

# 氯吡格雷对胃肠道的损害及其防治

孙 沂, 樊宏伟, 张振玉

孙沂, 张振玉, 南京医科大学附属南京第一医院消化科 江苏省南京市 210006

樊宏伟, 南京医科大学附属南京第一医院临床药理科 江苏省南京市 210006

作者贡献分布: 本文由孙沂综述, 张振玉与樊宏伟审校。

通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市, 南京医科大学附属南京第一医院消化科. ahwangzhibing776@163.com  
电话: 025-52271261

收稿日期: 2009-04-18 修回日期: 2009-05-12

接受日期: 2009-05-18 在线出版日期: 2009-06-28

## Clopidogrel induced gastrointestinal damage and its prevention

Yi Sun, Hong-Wei Fan, Zhen-Yu Zhang

Yi Sun, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Hong-Wei Fan, Department of Clinical Pharmacology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. ahwangzhibing776@163.com

Received: 2009-04-18 Revised: 2009-05-12

Accepted: 2009-05-18 Published online: 2009-06-28

## Abstract

As a new anti-platelet medicine, it has been more than 10 years since clopidogrel was applied to treat cardiovascular and cerebrovascular diseases. Recently, the increasing incidence and mortality of cardiovascular events in preventing clopidogrel associated gastrointestinal damage with PPI have been attracting wide attention of clinicians. This article reviews the present clinical application of clopidogrel, clopidogrel-induced gastrointestinal damage and its prevention strategy.

Key Words: Clopidogrel; Gastrointestinal damage; Prevention

Sun Y, Fan HW, Zhang ZY. Clopidogrel induced gastrointestinal damage and its prevention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(18): 1849-1854

## 摘要

氯吡格雷作为新型抗血小板药物, 其应用于心

脑血管疾病的治疗已逾十年。近来, 随着质子泵抑制剂(PPI)在预防氯吡格雷相关的胃肠道损害中心血管事件发生率和死亡率的升高, 氯吡格雷对胃肠道的损害及其防治引起了临床医师的广泛关注。本文就氯吡格雷临床应用现状、对胃肠道的损害及其防治策略作一综述。

关键词: 氯吡格雷; 胃肠道损害; 防治

孙沂, 樊宏伟, 张振玉. 氯吡格雷对胃肠道的损害及其防治. 世界华人消化杂志 2009; 17(18): 1849-1854

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1849.asp>

## 0 引言

抗血小板药物在缺血性心脑血管疾病的治疗中发挥着越来越重要的作用, 已作为心脑血管疾病的一级预防和二级预防药物。氯吡格雷作为新型噻吩吡啶类药物, 1998-06在美国首次上市, 2001-08在我国上市。临床上已证实了其在预防动脉粥样硬化血栓事件中的疗效。最近, 随着质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)在预防氯吡格雷相关的胃肠道损害中心血管事件发生率和死亡率的升高, 氯吡格雷相关的胃肠道并发症及其防治引起了国内外临床医师的共同关注。本文就氯吡格雷临床应用现状、对胃肠道的损害及其防治策略作一综述。

## 1 抗血小板作用机制及临床应用现状

1.1 抗血小板 氯吡格雷作为一种新型的噻吩吡啶类衍生物, 具有抗血小板聚集作用及抗血栓形成作用<sup>[1]</sup>。其作用机制为, 通过选择性地与血小板表面腺苷酸环化酶偶联的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体结合, 阻断ADP对腺苷酸环化酶的抑制作用, 促进血管舒张剂刺激磷蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)的磷酸化, 抑制纤维蛋白原与其血小板受体GP II b/IIIa结合而发挥作用。此外, 氯吡格雷还能阻断ADP释放后引起的血小板活化扩增, 从而抑制其他激动剂诱导的血小板聚集。氯吡格雷对血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A

## ■背景资料

最近, 随着质子泵抑制剂(PPI)在预防氯吡格雷相关的胃肠道损害中心血管事件发生率和死亡率的升高, 氯吡格雷对胃肠道的损害及其防治引起了临床医师的广泛关注。

## ■同行评议者

李旭, 副教授, 广东省广州市南方医院急诊科

## ■研发前沿

氯吡格雷对人胃肠道黏膜损害的资料报道不多。氯吡格雷是具有独立的损害胃肠道黏膜作用,还是仅影响出血黏膜的修复,目前尚不明确。药物防治氯吡格雷相关的胃肠道损害有待循证医学的进一步证实。

2, TXA<sub>2</sub>)、前列环素合成及磷脂酶活性没有影响<sup>[2]</sup>, 因此氯吡格雷对于有阿司匹林抵抗的患者同样有效。氯吡格雷作为一前体药物, 本身不具有抗血小板活性, 在肝脏内经细胞色素P450(主要是CYP3A4、CYP3A5、CYP2C19)代谢为活性产物后与血小板ADP受体结合, 不可逆地抑制ADP介导的血小板活化和聚集。除CYP3A4、CYP3A5外, CYP2C19也是氯吡格雷药效学反应的决定因素之一。有研究<sup>[3-5]</sup>表明, 不同个体间CYP2C19具有基因多态性, 血小板抑制程度以及氯吡格雷各种代谢物的药物代谢动力学差异非常显著, 即存在个体差异性, 因此CYP2C19生物活性的高低对氯吡格雷的药效有着相当大的影响。

1.2 临床应用 1997年美国FDA批准氯吡格雷用于新发生的中风、心梗或已确诊的周围动脉病(peripheral artery disease, PAD)。CAPRIE研究<sup>[6]</sup>, 对于PAD患者, 氯吡格雷疗效优于阿司匹林, 而对心肌梗死及脑梗死患者, 二者疗效无显著性差异。欧洲心脏协会(European Society of Cardiology, ESC)在其2004年抗栓指南中指出作为一级预防用药, 阿司匹林是唯一有循证医学证据的抗血小板药物, 氯吡格雷目前还没有一级预防适应证, 目前无证据显示氯吡格雷疗效优于阿司匹林, 有待进一步临床试验的评价<sup>[7]</sup>。2005年, 有关阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用中国专家共识<sup>[8]</sup>指出对于慢性稳定性心绞痛、既往心肌梗死、外周血管疾病的患者, 对阿司匹林不能耐受或过敏者, 可选用氯吡格雷75 mg/d替代治疗。对于ST段抬高及非ST段抬高的AMI患者, 不论是否接受PCI介入治疗, 均应联合使用阿司匹林加氯吡格雷。氯吡格雷300 mg/d负荷量, 继之75 mg/d, 至少1 mo, 对于介入治疗的患者, 建议服用9-12 mo。择期PCI患者, 建议阿司匹林 $po$  100-300 mg/d预处理2-3 d, 若拟行冠状动脉内支架置入术时, 术前6-24 h加用氯吡格雷300 mg; 术后阿司匹林100-300 mg/d继续长期服用, 同时服用氯吡格雷75 mg/d, 置入裸金属支架者至少1 mo, 置入药物洗脱支架者至少6 mo。

## 2 氯吡格雷对胃肠道的损害及其机制

2.1 氯吡格雷对胃肠道的损害 阿司匹林因抑制前列腺素的生成而导致胃肠道黏膜的损害, 已为临床医师所熟知。但是氯吡格雷对人胃肠道黏膜损害的资料报道不多。2007年《美国心脏

病学/美国心脏学会(ACC/AHA)不稳定性心绞痛/非ST段抬高心肌梗死指南》<sup>[9]</sup>指出, 对于非ST段抬高急性冠状动脉综合征患者, 至少联合服用阿司匹林和氯吡格雷1 mo, 如果出血风险不高, 最好联合服用12 mo。接受药物支架的患者, 至少不间断双重抗血小板治疗12 mo。对于不能耐受阿司匹林的急性冠脉综合征患者, 可使用氯吡格雷替换阿司匹林, 以减少胃肠道不良反应(I类推荐, A级证据水平)。这一建议的证据主要来自氯吡格雷与阿司匹林预防缺血事件比较研究(CAPRIE)。该研究中氯吡格雷75 mg组与阿司匹林325 mg组患者因胃肠道出血住院率分别为0.7%和1.1%( $P = 0.012$ )<sup>[6]</sup>。尽管氯吡格雷组胃肠道出血住院率低于阿司匹林组, 但临床推荐的阿司匹林长期使用剂量为75-150 mg, 并非325 mg。Lanas *et al*<sup>[10]</sup>的一项纳入2777例上消化道出血患者和5532名正常对照者的研究发现, 使用氯吡格雷75 mg/d者胃肠道出血风险(校正危险比为2.8, 95%CI 1.9-4.2)与使用阿司匹林100 mg/d者出血风险(校正危险比为2.7, 95%CI 2.0-3.6)相当。Chan *et al*<sup>[11]</sup>的一项前瞻性、随机、双盲临床试验, 入选了服用阿司匹林后发生上消化道事件而*H pylori*阴性患者, 溃疡愈合后随机分为2组, 一组患者继续服用阿司匹林并加用埃索美拉唑(20 mg, 每日2次), 另一组换用氯吡格雷, 随访12 mo, 结果显示阿司匹林联合埃索美拉唑组与氯吡格雷组相比, 再发上消化道事件的比率显著降低(0.7% vs 8.6%)。之前, 一项设计相似的随机试验也得出了相似的结论: 氯吡格雷组上消化道事件的发生率为13.6%, 而阿司匹林联合奥美拉唑组(20 mg, 每日2次)为0%<sup>[12]</sup>。这些研究表明用氯吡格雷代替阿司匹林以减少胃肠道出血的风险并不是一项安全的措施。

2.2 氯吡格雷联合其他抗血栓药物对胃肠道的损害 氯吡格雷和阿司匹林的联合治疗已被推荐为冠状动脉支架术后预防早期支架内血栓形成的治疗方案。Yusuf *et al*<sup>[13]</sup>研究对12 562例无ST段抬高的急性冠状动脉综合征的患者进行研究, 所有患者在接受包括阿司匹林的标准治疗的同时, 分别接受氯吡格雷和安慰剂, 并对两组患者进行比较。结果表明, 随访3-12 mo, 平均9 mo后氯吡格雷组的心脏病发作、脑卒中和心血管死亡的危险性较安慰剂组下降19.1%, 严重出血的发生率显著多于安慰剂组(3.7% vs 2.7%,  $P = 0.001$ ), 但危及生命的出血(2.1% vs 1.8%,  $P = 0.13$ )和出血性中风的患者无明显增多。Diener

*et al*<sup>[14]</sup>和Bhatt *et al*<sup>[15]</sup>研究也证实, 患者接受氯吡格雷和阿司匹林双重抗血小板治疗时的胃肠道并发症发生风险显著高于单药治疗. 氯吡格雷与华法林联用时, 胃肠道并发症发生风险明显增加. 临床中一般不主张二者联用, 仅在极少数获益可能大于风险的患者中可谨慎应用, 且应该同时给予PPI, 国际标准化比值(INR)应控制在2.0-2.5<sup>[16]</sup>.

**2.3 氯吡格雷对胃肠道损害的机制** 氯吡格雷是具有独立的损害胃肠道黏膜作用, 还是仅影响出血黏膜的修复, 目前尚不明确. 2008年美国心脏学会(American Heart Association, AHA)和美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)联合美国胃肠学会(American College of Gastroenterology, ACG)共同发布的减少抗血小板药物和非甾体类消炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)导致胃肠道并发症的专家共识指出, 血小板聚集在伤口愈合中起着很关键的作用, 他通过释放血小板衍生生长因子促进血管生长, 而血管生长对胃肠道黏膜损害的修复起着关键的作用. 动物实验证实, 血小板减少可导致溃疡组织血管生长受抑并使溃疡愈合延迟. 氯吡格雷为ADP受体拮抗剂, 可抑制血小板释放具有促进内皮增生和加速修复溃疡的血管内皮生长因子, 而延迟了胃溃疡的修复. 尽管氯吡格雷和其他抗血管生长的药物可能不是胃十二指肠溃疡的直接原因, 但他们的抗血管生长作用可能抑制了胃糜烂和其他药物或者*H pylori*感染所致的小溃疡的愈合. 在酸存在的情况下, 这可能会导致一些较轻的没有临床症状的胃黏膜损害延迟愈合, 甚至加重成为有明显临床症状的溃疡和出血<sup>[16]</sup>.

### 3 氯吡格雷相关的胃肠道损害的防治策略

**3.1 氯吡格雷与PPI的相互作用** 氯吡格雷相关的胃肠道损害的防治已经日益成为临床心血管内科医师和消化内科医师共同感兴趣的问题. PPI作为预防抗血小板药物相关的胃肠道损害首选药物, 已广泛应用于临床. 急性冠脉综合征患者在服用氯吡格雷的同时加用PPI的目的是, 缓解患者消化不良症状, 或预防抗血小板治疗可能引起的消化系出血. 近来, 氯吡格雷联用PPI所致心血管事件发生率和死亡率的升高引起临床医师的广泛关注. Ho *et al*<sup>[17]</sup>共纳入8205例出院后服用氯吡格雷的ACS患者, 平均随访时间

521 d. 结果显示, 63.9%(5244例)在出院时或随访期间同时服用PPI和氯吡格雷, 36.1%(2691例)仅服用氯吡格雷. 同时服用PPI和氯吡格雷的患者中全因死亡或因ACS再住院率高达29.8%( $n = 1561$ ), 而未服用PPI者中仅为20.8%( $n = 615$ ). 在氯吡格雷加PPI患者中, 60%口服了奥美拉唑(20 mg, 每日2次), 多因素分析表明, 氯吡格雷联用奥美拉唑与不良转归强相关. 次级终点敏感性分析显示, 同时服用PPI和氯吡格雷的患者中, 因ACS再次住院(14.6% vs 6.9%,  $P < 0.001$ )、血管重建手术(15.5% vs 11.9%,  $P < 0.001$ )和死亡(19.9% vs 16.6%,  $P < 0.001$ )均更常见, 这可能与PPI影响氯吡格雷抗血小板活性导致的高凝状态有关. 既往研究显示, PPI可以通过CYP2C19途径代谢(各种PPI药物通过CYP2C19代谢比例分别为雷贝拉唑10%、兰索拉唑50%、埃索美拉唑73%、奥美拉唑85.5%、泮托拉唑90%), 竞争性抑制CYP2C19活性, 从而改变氯吡格雷的药代动力学. Juurlink *et al*<sup>[18]</sup>的一项病例对照研究纳入了734例急性心肌梗死再发入院患者和2057例正常对照者, 入院前30 d内服用质子泵抑制剂的患者再发心肌梗死的风险增高(校正危险比为1.27, 95%CI 1.03-1.57), 研究认为在急性心肌梗死接受氯吡格雷治疗的患者中, 同时服用PPI会降低氯吡格雷的效用, 增加再发心梗的危险性. Gilard *et al*<sup>[19]</sup>观察到在105例联用氯吡格雷和阿司匹林抗血小板治疗的患者中, 合用质子泵抑制剂患者的VASP值明显高于未服PPI的患者( $P = 0.007$ ). 而VASP值越高发生血栓的可能性就越大, 即对氯吡格雷的反应性越低. 由于氯吡格雷和质子泵抑制剂都需同工酶CYP2C19代谢, 因此, Gilard *et al*怀疑这两种药物之间存在竞争抑制的关系. Fontana *et al*<sup>[20]</sup>在研究中也发现质子泵抑制剂与氯吡格雷的反应性有关, 但因为样本量太小没有进行进一步研究. Small *et al*<sup>[21]</sup>从药代学和药物动力学的角度研究了质子泵抑制剂(兰索拉唑)对氯吡格雷药效的影响, 结果发现兰索拉唑没有影响氯吡格雷代谢初期无活性的羧酸代谢产物的产生, 但氯吡格雷和兰索拉唑合用时血小板聚集抑制率明显低于只给予氯吡格雷(分别为49%和39%,  $P = 0.046$ ), 提示质子泵抑制剂和氯吡格雷可能是在产生活性代谢产物的细胞色素依赖的代谢途径水平存在相互作用, 这与Gilard *et al*的研究结果相一致.

**3.2 氯吡格雷等抗血小板药物相关的胃肠道损害防治的专家共识** 2008年ACCF、ACG和AHA

#### ■ 相关报道

2009-03-04, JAMA发表的一项研究显示, ACS患者在接受氯吡格雷的同时, 服用PPI会增加因ACS再次入院的危险. 此前《加拿大医学会杂志》于2009-01-28在线发表了一项类似研究, 结果显示, 氯吡格雷联用PPI增加患者再梗危险.



### ■应用要点

氯吡格雷代替阿司匹林以减少胃肠道出血的风险不是一项安全的措施。氯吡格雷联用PPI会导致心血管事件发生率和死亡率的升高。对需要服用氯吡格雷等抗血小板药物的患者,应首先评估胃肠道损害风险,且事先预防,优于事后补救。

联合发表《降低抗血小板药物和NSAIDs的消化系出血风险专家共识》,共识建议<sup>[16]</sup>: (1)所有NSAIDs(包括COX-2抑制剂)与阿司匹林合用时均增加胃肠道溃疡和出血的发生。即使阿司匹林80 mg长期应用也会增加胃肠道出血的风险。(2)对于溃疡出血复发高危的患者,不建议氯吡格雷替代阿司匹林,应该给阿司匹林联合PPI。(3)阿司匹林与抗凝治疗(包括普通肝素、低分子肝素和华法林)联合能够明显增加严重出血的危险,主要以消化系出血为主。(4)PPI是预防阿司匹林相关的胃肠道损害首选的药物,优于米索前列醇、H<sub>2</sub>-受体拮抗剂。(5)在应用长期抗血小板治疗前,对于有溃疡病史的患者,建议检测并根除*H. pylori*。(6)发生急性出血性溃疡的患者,应该根据个体情况、心血管危险和胃肠道出血的危险,辨别可能发生的血栓和出血,来决定是否停用阿司匹林。尚没有证据显示活动性溃疡的患者服用其他抗血小板药物(如氯吡格雷),能够降低出血的危险。(7)服用双重抗血小板治疗的高危心血管疾病患者可以进行内镜检查,心脏科和胃肠科应该合作,以决定何时停用抗血小板治疗。

《重视抗血小板药物消化系并发症的防治中国专家共识讨论会》指出,氯吡格雷等抗血小板药物相关的胃肠道风险事先预防,优于事后补救。有以下几点值得强调<sup>[22]</sup>: (1)即使小剂量阿司匹林也可增加消化系并发症,但阿司匹林是冠心病长期治疗的基石,广泛用于一级和二级预防,益处远超过风险,致死性并发症发生率很低。对于有适应证的患者,应坚持长期抗血小板治疗,同时采取适当措施避免胃肠道并发症。(2)阿司匹林肠溶片和泡腾片等剂型,并不能降低消化性溃疡及出血危险,为减少消化系并发症,推荐阿司匹林75-100 mg/d为最佳风险效益比剂量。(3)对长期抗血小板治疗的患者应监测胃肠道并发症,定期行便潜血检查。(4)消化性溃疡及出血的危险因素包括:老年,溃疡或消化系出血史,联合使用NSAIDs、类固醇或其他抗血小板药物及*H. pylori*感染。对于有*H. pylori*感染者,应予以根除治疗。(5)对溃疡出血复发危险较高的患者,不建议用氯吡格雷替代阿司匹林,推荐采用阿司匹林联合PPI预防治疗,以减少溃疡及出血复发。

3.3 氯吡格雷相关的胃肠道损害的防治策略 对需要服用氯吡格雷等抗血小板药物的患者,应

首先评估胃肠道损害风险。抗血小板药物的消化系并发症除与药物作用机制有关外,多数还与患者所存在的消化性溃疡高危因素有关。Ng *et al*<sup>[23]</sup>的历史性队列研究表明,如既往有消化性溃疡并出血的患者比无此病者口服氯吡格雷再出血的危险性更大。此外老年、联合使用NSAIDs、类固醇或其他抗血小板药物以及*H. pylori*感染亦是消化性溃疡及出血的危险因素。对于有*H. pylori*感染者,应予以根除治疗。对于要接受血管介入支架治疗的出血高风险患者,最好选择裸金属支架,因使用这类支架的患者可接受较短期(至少1 mo)的双重抗血小板治疗,进而避免和减少胃肠道出血。北美、欧洲和澳大利亚的一项最新的联合研究入组15 595例患有心血管疾病或存在多重危险因素的门诊患者,给予阿司匹林75-81 mg/d(低剂量组, *n* = 7180)、100 mg/d(中剂量组, *n* = 4961)或150-162 mg/d(高剂量组, *n* = 3454)。各组均有部分患者同时使用氯吡格雷75 mg/d。结果显示,在需要同时使用阿司匹林和氯吡格雷治疗的心血管疾病患者中,阿司匹林用量75-81 mg/d可能是疗效与安全性的较好平衡点<sup>[24]</sup>。晚近的诸多研究均显示,PPI因可以通过CYP2C19途径代谢从而竞争性抑制CYP2C19活性,故与氯吡格雷合用可降低后者的抗血小板作用,有可能增加ACS患者死亡和再住院风险<sup>[17-21]</sup>。但Juurink *et al*<sup>[18]</sup>的研究认为泮托拉唑与心肌梗死再发入院无必然联系(校正危险比为1.02, 95%CI 0.70-1.47),其认为泮托拉唑不抑制CYP2C19活性,但与泮托拉唑药理机制不符。氯吡格雷与PPI的相互作用有待进一步研究。除非患者有明确的近期消化性溃疡和出血病史,否则不应常规联用PPI。米索前列醇是被FDA批准用于预防NSAIDs并发症的药物,但其不良反应较多,在欧洲使用率低于5%,其用于防治氯吡格雷相关的胃肠道损害报道不多。此外可选用H<sub>2</sub>受体阻滞剂(H<sub>2</sub>RA),但其疗效较差。Hudson *et al*<sup>[25]</sup>研究指出,硫糖铝对阿司匹林等所致急性胃黏膜损伤没有潜在的抗溃疡作用,但是可以减少非甾体类抗炎药引起的胃内出血。Lü *et al*<sup>[26]</sup>研究认为替普瑞酮能显著加速胃溃疡白色疤痕期的形成,提高溃疡的愈合率,这可能与替普瑞酮明显增加氨基己糖含量有关,临床上可用于治疗NSAIDs诱发的胃黏膜损害。Dollinger *et al*<sup>[27]</sup>的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究证实达喜治疗NSAIDs胃黏膜损伤有效率约

90%。瑞巴匹特作为新型抗溃疡药物, 对NSAIDs服用者的胃黏膜有良好的保护作用<sup>[28]</sup>。以上药物用于防治氯吡格雷相关的胃肠道损害有待循证医学的进一步证实。此外, 抗血小板治疗出现上消化道出血以后, 停用抗血小板药物予以内镜止血并使用PPI后何时重新恢复抗血栓治疗尚未达成一致意见。国内多主张1 wk内。香港中文大学医学院Sung *et al*的一个尚未发表的双盲随机对照试验将抗血小板治疗出现上消化道出血的患者内镜止血后分为潘托洛克+阿司匹林组和潘托洛克+安慰剂对照组, 结果显示30 d后对照组死亡率增高( $P = 0.038$ ), 研究建议使用PPI的同时应尽快恢复阿司匹林抗血小板治疗, 尽管增加患者再出血率, 但可减少心血管事件的死亡率。最近, Eisenberg *et al*<sup>[29]</sup>的一项研究指出在置入药物洗脱支架并接受双重抗血小板治疗的患者, 在接受外科手术时常要中断抗血小板治疗, 如果患者同时停用2种抗血小板药物, 则发生事件的中位数时间为7 d; 如果患者事先停用噻吩吡啶后无不良反应, 之后又停用阿司匹林, 那么从停用阿司匹林至发生事件的中位时间亦为7 d; 如果停用噻吩吡啶而继续服用阿司匹林, 则发生事件的中位时间为122 d。研究认为在置入药物洗脱支架的患者中, 如能持续阿司匹林治疗, 短期停用噻吩吡啶相对安全。

#### 4 结论

抗血小板药物在预防血栓栓塞性疾病中的广泛应用, 引起了包括心血管内科和消化内科在内的多学科临床医师对氯吡格雷相关的胃肠道损害的关注。随着氯吡格雷胃肠道并发症发生机制研究的深入, 抗血小板治疗的胃肠道风险将会得到进一步控制。

#### 5 参考文献

- 1 Cavusoglu E, Cheng J, Bhatt R, Kunamneni PB, Marmur JD, Eng C. Clopidogrel in the management of ischemic heart disease. *Heart Dis* 2003; 5: 144-152
- 2 Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003; 110: 255-258
- 3 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362
- 4 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375
- 5 Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-317
- 6 A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339
- 7 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Manger C, V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force Of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 1019-1030
- 8 李小鹰. 阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识(2005). *中华心血管病杂志* 2006; 34: 281-284
- 9 Patel PD, Arora RR. Practical Implications of ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Am J Ther* 2009 May 19. [Epub ahead of print]
- 10 Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738
- 11 Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244
- 12 Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 359-365
- 13 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Togroni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502
- 14 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337
- 15 Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and

#### ■同行评价

本文内容丰富, 论述有深度, 对心血管和消化科医生有很大的参考价值。

- Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148: 263-268
- 16 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ. 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 Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-1517
- 17 Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944
- 18 Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-718
- 19 Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508-2509
- 20 Fontana P, Senouf D, Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19\*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 2008; 121: 463-468
- 21 Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-484
- 22 彭强, 苏海. 使用氯吡格雷能“高枕无忧”吗. *中国医学论坛报* 2009; 35: C06
- 23 Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, Wong BC. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 443-449
- 24 Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, Montalescot G, Hankey GJ, Eikelboom JW, Berger PB, Topol EJ. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379-386
- 25 Hudson N, Murray FE, Cole AT, Filipowicz B, Hawkey CJ. Effect of sucralfate on aspirin induced mucosal injury and impaired haemostasis in humans. *Gut* 1997; 41: 19-23
- 26 Lü B, Zhang L, Fan YH, Meng LN, Zhang S. [Protection of gastric mucosa against steroids-induced damage by teprenone] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2005; 85: 2749-2753
- 27 Dollinger HC, Liskay M. Use of the antacid hydrotalcite to treat gastroduodenal lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5 (Suppl 3): 133-137
- 28 Ito M, Tanaka S, Kim S, Kuwai T, Matsutani N, Kamada T, Kitadai Y, Sumii M, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. The specific expression of hypoxia inducible factor-1alpha in human gastric mucosa induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 1: 90-98
- 29 Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009; 119: 1634-1642

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2009-06-28)