

质子泵抑制剂对氯吡格雷作用机制及临床研究进展

张勇, 余长永, 邹建军, 燕翔, 贺春晖, 马海涛, 倪斌, 陈绍良

张勇, 余长永, 邹建军, 南京医科大学附属南京第一医院临床药理实验室 江苏省南京市 210006

张勇, 余长永, 马海涛, 倪斌, 苏州大学附属第一医院心胸外科 江苏省苏州市 215006

燕翔, 贺春晖, 南京医科大学药学院 江苏省南京市 210029

陈绍良, 南京医科大学附属南京第一医院心内科 江苏省南京市 210006

国家自然科学基金资助项目, No. 30901830

作者贡献分布: 本论文由邹建军立题; 论文撰写由张勇完成; 文献检索与资料分析由张勇、余长永及贺春晖完成; 部分文献由燕翔检索提供; 审校由邹建军、马海涛、倪斌及陈绍良完成。

通讯作者: 邹建军, 主管药师, 210006, 江苏省南京市, 南京医科大学附属南京第一医院临床药理实验室。

zoujianjun100@126.com

收稿日期: 2009-11-02 修回日期: 2009-11-20

接受日期: 2009-11-30 在线出版日期: 2010-01-08

Advances in clinical research on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel

Yong Zhang, Chang-Yong Yu, Jian-Jun Zou, Xiang Yan, Chun-Hui He, Hai-Tao Ma, Bin Ni, Shao-Liang Chen

Yong Zhang, Chang-Yong Yu, Jian-Jun Zou, Department of Clinical Pharmacology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Yong Zhang, Chang-Yong Yu, Hai-Tao Ma, Bin Ni, Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Xiang Yan, Chun-Hui He, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Shao-Liang Chen, Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30901830

Correspondence to: Jian-Jun Zou, Department of Clinical Pharmacology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zoujianjun100@126.com

Received: 2009-11-02 Revised: 2009-11-20

Accepted: 2009-11-30 Published online: 2010-01-08

Abstract

As a new antiplatelet drug, clopidogrel is the cornerstone of drug treatment for coronary artery disease. However, clinical use of clopidogrel frequently leads to gastrointestinal injury or increases the risk of gastrointestinal bleeding. To prevent clopidogrel-associated

gastrointestinal injury, concomitant proton pump inhibitors (PPIs) have been used widely in clinical practice. However, recent studies show that treatment with clopidogrel plus PPIs can increase the incidence of adverse cardiovascular events. Despite being controversial, this finding has attracted wide attention from clinicians. This article will review the recent advances in clinical research on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel.

Key Words: Proton pump inhibitor; Clopidogrel; Action mechanism

Zhang Y, Yu CY, Zou JJ, Yan X, He CH, Ma HT, Ni B, Chen SL. Advances in clinical research on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(1): 75-80

摘要

氯吡格雷作为一种新型抗血小板药物, 已成为冠心病抗血小板药物治疗的基石, 但临床应用氯吡格雷常引起胃肠道不适或增加消化系出血风险。为了预防氯吡格雷引起的胃肠道损害事件, 临床广泛合用质子泵抑制剂。但近来许多研究发现, PPIs合用氯吡格雷会增加患者心血管不良事件的风险, 这引起了临床医师的普遍关注。但目前对这一现象尚无定论, 本文就氯吡格雷与PPIs相互作用的机制和临床研究进展作一综述。

关键词: 质子泵抑制剂; 氯吡格雷; 作用机制

张勇, 余长永, 邹建军, 燕翔, 贺春晖, 马海涛, 倪斌, 陈绍良. 质子泵抑制剂对氯吡格雷作用机制及临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(1): 75-80

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/75.asp>

0 引言

冠心病(coronary artery disease, CAD)已经成为严重危害我国人民健康的一种常见多发病, 而氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗是预防CAD患者血栓事件发生的金标准^[1], 但临床应用氯吡格雷常引起胃灼热等消化系不适症状

背景资料

目前, PPI与氯吡格雷的相互作用是否增加心血管不良事件的风险, 引起了临床医生的极大关注, 引发了围绕抗血小板治疗更多的思考和有待澄清的问题。

同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

研发前沿

合用PPI是否降低氯吡格雷抗血小板活性,增加CAD患者血栓性事件的风险已引起世界性争议。PCI术后患者宜尽量减少不同药物合用,并密切注意药物相互作用,更多地通过循证研究论证临床常用的联合用药的安全性。

或增加消化系出血风险^[2,3],加用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)似乎已成为临床常规^[4]。但2008-10美国心脏学会(AHA)、美国心脏病学基金会(ACCF)、美国胃肠病学会(ACG)联合发表共识,不推荐氯吡格雷联用PPIs用于降低复发性溃疡出血风险,认为其效果逊于阿司匹林合用PPIs^[5,6]。2009-01和2009-03《加拿大医学会杂志》^[7]和《美国医学会杂志》^[8]相继发表的研究论文也显示:CAD患者在接受氯吡格雷的同时,合用PPIs会增加患者再发心梗和再入院的风险。而2009-09《柳叶刀》(LANCET)发表的1项研究论文^[9]却表明:氯吡格雷合用PPIs并不增加心血管不良事件的风险。目前,氯吡格雷合用PPIs是否增加患者不良心脑血管事件的风险尚存在许多争议。本文就PPIs和氯吡格雷相互作用的机制和临床研究进展作一综述。

1 氯吡格雷的代谢途径

氯吡格雷是一种新型噻吩吡啶类衍生物,本身不具有抗血小板活性,须经过CYP450酶氧化水解成活性代谢产物后选择性、不可逆地与血小板表面二磷酸腺苷(ADP)受体P2Y₁₂结合,抑制纤维蛋白原与血小板糖蛋白GP II b/IIIa受体结合及继发的ADP介导糖蛋白GP II b/IIIa复合物的活化,进而抑制血小板的聚集^[10,11]。CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP3A5, CYP2B6参与氯吡格雷代谢过程,其中CYP2C19是氯吡格雷生物活性转化的主要代谢酶, CYP2C19的活性对氯吡格雷生物活性转化过程起决定性作用^[12,13]。Collet等^[14]研究表明, CYP2C19基因多态性使氯吡格雷及其代谢物的药动学行为和抗血小板活性的个体差异显著。Hulot等^[15]报道CYP2C19基因突变型(CYP2C19*2)弱代谢者体内氯吡格雷反应性显著降低,抗血小板效果下降,提示CYP2C19基因可能与临床心血管不良事件发生有关。Trenk等^[16]研究发现:使用氯吡格雷的经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者中,同功酶CYP2C19功能缺失患者的心肌梗死和死亡风险比同功酶CYP2C19功能正常患者高300%以上。Simon等^[17]纳入2208例服用氯吡格雷抗血小板治疗患者的研究发现: CYP2C19功能缺失患者的心脑血管不良事件发生率显著高于同功酶CYP2C19功能正常患者。

2 PPIs的代谢途径

PPIs在肝脏中氧化代谢是由特异性或选择性

CYP450同工酶催化的,参与PPIs代谢的同工酶主要有CYP2C19和CYP3A4。奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑代谢的主要途径都是通过CYP2C19,次要途径为CYP3A4^[18]。而泮托拉唑具有独特的硫酸化II相代谢旁路,当有其他药物在I相代谢时,他可通过II相旁路代谢,从而不易发生药物代谢酶系的竞争性作用,减少了体内药物间的相互作用^[19]。埃索美拉唑为奥美拉唑的左旋异构体,其抑酸作用更强,体内个体差异较小,疗效较稳定^[20]。由CYP2C19和CYP3A4介导的埃索美拉唑与奥美拉唑代谢比例不同,这两种PPIs与酶相对亲和力可能有差异,故对药物相互作用的影响不同,埃索美拉唑引起药物相互作用更少^[21]。雷贝拉唑其主要经还原消除且无需代谢酶介导,因此受CYP2C19和CYP3A4影响较少,但其代谢产物雷贝拉唑硫酸酯对CYP2C19具有较强的抑制效力^[22]。

PPIs在药动力学和药效学等方面高度依赖CYP450同工酶系进行代谢,并受其基因多态性的影响。CYP2C19的微小突变即可影响PPIs在肝脏中的活性进而影响PPIs药动力学和药效学,所以CYP2C19的基因多态性是影响PPIs临床效果的一个重要因素^[23]。Chaudhry等^[24]关于CYP2C19基因多态性与PPIs疗效的研究表明, CYP2C19强代谢型人群口服PPIs后血药浓度和胃酸pH值明显低于弱代谢型人群,因此弱代谢人群的幽门螺杆菌(*H.pylori*)清除率明显高于强代谢人群。同时研究者还发现PPIs在弱代谢人群中胃食管反流性疾病、反流性食管炎、十二指肠溃疡的疗效明显高于强代谢者,结论提示应充分考虑CYP2C19对PPIs遗传药理作用,为PPIs个体化治疗提供可能。近来1项关于CYP2C19多态性影响的荟萃分析结果进一步显示:奥美拉唑或兰索拉唑三联抗*H.pylori*治疗的患者中,弱代谢者的*H.pylori*清除率明显高于纯合子强代谢者(奥美拉唑组: $OR = 4.28, P < 0.0005$; 兰索拉唑组: $OR = 3.06, P = 0.01$); 杂合子强代谢者*H.pylori*清除率也高于纯合子强代谢者(奥美拉唑组: $OR = 3.22, P < 0.0001$; 兰索拉唑组: $OR = 1.95, P = 0.04$),而埃索美拉唑和雷贝拉唑受CYP2C19基因多态性的影响较小,*H.pylori*清除率没有显著差异^[25]。

3 PPIs与氯吡格雷相互作用

3.1 PPIs与氯吡格雷相互作用机制 氯吡格雷为无活性的前药,须经过CYP2C19和CYP3A4同工酶转化为活性代谢产物^[26],而PPIs也主要通过

CYP2C19在肝脏代谢^[27], 故两者合用时可能会因共同竞争CYP2C19的同一结合位点而发生药物相互作用^[28]. 其程度和结果取决于与CYP450同工酶相对亲和力的大小, 高亲和力化合物将与酶结合并抑制低亲和力化合物的生物转化.

Li等^[20]使用人类肝脏微粒体制备物和重组CYP2C19(rCYP2C19)来研究奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑对CYP2C19抑制的效力强度和特异性. 5种PPIs显示对CYP2C19活性具有竞争性抑制, 其抑制常数(K_i)依次为兰索拉唑 $0.65\text{--}0.83\text{ }\mu\text{mol/L}$, 奥美拉唑 $2\text{--}6\text{ }\mu\text{mol/L}$, 埃索美拉唑约 $8\text{ }\mu\text{mol/L}$, 雷贝拉唑 $17\text{--}21\text{ }\mu\text{mol/L}$, 泮托拉唑 $14\text{--}69\text{ }\mu\text{mol/L}$. 通常认为 K_i 越小, 表示对该同工酶抑制效力越强. Blume等^[19]在PPIs对其他药物的药动学影响机制研究中也发现, PPIs对氯吡格雷的药动学影响研究显示不同PPIs对CYP2C19的抑制强度: 兰索拉唑>奥美拉唑>埃索美拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑. 其中泮托拉唑在代谢过程中有一个转硫基过程, 对CYP2C19抑制作用远低于其他PPIs, 因此对氯吡格雷及其活性代谢产物影响最小. 近来的研究中, Small等^[29]发现兰索拉唑不影响氯吡格雷代谢初期无活性羧酸代谢物的产生, 但发现其能显著降低氯吡格雷抗血小板聚集效力($P = 0.046$), 提示PPIs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. Siller-Matula等^[30]也通过血管扩张刺激蛋白(VASP)磷酸化法和二磷酸腺苷诱导的血小板聚集度测定来研究泮托拉唑和埃索美拉唑对氯吡格雷反应性的影响, 结果显示: 在接受氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗的300例PCI术后CAD患者中, 血小板活性指数和ADP诱导的血小板聚集率在PPIs伴随治疗组或无PPIs伴随治疗组患者中没有差异, 氯吡格雷对血小板P2Y₁₂的抑制效应无显著降低.

3.2 PPIs与氯吡格雷相互作用的临床研究进展

3.2.1 氯吡格雷治疗支持使用PPIs证据: 2007年美国心脏病学会(ACC)、美国心脏学会(AHA)发表指南指出, 既往有消化系出血病史者, 在单独或联用阿司匹林和氯吡格雷时, 可加用质子泵抑制剂以降低再出血风险.

Schreiner等^[31]对纳入4 162名ACS患者的PROVE IT-TIMI22试验研究发现, 在接受抗凝治疗和或有胃肠道病史等高危患者中, PPIs能够降低胃肠道出血风险. CREDO试验^[32]结果提示, 氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗患

者中, 合用PPIs不增加1年不良心血管事件(死亡、心梗、中风)的风险. 在2009欧洲心脏学会(ESC)年会上, 公布的最新研究结果进一步表明经常被用于降低消化系出血风险的PPIs并未影响抗血小板药物氯吡格雷的临床疗效. 这一结果同时发表于《柳叶刀》, 研究的数据来自大型随机临床试验TRITON-TIMI38. 该试验对预行PCI治疗13 608名急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者随机给予普拉格雷($n = 6813$)或氯吡格雷($n = 6795$)治疗, 其中4 529名患者在随机分组时服用PPIs, 经过调整可能的混杂因素后, 在氯吡格雷组(校正后HR为0.94, 95%CI: 0.80-1.11, $P = 0.46$)或普拉格雷组(校正后HR为1.00, 95%CI: 0.84-1.20, $P = 0.97$)均未发现合用PPIs与心血管死亡、非致命性心肌梗死及非致命性卒中之间存在明显关联性^[9].

3.2.2 氯吡格雷治疗不支持使用PPIs证据: 目前多项研究表明, 服用氯吡格雷的ACS患者加用PPIs, 不但会降低抑制血小板聚集的疗效, 而且会增加再入院及血运重建风险.

Gilard等^[33]1项随机研究显示, 支架植入术后患者接受阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗的同时服用奥美拉唑, 氯吡格雷的抗血小板活性显著降低, 再发心梗和再次入院风险增加. 既往研究也显示, PPIs可能会降低氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用^[34]. 近来, Ho等^[8]对8 205例服用氯吡格雷的ACS患者进行了回顾性队列研究, 多因素分析结果显示, 氯吡格雷与PPIs合用后的死亡或再入院风险率与单用氯吡格雷相比增加了25%(校正后OR = 1.25, 95%CI: 1.11-1.41), 血运重建手术(15.5% vs 11.9%, $P < 0.001$)风险显著增加, 且PPIs与不良结局之间无剂量-反应关系, 但与氯吡格雷合用时间有一定的关联性, 提示接受联合治疗时间的延长可增加ACS死亡或再次血运重建风险(校正后HR为1.27, 95%CI: 1.10-1.46). 另外, 研究发现出院后未应用氯吡格雷患者(6 450例)服用PPIs与因ACS死亡或再入院风险增加不相关(校正后OR = 0.98, 95%CI: 0.85-1.13). 提示ACS患者服用氯吡格雷同时使用PPIs, 可能会减弱氯吡格雷抗血小板疗效, 增加心血管不良事件的风险. Juurlink等^[7]对1.3万余例因急性心肌梗死接受氯吡格雷抗血小板治疗的患者, 进行了以人群为基础跨越6年的巢式病例对照研究, 显示急性心梗及不稳定心绞痛患者在接受氯吡格雷同时, 服用PPIs会增加因心梗再次入院的风险(校正后OR = 1.27, 95%CI:

相关报道
2009年初, CAMJ和JAMA相继发表的研究显示, CAD患者在接受氯吡格雷的同时, 合用PPI会增加患者再发心梗和再入院的风险. 而LANCET于2009-09-19发表的1项研究却表明, 氯吡格雷合用PPI并不增加心血管不良事件的风险.

创新盘点

本文重点阐述了PPI与氯吡格雷相互作用的基础研究和临床研究,详细介绍了两者间相互影响的物质基础、遗传机制和临床治疗方面研究及最新进展,并对其研究中存在的问题进行了归纳和总结。

1.03-1.57)。同时对使用不同PPIs进一步分层分析的结果显示,不同PPIs对氯吡格雷的影响不尽相同,一些PPIs(如奥美拉唑、兰索拉唑)的使用可能会显著减弱氯吡格雷活性,增加发生心血管不良事件的风险。但泮托拉唑与心肌梗死、再发入院无必然联系(校正后HR = 1.02, 95%CI: 0.70-1.47)。

4 应对PPIs与氯吡格雷相互作用的建议

4.1 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, AHA联合专家发表共识^[4]对降低抗血小板治疗及应用非甾体类抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)胃肠道风险提出建议: (1)对于心血管疾病高危患者,长期口服抗血小板药物能有效降低缺血事件的风险,但可能增加出血性并发症的风险。对于这些患者应认真评估其获益与风险的平衡情况,并在必要时采取相应的预防或治疗措施; (2)PPIs是预防NSAIDs和阿司匹林相关的胃肠道损害的首选药物,优于米索前列醇、H₂-受体拮抗剂; (3)推荐有消化系溃疡复发风险者采用阿司匹林联合PPIs进行治疗,以减少溃疡复发及消化系出血风险,不建议氯吡格雷替代阿司匹林; (4)推荐下列患者加用PPIs: 急性心梗后服用阿司匹林的患者; 有溃疡并发症病史; 有溃疡病(非出血性)病史; 胃肠道出血患者; 双联抗血小板治疗的患者; 同时应用华法林等抗凝药物的患者; 无上述情况但有下列1项以上危险因素(消化不良或有胃食管反流症状, 年龄超过60岁, 使用皮质激素)的消化系高风险人群; (5)在出血与血栓形成有关的抗血小板治疗风险评估中, 双联抗血小板治疗的高危心血管疾病患者可以进行内镜检查, 心脏科和消化科应该合作以决定何时停止抗血小板治疗; (6)消化系出血患者, 在溃疡治愈8 wk可恢复抗血小板治疗。对于消化系出血高危人群, 建议在内镜下止血同时给予持续静脉输注PPIs治疗, 在3-7 d内没有发生再出血, 可恢复抗血小板治疗, 并密切监测患者溃疡出血复发的可能。

4.2 氯吡格雷等抗血小板药物相关的胃肠道损害防治策略

新近在抗血小板药物暨抑酸药物合理应用研讨会上, 国内心血管内科、消化内科与临床药学专家共同讨论, 初步对抗血小板药物与抑酸药物的使用达成以下共识: 首先, 心血管医生需严格掌握抗血小板治疗适应证, 在选择治疗方式, 如选用抗血小板药物种类和使用

时间时, 需结合心血管危险因素评估和消化系对抗血小板治疗耐受力评估结果, 很好地权衡利弊; 其次, 对于接受抗血小板治疗的患者, 进一步评估其消化系出血发生危险, 对于高危患者, 间断或必要时使用PPIs, 对于非高危患者, 以及高危患者在停用PPIs间期, 可使用黏膜保护剂(如硫糖铝、替普瑞酮、达喜、瑞巴派特)、H₂受体拮抗剂(如法莫替丁); 再次, 对所有接受抗血小板治疗者, 都需进行出血监测, 及早发现出血迹象, 积极处理, 根据需要加用PPIs。

5 结论

目前在临床上, 为了防止双重抗血小板可能引发的消化系出血, 确实存在着滥用PPIs的倾向。大多数研究显示, PPIs与氯吡格雷合用可降低后者的抗血小板作用, 有可能增加支架内血栓风险, 这些回顾性研究对我们联用PPIs与氯吡格雷提出了警告, 因为还有很多药物相互作用尚不清楚, PCI术后患者宜尽量减少不同药物合用, 并密切注意药物相互作用, 更多地通过循证研究论证临床常用的联合用药的安全性。国内外的研究都存在不同程度的缺陷(比如: 回顾性研究、未考虑细胞色素酶多态性; 所纳入人群的生活方式如吸烟、饮酒等资料不详), 还需要更大规模的试验来分析氯吡格雷PPIs联用与心血管不良事件风险的相关性, 系统地评价合用PPIs对CAD患者氯吡格雷药动学、药效学和临床预后的影响, 阐明不同PPIs对氯吡格雷抗血小板效果影响的物质基础和遗传机制, 为临床合理使用氯吡格雷和PPIs提供循证医学证据和实验依据, 以助加大对心血管疾病治疗的早期干预力度, 提高临床治疗水平, 降低病死率和致残率, 降低氯吡格雷不良反应。

6 参考文献

- 1 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189
- 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 McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-638
- 4 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furerberg 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
- 5 Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860-865
- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989-997
- 10 Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409: 202-207
- 11 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
- 12 Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 236-242
- 13 Park BK. Cytochrome P450 enzymes in the heart. *Lancet* 2000; 355: 945-946
- 14 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
- 15 Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-2247
- 16 Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925-1934
- 17 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
- 18 Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9-28
- 19 Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29: 769-784
- 20 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 Dispos* 2004; 32: 821-827
- 21 Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 935-951
- 22 Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Röhs K. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 861-867
- 23 Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishiguchi K, Nishitora Y, Hohda T, Sirasaka D, Tamura T, Tanigawara Y, Kasuga M, Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res* 2001; 18: 721-727
- 24 Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res* 2008; 127: 521-530
- 25 Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z, Zhang G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 532-541
- 26 Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 53-59
- 27 Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 611-616
- 28 Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719
- 29 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

应用要点

本文系统介绍了用PPI对CAD患者氯吡格雷药理学、药效学和临床预后的影响。对于系统了解PPI和氯吡格雷合用的临床应用前景有一定的帮助。

同行评价

本文立意新颖, 研究方法科学, 较全面地分析了PPI临床使用现状, 科学评价了药物间可能的相关作用, 为临床合理用药提供了理论依据.

- prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-484
- 30 Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-148.e5
- 31 Schreiner GC, Laine L, Murphy SA, Cannon CP. Evaluation of proton pump inhibitor use in patients with acute coronary syndromes based on risk factors for gastrointestinal bleed. *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 169-172
- 32 Steven PD, Tracy EM, Danielle MB, Charles LC, Richard JC, Susan SS, Peter BB, Steven RS, Eric JT. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008; 118: 815A
- 33 Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-260
- 34 Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508-2509

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)