

· 临床研究 ·

冠状动脉介入术后抗血小板治疗联合不同质子泵抑制剂对消化道出血的预防作用和心血管事件的影响

郭 敏¹, 王 静¹, 邹阳春^{2*}, 王锦海³

(煤炭总医院: ¹消化内科, ²心脏中心, 北京 100028; ³山东省枣庄市峰城区人民医院内一科, 枣庄 277300)

【摘要】目的 观察老年冠心病患者冠状动脉介入 (PCI) 术后氯吡格雷+阿司匹林治疗与不同质子泵抑制剂联用在预防消化道出血及对血小板聚集率 (PAR) 和心血管事件发生情况的影响。**方法** 选择符合入选条件的 280 例患者, 在氯吡格雷+阿司匹林的基础上, 随机分为 5 组, A 组: 对照组; B 组: 奥美拉唑 20mg bid; C 组: 雷贝拉唑 10mg bid; D 组: 兰索拉唑 30mg qd; E 组: 埃索美拉唑 20mg bid。治疗期间通过观察呕血、黑便、上腹不适或腹痛和反酸、烧心症状, 行便隐血试验, 胃镜检查, 确定消化道损伤发生; 同时观察心血管不良事件发生, 并检测 PAR。患者出院后门诊随访 12 个月。**结果** A、B、C、D、E 组消化道损伤的发生率分别为 28.85%、12.28%、10.53%、10.34%、8.93%; A 组中出现 3 例消化道大出血, B、C、D、E 组中均未出现; B、C、D、E 四组与 A 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B、C、D、E 组之间无统计学差异。A、B、C、D、E 组心血管事件发生率分别为 5.77%、14.04%、7.02%、8.62%、8.93%; PAR 分别为 $22\% \pm 7\%$ 、 $34\% \pm 11\%$ 、 $27\% \pm 6\%$ 、 $26\% \pm 7\%$ 、 $23\% \pm 6\%$, B 组心血管事件发生率与 PAR 明显升高。**结论** PCI 术后, 氯吡格雷+阿司匹林治疗与质子泵抑制剂联用可明显降低患者消化道出血的发生, 奥美拉唑与其联用能明显提高血小板聚集率, 降低抗血小板疗效, 增加心脑血管事件的发生率, 其他质子泵抑制剂对其抗血小板疗效无明显影响。

【关键词】 冠状动脉介入术; 质子泵抑制剂; 消化道出血; 心血管事件; 血小板聚集率

【中图分类号】 R57

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00211

Influence of different proton pump inhibitors on prevention of gastrointestinal hemorrhage and on cardiovascular events in antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention

GUO Min¹, WANG Jing¹, ZOU Yangchun^{2*}, WANG Jinhai³

(China Meitan General Hospital: ¹Department of Digestive Diseases, ²Cardiovascular Center, Beijing 100028, China; ³First Department of Internal Medicine, Fengcheng People's Hospital in Zaozhuang City of Shandong Province, Zaozhuang 277300, China)

【Abstract】Objective To study the effect of different proton pump inhibitors (PPIs) on the prevention of gastrointestinal hemorrhage and the influence to platelet aggravation rate (PAR) and cardiovascular events in elderly patients treated with clopidogrel+aspirin after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 280 patients taking clopidogrel+aspirin after PCI were randomly divided into 5 groups, including group A (control): basic treatment (aspirin+clopidogrel), group B: basic treatment with omeprazole 20mg bid, group C: basic treatment with rabeprazole 10mg bid, group D: basic treatment with lansoprazole 30mg qd, group E: basic treatment with esomeprazole 20mg bid. Patients were observed for 12 months after the treatment. Patients who presented with gastrointestinal damage (hematemesis, abdominal discomfort, bellyache) received gastroscopic examination. Adverse cardiovascular events and PAR were also determined. **Results** The incidence of gastrointestinal injury was 28.85%, 12.28%, 10.53%, 10.34% and 8.93% in group A, B, C, D and E respectively. There was significant difference between group A and other 4 groups ($P < 0.05$). The incidence of cardiovascular events was 5.77%, 14.04%, 7.02%, 8.62% and 8.93%, and PAR was $22\% \pm 7\%$, $34\% \pm 11\%$, $27\% \pm 6\%$, $26\% \pm 7\%$, and $23\% \pm 6\%$ respectively. The incidence and PAR increased greatly in group B. **Conclusion** The gastrointestinal hemorrhage of patients treated with clopidogrel+aspirin can be prevented safely and effectively with PPIs. Omeprazole can promote PAR and thus decrease the antiplatelet effect so as to increase the occurrence of

收稿日期: 2012-06-12; 修回日期: 2012-09-01

通讯作者: 邹阳春, Tel: 010-64661158, E-mail: springzou99@126.com

cardiovascular events, while other PPIs have no influence on antiplatelet effect.

【Key words】 percutaneous coronary intervention; proton pump inhibitor; gastrointestinal hemorrhage; cardiovascular events; platelet aggravation rate

冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后,需进行标准双联抗血小板治疗,即应用氯吡格雷联合阿司匹林,可明显降低心血管事件发生率。伴随着抗血小板治疗的强化,上消化道出血不良事件逐渐增多,越来越多的患者在使用双联标准抗血小板方案的同时,联用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)预防消化道出血,而近年提出应用 PPI 有可能降低氯吡格雷抗血小板效果,从而增加心血管不良事件的发生,由此引发抗血小板治疗与 PPI 是否可以联用的争论。

本研究选择煤炭总医院心脏中心 PCI 术后 12 个月内持续服用氯吡格雷+阿司匹林的 280 例老年患者,分别应用不同的 PPI,包括奥美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑和埃索美拉唑进行上消化道出血的预防性治疗,对其消化道出血和心血管事件的发生以及血小板聚集率(platelet aggravation rate, PAR)进行比较,探讨质子泵抑制剂是否适宜用于双联抗血小板治疗。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2009 年 3 月至 2011 年 3 月煤炭总医院心脏中心行 PCI 治疗术的 280 例老年患者,术后 12 个月内持续服用氯吡格雷+拜阿司匹林,男 148 例,女 132 例,年龄 61~87 岁,平均年龄(68.45 ± 9.38)岁。无消化性溃疡及消化道出血病史,无上消化道症状(上腹不适或疼痛、反酸、烧心),近 2 周内未服用 PPI、H₂-RA 及胃黏膜保护剂,志愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:各种血液病、凝血功能障碍或有出血倾向者;消化道肿瘤患者;严重肝脏疾病、肾功能不全和肺疾病患者;正在使用糖皮质激素者。

1.2 方法

1.2.1 服药方法 5 组患者均于 PCI 术前顿服氯吡格雷 300mg,拜阿司匹林 300mg,PCI 术后继续服用氯吡格雷 75mg/d,拜阿司匹林 100mg/d。A 组 52 例,为对照组,不加用任何 PPI 类药物;B 组 57 例,加用奥美拉唑 20mg bid;C 组 57 例,加用雷贝拉唑 10mg bid;D 组 58 例,加用兰索拉唑 30mg qd;E 组 56 例,加用埃索美拉唑 20mg bid。所有患者术后均随访 12 个月。

1.2.2 观察指标和判定标准 检查血常规、尿常规和便潜血试验。观察记录所有患者消化道不良反应:恶心、呕吐、反酸、烧心上腹不适或疼痛及出现呕血或(和)黑便,且呕吐物隐血试验阳性或(和)便隐血试验阳性。出现消化道损伤表现者进行胃镜检查,有下列一项者,判定为消化道损伤:胃镜检查显示胃、十二指肠溃疡活动期;胃黏膜糜烂、出血;胃黏膜充血、水肿。检测 PAR:服药 12 个月后采静脉血 2ml,置于 2%EDTA-Na₂ 抗凝试管中,经离心后提取富含血小板血浆(platelet rich plasm, PRP)及乏血小板血浆(platelet poor plasm, PPP),用 PPP 调整 PRP 内血小板至 $250 \times 10^9/L$,用 PPP 作对照,以 ADP $10\mu\text{mol/L}$ 为血小板聚集诱导剂,在 TYXN-91 型智能血液凝集仪上测试 PAR。随访记录 1 年内心血管不良事件,包括再发心绞痛、心肌梗死或支架内血栓。

1.2.3 试验终止标准 符合下列条件之一的患者即可终止试验:(1)出现消化道大量出血;(2)再发心血管事件;(3)出现严重药物不良反应;(4)患者或其家属自愿放弃试验。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析和组间 t 检验进行统计学分析。计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

5 组患者一般情况,包括年龄、支架的植入个数以及是否合并糖尿病等比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$;表 1)。

表 1 5 组患者一般情况
Table 1 General data of all subjects

组别	n	年龄(岁)	病变(n)			合并糖尿病(n)
			单只	双支	多支	
A	52	64.78 ± 10.34	13	18	21	10
B	57	67.38 ± 11.27	15	20	22	13
C	57	69.73 ± 10.36	17	16	24	11
D	58	68.89 ± 9.21	15	23	20	13
E	56	66.92 ± 8.33	18	20	18	14

注: A: 对照组; B: 奥美拉唑组; C: 雷贝拉唑组; D: 兰索拉唑组; E: 埃索美拉唑组

2.2 消化道损伤和心血管事件的发生情况以及 PAR 的比较

2.2.1 消化道损伤发生情况 A 组(对照组)中消化道损伤 15 例,发生率为 28.85%,其中 5 例有便潜血阳性,消化道大出血者 3 例,经胃镜证实的胃、十二指肠溃疡 4 例,胃黏膜糜烂 6 例,胃黏膜充血、水肿 5 例;B、C、D、E 组中均未出现消化道大出血;B 组(奥美拉唑组)中消化道损伤 7 例,C 组(雷贝拉唑组)中 6 例,D 组(兰索拉唑组)中 6 例,E 组(埃索美拉唑组)中 5 例。B、C、D、E 四组与 A 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。B、C、D、E 四组两两比较,差异无统计学意义(表 2)。

2.2.2 心血管事件发生情况 A、B、C、D、E 组心血管事件发生例数分别为 3、8、4、5、5 例,发生率分别为 5.77%、14.04%、7.02%、8.62%、8.93%,B 组明显高于其他四组。由于样本量少,差异尚无统计学意义(表 3)。

表2 5组消化道损伤情况比较
Table 2 Comparison of gastrointestinal injury between 5 groups

组别	n	上消化道出血(n)	胃、十二指肠溃疡(n)	胃黏膜糜烂(n)	胃黏膜充血、水肿(n)	发生率(%)
A	52	5	4	6	5	28.85
B	57	0	2	2	3	12.28*
C	57	0	1	3	2	10.53*
D	58	0	1	2	3	10.34*
E	56	0	1	1	3	8.93*

注: A: 对照组; B: 奥美拉唑组; C: 雷贝拉唑组; D: 兰索拉唑组; E: 埃索美拉唑组。与 A 组比较, * $P < 0.05$

表3 5组心血管事件发生情况和血小板聚集率的比较
Table 3 Comparison of cardiovascular events and platelet aggregation rate between 5 groups

组别	n	再发心绞痛(n)	心肌梗死(n)	支架内血栓(n)	发生率(%)	血小板聚集率(%)
A	52	2	0	1	5.77	22 ± 7
B	57	4	2	2	14.04	34 ± 11
C	57	1	2	1	7.02	27 ± 6
D	58	4	1	0	8.62	26 ± 7
E	56	2	2	1	8.93	23 ± 6

注: A: 对照组; B: 奥美拉唑组; C: 雷贝拉唑组; D: 兰索拉唑组; E: 埃索美拉唑组

2.2.3 PAR 的检测结果 A、B、C、D、E 组血小板聚集率分别为 $22\% \pm 7\%$ 、 $34\% \pm 11\%$ 、 $27\% \pm 6\%$ 、 $26\% \pm 7\%$ 、 $23\% \pm 6\%$, B 组明显高于其他四组。由于样本量少,差异尚无统计学意义(表 3)。

3 讨论

PCI 术后患者联合应用阿司匹林和氯吡格雷治疗和预防心脏缺血时,大出血风险明显增加^[1]。有

报道,阿司匹林联合氯吡格雷消化道损伤的发生率为 27.1%,严重上消化道出血率为 1.4%^[2]。近年来,部分研究表明,PPI 可对双联抗血小板治疗起到明显的保护作用^[3]。2008 年 ACCF/ACG/AHA 发表共识,推荐临床医师对上消化道出血高危患者同时使用双联抗血小板和 PPI 治疗^[4]。本研究显示双联抗血小板治疗引起消化道损伤的发病率为 28.85%,消化道大出血率为 5.77%,发生率高可能与研究对象为老年人所致。而联合应用 PPI,可显著降低消化道损伤的发生,尤其可明显减少上消化道大出血的发生率。

然而,也有研究表明,PPI 会增加 PCI 术后不良心血管事件的发生率^[5,6],PPI 的应用是心血管不良预后的独立危险因素^[7]。这可能与 PPI 减弱氯吡格雷的抗血小板活性有关^[8]。Sibbing 等^[9]的研究结果显示,PCI 和支架手术的患者服用奥美拉唑后血小板聚集度显著高于不服用 PPI 组。这可能因为氯吡格雷是一种前体药,在体内经 CYP2C19,尤其是 CYP2C19 转化成其活性形式,而发挥其抗血小板功能^[10]。而大部分 PPI 恰好可抑制细胞色素 P450 酶 CYP2C19 活性,从而导致氯吡格雷的抗血小板活性降低。另外也有研究发现,PCI 术后 PPI 和双联抗血小板药物合用,与心血管不良预后无关^[11]。

我们临床观察发现,在抗血小板治疗时,仅有奥美拉唑提高血小板聚集率,增加了心血管不良事件的发生,而雷贝拉唑、兰索拉唑及埃索美拉唑对 PAR 和心血管不良事件均未产生影响。这与 Angiolillo 等^[12]、Juurink 等^[13]、Siller-Matula 等^[14]的研究相一致。其机制可能与多方面因素有关。首先,雷贝拉唑较少依赖 CYP2C19,另外,氯吡格雷在肝脏氧化过程中有多个 CYP 同工酶系统参与,如 CYP3A4、CYP3A5、CYP1A、CYP2B 等^[15],而不仅局限于 CYP2C19;如果旁路代谢的效率较高,则氯吡格雷可能通过旁路代谢成为活性产物,但这一观点还需进一步研究证实。其次,人体肝脏有丰富的 CYP2C19 表达,临床大多数 PPI 和氯吡格雷的血药浓度远没有达到 CYP2C19 的饱和浓度,因此尚不会产生竞争性抑制。所以并非所有的 PPI 均降低氯吡格雷的抗血小板功效。

本研究显示,不进行预防治疗的 PCI 术后患者应用双联抗血小板药物有较高的消化道损伤发生率,故在临床工作中应对所有抗血小板治疗的患者进行消化道出血监测,包括血常规和便潜血试验,严密观察出血风险,一旦出血立即加用 PPI。对需长期接受抗血小板治疗的高危患者推荐联合使用

PPI。另外, 本研究发现奥美拉唑与抗血小板药物联用会影响血小板聚集率, 但因为研究样本少, 尚不能得出定论, 应扩大样本进一步研究。因此, 在目前无确定证据氯吡格雷与 PPI 不可以联合应用的情况下, 应视具体情况合理使用, 不可因担心增加心血管事件发生率而拒绝使用。

【参考文献】

- [1] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis[J]. BMJ, 2000, 321(7270): 1183-1187.
- [2] Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(1): 163-173.
- [3] Ng FH, Wong SY, Lam KF, *et al.* Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel and enoxaparin in acute coronary syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(4): 865-871.
- [4] Bhatt DI, Scheiman I, 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.
- [5] Siller-Matula JM, Jilma B, Schrok, *et al.* Effects of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Haemost, 2010, 8(12): 2624-2641.
- [6] Ho PM, Maddox TM, Wang I, *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.
- [7] Burkard T, Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, *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]. J Intern Med, 2012, 271(3): 257-263.
- [8] Gupta E, Bansal D, Sotos J, *et al.* Risk of adverse clinical outcomes with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following percutaneous coronary intervention[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(7): 1964-1968.
- [9] Sibbing D, Morath T, Stegherr J, *et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(4): 714-719.
- [10] Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, *et al.* Common polymorphisms of CYP2C and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel[J]. Thromb Haemost, 2007, 5(12): 2429-2436.
- [11] Gaspar A, Ribeiro S, Nabais S, *et al.* Proton pump inhibitors in patients treated with aspirin and clopidogrel after acute coronary syndrome[J]. Rev Port Cardiol, 2010, 29(10): 1511-1520.
- [12] 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.
- [13] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. CMAJ, 2009, 180(7): 713-718.
- [14] Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel[J]. Am Heart J, 2009, 157(1): 148. e1-e5.
- [15] Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, *et al.* Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel[J]. Thromb Haemost, 2000, 84(5): 891.

(编辑: 王雪萍)