

多表现为咳嗽,痰多,哮鸣音,呼吸急促。其病因病机为内有塑塞之痰,外有非时之感,幅有胶固之痰,相互搏击塞于气道。哮证以冷哮为主,用药大忌苦寒,因寒性凝滞,更易塞塞肺气,凝闭痰浊而加剧病情。治疗以温肺散寒,祛痰理气为主,宣降相伍以平哮喘。西医中主要以激素及支气管扩张剂控制为主。而射干麻黄汤中炙麻黄、生姜宣肺平喘紫苑、冬花温肺化饮五味子收敛肺气半夏燥湿化痰,场饮降浊射干消痰利咽,用于咳逆气喘,痰涎塞塞之寒证,配以麻黄、细辛、半夏主要取其降逆消痰之功。目前中医临床所见的小儿哮喘患者,多为反复应用抗生素、激素无效而缠绵难愈者,笔者采用射干麻黄汤加味治疗痰饮郁结、肺气上逆之咳喘,屡用屡效,而非寒性之咳喘病勿用射干麻黄汤,否则痰粘难咯(半夏细辛可使痰量减少,痰变粘稠),徒添病耳。射干麻黄汤中很好的处理了“痰、咳、喘”三者之间的关系,可作为临床处理咳喘病的典范来学习。

参考文献:

[1]Kersmar CM,Acute inpatient care of status asthmaticus[J].Respir Care Clin N Am,2000,6(1):155-170

[2]Papiris S,Kotanidou A,Malagari K et al,Clinical review,severe asthma[J].Crit Care,2002,6(1):30-44

[3]Wemer HA.Status Asthmaticus in Children [J].Chest,2001,119(6):1913-1929

[4]Vollmer WM.Assessment of asthma,control and severity.Ann Allergy Asthma Immunol,2004,93(5):409-413

[5]刘昌海,宋效芝,王春华.射干麻黄汤治疗小儿喘息性支气管炎 38 例[J].山东中医杂志,1996,(11)

[6]林峰,陈家洲.儿科疾病诊断标准及治疗方案[M].天津:天津科学技术出版社,1990:174

[7]杨惠琴.宣降温化法治疗支气管哮喘 42 例[J].湖南中医杂志,1997,(S2)

[8]林杨.射干麻黄汤加味治疗小儿哮喘 62 例[J].中国中医急症,2004,(01)

[9]蔡建新,叶冬兰,梁森.哮喘三伏贴对缓解期哮喘小儿 IL-4、IFN- γ 的影响[J].辽宁中医杂志,2008,35(6):814-815

[10]严汉华,吴红玲.中西医结合防治小儿哮喘临床观察[J].四川中医,2005,23(4):69-70

编号: ER-11070601 (修回: 2010-08-08)

氯吡格雷与质子泵抑制剂相互作用的研究进展

Research progress on interaction of clopidogrel and proton pump inhibitor

李 杰

(山东省济宁市第一人民医院, 山东 济宁, 272000)

中图分类号: R285.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2011) 15-0121-02

【摘要】 氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板可以降低急性冠状动脉综合征 (ACS) 及经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后复发心血管事件的概率。但由于联合抗血小板治疗会增加出血的风险, 所以目前临床推荐应用质子泵抑制剂 (PPI) 以预防胃肠道溃疡和出血。但最新证据显示, PPI 可降低氯吡格雷的抗血小板活性, 增加心血管不良事件的发生率。并且, 这种作用以奥美拉唑表现最强, 而泮托拉唑相对较弱。

【关键词】 氯吡格雷; 质子泵抑制剂; 细胞色素 P450; 相互作用; 抗血小板

【Abstract】 Clopidogrel and aspirin antiplatelet could reduce the probability of recurrence of cardiovascular events after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. But because combined antiplatelet therapy increases the risk of bleeding, so recommended applications proton pump inhibitors to prevent gastrointestinal ulcers and bleeding in recently clinical. However, according to recent evidence, PPI could reduce anti-platelet activity of clopidogrel, and increase the incidence of cardiovascular adverse events. Besides, this effect strongest performance in omeprazole, but pantoprazole is relatively weak.

【Keywords】 Clopidogrel; Proton pump inhibitors; Cytochrome P450; Interaction; Antiplatelet

氯吡格雷作为血小板 ADP 受体拮抗剂, 在心血管疾病防治领域占据重要地位, ACS、接受 PCI 或需要长期服用阿司匹林而不能耐受的患者均需应用氯吡格雷。研究显示阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗明显优于单用阿司匹林, 心血管疾病的患者接受双重抗血小板治疗的获益明显大于风险^[1]。但双重抗血小板治疗的应用增加了胃肠道溃疡和胃肠道出血的发病率^[2]。因此, 使用氯吡格雷的患者应同时接受 PPI 的治疗, 以预防胃肠道出血。但是最新证据显示, 氯吡格雷和 PPI 均通过细胞色素 P450 同工酶系统代谢, PPI 通过竞争性抑制细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19, 而降低氯吡格雷的抗血小板活性, 增加复发心血管事件的概率。本文就氯吡格雷与 PPI 相互作用的最新研究进展综述如下。

1 氯吡格雷的体内代谢过程

氯吡格雷作为一种药物前体, 在体内经过细胞色素 P450 系统介导的氧化和硫化过程而代谢形成一种硫醇衍生物, 此衍生物与位于血小板上的腺苷二磷酸腺苷 (ADP) 受体 P2Y₁₂ 不可逆结合^[3], 抑制纤维蛋白原受体 GpIIb/IIIa 的活化, 从而起到抑制血小板聚集的作用^[4]。细胞色素 P450 同工酶调控系统, 包括同工酶 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19, 而 CYP2C19 在这一过程中起主要作用^[5]。氯吡格雷激活的两步连锁反应过程都依赖于 CYP2C19, 所给剂量的大约 15% 转化成活性代谢产物, 从而发挥抗血小板作用^[6]。

2 PPI 与细胞色素 P450 系统

目前临床常用的 PPI 有 5 种: 奥美拉唑、雷贝拉唑、兰索

拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑,作为 H^+/K^+ -ATP酶的抑制剂,它们的药代动力学特点以及代谢途径不尽相同,因而可能具有不同的不良作用^[7]。这些PPI在肝脏不同程度地通过细胞色素P450同工酶系统代谢,主要由CYP2C19、CYP3A4介导^[8]。也有研究发现雷贝拉唑很少通过CYP2C19和CYP3A4代谢,80%由非酶途径降解成雷贝拉唑硫醚^[9]。

Li等^[10]研究发现,目前临床上使用的5种PPI对CYP2C19均具有竞争性抑制作用,兰索拉唑的 K_i 为0.4-1.5 μ M,奥美拉唑为2~6 μ M,埃索美拉唑为8 μ M,雷贝拉唑为17~21 μ M,泮托拉唑为14~69 μ M(K_i 表示抑制常数, K_i 值越小表示抑制能力越强),可见,兰索拉唑的抑制能力最大,泮托拉唑的抑制能力最小,而其研究数据也表明,尽管雷贝拉唑经过独有的非酶途径降解,但其降解产物雷贝拉唑硫醚对CYP2C19有较强的抑制能力。

因此,目前认为PPI通过竞争性抑制CYP2C19,使主要依赖CYP2C19代谢的氯吡格雷活性产物减少,从而影响其抗血小板功能,低了氯吡格雷的获益,使得心血管事件发生率增加。

3 PPI对氯吡格雷抗血小板作用的影响

有不同的证据表明,PPI合用氯吡格雷可增加心脏事件风险。Ho等^[11]研究发现,因ACS死亡或再住院的病人中,与未使用PPI相比,氯吡格雷和PPI合用增加了ACS死亡和再住院的风险,同时发现奥美拉唑和雷贝拉唑不良事件风险更高。病例对照研究发现,近期(再次入院30d内)PPI的使用与再梗死的风险增高有关,与中期(再次入院前31~90d)和远期(再次入院前91~180d)使用无关。分层分析发现,心肌梗死后联合使用PPI和氯吡格雷均降低氯吡格雷的抗血小板活性,从而增加心肌梗死再发的风险^[5]。

Sibbing等^[12]研究发现,奥美拉唑使冠状动脉造影术后患者的血小板聚集速率明显加快,而泮托拉唑及埃索美拉唑与未使用PPI者的血小板聚集速率相似。结果提示PPI和氯吡格雷联合使用,由于奥美拉唑降低了氯吡格雷的抗血小板作用,应限制奥美拉唑的使用,而没有观察到泮托拉唑和埃索美拉唑降低氯吡格雷的抗血小板作用。Gilard等^[13]也发现奥美拉唑降低了氯吡格雷的药效,显著降低了氯吡格雷的抗血小板活性。同样,Siller-Matula等^[14]发现氯吡格雷合用泮托拉唑或埃索美拉唑不会引起氯吡格雷的抗血小板活性降低。

4 总结

氯吡格雷作为一种药物前体,在体内由细胞色素P450同工酶系统代谢成活性产物而发挥抗血小板作用,PPI亦经该系统代谢,PPI会降低氯吡格雷的抗血小板活性,增加心血管事件的概率。其中,奥美拉唑、雷贝拉唑和兰索拉唑对氯吡格雷的抗血小板活性抑制作用较大,而泮托拉唑和埃索美拉唑对氯吡格雷作用影响较小。就此,2009年欧洲药品评价局(EMA)及美国食品药品监督管理局(FDA)分别发出警告,氯吡格雷和PPI之间可能存在不良相互作用,以阻止PPI与氯吡格雷同时应用带来的不良后果。

目前国际上还没有统一的指南来指导PPI在氯吡格雷抗血小板治疗中的使用。美国食品药品监督管理局(FDA)建议医生在面对使用氯吡格雷的患者时,应该评估使用PPI的必要性^[15]。

因此,出血事件的重要性和PPI减少接受抗血小板治疗患者消化道出血事件的有效性共同决定了在高危患者联合应用PPI的必要性。ACS或PCI术后的患者需使用阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板,根据目前指南的规定需要合用PPI,可以选择对氯吡格雷作用影响较小的泮托拉唑。

PPI和氯吡格雷的体内代谢机制及在生化、分子机制上的相互影响需要更深入的基础医学研究。临床研究需要更多大样本、随机化、病例对照研究,去除多因素干扰。在医学研究尚不能充分阐述利弊的情况下,现有条件下的循证医学指导下的个体化治疗方案是我们临床医生努力的方向。

参考文献:

- [1]急性冠脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识[M].北京:人民卫生出版社,2009,182-183
- [2]Cryer B.Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy[J].Gastroenterol Clin North Am,2009,38(2):289-303
- [3]Savi P,Herbert JM.Clopidogrel and ticlopidine:P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis[J].Semin Thromb Hemost,2005,31(2):174-183
- [4]Geiger J,Brich J,Honig Liedl P,et al.Specific impairment of human platelet clopidogrel and prasugrel[J].Arzneimittelforschung,2009,59(5):213-227
- [5]Juurlink DN,Gomes T,KoDT,et al.A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J].CMAJ,2009,180:713-718
- [6]Petersen KU.Relevance of metabolic activation pathways:the example of clopidogrel and prasugrel[J].Arzneimittelforschung,2009,59(5):213-227
- [7]Cianciolo G,Feliciangeli G,Comai G,et al.Protonic pump inhibitors in kidney transplant patients:efficacy and safety[J].Minerva Urol Nefrol,2007,59(2):207-215
- [8]Anderson T.Pharmacokinetics,metabolism and interactions of acid pump inhibitors.Focus on omeprazole,lansoprazole,and pantoprazole[J].Clin Pharmacokinet,1996,31:9-28
- [9]Cianciolo G,Feliciangeli G,Comai G,et al.Protonic pump inhibitors in kidney transplant patients: efficacy and safety[J].Minerva Urol Nefrol,2007,59(2):207-215
- [10]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[J].Drug Metab Dispos,2004,32:821-827
- [11]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[J].JAMA,2009,301(9):937-944
- [12]Sibbing D,Morath T,Stegherr J,et al.Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel[J].Thromb Haemost,2009,101(4):714-719
- [13]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].J Am Coll Cardiol,2008,51(3):256-260
- [14]Siller-Matula JM,Spiel AO,Lang IM,et al.Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel[J].Am Heart J,2009,157(1):148
- [15]Food and Drug Administration.Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate[J].January 26,2009

编号: E-11042705 (修回: 2011-08-10)