

泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义

赵金河, 卢钰

赵金河, 卢钰, 武汉市武昌医院心血管内科 湖北省武汉市 430063

赵金河, 副主任医师, 主要从事冠心病的相关研究。

作者贡献分布: 赵金河负责病历资料的收集及数据的分析; 赵金河与卢钰负责课题的设计和论文的写作。

通讯作者: 卢钰, 主治医师, 430063, 湖北省武汉市杨园街116号, 武汉市武昌医院心血管内科. zhaojinhe008@163.com

电话: 027-51153423

收稿日期: 2014-12-14 修回日期: 2015-03-05

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-08

Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention

Jin-He Zhao, Yu Lu

Jin-He Zhao, Yu Lu, Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Wuchang Hospital, Wuhan 430063, Hubei Province, China

Correspondence to: Yu Lu, Attending Physician, Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Wuchang Hospital, 116 Yangyuan Street, Wuhan 430063, Hubei Province, China. zhaojinhe008@163.com

Received: 2014-12-14 Revised: 2015-03-05

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the effect of pantoprazole in the prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention (PCI).

METHODS: Three hundred elderly patients who underwent PCI for coronary heart disease from

May 2011 to May 2013 at Wuchang Hospital were randomly divided into a control group and an observation group. Both groups were given clopidogrel and aspirin antiplatelet therapy, and the observation group was additionally given pantoprazole. Gastrointestinal bleeding and gastrointestinal adverse reactions such as cardiovascular and cerebrovascular adverse events and platelet aggregation (PA) were compared for the two groups.

RESULTS: In the observation group, no patients developed gastrointestinal bleeding and 6 patients had gastrointestinal discomfort. In the control group, 14 patients developed gastrointestinal bleeding and 31 patients had gastrointestinal discomfort. The rates of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort for the observation group were significantly lower than those for the control group ($P < 0.05$). After 1 wk of treatment, PA levels decreased significantly in both groups compared with the levels before treatment ($P < 0.05$). As time went on, PA levels decreased progressively. PA levels between the two groups at any time point did not differ significantly ($P > 0.05$). The incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events was 8.67% for patients in the observation group, slightly higher than 8% of the control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The application of pantoprazole after PCI reduces the incidence of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort, and does not significantly affect the patient's PA or increase the incidence of cardiovascular and

背景资料

冠心病患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的围手术期以及术后,需常规行氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板抗血小板治疗,以此来预防支架内血栓的形成,降低老年患者PCI术后的心脑血管不良事件的发生率,但是却能增加患者术后消化系出血以及不适反应的发生率。

同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

□ 研发前沿

我们通过给予行PCI的冠心病患者预防性应用泮托拉唑, 观察患者消化系出血和消化系不适的发生率以及治疗前后血小板聚集率(platelet aggregation, PA)情况, 为临床应用提供参考。

cerebrovascular adverse events.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Gastrointestinal bleeding; Pantoprazole

Zhao JH, Lu Y. Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2111-2115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2111.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2111>

摘要

目的: 分析泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后并发上消化道出血的临床效果。

方法: 对在2011-05/2013-05于武昌医院住院的行PCI的300例老年冠心病患者, 随机分为给予氯吡格雷、阿司匹林抗血小板治疗的对照组, 和在对照组基础上口服泮托拉唑治疗的观察组, 然后将两组患者术后消化系出血、消化系不良反应等情况、心脑血管不良事件、血小板聚集率(platelet aggregation, PA)进行比较。

结果: 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗1 wk后的PA水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$); 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组患者的8%, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 应用泮托拉唑可以降低PCI术后使用双联抗血小板治疗引起消化系出血以及消化系不适的发生率, 并且没有明显影响患者的PA, 并且没有增加患者发生心脑血管不良事件的发生率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 经皮冠状动脉介入术; 消化系出血; 泮托

拉唑

核心提示: 双联抗血小板的治疗方案明显增加了患者消化系发生出血的可能, 阿司匹林抑制胃黏膜上前列腺素的合成, 造成了胃黏膜的损伤, 氯吡格雷能够抑制血小板释放血管内皮生长因子, 延长了溃疡部位的愈合时间, 因而寻找预防经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention)术后消化系出血的方法, 有重要的临床意义。

赵金河, 卢钰. 泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2111-2115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2111.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2111>

0 引言

冠心病患者皮冠状动脉介入术的围手术期以及术后, 需常规行氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板抗血小板治疗, 以此来预防支架内血栓的形成, 然而愈来愈多的临床研究发现, 上述两种药物虽然降低了老年患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的心脑血管不良事件的发生率, 但是却能增加患者术后消化系出血以及不适反应的发生率, 影响着患者的健康^[1]. 武昌医院在2011-05/2013-05对收治的行PCI双联抗血小板治疗的老年冠心病患者同时给予泮托拉唑的治疗方案, 取得了理想的治疗效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2011-05/2013-05于武昌医院住院的行PCI的300例冠心病患者, 均与欧洲心脏病协会2010年制定的冠心病诊断标准^[2]相符合。所选患者均无肝功能及肾功能不全; 半年内均未有过脑卒中、消化系出血、外科手术史; 均无血液系统疾病、严重的心脏瓣膜疾病、恶性肿瘤肿瘤等疾病。将上述患者随机分为观察组和对照组, 每组分别150例患者; 观察组患者中, 男性85例, 女性65例, 患者年龄在57-76岁之间, 患者平均年龄61.5岁±6.3岁; 其中有21例患者并发高血压, 20例患者有血脂血症, 9例患者患有2型糖尿病; 对照组患者, 男性86例, 女性64例, 患者年龄在58-78岁, 患者平均年龄62.1岁±6.5岁; 其

□ 相关报道

曹月娟等认为消化系发生出血是急性冠脉综合征患者在半年内死亡的独立因素。泮托拉唑是质子泵抑制剂, 能够抑制胃酸的分泌, 使胃内pH值增高, 从而降低胃蛋白酶的活性, 从而能有效的治疗消化系的溃疡, 另外, 胃内pH值的增高还可以激动胃黏膜的凝血机制, 从而促进血小板的聚集, 因此能够有效的预防消化系出血与溃疡的发生。

表 1 两组患者的一般情况比较 ($n = 150$)

分组	性别		年龄(岁)	高血压(n)	高脂血症(n)	2型糖尿病(n)
	男	女				
观察组	85	65	61.5 ± 6.3	21	20	9
对照组	86	64	62.1 ± 6.5	22	19	10
P 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

■ 创新盘点

我们通过给予行PCI的冠心病患者预防性应用泮托拉唑, 观察患者消化系出血和消化系不适的发生率以及治疗前后PA情况, 为临床用药提供参考。

表 2 两组患者消化系出血与消化系不适症状的对比 ($n = 150, n(\%)$)

分组	消化系出血			消化系不适
	轻度出血	重度出血	总计	
观察组	0(0)	0(0)	0(0)	6(4.00)
对照组	11(7.33)	3(2.0)	14(9.33)	31(20.67)
χ^2 值	11.41	3.03	14.65	19.26
P 值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

中有22例患者并发高血压, 19例患者有高脂血症, 10例患者患有2型糖尿病. 观察组与对照组患者的性别、年龄、伴发疾病等情况差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在PCI前均给予阿司匹林(江苏平光制药有限公司生产)300 mg/d和氯吡格雷(浙江赛诺菲安万特制药有限公司生产)300 mg/d治疗; 在术后, 氯吡格雷的剂量改为75 mg/d, 服用12 mo后, 可停药, 在术后1 mo后, 阿司匹林剂量减至100 mg, 终身服药; 观察组在此基础上, 在行PCI之前口服泮托拉唑(吉林圣元药业有限公司生产), 每天40 mg, 1 mo后改为20 mg/d, 直至氯吡格雷停止服用; 对照组不口服泮托拉唑. 12 mo后, 将两组患者消化系出血以及消化系不适情况进行比较.

1.2.2 观察指标: 对两组患者进行12 mo的随访, (1)观察患者有无恶心呕吐、腹胀、腹痛等消化系不适的症状; (2)患者住院以及随访期间检测其血、尿、大便常规以及大便隐血, 计算两组患者消化系发生出血的几率, 轻度出血: 大便隐血检查阳性, 血红蛋白轻度减低; 重度出血: 血红蛋白低于50 g/L, 出现血压低的表现, 需要给予升压药物治疗, 甚至手术止血; (3)在患者使用阿司匹林和氯雷他定联合治疗前、治疗后1周以及随访的1、3、6、12 mo时, 测定血小板聚集率(platelet aggregation, PA); (4)

随访期间记录两组患者的心脑血管不良事件, 包括脑卒中、非致死性心肌梗死、紧急靶血管血运重建、死亡.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean ± SD表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 消化系出血与消化系不适症状的对比 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.2 两组患者不同时间段PA情况的比较 两组患者治疗1 wk后的PA水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义($P>0.05$)(表3).

2.3 两组患者心脑血管不良事件发生率的比较 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组的8%, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$)(表4).

3 讨论

冠心病好发于老年人群, 该病的发生与发展, 是一个较为复杂的病理过程, 先后有过脂质学说、动脉血栓机化学说以及损伤反应假说等解释其发病机制, 其中血小板的活化是动脉粥样硬化形成以及发展中的一个重要环节^[3]. 大量研究证明, 阿司匹林可以通过抑制血小板的聚集而抑制动脉内粥样斑块的形成与发展^[4]; 氯吡格雷可以使斑块内的组成发生改变, 降低粥样斑块内的巨噬细胞和脂质, 而使平滑肌细

■ 应用要点

可以给予行PCI的冠心病患者口服泮托拉唑治疗, 来预防消化系出血的发生.

■名词解释

血小板聚集实验: 血小板之间相互黏着的能力, 血小板膜上存在着ADP特殊受体, ADP可使血小板聚集. ADP主要来源于血管损伤部位发生血小板黏附后的损伤组织及红细胞释放的ADP, 但主要是由血小板释放内源性ADP可使血小板聚集. 如果血小板释放内源性ADP量不足或不能释放, 血小板就会解聚而恢复正常形态, 升高常见于静脉血栓栓塞、高β-脂蛋白血症、多发性硬化症、糖尿病、手术后、静脉注射葡萄糖后等.

表 3 两组患者治疗前后PA情况的比较 (n = 150, mean ± SD, %)

分组	治疗前	治疗1 wk后	治疗1 mo后	治疗3 mo后	治疗6 mo后	治疗12 mo后
观察组	56.3 ± 12.3	45.3 ± 11.3	41.5 ± 10.6	39.1 ± 5.3	40.5 ± 8.3	37.8 ± 6.7
对照组	55.9 ± 11.8	44.2 ± 10.5	41.9 ± 10.8	38.5 ± 6.5	39.6 ± 7.9	36.9 ± 7.1
t值	0.287	0.873	0.323	0.876	0.962	1.130
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

PA: 血小板聚集率.

表 4 两组患者心脑血管不良事件发生率的比较 (n = 150)

分组	脑卒中	非致死性心肌梗死	紧急靶血管血运重建	死亡	发生率(%)
观察组	2	5	5	1	8.67
对照组	3	4	4	1	8.00
χ ² 值					0.044
P值					0.135

胞相对性增多, 能够使斑块破裂的几率降低, 有效的预防急性以及亚急性血栓的形成^[5]. 因此, 在临床上, 阿司匹林和氯吡格雷作为心脑血管的一级以及二级预防广泛应用, 多数学者认为, PCI后给予患者阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗, 能够降低再发心肌梗死和紧急靶血管血运重建的发生率, 还能够降低术后患者发生脑卒中以及心源性猝死的几率^[6], 因此双联抗血小板方案作为标准方案用于PCI术后的老年患者. 但是, 双联抗血小板的治疗方案明显增加了患者消化系发生出血的可能, 阿司匹林抑制胃黏膜上前列腺素的合成, 造成了胃黏膜的损伤^[7], 氯吡格雷能够抑制血小板释放血管内皮生长因子, 延长了溃疡部位的愈合时间^[8], 冯雪等^[9]报道在PCI后给予双联抗血小板治疗发生消化系出血的几率为9%左右, 与本次研究中对照组患者的消化系出血发生率接近. PCI术后一旦发生消化系出血, 会激活凝血系统, 使患者的血容量、心肌灌注和治疗方案都受到影响, 另外对原有的治疗方案造成严重影响, 多需停止给予阿司匹林以及氯吡格雷口服治疗^[10]. 曹月娟等^[11]认为消化系发生出血是急性冠脉综合症患者在半年内死亡的独立因素. 泮托拉唑是质子泵抑制剂, 能够抑制胃酸的分泌, 使胃内pH值增高, 从而降低胃蛋白酶的活性, 从而能有效的治疗消化道的溃疡, 另外, 胃内pH值的增高还可以激动胃黏膜的凝血机制, 从而促进血小板的聚集, 因此能够有效

的预防消化系出血与溃疡的发生^[12]. 在本次研究中, 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义(P<0.05), 充分说明泮托拉唑能够显著降低PCI术后抗血小板治疗过程中所发生的消化系不适以及消化系出血. 氯吡格雷经肝中的细胞色素P450酶的代谢后, 才能发挥其药理作用, 其活性产物可以不可逆的与二磷酸腺苷受体发生结合, 从而抑制纤维蛋白原受体的活化, 降低PA^[13,14], 有研究^[15]报道有部分质子泵抑制剂能够抑制这一转化过程, 影响氯吡格雷的药理作用, 同时泮托拉唑与阿司匹林都是经过肝肾代谢, 两种药物联合应用时, 会降低其抗血小板的药理作用. 但是经过多年研究, 多数研究^[16,17]发现, 在PCI术后双联抗血小板治疗过程中, 给予泮托拉唑治疗防治消化系出血时, 阿司匹林与氯吡格雷的抗血小板作用未见受到明显影响. 在本次研究中, 两组患者治疗1 wk后的PA水平平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05); 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组患者的8%, 但差异不具有统计学意义(P>0.05).

总之, 应用泮托拉唑可以降低PCI术后使用双联抗血小板治疗引起消化系出血以及消化系不适的发生率, 并且没有明显影响患者的PA, 并且没有增加患者发生心脑血管不良事件的发生率。

4 参考文献

- Nadatani Y, Watanabe T, Tanigawa T, Sogawa M, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Yoshiyama M, Arakawa T. Incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in patients on low-dose aspirin therapy after percutaneous coronary intervention in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 320-325 [PMID: 23298342 DOI: 10.3109/00365521.2012.758771]
- 沈迎, 张奇, 沈卫峰. 美国和欧洲稳定性冠心病诊治指南解读. *中华心血管病杂志* 2014; 42: 70-72
- Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]
- Chen YL, Chang CL, Chen HC, Sun CK, Yeh KH, Tsai TH, Chen CJ, Chen SM, Yang CH, Hang CL, Wu CJ, Yip HK. Major adverse upper gastrointestinal events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1704-1709 [PMID: 21924391 DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.039]
- 王娟. 质子泵抑制剂应用于PCI术后抗血小板治疗致上消化道出血的临床价值. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 2074-2076
- 赵新国, 岳玉国, 陈伟良, 邸军军. 经皮冠状动脉介入治疗1年内上消化道出血分析. *临床心血管病杂志* 2011; 27: 346-348
- Bhurke SM, Martin BC, Li C, Franks AM, Bursac Z, Said Q. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 809-818 [PMID: 22744772 DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01112.x]
- 郑小芳. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉支架植入术后抗血小板治疗导致上消化道出血影响的研究进展. *医学综述* 2011; 17: 548-551
- 冯雪, 张志广, 李熾. 双联抗血小板聚集药物对PCI患者上消化道出血的影响. *天津医药* 2014; 42: 251-253
- 杨肖波, 俞丽芬, 徐琛莹, 李薇薇, 孙露莹, 常显星. 既往胃镜检查对评估经皮冠状动脉介入术后非急性冠脉综合症患者是否联用质子泵抑制剂的作用. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 133-137
- 曹月娟, 许静, 王佩显, 付乃宽, 卢凤民. 质子泵抑制剂防治老年冠状动脉介入术后上消化道出血并发症的疗效观察. *中华老年心脑血管病杂志* 2011; 13: 129-131
- Wallace MC, Rankin J, Forbes GM. Acute gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 211-221 [PMID: 22375526 DOI: 10.1586/egh.11.104]
- Chua SK, Liao CS, Hung HF, Cheng JJ, Chiu CZ, Chang CM, Lee SH, Lin SC, Liou JY, Lo HM, Kuan P, Shyu KG. Gastrointestinal bleeding and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Crit Care* 2011; 20: 218-225 [PMID: 21532042 DOI: 10.4037/ajcc2011683]
- 刘娟, 占义军. 质子泵抑制剂在经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗中的价值. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 1244-1246
- Shivaraju A, Patel V, Fonarow GC, Xie H, Shroff AR, Vidovich MI. Temporal trends in gastrointestinal bleeding associated with percutaneous coronary intervention: analysis of the 1998-2006 Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *Am Heart J* 2011; 162: 1062-1068.e5 [PMID: 22137080]
- 孙忠实. 正确认识与合理使用质子泵抑制剂. *中华内科杂志* 2012; 51: 417-419
- 陈斗仁. 质子泵抑制剂对PCI术后氯吡格雷抗血小板作用的影响. *山东医药* 2013; 53: 66-68

□ 同行评价
该研究有重要的
临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

