

合併使用抗血小板藥品與 氫離子幫浦抑制劑之臨床考量

薛仰哲¹ 李文煌¹ 趙庭興^{1,2} 李柏增¹ 劉嚴文^{1,2} 李貽恆² 蔡良敏²

¹國立成功大學醫學院附設醫院斗六分院 內科部心血管科

²國立成功大學醫學院附設醫院 內科部心血管科

摘要

抗血小板藥品可有效降低心血管疾病之風險，但也增加了腸胃道出血的機會。嚴重的腸胃道出血，可導致病人住院、甚至死亡，而迫使抗血小板藥品之治療中斷。因此，氫離子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor, PPI) 常與抗血小板藥品共同被處方，而PPI確可降低腸胃道之副作用。但是根據藥品動態學上的諸多證據，某些抗血小板藥品，如腺嘌呤核苷二磷酸受體拮抗劑 (ADP receptor antagonists, 又稱 thienopyridines) 和PPI有著密切的交互作用，繼而產生可能降低抗血小板藥品療效，甚至影響臨床預後的疑慮。即使如此，現有的臨床實證仍顯單薄，也不一致。本文回顧近年來之相關研究、證據及專家之共識，對此一議題做深入之探討。建議合併使用此類藥品時，應考量病患之病史及臨床特徵，經評估其益處及風險後，方能給予病患最適當的治療。

關鍵詞：抗血小板藥品 (Anti-platelet agent)
氫離子幫浦抑制劑 (Proton pump inhibitor)
Clopidogrel
腸胃道出血 (Gastrointestinal bleeding)
預後 (Outcome)

前言

抗血小板藥品對心血管疾病次級預防的效益已廣為人知，其中腺嘌呤核苷二磷酸受體拮抗劑 (ADP receptor antagonists)，又稱為 thienopyridines，在血管支架置放後預防血栓形成，扮演重要的角色，然而抗血小板藥品卻會增加消化道出血的機會，正如兩面刃，如何適

當的使用 thienopyridine，在臨床上是一個很重要的課題。

近年來許多臨床研究，探討 thienopyridine 和 proton pump inhibitor (PPI) 合併使用時藥品交互作用的問題，然而結論卻莫衷一是。因此，臨床醫師在照護心血管疾病病人時，面對日趨複雜的心血管及腸胃保護藥品，往往無法給予病患最適當的建議。本文回顧近年相關的研究

進展以及實證醫學的證據，以提供處方相關藥品時之參考準則。

Thienopyridine 對於心血管疾病的影響

一、預防心血管疾病

Thienopyridine 可做為阿司匹靈 (aspirin) 之替代藥品，此外在某些臨床狀況 (如急性冠心症或置放冠狀動脈支架) 必須合併阿司匹靈使用，以降低心血管疾病的風險。Thienopyridine 包括 ticlopidine、clopidogrel、prasugrel 等，其中 clopidogrel 是目前臨床上最常被處方的 thienopyridine 代表藥品，具有最多的臨床實證。

在近期發生心肌梗塞、缺血性中風、及週邊血管疾病的病人，單獨使用 clopidogrel 每天 75 mg 與阿司匹靈每天 325 mg 相較，可有效降低重大心血管事件 (5.3% 比 5.8%, $P=0.043$)，且有較少的腸胃道出血 (2.0% 比 2.7%)¹。在考量其經濟效益後，clopidogrel 可作為心血管疾病患者不適合使用阿司匹靈時可處方之替代藥品²⁻⁴。

在非 ST 段上升的急性冠心症病人，合併阿司匹靈及 clopidogrel 與單獨使用阿司匹靈相比，一年之心因性死亡、心肌梗塞、及中風的風險，可從 11.4% 降低到 9.3%⁵。在 ST 段上升之急性心肌梗塞而使用血栓溶解劑的病人，除阿司匹靈外再加上 clopidogrel，可以有效降低 30 天重大心血管事件率 (從 10.9% 降低至 9.1%)^{6,7}。

在冠狀動脈介入性治療後，合併阿司匹靈及 clopidogrel 可降低支架內產生血栓的風險。因此治療指引建議，急性冠心症患者置放血管支架後，應合併治療至少 1 年⁸。

心房顫動的患者，大多使用 warfarin 預防中風。若不適合使用 warfarin 的病人，傳統多以阿司匹靈替代之。若合併使用阿司匹靈及 clopidogrel，可顯著降低主要血管事件率 (從每年 7.6% 降至 6.8%)，中風機會從 3.3% 降至 2.4%⁹。

已有缺血性腦梗塞或短暫性腦缺血發作的病患，若合併使用阿司匹靈及 clopidogrel，和阿司匹靈單方治療相較，可降低重大心血管事件 (15.7% 比 16.7%)，然而必須注意增加的出血

率 (2.6% 比 1.3%)¹⁰。至於無心血管疾病的初級預防，使用兩種抗血小板藥品，並未具有較佳之預後，卻增加了嚴重出血的機會¹¹，不被推薦使用。

Prasugrel 是新一代的 thienopyridine 衍生物，作用快速且具穩定的血小板抑制作用。與 clopidogrel 相比，使用 prasugrel 在急性冠心症經冠狀動脈介入性治療的病患，更進一步降低重大心血管事件的發生 (9.9% 比 12.1%)，但也增加了嚴重出血 (2.4% 比 1.8%) 及致命出血 (0.4% 比 0.1%) 的比例¹²。

因此，在曾有缺血性腦梗塞或短暫性腦缺血發作的病人，2008 年美國心臟學會 (AHA) 建議單線使用阿司匹靈或 clopidogrel，或合併阿司匹靈以及長效的 dipyridamole 來作次級預防，但不建議合併阿司匹靈及 clopidogrel¹³，而 prasugrel 則列為禁忌症¹²。

二、藥品主要副作用：出血

使用抗血小板藥品，最大的顧慮就是出血，特別是腸胃道出血最常見。阿司匹靈經由抑制環氧合酶 (cyclooxygenase, COX)，導致腸胃道前列腺素 (prostaglandin) 產生減少因而造成腸胃道黏膜的傷害，另一方面抑制血小板凝集，最終引發腸胃道出血。Clopidogrel 雖然不會抑制 COX，但由於其抗血小板作用，而促使原先存在的黏膜病灶 (食道炎、消化性潰瘍) 產生出血^{14,15}。若病人過去曾有消化性潰瘍出血的病史，則使用抗血小板藥品時，將有很大的機會復發出血¹⁶。年紀大、同時使用抗凝血劑、類固醇、非類固醇消炎藥、或合併幽門桿菌感染亦會增加復發出血的風險¹⁷⁻²¹。危險因子越多，出血的機會越大，使用 PPI 越能得到好處²²。

根據 McQuaid 於 2006 年所做的綜合分析 (meta-analysis)，發現阿司匹靈與安慰劑組相較，重大出血的相對危險性約為 2 倍²³。Ray 的世代研究 (cohort study) 發現，使用 clopidogrel 每年約有 1.2% 的病人發生腸胃道出血²²。1996 年的 CAPRIE 研究，直接比較 clopidogrel 及阿司匹靈，發現使用 1 至 3 年後，clopidogrel 有較低的腸胃道出血副作用 (2.0% 比 2.7%)，雖然絕對風險降低僅 0.7%，但在統計學上是有意義¹。合

併阿司匹靈及 clopidogrel 使用3個月至1年，與阿司匹靈單線使用比較，平均增加出血風險約2倍（從0.5%至0.7%，提高到1.1%至1.3%）^{5,9}。若合併使用與 clopidogrel 單線使用相比，則18個月的重大腸胃道出血從0.8%提高至2.5%¹⁰。雖然抗血小板藥品所造成的腸胃道出血，多數可藉由藥品或內視鏡治療來解決，但仍有0.3%的患者因而死亡^{5,17-9}。再者，於許多臨床狀況，腸胃道出血往往為病患死亡之獨立性預測因子，死亡風險約增為2.5倍^{24,25}。因此，使用抗血小板藥品同時，也要有預防腸胃道出血的相關策略。

Thienopyridine 本身不會造成腸胃道潰瘍²⁶，但會加重因非類固醇消炎藥、aspirin，或因幽門螺旋桿菌感染所引發的出血^{14,15,27}。因此，同時合併使用有效的胃酸抑制劑（例如PPI）可促進腸胃道潰瘍的癒合，有助預防抗血小板藥品所引起的出血。

Thienopyridine 以及 PPI 的藥品動態學及交互作用

一、組織胺 H2 受體拮抗劑 (Histamine H2 receptor antagonists, H2RA) 及 PPI

使用 H2RA 在 24 小時內約可抑制胃酸的分泌達 37 至 68%²⁸⁻²⁹。2009 年發表於 Lancet 的 FAMOUS 試驗，在原先無潰瘍或食道炎但因心血管疾病需使用阿司匹靈的病人，使用 famotidine 20 mg bid 與 placebo 相比，可有效降低潰瘍或食道炎發生的機會（3.8% 比 23.5%）。PPI 可與質子幫浦 H⁺K⁺-ATPase 作不可逆的結合，因此雖其半衰期僅有 0.5-2 小時，但抑制胃酸分泌的效果卻可達 36 小時之久³⁰。PPI 預防腸胃道出血的效果優異，已在世代研究²²、大型的病例對照研究³¹ 以及隨機研究被證實³²；一般認為其預防效果應更甚 H2RA^{18,33}。

二、從藥品動態學至交互作用

Clopidogrel 之吸收及作用簡述如下³⁴：clopidogrel 口服後，以前驅藥品型態，經腸胃上的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 之主動運輸吸收後，多數前驅藥品被羧酸酯酶 (carboxylesterases) 代謝為不活化物，僅約 15% 可經由肝臟的細胞色

素 P450 (cytochrome P450) 轉化為活化物。此活化物不可逆的抑制 ADP receptor，達到血小板抑制的作用。Cytochrome P450 酵素多存在肝臟，是一種有顏色的細胞內蛋白質，含有當暴露於一氧化碳時可吸收波長 450 nm 之可見光之血紅素色素 [heme pigments (P)]，因而得名³⁵。Cytochrome P450 酵素包含各種亞型（如 CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9 等），而 clopidogrel 多經由 CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 代謝為活化物，有趣的是絕大多數 PPI 也是經由 CYP2C19 代謝。Clopidogrel 及 PPI 同時是 CYP450 之受質，也都是其抑制物³⁶，兩者亦會相互競爭 CYP450 而互相抑制；因此在使用 clopidogrel 之病人，合併使用 PPI 有可能抑制了 CYP2C19，減少了 clopidogrel 轉化為活化物的比例，因此可能降低其抗血小板之效應。

Prasugrel 和 clopidogrel 類似，都是一種前驅藥品，主要經由 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 代謝為活化產物。縱然如此，CYP2C19 若因基因多型性變異而導致功能下降，目前並沒有證據會對使用 prasugrel 的病人產生臨床上有意義的影響³⁷。至於 ticagrelor 是 ADP 受體可逆性的抑制物，本身即具藥品活性，經由 CYP3A4 代謝為亦具活性的代謝物³⁸。即使 CYP450 的功能因基因多型性變異而發生改變，似乎對 ticagrelor 的代謝無甚影響。

各種不同 H2RA 經肝臟代謝的比例不同 (ranitidine 73%，cimetidine 60%，famotidine 50-80%，nizatidine 22%)³⁹。Cimetidine 經由 CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 以及 3A4 代謝，因此可能和 clopidogrel 產生交互作用⁴⁰。Ranitidine 與 CYP450 僅有極弱的交互作用，而 famotidine 及 nizatidine 本身不與 CYP450 結合，因此與 clopidogrel 具有交互作用的可能性極低³⁹。根據一個台灣本土的回溯性研究，觀察 6,552 位因急性冠心症出院的病人，發現 Clopidogrel 與 H2RA 併用的患者，與單獨使用 clopidogrel 相比，前者因急性冠心症再住院、或再住院後 3 個月內死亡的比例都較高（風險增加 2.48 倍）⁴¹。因此，合併使用 clopidogrel 及 H2RA 是否沒有心血管風險的顧慮，有待商榷。

三、實驗室的證據

PPI本身為弱鹼性，在胃酸的作用下轉變為活化物^{42,43}。各種PPI直接抑制CYP2C19及CYP3A4的能力不同。根據體外試驗，直接抑制CYP2C19的能力為lansoprazole > omeprazole > esomeprazole > rabeprazole > pantoprazole；而抑制CYP3A4的能力為pantoprazole > omeprazole > esomeprazole > rabeprazole > lansoprazole⁴⁴。各PPI經由CYP2C19與CYP3A4代謝的比例亦不同，由高至低依序為omeprazole = esomeprazole > pantoprazole > lansoprazole > rabeprazole⁴⁵。雖然直接抑制CYP2C19的能力以lansoprazole最強，但Ogilvie BW等人發現在NADPH輔酶存在的情況下，僅omeprazole對clopidogrel的抗血小板作用產生顯著的「代謝依賴性抑制（metabolism-dependent inhibition, MDI）」，而lansoprazole及pantoprazole並未影響⁴⁶。至於PPI與clopidogrel的交互作用上，主要取決於PPI對CYP2C19的絕對抑制能力、代謝依賴性抑制能力，或是由CYP2C19與CYP3A4代謝比例的不同來決定，現今仍未有定論。

合併使用PPI與clopidogrel對於臨床預後影響的實證

一、體外臨床實驗

Clopidogrel對血小板的抑制能力可藉由一些實驗室的方法來測量。Aggregometry可測定全血或富含血小板的血漿在ADP刺激下的凝集能力；VASP (phosphorylation of vasodilator-stimulated phosphoprotein) 對測量clopidogrel相關的血小板抑制較具特異性；最新的Verify Now P2Y₁₂檢驗則與VASP類似。

Mega JL等人針對162位健康受試者使用aggregometry測試血小板凝集能力，發現因基因多型性導致CYP2C19功能降低的受試者，與功能正常的受試者相比，使用clopidogrel血小板較少被抑制⁴⁷；此結果對於CYP2C19功能改變可能影響clopidogrel對血小板的抑制能力，提供了間接的證據。

在PRINCIPLE-TIMI 44試驗中，針對做過冠狀動脈介入性治療且使用clopidogrel的病

人，以aggregometry測試，發現合併使用PPI對血小板抑制有顯著的影響⁴⁸。Gilard M等人針對124位接受冠狀動脈支架置放，合併使用aspirin及clopidogrel的病人，使用VASP測試，發現病人若再合併omeprazole使用7天，則血小板抑制效果明顯較差⁴⁹。Cuisset T等人針對置放過支架的104位病人給予高劑量每天150mg的clopidogrel，使用VASP測試，發現病人若合併使用omeprazole與pantoprazole相比，血小板抑制程度有明顯的下降⁵⁰。同樣以VASP測試，Siller-Matula JM等人發現pantoprazole及esomeprazole對clopidogrel的血小板抑制能力無明顯影響⁵¹。Angiolillo DJ等人針對282名健康受試者，使用aggregometry及VASP比較omeprazole及pantoprazole，發現與clopidogrel的交互作用僅發生在omeprazole組，且無法藉由提高clopidogrel劑量來改善⁵²。Fontes-Carvalho R等人使用VerifyNow測定34位心肌梗塞放置支架後的病人，亦發現僅omeprazole抑制clopidogrel作用，而pantoprazole則無影響⁵³。究竟這些體外血小板功能測試的結果，是否會對病人的預後有所影響呢？

二、臨床證據

目前已有多个觀察型研究，討論PPI與clopidogrel合併使用是否影響病人預後。一部份研究發現clopidogrel合併PPI使用，心血管事件發生率確實顯著上升（但風險增加大多小於2倍）^{41,54-58}，但也有一些研究顯示合併使用PPI對病人預後沒有影響^{34,48,59,60}。

至於大型隨機臨床研究的回溯性分析報告，O'Donoghue ML等人分析TRITON-TIMI 38，發現使用clopidogrel或prasugrel的病人，合併使用PPI並不影響病人心血管事件的發生率⁴⁸。但CREDO試驗卻發現無論病人是否使用clopidogrel，服用PPI都會增加心血管事件發生率⁶¹。

Bhatt DL等人於2010年10月發表在新英格蘭醫學雜誌的論文，是目前唯一的隨機雙盲臨床試驗，研究3,761位急性冠心症或做過冠狀動脈介入性治療，服用aspirin的病人，再加上clopidogrel及omeprazole之混合劑型，與clopidogrel相比，平均追蹤106天，發現服用

混合劑型的病人，心血管事件發生率並無增加（危險比0.99, 95%信賴區間0.68-1.44），且腸胃道併發症明顯減少（危險比0.34, 95%信賴區間0.18-0.63）³²。然而，此研究因其贊助商經費問題致研究提前終止，研究時間相對較短、病人數較不足，且心血管事件發生並不多（各為55例及54例），因此心血管事件之信賴區間過大，仍無法排除合併使用PPI可能增加心血管危險性。

三、不同PPI產生的效應差異

如前所述，各種PPI於實驗室中，對於CYP2C19, CYP3A4之抑制能力及代謝途徑比例有所不同，反映在血小板的功能測試上，是否對病人預後有不良影響？根據TRITON-TIMI 38的分析及Ray WA針對20,596人的回溯性研究，發現不同PPI對病人預後都沒有影響^{22,48}。Pantoprazole一般在體外實驗被認為與PPI之交互作用可能較小，但Stockl等人的研究卻認為pantoprazole與其他PPI相比，可能會增加病人再次心肌梗塞或需介入治療的住院率⁵⁸；有些研究則認為所有PPI都會增加心血管的危險性^{30,55}。因此，各種PPI在實驗室中對clopidogrel抑制的差異性，也可能反映在患者臨床不同預後上。

四、給藥間隔對於交互作用的影響

Clopidogrel及各種PPI的藥品半衰期都不到兩個小時，若兩者間隔開來服用，是否可降低其交互作用？一個針對健康受試者的實驗，發現每天75 mg clopidogrel及80 mg omeprazole，無論同時或間隔12小時服用，都顯著降低了clopidogrel藥效⁵²。因此，雖然omeprazole半衰期短，但仍可藉由「代謝依賴性抑制」對CYP2C19產生持久的、不可逆的抑制作用，即使與clopidogrel分開投藥，仍無法減少其交互作用。此結果是否適用所有PPI，則需更多實驗佐證。

五、相關研究總結

許多的體外血小板功能測試發現PPI會減低clopidogrel抑制血小板的能力，尤以omeprazole證據最多；其他PPI的研究結果較不一致。然而一部份觀察性臨床試驗認為PPI不會

影響服用clopidogrel病人的預後，但另有一些觀察性研究發現PPI的合併使用，會小幅度但顯著的增加病人心血管事件的發生率。目前唯一隨機雙盲臨床試驗顯示omeprazole不增加心血管事件的發生率，但因此研究有一些問題，仍無法排除可能性。

臨床使用的建議

給予任何的處置或藥品前，應考量其帶給病人的好處及潛在的副作用及危險性。抗血小板藥品在急性冠心症及經過冠狀動脈介入性治療的病人之好處無庸置疑，但其增加腸胃道出血的副作用也已被確認，尤其在兩種以上抗血小板藥品合併使用時。PPI可降低使用抗血小板藥品病人腸胃道出血的好處也無庸置疑，但卻也漸漸出現PPI可能降低clopidogrel抗血小板藥效的疑慮，雖然證據仍未一致，也非足夠充份，但仍應在處方前慎重的考慮。因為無論是腸胃道出血或冠狀動脈血栓，都是可能危急生命的併發症。因使用aspirin導致潰瘍出血的病人，合併aspirin及PPI使用，可能較直接替換為clopidogrel適當⁶²。考量病患腸胃道出血的危險性及冠狀動脈的保護，美國心臟學會於2010年做出的專家共識⁶³，可供臨床醫師處方此類藥品時做為參考，茲將結論整理如下：

一、Clopidogrel與安慰劑或阿司匹靈相比，可減少重大心血管事件的發生。

二、在近期發生急性冠心症或置放冠狀動脈血管內支架的病人，阿司匹靈合併clopidogrel使用，與單用阿司匹靈相比，可減少重大心血管事件及支架內血栓的發生。

三、若病人過去有缺血性腦梗塞，則不建議常規性的合併使用阿司匹靈及clopidogrel，因會增加腦出血的風險。

四、無論是單獨使用clopidogrel，單獨使用阿司匹靈，或兩者合併使用，都會增加腸胃道出血的風險。

五、是否合併使用PPI及thienopyridine，應考量其對病人心臟及腸胃道的好處及潛在的風險。

六、過去曾有腸胃道出血的病史是使用抗

血小板藥品會造成腸胃道出血的最主要危險因子。其他危險因子包括：高齡、同時使用抗凝血劑、類固醇、阿司匹靈、或非類固醇抗發炎藥，及幽門桿菌感染。危險因子越多，出血機會越大。

七、使用PPI或H2RA可降低上消化道出血發生的機會，且PPI優於H2RA。

八、建議過去有上消化道出血病史的病人（最高危險群），若需使用抗血小板藥品，應使用PPI預防再次出血。

九、若病人有多個腸胃道出血的危險因子，使用抗血小板藥品時，合併使用PPI應是適當的。

十、若病人無腸胃道出血的危險因子（低危險群），不建議常規使用PPI或H2RA來預防出血。

十一、針對藥品動態學及療效的研究，發現同時使用PPI和clopidogrel會降低clopidogrel的抗血小板作用，尤以omeprazole證據最強。但此替代終點是否可轉化為臨床上有意義的差異則尚未確定。

十二、針對同時使用thienopyridine和PPI是否影響心血管預後所做的多個觀察性研究及單一隨機臨床試驗顯示不一致的結果。臨床上有意義的藥品交互作用仍無法完全被排除，尤其在特定的次族群（如對clopidogrel代謝不佳的病人）。

十三、在同時使用thienopyridine和PPI的病人身上，是否可用基因檢測或血小板功能測定來決定治療方式，目前還不確定。

結語

PPI合併clopidogrel使用是否確實增加心血管事件的風險，需要大規模的隨機雙盲臨床試驗進一步探討；各種PPI是否對病人心血管預後具有不同影響，亦需要更多的實證；H2RA是否可作為PPI之替代藥品來預防腸胃道出血，且對心血管事件的發生安全無虞，仍須大型前瞻性試驗解答。

參考文獻

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
2. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130-9.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-157.
4. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2264-74.
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
6. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
8. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *Circulation* 2011, 123:2022-60.
9. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
10. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. 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: 331-7.
11. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary

- syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
13. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39: 1647-52.
 14. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2009; 374: 119-25.
 15. Van HA, Depre M, Wynants K, et al. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 1998; 14: 193-205.
 16. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/ perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093-9.
 17. Ng FH, Chan P, Kwanching CP, et al. Management and outcome of peptic ulcers or erosions in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel. *J Gastroenterol* 2008; 43: 679-86.
 18. Ng FH, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008; 77: 173-7.
 19. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 865-71.
 20. Barada K, Karrowni W, Abdallah M, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: clinical predictors and prophylactic role of proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 368-72.
 21. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J* 2007; 28: 1936-45.
 22. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-45.
 23. 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: 624-38.
 24. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2226-32.
 25. Abbas AE, Brodie B, Dixon S, et al. Incidence and prognostic impact of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 173-6.
 26. Fork FT, Lafolie P, Toth E, et al. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 464-9.
 27. Abraham NS, Graham DY. NSAIDs and gastrointestinal complications: new clinical challenges. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2681-9.
 28. Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987; 28: 1120-7.
 29. Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 25-33.
 30. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 34-41.
 31. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 507-15.
 32. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-17.
 33. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010; 138: 82-8.
 34. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.
 35. Ma TK, Lam YY, Tan VP, et al. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 249-59.
 36. Nishiya Y, Hagihara K, Kurihara A, et al. Comparison of mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 2C19 by ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel. *Xenobiotica* 2009; 39: 836-43.
 37. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553-60.
 38. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 151-8.
 39. Feldman M, Burton ME. Histamine₂-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. *N Engl J Med* 1990; 323: 1672-80.
 40. Rendic S. Drug interactions of H₂-receptor antagonists involving cytochrome P450 (CYPs) enzymes: from the laboratory to the clinic. *Croat Med J* 1999; 40: 357-67.
 41. Wu CY, Chan FK, Wu MS, et al. Histamine-2-receptor antagonist as an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2010; 139: 1165-71.
 42. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 935-51.
 43. Ishizaki T, Horai Y. Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors- emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 3): 27-36.

44. Li X, Andersson T, Alstrom M, et al. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821-7.
45. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ. Proton pump inhibitors: Do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 1-6.
46. Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, et al. 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 Jul 27 as doi:10.1124/dmd.111.041293.
47. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
48. 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. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
49. 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: 256-60.
50. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose: the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149-53.
51. 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.e1-5.
52. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. 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.
53. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, Pimentel-Nunes P, Ribeiro VG. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011, 23: 396-404.
54. 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: 713-8.
55. 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: 937-44.
56. Gupta E, Bansal D, Sotos J, Olden K. Risk of adverse clinical outcomes with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following percutaneous coronary intervention. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1964-8.
57. Gaglia MA Jr, Torguson R, Hanna N, et al. Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *Am J Cardiol* 2010; 105: 833-8.
58. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010; 170: 704-10.
59. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
60. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009; 120: 2322-9.
61. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008; 118: S815.
62. Yu KH, Ku YC, Lin SL. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Acta Cardiol Sin* 2010; 26: 1-6.
63. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-66.

Clinical Reevaluation of Concomitant Usage of Anti-Platelet Agents and Proton Pump Inhibitors

Yang-Che Hsueh¹, Wen-Huang Lee¹, Ting-Hsing Chao^{1,2}, Po-Tseng Lee¹,
Yen-Wen Liu^{1,2}, Yi-Heng Li², and Liang-Miin Tsai²

¹*Division of Cardiology, Department of Medicine,
National Cheng kung University Hospital Dou-Liou Branch, Yun-Lin, Taiwan;*

²*Division of Cardiology, Department of Medicine,
National Cheng Kung University College of Medicine and Hospital, Tainan, Taiwan*

Anti-platelet agents are proved to be effective for primary and secondary prevention of cardiovascular event, but they will cause peptic ulcer disease with bleeding, leading to morbidity and mortality. Therefore, proton pump inhibitors are usually co-prescribed for preventing ulcer bleeding. However, a substantial of recent reports raises concerns on what drug-drug interaction of thienopyridine and proton pump inhibitors may translate into clinical outcomes based on pharmacokinetics evidences. Nevertheless, the effect of co-treatment of clopidogrel and a proton pump inhibitor on cardiovascular outcomes has been inconsistent and conflicting. A newly published clinical guideline provides some useful recommendations to deal with this challenging clinical situation. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 295-303)