



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日
98 年 12 月第 58 期

本期題目：

Clopidogrel 與 PPIs 之交互作用

撰稿：陳明霞藥師；校稿：樓亞洲主任

壹、前言

在過去十年間，病人在經皮冠狀動脈介入性治療，或急性冠狀動脈心臟病症（簡稱冠心症）後，clopidogrel 與 aspirin 併用已成為抗血小板治療的標準療法，並且廣泛地被使用；為了預防病人胃腸道出血，經常會同時加上氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors, PPIs）。但 clopidogrel 的抗血小板作用並不是所有病人都一致的，有研究指出，病人若有 clopidogrel resistance，會增加心血管疾病復發的風險。產生 clopidogrel resistance 的機轉目前仍有爭論，可能的原因包括留存的血小板作用增加、adenosine diphosphate (ADP) 受體的基因多型性（genetic polymorphism）、吸收的差異，或這些因素的總和；也有研究發現 clopidogrel 與其他藥物（如 atorvastatin）併用時，會抑制 CYP450，改變合併藥物的代謝狀態。¹

貳、Clopidogrel 與 PPIs 的作用機轉與代謝途徑

Clopidogrel 為一 thienopyridine 衍生物，選擇性的抑制血小板上 ADP 的 P2Y₁₂ 受體與 ADP 之結合，因此抑制經由 ADP 媒介的 GP II b/III a 複合體的活化作用，進而抑制血小板的凝集。

Clopidogrel 是一種非活性的前驅藥物 (prodrug)，其活性代謝物是經由氧化、水解之後產生之 thiol 衍生物。Clopidogrel 主要是經由 CYP450 isoenzymes 2B6 和 3A4 氧化，少數經由 CYP450 isoenzymes 1A1、1A2 和 2C19 氧化。

PPIs 為 benzimidazole 衍生物，其作用機轉為抑制胃壁細胞內 $H^+/K^+-ATPase$ 的酵素作用（氫離子幫浦），亦即抑制胃酸形成的最後階段，因此而抑制基礎胃酸及因刺激而產生的胃酸分泌。目前使用的 PPIs 共有五種，包括 omeprazole、lansoprazole、rabeprazole、pantoprazole、和 esomeprazole。每個 PPI 都經由 CYP450 代謝，其中 omeprazole 由 CYP2C19 代謝，其餘 4 個 PPI 均由 CYP2C19 與 CYP3A4 代謝。

參、clopidogrel - PPIs 的交互作用

Gilard 等人進行一項雙盲、安慰劑對照研究，以 124 個冠狀動脈置入支架的病人，服用 aspirin (75 mg/day)、clopidogrel (75mg/day)，然後隨機分為兩組，一組加服 omeprazole (20 mg/day)，一組服用安慰劑，經過 7 天後，測第一天與第七天的 clopidogrel 抗血小板作用。經由測量 platelet phosphorylated – VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) 計算出 platelet reactivity index (PRI)。PRI < 50% 的病人表示對 clopidogrel 有良好反應，PRI > 50% 的病人則對 clopidogrel 反應不佳。結果顯示 omeprazole 組在第一天平均 PRI 為 83.9%，安慰劑組為 83.2%；omeprazole 組在第七天為 51.4%，安慰劑組 39.8%。Clopidogrel 是一種前驅藥物，必須代謝成活性代謝物後才有抗血小板凝集作用。Gilard 推測是 PPI 與 clopidogrel 競爭代謝酵素 CYP2C19；omeprazole 明顯降低 clopidogrel 在血小板 P2Y₁₂ 受體上的抑制作用，進而降低 clopidogrel 的作用。¹

2009 年 Siller-Matula 的研究納入 300 個冠心症經皮冠狀動脈介入性治療的病人，所有病人皆服用 clopidogrel (起始劑量 600 mg，以 75 mg/day 為維持劑量) 與 aspirin (100 mg/day)。其中 152 位病人服用 pantoprazole、74 位服用 esomeprazole、74 位未服用 PPI。經過為期 3 個月的治療後，測量病人血液的 PRI 及 ADP 誘發的血小板凝集反應 (aggregometry ADP)。結果顯示，服用 pantoprazole 或 esomeprazole 與未服用 PPI 的病人之 PRI 值相似 (50% 或 54%，49%)，aggregometry ADP 也相似 (47U 或 42U，41U)。本研究認為服用 pantoprazole 或 esomeprazole 與 clopidogrel 之血小板抑制作用的降低無關，而以往發現 omeprazole 會降低 clopidogrel 的作用，作者推測是因為它的立體結構選擇性地被 CYP2C19 代謝，而這現象並不存在於 esomeprazole 或其他 PPI。²

O'Donoghue 分析兩個相關研究，第一個 PRINCIPLE-TIMI 44 trial 是一雙盲隨機交叉試驗，201 位冠心症經皮冠狀動脈介入性治療的病人分為兩組，一組為 prasugrel (60 mg 起始劑量，10 mg/day 維持劑量)，一組為高劑量 clopidogrel (600 mg 起始劑量，150 mg/day 維持劑量)；為期 28 天的治療中，在第 15 天時兩組使用的藥物交換，比較開始後 18-24 小時、第 15 天、第 29 天血小板功能的差異。³ 另一個 TRITON-TIMI 38 trial 是雙盲，第 3 期 (phase III) 的臨床試驗，13,608 位急性冠心症經皮冠狀動脈介入性治療的病人隨機分為兩組，一組為 prasugrel (60 mg 起始劑量，10 mg/day 維持劑量)，一組為 clopidogrel (300 mg 起始劑量，

75 mg/day 維持劑量)；比較兩組病人出現心血管引起之死亡、心肌梗塞與中風的機率。⁴ 兩個研究設計，PPI 的使用與否決定於醫師的自我判斷。在 PRINCIPLE-TIMI 44 trial 中，測定血小板功能當天，若同時有服用 PPI 的病人被分類為使用 PPI 組；TRITON-TIMI 38 study 中，隨機分組時有服用 PPI 者分類為使用 PPI 組。⁵

PRINCIPLE-TIMI 44 trial 的結果是服用 clopidogrel 與 PPI 組的病人，其 2 小時、6 小時與 18-24 小時測的血小板凝集抑制明顯地比未服用 PPI 者低。經過 15 天的治療，服用 PPI 者之平均血小板凝集抑制數值仍然低於未服用 PPI 者。服用 prasugrel 與 PPI 組的病人，其 30 分鐘及 15 天後測的平均血小板凝集抑制作用明顯比未服用 PPI 者低。因為 TRITON-TIMI 38 trial 研究過程中，病人可能隨時開始或停止服用 PPI，因此不同起始時間與不同治療期間的結果，以 Kaplan-Meier 進行分析。經過校正後，無論 clopidogrel 或 prasugrel 組，併服 PPI 長期治療，與增加心血管引起之死亡、心肌梗塞與中風的風險無顯著性相關。在隨機分組後經過 3 天、30 天、3 個月與 6 個月的治療，無論 clopidogrel 或 prasugrel 組，是否合併 PPI 治療、或使用 PPI 時的種類，與心血管引起之死亡、心肌梗塞、中風之風險並無相關。另外針對不曾停止服用 PPI 的病人分析，無論 clopidogrel 或 prasugrel 組，併服 PPI 與增加心血管引起之死亡、心肌梗塞、中風之風險並無明顯關係。綜合以上結果，作者認為急性冠心症經皮冠狀動脈介入性治療後，以 clopidogrel 或 prasugrel 治療，再合併服用 PPI 與不良臨床反應增加之風險並無相關性。但無論是 clopidogrel 或 prasugrel 組服用起始劑量或服用維持劑量，在與 PPI 併用後，其抗血小板作用均有降低之現象。

肆、結語

因為陸續的研究報告 PPIs (尤其是 omeprazole) 會減弱 clopidogrel 之抗血小板作用。^{1,6,7} 也有三個大規模人口的研究 (population-based study) 發現，以 clopidogrel 治療的病人，PPI 合併使用與不良反應的增加有關。^{8,9,10} 因此歐洲的 European Medicines Agency (EMA)、美國的 FDA (Food and Drug Administration)、與我國的行政院衛生署均提出聲明或警訊，臨床醫療人員必須留意關於 PPIs 與 clopidogrel 之間潛在的交互作用，使用 PPIs 時須審慎評估。就在臨床醫師們紛紛避用 PPIs，或捨 omeprazole 而改以 esomeprazole 時，新近又有研究認為服用 clopidogrel 的病人並不需要避開與 PPIs 併服。真相究竟如何？這個 clopidogrel 與 PPIs 間交互作用引起的衝擊，也許需要更多的實證研究，才能有一個大家公認的結果。

伍、參考文獻

1. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. 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.
2. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-e5.
3. SD Wiviott, D Trenk and AL Frelinger *et al.*, Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial, *Circulation* **116** (2007), pp. 2923–2932
4. SD Wiviott, E Braunwald and CH McCabe *et al.*, Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med* **357** (2007), pp. 2001–2015.
5. O'Donoghue ML, 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. *The Lancet* 2009; 374: 989-997.
6. Gilard M, Arnaud B, Gal GL, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508-2509.
7. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719.
8. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-718.
9. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944.
10. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Presented at the SCAI 32nd Annual Scientific Sessions. Las Vegas, NV. May 6, 2009.