

雷贝拉唑和泮托拉唑对氯吡格雷抗血小板作用的影响

陆哲远^a, 吴继雄^a, 程诚^a, 杨婷^b

(安徽医科大学第二附属医院 a. 心内科, b. 药剂科, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨冠心病病人使用雷贝拉唑或泮托拉唑对氯吡格雷的抗血小板作用的影响。方法 148 例冠心病病人在给予阿司匹林和氯吡格雷基础上, 分成雷贝拉唑组(雷贝拉唑 10 mg · d⁻¹, n = 50)、泮托拉唑组(泮托拉唑 40 mg · d⁻¹, n = 48)和对照组(n = 50)。比较 3 d 后血小板聚集率。结果 三组平均血小板最大聚集率分别为雷贝拉唑组(44.4 ± 21.1)、泮托拉唑组(39.4 ± 21.4)、对照组(45.3 ± 15.2), P = 0.274, 三组之间差异无统计学意义, 三组间的氯吡格雷抵抗发生率分别为雷贝拉唑组(46.0%)、泮托拉唑组(41.7%)、对照组(38.0%), P = 0.719, 差异无统计学意义。结论 雷贝拉唑和泮托拉唑对氯吡格雷的抗血小板活性短期内无明显影响。

关键词:雷贝拉唑; 泮托拉唑; 氯吡格雷; 血小板聚集率

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.042

Impact of rabeprazole and pantoprazole on antiplatelet activity of clopidogrel

LU Zheyuan^a, WU Jixiong^a, CHENG Cheng^a, YANG Ting^b

(a. Department of Cardiovascular, b. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of rabeprazole and pantoprazole on antiplatelet activity of clopidogrel in patients with coronary atherosclerotic heart disease. **Methods** 148 patients with coronary atherosclerotic heart disease treated with aspirin and clopidogrel were randomly divided into rabeprazole group, pantoprazole group and control group. Adenosine diphosphate - induced platelet aggregation was measured to evaluate the antiplatelet effect of clopidogrel after 5 days in three groups. **Results** Adenosine diphosphate - induced platelet aggregation was similar among three groups: rabeprazole group(44.4 ± 21.1), pantoprazole group(39.4 ± 21.4) and control group(45.3 ± 15.2), P = 0.274. There was no significant difference between these groups. The incidence of clopidogrel resistance in three groups: rabeprazole group(46.0%), pantoprazole group(41.7%) and control group(38.0%), P = 0.719, there was no significant difference. **Conclusion** There are no significant impact of rabeprazole or pantoprazole on antiplatelet activity of clopidogrel.

Key words: Rabeprazole; Pantoprazole; Clopidogrel; Platelet aggregation

近年统计资料显示,我国冠心病发病呈明显上升趋势,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)联合药物干预已经成为主要治疗手段^[1]。研究证实血小板在动脉粥样硬化血栓形成和发展中起着重要作用,对于急性冠脉综合征(ACS)以及行PCI治疗的病人,如无禁忌证,均应接受阿司匹林联合一种P2Y₁₂受体拮抗剂的双联抗血小板药物治疗^[2]。目前,临床上常使用的P2Y₁₂受体拮抗剂为氯吡格雷和新上市的替格瑞洛。然而替格瑞洛由于上市时间短、价格高,目前还是以氯吡格雷使用更为普遍。质子泵

抑制剂(PPI)目前已成为胃十二指肠损伤的治疗和预防的首选药物,然而,近期国内外研究表明PPI可能减低氯吡格雷抗血小板作用,导致心血管风险增加,近几年国内外相关研究颇多,说法不一。本研究拟探讨不同PPI对于氯吡格雷抗血小板作用的影响,在一定程度上为抗血小板药物的合理使用提供依据和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1—7月就诊于安徽医科大学第二附属医院心内科的冠心病病人148例,男89例,女59例,平均年龄(69.0 ± 10.2)岁,所有病人均符合冠心病诊断标准并接受阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗。排除以下情况:(1)阿司匹林、氯吡格雷、雷贝拉唑、泮托拉唑过敏

基金项目:安徽医科大学校科学研究基金资助项目(2015xkj020)

作者简介:陆哲远,男,硕士研究生

通信作者:吴继雄,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:心血管病, E-mail: wjx8261@163.com

或有禁忌证者；(2) 消化道溃疡者；(3) 有出血倾向者；(4) 严重肝肾功能不全者；(5) 近期有严重感染、血液系统疾病、恶性肿瘤等；(6) 近期服用其他质子泵抑制剂、抗凝及抗血小板药物。本研究经安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准，病人均签署知情同意书。

1.2 分组及给药方法 148 例病人分为三组，其中对照组 50 例，雷贝拉唑组 50 例，泮托拉唑组 48 例。三组均给予氯吡格雷（深圳信立泰公司，批号：H20150258） $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，阿司匹林（德国拜耳公司，批号：H20130340） $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。雷贝拉唑组在此基础上加用雷贝拉唑（江苏豪森药业股份有限公司，批号：H20020330） $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，泮托拉唑组加用泮托拉唑（辽宁诺维诺制药，批号：H10980194） $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，至少连用 3 d。其余治疗按冠心病常规进行。

1.3 血小板聚集率的测定 给药 72 h 后空腹取静脉血 5 mL，置于枸橼酸钠抗凝管中混匀。以 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 二磷酸腺苷（ADP）作为诱导剂，3 h 内用血小板聚集仪（Helena 公司，美国）测定 ADP 诱导的血小板聚集率。统计氯吡格雷抵抗发生例数，计算发生率。ADP 诱导的血小板聚集率 $> 50\%$ 定义为氯吡格雷抵抗。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学分析，计数资料比较使用 χ^2 检验；计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，三组资料比较采用方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料和治疗情况的比较 三组的基线资料各项参数和药物治疗情况的比较，均衡性良好，差异无统计学意义，见表 1。

2.2 血小板聚集率 三组病人测得的血小板聚集率见表 2。可以发现，雷贝拉唑组、泮托拉唑组和对照组的 ADP 诱导的血小板聚集率差异无统计学意义，提示雷贝拉唑和泮托拉唑对氯吡格雷的抗血小板聚集作用无明显影响。

2.3 氯吡格雷抵抗发生情况 三组病人共有 62 例发生氯吡格雷抵抗，其中雷贝拉唑组 23 例，泮托拉唑组 20 例，对照组 19 例。由表 2 可见，三组间的氯吡格雷抵抗发生率均差异无统计学意义。

3 讨论

随着人们生活水平提高和饮食习惯的改变，冠心病成为威胁健康的主要疾病之一。动脉粥样血

栓形成是一种全身系统性疾病，血小板在粥样硬化病变中起到了非常重要的作用。随着对动脉粥样硬化病变过程的不断深入研究，抗血小板治疗策略也在不断变化。2014 年 ECS 血栓工作组《阿司匹林心血管一级预防意见书》中推荐心血管疾病风险较高的病人使用低剂量阿司匹林进行一级预防^[3]。而对于 ACS 和植入支架的病人，阿司匹林联合一种 P2Y₁₂ 受体拮抗剂则更为重要。氯吡格雷是目前常用的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂，通过抑制血小板膜上的 ADP 受体发挥抗血小板作用。该药本身不直接损伤胃肠道黏膜，但抑制血管内皮生长因子的释放，影响溃疡愈合^[4]。因此，双联抗血小板的应用使得胃肠道并发症的发生率大大增加。如何预防抗血小板药物引起的消化道损伤，研究发现抑酸治疗尤其是使用 PPI 可明显减低抗血小板药物所致的消化道损伤发生率^[5]。所以 PPI 的用量也自然而然地随之增加，2012 年推出的专家共识中^[6]强调，对于存在消化道出血风险的病人，在使用双抗的同时，可在预防性使用 PPI 以减少消化道出血的危险。近来，国内外的相关指南及专家共识大多建议合用 PPI 中的一种来预防其不良反应，甚至导致了 PPI 滥用的现象。

在使用 PPI 的同时，不可回避的一个话题就是氯吡格雷和 PPI 间的相互作用，自从 2009 年美国食品药品监督管理局提出奥美拉唑与氯吡格雷合用会减少几乎一半的氯吡格雷的抗血小板作用，此后，关于各种 PPI 与氯吡格雷之间相互作用的争议一直未得到统一^[7]。氯吡格雷是一种前体药物，在体内通过氧化水解生成活性代谢物——硫醇衍生物，后者不可逆的与血小板 ADP 受体 P2Y₁₂ 结合，阻止 ADP 对腺苷酸环化酶的抑制作用，促进血管扩张剂刺激磷酸蛋白磷酸化，最终抑制纤维蛋白原受体 GP II b/III a 活化，起到抑制血小板聚集的目的。在这个复杂的代谢过程中受到细胞色素 P450 酶调控，包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19，其中 CYP2C19 在这一过程中起主要作用。而大部分 PPI 也主要通过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢。因此理论上，两者合用会因共同竞争 CYP450 同工酶的共同结合位点而发生药物间相互作用，使得氯吡格雷无法代谢为活性成分，不能有效抑制血小板功能，进而增加心血管风险^[8]。然而两者竞争性抑制的程度和结果取决于和 CYP450 同工酶相对亲和力的大小。一项基于人类肝脏和重组 CYP2C19 基因

表1 三组病人基线资料比较

组别	例数	年龄/岁	男性/例	吸烟/例	高血压/例	糖尿病/例	高脂血症/例	ACS/例	血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	血小板计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	谷丙转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	谷草转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$
对照组	50	67.2 ± 9.7	30	19	37	19	10	12	127.0 ± 13.4	197.3 ± 70.5	32.5 ± 19.7	28.8 ± 16.6
雷贝拉唑组	50	70.7 ± 11.4	28	15	40	15	6	21	125.8 ± 16.0	200.1 ± 51.9	28.7 ± 19.9	42.6 ± 44.5
泮托拉唑组	48	69.3 ± 9.6	31	14	32	13	5	15	130 ± 12.9	218.4 ± 68	34.2 ± 20.0	36.3 ± 40.5
P 值		0.234	0.686	0.636	0.325	0.483	0.342	0.154	0.324	0.213	0.374	0.162

组别	三酰甘油/ $mmol \cdot L^{-1}$	低密度脂蛋白/ $mmol \cdot L^{-1}$	高密度脂蛋白/ $mmol \cdot L^{-1}$	低分子肝素/例	替罗非班/例	他汀类药物/例	β 受体阻滞剂/例	(ACEI/ARB)/例
对照组	1.91 ± 0.97	2.12 ± 0.57	1.20 ± 0.39	14	11	50	45	42
雷贝拉唑组	1.95 ± 1.11	2.40 ± 0.75	1.11 ± 0.40	14	9	50	40	38
泮托拉唑组	1.63 ± 0.48	2.18 ± 0.88	1.28 ± 0.38	8	6	48	43	38
P 值	0.164	0.144	0.101	0.323	0.464	—	0.256	0.605

表2 三组血小板聚集率的比较

组别	例数	血小板聚集率/%	氯吡格雷抵抗/(%)
对照组	50	45.3 ± 15.2	19(38.0)
雷贝拉唑组	50	44.4 ± 21.1	23(46.0)
泮托拉唑组	48	39.4 ± 21.4	20(41.7)
$F(\chi^2)$ 值		1.305	(0.659)
P 值		0.274	0.719

注:氯吡格雷抵抗按照血小板聚集率 > 50% 定义。

的体外研究中,使用了抑制常数(Ki)这一概念^[9],Ki是使用SPSS软件,通过对动力学数据中不同酶抑制模型的拟合,经过非线性数据回归分析计算得来的,对CYP2C19的Ki,5种不同的PPI(兰索拉唑0.4 ~ 1.5 $\mu mol \cdot L^{-1}$)、(奥美拉唑2 ~ 6 $\mu mol \cdot L^{-1}$)、(埃索美拉唑8 $\mu mol \cdot L^{-1}$)、(雷贝拉唑17 ~ 21 $\mu mol \cdot L^{-1}$)、(泮托拉唑14 ~ 69 $\mu mol \cdot L^{-1}$)是不同的;不难发现,泮托拉唑和雷贝拉唑对CYP2C19基因位点的抑制作用较弱,其中泮托拉唑对CYP2C9催化的双氯芬酸4羟基化作用以及CYP3A4催化的咪达唑仑-1羟基化作用的Ki为6 ~ 22 $\mu mol \cdot L^{-1}$,差不多是其他PPI的两倍;泮托拉唑的代谢过程中有转硫基作用且对CYP450酶亲和力低,特别对CYP2C19抑制作用远低于其他PPI。此外它还具有独特的II期代谢途径,因此不易发生药物代谢的竞争性作用,相互作用发生较少。雷贝拉唑很少通过CYP2C19、CYP3A4代谢,理论上对酶影响小,但其代谢产物雷贝拉唑硫醚对CYP2C19有较强的抑制能力^[10],抑制常数Ki为2 ~ 8 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 。

虽然理论上氯吡格雷与PPI之间存在相互作用,不同的PPI对氯吡格雷的抗血小板作用存在差异,但最近发表的许多临床研究得出的结果不完全相同^[11-12]。那么氯吡格雷联合PPI是否增加病人的心血管风险呢?目前临床研究亦未能证实。近

来也有很多研究表明,奥美拉唑能够使得消化道事件大幅降低,而心血管事件没有明显差异^[13-15]。Burkard等的BASKET试验中最终纳入了801例PCI术后的病人,术后予以6个月的阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗,109例(13.6%)病人使用PPI,其中埃索美拉唑($n = 55, 50.4\%$),泮托拉唑($n = 27, 24.7\%$)、奥美拉唑($n = 19, 17.4\%$)和兰索拉唑($n = 8, 7.3\%$),随访3年,最后指出,PPI组的主要心血管不良事件和再发心梗率比非PPI组高,差异有统计学意义,而且PPI组的死亡、支架内血栓形成以及靶血管血运重建发生率高于非PPI组,但差异无统计学意义^[16]。另外,本研究观察到三组的氯吡格雷抵抗发生率之间无明显差异性,但在一定程度上也反映了氯吡格雷抵抗的数目不在少数,研究表明氯吡格雷代谢受基因型影响较大,不同个体疗效存在很大差别,严重影响着冠心病病人的预后,PPI对氯吡格雷影响的机制只是其中一个方面。

目前常用的血小板聚集功能检测手段有:全血电阻抗法、PL-11血小板分析仪法、PFA-100血小板黏附聚集功能分析仪法、比浊法、流式细胞仪聚集法、血栓弹力图等。在上述方法中,过去乃至目前,比浊法许多时候都被看成是测定血小板聚集功能的金标准,但检测流程比较复杂,且其检测结果受血小板计数、诱导剂浓度、空腹与否以及检测时间的影响^[17];本研究采取电阻抗法,其实实验原理简单来说就是通过计算加入ADP诱导剂前后插入全血中的两个电极之间的电阻差值,经过换算,得到曲线,从而得出最大聚集率;电阻抗法因其利用全血,具有操作的简单性、可重复性,逐渐为临床所广泛使用。

综上,接受阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗的冠心病病人同时使用常规剂量的雷贝拉

唑或泮托拉唑,短期观察不影响氯吡格雷的抗血小板作用。当然,不能排除受本研究样本量小的影响,后续还需更大样本更长时间的观察。

参考文献

- [1] STONE GW, ELLIS SG, COX DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease[J]. New England Journal of Medicine, 2004, 350(3): 221-231.
- [2] MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study[J]. Lancet, 2001, 358(9281): 527-533.
- [3] 廖玉华, 杨天伦, 高传玉, 等. 阿司匹林用于心血管疾病一级预防的专家建议[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(9): 919-921.
- [4] GUO Y, WEI J. Clinical outcomes of various continued antiplatelet therapies in patients who were administered DAPT following the implantation of drug-eluting stents and developed gastrointestinal hemorrhage[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 1125-1129.
- [5] CHEN J, YUAN YC, LEONTIADIS GI, et al. Recent safety concerns with proton pump inhibitors[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(2): 93-114.
- [6] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(7): 607-611.
- [7] GUÉRIN A, MODY R, CARTER V, et al. Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communication[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145504.
- [8] BHURKES M, MARTIN BC, LI C, et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(9): 809-818.
- [9] LI XQ, ANDERSSON TB, AHLSTRÖM 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 Metabolism & Disposition, 2004, 32(8): 821-827.
- [10] FUNCK-BRENTANO C, SZYMEZAK J, STEICHEN O, et al. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2013, 106(12): 661-671.
- [11] 王艳, 袁铭, 魏丽萍, 等. 不同质子泵抑制剂对冠脉支架术后氯吡格雷抗血小板功能的影响[J]. 心脏杂志, 2012, 24(3): 353-357.
- [12] 刘如泉, 文媛, 马继东, 等. 泮托拉唑和雷贝拉唑对双联抗血小板治疗效应的影响[J]. 医药导报, 2013, 32(6): 738-741.
- [13] GU RX, WANG XZ, LI J, et al. Effects of omeprazole or pantoprazole on platelet function in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients receiving clopidogrel[J]. Mil Med Res, 2016, 3: 38.
- [14] AMARILES P, HOLGUÍN H, ANGULO NY, et al. Effect of drug interaction between clopidogrel and omeprazole in hospital readmission of patients by a recurrent acute coronary syndrome: a case-control study[J]. Atencion Primaria, 2014, 46(8): 426-432.
- [15] MA B, HANG L, CHEN G, et al. Effect of clopidogrel with or without omeprazole in patients with carotid artery stenting[J]. West Indian Med J, 2013, 62(2): 135-139.
- [16] BURKARD T, KAISER CA, BRUNNER-LAROCCA H, et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial[J]. Journal of Internal Medicine, 2012(3): 257-263.
- [17] 石红婷, 周伯荣, 王融, 等. 比浊法血小板聚集试验的影响因素研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 774-776.

(收稿日期: 2016-10-06, 修回日期: 2016-11-05)

《安徽医药》关于文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A,“A”为斜体字。