

# 质子泵抑制剂对氯吡格雷治疗急性冠脉综合征疗效的影响

王琼康<sup>1,2</sup> 王群<sup>2</sup> 刘子泉<sup>3</sup>

<sup>1</sup>西安国际医学中心医院, 陕西西安 710000; <sup>2</sup>泰达国际心血管病医院 CCU, 天津 300457;

<sup>3</sup>天津大学灾难医学研究院, 天津 300000

通信作者: 刘子泉, Email: liuziquanwj@163.com

**【摘要】目的** 探讨联用质子泵抑制剂(PPI)对氯吡格雷治疗急性冠脉综合征(ACS)患者疗效的影响。**方法** 收集在泰达国际心血管病医院住院的1040例ACS确诊患者的临床资料,根据是否联用PPI分为氯吡格雷组(490例)和氯吡格雷+埃索美拉唑组(550例)。氯吡格雷组服用抗血小板药物(阿司匹林和氯吡格雷),并接受常规基础治疗;氯吡格雷+埃索美拉唑组在上述治疗基础上加用埃索美拉唑。比较两组住院期间主要不良心血管事件和消化道出血发生率。**结果** 两组的性别、年龄、危险因素和既往史、疾病类型、是否进行PCI和基础用药情况等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。氯吡格雷组与氯吡格雷+埃索美拉唑组主要不良心血管事件发生率比较差异无统计学意义[3.7%(18/490)比4.0%(22/550),  $P>0.05$ ],但氯吡格雷+埃索美拉唑组消化道出血发生率明显低于氯吡格雷组[2.2%(12/550)比6.9%(34/490),  $P<0.05$ ]。**结论** 联用PPI可有效预防ACS患者消化道出血,但对预防主要不良心血管事件的发生无明显作用。

**【关键词】** 急性冠脉综合征; 质子泵抑制剂; 氯吡格雷; 主要不良心血管事件; 消化道出血

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.010

## Therapeutic effect of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel in treatment of patients with acute coronary syndrome

Wang Qiongkang<sup>1,2</sup>, Wang Qun<sup>2</sup>, Liu Ziquan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 300457, Shaanxi, China; <sup>2</sup>Coronary Heart Disease Care Unit, Taida International Cardiovascular Hospital, Xi'an 300457, Shaanxi, China; <sup>3</sup>Institute of Disaster Medicine, Tianjin University, Tianjin 300000, China

Corresponding author: Liu Ziquan, Email: liuziquanwj@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the proton pump inhibitor (PPI) effect on clopidogrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The clinical data of 1040 ACS patients admitted to TEDA International Cardiovascular Hospital were collected and divided into a clopidogrel group (490 Cases) and a clopidogrel + esomeprazole group (550 cases) according to whether PPI was combined in treatment. The clopidogrel group was given antiplatelet drugs (aspirin and clopidogrel) and received conventional basic treatment; in clopidogrel + esomeprazole group, on the above mentioned routine basic treatment and clopidogrel, esomeprazole was added. The incidence of major adverse cardiovascular event and gastrointestinal bleeding during hospitalization were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in gender, age, risk factors, past medical history, disease type, whether combined with per-cutaneous intervention (PCI) and basic medication between the two groups (all  $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of major adverse cardiovascular events between clopidogrel group and clopidogrel + esomeprazole group [3.7% (18/490) vs. 4.0% (22/550),  $P>0.05$ ], however, the incidence of gastrointestinal bleeding in lopidogrel+esomeprazole group was significantly lower than that in clopidogrel group [2.2% (12/550) vs. 6.9% (34/490),  $P<0.05$ ]. **Conclusion** Combination of PPI and clopidogrel can effectively prevent the occurrence of gastrointestinal bleeding in ACS patients, but it has no significant effect on the prevention of major adverse cardio-vascular events.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Proton pump inhibitors; Clopidogrel; Major adverse cardiovascular events; Gastrointestinal bleeding

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.010

急性冠脉综合征(ACS)是以冠状动脉(冠脉)内不稳定粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成导致的心脏急性缺血综合征,其临床特征为急性心肌缺血。ACS发病的两个主要病理因素为冠脉粥样硬化所致的血管狭窄和粥样硬化斑块破裂所诱发的急性血栓形成。在ACS动脉血栓形成过程中,血小板激活与聚集有重要作用。ACS患者极易出现应激性溃疡,甚至消化道出血,消化道出血是ACS患者死亡的独立危险因素。因此,很多指南<sup>[1-2]</sup>和专家共识<sup>[3]</sup>均推荐在抗血小板药治疗ACS时联用

质子泵抑制剂(PPI)。但也有研究表明,PPI可能影响氯吡格雷的疗效,进而使心血管事件发生的风险增加<sup>[4-5]</sup>。本研究回顾性分析了1040例ACS患者的用药情况,旨在进一步明确PPI对氯吡格雷治疗ACS疗效的影响,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**采用单中心回顾性研究方法。收集1040例确诊ACS患者临床资料,其中男性725例,女性315例;年龄36~92岁,平均(63.18±11.86)岁;所有病例均符合美国心脏病学会/美国心脏协

会(ACC/AHA)制订的关于 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及不稳定型心绞痛(UA)诊断标准,其中 STEMI 461 例, NSTEMI 185 例, UA 394 例;接受经皮冠脉介入治疗(PCI)者 542 例。

**1.2 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理批准(审批号:2020010),取得患者或家属知情同意。

**1.3 分组及治疗:**按是否联用 PPI 分为氯吡格雷组(490 例)和氯吡格雷 + 埃索美拉唑组(550 例)。两组均接受抗凝、β 受体阻滞剂、硝酸酯类、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)等基础药物治疗<sup>[6]</sup>。

**1.4 观察指标:**比较两组患者住院治疗期间主要不良心血管事件和消化道出血的发生率。其中,心血管不良事件包括心因性死亡、非致死性急性心肌梗死、再发心肌梗死须急诊行 PCI 或冠脉旁路移植术(CABG)。当患者有呕血、黑粪、鲜血便或周围循环衰竭等临床表现,呕吐物和(或)大便常规隐血试验结果呈阳性,实验室检查红细胞计数、血红蛋白和血细胞比容(HCT)下降等提示存在消化道出血。

**1.5 统计学方法:**使用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(率)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同用药方式两组 ACS 患者一般资料比较(表 1):**两组患者性别、年龄、危险因素、既往史、疾病类型、治疗方式(包括 PCI、基础用药)等一般资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),有可比性。

**2.2 不同用药方式两组 ACS 患者住院期间主要不良心血管事件及消化道出血发生率比较(表 2):**两组主要不良心血管事件发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但氯吡格雷组消化道出血发生率明显高于氯吡格雷 + 埃索美拉唑组( $P < 0.05$ )。

**表 2 不同用药方式两组 ACS 患者的主要不良心血管事件和消化道出血发生率比较**

组别	例数(例)	主要不良心血管事件发生率 [% (例)]	消化道出血发生率 [% (例)]
氯吡格雷组	490	3.7 (18)	6.9 (34)
氯吡格雷 + 埃索美拉唑组	550	4.0 (22)	2.2 (12) <sup>a</sup>

注:ACS 为急性冠脉综合征;与氯吡格雷组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

斑块破裂致血小板聚集是冠脉血栓形成的重要机制,因此抑制血小板聚集是抗栓治疗最重要的组成部分。ACS 患者通常年龄较大,有高血压、高脂血症、糖尿病等基础疾病,长期口服阿司匹林或接受抗血小板、抗凝治疗,或存在心力衰竭等高危因素,若同时伴有幽门螺杆菌(Hp)感染,在病程早期容易发生应激性消化道溃疡及出血,甚至大出血。有研究表明,ACS 患者如发生出血,可增加心肌梗死和脑卒中的发生率,甚至会导致患者死亡<sup>[7]</sup>。因此,预防 ACS 患者出血,尤其是防治 ACS 患者住院期间消化道出血极为重要。

PPI 是临床常用抑酸药物,有研究证实,PPI 对 ACS 患者消化道出血有治疗作用,并能有效预防危重患者发生应激性消化道溃疡及消化道出血<sup>[2]</sup>。但国内也有研究显示,使用 PPI 预防应激性消化道溃疡不能明显降低重症患者消化道出血的发生率及病死率<sup>[8]</sup>。临床上应用 CRUSADE 出血风险评估决

**表 1 不同用药方式两组 ACS 患者的一般资料比较**

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	危险因素和既往史 [% (例)]						
		男性	女性		高血压	糖尿病	高脂血症	充血性心力衰竭	吸烟史	饮酒史	心血管病史
氯吡格雷组	490	354	136	62.85 ± 11.57	322 (65.7)	153 (31.2)	221 (45.1)	163 (33.3)	109 (22.2)	55 (11.2)	246 (50.2)
氯吡格雷 + 埃索美拉唑组	550	371	179	63.67 ± 12.21	366 (66.5)	183 (33.3)	236 (42.9)	178 (32.4)	121 (22.0)	73 (13.3)	296 (53.8)
$\chi^2/t$ 值		0.105	0.534	0.08	0.497	0.506	0.096	0.009	1.007	1.356	
<i>P</i> 值		0.054	0.327	0.777	0.481	0.477	0.757	0.924	0.316	0.244	
组别	例数(例)	疾病类型 [例 (%)]			治疗方式 [例 (%)]						
		STEMI	NSTEMI	UA	PCI	抗凝药	硝酸酯类	β 受体阻滞剂	ACEI/ARB	他汀类	
氯吡格雷组	490	203 (41.4)	91 (18.6)	196 (40.0)	242 (49.4)	490 (100)	399 (81.4)	269 (54.9)	301 (61.4)	487 (99.4)	
氯吡格雷 + 埃索美拉唑组	550	258 (46.9)	94 (17.1)	198 (36.0)	300 (54.5)	549 (99.8)	436 (79.3)	314 (57.1)	331 (60.2)	545 (99.1)	
$\chi^2/t$ 值		3.154	0.388	1.762	2.762	0.892	0.761	0.506	0.169	0.299	
<i>P</i> 值		0.076	0.533	0.184	0.097	1.000	0.383	0.477	0.681	0.729	

注:ACS 为急性冠脉综合征,STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死,NSTEMI 为非 ST 段抬高型心肌梗死,UA 为不稳定型心绞痛,PCI 为经皮冠脉介入治疗,ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂,ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂

定是否有使用 PPI 的必要性<sup>[6]</sup>。

抗血小板聚集药物氯吡格雷作为前体药,在体内经细胞色素 P450(CYP450)尤其是 CYP2C19 转化成为活性形式发挥作用,是一种二磷酸腺苷(ADP)受体阻滞剂,主要用于预防和治疗因血小板聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病。胡亚民等<sup>[9]</sup>研究表明,负荷量氯吡格雷能明显降低 ACS 行冠脉内支架置入术(CASI)后患者血小板活化水平。2006 年 Gilard 等<sup>[10]</sup>首次提出氯吡格雷与奥美拉唑之间可能存在相互作用,随后研究进一步分析奥美拉唑对氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板作用的影响,结果表明,联用奥美拉唑组氯吡格雷的作用明显变差,其机制可能与基因多态性有关<sup>[11]</sup>。PPI 也是前体药物,本身不具有药理活性,其代谢须依赖 CYP450 同工酶系,主要由 CYP3A4 和 CYP2C19 介导。鉴于氯吡格雷也通过肝 CYP450 系统活化,理论上两药经同种 CYP 代谢可产生竞争性抑制,与酶亲和力较低一方的药效将受影响,因而认为 CYP2C19 失功能基因型患者的氯吡格雷活性代谢物水平较低,对于这类患者应给予双倍剂量的氯吡格雷。另外有研究显示,作为前体药物,经肠道吸收的氯吡格雷仅有 15% 转化为活性成分,小剂量即可发挥作用,而 CYP2C19 失功能基因对氯吡格雷药效无明显影响<sup>[12]</sup>。有研究表明,仅约 12% 氯吡格雷抵抗能用 CYP2C19 基因变异解释,不足 10% 氯吡格雷低反应能用高龄、肥胖、高脂血症等因素解释<sup>[13]</sup>。

一项以氯吡格雷联用不同 PPI 治疗携带 CYP2C19 失功能基因患者为研究对象的研究结果显示,PCI 术后联用氯吡格雷、阿司匹林、奥美拉唑或泮托拉唑,在 6 个月内对血小板活性的影响相当,随着给药时间延长至 1 年,不同药物对血小板活性的影响存在差异<sup>[10]</sup>。而 ACS 患者在住院期间,尤其是有高危出血风险患者,在双联抗血小板及抗凝治疗时应用 PPI 预防消化道出血均是以短期为主。范鹏等<sup>[14]</sup>一项前瞻性研究显示,PPI 对服用阿司匹林联合氯吡格雷的 ACS 患者净临床不良事件(NACE)的发生风险无影响。

本研究与上述研究结果一致,两组患者的不良心血管事件发生率无明显差异,由此推断,埃索美拉唑对氯吡格雷的抗血小板疗效无明显影响;PPI 能明显预防消化道出血,降低 ACS 患者住院期间消化道出血事件发生率。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (7): e1-e157. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.013.
- Glenn N, Levine, Eric R, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. *Circulation*, 2011, 124 (23): 2574-2609. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823a5596.
- 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087.
- 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. DOI: 10.1001/jama.2009.261.
- 吴钟琪, 周宏灏, 许树梧. 全科医学临床药理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 875-878.
- Wu ZQ, Zhou HH, Xu SW. Clinical pharmacology of general practice [M]. Beijing: China Science Publishing, 2000: 875-878.
- 王琼康. 质子泵抑制剂对氯吡格雷治疗急性冠脉综合征疗效影响的临床研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2011: 1-64.
- Wang QK. Clinical study of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in the treatment of acute coronary syndrome [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2011: 1-64.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24 (20): 1815-1823. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00485-8.
- 孙家艳, 王兵侠, 曹鹏, 等. 质子泵抑制剂预防重症患者应激性溃疡获益与风险的队列研究: 附 1 972 例病例分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (5): 539-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.004.
- Sun JY, Wang BX, Cao P, et al. Benefits and risks of stress ulcer prevention with proton pump inhibitors for critical patients: an observational cohort study with 1 972 patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (5): 539-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.004.
- 胡亚民, 胡亚力, 姚丽, 等. 负荷量氯吡格雷对冠状动脉介入患者血小板活化的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (4): 237-238. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.016.
- Hu YM, Hu YL, Yao L, et al. Effect of loading clopidogrel on platelet activation in patients undergoing coronary intervention [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2010, 17 (4): 237-238. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.016.
- 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. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02162.x.
- 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.064.
- Tangamornsuksan W, Thiansupornpong P, Morasuk T, et al. A pharmacokinetic model of drug-drug interaction between clopidogrel and omeprazole at CYP2C19 in humans [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 2017: 2704-2707. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037415.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy [J]. *JAMA*, 2009, 302 (8): 849-857. DOI: 10.1001/jama.2009.1232.
- 范鹏, 李毅, 王贺阳, 等. 质子泵抑制剂对服用阿司匹林联合氯吡格雷急性冠脉综合征患者净临床不良事件发生风险影响 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47 (5): 463-465, 471. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.05.07.
- Fan P, Li Y, Wang HY, et al. Effects of anemia on long-term clinical prognosis of patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin J Med Offic*, 2019, 47 (5): 463-465, 471. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.05.07.

(收稿日期: 2020-06-09)