

• 临床药物治疗集萃 •

北京大学第三医院 学术支持

氯吡格雷和血管紧张素转换酶抑制剂前体药物间的相互作用



研究背景及临床问题

在临床上, 每年有上百万患者联合使用氯吡格雷和血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI), 但是两者之间潜在的相互作用较少被关注。不同的 ACEI 在药理学上存在差异, 如赖诺普利和卡托普利为活性药物, 而雷米普利、依那普利和培哚普利是无活性的前体药物, 需要由羧酸酯酶 1 (carboxylesterase1, CES1) 代谢为活性产物。氯吡格雷为前体药物, 能抑制 CES1 的活性。既往的研究发现, ACEI 与氯吡格雷合用时, 与增加出血和不良心血管事件 (包括心血管死亡、卒中、再梗死) 的风险相关。

研究内容

2015 年 5 月发表在《British Journal of Clinical Pharmacology》上, 在加拿大开展的一项大型巢式病例对照研究 (Cressman A M, Macdonald E M, Fernandes K A, et al. A population-based study of the drug interaction between clopidogrel and angiotensin converting enzyme inhibitors[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(4):662.), 探讨了氯吡格雷和 ACEI 类前体药物间是否存在相互作用及其临床意义。

研究对象为 2003 年 9 月 1 日至 2013 年 3 月 31 日间, 因急性心肌梗死发作住院, 年龄 ≥ 66 岁的患者, 在入院后 7 d 内开始接受氯吡格雷治疗 (持续使用时间最长为 1 年), 并且在指定日期前 60 d 内使用雷米普利、培哚普利或赖诺普利中的一种。病例为次年因再梗死或心衰而住院或死亡的患者, 每个病例最高以 1:4 进行对照配对。首要结局为再梗死、心衰或死亡的复合结局。结果分析病例组中氯吡格雷联合使用 ACEI 类前体药物 (雷米普利、培哚普利) 的比

例是否比赖诺普利更高。

在心肌梗死后接受氯吡格雷治疗的 45 918 名患者中, 筛选出 4 203 例病例和 14 964 例对照。病例组有更多的合并症及心血管疾病和糖尿病药物的使用。相对于赖诺普利, 未发现使用培哚普利 (校正后 $OR = 0.94$; 95% CI : 0.76~1.16) 或雷米普利 (校正后 $OR = 0.97$; 95% CI : 0.80~1.18) 增加首要结局 (死亡、心衰、再梗死) 发生的风险。将复合结局每一项进行单独分析, 与赖诺普利相比, 未发现使用培哚普利或雷米普利与因心衰、再梗死导致的死亡或住院存在显著的相关性。将 ACEI 的使用延长到 100 d, 也得到相似的结果。

指南推荐意见

此项基于老年人群的研究显示, 心肌梗死后, 相对于活性药物赖诺普利, 氯吡格雷和经 CES1 活化的 ACEI 前体药物联用与不良心血管结局风险不相关。并且近期研究描述的氯吡格雷和 ACEI 前体药物之间的相互作用临床意义不大。

(李慧博 综译)