

质子泵抑制剂对冠状动脉介入术后患者氯吡格雷抵抗和再发心血管事件的影响*

朱鹏立¹ 孙红² 王少明² 庄捷² 陈慧¹ 吴小盈¹ 余广炜¹

[摘要] 目的:探讨中国福建地区汉族患者择期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后,质子泵抑制剂(PPI)对实验室氯吡格雷抵抗(LCR)的影响及与再发心血管事件(CVEs)之间的关系。方法:观察345例择期PCI术患者,收集患者服药前后最大血小板聚集率(MPA)和中位数为7个月随访期间CVEs再发的情况。结果:①氯吡格雷联合胃药组的MPA下降幅度明显低于未联合胃药组($P=0.009$);氯吡格雷联合PPI组的MPA下降幅度明显低于未联合PPI组($P<0.01$);进一步分析发现,氯吡格雷联合泮托拉唑组的MPA下降幅度明显高于奥美拉唑组和其他PPI组($P=0.004$)。②服用胃药组的LCR和再发CVEs发生率明显高于未服用胃药组(38.5%:23.3%, $P=0.019$;20.6%:10.0%, $P=0.039$);服用PPI组的LCR和再发CVEs发生率明显高于未服用PPI组(48.4%:27.6%, $P<0.01$;25.8%:13.8%, $P=0.001$);奥美拉唑组的再发CVEs明显高于泮托拉唑组和其他PPI组($P=0.035$);并且发现氯吡格雷联合奥美拉唑是PCI术后再发CVEs的独立危险因素($P=0.002$, $RR=3.486$,95% $CI=1.595\sim7.618$)。结论:PCI术后服用PPI(尤其是奥美拉唑)时,可能会减弱氯吡格雷的疗效,增加心血管不良事件的风险。

[关键词] 氯吡格雷;抵抗;质子泵抑制剂;经皮冠状动脉介入术

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2012)07-0518-04

Effect of proton pump inhibitors on clopidogrel resistance and recurrence of cardiovascular events in patients undergone percutaneous coronary intervention

ZHU Pengli SUN Hong WANG Shaoming ZHUANG Jie
CHEN Hui WU Xiaoying YU Guangwei

¹Department of Geriatrics, Fujian Provincial Hospital, Cardiovascular Disease Institute;
²Pharmacy Department, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou, 350001, China)

Corresponding author: CHEN Hui, E-mail: chen.hui@medmail.com.cn

Abstract Objective: To study the influence of proton pump inhibitor (PPI) on the therapeutic efficacy of clopidogrel and recurrence of cardiovascular events (CVEs) in Chinese Han patients undergone elective percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** The rate of maximal platelet aggregation (MPA), LCR and the recurrence of CVEs after a follow-up for median 7 months were investigated in 345 patients (male: 250; female: 95) after PCI. **Result:** ①The degree of the decrease in the MPA was significantly lower in those with clopidogrel concomitant use of gastric agents than those with unused of gastric agents ($P=0.009$). The degree of the decrease in the MPA was significantly lower in those with clopidogrel concomitant use of PPI than those with unused of PPI ($P<0.001$). The degree of the decrease in the MPA was significantly higher in those with clopidogrel concomitant use of pantoprazole than those with concomitant use of omeprazole and other PPI ($P=0.004$). ②There were higher rate of LCR (38.5% vs 23.3%, $P=0.019$) and recurrence of CVEs (20.6% vs 10.0%, $P=0.039$) in clopidogrel concomitant use of gastric agents than unused of gastric agents. There were higher rate of LCR ($P<0.001$) and recurrence of CVEs ($P=0.001$) in clopidogrel concomitant use of PPI than unused of PPI. There was higher rate of recurrence of CVEs in omeprazole than other PPI ($P=0.035$). Clopidogrel concomitant use of omeprazole was an independent risk factor of recurrence CVEs after PCI ($P=0.002$, $RR=3.486$, 95% $CI=1.595\sim7.618$). **Conclusion:** PPI (especially omeprazole) may weaken the antiplatelet effect of clopidogrel, and increase the risk of CVEs after PCI.

Key words clopidogrel; resistance; proton pump inhibitors; percutaneous coronary intervention

* 基金项目:卫生部科学研究基金福建省卫生教育联合攻关计划项目(No:WKJ2008-2-59);中华医学会临床医学科研专项资金(No:09010150170)

¹福建省立医院高干科 福建医科大学省立临床学院 福建省心血管病研究所内科(福州,350001)

²福建省立医院药剂科

通信作者:陈慧, E-mail: chen.hui@medmail.com.cn

大规模临床研究表明,氯吡格雷是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)及经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术的基础。但血小板对氯吡格雷的反应存在很大的个体差异性,文献报道4%~30%患者服用常规剂量氯吡格雷不能有效地抑制血小板反应^[1-2]。有研究表明,对阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗反应不佳或氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)与ACS尤其PCI术后不良预后相关^[3]。最近国外有研究显示,质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能会降低氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用^[4-5]。为此,本课题将探讨PPI与择期PCI术后患者实验室CR(LCR)及再发心血管事件(cardiovascular events, CVEs)之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

2008-01-2009-06 在心内科连续住院择期接受PCI治疗者345例,男250例,女95例,平均年龄(65.4±9.8)岁。

1.2 方法

收集入选前未用过氯吡格雷或已停用1周以上患者,服用氯吡格雷前及治疗后10d清晨抽空腹静脉血,测定最大血小板聚集率(maximum platelet aggregation rate, MPA),并记录为服药前MPA和服药后MPA。MPA的检测:采用光比浊法(普利生LBY-NJ4血小板聚集率测试仪,北京普利生有限公司)测定以5 μmol/L ADP诱导的血小板聚集率,用百分比计算MPA。LCR定义为ADP诱导MPA在氯吡格雷治疗10d后比服药前MPA下降≤10%^[6]。

PCI术后药物治疗:术前用拜阿司匹林300 mg,氯吡格雷300 mg。PCI术后1周内皮下注射低分子肝素钠5 000 U, q 12 h,并用拜阿司匹林300 mg, qd, 1个月后100 mg, qd, 长期维持;氯吡格雷75 mg, qd, 至少口服9~12个月。

根据有无服用胃药将PCI术后患者分成服用胃药组272例(男210:女62)(从术前第1天一直服用,至少3个月)和未服用胃药组73例(男57:女16);进一步将272例服用胃药组患者分为3组:PPI亚组(或加胃黏膜保护剂)128例(男98:女30)(奥美拉唑20 mg/d或泮托拉唑40 mg/d或兰索拉唑30 mg/d或埃索美拉唑20 mg/d或雷贝拉唑10 mg/d),H₂-R阻断剂亚组(法莫替丁20 mg/d)(或加胃黏膜保护剂)60例(男41:女19)和胃黏膜保护剂亚组(谷氨酰胺颗粒1包/d)84例(男70:女14)。比较患者年龄、体质指数(body mass index, BMI)、血小板计数(platelet, PLT)、服用氯吡格雷前后的MPA、MPA下降幅度、LCR和再发CVEs。

随访:PCI术后通过再入院记录、门诊及电话,观察随访中位数为7(3~12)个月再发CVEs。再发CVEs包括ACS和心源性猝死,ACS判断依据符合美国心脏病学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)2007年ACS诊疗指南的诊断标准。

1.3 统计学处理

所有数据应用SPSS13.0软件进行统计学处理。正态性检验方法采用K-S检验法(Kolmogorov-Smirnov Test),并行方差齐性Levene检验。对计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验,多组均数间比较采用方差分析(ANOVA);计数资料间比较采用 χ^2 检验,若四格表有格子 $1 \leq T < 5$,则用Fisher精确检验。采用二分类Logistic回归筛选CVEs再发的危险因素。取双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCI术后患者氯吡格雷联合胃药组与未联合胃药组的临床资料比较

两组患者年龄、BMI、PLT和服用氯吡格雷前MAP均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),胃药组服用氯吡格雷后MPA明显高于未服用胃药组 $[(42.4 \pm 13.3) : (32.3 \pm 11.1), P = 0.001]$,而MPA的下降幅度明显低于未服用胃药组 $[(14.9 \pm 9.0) : (20.5 \pm 9.0), P = 0.009]$ 。见表1。

表1 PCI患者服用胃药组与未服用胃药组的临床资料比较

Table 1 Clinical data in intaking stomach drug or without groups $\bar{x} \pm s$

groups	服用胃药组	未服用胃药组	P 值
男:女/例	210:62	57:16	0.835
年龄/岁	64.9±10.1	64.8±9.8	0.960
BMI	24.1±2.7	23.5±2.5	0.349
PLT	235.3±88.6	241.7±82.8	0.842
服用氯吡格雷前 MPA/%	55.4±15.0	52.9±10.5	0.116
服用氯吡格雷后 MPA/%	42.4±13.3	32.3±11.1	0.001
MPA下降幅度/%	14.9±9.0	20.5±9.0	0.009

2.2 PCI术后患者氯吡格雷联合不同胃药组间临床资料比较

3组患者年龄、BMI和服用氯吡格雷前MAP差异均无统计学意义,而服用氯吡格雷后MPA和MPA下降幅度在3组之间均差异有统计学意义($P < 0.01$ 和 $P = 0.002$)。PPI组服用氯吡格雷后的MPA明显高于H₂-R阻断剂组和胃黏膜保护剂组相比($P < 0.01$),而MPA下降幅度明显低于其他两组($P < 0.01$)。见表2。

2.3 PCI术后患者比较氯吡格雷联合不同胃药方案的MPA下降幅度、LCR和再发CVEs

氯吡格雷联合不同胃药方案的MPA下降幅度、LCR和再发CVEs见表3。

2.4 多变量模型回归结果

以单变量模型筛出影响再发CVEs的危险因素作为自变量建立多变量回归模型,校正TC、LDL、BMI和CLR等危险因素后,奥美拉唑是再发CVEs的独立危险因素($P=0.002, RR=3.486, 95\%CI=1.595\sim 7.618$)。

3 讨论

氯吡格雷是噻吩吡啶类ADP受体拮抗剂,在体内主要经细胞色素P450(CYP2C19, 3A4和3A5)代谢生成活性代谢产物,该活性代谢产物选择性地抑制ADP与血小板膜受体P2Y₁₂的结合,产生抑制血小板活化和聚集的效应,最终产生抗血栓过度形成的临床疗效。氯吡格雷本身是前体药物,经CYP2C19进行生物活化。CYP450同工酶的基因多态性^[7]会影响氯吡格雷抗血小板的作用。越来越多的研究发现,CYP2C19*2基因突变比未突变患者同样服用氯吡格雷发生心脑血管不良事件的发生率明显增加^[8-9],提示CYP2C19可能也是

氯吡格雷临床疗效的主要影响之一。

PPI主要通过CYP450系统在肝脏代谢,参与其代谢的同工酶主要是CYP2C19和CYP3A4^[10]。奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑主要通过CYP2C19代谢,但由于各个品种与同工酶亲和力以及对同工酶抑制力不同,故参与其代谢的CYP2C19和CYP3A4的比例及其他代谢途径也不尽相同。而雷贝拉唑虽然主要经非酶代谢,但其代谢产物雷贝拉唑硫醚对CYP2C19却具有较强的抑制效力^[10]。体外研究发现,5种PPI对人CYP2C19抑制作用强弱大小依次为兰索拉唑>雷贝拉唑硫醚>奥美拉唑>埃索美拉唑>泮托拉唑^[11]。

不同PPI制剂影响氯吡格雷抗血小板疗效的报道不一。Gilard等^[5]临床试验结果发现,奥美拉唑组的血小板反应指数(platelet reactivity index, PRI)(磷酸化VASP的表达)和氯吡格雷低反应的发生率明显高于安慰剂组,这与我们的研究结果也相符合。Small等^[12]研究结果同样证实氯吡格雷和兰索拉唑合用时,血小板聚集抑制率明显低于单独给予氯吡格雷。但Siller-Matula等^[13]比较了泮托拉唑、埃索美拉唑与氯吡格雷的联合应用后发

表2 PCI术后患者服用不同胃药亚组的临床资料比较

Table 2 Clinical data in different stomach drugs groups

	PPI亚组 (或加胃黏膜保护剂)	H ₂ -R阻断剂亚组 (或加胃黏膜保护剂)	胃黏膜保护剂亚组	$\bar{x}\pm s$ P值
男:女/例	98:30	41:19	70:14	0.101
年龄/岁	65.0±10.3	65.5±8.7	64.2±10.8	0.754
BMI	24.3±2.8	24.4±2.6	23.6±2.6	0.088
PLT	240.5±65.1	257.2±60.4	237.7±79.2	0.205
服用氯吡格雷前MPA/%	57.0±13.9	53.7±13.3	54.0±13.8	0.168
服用氯吡格雷后MPA/%	43.3±14.2	32.6±13.2	32.4±16.5	<0.01
MPA下降幅度/%	13.8±13.9	21.2±17.0	21.0±20.0	0.002

表3 氯吡格雷联合不同胃药方案的MPA下降幅度、LCR和再发CVEs

Table 3 MPA decrease, LCR and recurrent CVEs in different stomach drugs program

	MPA下降幅度	LCR		再发CVEs	
		LCR+	LCR-	CVE+	CVE-
有无服用胃药(345例)					
服用胃药组(272例)	14.9±9.0 ²⁾	38.5 ²⁾	61.5	20.6 ²⁾	79.4
未服用胃药组(73例)	20.5±9.0	23.3	76.7	10.0	90.0
有无服用PPI(345例)					
服用PPI组(128例)	13.8±13.9 ³⁾	48.4 ³⁾	51.6	25.8 ³⁾	74.2
未服用PPI组(217例)	21.2±17.0	27.6	72.4	13.8	86.2
不同PPI组(128例)					
奥美拉唑亚组(33例)	11.4±13.3	57.6	42.4	42.4 ¹⁾	57.6
泮托拉唑亚组(25例)	21.7±14.9 ¹⁾	32.0	68.0	24.0	76.0
其他PPI亚组(70例)	11.7±12.6	50.0	50.0	18.6	81.4

与其他PPI组比较,¹⁾ $P<0.05$;与未服胃药组比较,²⁾ $P<0.01$;与未服PPI组比较,³⁾ $P<0.01$ 。

现,接受泮托拉唑、埃索美拉唑或者不接受 PPI 治疗的患者之间, PRI 或者 ADP 诱导的血小板聚集率没有差异。而我们的研究与其不同,我们结果显示 PCI 术后接受氯吡格雷的患者,与未服用 PPI 相比,服用不同 PPI 的 MPA 下降幅度差异有统计学意义($P < 0.01$);并且进一步分析发现,与奥美拉唑组和其他 PPI 组相比,泮托拉唑组用药后的 MPA 下降幅度明显高于其他两组($P = 0.004$)。这可能与检测血小板聚集率的方法不同及种族和环境的差异有关。

不同抑酸制剂对 CVEs 的影响报道也不一^[14]。Ho 等^[15]研究表明,PPI 和氯吡格雷联合应用增加了 ACS 死亡和再次住院风险;其中奥美拉唑和雷贝拉唑与不良结局存在一定的关联性。Aubert 等^[16]报告的初步数据也提示,氯吡格雷加 PPI 可能与非致命性 CVEs 的风险升高有关。加拿大新近揭晓^[17]的一项以人群为基础跨越 6 年的巢式病例对照研究结果表明,急性心肌梗死后接受氯吡格雷治疗的患者中,同时使用 PPI(奥美拉唑、兰索拉唑或者雷贝拉唑)会增加心肌梗死再发的危险性,泮托拉唑可能因抑制 CYP2C19 作用比较弱,与心肌梗死复发再次入院无关;另外,合用 H₂ 受体拮抗剂也与心肌梗死复发再次入院无关。而我们研究表明,PCI 术后接受氯吡格雷治疗的患者,使用奥美拉唑是 CVEs 再发的独立危险因素($P = 0.002$, $RR = 3.486$, $95\%CI = 1.595 \sim 7.618$)。

总之,本研究发现 PCI 术后患者服用 PPI 可能影响氯吡格雷的体内代谢活化过程,从而抑制其抗血小板活性。基于氯吡格雷药物作用机制,PPI 代谢的过程以及对 CYP450 同工酶的影响,特别是 CYP2C19 抑制效力的大小,临床医生应谨慎选择联合用药。对于接受氯吡格雷治疗且同时需要抑酸干预的患者,需要 PPI 治疗时,应尽可能地选择相互作用影响小的泮托拉唑,也可以考虑 H₂ 受体拮抗剂,如法莫替丁等。PCI 术后同时服用氯吡格雷和 PPI(尤其是奥美拉唑)时,可能会减弱氯吡格雷的疗效,增加心血管不良事件的风险。

参考文献

[1] GURBEL P A, BLIDEN K P, HIATT B L, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. *Circulation*, 2003, 107: 2908—2913.

[2] GURBEL P A, CUMMINGS C C, BELL C R, et al. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial[J]. *Am Heart J*, 2003, 145: 239—247.

[3] WANG T H, BHATT D L, TOPOL E J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity

[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 647—654.

- [4] GILARD M, ARNAUD B, LE GAL G, et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 4: 2508—2509.
- [5] GILARD M, ARNAUD B, CORNILY J C, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin; the randomized, doubleblind OCLA (Omeprazole CLoPIDogrel Aspirin) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 256—260.
- [6] FONTANA P, DUPONT A, GANDRILLE S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects[J]. *Circulation*, 2003, 108: 989—995.
- [7] BEITELSHEES A L, MCLEOD H L. Clopidogrel pharmacogenetics: promising steps towards patient care? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1681—1683.
- [8] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 354—362.
- [9] SIMON T, VERSTUYFT C, MURIELLE M K, et al. Genetic determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 363—375.
- [10] GERSON L B, TRIADAFILOPOULOS G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 611—616.
- [11] MEYER U A. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors, lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8(Suppl 11): S21—21.
- [12] SMALL D S, FARID N A, PAYNE C D, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48: 475—484.
- [13] SILLER-MATULA J, SPIEL A O, LANG I M, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel[J]. *Am Heart J*, 2009, 157: 148. e1—148. e5.
- [14] 陈莲珍, 杨昕. 氯吡格雷与质子泵抑制剂相互作用探讨[J]. *临床药物治疗杂志*, 2009, 7(3): 25—30.
- [15] HO P M, MADDOX M T, WANG L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndromes[J]. *FAMA*, 2009, 301: 937—944.
- [16] AUBERT R E, EPSTEIN R S, TEAGARDEN J R, et al. Abstract 3998: Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the Clopidogrel Medco Outcomes Study[J]. *Circulation*, 2008, 118(Suppl): S815—815.
- [17] JUURLINK D N, GOMES T, KO D T, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [J]. *CMAJ*, 2009, 180: 699—700.

(收稿日期: 2012-01-04 修回日期: 2012-03-01)