòng 7 ngày đầu sau đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Được lý di truyền học: ở bệnh nhân có chuyển hoá của men CYP2C19 kém, nếu dùng liều clopidogrel theo khuyến cáo thì chất chuyển hoá có hoạt tính được hình thành thấp hơn, do đó mà tác dụng trên chức năng tiểu cầu kém đi. Đã có các xét nghiệm để kiểm tra xem bệnh nhân mang kiểu gen quy định men CYP2C19 nào.

Do clopidogrel được chuyển hoá một phần bởi men CYP2C19 thành chất chuyển hoá hoạt động, nên việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính men này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Mối liên quan giữa lâm sàng với tương tác này là không chắc chắn. Do đó, để thận trọng không nên dùng kết hợp clopidogrel với các thuốc ức chế mạnh hay vừa men CYP2C19 (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC cho danh sách các thuốc ức chế men CYP2C19, nên xem thêm mục ĐẶC TÍNH THUỐC ĐỘNG HỌC).

Cơ chất CYP2C8

Cần thận trọng ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với clopidogrel và các thuốc cơ chất CYP2C8 (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC).

Phản ứng chéo giữa các thienopyridine

Bệnh nhân cần được đánh giá về tiền sử quá mẫn với thienopyridine (như clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) vì đã có những phản ứng chéo giữa các thienopyridine được báo cáo (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Các thienopyridine có thể gây ra phản ứng dị ứng từ nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc phản ứng

huyết học chéo như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Những bệnh nhân trước đây đã có phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridine có thể tăng nguy cơ phát triển phản ứng như vậy hoặc khác với thienopyridine khác. Khuyến khích nên giám sát các dấu hiệu quá mẫn ở bệnh nhân dị ứng với các thienopyridine.

Suy thận

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân suy thận. Do đó, nên thận trọng khi dùng clopidogrel cho những bệnh nhân này (xem mục LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG).

Suy gan

Chưa có nhiều kinh nghiệm dùng clopidogrel ở những bệnh nhân bệnh gan vốn là những người có thể tăng dễ bị xuất huyết. Do vậy, thận trọng khi dùng clopidogrel cho những bệnh nhân này (xem mục LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG).

Tổ được

Plavix có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp gồm không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hay kém hấp thu glucose + galactose không nên dùng thuốc này.

Plavix có chứa dầu thầu dầu hydrat hoá có thể là nguyên nhân gây rối loạn dạ dày và tiêu chảy.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc dùng clopidogrel trong lúc mang thai, do đó như một biện pháp phòng ngừa, không thích hợp sử dụng clopidogrel trong thai kỳ. Nghiên cứu ở động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc mang thai, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau sinh.

Phụ nữ đang cho con bú

Hiện chưa biết liệu clopidogrel có được bài tiết trong sữa mẹ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết của clopidogrel trong sữa mẹ. Như một biện pháp phòng ngừa, cho con bú không nên được tiếp tục trong khi điều trị với Plavix.

Sự sinh sản

Clopidogrel không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu ở động vật.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Clopidogrel không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các thuốc có liên quan đến nguy cơ xuất huyết: Có khả năng tăng nguy cơ xuất huyết do tăng tác dụng phụ. Việc dùng đồng thời các thuốc có liên quan đến nguy cơ xuất huyết cần được thực hiện thận trọng (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Thuốc kháng đông dùng đường uống: Không khuyến cáo sử dụng kết hợp clopidogrel với kháng đông uống do kết hợp này có thể làm tăng cường độ xuất huyết (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Mặc dù việc sử dụng clopidogrel liều 75 mg/ ngày không làm biến đổi tính chất được động học của S-warfarin hay Chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR-International Normalized Ratio) ở bệnh nhân đang dùng dài hạn warfarin, dùng chung clopidogrel và warfarin làm tăng nguy cơ xuất huyết do các tác động độc lập trên sự cầm máu.

Thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa: thận trọng khi dùng kết hợp với clopidogrel (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Acetylsalicylic acid (ASA): acetylsalicylic acid không làm thay đổi khả năng ức chế sự kết tập tiểu cầu do ADP qua trung gian clopidogrel, nhưng clopidogrel gia tăng hiệu quả của acetylsalicylic acid trên sự kết tập tiểu cầu qua collagen. Tuy nhiên, việc kết hợp 500 mg aspirin 2 lần/ ngày với clopidogrel 1 lần/ ngày không làm tăng có ý nghĩa việc kéo dài thời gian chảy máu do dùng clopidogrel. Tương tác được lực học giữa clopidogrel và acetylsalicylic acid có thể xảy ra và làm tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Tuy nhiên, clopidogrel và acetylsalicylic acid đã từng được dùng chung cho đến một năm (xem mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC).

Heparin: trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên những người khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc làm thay đổi tác dụng của heparin trên sự đông máu. Việc dùng kết hợp với heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu do clopidogrel. Tương tác được lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra và làm tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Thuốc tiêu sợi huyết: tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tiêu sợi huyết đặc hiệu hay không đặc hiệu fibrin đã được đánh giá ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ xuất huyết có ý nghĩa trên lâm sàng là tương tự so với khi chỉ dùng thuốc tiêu sợi huyết và khi dùng heparin kết hợp với acetylsalicylic acid (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Thuốc không viêm không steroid (NSAIDs): trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở những người khỏe mạnh, khi dùng kết hợp clopidogrel với naproxen có hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày. Tuy nhiên, hiện nay do không có nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel với tất cả các thuốc kháng viêm không steroid khác, nên không rõ sự kết hợp này có làm tăng nguy cơ xuất huyết dạ dày ruột hay không. Do đó, nên thận trọng khi dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm các thuốc ức chế Cox-2 (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs): vì SSRI có ảnh hưởng đến quá trình hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ xuất huyết, kết hợp đồng thời SSRI với clopidogrel nên được thực hiện một cách thận trọng.

Kết hợp điều trị khác:

Do clopidogrel được chuyển hoá một phần thành chất chuyển hoá có hoạt tính bởi men CYP2C19, nên việc sử dụng thuốc ức chế hoạt tính của men này có thể dẫn đến làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Liên quan giữa làm sáng với tương tác này là không chắc chắn. Tuy nhiên để thận trọng, không nên dùng kết hợp chất ức chế mạnh hay vừa men CYP2C19 với clopidogrel (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Thuốc ức chế mạnh hay vừa men CYP2C19 bao gồm omeprazole và esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine, và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton:

Omeprazole 80 mg dùng 1 lần ngày hoặc là cùng thời gian với dùng clopidogrel hoặc 12 giờ trong khoảng giữa thời gian dùng của 2 thuốc làm giảm hình thành chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel 45% (liều nạp) và 40% (liều duy trì). Giảm hình thành chất chuyển hoá hoạt động này có liên quan đến giảm 39% (liều nạp) và 21% (liều duy trì) tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazole được cho là có cùng một tương tác như vậy với clopidogrel.

Các nghiên cứu lâm sàng và quan sát ghi nhận các dữ liệu không đồng nhất trên ảnh hưởng lâm sàng đối với các tương tác được động học/ được lực học này xét trên các biến có lâm sàng nặng. Do vậy, để thận trọng, không nên dùng kết hợp clopidogrel với omeprazole và esomeprazole (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel giảm ít rõ rệt hơn khi dùng kết hợp clopidogrel với pantoprazole hay lansoprazole.

Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá hoạt động giảm 20% (liều nạp) và 14% (liều duy trì) khi kết hợp với pantoprazole 80mg một lần/ ngày. Điều này gần liên với giảm trung bình sự kết tập tiểu cầu lần lượt là 15% (liều nạp) và 11% (liều duy trì). Các kết quả này cho thấy có thể kết hợp pantoprazole với clopidogrel.

Chưa có bằng chứng cho thấy các thuốc làm giảm acid dạ dày khác như thuốc chẹn thụ thể H2 hay thuốc kháng acid có ảnh hưởng lên hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Các thuốc khác: Đã có một số các nghiên cứu lâm sàng khác sử dụng clopidogrel kết hợp với các thuốc khác nhằm quan sát sự tương tác về được lực học và được động học. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng về mặt được lực học khi dùng kết hợp clopidogrel với atenolol, nifedipine, hoặc cả hai thuốc atenolol và nifedipine. Hơn nữa, hoạt tính được lực học của clopidogrel cũng không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng kết hợp với phenobarbital hoặc estrogen.

Được động học của digoxin hoặc theophylline không bị thay đổi khi kết hợp với clopidogrel. Thuốc kháng acid dạ dày không làm thay đổi mức độ hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy rằng phenytoin và tolbutamide là những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9 có thể được kết hợp an toàn với clopidogrel.

Những thuốc tác động lên cơ chất CYP2C8: Clopidogrel đã cho thấy tăng nồng độ của repaglinide ở người khỏe mạnh. Các nghiên cứu in vitro đã cho thấy tăng nồng độ của repaglinide là do ức chế CYP2C8 bởi các chất chuyển hóa glucuronide của clopidogrel. Do nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương, dùng đồng thời clopidogrel và các thuốc chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 (ví dụ, repaglinide, paclitaxel) cần được xem xét thận trọng (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Ngoài những thông tin tương tác thuốc đặc hiệu mô tả trên đây, các nghiên cứu về tương tác giữa clopidogrel với một số thuốc thường dùng trên bệnh nhân bị bệnh lý huyết khối do xơ vữa động mạch chưa được thực hiện. Tuy nhiên, những bệnh nhân được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng có dùng clopidogrel cũng đã dùng kết hợp với các thuốc khác bao gồm lợi tiểu, chẹn beta, ức chế men chuyển, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc điều trị đái tháo đường (bao gồm insulin), thuốc chống động kinh, và thuốc đối kháng GP IIb/IIIa mà không thấy có các tương tác ngoại ý có ý nghĩa lâm sàng nào.

Tương tự như các thuốc ức chế P2Y₁₂ đường uống khác, sử dụng đồng thời clopidogrel và thuốc chủ vận opioid có thể trì hoãn và giảm hấp thu clopidogrel có thể là do làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày. Ảnh hưởng trên lâm sàng là chưa biết. Cần nhắc sử dụng chất chống kết tập tiểu cầu đường tiêm trên bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp cần sử dụng morphin hoặc các chất chủ vận opioid khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Tóm tắt về tính an toàn

Độ an toàn của clopidogrel đã được đánh giá trên 44.000 bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng bao gồm trên 12.000 bệnh nhân được điều trị từ 1 năm trở lên. Nhìn chung, Clopidogrel 75 mg/ ngày an toàn tương tự như acetylsalicylic acid 325 mg/ ngày trong nghiên cứu CAPRIE bất kể tuổi tác, giới tính hay chủng tộc. Các tác dụng ngoại ý liên quan đến lâm sàng ghi nhận trong các nghiên cứu CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT và ACTIVE-A sẽ được nêu bên dưới. Ngoài các tác dụng ngoại ý được ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi không xuất phát từ các nghiên cứu lâm sàng cũng đã được ghi nhận.

Xuất huyết là phản ứng thường thấy nhất cả trong nghiên cứu lâm sàng cũng như giai đoạn hậu mại trong đó chủ yếu được ghi nhận trong tháng điều trị đầu tiên. Trong nghiên cứu CAPRIE, ở các bệnh nhân điều trị với clopidogrel hoặc acetylsalicylic acid, tỷ lệ xuất huyết chung cho bất kỳ loại xuất huyết nào là 9,3%. Các trường hợp xuất huyết nặng là tương tự nhau giữa nhóm dùng clopidogrel so với nhóm dùng acetylsalicylic acid.

Trong nghiên cứu CURE, tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid không tăng quá mức trong vòng 7 ngày sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành trên bệnh nhân ngừng thuốc hơn 5 ngày trước phẫu thuật. Ở bệnh nhân vẫn dùng liều duy trì trong vòng 5 ngày trước khi phẫu thuật bắc cầu, biến cố xuất huyết xuất hiện với tỷ lệ 9,6% ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid so với 6,3% ở nhóm chỉ dùng acetylsalicylic acid + giả dược.

Trong nghiên cứu CLARITY, nhìn chung có hiện tượng tăng tỷ lệ xuất huyết ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid (17,4%) so với nhóm dùng giả dược + acetylsalicylic acid (12,9%). Tỷ lệ xuất huyết nặng là tương tự nhau giữa hai nhóm (1,3% so với 1,1%). Tỷ lệ này là tương tự ở hai nhóm khi phân tích theo phân nhóm bệnh nhân theo đặc tính lúc ban đầu, loại thuốc tiêu sợi huyết hay liệu pháp heparin sử dụng.

Trong nghiên cứu COMMIT, tỷ lệ xuất huyết chung mà không phải xuất huyết não nặng hoặc xuất huyết não là thấp và tương đương giữa hai nhóm.

Trong nghiên cứu ACTIVE-A, tỷ lệ xuất huyết nặng là cao hơn ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid so với nhóm giả dược + acetylsalicylic acid (6,7% so với 4,3%). Xuất huyết nặng chủ yếu có nguồn gốc ngoài sọ ở cả hai nhóm (5,3% ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid, 3,5% ở nhóm dùng giả dược + acetylsalicylic acid), chủ yếu là xuất huyết dạ dày ruột (3,5% so với 1,8%). Xuất huyết nội sọ ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid cao hơn so với nhóm dùng giả dược + acetylsalicylic acid (1,4% so với 0,8%). Tỷ lệ xuất huyết gây tử vong là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (1,1% ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid so với 0,7% ở nhóm giả dược + acetylsalicylic acid), tỷ lệ đột quỵ xuất huyết não cũng vậy (0,8% so với 0,6%).

Bảng liệt kê các tác dụng ngoại ý

Các tác dụng ngoại ý xuất hiện trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc tự phát được ghi nhận trong bảng dưới đây. Tần suất của chúng được định nghĩa theo quy ước như sau: hay gặp (>1/100, <1/10), không thường gặp (>1/1.000, <1/100); hiếm gặp (>1/10.000, <1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000), không rõ (không thể ước lượng bằng các dữ liệu đang có). Ở mỗi nhóm phân loại tần suất, các tác dụng ngoại ý được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại theo cơ quan	Hay gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, không rõ*
Các rối loạn về máu và mạch bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan	Giảm bạch cầu trung tính, bao gồm cả trường hợp giảm bạch cầu nặng	Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), bệnh thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nghiêm trọng, máu khó đông mắc phải, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.
Các rối loạn về tim mạch				Hội chứng Kounis (đau thắt ngực dị ứng/nhiễm máu cơ tim dị ứng) do quá mẫn với clopidogrel*
Các rối loạn hệ thống miễn dịch				Bệnh huyết thanh, phản ứng dạng phản vệ, tăng phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridine (như là ticlopidine, prasugrel) (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)*, hội chứng tự miễn insulin có thể dẫn đến hạ đường huyết nghiêm trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân đái tháo đường có HLA DRA4 (thường gặp ở Nhật Bản)*
Các rối loạn tâm thần				Ảo giác, lú lẫn
Các rối loạn hệ thần kinh		Xuất huyết nội sọ (có vảy trứng hợp tử vong), nhức đầu, dị cảm, choáng váng		Rối loạn vị giác, mất vị giác
Các rối loạn về mắt			Xuất huyết mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc)	

Các rối loạn về tai và tiền đình				Chóng mặt
Các rối loạn về mạch máu	Tụ máu			Xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết vết mổ, viêm mạch, hạ huyết áp
Các rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam			Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết trong phổi), co thắt phế quản, viêm phổi mô kẽ, bệnh phổi do tế bào ưa bạch cầu ái toan
Các rối loạn về dạ dày ruột	Xuất huyết dạ dày ruột, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày và loét tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi	Chảy máu sau phúc mạc	Xuất huyết dạ dày ruột và sau phúc mạc dẫn đến tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (kể cả loét hoặc viêm đại tràng tế bào lymphô), viêm miệng
Các rối loạn về gan-mật				Suy gan cấp tính, viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường
Các rối loạn về da và mô dưới da	Thâm tím	Phát ban, ngứa, ban xuất huyết		Viêm da bóng nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Steven Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)), phù mạch, hội chứng tăng mẫn cảm do thuốc, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS), ban đỏ dị ứng, nổi mẩn hoặc tróc da, mày đay, chàm, bệnh lichen phẳng
Hệ thống sinh sản và các rối loạn tuyến vú				Vú to nam giới
Các rối loạn về cơ xương, mô liên kết và xương				Xuất huyết cơ-xương (chảy máu trong khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ
Các rối loạn về thận và đường tiểu		Tiểu máu		Viêm cầu thận, tăng creatinine huyết
Các rối loạn toàn thân hay tại nơi tiêm chích	Chảy máu nơi tiêm			Sốt
Các xét nghiệm		Kéo dài thời gian chảy máu, giảm lượng bạch cầu trung tính, giảm lượng tiểu cầu		

* Thông tin liên quan đến clopidogrel với tần suất "không rõ".

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ do thuốc

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ do clopidogrel gây ra sau khi được cấp phép là quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục việc giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nào nghi ngờ do thuốc gây ra.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều do dùng clopidogrel có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng xuất huyết sau đó. Nếu có xuất huyết, nên áp dụng các liệu pháp điều trị thích hợp. Không có thuốc giải độc hoạt tính của clopidogrel. Nếu cần phải nhanh chóng điều chỉnh hiện tượng kéo dài thời gian chảy máu, truyền tiểu cầu có thể đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân loại dược học trong điều trị: chất ức chế kết tập tiểu cầu không bao gồm heparin, ATC Code: B01AC-04.

Cơ chế tác dụng

Clopidogrel là một tiền chất, một trong các chất chuyển hoá hoạt động của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được chuyển hoá bởi men CYP450 để tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính ức chế sự kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hoá có hoạt

tính của clopidogrel ức chế chọn lọc lên vị trí gắn của adenosine diphosphate (ADP) tại thụ thể P2Y₁₂ của tiểu cầu và sự hoạt hóa sau đó của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, do đó ức chế kết tập tiểu cầu. Do sự gắn kết này là không hồi phục, các tiểu cầu đã gắn kết với thuốc sẽ chịu ảnh hưởng trong suốt đời sống còn lại của tiểu cầu (tuổi thọ của tiểu cầu là khoảng gần 7-10 ngày) và tốc độ hồi phục chức năng của tiểu cầu về bình thường xảy ra trùng với tốc độ sản sinh tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu gây ra do các chất đông vận khác không phải ADP cũng bị ức chế bằng cách chặn sự khuếch đại của hoạt hoá tiểu cầu do việc phóng thích ADP.

Do chất chuyển hoá hoạt động được thành lập từ men CYP450, một số các men này là đa hình hay là đối tượng bị ức chế của thuốc khác, nên không phải tất cả bệnh nhân đều sẽ được ức chế tiểu cầu thích đáng.

Được lực học

Liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày làm ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu do ADP từ ngày đầu tiên; sự ức chế này ngày càng tăng và đạt mức ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Sau khi đạt mức ổn định, mức ức chế trung bình với liều 75 mg mỗi ngày là trong khoảng 40% và 60%. Kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần dần trở về giá trị ban đầu, thường trong khoảng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Tính an toàn và hiệu quả của clopidogrel đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu mù đôi với hơn 88.000 bệnh nhân: nghiên cứu CAPRIE, so sánh clopidogrel với acetylsalicylic acid; và các nghiên cứu CURE, CLARITY, COMMIT và ACTIVE-A so sánh clopidogrel với giả dược, cả hai nhóm thuốc đều dùng kết hợp với acetylsalicylic acid và liệu pháp chuẩn khác.

Nhồi máu cơ tim và đột quỵ vừa mới xảy ra, bệnh động mạch ngoại biên đã thành lập

Nghiên cứu CAPRIE quy tụ 19.185 bệnh nhân bị huyết khối do xơ vữa động mạch biểu hiện qua nhồi máu cơ tim mới xảy ra (<35 ngày), đột quỵ mới xảy ra (khoảng thời gian giữa ngày thứ 7 và 6 tháng) hay bệnh động mạch ngoại biên đã thành lập. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào nhóm dùng clopidogrel 75 mg/ngày hay acetylsalicylic acid 325 mg/ngày và được theo dõi trong 1 đến 3 năm. Trong nhóm bị nhồi máu cơ tim, phần lớn bệnh nhân dùng acetylsalicylic acid trong vài ngày đầu khi bị nhồi máu cơ tim.

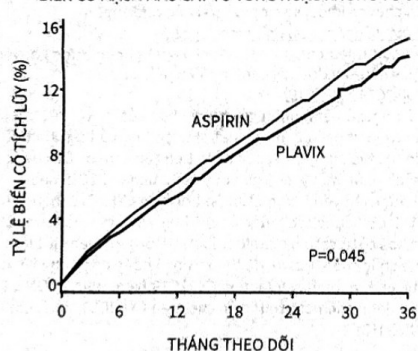
Kết quả nghiên cứu cho thấy clopidogrel làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ mắc phải biến cố thiếu máu cục bộ mới (tiêu chí kết hợp nhồi máu cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và tử vong do mạch máu) khi so sánh với acetylsalicylic acid. Khi phân tích theo ý định điều trị, 939 biến cố đã quan sát được trong nhóm clopidogrel và 1.020 biến cố đã quan sát được trong nhóm acetylsalicylic acid (mức giảm nguy cơ tương đối (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2 đến 16,4]; p = 0,045), (xem hình 1, bảng 1) tương ứng với, cứ mỗi 1.000 bệnh nhân được điều trị 2 năm, thì có thêm 10 bệnh nhân được phòng ngừa các biến cố thiếu máu cục bộ mới (CI: 0 đến 20). Phân tích tổng số tử vong như là một tiêu chí phụ đã không đưa ra bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào giữa clopidogrel (5,8%) và acetylsalicylic acid (6,0%).

Bảng 1. Phân tích các biến cố chính trong Nghiên cứu CAPRIE

	Clopidogrel	Acetylsalicylic acid
Bệnh nhân	9599	9586
Đột quỵ thiếu máu (tử vong hoặc không)	438 (4,6%)	461 (4,8%)
Nhồi máu cơ tim (tử vong hoặc không)	275 (2,9%)	333 (3,5%)
Tử vong do mạch máu khác	226 (2,4%)	226 (2,4%)
Tổng	939 (9,8%)	1020 (10,6%)

Hình 1 – Biến cố mạch máu tử vong hoặc không tử vong trong nghiên cứu CAPRIE

BIẾN CỐ MẠCH MÁU GÂY TỬ VONG HOẶC KHÔNG TỬ VONG



Khi phân tích theo phân nhóm bệnh nhân tùy thuộc bệnh lý lúc tuyển chọn (nhồi máu cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và bệnh động mạch ngoại biên) cho thấy lợi ích cao nhất (đạt được ý nghĩa thống kê ở p = 0,003) ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch ngoại biên (nhất là những người đã có tiền sử nhồi máu cơ tim) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 đến 36,2) và kém hơn (không khác biệt đáng kể so với acetylsalicylic acid) ở những bệnh nhân bị đột quỵ (RRR = 7,3%; CI: -5,7 đến 18,7 (p=0,258)). Ở những bệnh nhân

được nhận vào thử nghiệm trên nền duy nhất là nhồi máu cơ tim mới xảy ra, về con số thì nhóm dùng clopidogrel có biến cố ít hơn, nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với acetylsalicylic acid (RRR = -4,0%; CI: -22,5 đến 11,7 (p=0,639)). Thêm vào đó, phân nhóm bệnh nhân theo tuổi tác cho thấy lợi ích của việc dùng clopidogrel ở những bệnh nhân trên 75 tuổi thì kém hơn so với những bệnh nhân ≤75 tuổi.

Vì mục đích của nghiên cứu CAPRIE không bao gồm đánh giá hiệu quả của từng phân nhóm bệnh nhân, do đó không rõ là có sự khác biệt về mức giảm nguy cơ tương đối liên quan giữa các bệnh lý nền ban đầu là thật hay là do may rủi.

Hội chứng mạch vành cấp

Nghiên cứu CURE quy tụ 12.562 bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sóng Q) và nhập viện trong vòng 24 giờ kể từ khi khởi phát đợt đau thắt ngực xảy ra gần nhất hay triệu chứng phù hợp với thiếu máu cục bộ. Bệnh nhân phải có hoặc là thay đổi trên ECG tương ứng với thiếu máu cục bộ mới hay tăng men tim hay troponin I hay T ít nhất gấp 2 giới hạn bình thường trên. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên dùng clopidogrel (300 mg liều nạp sau đó là 75 mg/ngày, n=6.259) hay giả dược (n=6.303), cả hai nhóm đều phối hợp điều trị với acetylsalicylic acid (75-325 mg một lần/ngày) và các điều trị chuẩn khác. Bệnh nhân được điều trị đến 1 năm. Trong nghiên cứu CURE, có 823 (6,6%) bệnh nhân dùng phối hợp thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa. Heparin được sử dụng cho trên 90% bệnh nhân và tỷ lệ xuất huyết tương đối giữa clopidogrel và giả dược không bị ảnh hưởng một cách có nghĩa bởi sự kết hợp với heparin.

Số bệnh nhân gặp các kết cục chính (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim hay đột quỵ) ở nhóm dùng clopidogrel là 582 (9,3%) và 719 (11,4%) ở nhóm dùng giả dược, với mức giảm nguy cơ tương đối là 20% (khoảng tin cậy 95% là 10-28%; p=0,00009) nghiêng về nhóm clopidogrel (mức giảm nguy cơ tương đối là 17% khi bệnh nhân được điều trị bảo tồn, 29% khi bệnh nhân được thực hiện nong mạch vành qua da (PTCA) có hay không có đặt stent và 10% khi bệnh nhân được phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG)). Dự phòng được các biến cố tim mạch mới xảy ra (kết cục chính) trong các khoảng thời gian 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 và 9-12 tháng với mức giảm nguy cơ tương đối tương ứng là 22% (khoảng tin cậy: 8,6; 33,4), 32% (khoảng tin cậy: 12,8; 46,4), 4% (khoảng tin cậy: -26,9; 26,7), 6% (khoảng tin cậy: -33,5; 34,3) và 14% (khoảng tin cậy: -31,6; 44,2), (bảng 2, hình 2). Do vậy, từ sau 3 tháng điều trị, lợi ích do nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid mang lại không tăng nhiều hơn nữa, trong lúc nguy cơ xuất huyết vẫn tồn tại (Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc).

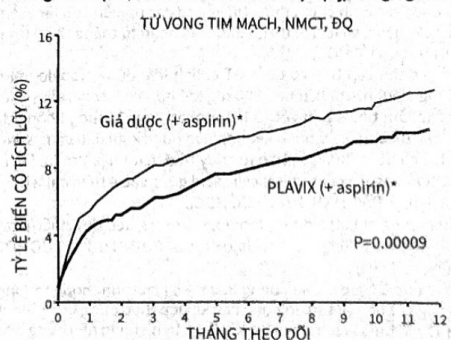
Bảng 2 - Các biến cố lâm sàng trong phân tích chính của nghiên cứu CURE

Tiêu chí lâm sàng	Clopidogrel (+acetylsalicylic acid) ^a (n=6259)	Giả dược (+acetylsalicylic acid) ^a (n=6303)	Giảm nguy cơ tương đối(%) (Khoảng tin cậy 95%)
Tiêu chí chính (Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ)	582 (9,3%)	719 (11,4%)	20% (10,3; 27,9) P=0,00009
Đồng tiêu chí chính (Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, thiếu máu cục bộ kháng trị)	1035 (16,5%)	1187 (18,8%)	14% (6,2; 20,6) P=0,00052
Tất cả các tiêu chí đơn: ^b			
Tử vong tim mạch	318 (5,1%)	345 (5,5%)	7% (-7,7; 20,6)
Nhồi máu cơ tim	324 (5,2%)	419 (6,6%)	23% (11,0; 33,4)
Đột Quỵ	75 (1,2%)	87 (1,4%)	14% (-17,7; 36,6)
Thiếu máu cục bộ đại đẳng	544 (8,7%)	587 (9,3%)	7% (-4,0; 18,0)

^a Các biện pháp chuẩn khác đã được sử dụng khi thích hợp.

^b Các tiêu chí đơn không đại diện cho phân tích về tiêu chí chính và đồng tiêu chí chính, mà là tổng số bệnh nhân trải qua một biến cố trong quá trình nghiên cứu.

Hình 2 – Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ trong nghiên cứu CURE



Sử dụng clopidogrel trong nghiên cứu CURE làm giảm nhu cầu điều trị tiêu sợi huyết (RRR=43,3%, khoảng tin cậy: 24,3%, 57,5%) và nhu cầu sử dụng thuốc ức chế thụ thể GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; khoảng tin cậy: 6,5%, 28,3%).

Số lượng bệnh nhân gặp đồng thời nhiều kết cục chính (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hay thiếu máu cục bộ kháng trị) là 1.035 (16,5%) ở nhóm dùng clopidogrel và 1.187 (18,8%) ở nhóm dùng giả dược với mức giảm nguy cơ tương đối là 14% (khoảng tin cậy 95% của 6-21%, $p=0,0005$) nghiêng về nhóm dùng clopidogrel. Lợi ích có được chủ yếu là do mức giảm có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ mắc nhồi máu cơ tim [287 (4,6%) ở nhóm dùng clopidogrel và 363 (5,8%) ở nhóm dùng giả dược]. Hiệu quả về tỷ lệ tái nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định đã không được ghi nhận.

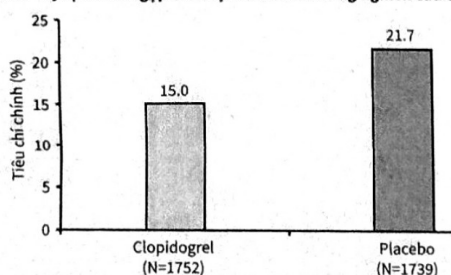
Kết quả xét trên các dân số mang các đặc tính khác nhau (ví dụ như đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không sóng Q, nguy cơ thấp hay cao, nhu cầu phải tái tưới máu mạch vành, tuổi, giới v.v...) là giống với kết quả phân tích tiêu chí chính. Đặc biệt, trong một phân tích phân nhóm gồm 2.172 bệnh nhân (17% của dân số CURE) có đặt giá đỡ mạch vành (stent) (gọi là dân số Stent-CURE), Các dữ liệu cho thấy, so sánh clopidogrel với giả dược, clopidogrel chứng minh được rằng giảm có ý nghĩa nguy cơ tương đối (RRR) là 26,2% cho các kết cục chung chính (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ) và cũng giảm có ý nghĩa nguy cơ tương đối RRR là 23,9% cho các kết cục chung phụ (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ kháng trị). Hơn nữa, độ an toàn của clopidogrel ở phân nhóm bệnh nhân này không gây ra mối quan tâm đặc biệt nào. Do vậy, kết quả của tập hợp bệnh nhân này là phù hợp với các kết quả chung.

Lợi ích của clopidogrel là độc lập với các điều trị tim mạch dài hạn hay ở giai đoạn cấp khác (như liệu pháp dùng heparin/ heparin trong lượng phân tử thấp, ức chế thụ thể GPIIb/IIIa, thuốc hạ lipid máu, ức chế beta và ức chế men chuyển). Hiệu quả của clopidogrel ghi nhận được cũng độc lập với liều của acetylsalicylic acid (75-325 mg một lần/ngày).

Ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên, độ an toàn và hiệu quả của clopidogrel đã được đánh giá trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh với giả dược là CLARITY và COMMIT.

Nghiên cứu CLARITY quy tụ 3.491 bệnh nhân nhập viện trong vòng 12 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên và được dự trù điều trị tiêu sợi huyết. Bệnh nhân dùng clopidogrel (300 mg liều nạp sau đó là 75 mg/ngày, $n=1.752$) hay giả dược ($n=1.739$), cả hai nhóm này đều dùng kết hợp với acetylsalicylic acid (150-325 mg như là liều nạp, sau đó là 75-162 mg/ngày), thuốc tiêu sợi huyết và heparin nếu cần. Bệnh nhân được theo dõi trong 30 ngày. Tiêu chí chính là gộp các tiêu chí bao gồm tình trạng tắc của động mạch vành thủ phạm gây nhồi máu dựa trên chụp mạch vành trước ở xuất viện, hoặc tử vong hoặc nhồi máu cơ tim tái phát trước khi chụp mạch vành. Ở những bệnh nhân không được chụp mạch vành, tiêu chí chính bao gồm tử vong hay nhồi máu cơ tim tái phát ở ngày 8 hay trước lúc xuất viện. Dân số bệnh nhân này bao gồm 19,7% nữ và 29,2% bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Tổng cộng có 99,7% bệnh nhân dùng tiêu sợi huyết (fibrin đặc hiệu: 68,7%, fibrin không đặc hiệu: 31,1%), 89,5% dùng heparin, 78,7% dùng chẹn beta, 54,7% dùng ức chế men chuyển và 63% dùng statin. Có 15% bệnh nhân ở nhóm dùng clopidogrel và 21,7% ở nhóm dùng giả dược gặp kết cục chính, biểu thị qua mức giảm nguy cơ tuyệt đối là 6,7% và 36% mức giảm tỷ số chênh có lợi cho nhóm dùng clopidogrel (khoảng tin cậy 95%: 24,47%; $p<0,001$), chủ yếu liên quan đến giảm mức độ tắc của động mạch vành gây nhồi máu. Lợi ích là hằng định ở tất cả các phân nhóm đặc hiệu bao gồm tuổi, giới tính, vị trí nhồi máu và loại tiêu sợi huyết hay heparin sử dụng (xem Hình 3 và Bảng 3 bên dưới).

Hình 3 - Tỷ lệ biến cố gộp cho mục tiêu chính trong nghiên cứu CLARITY



Dựa trên tỷ số chênh của sự tắc động mạch vành thủ phạm (TFG 0/1), tử vong hoặc nhồi máu cơ tim bằng chụp mạch so sánh clopidogrel với giả dược (OR: 0,64 [0,53 đến 0,76]; $p<0,001$)

Bảng 3 - Tỷ lệ biến cố gộp trong mục tiêu chính của Nghiên cứu CLARITY

	Clopidogrel 1752	Giả dược 1739	OR	Khoảng tin cậy 95%
Số (%) bệnh nhân biến cố gộp	262 (15,0%)	377 (21,7%)	0,64	0,53; 0,76
Tắc IRA/ động mạch vành thủ phạm				
N (đối tượng trải qua chụp mạch)	1640	1634		
Số (%) bệnh nhân báo cáo tiêu chí lâm sàng	192 (11,7%)	301 (18,4%)	0,59	0,48; 0,72
Tử vong				
Số (%) bệnh nhân báo cáo tiêu chí lâm sàng	45 (2,6%)	38 (2,2%)	1,18	0,76; 1,83

Nhồi máu cơ tim tái phát				
Số (%) bệnh nhân báo cáo tiêu chí lâm sàng	44 (2,5%)	62 (3,6%)	0,69	0,47; 1,02

Nghiên cứu COMMIT là nghiên cứu được thiết kế bắt cặp quy tụ 45.852 bệnh nhân nhập viện trong vòng 24 giờ kể từ lúc khởi phát triệu chứng nghi ngờ là do nhồi máu cơ tim với sự hỗ trợ chẩn đoán của những bất thường trên ECG (nghĩa là đoạn ST chênh lên, ST chênh xuống hay block nhánh trái). Bệnh nhân dùng clopidogrel (75 mg/ngày, $n=22.961$) hay giả dược ($n=22.891$), kết hợp với acetylsalicylic acid (162 mg/ngày) trong 28 ngày hay cho đến khi xuất viện. Các kết cục chính bao gồm tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào và biến cố tái nhồi máu đầu tiên, đột quỵ hay tử vong. Dân số nghiên cứu bao gồm 27,8% nữ, 58,4% bệnh nhân ≥ 60 tuổi (26% ≥ 70 tuổi), và 54,5% bệnh nhân dùng tiêu sợi huyết.

Kết quả nghiên cứu cho thấy clopidogrel đã làm giảm có ý nghĩa nguy cơ tương đối tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào là 7% ($p=0,029$) và nguy cơ tương đối của kết hợp các kết cục gồm nhồi máu cơ tim tái phát, đột quỵ hay tử vong là 9% ($p=0,002$), biểu thị qua mức giảm nguy cơ tuyệt đối lần lượt là 0,5% và 0,9%. Lợi ích này là hằng định bất kể nhóm tuổi, giới, có hay không có dùng tiêu sợi huyết và được quan sát thấy rất sớm trong 24 giờ nhập viện.

Xuống thang các Tác nhân Ức chế P2Y₁₂ trong Hội chứng mạch vành cấp (ACS)

Việc chuyển đổi từ một chất ức chế thụ thể P2Y₁₂ mạnh hơn sang phối hợp clopidogrel + aspirin sau giai đoạn cấp trong Hội chứng mạch vành cấp đã được đánh giá thông qua dữ liệu kết cục lâm sàng trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên do nghiên cứu viên khởi xướng (investigator-sponsored studies - ISS) - TOPIC và TROPICS-ACS.

Lợi ích lâm sàng thu được từ các chất ức chế P2Y₁₂ mạnh (ticagrelor và prasugrel) trong các nghiên cứu quan trọng của chúng, chứng minh điều trị các thuốc này có liên quan đến việc giảm đáng kể các biến cố thiếu máu cục bộ tái phát (bao gồm huyết khối trong stent cấp tính và bán cấp, nhồi máu cơ tim, tái thông mạch khẩn cấp). Mặc dù lợi ích quan sát được là nhất quán trong suốt năm đầu tiên, các biến cố thiếu máu cục bộ tái phát sau Hội chứng mạch vành cấp được ghi nhận giảm nhiều hơn trong những ngày đầu điều trị. Ngược lại, các phân tích hậu định đã chứng minh sự gia tăng đáng kể và có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất huyết khi sử dụng các chất ức chế P2Y₁₂ mạnh, chủ yếu xảy ra trong giai đoạn duy trì, sau tháng đầu tiên sau Hội chứng mạch vành cấp. TOPIC và TROPICS-ACS được thiết kế để nghiên cứu biện pháp giảm thiểu biến cố xuất huyết trong khi duy trì hiệu quả của thuốc.

TOPIC (Thời gian ức chế tiêu cầu sau hội chứng mạch vành cấp - Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhân mô bao gồm các bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp cần can thiệp mạch vành qua da (PCI). Bệnh nhân dùng aspirin kèm theo thuốc ức chế P2Y₁₂ mạnh và không gặp biến cố bất lợi sau một tháng được chỉ định chuyển sang dùng aspirin liều cố định phối hợp với clopidogrel (xuống thang với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép (DAPT) hoặc tiếp tục điều trị hiện tại (liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép (DAPT) không thay đổi).

Nghiên cứu đã phân tích dữ liệu từ 645/646 bệnh nhân mắc nhồi máu cơ tim ST chênh lên hoặc nhồi máu cơ tim ST không chênh hoặc đau thắt ngực không ổn định (xuống thang DAPT ($n=322$); DAPT không thay đổi ($n=323$)). Tiến hành theo dõi một năm được thực hiện trên 316 bệnh nhân (98,1%) trong nhóm xuống thang DAPT và 318 bệnh nhân (98,5%) trong nhóm DAPT không thay đổi. Thời gian theo dõi trung bình cho cả hai nhóm là 359 ngày. Các đặc điểm của nghiên cứu đoàn hệ là tương tự nhau giữa 2 nhóm.

Kết cục chính, bao gồm tổng hợp kết cục tử vong do biến cố tim mạch, đột quỵ, tái thông mạch khẩn cấp và xuất huyết theo BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 trong 1 năm từ khi mắc Hội chứng mạch vành cấp, xảy ra ở 43 bệnh nhân (13,4%) trong nhóm xuống thang DAPT, và 85 bệnh nhân (26,3%) trong nhóm DAPT không thay đổi ($p<0,01$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê này chủ yếu do các biến cố xuất huyết ít hơn, không có sự khác biệt ở các biến cố thiếu máu cục bộ ($p=0,36$), trong khi xuất huyết BARC ≥ 2 xảy ra ít hơn ở nhóm xuống thang DAPT (4,0%) so với 14,9% ở nhóm không thay đổi DAPT ($p<0,01$). Các biến cố xuất huyết bao gồm tất cả xuất huyết theo BARC xảy ra ở 30 bệnh nhân (9,3%) trong nhóm xuống thang DAPT và 76 bệnh nhân (23,5%) trong nhóm DAPT không thay đổi ($p<0,01$).

TROPICS-ACS (Đánh giá khả năng đáp ứng với thuốc ức chế tiêu cầu trong liệu pháp điều trị kháng tiêu cầu lâu dài trên hội chứng mạch vành cấp - Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhân mô bao gồm 2610 bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp có dấu ấn sinh học dương tính đã can thiệp mạch vành qua da thành công. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm prasugrel 5 hoặc 10 mg/ngày (Ngày 0-14) ($n=1306$) hoặc prasugrel 5 hoặc 10 mg/ngày (Ngày 0-7) sau đó xuống thang với clopidogrel 75 mg/ngày kết hợp với acetylsalicylic acid (<100 mg/ngày) (Ngày 8-14) ($n=1304$). Xét nghiệm chức năng tiểu cầu (PFT) sẽ được thực hiện vào ngày 14. Các bệnh nhân chỉ sử dụng prasugrel sẽ tiếp tục dùng prasugrel trong 11,5 tháng. Các bệnh nhân trong nhóm xuống thang điều trị kháng kết tập tiểu cầu được xét nghiệm phản ứng tiểu cầu cao (high platelet reactivity - HPR). Nếu HPR ≥ 46 đơn vị, bệnh nhân được lên thang với prasugrel 5 hoặc 10 mg/ngày trở lại trong 11,5 tháng; nếu HPR <46 đơn vị, bệnh nhân tiếp tục dùng clopidogrel 75 mg/ngày trong 11,5 tháng. Do đó, nhánh xuống thang theo hướng dẫn trên có cả bệnh nhân sử dụng prasugrel (40%) hoặc clopidogrel (60%). Tất cả bệnh nhân được tiếp tục dùng aspirin và được theo dõi trong một năm.

Kết cục chính ghi nhận được (bao gồm tỷ lệ tử vong do biến cố tim mạch, nhồi máu cơ

tím, đột quỵ và xuất huyết theo BARC ≥ 2 sau 12 tháng) cho thấy không thua kém giữa 2 nhóm. 95 bệnh nhân (7%) trong nhóm xuống thang theo hướng dẫn và 118 bệnh nhân (9%) trong nhóm đối chứng (p cho so sánh không kém hơn = 0,0004) mắc phải một biến cố. Nhóm xuống thang theo hướng dẫn không làm tăng nguy cơ tổng hợp các biến cố thiếu máu cục bộ (2,5% ở nhóm xuống thang so với 3,2% ở nhóm đối chứng; p cho so sánh không kém hơn = 0,0115), cũng như không khác biệt có ý nghĩa trên kết cục thứ phát chính của xuất huyết theo BARC ≥ 2 (5%) trong nhóm xuống thang so với 6% trong nhóm đối chứng (p = 0,23)). Tỷ lệ tích lũy tất cả các biến cố xuất huyết (BARC nhóm 1-5) là 9% (114 biến cố) trong nhóm xuống thang theo hướng dẫn hướng dẫn và 11% (137 biến cố) trong nhóm đối chứng (p = 0,14).

Rung nhĩ

Các nghiên cứu ACTIVE-W và ACTIVE-A là các nghiên cứu riêng rẽ trong chương trình nghiên cứu ACTIVE, quy tụ các bệnh nhân bị rung nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ biến cố mạch máu. Dựa trên tiêu chuẩn nhận bệnh, bác sĩ thu nhận bệnh nhân vào nghiên cứu ACTIVE-W nếu họ là ứng viên của liệu pháp kháng vitamin K (như warfarin). Nghiên cứu ACTIVE-A bao gồm các bệnh nhân không thể dùng liệu pháp kháng vitamin K do họ không thể hay không muốn dùng thuốc này.

Nghiên cứu ACTIVE-W cho thấy liệu pháp kháng đông với kháng vitamin K hiệu quả hơn clopidogrel + acetylsalicylic acid

Nghiên cứu ACTIVE-A (n=7.554) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, đối chứng giả dược, so sánh clopidogrel 75 mg/ngày + acetylsalicylic acid (n=3.771) với giả dược + acetylsalicylic acid (n=3.782). Liệu khuyến cáo của acetylsalicylic acid là 75-100mg/ngày. Bệnh nhân được điều trị đến 5 năm.

Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên trong chương trình ACTIVE đến khám với rung nhĩ đã được chẩn đoán qua hồ sơ, nghĩa là rung nhĩ thường xuyên hay có ít nhất 2 đợt rung nhĩ cách khoảng trong vòng 6 tháng và có ít nhất một yếu tố nguy cơ sau đây: tuổi ≥ 75 hay 55-74 tuổi và có thêm hoặc là đái tháo đường phải dùng thuốc, đã bị nhồi máu cơ tim có ghi trong hồ sơ hay bệnh động mạch vành ghi trong hồ sơ; đã điều trị tăng huyết áp nguyên phát; tiền sử đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) hay thuyên tắc toàn thân nhưng không ở hệ thần kinh trung ương; rối loạn chức năng thất trái với phân suất tống máu thất trái $< 45\%$; bệnh động mạch ngoại biên ghi nhận trong hồ sơ. Điểm CHADS2 trung bình là 2,0 (khoảng từ 0-6).

Tiêu chí loại trừ chính là bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày-ruột trong vòng 6 tháng trước; tiền sử xuất huyết nội sọ; giảm tiểu cầu có nghĩa (số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$); yêu cầu phải dùng clopidogrel hay kháng đông uống hay không dung nạp với một trong 2 thuốc này.

Có 73% bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu ACTIVE-A không thể dùng kháng vitamin K dựa trên đánh giá của bác sĩ, không thể tuân thủ việc theo dõi bằng INR (international normalised ratio) được, dễ ngã hay chấn thương đầu, hay nguy cơ xuất huyết đặc hiệu; còn lại 26% bệnh nhân là do quyết định của bác sĩ dựa trên việc bệnh nhân không muốn dùng kháng vitamin K.

Nghiên cứu ACTIVE-A có 41,8% bệnh nhân là giới nữ. Tuổi trung bình là 71, 41,6% ≥ 75 tuổi. Tổng cộng có 23% bệnh nhân dùng thuốc chống loạn nhịp, 52,1% dùng chẹn beta, 54,6% dùng ức chế men chuyển và 25,4% dùng statin.

56 bệnh nhân gặp kết cục chính (xảy ra đột quỵ lần đầu, nhồi máu cơ tim, thuyên tắc toàn thân không thuộc hệ thần kinh trung ương hay tử vong do biến cố mạch máu) ở nhóm clopidogrel + acetylsalicylic acid là 832 (22,1%) và 924 (24,4%) ở nhóm giả dược + acetylsalicylic acid (mức giảm nguy cơ tương đối là 11,1%; khoảng tin cậy 95%; 2,4-19,1%; p=0,013) (bảng 5); chủ yếu là do giảm mạnh tỷ lệ đột quỵ. Đột quỵ xảy ra ở 296 (7,8%) bệnh nhân ở nhóm dùng clopidogrel + acetylsalicylic acid và 408 (10,8%) bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược + acetylsalicylic acid (mức giảm nguy cơ tương đối là 28,4%; khoảng tin cậy 95%; 16,8-38,3%; p=0,00001) (bảng 5, hình 4)

Bảng 4 - Bảng tóm tắt đánh giá tần suất xảy ra biến cố chính

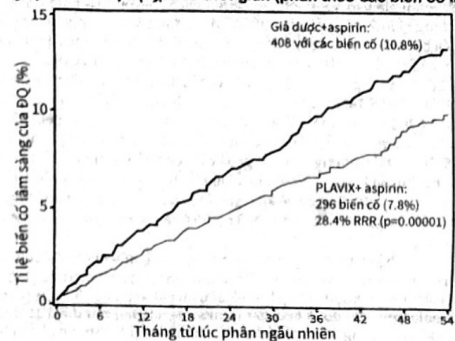
Lâm sàng chính	Số (%) các Biến cố			
	Clopidogrel + acetylsalicylic acid (N=3772)	Giả dược + acetylsalicylic acid (N=3782)	Giảm nguy cơ tương đối (%) (KTC 95%)	Giá trị-p
Nhồi máu cơ tim/đột quỵ/tắc mạch hệ thống không là hệ thần kinh trung ương (HTKTU)/tử vong tim mạch*	832 (22,06)	924 (24,43)	11,1(2,4 đến19,1)	0,0133
Nhồi máu cơ tim (Tứ vong hoặc không)	84 (2,23)	105 (2,78)		
Đột quỵ (Tứ vong hoặc không)	285 (7,56)	391 (10,34)		
Tắc mạch hệ thống không là hệ thần kinh trung ương	50 (1,33)	48 (1,27)		
Tử vong do bệnh tim mạch	413 (10,95)	380 (10,05)		

* Chỉ tính biến cố đầu tiên

Bảng 5 - Tóm tắt tần suất của các lâm sàng mục tiêu phụ và lâm sàng khác (ITT - các biến cố lâm sàng đã đánh giá)

Lâm sàng	Số (%) các Biến cố			Giá trị-p
	Clopidogrel + acetylsalicylic acid (N=3772)	Giả dược + acetylsalicylic acid (N=3782)	Giảm nguy cơ tương đối (%) (KTC 95%)	
Đột quỵ (Tứ vong hoặc không)	296 (7,85)	408 (10,79)	28,4 (16,8 đến 38,3)	0,00001
Đột quỵ thiếu máu	235 (6,23)	343 (9,07)	32,4 (20,2 đến 42,7)	
Đột quỵ xuất huyết	30 (0,80)	22 (0,58)	-36,3 (-136 đến 21,4)	
Đột quỵ không xác định	41 (1,09)	51 (1,35)	19,6 (-21,4 đến 46,7)	
Tử vong toàn bộ	825 (21,87)	841 (22,24)	1,9 (-8,0 đến 10,9)	0,6958
Nhồi máu cơ tim (Tứ vong hoặc không)	90 (2,39)	115 (3,04)	21,9 (-3,0 đến 40,7)	0,0789
Tử vong mạch máu	600 (15,91)	599 (15,84)	-0,2 (-12,2 đến 10,5)	0,9759
Tắc mạch hệ thống không là hệ thần kinh trung ương	54 (1,43)	56 (1,48)	3,5 (-40,7 đến 33,6)	0,8521

Hình 4 - Tỷ lệ biến cố đột quỵ theo thời gian (phân theo các biến cố lâm sàng)



Ở bệnh nhĩ

Trong một nghiên cứu dùng liều tăng dần trên 86 trẻ sơ sinh hay trẻ nhỏ đến 24 tháng tuổi có nguy cơ bị huyết khối (nghiên cứu PICOLO), clopidogrel được đánh giá bằng các mức liều liên tiếp nhau 0,01; 0,1 và 0,2 mg/kg ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và liều 0,15 mg/kg chỉ cho trẻ sơ sinh. Liều 0,2 mg/kg tạo ra tỷ lệ trung bình ức chế kết tập tiểu cầu là 49,3% (sử dụng 5 μ M ADP để gây kết tập tiểu cầu) và tỷ lệ này là tương đương với người lớn khi dùng liều 75 mg/ngày.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song (nghiên cứu CLARINET), 906 bệnh nhân trẻ em (sơ sinh và trẻ em) bị bệnh tim bẩm sinh gây tái phát mức độ giảm nhẹ có shunt động mạch phổi với động mạch chủ được chia ngẫu nhiên dùng clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) hay giả dược (n=439) cùng với điều trị có bản kết hợp cho đến khi phẫu thuật của giai đoạn 2. Thời gian trung bình giữa phẫu thuật đến lúc dùng thuốc nghiên cứu lần đầu là 20 ngày. Khoảng 88% bệnh nhân dùng đồng thời acetylsalicylic acid (liều từ 1 đến 23 mg/kg/ngày). Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm xét trên gộp các tiêu chí chính gồm tử vong, huyết khối trong shunt hay tỷ lệ phải can thiệp liên quan đến tim trước 120 ngày tuổi sau một biến cố được xem là huyết khối tự nhiên (89 [19,1%] ở nhóm clopidogrel và 90 [20,5%] ở nhóm giả dược). Xuất huyết là tác dụng ngoại ý hay gặp nhất ở cả nhóm dùng clopidogrel và giả dược, tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ xuất huyết giữa 2 nhóm. Khi theo dõi an toàn của nghiên cứu trong dài hạn, có 26 bệnh nhân vẫn còn shunt ở thời điểm 1 năm tuổi dùng clopidogrel đến 18 tháng tuổi. Không có thêm lo ngại nào về an toàn được ghi nhận trong thời gian theo dõi dài hạn này.

Các nghiên cứu CLARINET và PICOLO được thực hiện bằng cách sử dụng dụng dịch pha chế sẵn của clopidogrel. Trong một nghiên cứu về khả dụng sinh học tương quan ở người lớn, dụng dịch pha sẵn clopidogrel cho thấy có mức độ tương tự và tỷ lệ hấp thu hiệu quả hơn của chất chuyển hóa lưu hành (bất hoạt) so với dạng viên đã được phép lưu hành trên thị trường.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống liều đơn độc và các liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của clopidogrel không bị biến đổi (gần 2,1-2,5 ng/ml với liều 75 mg uống duy nhất) đạt được khoảng 45 phút sau dùng. Hấp thu đạt ít nhất 50%, dựa trên sự bất tiết chất chuyển hoá clopidogrel qua nước tiểu.

Phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hoá lưu hành chính (không hoạt động) gắn kết có hồi phục *in vitro* với protein huyết tương (lần lượt là 98% và 94%). Sự gắn kết *in vitro* là không bão hoà xuyên suốt dải rộng về nồng độ.

Chuyển hoá

Clopidogrel được chuyển hoá chủ yếu tại gan. *In vitro* và *in vivo*, nhận thấy clopidogrel được chuyển hoá qua 2 con đường chuyển hoá chính: một qua trung gian men esterase và tạo ra sự thủy phân thành dẫn chất acid carboxylic bất hoạt (chiếm 85% chất chuyển hoá lưu hành), và một là qua trung gian của nhiều men cytochrome P450. Đầu tiên, clopidogrel được chuyển hoá thành chất chuyển hoá trung gian là 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hoá tiếp theo của chất chuyển hoá trung gian 2-oxo-clopidogrel tạo ra chất chuyển hoá hoạt động là một dẫn xuất thiol của clopidogrel. *In vitro*, con đường chuyển hoá này qua trung gian các men cytochrome CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, và CYP2B6. Chất chuyển hoá hoạt động thiol này được phân lập trong *in vitro*, gắn kết nhanh chóng và không hồi phục với các thụ thể tiểu cầu từ đó mà ức chế kết tập tiểu cầu.

C_{max} của chất chuyển hoá có hoạt tính khi dùng liều nạp 300 mg cao gấp 4 lần khi dùng liều duy trì ở ngày thứ 4. C_{min} xuất hiện khoảng 30-60 phút sau khi dùng.

Thời trừ

Khi uống một liều clopidogrel có đánh dấu ^{14}C ở người, có khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và gần 46% trong phân trong khoảng 120 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống liều duy nhất 75mg, clopidogrel có thời gian bán hủy gần 6 giờ. Thời gian bán hủy thải trừ của chất chuyển hoá lưu hành chính là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và dùng liều lặp lại.

Dược lý di truyền học

Men CYP2C19 tham gia vào sự thành lập cả hai chất chuyển hoá hoạt động và chất chuyển hoá trung gian 2-oxo-clopidogrel. Khi đo lường bằng các phương pháp phân tích kết tập tiểu cầu *ex vivo*, tác động kháng tiểu cầu và được động học của chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel là khác nhau tùy theo kiểu gen CYP2C19.

Kiểu hình CYP2C19*1 tương ứng với chuyển hoá chức năng đầy đủ trong khi đó các kiểu hình CYP2C19*2 và CYP2C19*3 tương ứng với chuyển hoá mất chức năng. Các kiểu hình CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm 85% các kiểu hình giảm chức năng ở người da trắng và 99% ở người Châu Á. Các kiểu hình khác có chức năng suy giảm hoặc thiếu hụt bao gồm CYP2C19*4, *5, *6, *7 và *8 nhưng chúng ít gặp hơn trong dân số chung. Một bệnh nhân ở trạng thái kém chuyển hoá thì sẽ sở hữu 2 kiểu hình mất chức năng như định nghĩa nêu trên. Tần xuất đã được công bố về kiểu gen CYP2C19 kém chuyển hoá là gần 2% ở người da trắng, 4% ở người da đen và 14% ở người Châu Á. Hiện đã có các xét nghiệm dùng kiểm tra kiểu gen CYP2C19.

Một nghiên cứu bắt chéo trên 40 người khoẻ mạnh, chia làm 4 nhóm mỗi nhóm có 10 người cũng có chất chuyển hoá CYP2C19 gồm cực nhanh, lượng lớn, trung gian và kém, được đánh giá về tính chất được động học và đáp ứng kháng tiểu cầu bằng cách dùng liều 300 mg clopidogrel sau đó là liều 75 mg/ngày và 600 mg sau đó là 150mg/ngày, mỗi cách dùng kéo dài trong 5 ngày (để đạt trạng thái ổn định). Không có sự khác biệt rõ rệt nào về các chất chuyển hoá hoạt động và trung bình ức chế kết tập tiểu cầu (IPA= inhibition platelet aggregation) giữa nhóm chuyển hoá cực nhanh, lượng lớn và nhóm trung gian. Ở nhóm chuyển hoá kém, chất chuyển hoá hoạt động giảm 63-71% so với nhóm chuyển hoá lượng lớn. Sau dùng liều 300mg/75mg, đáp ứng kháng tiểu cầu giảm ở nhóm chuyển hoá kém với IPA trung bình (5 μ M ADP) là 24% (24 giờ) và 37% (ngày 5) so với IPA là 39% (24 giờ) và 58% (ngày 5) ở nhóm chuyển hoá lượng lớn và 37% (24 giờ) và 60% (ngày 5) ở nhóm chuyển hoá trung gian. Khi nhóm chuyển hoá trung gian nhận được liều 600mg/150mg, chất chuyển hoá hoạt tính xuất hiện cao hơn khi dùng 300mg/75mg. Hơn nữa, IPA là 32% (24 giờ) và 61% (ngày 5), cao hơn ở nhóm chuyển hoá kém dùng liều 300mg/75mg và tương đương với các nhóm chuyển hoá CYP2C19 khác dùng liều 300mg/75mg. Liều thích hợp cho nhóm bệnh nhân này chưa được xác lập trong các nghiên cứu lâm sàng có tính đến kết cục.

Đồng nhất với các kết quả nêu trên đây, một phân tích tổng hợp từ 6 nghiên cứu trên 335 bệnh nhân có dùng clopidogrel ở trạng thái ổn định cho thấy chất chuyển hoá hoạt tính giảm 28% ở nhóm chuyển hoá trung gian, 72% ở nhóm kém chuyển hoá trong khi đó ức chế kết tập tiểu cầu (5 μ M ADP) giảm với khác biệt IPA lần lượt là 5,9% và 21,4% khi so với nhóm chuyển hoá lượng lớn.

Ảnh hưởng của kiểu gen CYP2C19 trên các kết cục lâm sàng trên bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel chưa được đánh giá trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, tiền cứu có nhóm chứng. Tuy nhiên, có một số các phân tích hồi cứu để đánh giá tác động này trên bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel có các kết quả phân tích kiểu gen, đó là các nghiên cứu: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY_TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) và ACTIVE-A (n=601), cũng như một số các nghiên cứu đoàn hệ đã được công bố.

Trong nghiên cứu TRITON-TIMI 38 và 3 trong số các nghiên cứu đoàn hệ (Collet, Sibbing, Giusti) nhóm kết hợp các bệnh nhân với trạng thái chuyển hoá kém và trung gian có tỷ lệ các biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) và huyết khối trong stent cao hơn nhóm chuyển hoá lượng lớn.

Trong nghiên cứu CHARISMA và một nghiên cứu đoàn hệ (Simón), tỷ lệ gia tăng biến cố chỉ được ghi nhận ở nhóm chuyển hoá kém khi so sánh với nhóm chuyển hoá lượng lớn. Trong các nghiên cứu CURE, CLARITY, ACTIVE-A và một nghiên cứu đoàn hệ (Trenk), không thấy có tăng tỷ lệ biến cố dựa trên tình trạng chuyển hoá.

Không có phân tích nào trong số các phân tích trên có đủ cỡ mẫu thích hợp để tìm thấy sự khác biệt về kết cục ở nhóm chuyển hoá kém.

Dẫn số đặc biệt

Được đồng học của chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel không được biết rõ trên nhóm dân số đặc biệt này.

Suy thận

Ức chế sự kết tập tiểu cầu qua trung gian ADP thấp hơn 25% so với người khoẻ mạnh sau khi dùng liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine từ 5-15ml/phút). Tuy nhiên, thời gian chảy máu kéo dài là tương đương với người khoẻ mạnh dùng 75 mg clopidogrel mỗi ngày. Hơn nữa, dung nạp lâm sàng là tốt cho tất cả bệnh nhân.

Suy gan

Ức chế sự kết tập tiểu cầu qua trung gian ADP là tương đương với người khoẻ mạnh sau khi dùng liều lặp lại 75 mg clopidogrel mỗi ngày trong 10 ngày trên bệnh nhân suy gan nặng. Sự kéo dài thời gian chảy máu trung bình cũng tương đương nhau giữa 2 nhóm.

Chủng tộc

Tỷ lệ người có các kiểu hình CYP2C19 gây ra sự chuyển hoá CYP2C19 trung gian hay kém khác biệt tùy theo sắc tộc/chủng tộc (xem phần dược lý di truyền học). Theo y văn, có sự hạn chế trên dữ liệu có sẵn của dân số châu Á giúp đánh giá ảnh hưởng lâm sàng của việc xác định kiểu gen của men CYP này lên các kết cục lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 14 viên nén bao phim

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex, Pháp.