

## 质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制

刘晨晨, 张振玉

刘晨晨, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006  
刘晨晨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究。  
作者贡献分布: 本文由刘晨晨综述, 张振玉审校。  
通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科。  
zhangzhenyu808@126.com  
电话: 025-52271261  
收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2015-01-28  
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

### Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China  
Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zhangzhenyu808@126.com  
Received: 2014-11-14 Revised: 2015-01-28  
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

### Abstract

Clopidogrel, a second generation thienopyridine antiplatelet agent, is increasingly prescribed for patients with recent stroke, myocardial infarction, acute coronary syndrome, or those undergoing percutaneous coronary intervention. Current consensus recommends co-administration of proton pump inhibitors (PPIs) during clopidogrel therapy to reduce the risk of gastrointestinal complications.

However, studies have demonstrated a significant reduction in platelet inhibition when PPIs therapy is administered to subjects on clopidogrel, which thus increases the risk of adverse cardiovascular events. There have been recent concerns about the safety of PPIs though the postulated link between PPI use and adverse cardiovascular events has not been well established since evidence from randomized controlled trials does not support such an association. Here, we review the impact of PPIs on clinical outcomes in patients on clopidogrel and the possible mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitor; Clopidogrel; Drug interaction; Clinical outcomes

Liu CC, Zhang ZY. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1447-1453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1447.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1447>

### 摘要

氯吡格雷是新型的噻吩吡啶类抗血小板药物, 常用于中风、心肌梗死、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的患者, 临床上常推荐患者使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)防治氯吡格雷引起的消化系损伤。然而, 有研究显示联用PPI可能降低氯吡格雷的抗血小板功能, 进而增加了患者心血

■背景资料  
临床上, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)广泛应用于防治氯吡格雷等抗血小板药物引起的消化系损伤, 然而, 诸多研究显示PPI会降低氯吡格雷的抗血小板疗效进而导致心血管不良事件增加。PPI和氯吡格雷联用对患者临床结局的不良影响引起了临床医师的共同关注。

■同行评议者  
袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所; 汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

# 研究前沿

关于PPI和氯吡格雷联用对患者的临床结局的影响, 各研究之间分歧很大; PPI影响氯吡格雷抗血小板疗效是PPI的类效应还是只限于几种PPI尚不明确, PPI和氯吡格雷相互作用的确切机制及相应的临床应对策略有待进一步的探讨。

管不良事件。目前这一现象由于没有得到高质量随机对照试验研究的证实而存在很大争议, 但联用PPI对心血管系统的潜在危害引起了临床医师的共同关注。本文就PPI对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 质子泵抑制剂; 氯吡格雷; 药物相互作用; 临床结局

核心提示: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能通过细胞色素P450酶(cytochrome P450)、小肠P-蛋白、对氧磷酶1(paraoxonase-1)途径而降低氯吡格雷的抗血小板疗效, 进而导致患者心血管不良事件的风险增加; 不同PPI对氯吡格雷疗效影响的程度不同, 并且PPI本身可能存在一定心血管危害; 其潜在机制有待进一步阐明。

刘晨晨, 张振玉. 质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1447-1453  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1447.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1447>

## 0 引言

氯吡格雷是第二代噻吩吡啶类抗血小板药物, 常用于中风、心肌梗死、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的患者<sup>[1]</sup>。氯吡格雷与阿司匹林联用, 即双联抗血小板疗法, 是ACS和PCI术后患者的标准治疗方案, 氯吡格雷可以增加患者消化系出血的风险<sup>[2]</sup>; 临床上常推荐此类患者联用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)降低消化系并发症风险, 尤其是有消化系出血高风险的患者<sup>[3]</sup>。然而, 最近的研究显示这种策略可能会引起患者严重的心血管并发症, 如心肌梗死、不稳定心绞痛、再次介入手术等。关于PPI和氯吡格雷的相互作用, 及由此而导致氯吡格雷抗血小板功能降低、减弱预防心血管疾病效果的现象引发了临床医师的共同关注。本文就PPI对氯吡格雷疗法的临床结局的影响及机制的研究进展作一综述。

## 1 氯吡格雷的活化

氯吡格雷可以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, 通过不可逆地抑制血小板功能而降低患者的血栓风险。氯吡格雷是一种前体药, 本身不具有活性, 需要在肝脏转化为其活性形式才能发挥抗血小板作用<sup>[4]</sup>。目前认为氯吡格雷通过以下途径活化。

**1.1 细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP)途径** 氯吡格雷在活化的过程中需要多种CYP的参与; CYP2C19和CYP1A2参与活化的第一步氧化反应, CYP3A4、CYP2B6和CYP2C19参与第二步的氧化反应。其中CYP2C19参与了两步反应, 显得尤其重要<sup>[5]</sup>。携带CYP2C19等位基因缺失的患者氯吡格雷的活性水平较低, PPI和氯吡格雷联用时心血管不良事件发生率增加<sup>[6]</sup>。竞争性抑制CYPs可以降低氯吡格雷的抗血小板活性, 可能也是氯吡格雷抵抗的部分机制<sup>[7]</sup>。

**1.2 对氧磷酶1(paraoxonase-1, PON1)途径** 近来, 研究者提出了一条新的可能与氯吡格雷活化有关的途径, 即PON1途径; 研究<sup>[8]</sup>发现PON1参与了氯吡格雷通过细胞色素酶活化后的水解反应。PON1在肝脏中参与脂酶的合成, 与血液中高密度脂蛋白合成有关。临床研究<sup>[9]</sup>发现心血管疾病患者PON1 QQ192纯合子个体中支架血栓率较高, 同时实验室检查结果显示, 这些患者血液中PON1活性和氯吡格雷活性较低, 血小板抑制效果也较差。然而, Sibbing等<sup>[10]</sup>的纳入了1524例PCI患者的研究发现PON1 Q192基因型与血小板对氯吡格雷的反应性及支架再血栓风险没有关系。随后在不同临床中心进行的相关研究<sup>[11-13]</sup>也没能证实PON1和氯吡格雷疗效的相关性。研究<sup>[14]</sup>显示, PON1主要在对氯吡格雷敏感的人群中显示了与氯吡格雷活化相关的作用。目前PPI对PON1对这条代谢途径是否有影响尚不明确。但是心血管疾病患者中PON1活性明显不同, 因此目前尚不能排除PON1途径也是氯吡格雷和PPI相互作用的可能机制之一。关于PON1途径在氯吡格雷代谢过程中作用仍需要更多的设计良好的基础和临床实验来证实。

## 2 PPI的潜在危害

PPI在全球有很大的使用量, 尤其是在慢性消化系统疾病患者中。研究提示长期使用PPI会导致维生素B<sub>12</sub>、铁、镁等元素的缺乏<sup>[15]</sup>, 特别

是在老年患者中;同时会增加艰难梭状芽孢杆菌感染和代谢性骨病的发生<sup>[16]</sup>. PPI主要通过CYP2C19代谢,理论上联用PPI可以通过竞争性结合CYP2C19代谢酶位点而影响氯吡格雷的代谢,降低氯吡格雷的抗血小板疗效,从而增加患者心血管不良事件发生率<sup>[17]</sup>.最近的研究<sup>[18,19]</sup>结果提示,单用PPI本身可能造成心血管危害,服用PPI的人群中心血管疾病发病率增高的现象.研究<sup>[20]</sup>显示,联用PPI比单用阿司匹林时的心血管疾病风险明显增高.丹麦的一项研究<sup>[21]</sup>结果显示:单用PPI可以明显增加人群中心肌梗死的发生率;与单用氯吡格雷相比,联用PPI可以增加心肌梗死的风险. PPI造成心血管危害的机制可能是PPI通过多种途径影响了血小板功能,这些途径可能与氯吡格雷代谢有关,也可能完全无关,确切机制目前尚不明确.

### 3 PPI和氯吡格雷相互作用的机制

**3.1 CYPs途径** 氯吡格雷在肝脏通过细胞色素酶P450的多种同工酶转变成其活性形式,而PPI也主要通过此位点代谢,目前认为二者的相互作用主要是通过共同代谢位点CYP而产生的.因此,可以竞争性抑制CYP2C19和CYP3A4的PPI可影响氯吡格雷的活化<sup>[22]</sup>.这种相互作用的强度取决于PPI对CYP2C19的抑制程度.研究<sup>[23]</sup>显示,奥美拉唑和兰索拉唑对CYP2C19有强的抑制效果,而泮托拉唑对CYP3A4和CYP2C19有较强的抑制效果. Ogilvie等<sup>[24]</sup>通过研究体外肝细胞和重组CYP2C19的相互作用,发现奥美拉唑和埃索美拉唑是代谢途径依赖的不可逆性抑制剂,而兰索拉唑和泮托拉唑则不是依赖代谢途径的抑制剂.研究<sup>[25]</sup>显示:汉族人群中CYP2C19等位基因缺失与其氯吡格雷抵抗有关,而*ABCB1*和*PON1*的基因型不影响氯吡格雷的抗血小板疗效.

**3.2 小肠P-糖蛋白(P-glycoprotein)途径** PPI可能通过包括吸收和代谢在内的多种途径对氯吡格雷药效产生影响.小肠的P-糖蛋白是ATP依赖的药物流出泵,可以调节氯吡格雷在小肠的吸收,并且可以被同时服用的其他药物影响<sup>[26,27]</sup>.然而,有研究<sup>[28,29]</sup>发现一些PPI是P-糖蛋白流出泵的底物和抑制剂,联用PPI理论上可增加氯吡格雷的吸收和药效而不是产生

抑制效果. P-糖蛋白的遗传多样性可能导致个体对氯吡格雷的反应性不同;最近,编码P-糖蛋白的*ABCB1*基因的多态性引起了关注,3435C>T与不同个体小肠中药物泵的转运效率有关<sup>[27]</sup>,导致不同个体中药物的吸收效率不同;一项Meta分析<sup>[30]</sup>结果显示:*ABCB1*基因多态性与服用氯吡格雷患者的心血管不良事件如再次梗死、支架血栓和再出血方面没有相关性,但3435C>T与患者短期内的再梗死事件可能相关.

### 4 PPI影响氯吡格雷疗效的研究

临床上使用PPI来预防抗血小板药物引起的消化系损伤,但研究显示,联用PPI会增加此类患者的血栓风险.大样本的随机对照研究<sup>[31]</sup>显示,双联抗血小板药物是消化系出血的独立危险因素(HR = 3.18, 95%CI: 1.91-5.29),并可以增加消化系出血患者的死亡率(HR = 2.54, 95%CI: 1.66-3.89).一项Meta分析显示, PPI能显著降低双联抗血小板疗法患者中消化系并发症如出血和溃疡的发生率(合并OR = 0.38, 95%CI: 0.21-0.68)<sup>[32]</sup>.一项在健康志愿者中进行的研究显示:奥美拉唑可以降低氯吡格雷40%的活性成分,而泮托拉唑可以降低氯吡格雷14%的活性成分;氯吡格雷和奥美拉唑有明显的药物相互作用,而与泮托拉唑的相互作用甚微<sup>[33]</sup>.不同PPI的生物利用度及对CYP2C19的亲和力不同,因此对氯吡格雷的抑制程度也不同<sup>[34]</sup>.药物有一定的有效浓度区间,一些药物对于浓度的改变有良好的耐受性,药理学上的相互作用不一定对临床预后产生影响.一项Meta分析结果提示:联用PPI引起心血管风险增加可能是PPI的类效应<sup>[18,35]</sup>,但也有研究认为不同PPI引起心血管事件风险增加的程度有差别,其中泮托拉唑可能不会增加患者的心血管不良事件风险.然而,有研究<sup>[19,36,37]</sup>认为联用泮托拉唑也会增加患者心血管事件.尽管雷贝拉唑不影响CYP2C19的活性<sup>[38]</sup>,但也有研究<sup>[39]</sup>报道了雷贝拉唑增加心血管疾病不良事件发生率的现象.美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)将奥美拉唑和埃索美拉唑列为高风险药物,但有研究显示二者与氯吡格雷没有明显的相互作用.然而,随后的研究<sup>[6,8]</sup>表明,证实奥美拉唑和氯吡格雷有明显相互作用的研究中可能纳入了相对较高比例

### □ 相关报道

2009年, *JAMA*上发表的研究显示PPI和氯吡格雷联用会增加患者再发心梗和再次入院的风险,而同年, *LANCET*发表的研究提示, PPI和氯吡格雷联用并不会增加心血管事件风险. 2010年新英格兰杂志上发表的研究显示,奥美拉唑和氯吡格雷联用并不会增加患者的不良心血管事件的风险. 2011年 *Gastroenterology*发表的研究显示,奥美拉唑和氯吡格雷联用6 mo内不太可能造成心血管危害.



**创新盘点**

本文重点阐述了PPI影响氯吡格雷临床疗效的相关基础和临床研究, 以及二者相互作用可能机制的研究进展; 并总结了相关指南对临床诊治的意见, 简要探讨了本领域亟待解决的问题和争论的焦点。

的CYP2C19等位基因缺失的患者, 而这类人群本身就有产生药物间相互作用的倾向。

回顾性的研究<sup>[37,39]</sup>提示氯吡格雷联用PPI会明显增加患者心血管不良事件, 但一些随机对照试验结果与之相左。氯吡格雷和消化道最优方案试验(COGENT), 虽然由于经济原因而提前停止, 但仍能提供一些确切的证据。此试验共纳入了3761例服用双联抗血小板药物的患者, 并将其随机分配到氯吡格雷组和联用奥美拉唑组, 目的是探讨奥美拉唑对消化系不良事件的防治效果。随访106 d后, 发现两组的心血管不良事件发生率差异无统计学意义(HR = 0.99, 95%CI: 0.68-1.44)<sup>[40]</sup>。Hsu等<sup>[41]</sup>的一项持续了6 mo研究中纳入了165例有溃疡病史并且在服用氯吡格雷单药治疗的患者, 将其随机分配到奥美拉唑组和安慰剂组, 目的是研究奥美拉唑预防溃疡病患者中溃疡复发的效果; 结果显示奥美拉唑组中83例复发4例, 对照组中82例复发3例, 两组差别无统计学意义; Hsu等<sup>[41]</sup>认为服用氯吡格雷的患者联用奥美拉唑或埃索美拉唑6 mo以内不太可能引起心血管危害。但是在ACS的急性期服用氯吡格雷期间使用奥美拉唑是否会产生潜在的危害, 目前并不确定。

2009年, 美国FDA发出警告: 鉴于二者有共同的代谢途径, 氯吡格雷和PPI之间存在潜在的药物相互作用。随后有人建议对服用氯吡格雷的患者预防消化系出血风险应优先选用H<sub>2</sub>受体拮抗剂(H<sub>2</sub>-receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA)。一项纳入了311例ACS患者的研究显示, 奥美拉唑在预防消化系损伤方面明显优于法莫替丁, 但是在抑制血小板功能和预防心血管不良事件方面二者差异无统计学意义<sup>[42]</sup>。尽管H<sub>2</sub>RA可以降低服用阿司匹林患者的消化系损伤<sup>[43]</sup>, 但是对于双联抗血小板药物的患者消化系损伤的保护效果远远不够。因此, 用H<sub>2</sub>RA替代PPI是否是能提高获益而降低风险, 目前尚不明确。

**5 权威指南意见**

2012年美国多个心脏疾病相关的协会更新了不稳定心绞痛患者和非ST段抬高心肌梗死患者的治疗指南, 指出对于一些消化系统并发症低风险患者, 推荐泮托拉唑和H<sub>2</sub>RA; 但必要的临床条件下应该使用PPI, 同时也强调了联用

PPI的潜在风险<sup>[44,45]</sup>。2012年中国共识意见中指出, 在抗血小板药物治疗的同时如需联合PPI, 应尽量避免使用奥美拉唑或埃索美拉唑。双联抗血小板治疗时, 如需合用PPI, 建议连续使用不超过6 mo, 此后可换用H<sub>2</sub>RA或间断使用PPI<sup>[46]</sup>。

**6 结论**

目前, 对于有上消化道出血风险的患者, 推荐联用PPI, 但尚不能证明哪一种PPI是最优的选择; 当抗血小板药物疗法患者合并上消化道并发症的危险因素时, 应预防性地应用最低有效剂量PPI; 对于没有消化系并发症风险的患者, 并不推荐PPI作为预防用药。关于PPI和氯吡格雷联用的利弊, 各研究结论之间分歧仍然较大, PPI对氯吡格雷的药理学影响是否是通过CYP450、小肠P-蛋白途径、PON1途径, 目前仍没有一致的看法。氯吡格雷和PPI的相互作用是PPI的类效应还是局限于几种PPI, 目前尚不清楚。二者有没有明确的相互作用, 这种相互作用与临床预后有多大的相关性<sup>[47]</sup>, 也一直是争论的焦点。PPI与氯吡格雷联用对心血管事件的不良影响可能已被夸大, 而且明显缺乏高质量的证据<sup>[48]</sup>; 联用PPI对消化系和患者总体预后的益处相对被忽视<sup>[21,44]</sup>。目前的研究结果是否足以说明氯吡格雷不应联用PPI, 或只选用相对安全的泮托拉唑和雷贝拉唑或其他种类的消化系保护剂等。总之, 关于PPI和氯吡格雷之间的相互作用及其对患者临床结局的影响有待进一步的研究来证实。

**7 参考文献**

- 1 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni 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 [PMID: 11519503 DOI: 10.1056/NEJMoa010746]
- 2 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: 1849-1854
- 3 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. 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 and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology

- Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-2066 [PMID: 21126648 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.010]
- 4 Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92-99 [PMID: 19812348 DOI: 10.1124/dmd.109.029132]
  - 5 Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 463-465 [PMID: 20440227 DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283385420]
  - 6 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376: 1312-1319 [PMID: 20801494 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1]
  - 7 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 [PMID: 19106083 DOI: 10.1056/NEJMoa0808227]
  - 8 Simon T, Steg PG, Becquemont L, Verstuyft C, Kotti S, Schiele F, Ferrari E, Drouet E, Grollier G, Danchin N. Effect of paraoxonase-1 polymorphism on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel after an acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 561-567 [PMID: 21918510 DOI: 10.1038/clpt.2011.193]
  - 9 Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, Waldmann C, Schmalz HG, ten Berg JM, Taubert D. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011; 17: 110-116 [PMID: 21170047 DOI: 10.1038/nm.2281]
  - 10 Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, Mayer K, Bernlochner I, Schömig A, Kastrati A. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2011; 32: 1605-1613 [PMID: 21527445 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr155]
  - 11 Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Zolk O, Valina CM, Stratz C, Neumann FJ. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 429-436 [PMID: 21685174 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960112]
  - 12 Lewis JP, Fisch AS, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, Shen H, Tanner K, Horenstein RB, Pakzy R, Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA, Shuldiner AR. Paraoxonase 1 (PON1) gene variants are not associated with clopidogrel response. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 568-574 [PMID: 21881565 DOI: 10.1038/clpt.2011.194]
  - 13 Hulot JS, Collet JP, Cayla G, Silvain J, Allanica F, Bellemain-Appaix A, Scott SA, Montalescot G. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 422-428 [PMID: 21972404 DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.963025]
  - 14 Tselepis AD, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2371-2378 [PMID: 22008470 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04541.x]
  - 15 Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48: 768-776 [PMID: 21185417 DOI: 10.1016/j.bone.2010.12.015]
  - 16 Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 931-950 [PMID: 21365243 DOI: 10.1007/s10620-010-1560-3]
  - 17 Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 615-620 [PMID: 23010681 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328358d5b9]
  - 18 Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, Madsen JK, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-386 [PMID: 20855802 DOI: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00005]
  - 19 Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]
  - 20 Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, Lindhardsen J, Madsen JK, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690 [PMID: 21562004 DOI: 10.1136/bmj.d2690]
  - 21 Valkhoff VE, 't Jong GW, Van Soest EM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 77-88 [PMID: 21083580 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04485.x]
  - 22 Mistry SD, Trivedi HR, Parmar DM, Dalvi PS, Jiyo C. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. *Indian J Pharmacol* 2011; 43: 183-186 [PMID: 21572655 DOI: 10.4103/0253-7613.77360]
  - 23 Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab*

#### 应用要点

本文系统介绍了PPI对氯吡格雷抗血小板疗效的影响及其潜在的机制,并总结了权威指南对相关临床问题的诊治建议,对了解PPI和氯吡格雷相互作用及机制有一定的参考价值,对临床合理用药有一定的指导意义。

## ■名词解释

前体药: 指药物在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化后变成有活性药物而发挥药效的化合物;  
PPI类效应: 指降低氯吡格雷抗血小板效果的现象是PPI类药物的共有表现, 而不是只局限于几种PPI如奥美拉唑等。

- Dispos 2004; 32: 821-827 [PMID: 15258107 DOI: 10.1124/dmd.32.8.821]
- 24 Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, Toren P, Parkinson A. The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2020-2033 [PMID: 21795468 DOI: 10.1124/dmd.111.041293]
  - 25 Luo M, Li J, Xu X, Sun X, Sheng W. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: a meta-analysis. *Thromb Res* 2012; 129: 754-759 [PMID: 22209339 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.003]
  - 26 Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and proton pump inhibitors: influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 365-380 [PMID: 21511216 DOI: 10.1016/j.jcin.2010.12.009]
  - 27 Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schömig A, Schömig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486-501 [PMID: 17112805 DOI: 10.1111/jcpt.12236]
  - 28 Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001; 364: 551-557 [PMID: 11770010 DOI: 10.1007/s00210-001-0489-7]
  - 29 Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29: 769-784 [PMID: 16944963]
  - 30 Zhang L, Chen Y, Jin Y, Qu F, Li J, Ma C, Yang J, Xu B, Wang H, Li X, Li Y, Zhang Y, Lu C, Yin T. Genetic determinants of high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel treated Chinese patients. *Thromb Res* 2013; 132: 81-87 [PMID: 23726091 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.05.006]
  - 31 Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP, Velazquez EJ, Califf RM, Scheiman JM, Solomon SD. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2226-2232 [PMID: 19556260 DOI: 10.1093/eurheartj/ehp256]
  - 32 Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011; 34: 47-57 [PMID: 21047145 DOI: 10.2165/11584750-000000000-00000]
  - 33 Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, Perrin L, LaCreta FP, Hurbin F, Dubar M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 65-74 [PMID: 20844485 DOI: 10.1038/clpt.2010.219]
  - 34 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106 DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0]
  - 35 Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624-2641 [PMID: 20831618 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04049.x]
  - 36 Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, Ramsey S. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010; 170: 704-710 [PMID: 20421557 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.34]
  - 37 van Boxel OS, van Oijen MG, Hagens MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2430-2436; quiz 2437 [PMID: 20736935 DOI: 10.1038/ajg.2010.334]
  - 38 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 [PMID: 19258584 DOI: 10.1001/jama.2009.261]
  - 39 Kodaira C, Uchida S, Yamade M, Nishino M, Ikuma M, Namiki N, Sugimoto M, Watanabe H, Hishida A, Furuta T. Influence of different proton pump inhibitors on activity of cytochrome P450 assessed by [(13)C]-aminopyrine breath test. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 432-439 [PMID: 21415279 DOI: 10.1177/0091270010397728]
  - 40 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917 [PMID: 20925534 DOI: 10.1056/NEJMoa1007964]
  - 41 Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 791-798 [PMID: 21144850 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.056]
  - 42 Ng FH, Tunggal P, Chu WM, Lam KF, Li A, Chan K, Lau YK, Kng C, Keung KK, Kwan A, Wong BC. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 389-396 [PMID: 22108447 DOI: 10.1038/ajg.2011.385]
  - 43 Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119-125 [PMID: 19577798 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61246-0]

- 44 Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 645-681 [PMID: 22809746 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013]
- 45 Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Smith SC, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164 [PMID: 23182125 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.004]
- 46 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(2012更新版). *中华内科杂志* 2013; 52: 264-270
- 47 杨肖波, 俞丽芬. 质子泵抑制剂与氯吡格雷相互作用的临床研究及防治策略. *国际消化病杂志* 2010; 30: 293-295
- 48 Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors—where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2161-2171 [PMID: 22611308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2161]

#### □ 同行评价

本文就PPI对服用氯吡格雷患者临床结局的影响及相关机制的研究进行了综述. 对于临床上氯吡格雷和PPI联用有一定的指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

