

# 以埃索美拉唑为基础的治疗方案对氯吡格雷联合阿司匹林长期用药后致上消化道出血患者相关指标的影响

徐远久\*, 鲁小龙, 甘文波, 刘晓川(四川大学华西广安医院, 四川 广安 638500)

中图分类号 R573.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4651-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.15

**摘要** 目的:探讨以埃索美拉唑为基础的治疗方案对氯吡格雷联合阿司匹林长期用药后致上消化道出血患者相关指标的影响。方法:96例氯吡格雷联合阿司匹林长期用药后致上消化道出血患者,经快速尿素酶试验后有62例为幽门螺杆菌阳性,34例为幽门螺杆菌阴性(阴性对照组)。按随机数字表法将62例幽门螺杆菌阳性患者分为观察组(31例)和对照组(31例)。阴性对照组和对照组患者在活动性出血期间给予注射用埃索美拉唑钠40 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日2次,同时停用氯吡格雷和阿司匹林;在活动性出血停止3 d后,恢复服用氯吡格雷和阿司匹林,并根据不同的出血原因给予相应的治疗。在此基础上,观察组患者给予埃索美拉唑镁肠溶片20 mg,口服,每日2次+阿莫西林胶囊1.0 g,口服,每日2次+克拉霉素片0.5 g,口服,每日2次,连用2周。在结束治疗后1个月,进行<sup>14</sup>C呼气试验,根除失败者在治疗结束后的第2个月给予埃索美拉唑镁肠溶片20 mg,口服,每日2次+枸橼酸铋钾胶囊0.3 g,口服,每日2次+阿莫西林胶囊1.0 g,口服,每日2次+左氧氟沙星片0.5 g,口服,每日1次,连用2周。所有患者在完成治疗后均随访6个月。观察各组患者疼痛缓解时间、消化道症状缓解时间、上消化道再出血发生情况及不良反应发生情况,记录观察组患者的幽门螺杆菌根除情况。结果:观察组患者首次治疗后有22例幽门螺杆菌为阴性,根除率为71.0%,未根除者经第二次治疗后幽门螺杆菌均为阴性,总根除率为100%。观察组患者上消化道再出血总发生率显著低于对照组及阴性对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。各组患者疼痛缓解时间、消化道症状缓解时间、不良反应发生率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:以埃索美拉唑为基础的治疗方案,可通过根除幽门螺杆菌来降低氯吡格雷联合阿司匹林长期用药后致上消化道出血患者的上消化道再出血发生率,且安全性较好。

**关键词** 阿司匹林;氯吡格雷;埃索美拉唑;长期用药;上消化道再出血

## Effects of Esomeprazole-based Regimen on the Related Indicators of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Long-term Clopidogrel Combined with Aspirin Treatment

XU Yuanjiu, LU Xiaolong, GAN Wenbo, LIU Xiaochuan (West China Guang'an Hospital of Sichuan University, Sichuan Guang'an 638500, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effects of esomeprazole-based regimen on the related indicators of upper gastrointestinal bleeding in patients with long-term clopidogrel combined with aspirin treatment. **METHODS:** In the 96 patients long-term clopidogrel combined with aspirin treatment and upper gastrointestinal bleeding, 62 were helicobacter pylori positive by rapid urease test and the other 34 were helicobacter pylori negative (negative control group). The 62 helicobacter pylori positive patients were divided into observation group (31 cases) and control group (31 cases) by random number table. Patients in negative control group and control group received Esomeprazole sodium for injection 40 mg during active bleeding, adding into 0.9% Sodium chloride injection 100 ml, intravenous infusion, twice a day, stopping clopidogrel and aspirin at the same time; after 3 d of active bleeding stopped, Clopidogrel and Aspirin. Based on conventional, observation group was additionally given Esomeprazole magnesium enteric-coated tablet 20 mg, orally, twice a day+Amoxicillin capsule 1.0 g, orally, twice a day+Clarithromycin tablet, orally, twice a day, for 2 weeks. After 1 month, by <sup>14</sup>C breath test. Eradication losers were given Esomeprazole magnesium enteric-coated tablet 20 mg in the second 2 month after treatment, orally, twice a day + Bismuth potassium citrate capsule 0.3 g, orally, twice a day + Amoxicillin capsule 1.0 g, orally, twice a day + Levofloxacin tablet 0.5 g, orally, once a day, for 2 weeks. All patients were followed-up for six months. Relief time of pain and gastrointestinal symptoms, and the rebleeding situation in all groups were observed, the eradication situation and the incidence of adverse reactions in observation group were recorded. **RESULTS:** After treatment for the first time, 22 patients eradicated helicobacter pylori in observation group, with eradication rate of 71.0%, the others were eradicated in the next treatment, the total eradication rate was 100%. The incidence of upper gastrointestinal rebleeding in observation group was significantly lower than control group and negative control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). And there were no significant differences in relief time of pain and gastrointestinal symptoms, and the incidence of adverse reactions ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Esomeprazole-based regimen can reduce the incidence of upper gastrointestinal bleeding induced by long-term clopidogrel combined with aspirin treatment, with good safety.

**KEYWORDS** Aspirin; Clopidogrel; Esomeprazole; Long-term; Upper gastrointestinal rebleeding

[9] 陈克克,王喆之.党参多糖的研究进展[J].现代生物医学进展,2007,7(4):635.

[10] 吴宝明,李俊.黄芪多糖在免疫调节中的作用[J].安徽医药,2008,12(7):577.

\* 副主任技师,硕士。研究方向:消化内科及检验医学。电话:0826-2600061。E-mail:2960171649@qq.com

(收稿日期:2016-04-26 修回日期:2016-09-07)

(编辑:申琳琳)

氯吡格雷联合阿司匹林可使心脑血管不良事件发生率大大降低,已成为实施经皮冠状动脉介入术后标准的抗凝方案,其疗效明显优于单用阿司匹林,但患者上消化道出血的发生率高于单用阿司匹林<sup>[1]</sup>。幽门螺杆菌感染与上消化道出血的相关性已得到证实<sup>[2]</sup>;在长期服用非甾体抗炎药(NSAID)患者的幽门螺杆菌根除治疗中,以埃索美拉唑为基础的治疗方案用于根除幽门螺杆菌的疗效较好,且不良反应较少<sup>[3]</sup>。为此,在本研究中笔者探讨了以埃索美拉唑为基础的治疗方案对氯吡格雷联合阿司匹林长期用药后致上消化道出血患者相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2010年6月—2014年6月我院收治的氯吡格雷联合阿司匹林长期用药后致上消化道出血患者96例,其中男性62例,女性34例;年龄54~85岁,平均(69.1±7.8)岁。所有患者经快速尿素酶试验,有62例为幽门螺杆菌阳性,34例为幽门螺杆菌阴性(阴性对照组)。按随机数字表法将62例幽门螺杆菌阳性患者分为观察组(31例)和对照组(31例)。观察组男性20例、女性11例,年龄(68.2±10.3)岁。对照组男性21例、女性10例,年龄(69.0±8.9)岁。阴性对照组男性21例、女性13例,年龄(69.7±7.0)岁。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者服用氯吡格雷联合阿司匹林时间 $\geq 3$ 个月;(2)均经胃镜检查发现出血灶;(3)随访患者资料完整。排除标准:(1)近2个月内服用过抑酸及抗菌药物;(2)严重心、肺、肾功能障碍;(3)心脑血管疾病;(4)存在胃镜检查禁忌证。

### 1.3 治疗方法

阴性对照组和对照组患者在活动性出血期间给予注射用埃索美拉唑钠(阿斯利康制药有限公司,规格:40 mg/支,批准文号:国药准字H20093314)40 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日2次,同时停用氯吡格雷和阿司匹林;在活动性出血停止3 d后,恢复服用氯吡格雷和阿司匹林,并根据不同的出血原因给予相应的治疗。在此基础上,观察组患者给予埃索美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,规格:20 mg/片,批准文号:国药准字H20046379)20 mg,口服,每日2次+阿莫西林胶囊(广州白云山制药总厂,规格:0.25 g/粒,批准文号:国药准字H44021518)1.0 g,口服,每日2次+克拉霉素片(江西汇仁药业有限公司,规格:0.25 g/片,批准文号:国药准字H20033513)0.5 g,口服,每日2次,连用2周。治疗结束后1个月,进行<sup>14</sup>C呼气试验,根除失败者于治疗结束后的第2个月给予埃索美拉唑镁肠溶片20 mg,口服,每日2次+枸橼酸铋钾胶囊(丽珠集团丽珠制药厂,规格:0.3 g/粒,批准文号:国药准字H10920098)0.3 g,口服,每日2次+阿莫西林胶囊1.0 g,口服,每日2次+左氧氟沙星片[第一三共制药(北京)有限公司,规格:0.5 g/片,批准文号:国药准字H20040091]0.5 g,口

服,每日1次,连用2周。所有患者在完成治疗后均随访6个月。

### 1.4 观察指标

观察各组患者疼痛缓解时间、消化道症状缓解时间、上消化道再出血发生情况及不良反应发生情况,记录观察组患者的幽门螺杆菌根除情况。幽门螺杆菌根除标准:幽门螺杆菌显阴性。各组患者以胶体金法检测粪隐血,反复多次出血计为一次再出血。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ ,采用方差分析;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 观察组患者幽门螺杆菌根除情况

观察组患者首次治疗后有22例幽门螺杆菌为阴性,根除率为71.0%,未根除者经第二次治疗后幽门螺杆菌均为阴性,总根除率为100%。

### 2.2 治疗后各组患者上消化道再出血发生情况比较

观察组患者出现黑便2例,对照组患者出现黑便3例、咖啡色呕吐物4例、粪隐血阳性2例,阴性对照组患者出现黑便5例。观察组患者上消化道再出血总发生率显著低于对照组和阴性对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但对对照组与阴性对照组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

表1 治疗后各组患者上消化道再出血发生情况比较(例)

Tab 1 Comparison of the incidence of upper gastrointestinal rebleeding in patients after treatment in each group (case)

组别	n	消化性溃疡	出血性胃炎	总发生率, %
观察组	31	1	1	6.5*
对照组	31	3	6	29.0
阴性对照组	34	3	2	14.7

注:与对照组和阴性对照组比较, \* $P<0.05$

Note: vs. control group and negative control group, \* $P<0.05$

### 2.3 各组患者疼痛缓解时间、消化道症状缓解时间比较

各组患者疼痛缓解时间、消化道症状缓解时间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 各组患者疼痛缓解时间、消化道症状缓解时间比较( $\bar{x} \pm s, d$ )

Tab 2 Comparison of the relief time of pain and gastrointestinal symptoms in each group ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	n	疼痛缓解时间	消化道症状缓解时间
观察组	31	2.1±0.8	3.2±1.1
对照组	31	2.3±0.6	3.3±1.0
阴性对照组	34	2.1±0.7	3.2±0.8

### 2.4 不良反应

观察组患者出现恶心2例、头痛1例、腹泻1例、皮疹1例,不良反应发生率为16.1%;对照组患者出现恶心1例、腹泻1例、头晕1例、皮疹1例,不良反应发生率为12.9%;阴性对照组

患者出现恶心1例、头痛1例、腹泻1例、头晕1例、皮疹1例,不良反应发生率为14.7%。各组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

氯吡格雷联合阿司匹林可使急性冠状动脉综合征患者的心脑血管不良事件发生率(近期以及远期)显著降低,是临床预防急性冠状动脉综合征及心脏支架植入术后患者发生血栓的标准方案,但该方案可致上消化道出血发生风险增加<sup>[4-5]</sup>。有研究结果发现,双联应用抗血小板药物可增强对血小板聚集及血栓形成的抑制作用,但双联应用后的一个重要问题是能潜在地增加出血并发症<sup>[6]</sup>。

埃索美拉唑为新型质子泵抑制剂(PPI),是奥美拉唑的左旋异构体,与右旋奥美拉唑相比,只有小部分是经CYP2C19代谢,具有更强的抑酸效应,更低的体内清除率,更高的血浆水平,可使药时曲线下面积增高;此外,埃索美拉唑由选择性或特异性的肝脏细胞色素P<sub>450</sub>同工酶催化并在肝脏完成氧化代谢,其参与代谢过程的细胞色素P<sub>450</sub>以CYP2C19、CYP3A4为主<sup>[7]</sup>。氯吡格雷为一种没有活性的前体药物,在进入机体后经细胞色素P<sub>450</sub>氧化酶系的CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5等氧化代谢反应生成有活性的产物,虽然PPI可有效改善患者上消化道出血的临床症状,降低上消化道再出血发生率,但该类药物可使氯吡格雷的药效减弱,抗血小板功能降低<sup>[8]</sup>。

服用阿司匹林等NSAID的患者在合并幽门螺杆菌感染时,患者的上消化道出血或溃疡等发生风险可显著增加,根除幽门螺杆菌可明显降低该风险的发生<sup>[9-11]</sup>。本研究采用埃索美拉唑联合阿莫西林、克拉霉素方案,具有抑制胃酸分泌,防止阿莫西林和克拉霉素在胃内被降解,提高抗菌药物生物利用度的作用<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,观察组患者首次治疗后有22例幽门螺杆菌为阴性,根除率为71.0%,未根除者经第二次治疗后幽门螺杆菌均为阴性,总根除率为100%。观察组患者上消化道再出血总发生率显著低于对照组及阴性对照组,差异有统计学意义。各组患者疼痛缓解时间、消化道症状缓解时间、不良反应发生率比较差异均无统计学意义。

综上所述,以埃索美拉唑为基础的治疗方案,可通过根除幽门螺杆菌来降低氯吡格雷联合阿司匹林长期用药后致上消化道出血患者的上消化道再出血发生率,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,随访时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 李忠明,夏平达,周琴,等.幽门螺杆菌感染与冠心病患者上消化道出血的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2188.
- [3] 黄鑫薪,熊理守,马师洋,等.三联疗法与序贯疗法在长期服用非甾体类抗炎药人群中根除幽门螺杆菌的疗效观察[J].中华消化杂志,2012,32(12):814.
- [4] 王宝祥,李焰生.阿司匹林和氯吡格雷抵抗相关的遗传学机制研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(9):1002.
- [5] 许强,张玉霄,卢才义,等.氯吡格雷抵抗对老年冠心病合并糖尿病患者介入治疗预后的影响及其危险因素[J].中华老年多器官疾病杂志,2013,12(5):354.
- [6] 黄玉霞,田茂伟,徐秀田.双联抗血小板聚集联合ABC-D3-I评分在短暂性脑缺血发作防治中的应用[J].中国医师进修杂志,2014,37(16):52.
- [7] 孙忠实.正确认识与合理使用质子泵抑制剂[J].中华内科杂志,2012,51(6):417.
- [8] 宋博凡,高方明.氯吡格雷药物基因组多态性与个体化治疗研究进展[J].中国介入心脏病学杂志,2015,23(12):697.
- [9] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5):646.
- [10] 王运东,罗和生.根除幽门螺杆菌对长期联用阿司匹林和氯吡格雷者上消化道再出血发生率的影响[J].中华消化杂志,2014,34(2):89.
- [11] 易欣,刘长,聂绍平.肠溶阿司匹林和氯吡格雷在抗血小板治疗中上消化道出血的相关危险因素分析[J].医学临床研究,2014,31(9):1724.
- [12] 卢春燕,张磊,许建明,等.以高剂量和标准剂量埃索美拉唑为基础的三联疗法根除幽门螺杆菌疗效比较[J].中华消化杂志,2010,30(12):906.

(收稿日期:2016-09-07 修回日期:2016-10-09)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅