

泮托拉唑联合吉法酯对经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板药物治疗的患者上消化道出血的预防作用研究

苏红领, 杨湘敏

西电集团医院 消化内科, 陕西 西安 710077

摘要:目的 探讨泮托拉唑钠肠溶胶囊联合吉法酯片对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后双联抗血小板药物治疗的患者上消化道出血的预防作用。方法 选取2014年10月—2017年10月在西电集团医院行PCI的患者121例作为研究对象,按照入院先后顺序分为两组。对照组在术后第1天开始口服吉法酯片,100 mg/次,3次/d。观察组在对照组的基础上联合泮托拉唑钠肠溶胶囊,40 mg/d。比较两组患者术后6个月内上消化道出血的发生率、心血管不良事件、消化道不良反应和血小板聚集率。结果 术后6个月观察组患者的上消化道出血发生率显著低于对照组($P < 0.05$);心血管不良事件发生率两组比较无统计学差异,观察组消化道不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前后的血小板聚集率相比无统计学差异。结论 泮托拉唑钠肠溶胶囊联合吉法酯片对PCI术后双联抗血小板药物治疗患者上消化道出血具有较好的预防作用,且显著降低消化道不良反应发生率,不增加心血管不良事件发生率,值得临床应用。

关键词: 泮托拉唑钠肠溶胶囊; 吉法酯片; 经皮冠状动脉介入治疗; 上消化道出血; 血小板聚集率; 预防

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)09-1814-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.020

Prophylactic effect of pantoprazole combined with gefarnate on upper gastrointestinal hemorrhage after dual antiplatelet treatment of PCI patients

SU Hongling, YANG Xiangmin

Department of Gastroenterology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To explore the preventive effect of Pantoprazole Sodium Enteric-coated Capsules combined with Gefarnate Tablets on upper gastrointestinal hemorrhage after dual antiplatelet treatment of PCI patients. **Methods** Patients (121 cases) who received percutaneous coronary intervention (PCI) in Xi'an XD Group Hospital from October 2014 to October 2017 were selected and divided into two groups according to the sequence of admission. Patients in the control group began to take Gefarnate Tablets orally on the first day after the operation, 100 mg/time, three times daily. Patients in the observation group were administered with Pantoprazole Sodium Enteric-coated Capsules on the basis of control group, 40 mg/d. The incidence of upper gastrointestinal hemorrhage, cardiovascular adverse events, gastrointestinal adverse reactions and platelet aggregation within 6 months after surgery were compared between two groups. **Results** Within 6 months after surgery, the incidence of upper gastrointestinal hemorrhage in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of cardiovascular adverse events between the two groups, and the incidence of gastrointestinal adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in platelet aggregation before and after treatment between the two groups. **Conclusion** Pantoprazole Sodium Enteric-coated Capsules combined with Gefarnate Tablets has a good preventive effect on upper gastrointestinal hemorrhage after dual antiplatelet treatment of PCI patients, and significantly reduces the incidence of gastrointestinal adverse reactions and does not increase the incidence of cardiovascular adverse events, which is worthy of clinical reference.

Key words: Pantoprazole Sodium Enteric-coated Capsules; Gefarnate Tablets; PCI; upper gastrointestinal hemorrhage; platelet aggregation; prophylactic effect

收稿日期: 2019-01-26

第一作者: 苏红领(1974—),男,河南叶县人,本科,副主任医师,研究方向为消化肝病的诊断与治疗。Tel: 13609291864 E-mail: suhongling_197409@163.com。

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前治疗冠心病的主要方式之一,而PCI术后进行双联抗血小板治疗是预防支架内血栓和心血管不良事件的主要手段^[1]。美国心脏病学会基金会(ACCF)和美国心脏协会(AHA)推荐阿司匹林和氯吡格雷联合应用,具有抗血小板聚集的作用,可降低心血管事件的发生率。但阿司匹林会损伤消化道黏膜引起出血,氯吡格雷可抑制血小板释放血管内皮生长因子,延长溃疡愈合时间,也会损伤消化道黏膜,使得消化道出血风险显著升高^[2]。上消化道出血可导致患者治疗依从性降低和死亡风险增加,有研究显示,PCI术后消化道出血与死亡率具有明显的相关性^[3]。因此,如何预防PCI术后双联抗血小板治疗的消化道出血、减少严重并发症的发生、合理应用抗血小板药物成为目前临床关注的焦点。2010年,ACCF/AHA专家共识对有消化道出血高危因素的患者建议给予质子泵抑制剂进行治疗^[4],但目前对于胃黏膜保护剂在预防PCI术后双联抗血小板治疗的消化道出血方面的研究较少。因此,本研究探讨了质子泵抑制剂泮托拉唑钠肠溶胶囊联合胃黏膜保护剂吉法酯片对PCI术后双联抗血小板药物治疗的患者上消化道出血的预防作用,为临床预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年10月—2017年10月在西电集团医院行PCI术的患者121例作为研究对象,按照入院先后顺序分为两组。其中对照组60例,男46例,女14例;年龄35~64岁,平均(56.34±5.12)岁;合并高血压31例,合并糖尿病29例;平均植入支架2枚。观察组61例,男45例,女16例;年龄38~65岁,平均(57.85±5.69)岁;合并高血压30例,合并糖尿病31例;平均植入支架2枚。两组患者一般资料相比无统计学差异,具有可比性。

1.2 纳入标准

(1)冠心病经冠状动脉造影至少有1处狭窄75%以上,择期行PCI手术的患者;(2)术后口服双联抗血小板药物;(3)无消化道出血史;(4)患者自愿签订知情同意书。

1.3 排除标准

(1)急诊PCI手术;(2)严重肝肾功能不全者;(3)有脑出血或其他出血倾向者;(4)合并恶性肿瘤者。

1.4 治疗方法

两组患者在术前均接受冠心病常规治疗,术前

3 d开始给予双联抗血小板治疗。对照组在术后第1天开始口服吉法酯片(Seiko Eiyo Yakuhin Co., LTD,批准文号H20160240,规格50 mg/片,产品批号GF-C520、GF-D509、GF-E601、GF-F592),100 mg/次,3次/d。观察组在对照组的基础上联合泮托拉唑钠肠溶胶囊(辽宁康博士制药有限公司,国药准字H20080292,规格20 mg/片,产品批号20140505、20150901、20160702、20170503),40 mg/d。以上药物均维持用药。

1.5 观察指标

1.5.1 消化道出血情况 比较两组患者术后6个月内上消化道出血的发生率。消化道出血:呕血、呕吐物隐血实验阳性;轻度出血:血红蛋白轻度下降且大便隐血(+);重度出血:血红蛋白下降至50 g/L,输血量>200 mL,需对症治疗。

1.5.2 不良反应发生情况 随访6个月,观察并比较两组患者的心血管不良事件及消化道不良反应发生情况。

1.5.3 血小板聚集率 采用普利生血小板聚集仪(LBY-NJ4)测定两组患者用药前和用药1周、1个月、3个月和6个月的血小板聚集率。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用率或%表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组上消化道出血情况比较

术后6个月内,观察组患者的上消化道出血发生率为1.64%,显著低于对照组的11.67%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者上消化道出血情况比较

Table 1 Comparison on incidence of upper gastrointestinal hemorrhage between two groups

组别	n/例	轻度出血/例	重度出血/例	发生率/%
对照	60	5	2	11.67
观察	61	1	0	1.64*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组心血管不良事件及消化道不良反应发生情况比较

两组心血管不良事件发生率无统计学差异,观察组消化道不良反应发生率显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者的心血管不良事件及消化道不良反应发生情况

Table 2 Comparison on incidence of cardiovascular adverse events and gastrointestinal adverse reactions between two groups

组别	n/例	血管不良事件				消化道不良反应/%
		脑卒中/例	心肌梗死/例	紧急靶血管血运重建/例	发生率/%	
对照	60	3	5	4	20.00	23.33
观察	61	2	4	2	13.11	6.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组血小板聚集率比较

两组患者的治疗前后的血小板聚集率相比差异无统计学意义,见表3。

3 讨论

目前阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗已经成为PCI术后预防血栓和心血管事件的标准疗法,阿司匹林可通过抑制血小板聚集而抑制动脉粥样斑块的发生发展^[5],氯吡格雷可使得斑块内的组

成发生改变,从而降低斑块破裂的几率,有效预防血栓形成,但两者也增加了患者上消化道出血的风险^[6-7]。有研究显示,PCI术后给予双联抗血小板治疗上消化道出血的发生率为9%左右,而PCI术后出血一旦发生,会激活凝血系统,使得患者的血容量、心肌灌注等受到影响,需要停止双联抗血小板治疗^[8]。目前临床首选质子泵抑制剂预防PCI术后双联抗血小板治疗上消化道出血^[9]。

表3 两组患者血小板聚集率比较

Table 3 Comparison on platelet aggregation between two groups

组别	n/例	血小板聚集率/%				
		治疗前	治疗1周后	治疗1个月后	治疗3个月后	治疗6个月后
对照	60	55.62±11.32	44.62±10.38	41.65±9.25	38.65±8.52	41.32±9.41
观察	61	56.74±12.05	46.25±10.85	40.10±9.04	39.81±8.01	39.58±9.12

本研究结果显示,术后6个月内观察组患者的上消化道出血和消化道不良反应发生率显著低于对照组,提示应用质子泵抑制剂泮托拉唑联合胃黏膜保护剂吉法酯可显著降低上消化道出血的风险和不良反应发生率。泮托拉唑是质子泵抑制剂,通过抑制胃酸分泌,升高胃内PH,有效改善消化道溃疡,还可激动胃黏膜凝血机制,促进血小板聚集,从而有效预防消化道出血的发生^[10]。吉法酯是一种胃黏膜保护剂,可增加胃黏膜的胃蛋白酶原水平和氨基己糖的浓度,同时可直接作用于胃黏膜,加速上皮细胞的更新,起到黏膜保护作用^[11-12]。两者联合可有效降低上消化道不良反应及出血的风险。

质子泵抑制剂和氯吡格雷的代谢途径相同,均通过肝脏CYP450同工酶CYP2C19代谢,两者会产生竞争性抑制作用,与CYP2C19亲和力弱的药效将会受到影响^[13]。质子泵抑制剂与氯吡格雷联合使用是否会降低氯吡格雷的疗效,增加患者心血管不良事件发生的风险目前存在争议。本研究结果显示,两组患者治疗前后的血小板聚集率和心血管不良事件发生率无统计学差异,提示质子泵抑制剂与

氯吡格雷联合使用不会增加患者心血管不良事件发生率。与Chitose等^[14]的研究结果一致。可能是由于泮托拉唑除CYP酶系代谢外,还可通过硫酸化Ⅱ相代谢旁路进行代谢,不与其他药物形成竞争,减少了药物相互作用^[15-16]。

综上所述,泮托拉唑钠肠溶胶囊联合吉法酯片对PCI术后双联抗血小板药物治疗患者上消化道出血具有较好的预防作用,且显著降低消化道不良反应和心血管不良事件发生率,值得临床借鉴。

参考文献

- [1] 刘佳,张晶. PCI术后双联抗血小板治疗1年急性冠状动脉综合征患者应用不同抗血小板方案治疗的疗效和安全性比较[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(5): 359-363.
- [2] 吴联合,王砚池,张申,等. 阿司匹林和氯吡格雷分别用于冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后血管再狭窄的预防效果和安全性比较[J]. 中国药房, 2017, 28(6): 762-765.
- [3] 李超,刘志为. PCI术后应用抗血小板聚集药物致上消化道出血情况及影响因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(8): 961-963.

- [4] Abraham N S, Hlatky M A, Antman E M, 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 J Gastroenterol, 2010, 105(12): 2533-2549.
- [5] 张梅. 氯吡格雷、阿司匹林单用及双联抗血小板长期治疗对老年冠心病患者经皮冠状动脉介入术后的影响 [J]. 血栓与止血学, 2016, 22(2): 134-136.
- [6] 刘莹, 尤嘉璐, 石进, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗所致上消化道出血的危险因素分析 [J]. 中国医药, 2016, 11(7): 1022-1026.
- [7] 许忠祥. 肠溶阿司匹林联合氯吡格雷治疗冠心病出现上消化道出血的临床分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(3): 229-230.
- [8] 张泽锋, 沙卫红, 谭国瑜, 等. 华南地区经皮冠状动脉介入术后服用双重抗血小板药物患者上消化道出血的发生率、临床特征及危险因素分析 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(6): 445-450.
- [9] 莫晨, 吴小娥, 黄燕苹, 等. 质子泵抑制剂预防双联抗血小板治疗相关上消化道出血的系统评价 [J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(5): 275-283.
- [10] 冯怡, 张焕鑫. 泮托拉唑防治冠心病患者PCI术后消化道损伤的临床研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(7): 840-841.
- [11] 潘伟杰, 卢国连. 吉法酯片与抗Hp三联法对溃疡合并Hp感染的疗效研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(24): 4573-4574.
- [12] 方莉, 孟立娜, 吕宾, 等. 吉法酯预防双氯芬酸所致小肠损伤的实验研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(9): 890-893.
- [13] 喻川, 喻卓. 氯吡格雷与质子泵抑制剂联合用药的利与弊 [J]. 临床医学, 2016, 36(2): 120-123.
- [14] Chitose T, Hokimoto S, Oshima S, et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patients treated with and without proton pump inhibitor [J]. Circ J, 2012, 76(1): 71-78.
- [15] 郁心圃. 泮托拉唑钠和奥美拉唑治疗胃溃疡的对照研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(19): 97-98, 104.
- [16] 杨晓霞. 奥曲肽配伍泮托拉唑治疗消化性溃疡并发上消化道出血98例 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(9): 1235-1236.