

P2Y₁₂ 受体拮抗剂与质子泵抑制剂相互作用的研究进展

朱佩 综述 袁晋青 审校

(中国医学科学院阜外心血管病医院, 北京 100037)

Review of Interactions Between P2Y₁₂ Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors

ZHU Pei, YUAN Jinqing

(Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0570-05

中图分类号: R541.4; R972

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.012

摘要: 质子泵抑制剂可以明显降低急性冠状动脉综合征及经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗患者的出血风险,但近年来的研究显示氯吡格雷与质子泵抑制剂相互作用可能导致主要心血管不良事件的增加,对临床工作造成了困扰。现重点阐述 P2Y₁₂ 受体拮抗剂与质子泵抑制剂相互作用的研究进展,并为临床决策提供建议。

关键词: 氯吡格雷; P2Y₁₂ 受体拮抗剂; 抗血小板治疗; 质子泵抑制剂

Abstract: Proton pump inhibitors are used to prevent gastrointestinal bleeding from dual-antiplatelet therapy, which reduces major cardiovascular events for patients with acute coronary syndromes and in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Over the last few years, conflicting evidence has shown that interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors might have contributed to the increased risk of major cardiovascular events. This review focuses on the updates of the current evidences between P2Y₁₂ receptor antagonists and proton pump inhibitors and provides practical implications for clinical practice.

Key words: clopidogrel; P2Y₁₂ receptor antagonist; antiplatelet therapy; proton pump inhibitors

双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 已成为急性冠状动脉综合征及经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后预防支架内血栓形成及缺血事件的基石。尽管新型抗血小板药物替格瑞洛和普拉格雷在国外已广泛用于临床,但目前国内大部分患者仍应用阿司匹林和氯吡格雷作为 DAPT 的基础用药,其导致胃肠道出血的风险却相比于单用阿司匹林增加 2~3 倍。氯吡格雷本身并不导致胃肠道溃疡或出血,但其抗血小板效应可增加应用阿司匹林等非甾体消炎药导致胃肠道受损部位出血的风险。质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 通过抑制胃酸分泌可以促进消化道糜烂或溃疡的愈合,从而显著降低消化道出血风险^[1]。因而 2008 年美国心脏病学会基金会/美国胃肠病学会/

美国心脏病协会联合专家共识建议 DAPT 患者应用 PPI 作为预防消化道出血的常规治疗。2011 年欧洲心脏病学会急性非 ST 段抬高型心肌梗死指南也为 I A 推荐。然而,多项基础及临床研究发现质子泵抑制剂可能降低氯吡格雷的抗血小板效应,从而增加心血管缺血事件的发生率^[2-3]。同时一些随机对照试验显示 PPI 与氯吡格雷的相互作用并无临床意义^[4]。现就 P2Y₁₂ 受体拮抗剂与 PPI 的相互作用阐述如下。

1 氯吡格雷与 PPI 相互作用的相关基础研究

氯吡格雷与 PPI 之间存在相互作用主要源于两者在肝脏有相似的代谢途径。P2Y₁₂ 受体拮抗剂氯吡格雷是一种无活性的前体药物,经口服吸收后,约 15% 的氯吡格雷可在肝脏内由细胞色素 P (cytochrome P, CYP) 450 同工酶系统进行生物转化,首先通过

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划 (2011BAI11B07)

作者简介: 朱佩 (1987—), 住院医师, 博士, 主要从事心血管内科研究。Email: pipi813@126.com

通信作者: 袁晋青 (1962—), 主任医师, 博士生导师, 博士, 主要从事心血管内科研究。Email: jqyuan29007@sina.com

CYP2C19、CYP1A2 和 CYP2B6 酶氧化形成无活性中间代谢产物二氯吡格雷,然后再由 CYP2C19、CYP2B6 和 CYP3A4 酶氧化形成有活性的代谢产物,从而不可逆地与血小板表面的二磷酸腺苷受体结合,起到抑制血小板聚集的作用,其中,CYP2C19 酶发挥关键作用^[5]。PPI 在肝脏内也通过 CYP450 同工酶系统完成氧化代谢,最主要的氧化酶为 CYP2C19 和 CYP3A4 酶。体外试验表明,不同 PPI 对不同 CYP450 同工酶的亲和力不尽相同,对 CYP2C19 酶的亲和力由强至弱依次为兰索拉唑、奥美拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑,对 CYP3A4 酶的亲和力由强至弱依次为泮托拉唑、奥美拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑^[6]。由于氯吡格雷和 PPI 均通过 CYP2C19 酶代谢,因而联合应用氯吡格雷和 PPI 可能会产生 CYP2C19 酶途径的竞争性抑制作用,减少氯吡格雷活性代谢产物的生成,增加心血管事件的发生率。

2006 年 Gilard 等^[7]在一项观察性研究中,采用血管舒张刺激蛋白磷酸化(vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation, VASP)法来检测血小板功能,以血小板反应指数(platelet reactivity index, PRI)来评估氯吡格雷对血小板的抑制作用。在 105 例 PCI 围手术期应用 DAPT 的患者中,奥美拉唑组的 VASP-PRI 值明显高于未合用奥美拉唑组(61.4% vs 49.5%, $P=0.007$),研究表明:PPI 对 CYP2C19 酶的竞争性抑制作用可能减弱了氯吡格雷的抗血小板效应。随后研究者对 124 例接受 DAPT 的 PCI 患者进行的前瞻性随机双盲对照研究进一步证实了该结果,即联用奥美拉唑组的 PRI 明显高于对照组(51.4% vs 39.8%, $P<0.0001$)^[3]。

Park 等^[8]和 Small 等^[9]分别采用 VASP 法和比浊法证实:兰索拉唑可降低氯吡格雷对血小板聚集的抑制率。Funk-brentano 等^[10]发现奥美拉唑相比于安慰剂明显减弱氯吡格雷抑制抗血小板的作用($P=0.017$),但在雷贝拉唑无明显差异($P=0.26$)。Siller-Matula 等^[11]的研究发现:与安慰剂组相比,埃索美拉唑组与泮托拉唑组的 VASP-PRI 无显著差异。Cuisset 等^[12]将 104 例 PCI 术后应用 DAPT 的患者随机分为泮托拉唑组和奥美拉唑组,1 个月后采用 VASP 法测量两组患者的 PRI 值,结果发现泮托拉唑组 PRI 值明显低于奥美拉唑组[(36±20)% vs (48±17)% , $P=0.007$],因此作者提出:当需要 DAPT 联合应用 PPI 预防消化道出血时,泮托拉唑可以作为首选考虑。

2 氯吡格雷与 PPI 相互作用的临床研究

基于 PPI 与氯吡格雷相互作用的基础研究结果,研究者更为关注两者联用是否增加心血管事件的发

生率。Juurlink 等^[2]进行了一项回顾性病例对照研究,入选 13 636 例急性心肌梗死 3 d 内应用氯吡格雷的患者,发现 PPI 联合 DAPT 可增加再发心肌梗死的概率($OR\ 1.27$, 95% $CI\ 1.03 \sim 1.57$),其中,奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑可提高再发心肌梗死的概率达 40% ($OR\ 1.40$, 95% $CI\ 1.10 \sim 1.77$),但泮托拉唑与再发心肌梗死无明确相关性,作者认为:当必须应用 PPI 防治消化道出血时,推荐泮托拉唑与 DAPT 联合应用。

与此相反,TRITON-TIMI 38 研究^[13]入选 6 795 例急性冠状动脉综合征患者,进行了 15 个月的随访,结果发现:主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死、脑卒中)在 PPI 联合应用氯吡格雷组与单用氯吡格雷组无差异($HR\ 0.94$, 95% $CI\ 0.80 \sim 1.11$),并且与对照组相比,在奥美拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑的各个亚组分析中均未发现主要终点事件的风险增加。COGENT 研究^[4]入选 3 627 例急性冠状动脉综合征或支架置入术后应用 DAPT 的患者,随机分为奥美拉唑组和对照组,研究显示:奥美拉唑组较对照组的胃肠道出血事件减少 45%,同时并未增加心血管事件的风险(4.9% vs 5.7%, $HR\ 0.99$, 95% $CI\ 0.68 \sim 1.44$, $P=0.96$)。

针对上述各项完全相反的研究结果,Gerson 等^[14]对 26 项比较氯吡格雷与 PPI 相互作用的临床研究(2 项 RCT 研究及 24 项回顾性研究)进行了荟萃分析,发现 PPI 组相比安慰剂组的主要终点事件(全因死亡、心血管死亡、心肌梗死和脑卒中)增加($RD\ 0.02$, 95% $CI\ 0.01 \sim 0.03$),次级终点事件(再住院和再次血管重建)也增加($RD\ 0.02$, 95% $CI\ 0.01 \sim 0.04$),复合终点事件明显增加($RD\ 0.05$, 95% $CI\ 0.03 \sim 0.06$),但针对其中 2 项 RCT 研究的亚组分析显示:PPI 组与安慰剂组的主要终点事件无明显差异(7% vs 8.5%, $RD\ 0.0$, 95% $CI\ -0.01 \sim 0.01$),次级终点事件及复合终点事件也无差异($RD\ 0.0$, 95% $CI\ -0.01 \sim 0.01$)。原因可能是由于回顾性研究中应用 PPI 的患者多为年龄较大,并伴有糖尿病、肾病、胃肠道疾病等慢性疾病的人群,导致潜在的混淆偏倚。而 RCT 研究中 PPI 组与对照组患者的基线水平基本一致,联合应用氯吡格雷与 PPI 并未显示增加心血管不良事件的发生率。

Kwok 等^[15]对 23 项研究共 222 311 例患者进行的荟萃分析也发现:即使在未服用氯吡格雷的患者中,PPI 组相比于对照组的心血管风险也明显升高($OR\ 1.28$, 95% $CI\ 1.14 \sim 1.44$),亚组分析显示,不同 PPI 与氯吡格雷合用对心血管不良事件的风险均明显增

加,分别为奥美拉唑($OR\ 1.24, 95\%\ CI\ 1.07 \sim 1.43, I^2 = 74\%$),埃索美拉唑($OR\ 1.32, 95\%\ CI\ 1.09 \sim 1.60, I^2 = 76\%$),兰索拉唑($OR\ 1.39, 95\%\ CI\ 1.27 \sim 1.57, I^2 = 26\%$),泮托拉唑($OR\ 1.41, 95\%\ CI\ 1.21 \sim 1.64, I^2 = 75\%$),雷贝拉唑($OR\ 1.38, 95\%\ CI\ 0.78 \sim 2.45, I^2 = 76\%$),泮托拉唑相比于其他 PPI 并未显示明显优越性。这也进一步说明,PPI 组心血管风险增高并非由于 PPI 与氯吡格雷相互作用所致,原因可能包括:(1)合并消化道疾病需要应用 PPI 治疗的患者临床病情较重,故预后较差;(2)PPI 自身通过某种未知机制增加心血管不良事件风险;(3)PPI 抑制胃酸分泌,减少阿司匹林吸收,从而减弱抗血小板效应,增加心血管不良事件发生率^[16]。

3 遗传因素对药物间相互作用的影响

CYP2C19 酶在氯吡格雷的活化过程中起主导作用,CYP2C19 基因的多态性影响氯吡格雷的生物活性。主要可分为两大表型,强代谢型和弱代谢型,氯吡格雷强代谢型的突变位点主要是 CYP2C19*17,氯吡格雷弱代谢型的突变位点 90% 是 CYP2C19*2,其他还包括 CYP2C19*3、*4 等。CYP2C19 基因型突变率存在种族差异性,CYP2C19*2 在高加索人中的携带率为 5% ~ 15%,而在亚洲人中达 25% ~ 35%。CYP2C19*3 在亚洲人中的携带率(5% ~ 10%)明显高于高加索人(<1%),而 CYP2C19*17 在亚洲人群中的携带率(4%)明显低于高加索人(18%)^[17-19]。因此亚洲人群出现氯吡格雷弱代谢者的比例更高。Sibbing 等^[20]对 2 485 例 PCI 术后患者进行 CYP2C19 基因检测,发现 CYP2C19*2 基因型携带者相比未携带者在 PCI 术后 30 d 发生支架内血栓的发生率明显增高(1.5% vs 0.4%, $P = 0.006$),并且 CYP2C19*2 基因纯合子发生率更高(2.1%, $P = 0.002$)。

针对氯吡格雷弱代谢者联合应用 PPI 是否增加支架内血栓形成的风险,Depta 等^[21]比较了不同 CYP2C19 基因型患者联合应用氯吡格雷和 PPI 后的临床转归差异,发现 CYP2C19*17 携带者应用 PPI 组相比于未应用 PPI 组,心血管病再住院率明显升高($HR\ 2.05, 95\%\ CI\ 1.26 \sim 3.33, P = 0.003$),而 CYP2C19*2 携带者应用 PPI 组相比于未应用 PPI 组心血管病再住院率仅有升高趋势($HR\ 1.69, 95\%\ CI\ 0.95 \sim 2.99, P = 0.07$)。这可能与 CYP2C19*2 基因携带者本身 CYP2C19 酶活性较低,合用 PPI 无法造成 CYP2C19 酶活性进一步下降有关,而 CYP2C19*17 基因携带者本身 CYP2C19 酶活性较高,容易受到 PPI 的竞争性抑制,从而导致血小板活性抑制减少而增加心血管事件的发生。Hokimoto

等^[22]在对雷贝拉唑与氯吡格雷相互作用的研究中发现,携带一个 CYP2C19 弱代谢型基因的患者联合应用雷贝拉唑组相比安慰剂组的血小板活性甚至有增高趋势[(4 584 ± 1 008) vs (4 027 ± 1 392) AU · min, $P = 0.07$]。这是否提示在弱代谢型基因携带率更多的亚洲人群,合用 PPI 对氯吡格雷的抗血小板效应的影响更小? Huang 等^[23]对 32 项研究共 159 998 例患者进行了荟萃分析,其中有 6 项研究为亚洲人群数据,发现 PPI 与氯吡格雷合用组相比于未合用组发生主要不良心血管事件的风险明显升高($HR\ 1.40, 95\%\ CI\ 1.19 \sim 1.64$),并且以急性冠状动脉综合征的增加最有统计意义($HR\ 1.42, 95\%\ CI\ 1.14 \sim 1.77$),而在全因死亡率、心血管病死率、支架内血栓形成方面无明显差异。该研究对不同 PPI 的亚组分析发现,只有泮托拉唑组明显增加主要不良心血管事件风险($HR\ 1.52, 95\%\ CI\ 1.18 \sim 1.94$),其他 PPI 组均无显著性差异。Zou 等^[24]对 6 188 例 PCI 术后的中国人群进行了回顾性队列研究,结果显示:DAPT 联合 PPI 组全因死亡率较对照组明显升高(13.9% vs 10.6%, 调整 $HR\ 1.33, 95\%\ CI\ 1.12 \sim 1.57, P = 0.007$),支架内血栓形成的风险也明显升高(1% vs 0.4%, 调整 $HR\ 2.66, 95\%\ CI\ 1.16 \sim 5.87, P = 0.012$),而心肌梗死、心血管死亡方面则无统计学差异。

4 其他新型 P2Y₁₂受体拮抗剂与 PPI 的相互作用

普拉格雷也是一种药物前体,需要经由 CYP450 同工酶系统转化成为活性代谢产物,相比于等剂量的氯吡格雷,普拉格雷抗血小板的作用更强更持久。PRINCIPLE-TIMI 44 研究^[13]中入选 103 例 PCI 患者,口服 60 mg 负荷剂量的普拉格雷后进行血小板聚集抑制率测定,发现 PPI 组相比于对照组有轻度下降(69.6% vs 76.7%, $P = 0.054$),但是 TRITON-TIMI 38 研究对 6 813 例联合应用普拉格雷及阿司匹林的患者进行了 15 个月的随访,发现普拉格雷联用 PPI 的患者与未联用 PPI 的患者相比,主要终点事件无差异($HR\ 1.00, 95\%\ CI\ 0.84 \sim 1.20$)。

替格瑞洛是血小板 P2Y₁₂受体的直接抑制剂,并不需要生物转化^[25],因此与 PPI 的代谢并无竞争性抑制关系。PLATO PLATELET 研究^[26]显示,替格瑞洛与 PPI 联用组与单用替格瑞洛组之间的血小板活性类似。

Goodman 等^[27]的研究入选了 18 624 例急性冠状动脉综合征患者,9 291 例患者应用氯吡格雷抗血小板治疗,9 333 例患者应用替格瑞洛抗血小板治疗,研究发现:氯吡格雷联用 PPI 组相比未联用组主要终点

事件(心血管死亡、心肌梗死、脑卒中)发生率明显升高(13.0% vs 10.9%, *HR* 1.20, 95% *CI* 1.04 ~ 1.38),替格瑞洛联用 PPI 组相比未联用组主要终点事件发生率也明显升高(11.0% vs 9.2%, *HR* 1.24, 95% *CI* 1.07 ~ 1.45)。但 PPI 与替格瑞洛并无竞争性抑制作用,因此,研究者认为,PPI 可能是患者心血管风险增高的标志物,而非直接原因。造成这种偏倚的原因包括:(1)研究者对各组患者临床基线水平的分析发现,联用 PPI 组患者年龄更大、临床合并症更多、心血管风险评分更高,故预后更差;(2)PPI 可能与阿司匹林相互作用,减弱抗血小板效应,增加心血管事件;(3)有胃肠道症状接受 PPI 治疗的患者对抗血小板治疗的依从性差,导致心血管事件风险增加。

5 联合应用 PPI 与 DAPT 的建议

对于急性冠状动脉综合征及 PCI 术后采用 DAPT 患者的治疗目标不仅包括减少主要不良心血管事件的发生,也包括减少治疗相关的胃肠道并发症。2013 年欧洲心脏病学会关于 PPI 与抗栓治疗的专家共识认为目前尚无一致证据表明 PPI 联合 DAPT 会增加心血管不良事件发生率,建议可用 CRUSADE 评分来预测非 ST 段抬高型心肌梗死患者的出血风险^[16]。2013 年美国心脏病学会基金会/美国心脏病学会发布的急性 ST 段抬高型心肌梗死指南也提出,由于对消化道出血的顾虑远高于对药物相互作用的担忧,从临床净效益出发,可考虑联用氯吡格雷与 PPI^[28]。药代动力学实验显示,大部分 PPI 的半衰期在 30 min ~ 2 h,而氯吡格雷的半衰期为 4 ~ 6 h。Gurbel 等^[29]的研究显示,错时服用奥美拉唑与氯吡格雷(相隔 10 h)抗血小板聚集率相比同时服用更高($P=0.004$)。因此,对于低出血风险的患者,无需使用 PPI。对于高出血风险、低血栓形成风险的患者,可应用 PPI 联合氯吡格雷减少胃肠道出血风险。对于高出血风险、高血栓形成风险的患者,包括有 CYP2C19 弱代谢型、血小板高聚集率、支架置入术中有操作损伤或有支架内血栓史的患者,可将 PPI 与氯吡格雷错峰服用,并尽可能选用奥美拉唑以外的 PPI,或者换用其他 P2Y₁₂受体拮抗剂比如替格瑞洛。

6 结语

综上所述,基础研究提示 PPI 可能减少氯吡格雷的抗血小板效应,但目前临床研究尚无充分证据显示 PPI 与氯吡格雷合用增加心血管不良事件风险,因此可在充分评估患者的出血风险及血栓形成风险后进行个体化治疗。新型 P2Y₁₂受体拮抗剂的面世及临床应用,也为该问题的解决提供了新思路,但仍需要大样本、高质量的随机对照试验来进一步证实。

[参考文献]

- [1] 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 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(24): 2051-2066.
- [2] Juurlink DN, Hsich TG, 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.
- [3] Martine G, Arnaud B, Christophe CJ, 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.
- [4] 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.
- [5] Kazui M, Nishiyama Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1): 92-99.
- [6] 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.
- [7] Gilard M, Arnaud B, Legal G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(11): 2508-2509.
- [8] Park Y, Jung JM, Tantry US, et al. Pharmacodynamic effects of cilostazol versus clopidogrel in stented patients under proton pump inhibitor co-administration: the ACCEL-PARAZOL study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(11): 1121-1139.
- [9] Small D, Farid N, 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.
- [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] Siller-Matula J, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1): 148.e1-148.e5.
- [12] 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.
- [13] Donoghue MLO, 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.
- [14] Gerson LB, McMahon D, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57: 1304-1313.
- [15] Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3): 965-974.
- [16] Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1708-1715.

- [17] Sim S, Risinger C, Dahl M, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(1): 103-113.
- [18] Goldstein J, Ishizaki T, Chiba K, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations[J]. *Pharmacogenetics*, 1997, 7(1): 59-64.
- [19] Yamada S, Onda M, Kato S, et al. Genetic differences in CYP2C19 single nucleotide polymorphisms among four Asian populations[J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36(10): 669-672.
- [20] 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: 916-922.
- [21] Depta JP, Lenzini PA, Lanfear DE, et al. Clinical outcomes associated with proton pump inhibitor use among clopidogrel-treated patients within CYP2C19 genotype groups following acute myocardial infarction[J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 28: 1-6.
- [22] Hokimoto S, Mizobe M, Akasaka T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors on platelet reactivity to clopidogrel and clinical outcomes following stent implantation[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(4): 599-605.
- [23] Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(3): 212-224.
- [24] Zou JJ, Chen SL, Tan J, et al. Increased risk for developing major adverse cardiovascular events in stented Chinese patients treated with dual antiplatelet therapy after concomitant use of the proton pump inhibitor[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 1-6.
- [25] Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1852-1856.
- [26] Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(18): 1456-1462.
- [27] Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial[J]. *Circulation*, 2012, 125: 978-986.
- [28] Gara PTO, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127: e362-e425.
- [29] Gurbel PA, Bliden KP, Fort JC, et al. Spaced administration of PA32540 and clopidogrel results in greater platelet inhibition than synchronous administration of enteric-coated aspirin and enteric-coated omeprazole and clopidogrel[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(2): 176-182.

收稿日期: 2015-03-05

心房颤动射频消融的术式演变

汪俊 综述 杨浩 审校

(皖南医学院第一附属医院心血管内科, 安徽 芜湖 241000)

Evolution of Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation

WANG Jun, YANG Hao

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0574-06

中图分类号: R541.7

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.013

摘要: 心房颤动的治疗目前主要有抗栓、控制心室率、电复律以及导管射频消融等, 仅有导管射频消融为治愈心房颤动提供了可能, 从最初的法国波尔多中心尝试性运用点消融至今已有数十个年头, 随着对心房颤动机制的深入研究, 消融术式得到了极大的发展, 期间提出了多种心房颤动的产生及维持机制, 但临床上对心房颤动, 尤其是持续性的消融仍远未达到满意的疗效, 通过对不同术式的研究并取长补短, 一定程度上可提高消融成功率。

关键词: 心房颤动; 射频消融; 术式演变

Abstract: The main treatment of atrial fibrillation is multi-faceted. It involves antithrombotic, ventricular rate control, electrical cardio-version, radiofrequency catheter ablation and much more. Only radiofrequency catheter ablation offers the possibility to cure atrial fibrillation.

作者简介: 汪俊(1989—), 在读硕士, 主要从事临床心血管内科电生理研究。Email: wangjunmedical@sina.com

通信作者: 杨浩(1966—), 主任医师, 硕士, 主要从事心血管内科电生理研究。Email: yjxsnyh@sina.com