



藥訊

Ten-Chan Medical group

健康、真愛、天成心

出版單位：藥劑科
聯絡電話：
4629292-22525

期別 No.10212

Proton pump inhibitors(PPIs)與 Clopidogrel

之臨床交互作用考量

一、前言

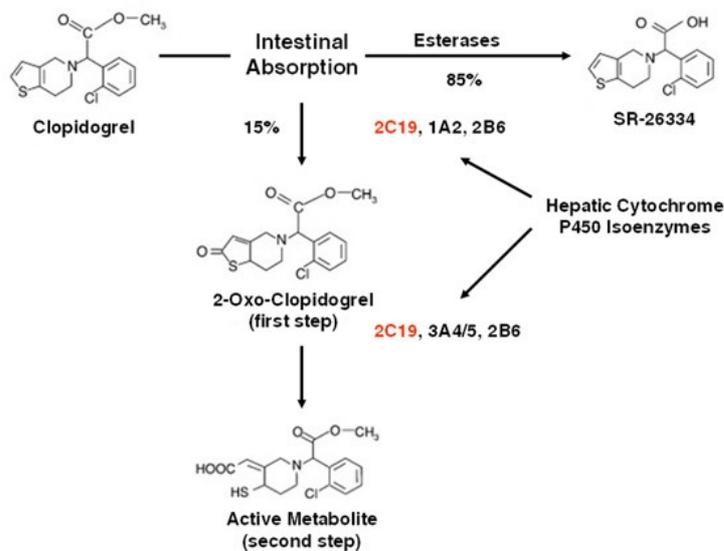
抗血小板藥物之使用在預防心血管疾病上已廣為人知，其中又以 ADP receptor antagonists 為主流，以預防血栓形成為主，扮演預防心血管疾病重要的角色，然而抗血小板藥品卻會增加腸胃道出血的機會，病人在接受抗血小板藥物治療時，大多會給予 Proton pump inhibitors，來預防抗血小板藥物所引起之腸胃道出血，嚴重的腸胃道出血，可能導致病人延長住院時間、甚至死亡，而迫使抗血小板藥品之治療中斷或失敗，但抗血小板藥物與 Proton pump inhibitors 卻有臨床上之重要交互作用，近年來各研究單位對於抗血小板藥物與 Proton pump inhibitors 之交互作用間卻有著許多不同之看法及爭議。

二、 Clopidogrel 對心血管疾病之作用與機轉

Clopidogrel 為一種具有專一性的血小板凝集抑制劑，Clopidogrel 透過選擇性抑制血小板 ADP 受體與 ADP 結合，如此便會抑制藉由 ADP 媒介的 glycoprotein GPIIb/IIIa 複合體的活化作用，進而抑制血小板釋放 PAF 及 5HT，阻止 ADP 誘導血小板與血纖維蛋白結合，而達到抑制血小板之凝集效果。

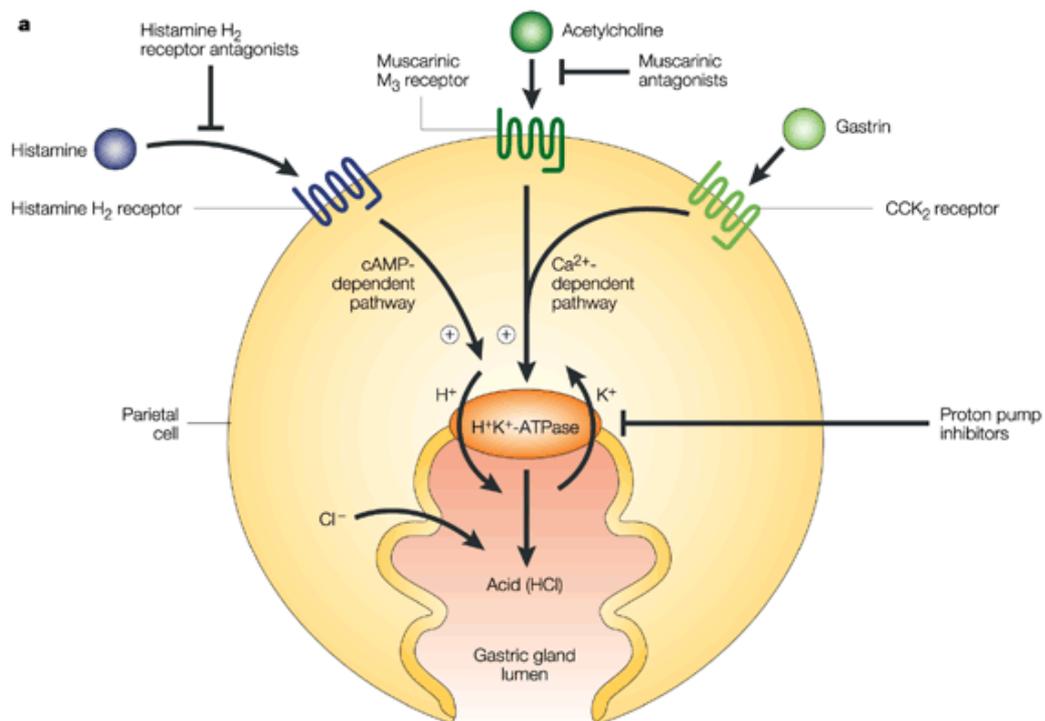
Clopidogrel 口服後經腸胃道上之主動吸收後，約 85% 代謝為不活化物，僅約 15% 可經由肝臟的細胞酵素 Cytochrome P450 (CYP2C19, CYP3A, CYP2B6, 和 CYP1A2) 轉化為活性代謝物 (2-oxo-clopidogrel)，此活性代謝物不可逆的抑制 ADP receptor，達到血小板抑制作用。

Clopidogrel is Metabolized in a Two-Step Process



三、 Proton pump inhibitors 之藥理機轉作用：

Proton pump inhibitors 本身為弱鹼性的前驅藥物，在 pH<4 的胃酸環境之下會轉換成活性化合物，Proton pump inhibitors 在酸性環境之下，以共價鍵不可逆的結合在 H^+,K^+ -ATPase 次單位上，進而達到抑制胃酸分泌之作用，Proton pump inhibitors 之半衰期大約為 0.5hr~2hr 左右，皆相當短，但其為不可逆的結合在 H^+,K^+ -ATPase 上，故可以長時間抑制胃酸之分泌。Proton pump inhibitors 經口服到達十二指腸後可快速被吸收，Proton pump inhibitors 主要用來治療與胃酸分泌相關之疾病，包括消化性潰瘍、NSAID_s 引起之潰、Zollinger-Ellison 症候群、GERD、Barrett's esophagus 等疾病。



四、 Clopidogrel 與 Proton Pump inhibitor 之交互作用

與 Clopidogrel 的交互作用，主要取決於 Proton pump inhibitors 對 CYP2C19 的抑制能力及代謝依賴性抑制能力。Clopidogrel 為一種 thienopyridine derivative 類的具有抗血小板聚集作用及抗血栓形成作用的藥物。其作用機轉為：活性代謝物會不可逆性的與 ADP 接受體結合，促進血管舒張劑刺激磷蛋白 (vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP) 的磷酸化，阻斷 ADP (adenosine diphosphate) 誘導的血小板聚集 Clopidogrel 對血栓 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、環氧合酵素(cyclooxygenase, COX)合成及磷脂酶(phospholipase)活性沒有影響，在肝臟須經 cytochrome-P450(CYP3A4/5、CYP2B6、CYP1A2/1、CYP2C19) 代謝為活性代謝物，其中又以 CYP2C19 為 clopidogrel 代謝反應中之活性代謝決定酵素，因此 CYP2C19 的基因多型性，使得血小板的抑制程度以及 clopidogrel 之藥物代謝動力學差異有所顯著，在 clopidogrel 治療者中，對於 CYP2C19 酵素攜帶能力較差者，血漿中 clopidogrel 活性代謝產物的濃度及血小板抑制作用有的顯著降低，且心血管不良事件發生率升高。

Proton pump inhibitors 大部分都是經由 cytochrome-P450 進行代謝，只是 CYP2C19 及 CYP3A4 的代謝比例不同，直接抑制

CYP2C19 及 CYP3A4 能力也不盡相同。抑制 CYP2C19 的能力為 lansoprazole > omeprazole > esomeprazole > rabeprazole > pantoprazole；而抑制 CYP3A4 的能力為 pantoprazole > omeprazole > esomeprazole > rabeprazole > lansoprazole。各 Proton pump inhibitors 經由 CYP2C19 及 CYP3A4 代謝的比例亦不同，其順序為 omeprazole = esomeprazole > pantoprazole > lansoprazole > rabeprazole。Proton pump inhibitors 大部分抑制了 CYP2C19 及 CYP3A4 之代謝，故會使得 clopidogrel 轉為活性代謝物的濃度降低和血小板抑制作用減弱。

Principal cytochrome P450 enzymes involved in hepatic metabolism

PPI	Primary pathway	Secondary pathway	Sulfotransferase
Omeprazole	CYP2C19	CYP3A4	No
Lansoprazole	CYP3A4	CYP2C19	No
Rabeprazole	CYP2C19	CYP3A4	No
Pantoprazole	CYP2C19	CYP3A4	Yes
Esomeprazole	CYP2C19	CYP3A4	No

PPI: proton pump inhibitor.

Adapted from: Gugler R, Jensen JC, Gastroenterology 1985; 89:1235; Diaz D, Fabre I, Daujat M, et al, Gastroenterology 1990; 99:737; Meyer UA, Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8 Suppl 1:S21; Parsons ME, Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8 Suppl 1:S15; Lew EA, Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 Suppl 5:11.

五、 Clopidogrel 與 Proton Pump inhibitor 併用之臨床考量

根據 FDA 所提出之建議 clopidogrel 應避免與其他 CYP2C19 抑制劑併用(包括 Proton pump inhibitors)，在給予任何的處置或藥品前，應考量其潛在的副作用及危險性，雖然 clopidogrel 在急性冠心病及冠狀動脈疾病治療上的好處無庸置疑，但其腸胃道之副作用也有所疑慮，尤其 Proton pump inhibitors 併用 clopidogrel 時，可能降低其 clopidogrel 抗血小板之作用。在考慮 Proton pump

inhibitors 併用 clopidogrel 之風險因子後，可以建議選用除 cimetidine 以外之 H₂-blocker 作為替代之藥物，雖然 H₂-blocker 是否能有有效的預防 clopidogrel 所引起的腸胃道之副作用還有待證實，但至少可以確定 H₂-blocker 在不影響 clopidogrel 的代謝且同時可以減少腸胃道疾病的發生及治療。

六、 參考資料

1. Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel: A Review of the Interaction. *Formosa Journal of Clinical Pharmacy* vol. 20. No. 4 2012. Pp. 345-355
2. Drug Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. *Acta Cardiol Sin* 2010;26:1-6
3. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes With Clopidogrel and Ticagrelor: Insights From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial. *Circulation*. 2012;125:978-986; originally published online January 18, 2012
4. 合併使用抗血小板藥品與氫離子幫浦抑制劑之臨床考量. *內科學誌*, 2011 : 22 : 295-303
5. Clopidogrel 合併氫離子幫浦抑制劑之療效評估. *Medical Journal of South Taiwa* 2011;7:13-18
6. 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. *Circulation*. 2010;122:2619-2633; originally published online November 8, 2010.