

· 综 述 ·

氯吡格雷与质子泵抑制剂相互作用的研究进展

龚建明, 李以宏, 雷军平

【摘要】 急性冠状动脉综合征患者被推荐服用氯吡格雷时合用质子泵抑制剂(PPIs),以降低患者胃肠道出血的发生率。近年来有些学者关注氯吡格雷与 PPIs 之间的相互作用,众多研究的结论也是矛盾的,因此给服用氯吡格雷的患者开 PPIs 处方之前,强化消化道出血风险及心血管风险的个体化危险评估仍是非常必要的。

【关键词】 冠心病;氯吡格雷;质子泵抑制剂;相互作用

【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【文章编号】 1672-271X(2011)05-0440-04

双重抗血小板治疗(即阿司匹林加氯吡格雷)主要是为了减少急性冠状动脉综合征(ACS)患者的复发性心血管事件^[1],但可导致出血的风险增加,其中消化道出血被认为是增加死亡率和缺血并发症的主要原因^[2]。因此,服用氯吡格雷的患者大多推荐合用质子泵抑制剂(PPIs),以减少患者胃肠道出血的发生率^[3]。2008 年 1 月最先由法国 Gilard 教授结合他人研究发表文章,报道了氯吡格雷与 PPIs 可能的相互作用^[4],发现奥美拉唑能够显著降低氯吡格雷的抗血小板效力。此后一些研究结果也促使美国 FDA 与欧洲 EMEA 两大机构对于氯吡格雷联合使用 PPIs 问题发出安全警报。近几年来围绕 PPIs 和氯吡格雷间相互作用问题亦出现了众多的研究报告。

1 氯吡格雷与 PPIs 代谢的药理基础

1.1 两者的代谢途径 氯吡格雷是一种新型噻吩吡啶类衍生物,本身不具有抗血小板活性,须经由细胞色素 P450 酶(主要是 CYP2C19)氧化途径在肝脏代谢为有活性成分的药物前体^[5],其中大约 15% 转换为活性硫醇代谢物成分(R-130964),通过不可逆地结合血小板表面的 ADP2Y12 受体,抑制血小板聚集。已知目前所有的 PPIs 的主要代谢也经由 CYP2C19 基因,可能与氯吡格雷形成竞争性抑制,从而导致潜在的氯吡格雷抗血小板活性降低。Blume^[6]等研究发现 PPIs 对氯吡格雷的药动力学影响显示,不同 PPIs 对 CYP2C19 具有不同的抑制强度:兰索拉唑>奥美拉唑>埃索美拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑。

1.2 CYP2C19 基因的多态性 CYP2C19 基因的活性对氯吡格雷转化为活性代谢物有深远的影响。CYP2C19 存在多态性,有 23 个等位基因编码蛋白,其中编码正常酶活性的基因是 CYP2C19 * 1^[7],余为无功能基因型。CYP2C19 基因多态性在白人大约为 3% ~ 30%,黑人为 3% ~ 40%,亚洲人口为 12% ~ 100%^[8]。在 CYP2C19 无功能基因型的健康志愿者中,通过血小板聚集和血管扩张刺激磷蛋白(VASP)磷酸化法证实了其可损害氯吡格雷的反应性^[9]。CYP2C19 无功能基因型的心肌梗死患者服用氯吡格雷后,相比那些 CYP2C19 基因编码功能正常者,有较低的活性代谢物水平和随后较高的心血管事件发生^[10]。还有研究发现 CYP2C19 基因功能的多态性与非携带者相比,支架内血栓形成率增高 3 倍^[11]。

2 氯吡格雷与 PPIs 药动力学相互作用机制

很多实验室证实了奥美拉唑对氯吡格雷的抑制效果。在奥美拉唑氯吡格雷阿司匹林研究组织(OCLA)进行的一项研究中^[12],将 124 例接受阿司匹林和氯吡格雷治疗的冠状动脉支架置入术患者,分为服用奥美拉唑 20 mg 组和安慰剂组,7 d 后测量血小板活性指数(PRI),安慰剂组和奥美拉唑组中分别有 26.7% 和 60.9% 的患者被列为氯吡格雷反应不良,显示奥美拉唑显著降低氯吡格雷的使用效果。在 1000 例接受氯吡格雷的造影患者中,显示了各种 PPIs 对血小板聚集的影响^[13],服用奥美拉唑组血小板聚集显著高于无 PPIs 治疗的患者,但合用泮托拉唑组或埃索美拉唑组的患者血小板聚集程度与无 PPIs 者相似。Cuisset 等^[14]发现,泮托拉唑对氯吡格雷的不利影响小于奥美拉唑。将 104 例接受经皮冠状动脉介入术(PCI)同时服用阿司匹林和

作者简介: 龚建明(1973-),男,江苏南通人,主治医师,硕士,从事心血管内科工作

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区联勤部门门诊部

氯吡格雷的患者,随机分为奥美拉唑组(52 例)和泮托拉唑组(52 例),1 个月后接受 VASP 指数评估,结果显示泮托拉唑组比奥美拉唑组有着更好的氯吡格雷抗血小板反应。

Angiolillo 等^[15]对健康受试者进行实验,研究奥美拉唑和泮托拉唑分别对氯吡格雷药效学及药代动力学的影响,通过血管扩张刺激磷酸化及血小板反应性指数(VASP-PR)分析,结果显示奥美拉唑组存在药物相互作用,而泮托拉唑组没有。在一项评价急性心梗患者服用氯吡格雷与 PPIs 相互作用的实验中^[16],以血小板功能为检测指标得出结论,两者的药效学相互作用只存在于奥美拉唑组,并且提示相互作用只是奥美拉唑的单效应而不是整个 PPIs 的类效应。基于很多类似的研究结果,有专家提出,伴随氯吡格雷的使用,泮托拉唑是首选的 PPIs^[17]。但最近亦有建议,认为没有哪种 PPIs 推荐优先使用,这是由于缺乏更多的 PPIs 之间详细的研究,此类研究应在不同种群间采用不同方法显示不同 PPIs 之间的差异,结果应更可信^[18]。

3 氯吡格雷与 PPIs 相互作用增加临床心血管风险

Aubert 等^[19]研究 14 383 例经过 PCI 的患者,分为氯吡格雷合用 PPIs 组与单用者两组,结果显示术前没有心血管病史的患者,1 年内主要心血管事件发生率,合用与单用组分别为 32.5% 和 21.2% (调整优势比 OR 1.79,95% CI 为 1.62 ~ 1.97),而术前有心血管病史的患者影响更明显(校正 OR 1.86,95% CI 为 1.63 ~ 2.12)。不过,这项研究并没有提供患者心血管危险因素的某些信息,如吸烟、血压和血清胆固醇水平等,这些混杂因素可能会影响到结果的精确度。有资料^[20]回顾性分析 4800 名服用氯吡格雷的急性心肌梗死患者,分为无 PPIs、低 PPIs 及高 PPIs 三组,1 年后心血管事件发生率分别为 1.38%、3.08%、5.03%。然而,服用 PPIs 的患者可能是老年人或存在其他疾病,限制了结果的合理性,但经调整后,高 PPIs 组比无 PPIs 组急性心肌梗死的相对危险仍增加 337%。

Ho 等^[21]对 8205 例 ACS 患者进行回顾性分析,进一步表明 PPIs 的使用与死亡率增加或因 ACS 再次入院的风险相关(OR 1.25,95% CI 为 1.11 ~ 1.41),但并没有发现调整后的各种原因的死亡率与未服用 PPIs 组间的明显差异。作者认为氯吡格雷合用 PPIs 可能降低氯吡格雷的效果,但未能明确它们之间的因果关系。这些 PPIs 的使用者往往年纪较大,有多种合并症(如糖尿病、心肌梗死、心脏

衰竭、脑卒中、慢性阻塞性肺病、肾脏和肝脏疾病),因此本身可能就具有不良后果的高风险,而并不全是合用 PPIs 的原因。另一项研究报告显示^[22],患有急性心肌梗死的患者,31% 出院后接受 90 d PPIs 者,因心肌梗死再次入院和目前使用 PPIs 显著相关(校正 OR 1.27,95% CI 为 1.03 ~ 1.57),另外,90 d 内复发性心肌梗死发生率增加 40% (OR 1.4,95% CI 为 1.10 ~ 1.77)。正如之前的研究,患者基础水平差异很大,之前使用 PPIs 者有更多的伴随疾病,由于这些差异,目前还不清楚观察到的不良后果与 PPIs 的使用相关,还是与混杂因素(如伴随疾病)有关^[23]。

因为存在各种混杂因素,最主要的是服用 PPIs 患者本身存在更高的心血管事件发生率,因此这些观察性研究结果只能反映一个大致趋势:即服用氯吡格雷的患者合用 PPIs 可能会面临较高的心血管事件风险^[24]。

4 氯吡格雷与 PPIs 相互作用不增加临床心血管风险

在 2008 年美国心脏协会专题讨论会上,Dunn 等^[25]发表了第一篇不支持两者合用会增加临床心血管风险的文章:在一组回顾性观察分析中,1 年时间里在氯吡格雷-PPI 组没有发现心血管或脑血管事件的增加。最权威的数据来自超过 13 000 例参与的比较实验,实验分析认为:PPIs 和不良心血管事件无关联,而且没有发现任何 PPIs 和心肌梗死或心血管死亡的风险相关,PPIs 之间亦没有任何的差别。与以往研究不同之处是本次实验服用 PPIs 的患者更年轻,更少各种合并疾病。另有实验证实^[26],持续使用 PPIs 在氯吡格雷治疗的患者中不增加心血管死亡,心肌梗死或脑卒中风险(危险比 HR 1.05,95% CI 为 0.85 ~ 1.30)。Zairis 等^[27]也研究发现,588 例接受 PCI 中合用或不合用奥美拉唑,1 年后合用组仅 10% 发生了心源性猝死或非致命性心肌梗死,未合用组为 9.7%,危险比 1.1 (95% CI 为 0.6 ~ 1.8)。

一个包含 20 596 例的大型回顾性分析^[28]提出,PPIs 的使用与发生严重心血管疾病(ACS 或血运重建)的风险无关,该研究还提出合用 PPIs 的患者比没有合用 PPIs 的患者,因消化道出血而再住院率低 50%。最近公布的一个前瞻性研究中^[29],在完成的 3873 例中,共有 109 例心血管事件,奥美拉唑和安慰剂组分别为 4.9% 和 5.7% (HR 0.99,95% CI 为 0.68 ~ 1.44)。此外,PPIs 组上消化道出血发生率也有降低(HR 0.13,95% CI 为 0.03 ~

0.56)。但由于随访中临床事件出现的数量过少,故作者认为,使用 PPIs 在心血管事件的发生上可能会出现有临床意义的差异。

Valkhoff 等^[30]收集分析 23 655 例有明确心肌梗死的患者,其中有 1247 例心肌梗死复发再次入院者,其中 PPIs 的使用以老年人居多,同时有较多的合并疾病和合并用药。在合用氯吡格雷患者中,发现当前 PPIs 的使用与复发的心肌梗死风险相关(HR 1.62,95% CI 为 1.15 ~ 2.27)。然而,当把过去使用现在已停用 PPIs 患者纳入分析后,又发现 PPIs 与复发的 MI 风险无关(HR 0.95,95% CI 为 0.38 ~ 2.41)。故作者认为,之前观察到的正在使用 PPIs 者与复发的 MI 风险相关,可能是混杂因素导致的误差。

目前已有证据证明 PPIs 对氯吡格雷的药代动力学影响,但实验室的证明与临床验证是否一致依然没有定论,当前的各种研究结论还存在矛盾,原因可能是:①前瞻性研究太少。②研究中混杂因素造成的影响。③相当一部分携带 CYP2C19 无功能基因型可能增强两者相互作用。④PPIs 是直接还是间接与氯吡格雷相互作用才和心血管风险增加相关。目前我们不能急于过早下结论,但在给正服用氯吡格雷的患者开 PPIs 处方之前,强化消化道出血风险及心血管风险的个体化危险评估是非常必要的。

【参考文献】

- [1] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2001, 345(7):494-502.
- [2] Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(14):1293-1302.
- [3] 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]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(18):1502-1517.
- [4] Gilard M, Arnaud B, Comily 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] Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. Blood, 2006, 108(7):2244-2247.
- [6] Blume H, Donath F, Warnke A, et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors[J]. Drug Saf, 2006, 29(9):769-784.
- [7] Coutls RT, Unchuk LJ. Polymorphic cytochromes p450 and drugs used in psychiatry[J]. Cell, 1999, 19(3):325-354.
- [8] Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41(12):913-958.
- [9] Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, et al. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(10):2153-2155.
- [10] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4):363-375.
- [11] Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2009, 30(8):916-922.
- [12] Gilard M, Arnaud B, Comily 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.
- [13] Sibbing D, Morath T, Stegheer J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(4):714-719.
- [14] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150 mg clopidogrel maintenance dose: the PACA (Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association) prospective randomized study[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(13):1149-1153.
- [15] Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(1):65-74.
- [16] Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(5):396-404.
- [17] Juhasz M, Herszenyi L, Tulassay Z. Current standings of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: review on an evolving field with the eyes of the Gastroenterologist[J]. Digestion, 2010, 81(1):10-15.
- [18] Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(24):2051-2066.
- [19] Aubert R, Epstein RS, Teagarden JR, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the clopidogrel medco outcomes

study (abstract 3998) [J]. Circulation, 2008, 118; S815.

[20] Pezalla E, Day D, Pullidath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(12): 1038-1039.

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

[22] 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.

[23] Last EJ, Sheehan AH. Review of recent evidence: potential interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors [J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(23): 2117-2122.

[24] 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.

[25] Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial (abstract 3999) [J]. Circulation, 2008, 118; S815.

[26] 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.

[27] Zairis MN, Tsiaousis GZ, Patsourakos NG, et al. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year after successful coronary stenting [J]. Can J Cardiol, 2010, 26(2): e54-e 57.

[28] Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study [J]. Ann Intern Med, 2010, 152(6): 337-345.

[29] 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.

[30] Valkhoff VE, de Jong GW, van Soest EM, et al. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(1): 77-88.

(收稿日期: 2011-05-09; 修回日期: 2011-08-17)

(本文编辑: 张仲书)

(上接第 434 页)

青少年和成人之间牙龈炎的发病情况有明显差异。这两种年龄阶段的患者有不同的心理状态, 11~15 岁的患者一般是在父母的督促下进行矫治, 而不是患者主动提出矫正, 缺乏自觉性, 不能很好地维护口腔卫生。而成人患者大多因牙齿排列不齐影响外貌或咀嚼而进行矫治, 能主动配合矫治, 而且对口腔卫生的维护也比较重视。尹英等^[8]研究指出口腔卫生宣教有助于改善孕妇口腔卫生状况、减轻牙龈炎症, 本研究也证明口腔卫生宣教及心理护理在正畸治疗过程中起着重要作用。对青少年患者应以进行说服教育为主, 通过讲道理说明治疗的意义, 鼓励他们战胜困难以取得满意的合作。另外提醒家长对患儿做必要的检查和监督, 不要过分迁就。针对成人患者则要采取因势利导的方法, 主动介绍正畸的治疗方法和步骤, 以及疗程、就所需时间和治疗费用等, 以便取得积极有效的配合。

【参考文献】

[1] Polson AM, Subtelny JD, Meitner SW, et al. Long-term periodontal

status after orthodontic treatment [J]. Am J Orthodont Dentofacial Orthop, 1988, 93(1): 51-58.

[2] Trossello VK, Gianelly AA. Orthodontic treatment and periodontal status [J]. J periodont, 2003, 50(2): 665-671.

[3] Alstad S, Zachrisson BU. Longitudinal study of periodontal conditions associated with orthodontic treatment in adolescents [J]. Am J Orthodon, 2001, 76(8): 277-286.

[4] 刘鑫, 邓蔓菁, 向学熔, 等. 激光联用洁治改善固定正畸患者牙周状况的临床研究 [J]. 实用口腔医学杂志, 2008, 24(3): 410-413.

[5] 李昂, 陈悦, 苟建重, 等. 慢性牙周炎基础治疗前后龈沟液中 MMP-2, TMP-2 水平的变化 [J]. 实用口腔医学杂志, 2005, 21(3): 315.

[6] Funayama H, Ishikawa SE, Kubo N, et al. Increases in interleukin-6 and matrix metalloproteinase in the infarct-related coronary artery of acute myocardial infarction [J]. Circ J, 2004, 68(5): 451.

[7] 林珠, 段银钟, 丁寅. 口腔正畸治疗学 [M]. 西安: 世界图书出版公司, 1997: 599-614.

[8] 尹英, 徐辉, 毛钊, 等. 口腔卫生宣教对孕妇牙周健康状况的影响 [J]. 东南国防医药, 2011, 13(2): 143-145.

(收稿日期: 2011-02-18; 修回日期: 2011-07-22)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)