

# 质子泵抑制剂对氯吡格雷抗血小板疗效的影响

孙育民综述 王 骏审校

**【摘要】** 2008 年美国心脏病学会基金会、美国胃肠病学会和美国心脏协会专家共识文件指出,对于采用阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板的冠心病患者服用质子泵抑制剂(PPI)可预防和治疗药物相关性胃和十二指肠损伤。然而,PPI 通过肝细胞色素 P450 途径竞争性抑制氯吡格雷的抗血小板聚集作用,从而可能增加心血管事件发生率。该文综述近年来 PPI 对氯吡格雷作用的相关文献,旨在探讨 PPI 对氯吡格雷抗血小板疗效的影响。

**【关键词】** 质子泵抑制剂;氯吡格雷;冠心病;血小板;细胞色素 P450

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.01.008

血小板的活化和聚集是急性冠脉综合征(ACS)的关键环节,通过药物降低血小板的功能是治疗冠心病的重要方法。联合应用阿司匹林与氯吡格雷可显著抑制血小板的活性,减少心血管事件。2008 年美国心脏病学会基金会(ACCF)、美国胃肠病学会(ACG)和美国心脏协会(AHA)专家共识文件指出,对于采用阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板的冠心病患者服用质子泵抑制剂(PPI)可预防和治疗药物相关性胃和十二指肠损伤<sup>[1]</sup>。近年研究显示,PPI 可能会降低氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用,导致心血管事件风险增加。本文探讨 PPI 对氯吡格雷抗血小板疗效的影响。

## 1 PPI 对氯吡格雷的影响

氯吡格雷通过肝脏转化后不可逆地抑制血小板二磷酸腺苷受体 P2Y<sub>12</sub>,此生物转化过程经肝细胞色素 P450(CYP450)同工酶介导,在这些同工酶中,以 CYP 2C19 最为重要,而 CYP 2C19 的活性则直接影响了氯吡格雷抗血小板的有效性。证据表明,某些 PPI 可抑制 CYP 2C19,从而影响氯吡格雷的药代动力学,潜在地导致心脏事件的增加。

### 1.1 PPI 影响氯吡格雷代谢的作用机制

PPI 主要通过 CYP450 系统在肝脏代谢,参与它们代谢的同工酶是 CYP 2C19 和 CYP 3A4。经过 CYP 2C19 和 CYP 3A4 代谢的药物都可能与 PPI 发生相互作用,每种化合物与 CYP450 同工酶相对亲和力的大小决定了药物相互作用的程度。Li

等<sup>[2]</sup>应用人类肝脏微粒体制备物和重组 CYP 2C19 来研究奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑及雷贝拉唑对 CYP 2C19 抑制的效力和特异性。结果显示,5 种 PPI 对 CYP 2C19 活性具有竞争性抑制,其中兰索拉唑抑制能力最大,而泮托拉唑和雷贝拉唑最小。雷贝拉唑虽然主要代谢途径是经非酶降解,但其代谢产物雷贝拉唑硫酸酯对 CYP 2C19 具有较强的抑制效力。因此,就目前 PPI 类的药物相互作用,泮托拉唑对其他药物相互作用的影响最小。

### 1.2 PPI 影响氯吡格雷代谢的相关研究

PPI 竞争 CYP450 同工酶,可能会改变氯吡格雷的药代动力学,干扰其转化为有活性代谢产物的速度,影响氯吡格雷的抗血小板作用。Gilard 等<sup>[3]</sup>观察到在 105 例阿司匹林和氯吡格雷联用抗血小板治疗的患者中,联用 PPI 患者的扩血管物质激活磷酸蛋白(VASP)明显高于未服 PPI 的患者,而 VASP 越大,表示对氯吡格雷的反应性越低。此后,该作者又进行了一项双盲、安慰剂、对照试验,124 例患者在给予阿司匹林 75 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d 后随机分为奥美拉唑 20 mg/d 及安慰剂组,连续服用 7 d,每天测定血小板反应指数(PRI),结果发现 7 d 后奥美拉唑组明显高于安慰剂组(分别为 51.4%和 39.8%, $P < 0.0001$ ),而两组氯吡格雷低反应的发生率分别为 60.9%和 26.7%( $P < 0.0001$ )<sup>[4]</sup>。Small 等<sup>[5]</sup>也从药效学和药代动力学的角度研究了兰索拉唑对氯吡格雷药效的影响,结果发现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应用氯吡格雷。Siller-Matula

基金项目:上海市卫生局青年科研基金(2009Y130)

作者单位:200040 上海市静安区中心医院心内科

等<sup>[6]</sup>对因冠状动脉疾病行经皮冠状动脉介入术(PCI)的 300 例患者进行研究,通过测定 VASP 表达的 PRI 来评价氯吡格雷的反应性,结果显示未服用 PPI 组( $n=74$ ) $PRI=49\%$ ,服用 PPI 组( $n=226$ ) $PRI=51\%$ ( $P=0.724$ ),并且两组之间二磷酸腺苷介导的血小板聚集亦无不同(41 U 对 45 U,  $P=0.619$ )。且潘托拉唑组( $n=152$ )、艾美索拉唑组( $n=74$ )和未服用 PPI 组( $n=74$ )3 组之间的 PRI 和二磷酸腺苷介导的血小板聚集程度同样亦无差异(50%对 54%对 49%, 47 U 对 42 U 对 41 U,  $P=0.382$ ),与奥美拉唑显著降低氯吡格雷的抑制血小板功能不同,潘托拉唑、艾美索拉唑不削弱氯吡格雷抑制血小板功能。

## 2 PPI 与氯吡格雷联合应用对临床结果的影响

尽管如上所述 PPI 与氯吡格雷联用会影响后者抑制血小板的功能,但其对临床结果将产生怎样的影响,目前还存在争论。

### 2.1 负性影响

Ho 等<sup>[7]</sup>回顾性队列分析 8205 例出院时服用氯吡格雷的 ACS 患者,其中 63.9%同时使用过 PPI,而 36.1%未应用过 PPI。随访中位时间 521 d,因 ACS 死亡或再次住院的患者中,1561 例合用 PPI(占 29.8%),615 例未合用 PPI(占 20.8%)。多因素分析提示,PPI 和氯吡格雷联用增加 ACS 死亡或再次住院风险。在评价单个的 PPI 时,其中奥美拉唑和雷贝拉唑与不良预后之间存在一定的相关性。而兰索拉唑和泮托拉唑由于服用患者数量较小,没有对这些 PPI 的相关性进行分析。加拿大一项以人群为基础跨越 6 年的巢式病例对照研究<sup>[8]</sup>结果表明,急性心肌梗死后接受氯吡格雷治疗的患者中,同时使用抑制 CYP 2C19 的 PPI(奥美拉唑、兰索拉唑或雷贝拉唑)会增加心肌梗死再发的危险性。该项试验共入选 13 636 例因急性心肌梗死后接受氯吡格雷抗血小板治疗的患者,平均随访 69 个月,结果显示,急性心肌梗死复发再次入院与近期合用 PPI 具有明显相关性,而与中期和远期应用 PPI 无关。进一步研究显示,泮托拉唑与心肌梗死再入院无关。此外,联用组织胺 H<sub>2</sub>受体拮抗剂也与心肌梗死复发再次入院无关。以上研究结果提示,除泮托拉唑外,应用 PPI 可能会降低氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用,降低氯吡格雷活性,增加了发生心血管事件的风险。Aubert 等<sup>[9]</sup>在 2008 年 AHA 年会上报道,其从 Clopidogrel Medco

Outcomes Study 数据库中选取并分析 16 690 例支架术后服用氯吡格雷的患者,服用 PPI 组的主要不良心血管事件数发生率较未服用 PPI 组显著升高(25.1%对 17.9%, HR 1.51, 95% CI: 1.39~1.64),进一步分析提示奥美拉唑、艾美索拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑主要心血管事件(MACE)分别为 25.1%、24.9%、29.2%及 24.3%, $P$ 均 $<0.0001$ ,而雷贝拉唑因样本量小,未作进一步分析。由于东亚人种较其他人种有更高的功能缺失 CYP 2C19 等位基因发生率,故药物之间的影响作用可能更显著。近年 Huang 等<sup>[10]</sup>的多因素分析结果显示,联用 PPI 组显著增加再住院率及死亡率,但不增加再次血运重建率。

### 2.2 中性影响

尽管上述研究证实 PPI 增加了服用氯吡格雷冠心病患者的心血管事件风险,但亦有研究结果与之不同。O'Donoghue 等<sup>[11]</sup>分析普拉格雷与氯吡格雷在抑制血小板激活和聚集方面的比较——心肌梗死血栓试验 44(PRINCIPLE TIMI 44)及通过优选普拉格雷抑制血小板提高治疗效果的评估试验——心肌梗死血栓试验 38(TRITON TIMI 38)试验中的数据,结果显示,PPI 并不增加以心血管死亡、心肌梗死及脑卒中为复合终点的风险,需要指出的是,此两项研究中并非随机使用 PPI,而且研究人群相对年轻和健康。2009 年美国经导管心血管治疗学术年会(TCT)会议上公布的一项随机对照性研究结果显示,奥美拉唑并未增加包括急性心肌梗死或再次血运重建在内的心血管事件<sup>[12]</sup>。近年, Rassen 等<sup>[13]</sup>分析 2001 年至 2005 年,年龄 $>65$ 岁氯吡格雷联合或不联合 PPI 的 3 个大型队列研究,所有患者均已行 PCI 治疗或已经因 ACS 住院治疗。分析心肌梗死住院率、死亡及再血管化治疗者中服用 PPI 的比例。18 565 例患者,初始服用 PPI 者中 2.6%发生需住院的心肌梗死,而未服用者为 2.1%;死亡比例为 1.5%对 0.9%;再血管化治疗比例为 3.4%对 3.1%。该研究结果提示,尽管同时服用氯吡格雷及 PPI 会轻微增加老年心肌梗死住院率或死亡的发生,但两者并无较强的相关性。如果这种差异存在,其风险增加也不会超过 20%。

## 3 结语

尽管基础研究显示泮托拉唑对氯吡格雷抑制血小板功能的影响最小,但已有的临床试验结果并不一致,期待更多大样本、前瞻性、随机对照的临床

试验进一步指导临床实践。对于正在服用氯吡格雷的患者,如需应用制酸药物,可首选泮托拉唑,或选择组织胺 H<sub>2</sub>受体拮抗剂;服用制酸药物的时间可安排在应用氯吡格雷 4 h 后,从而最大程度地减少药物之间的作用<sup>[14]</sup>。此外,除 PPI 外,竞争性影响氯吡格雷代谢的其他因素并不少见,如他汀类药物、钙离子拮抗剂等,故当前美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评价局(EMEA)建议同时服用多种影响氯吡格雷代谢药物的患者,可在服用之前进行离体的 VASP 检测以预防药物之间互相影响所致的再次心肌梗死。

参 考 文 献

[ 1 ] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use; a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. Circulation,2008,118(18):1894-1909.

[ 2 ] Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. Drug Metab Dispos,2004,32(8):821-827.

[ 3 ] Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin [J]. J Thromb Haemost,2006,4(11):2508-2509.

[ 4 ] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA ( Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study[J]. J Am Coll Cardiol,2008, 51(3):256-260.

[ 5 ] Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel[J]. J Clin Pharmacol,2008,48(4):475-484.

[ 6 ] Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel[J]. Am Heart J,2009,157(1):148. e1-e5.

[ 7 ] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome [J]. JAMA,2009,301(9):937-944.

[ 8 ] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. CMAJ, 2009,180(7):713-718.

[ 9 ] Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: The clopidogrel medco outcomes study [ J ]. Circulation, 2008, 118(18 Suppl): S\_815

[10] Huang CC, Chen YC, Leu HB, et al. Risk of adverse outcomes in Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention [ J ]. Am J Cardiol, 2010, 105(12): 1705-1709.

[11] O’ Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor; an analysis of two randomised trials [ J ]. Lancet, 2009, 374(9694):989-997.

[12] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20):1909-1917.

[13] Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, et al. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome [ J ]. Circulation, 2009, 120(23): 2322-2329.

[14] Juurlink DN. Proton pump inhibitors and clopidogrel: putting the interaction in perspective [ J ]. Circulation, 2009, 120 ( 23 ): 2310-2312.

(收稿:2010-08-09 修回:2010-11-22)

(本文编辑:朱 映)

• 敬告作者 •

关于作者单位名称的书写

作者单位名称应使用全称,并具体到科室,包括所在省、自治区、城市名(省会城市可以略去省名)和邮政编码。凡以“中国人民解放军”开头的单位名称,“中国人民”字样可以省略(例如:解放军第二五二医院内科);军区总医院和军医大学名称可以进一步省略“解放军”字样(例如:北京军区总医院,第三军医大学)。省会及名城(如大连、鞍山、大庆、齐齐哈尔、锦州、唐山、保定、包头、大同、青岛、开封、洛阳、徐州、延安、宁波、苏州、厦门、瑞金、深圳、桂林等)的医院和所有医学院校均不加省名。