

埃索美拉唑治疗抗血小板药物导致的上消化道出血疗效及安全性分析

吴少航, 彭琼*

(安徽医科大学第三附属医院 消化科, 合肥 230012)

【摘要】目的:探讨埃索美拉唑治疗抗血小板药物导致的上消化道出血的疗效及安全性。**方法:**选取2016年2月至2017年10月长期使用抗血小板药物后所致上消化道出血的患者128例,其中幽门螺杆菌(Hp)阳性者设为Hp阳性组,另46例设为Hp阴性组,Hp阳性组患者按随机数字表法分为试验组和对照组。Hp阴性组和对照组患者均给予埃索美拉唑钠静脉滴注,试验组患者在Hp阴性组和对照组治疗的基础上给予埃索美拉唑镁肠溶片和抗Hp常规治疗,治疗后随访6个月。记录试验组患者Hp根除情况及上消化道再出血和不良反应发生情况。**结果:**试验组患者Hp根除率为100.00% (42/42),对照组患者Hp根除率为45.00% (18/40),组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);试验组、对照组和Hp阴性组的上消化道出血总有效率分别为90.48% (38/42)、82.50% (33/40)、86.96% (40/46),3组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);试验组、Hp阴性组上消化道再出血发生率明显低于对照组($P < 0.05$),试验组和Hp阴性组上消化道再出血发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**埃索美拉唑治疗抗血小板药物导致的上消化道出血的效果显著,可通过根治Hp降低抗血小板治疗患者引起上消化道出血的发生率,且安全性较好。

【关键词】埃索美拉唑;抗血小板药物;上消化道出血;幽门螺杆菌

【中图分类号】R975.6; R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2018)07-0062-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.014

Efficacy and safety of esomeprazole in treating upper gastrointestinal bleeding caused by anti-platelet therapy

WU Shao-hang, PENG Qiong*

(Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230012, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of esomeprazole in treating upper gastrointestinal bleeding caused by long-term anti-platelet therapy. **Methods:** A total of 128 cases of patients with upper gastrointestinal bleeding caused by anti-platelet therapy from February 2016 to October 2017 were selected, Hp-negative (Hp) positive cases were selected as Hp positive group, and the other 46 cases of patients were selected as Negative control group. Patients in Hp positive group were randomly divided into experimental group and control group. Patients in Hp negative group and control group received esomeprazole sodium intravenous infusion, and patients in experimental group received esomeprazole magnesium enteric-coated tablets and anti-Hp conventional treatment on the basis of Hp negative group and control group. All patients were followed up for 6 months. The Hp eradication rate of experimental group was recorded, the therapeutic effect of each group were evaluated, and the occurrence of upper gastrointestinal rebleeding and adverse drug reactions were recorded and compared among the three groups. **Results:** The Hp eradication rate of experimental group was 100.00% (42/42), and the Hp eradication rate of control group was 45.00% (18/40), there was statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The total effective rate of experimental group, control group and Hp negative group were 90.48% (38/42), 82.50% (33/40), 86.96% (40/46), there was no statistically significant difference among the three groups ($P > 0.05$). The upper gastrointestinal rebleeding rate of experimental group and Hp-negative group were significantly lower than that of control group ($P < 0.05$), there was no statistically significant difference on upper gastrointestinal rebleeding rate between experimental group and Hp-negative group ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference on the adverse reaction rate among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The efficacy of esomeprazole in treating upper gastrointestinal bleeding caused by anti-platelet therapy is remarkable, it can reduce the incidence of upper gastrointestinal rebleeding by eradicating Hp, with good safety.

【Key words】esomeprazole; antiplatelet drugs; upper gastrointestinal; hemorrhage; helicobacter pylori

[收稿日期] 2018-04-14

[作者简介] 吴少航,男,硕士,医师;研究方向:消化内科;Tel: 18255122014; E-mail: wushaohangtg@126.com

[通讯作者] *彭琼,女,教授,主任医师;研究方向:消化内科;Tel: 15209887986; E-mail: pqis@aliyun.com

氯吡格雷联合阿司匹林已被广泛应用于心血管疾病患者,可显著降低血栓形成、术后支架内再狭窄等不良心血管事件的发生率^[1]。由于双联抗血小板药物的治疗周期较长,易继发上消化道出血,导致患者抗血小板药物治疗的依从性降低,影响临床预后,出血严重者还会危及生命^[2]。埃索美拉唑、奥美拉唑等质子泵抑制剂是预防抗血小板药物治疗致上消化道出血的首选药物^[3]。已有较多研究^[4-5]证实,合并幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染可显著增加消化道出血的发生风险。目前,国内对抗血小板药物致上消化道出血依据是否伴Hp感染进行分类治疗的研究较少。以埃索美拉唑为主的根除Hp方案治疗效果显著,故本研究旨在探讨埃索美拉唑根除Hp对抗血小板药物致上消化道出血防治效果的影响。现将研究结果报道如下。本研究经安徽医科大学第三附属医院(以下简称我院)医学伦理委员会审批,所有患者均自愿参加,并签署书面之情同意书。

1 对象与方法

1.1 对象

2016年2月至2017年10月我院收治的长期使用抗血小板药物后致上消化道出血的患者,纳入标准:①服用氯吡格雷联合阿司匹林时间 ≥ 3 个月;②经内镜检查确诊为上消化道出血;③近1年内无消化道出血史;④近2个月内未曾服用过抑酸药、胃黏膜保护剂及抗菌药物。排除标准:①合并严重感染、恶性肿瘤及血液系统疾病;②严重肝、肾功能不全;③出血性疾病或有其他出血倾向者;④其他原因致消化道溃疡性出血;⑤对本研究相关药物过敏;⑥依从性差,未遵医嘱用药。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 将符合上述条件的患者全部纳入研究,依据快速尿素酶试验示Hp阳性与否分为Hp阳性组和Hp阴性组,Hp阳性组患者按随机数字表法分为试验组和对照组。

1.2.2 治疗方法 所有患者入院后均给予补液、营养支持、纠正水电解质紊乱等常规治疗,同时停用抗血小板聚集药物,于用药治疗后活动性出血停止3d后恢复使用抗血小板聚集药物。Hp阴

性组和对照组患者给予注射用埃索美拉唑钠[批准文号:国药准字J20120035,生产企业:阿斯利康制药有限公司]静脉滴注,每次40mg,每日2次,连续应用7d。试验组患者在此基础上给予埃索美拉唑镁肠溶片(批准文号:国药准字H20046380,生产厂家:阿斯利康制药有限公司)40mg,阿莫西林胶囊(批准文号:国药准字H44021518,生产厂家:广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂)500mg,盐酸左氧氟沙星片[批准文号:国药准字H20040091,生产厂家:第一三共制药(北京)有限公司]500mg,胶体果胶铋胶囊(批准文号:国药准字H10920072,生产厂家:西安特生物制药股份有限公司)220mg,双歧杆菌三联活菌胶囊(批准文号:国药准字S10950032,生产企业:上海信谊药厂有限公司)每次420mg,每日2次,连续应用7d。所有患者治疗后随访6个月。

1.2.3 观察指标 ①记录试验组和对照组患者治疗后Hp根除情况,以快速尿素酶试验示Hp呈阴性为Hp根除;②于治疗后评价上消化道出血治疗效果,以治疗后无进行性呕血,黑便停止,血压、脉搏、血红蛋白稳定,胶体金法检测大便隐血呈阴性为有效,否则为无效;③治疗后采取每月电话访问和每3月回院复诊的方式进行随访,随访6个月,详细记录各组患者上消化道再出血情况,随访期间反复多次出血计为1次再出血;④详细记录用药治疗期间不良反应发生情况。

1.2.4 统计分析 所有数据均经SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间计量资料比较应用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

128例患者中82例患者经快速尿素酶试验示Hp阳性,设为Hp阳性组,另46例设为Hp阴性组,Hp阳性组患者按随机数字表法分为试验组($n=42$)和对照组($n=40$)。试验组、对照组和Hp阴性组患者在性别、年龄、合并基础疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 试验组、对照组和 Hp 阴性组等一般资料的比较

一般资料	试验组 (n=42)	对照组 (n=40)	Hp 阴性组 (n=46)	χ^2/F 值	P 值
性别 [n(%)]				1.942	0.155
男	33 (78.57)	29 (72.50)	34 (73.91)		
女	9 (21.43)	11 (27.50)	12 (26.09)		
年龄 (岁)	59.84 ± 8.67	60.25 ± 9.04	60.33 ± 9.11	1.214	0.340
糖尿病 [n(%)]	13 (30.95)	12 (30.00)	16 (34.78)	1.530	0.201
原发性高血压 [n(%)]	26 (61.90)	24 (60.00)	27 (58.70)	1.374	0.228

2.2 试验组与对照组患者 Hp 根除情况

治疗后, 试验组 42 例患者经快速尿素酶试验示 Hp 阴性, 根除率为 100.0% (42/42), 对照组 18 例患者经快速尿素酶试验示 Hp 阴性, 根除率为 45.0% (18/40), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 31.570$, $P < 0.05$)。

2.3 3 组患者上消化道出血治疗效果的比较

试验组、对照组和 Hp 阴性组的总有效率分别为 90.48% (38/42)、82.50% (33/40)、86.96% (40/46), 3 组患者上消化道出血治疗总有效率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.852$, $P = 0.074$)。

2.4 3 组患者上消化道再出血率的比较

试验组、Hp 阴性组上消化道出血发生率明显低于对照组 ($\chi^2 = 7.940$ 、 3.908 , 均 $P < 0.05$), 试验组和 Hp 阴性组上消化道出血发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.119$, $P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 3 组患者上消化道再出血率的比较 [n (%)]

组别	消化性溃疡	出血性胃炎	总发生率
试验组	1 (2.38)	1 (2.38)	2 (4.76)
对照组	4 (10.00)	7 (17.50)	11 (27.50) [#]
Hp 阴性组	3 (6.52)	2 (4.35)	5 (10.87) [*]

注: 与试验组比较, [#] $P < 0.05$; 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$

2.5 3 组患者用药治疗期间不良反应发生情况的观察

用药治疗后, 3 组患者血常规、尿常规及肝功能、肾功能检查均无异常变化, 3 组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.196$, $P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 3 组患者不良反应发生率的比较 [n (%)]

组别	恶心呕吐	头晕头痛	腹泻腹胀	皮疹	总发生率
试验组	2 (4.76)	1 (2.38)	1 (2.38)	1 (2.38)	5 (11.90)
对照组	2 (5.00)	0 (0.00)	1 (2.50)	1 (2.50)	4 (10.00)
Hp 阴性组	1 (2.17)	1 (2.17)	1 (4.35)	1 (2.17)	4 (8.70)

3 讨论

3.1 埃索美拉唑治疗抗血小板药物导致的上消化道出血的疗效显著

本研究结果显示, 试验组共 42 例患者经快速尿素酶试验示 Hp 阴性, Hp 根除率为 100.00%, 明显高于对照组患者的 45.00%, 提示以埃索美拉唑为基础的四联疗法联合益生菌根除 Hp 的效果显著。埃索美拉唑通过抑制胃酸分泌, 上调胃内 pH 值, 防止抗菌药物在胃内被降解, 同时可通过减慢胃排空、减少胃液量、促进抗菌药物向黏液层转移等途径提高抗菌药物的活性, 有利于根除 Hp^[6-7]。本研究结果显示, 3 组患者上消化道出血治疗总有效率均高于 80%, 提示埃索美拉唑治疗抗血小板药物导致的上消化道出血的疗效显著, 而 3 组治疗总有效率比较, 差异无统计学意义, 这与郭晓白等^[8]提到 Hp 根除治疗可显著改善阿司匹林长期服用导致的消化道出血病理症状的结果不一致, 可能与本研究纳入研究对象相对较少有关。

3.2 埃索美拉唑可显著降低抗血小板药物长期应用后上消化道再出血的发生率

已有较多研究证实, 合并 Hp 感染是上消化道出血发生的独立危险因素, 根除 Hp 可有效预防抗血小板药物长期应用后上消化道再出血, 改善预后^[9-10]。本研究结果显示试验组、阴性对照组随访期间上消化道出血发生率均明显低于对照组, 与万运方等研究^[11]结果相符。本研究证实 Hp 根除治疗对降低抗血小板药物长期应用后上消化道再出血的风险, 改善预后具有十分重要的意义, 建议临床在治疗抗血小板药物导致的上消化道出血时, 应检测和根除 Hp。本研究结果显示 3 组患者治疗前后血常规、尿常规和肝功能、肾功能检查均无异常, 其他不良反应均较轻微, 且 3 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义, 提示埃索美拉唑防治抗血小板药物导致的上消化道出血的安全性较好。

(下转第 69 页)

- 2012, 35(7):493-496.
- [7] Yoon S Y, Hong G H, Kwon H S, et al. S-adenosylmethionine reduces airway inflammation and fibrosis in a murine model of chronic severe asthma via suppression of oxidative stress[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(6):e236.
- [8] Agrali Ö B, Kuru B E, Yarat A, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 level after treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivatives and autogenous bone graft: a randomized controlled clinical trial[J]. *Niger J Clin Pract*, 2016, 19(4):535-543.
- [9] Liu H, Wang S, Ma W, et al. Transforming growth factor β 1 promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells via up-regulation of connective tissue growth factor[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(3):775-781.
- [10] Chen Y, Hong X. Effects of carvedilol reduce conjunctivitis through changes in inflammation, NGF and VEGF levels in a rat model[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5):1987-1992.
- [11] 殷晓霞, 温翠玲, 刘建华, 等. 呼吸道合胞病毒感染相关性哮喘的发病机制研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(9):1940-1942.
- [12] 李园园, 胡成平, 冯俊涛, 等. 抗神经生长因子局部植入在哮喘发病中的作用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(3):293-299.
- [13] 张静, 刘剑波. 神经生长因子对哮喘小鼠肺组织 γ -氨基丁酸 A 受体表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(3):247-250.
- [14] Shutov L P, Warwick C A, Shi X, et al. The complement system component C5a produces thermal hyperalgesia via macrophage-to-nociceptor signaling that requires NGF and TRPV1[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(18):5055-5070.
- [15] 陈霞, 高亚东, 李平, 等. 神经生长因子在哮喘小鼠骨髓嗜碱粒细胞的表达研究[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2013, 34(3):364-367.
- [16] 刘广杰, 胥杰, 罗秀芳, 等. 布地奈德吸入剂及其联合口服缓释茶碱治疗支气管哮喘的效果[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(18):12-15.
- [17] 蔡明文, 谭琳. VEGF、IL-13、IL-17 对慢性阻塞性肺疾病合并支气管哮喘的鉴别诊断意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(23):1941-1944.
- [18] 蒋颀, 陈和斌, 王莹, 等. IL-17 和 TGF- β 1 在支气管哮喘患儿血清及支气管肺泡灌洗液中的变化及临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8):604-608.

(上接第 64 页)

综上所述, 埃索美拉唑治疗抗血小板药物导致的上消化道出血的效果显著, 可通过根治 Hp 降低抗血小板治疗患者引起上消化道出血的发生率, 且安全性较好, 值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] 耿亚兰. 氯吡格雷片联合阿司匹林肠溶片治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(24):2215-2217.
- [2] Shalev A, Zahger D, Novack V, et al. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(3):386-390.
- [3] 刘莹, 尤嘉璐, 石进. 泮托拉唑和吉法酯治疗双联抗血小板所致上消化道出血的对比研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(4):294-297.
- [4] 刘静, 张铁亮, 戴远辉. 幽门螺杆菌感染与经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗诱发上消化道出血的关系[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(11):1060-1063.
- [5] 刘洪琪, 李宪忠, 高峰, 等. 幽门螺杆菌感染与非甾体抗炎药致消化性溃疡并出血的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(17):4283-4284, 4287.
- [6] Hirata Y, Serizawa T, Shichijo S, et al. Efficacy of triple therapy with esomeprazole, amoxicillin, and sitafloxacin as a third-line *Helicobacter pylori* eradication regimen[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 51:66-69.
- [7] 宋晓华, 邵玉霞, 姜渊贵. 埃索美拉唑镁治疗幽门螺杆菌阳性胃十二指肠溃疡的临床疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(17):4320-4321.
- [8] 郭晓白, 刘晖, 孟君, 等. 老年上消化道出血并阿司匹林长期服药史患者根除幽门螺杆菌的意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(23):5910-5912.
- [9] Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2015, 25(3):415-428.
- [10] Wang R, Chen L L, Wang D Z, et al. Association between *Helicobacter Pylori* infection and long-term outcome in patients with drug-eluting stent implantation[J]. *Sci Rep*, 2017(7):44954.
- [11] 万运方, 王红玲. 幽门螺杆菌根除疗法对长期应用抗凝药物患者上消化道再出血的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2015, 36(4):600-603.