

抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗 中国专家共识 (2012 更新版)

抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组

大量临床研究已证实抗血小板治疗对血栓栓塞性疾病一级和二级预防的益处^[1-2]。目前小剂量阿司匹林 (75~150 mg/d) 广泛用于冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、脑血管疾病和外周动脉疾病的治疗^[3], 尤其对急性冠状动脉综合征 (ACS) 和植入药物洗脱支架 (DES) 的患者, 双联抗血小板治疗 [阿司匹林联合二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂 (如氯吡格雷)] 更为重要。抗血小板药物是一柄“双刃剑”, 阿司匹林通过抑制环氧化酶, 一方面抑制血小板活化和血栓形成, 另一方面损伤消化道黏膜, 导致溃疡形成和出血, 严重时致患者死亡; 其他抗血小板药物如氯吡格雷也能加重消化道损伤, 联合用药时损伤更为严重。临床医生有必要综合评估长期抗血小板治疗的获益和风险。为此本刊 2009 年刊出了《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》^[4]。鉴于近年来相关领域又发表了大量研究, 本共识组在深入讨论并吸收最新研究成果基础上, 对共识进行了更新。

本共识旨在告诫和敦促临床医生在抗血小板治疗同时注意预防消化道损伤, 通过心脏科医生与消化科医生协作, 防患于未然, 使更多心脑血管疾病患者从抗血小板治疗中获益。本共识主要针对治疗心脑血管疾病常规使用的抗血小板药物 (如阿司匹林和氯吡格雷), 不包括其他非甾体消炎药 (NSAIDs)。

一、流行病学

目前, 美国约 5000 万患者服用阿司匹林, 每年经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后接受双联抗血小板治疗的患者 120 万; 中国因 PCI 而需要双联抗血小板治疗的患者, 2005 年登记数量为 10 万^[5], 2008 年约为 16 万, 2011 年超过 30 万。国内尚无小剂量阿司匹林使用情况的大规模流行病学调查资料。

阿司匹林导致的消化道不良反应包括从轻微消化不良到致命性消化性溃疡出血和穿孔。研究表明, 阿司匹林可使消化道损伤危险增加 2~4 倍^[6]。14 项安慰剂对照研究的荟萃分析显示, 阿司匹林导致严重消化道出血的绝对危险为每年 0.12%, 并与剂量相关^[7]。一级预防荟萃分析提示, 阿司匹林使消化道出血的发生率增加 1.37 倍^[8]。一项回顾性

病例对照研究提示, 氯吡格雷 (75 mg/d) 与阿司匹林 (100 mg/d) 导致消化道出血的危险相似, 相对危险度分别为 2.7 和 2.8^[9]。几项临床研究^[10-12] 均证实, 当阿司匹林与氯吡格雷联合应用时, 消化道出血发生率明显高于单用 1 种抗血小板药物, 其风险增加 2~3 倍。在 VALIANT 研究中, 14 703 例双联抗血小板治疗患者 [心肌梗死后、左心功能不全和 (或) 心力衰竭] 随访 6 个月时, 上消化道出血发生率为 0.37%。新型 ADP 受体拮抗剂, 如普拉格雷和替格瑞洛与氯吡格雷比较的大规模研究提示可进一步降低心血管事件风险, 但同时带来出血风险增加^[13-14]。

本节要点: 抗血栓药物广泛应用于心脑血管疾病防治, 即使小剂量阿司匹林也可能增加消化道损伤危险, 氯吡格雷可加重消化道损伤, 阿司匹林与氯吡格雷联合应用时危险性更高。

二、阿司匹林和氯吡格雷致消化道损伤的机制^[15-23]

(一) 阿司匹林

1. 局部作用: 阿司匹林对消化道黏膜有直接刺激作用, 可直接作用于胃黏膜的磷脂层, 破坏胃黏膜的疏水屏障; 在胃内崩解使白三烯等细胞毒性物质释放增多, 进而刺激并损伤胃黏膜; 也可损伤肠黏膜屏障。

2. 全身作用: 阿司匹林可使环氧化酶 (COX) 活性中心的丝氨酸乙酰化, 抑制胃黏膜的 COX-1 和 COX-2 活性, 导致前列腺素 (PG) 生成减少。PG 主要调控胃肠道血流和黏膜的功能。PG 生成减少是阿司匹林引起胃肠道黏膜损伤的主要原因。

(二) ADP 受体拮抗剂

该类药物通过阻断血小板膜上的 ADP 受体发挥抗血小板作用。与阿司匹林不同, ADP 受体拮抗剂并不直接损伤消化道黏膜, 但可抑制血小板衍生的生长因子和血小板释放的血管内皮生长因子, 从而阻碍新生血管生成和影响溃疡愈合。ADP 受体拮抗剂可加重已存在的胃肠道黏膜损伤, 包括阿司匹林、NSAIDs 以及幽门螺杆菌 (Hp) 感染导致的消化道损伤^[24]。

本节要点: 阿司匹林导致消化道损伤的机制包括局部作用和全身作用, 而 ADP 受体拮抗剂可阻碍已受损消化道黏膜的愈合。

三、抗血小板药物所致的消化道损伤的临床表现及特点

(一) 临床表现

阿司匹林的不良反应以消化系统为主, 其中以上消化道损伤更常见^[25]。近年发现, 接受双联抗血小板治疗并且多

DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2013.03.027

通信作者: 胡大一, 北京大学人民医院心内科, 100044, Email: heart@public.fhnet.cn.net; 林三仁, 北京大学第三医院消化科, 100191, Email: linsanren@medmail.com.cn

数联合应用 PPI 的患者,下消化道出血的发生率明显高于上消化道出血^[26]。

1. 常见症状:恶心、呕吐、上腹不适或疼痛、腹泻、呕血、黑便等^[27]。

2. 常见病变:消化道黏膜糜烂、溃疡、威胁生命的消化道出血及穿孔,以及较少见的肠狭窄等^[28]。

阿司匹林所致溃疡的临床特点包括^[27,29]:用药史,老年女性多见,多为无痛性,胃溃疡较十二指肠溃疡更多见,易发生出血及穿孔。

(二) 抗血小板药物与消化道损伤

1. 发生时间:服药后 12 个月内为消化道损伤的多发阶段,3 个月时达高峰^[9,30]。

2. 与剂量的关系:在一定范围内阿司匹林的抗血栓作用并不随剂量增加而增加,但消化道损伤风险却随剂量加大而明显增加^[7,31]。荟萃分析显示^[32],服用阿司匹林剂量 > 200 mg/d 的患者与 < 100 mg/d 的患者比较总出血事件发生率增加了 3 倍。因此,建议长期使用阿司匹林时应选择最低有效剂量(75 ~ 100 mg/d)。

3. 与剂型的关系^[31]:从机制上看,阿司匹林肠溶片较非肠溶片对胃黏膜的直接损伤作用小,但目前尚无泡腾片或肠溶片较平片明显降低阿司匹林消化道损伤危险的临床证据^[33]。

4. 与年龄的关系^[34]:老年患者是抗血小板药物消化道损伤的高危人群,年龄越大,危险越大^[35],低剂量阿司匹林相关的上消化道出血风险随年龄增长而增加(年龄每增加 1 岁,消化道出血发生率增加 2.3%)^[36]。使用小剂量阿司匹林(75 mg/d)的患者消化性溃疡穿孔的发生率:年龄 ≤ 65 岁者为 0.1%;年龄 > 65 岁者为 1.07%^[37]。而抗血小板药物治疗又以老年人居多,且疗效肯定,在使用时应权衡利弊。

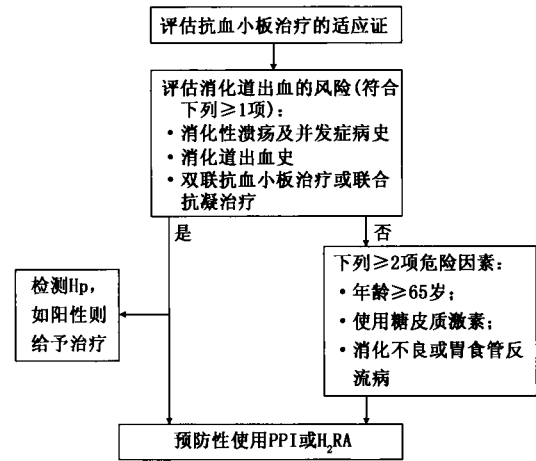
5. 与 Hp 感染的关系:Hp 感染可加重阿司匹林的消化道损伤作用^[38-39]。使用阿司匹林的 Hp 阳性者发生十二指肠溃疡的 OR 值为 18.5,发生胃溃疡的 OR 值为 2.3^[6],根除 Hp 可降低有溃疡出血病史患者溃疡复发的风险^[40]。因此,在开始长期抗血小板治疗之前,建议有条件的患者应检测并根除 Hp。

6. 联合用药:抗血小板药物联合应用或抗血小板药物与抗凝药物联合使用会使上消化道出血的风险增加 2 ~ 7 倍^[41]。ACS 患者往往需联合使用多种抗血小板和(或)抗凝药物,此时尤其应注意消化道损伤风险的评估与预防。

本节要点:阿司匹林所致消化道损伤的初期症状易被忽视,故一旦出血危险较高,对于有用药史的患者,不应忽视任何症状及体征变化。阿司匹林导致的消化道损伤风险随患者年龄和药物剂量增加而明显增加,合并 Hp 感染和联合用药也增加其危险性。

四、长期抗血小板药物治疗患者消化道损伤的筛查与预防

为了最大程度地减少抗血小板治疗的消化道损伤,建议临床医生采用标准化的流程进行风险评估和筛查(图 1)。



Hp:幽门螺杆菌;PPI:质子泵抑制剂;H₂RA:H₂受体拮抗剂

图 1 减少抗血小板治疗患者消化道损伤的处理流程

1. 规范抗血小板治疗的适应证:抗血小板药物在减少血栓事件的同时发生出血不良反应难以完全避免,故只有获益大于出血风险时才推荐使用。阿司匹林在心血管疾病二级预防的获益远超过风险,即阿司匹林减少心血管病死亡事件明显多于严重出血事件。但是,对于阿司匹林在心血管病一级预防中的地位还存在争议。目前,国内外指南一致建议应该根据患者的心血管病危险分层,选择中高危患者给予阿司匹林。例如,欧洲指南建议下列患者不应使用阿司匹林作为一级预防用药^[42]:既无心血管病,也无肾功能不全或心血管病高危因素的高血压患者;不伴动脉粥样硬化性疾病的糖尿病患者。建议参考“中国心血管病预防指南”^[43]选择有适应证的患者给予阿司匹林进行一级预防。

在心血管病二级预防中,应合理控制抗血栓药物联合应用的时间以降低出血风险,尽量减少抗血栓药物的长期联合应用,包括不同抗血小板药物以及抗血小板与抗凝药物的联合。

2. 识别消化道损伤的高危人群:抗血小板药物治疗研究亚组分析显示,65 岁以上人群较之 65 岁以下人群从抗血小板治疗中获益更多,但高龄也是消化道损伤的独立危险因素。对于 65 岁以上的老年人,尤其在应用双联抗血小板治疗时,建议长期使用阿司匹林的剂量不要超过 100 mg/d。既往有消化道疾病史的患者出现消化道损伤的危险性明显增加,发生过消化性溃疡出血的患者其危险增加 13 倍^[44],如继续服用阿司匹林,1 年内复发率约为 15%^[45]。

使用抗血小板药物易发生消化道损伤的人群包括:65 岁以上的老年人;有消化道出血、溃疡病史^[46];有消化不良或有胃食管反流症状;双联抗血小板治疗的患者;合用华法林等抗凝药物的患者;合用 NSAIDs 或糖皮质激素的患者;此外,还包括 Hp 感染^[6,47]、吸烟、饮酒等^[47,48]。

3. 合理联合应用抗血栓药物:阿司匹林与其他抗血小板或抗凝药物联合应用明显增加严重出血发生的危险,主要以消化道出血为主。因此,对于消化道损伤的高危人群应该避免联合抗血栓治疗,如需进行 PCI 应尽量选择裸金属支架,

以减少双联抗血小板治疗的时间。抗凝治疗(华法林或肝素)不会直接导致消化道损伤,但会加重消化道出血的风险。长期联合应用口服抗凝药物华法林及抗血小板药物时,应将药物剂量调整至最低有效剂量,即阿司匹林为 75~100 mg/d,氯吡格雷为 75 mg/d,华法林剂量将国际标准化比值(INR)目标值定在 2.0~2.5,但对于机械瓣膜置换术后的患者可能需要更高强度的抗凝治疗。随着新型药物洗脱支架的出现,未来有望减少双联抗血小板治疗的时间。

4. 筛查与根除 Hp: 对于长期服用小剂量阿司匹林的患者, Hp 感染是消化道出血的独立危险因素^[49], 根除 Hp 可降低溃疡和出血的复发。目前推荐的筛查方法为¹³C 或¹⁴C 呼气试验、粪便 Hp 抗原检测。检测前需停用抗菌药物及铋剂至少 4 周, 停用 PPI 至少 7 d。建议在长期抗血小板治疗前检测 Hp, 阳性者应根除。

5. 应用 H₂ 受体拮抗剂(H₂RA)预防消化道损伤: H₂RA 预防抗血小板药物相关消化道损伤的研究^[50-51]表明, 对服用阿司匹林(75~325 mg/d)的患者, 法莫替丁可预防十二指肠溃疡和糜烂性食管炎的发生^[51]。H₂RA 的疗效优于安慰剂, 但比 PPI 差, 其优点是费用较低, 对不能使用 PPI 的患者可考虑应用^[52-53]。法莫替丁与氯吡格雷之间无药物相互作用, 且同时有保护胃黏膜的作用^[54]。应避免使用西咪替丁, 因其为 CYP2C19 强效抑制剂, 可影响氯吡格雷的活化。

6. 应用 PPI 预防消化道损伤: 内镜和流行病学研究均发现, PPI 明显降低服用阿司匹林和(或)氯吡格雷患者所致消化道损伤的发生率^[55-57]。在随机对照临床试验中, PPI 可使双联抗血小板治疗患者消化道出血减少 87%^[57]。PPI 是预防抗血小板药物相关消化道损伤的首选药物, 优于米索前列醇等黏膜保护剂和 H₂RA^[50]。建议根据患者具体情况, 决定 PPI 联合应用的时间, 高危患者可在抗血小板药物治疗的前 6 个月联合使用 PPI, 6 个月后改为 H₂RA 或间断服用 PPI。

目前对于下消化道出血尚无有效预防措施, 应注意监测患者症状、粪便潜血以及血常规, 有报道米索前列醇对于阿司匹林引起的小肠黏膜损伤有效^[58], 但尚需大样本量临床研究证实。

本节要点: (1) 为减少抗血小板药物的消化道损伤, 应规范使用抗血栓药物, 并按流程对高危患者进行评估和筛查; (2) 严格掌握长期联合应用抗血栓药物的适应证, 并调整至最低有效剂量; (3) 建议对长期服用抗血小板药物的患者筛查并根除 Hp, 对高危患者同时给予有效抑酸药物, 首选 PPI, 不能耐受 PPI 者, 可给予 H₂RA。

五、PPI 与氯吡格雷的联合应用

近期, 关于氯吡格雷与 PPI 的药物相互作用引起广泛关注。氯吡格雷是前体药, 口服后需在肝脏转化为有活性的代谢产物后, 才能与血小板膜 P2Y₁₂ 受体结合, 而抑制血小板活性。氯吡格雷在肝脏通过两个步骤转化, 主要涉及 CYP2C19, 其次为 CYP3A4。研究证实 CYP2C19 基因多态性和 CYP2C19 抑制剂可影响氯吡格雷的抗血小板作用。而

CYP2C19 也是多数 PPI 在肝脏的代谢酶, 某些 PPI 可抑制 CYP2C19 通路而影响氯吡格雷的活化, 其程度取决于 PPI 的代谢途径及其与 CYP2C19 的亲和力。研究发现 5 种 PPI 对 CYP2C19 均具有竞争性抑制作用, 其中泮托拉唑和雷贝拉唑的抑制作用最低^[59]。尽管药理学上某些 PPI 与氯吡格雷存在相互作用, 但 PPI 对氯吡格雷抗血小板作用的影响和心血管事件终点试验的临床研究结果并不一致。

(一) PPI 对氯吡格雷抗血小板作用的影响

PPI 干扰氯吡格雷抗血栓作用的证据主要来自药代动力学的体外研究和血小板活性的检测。以血小板聚集力为替代终点的随机对照研究显示, 奥美拉唑使氯吡格雷抑制血小板聚集的作用减弱^[60-65], 推测与奥美拉唑主要通过 CYP2C19 代谢, 同时又是 CYP2C19 的强效抑制剂有关。在健康志愿者中进行的随机对照研究, 与单用氯吡格雷相比, 联合不同 PPI 均影响氯吡格雷的抗血小板聚集作用, 其中奥美拉唑的抑制作用最强^[66]。冠状动脉支架植入后服用氯吡格雷 150 mg/d 的患者联合使用奥美拉唑或泮托拉唑 1 个月, 泮托拉唑组较奥美拉唑组对氯吡格雷抗血小板作用影响小, 奥美拉唑组 44% 患者为氯吡格雷无反应者, 而泮托拉唑组仅为 23%^[61]。

(二) PPI 对服用氯吡格雷患者心血管事件的影响

现有的临床研究尚不能证实联合 PPI 增加服用氯吡格雷患者的心血管事件或总体死亡率; 但有证据表明联合 PPI 可显著降低消化性溃疡的复发率, 尤其降低上消化道出血的发生率。

1. 氯吡格雷联合 PPI 增加心血管事件风险的证据: 纳入 13 项研究共 48 674 例患者的荟萃分析结果显示, PPI 与心血管病事件发生和死亡危险增加相关, 但是仅限于高危患者^[67]。在 BASKET 研究中, PCI 术后氯吡格雷和 PPI 联合应用的患者 3 年后心肌梗死发生率升高 1 倍, 校正后, 联合应用 PPI 仍然为独立的预后因素^[68]。

2. 氯吡格雷联合 PPI 不增加心血管事件风险的证据: COGENT 研究^[57]是目前评价 PPI 在双联抗血小板治疗的冠心病患者获益和风险的惟一大规模前瞻性随机安慰剂对照研究。尽管该研究提前终止, 但是对入选的 3761 例患者的分析显示, 预防性使用奥美拉唑使 6 个月时的消化道事件减少 66%, 而两组的心血管事件没有明显差异。但 PPI 对接受双联抗血小板治疗患者心血管事件的影响还需更大规模随机对照研究进一步提供证据。

3. PPI 作为心血管事件独立危险因素的证据: PLATO 研究^[69]的回顾性分析提示, 无论是氯吡格雷组还是替格瑞洛组, PPI 组终点事件发生率均高于无 PPI 组(氯吡格雷 + PPI 组, $HR = 1.29$; 替格瑞洛 + PPI 组, $HR = 1.30$), 提示 PPI 是 ACS 患者发生心血管事件的独立危险因素。Kwok 等^[70]对 23 项研究的荟萃分析显示, 并没有证据表明不同 PPI 与氯吡格雷合用, 其心血管事件的危险不同; 使用除氯吡格雷以外的其他抗血小板药物治疗时, 联合 PPI 也可增加心血管

事件风险 ($OR = 1.28$), 提示 PPI 为心血管事件的独立危险因素。

综上所述, 尽管 PPI 与氯吡格雷在药代动力学上存在相互作用, 并且体外血小板功能研究证实 PPI 减弱氯吡格雷的抗血小板作用。但是, 目前并没有大规模临床研究证实 PPI 增加服用氯吡格雷的心血管病患者心血管病事件和死亡率。2009 年至今, 美国 FDA 与欧盟相继警示氯吡格雷不要与奥美拉唑(及埃索美拉唑)联合应用, 但是不包括其他 PPI。临床实践中, 是否预防性使用 PPI 以减少抗血小板药物的消化道损伤, 临床医师应根据患者的个体特点、用药时间等评估。对于消化道出血高危患者仍需联合 PPI, 但应充分考虑不同 PPI 对氯吡格雷抗血小板作用的影响, 建议避免使用对 CYP2C19 抑制作用强的 PPI, 如奥美拉唑和埃索美拉唑。

本节要点: (1) 药理学上, 不同 PPI 与氯吡格雷的相互作用存在差异; (2) 氯吡格雷联合 PPI 可显著减少消化道不良反应, 临床研究并未发现心血管病事件上的显著差异, 但实验室研究表明某些 PPI 可影响氯吡格雷的抗血小板作用; (3) 在抗血小板药物治疗的同时如需联合 PPI, 应尽量避免使用奥美拉唑或埃索美拉唑。

六、抗血小板药物消化道损伤的处理

1. 停用抗血小板药物: 发生消化道损伤时是否停用抗血小板药物, 需根据消化道损伤的危险和心血管病的危险个体化评价。如果患者仅表现为消化不良症状, 可不停用抗血小板药物而给予抑酸药; 如患者发生活动性出血, 常需停用抗血小板药物直到出血情况稳定。但某些患者因停用抗血小板药物会增加血栓事件风险, 尤其是 ACS、植入裸金属支架 1 个月内、药物涂层支架 6 个月内的患者, 建议尽量避免完全停用抗血小板药物。患者联合使用多种抗血小板和抗凝药物时, 如果发生出血, 应考虑减少药物种类和剂量。当严重消化道出血威胁生命时, 可能需要停用所有的抗凝和抗血小板药物, 停药 3 ~ 5 d 后, 如出血情况稳定, 可重新开始使用阿司匹林或氯吡格雷, 尤其是心血管病高危风险的患者^[71-72]。

阿司匹林导致的消化道出血在经过 PPI 治疗和(或)内镜下止血后, 在严密监测下至少观察 24 h, 如没有发生再出血, 可重新开始抗血小板治疗, 但需与 PPI 联合用药, 同时密切监测患者出血复发的可能^[73]。

2. 关于替代治疗: 美国心脏病学学会 (ACC) 指南下调了因消化道损伤不能耐受阿司匹林的冠心病患者可以采用氯吡格雷替代的证据等级。这主要是由于该推荐的证据主要来自氯吡格雷及阿司匹林治疗缺血性事件危险患者的临床研究 (CAPRIE)^[2, 74], 尽管结果显示使用氯吡格雷的患者比使用阿司匹林的患者因消化道出血住院的发生率低 (0.7% 比 1.1%), 但研究中使用的阿司匹林剂量为 325 mg/d, 而非目前临床常用的阿司匹林 75 ~ 150 mg/d。此外, 随机对照研究证实, 阿司匹林所致消化性溃疡患者在溃疡愈合后联合给予阿司匹林和 PPI, 溃疡复发及出血的发生率均较单用氯吡格雷替代治疗明显降低^[75-76]。因此, 对于溃疡出血复发危

险较高的患者, 不建议用氯吡格雷替代阿司匹林, 而应该给予阿司匹林和 PPI 联合治疗^[71]。目前没有证据显示其他抗血小板药物能够安全、有效替代阿司匹林, 尤其是作为心血管病一级预防。

3. 消化道损伤的治疗: 应选择 PPI、H₂RA 和黏膜保护剂^[77-78], 其中 PPI 是预防和治疗阿司匹林相关消化道损伤的首选药物。急性消化道出血总的治疗原则是^[79]: 多学科合作共同商讨, 平衡获益和风险以决定是否停用抗血小板药物; 大剂量静脉应用 PPI; 必要时输血或内镜下止血。急性、严重出血的患者需暂时停用抗血小板药物, 并严格掌握输血适应证, 对血液动力学稳定、血细胞比容 > 25% 或 Hb > 80 g/L 的患者可暂不输血。经过积极治疗严重出血仍然不能控制, 必要时可输血小板。

4. Hp 根除治疗: 所有需长期服用抗血小板药物的患者建议检测并根除 Hp。目前推荐 PPI、克拉霉素、阿莫西林加铋剂的四联疗法, 疗程 10 ~ 14 d^[80]。其他可选方案包括三联疗法、序贯疗法及个体化治疗等。

本节要点: (1) 发生消化道损伤后是否停用抗血小板药物需权衡患者的血栓和出血风险; (2) 对于阿司匹林导致的消化道溃疡、出血患者, 不建议氯吡格雷替代阿司匹林, 建议阿司匹林联合 PPI; (3) 发生溃疡、出血的患者, 应积极给予抑酸药和胃黏膜保护剂, 首选 PPI, 并根除 Hp, 必要时输血。

七、抗血小板治疗患者的内镜治疗

使用抗血小板药物的患者进行内镜下活检或治疗时, 首先应明确适应证, 其次应评价患者心血管病风险及内镜操作出血的风险。

心血管病低危而出血风险较高的患者应至少停用抗血小板药 5 d; 心血管病高危 (如药物洗脱支架植入后 1 年内) 且出血风险也较高的患者, 可进行内镜检查, 但要尽量避免取活检或内镜治疗; 心血管病高危而出血风险较低的患者可不停用抗血小板药物。

所有患者均要全面评估内镜治疗的获益和风险。对于必须进行内镜治疗的患者, 应在内镜治疗充分止血后确认没有出血时再结束内镜检查, 并密切监测, 以便早期发现再出血。同时注意在内镜检查或治疗前准备好血小板, 供必要时术中输注。

本节要点: 评估心血管疾病及消化道出血的风险, 权衡利弊, 进行内镜下检查或治疗。

八、长期随访

在长期治疗中, 除了严格掌握抗血小板药物适应证并使用正确剂量外, 临床医生和患者均需注意监测和观察消化道不适和出血等不良反应, 尤其在用药最初 12 个月内, 重点是有高危因素的患者。需要注意有无黑便或不明原因贫血, 以早期发现不良反应。简单、经济而又有效的方法是对所有长期接受抗血小板药物治疗的患者进行指导, 监测粪便颜色, 及时发现柏油样便, 每 1 ~ 3 个月定期检查粪便潜血及血常规。若出现异常及时诊治。

本节要点: 对于长期应用抗血小板药物的患者, 临床医

生和患者均需注意监测消化道损伤的发生,注意有无黑便,定期行便潜血及血常规检查。

总 结

1. 阿司匹林是心脑血管疾病患者长期抗血栓治疗的基石,包括一级预防和二级预防。阿司匹林导致的致命性消化道损伤的比例很低,平均每 5000 例接受阿司匹林治疗的患者中出现 1 例呕血,而阿司匹林每治疗 1000 例患者每年减少 19 例严重心脑血管事件^[81]。因此,对于有适应证的患者应坚持长期抗血小板治疗,同时采取适当措施避免和减少消化道损伤发生。同时,对消化道损伤高风险的人群注意评估是否有必要服阿司匹林进行一级预防。

2. 阿司匹林长期使用的最佳剂量为 75 ~ 100 mg/d,小剂量阿司匹林也可导致消化道损伤,不同剂型阿司匹林引起消化性溃疡及消化道出血的危险无明显差异。

3. ADP 受体拮抗剂(如氯吡格雷)可加重消化道损伤。

4. 消化道出血的高危人群: ≥65 岁、消化道溃疡或出血病史、合并 Hp 感染、联合抗血小板治疗或抗凝治疗、联合使用 NSAIDs、糖皮质激素类药物治疗的患者。

5. 对于长期服用抗血小板药物的高危人群应筛查并根除 Hp,可联合应用 PPI 或 H₂RA 进行防治,首选 PPI。

6. 发生消化道损伤后是否停用抗血小板药物需平衡患者的血栓和出血风险。出血稳定后尽早恢复抗血小板治疗。

7. 对于阿司匹林所致的溃疡、出血患者,不建议氯吡格雷替代阿司匹林治疗,推荐阿司匹林联合 PPI 治疗。

8. 服用氯吡格雷的患者需联合使用 PPI 时,尽量避免使用奥美拉唑及埃索美拉唑。

9. 双联抗血小板治疗时,如需合用 PPI,建议连续使用不超过 6 个月,此后可换用 H₂RA 或间断使用 PPI。

10. 临床医生和患者均需注意监测长期服用抗血小板药物治疗时的消化道损伤,注意有无黑便,定期行粪便潜血及血常规检查。

共识组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈步星(北京天坛医院心内科);陈旻湖(中山大学附属第一医院消化科);房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科);郝建宇(首都医科大学附属北京朝阳医院消化科);胡大一(北京大学人民医院心内科);林三仁(北京大学第三医院消化科);刘梅林(北京大学第一医院老年病内科);刘玉兰(北京大学人民医院消化科);钱家鸣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化科);沙卫红(广东省人民医院消化科);孙忠实(海军总医院药剂科);万征(天津医科大学总医院心内科);王邦茂(天津医科大学总医院消化科);吴学思(首都医科大学附属北京安贞医院心内科);严晓伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);杨云生(解放军总医院消化科);张抒扬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院消化科);周丽雅(北京大学第三医院消化科);周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院心内科);邹多武(上海长海医院消化科)

学术秘书(按姓氏汉语拼音排序):崔荣丽(北京大学第三医院消化科);孙艺红(北京大学人民医院心内科)

参 考 文 献

- [1] Canadian Cardiovascular Society, American Academy of Family Physicians, American College of Cardiology, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 210-247.
- [2] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: e1-e157.
- [3] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
- [4] 吕树铮, 宋现涛, 陈韵岱, 等. 中国大陆 2005 年度经皮冠状动脉介入治疗登记调查研究结果初步分析. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 966-970.
- [5] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识. *中华内科杂志*, 2009, 48: 607-611.
- [6] Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 795-801.
- [7] McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*, 2006, 119: 624-638.
- [8] Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*, 2011, 124: 621-629.
- [9] Lanas A, Garcia-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 2006, 55: 1731-1738.
- [10] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494-502.
- [11] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 331-337.
- [12] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706-1717.
- [13] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-2015.
- [14] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
- [15] 贾公孚, 李涛, 许莉. 药物毒副反应防治手册. 北京: 中国协和

- 医科大学出版社, 2004; 312-313.
- [16] 金有豫, 方云祥. 前列腺素与白三烯的心脑血管药理//陈修, 陈维洲, 曾贵云. 心血管药理学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 142-143.
- [17] 栾好波. 非甾体类抗炎药物对胃肠道损伤机制及预防. 齐鲁药事, 2007, 26; 297-299.
- [18] Mahmud T, Scott DL, Bjarnason I. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55; 211-213.
- [19] Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1888-1899.
- [20] 戴冽, 余步云. COX 同工酶与 NSAID 胃肠道安全性研究的新进展. 国外医学(内科学分册), 2002, 29; 22-25.
- [21] 马娟, 元刚, 陈旻湖. 非甾体类消炎药对胃黏膜的损伤及替普瑞酮预防作用的实验研究. 中华医学杂志, 2006, 86; 2868-2873.
- [22] Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol*, 2012, 18; 2147-2160.
- [23] Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol*, 2009, 44; 879-888.
- [24] 姜宗丹, 张振玉, 汪志兵, 等. 氯吡格雷对人胃黏膜上皮细胞损伤机制的研究. 中华消化杂志, 2011, 31; 724-728.
- [25] 吴冰冰, 梅琼. 阿司匹林不良反应的国内文献分析. 中国药师, 2008, 11; 224-225.
- [26] Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncalés MP, et al. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart*, 2012, 98; 718-723.
- [27] Niv Y, Battler A, Abuksis G, et al. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Dig Dis Sci*, 2005, 50; 78-80.
- [28] Lehmann FS, Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. *Curr Top Med Chem*, 2005, 5; 449-464.
- [29] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范建议(2008, 黄山). 中华消化杂志, 2008, 28; 447-450.
- [30] 唐承薇. 非甾体类抗炎药胃黏膜损伤的机制及预防. 中华消化杂志, 2007, 27; 763-764.
- [31] de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*, 2001, 1; 1.
- [32] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*, 2005, 95; 1218-1222.
- [33] Walker J, Robinson J, Stewart J, et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6; 519-522.
- [34] Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*, 1996, 348; 1413-1416.
- [35] Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med*, 2006, 4; 22.
- [36] Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26; 125-140.
- [37] Taha AS, Angerson WJ, Prasad R, et al. Clinical trial: the incidence and early mortality after peptic ulcer perforation, and the use of low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28; 878-885.
- [38] Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4; 130-142.
- [39] Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 2002, 359; 14-22.
- [40] Leung Ki EL, Chan FK. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and low-dose aspirin in the upper gastrointestinal tract: implications for clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26; 163-172.
- [41] Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*, 2006, 333; 726.
- [42] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012, 33; 1635-1701.
- [43] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南. 中华心血管病杂志, 2011, 39; 3-22.
- [44] 张大真, 权正良, 李增烈. 长期服用小剂量肠溶型阿司匹林对十二指肠黏膜损害的病例对照研究. 胃肠病学, 2006, 11; 427-430.
- [45] Leung FW. Risk factors for gastrointestinal complications in aspirin users: review of clinical and experimental data. *Dig Dis Sci*, 2008, 53; 2604-2615.
- [46] Shalev A, Zahger D, Novack V, et al. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2012, 157; 386-390.
- [47] Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, et al. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16; 497-506.
- [48] Devi DP, Sushma M, Guido S. Drug-induced upper gastrointestinal disorders requiring hospitalization: a five-year study in a South Indian hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13; 859-862.
- [49] Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94; 3189-3196.
- [50] Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*, 2011, 141; 71-79.
- [51] Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009, 374; 119-125.
- [52] Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102; 507-515.
- [53] Chin MW, Yong G, Bulsara MK, et al. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102; 2411-2416.
- [54] Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, et al. Different effects of proton pump inhibitors and famotidine on the clopidogrel metabolic activation by recombinant CYP2B6, CYP2C19 and CYP3A4.

- Xenobiotica, 2012, 42: 633-640.
- [55] Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, et al. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46: 93-114.
- [56] Lanas A, Fuentes J, Benito R, et al. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 779-786.
- [57] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1909-1917.
- [58] Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 1279-1282.
- [59] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32: 821-827.
- [60] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 256-260.
- [61] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1149-1153.
- [62] Mizia-Stec K, Haberka M, Mizia M, et al. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Pharmacol Rep*, 2012, 64: 360-368.
- [63] Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC, et al. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel—a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56: 91-97.
- [64] Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*, 2009, 157: 148. e1-5.
- [65] Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23: 396-404.
- [66] Frelinger AL 3rd, Lee RD, Mulford DJ, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 1304-1311.
- [67] Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19 *2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 134-143.
- [68] Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H, et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *J Intern Med*, 2012, 271: 257-263.
- [69] Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*, 2012, 125: 978-986.
- [70] Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis [J/OL]. *Int J Cardiol*, 2012 [2012-12-28]. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0167-5273/PIIS0167527312002902.pdf>. [Epub ahead of print Mar 29, 2012].
- [71] Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*, 2011, 60: 1170-1177.
- [72] Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*, 2010, 152: 101-113.
- [73] Kitchingman GK, Prichard PJ, Daneshmend TK, et al. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br J Clin Pharmacol*, 1989, 28: 581-585.
- [74] Cole AT, Brundell S, Hudson N, et al. Ranitidine: differential effects on gastric bleeding and mucosal damage induced by aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 1992, 6: 707-715.
- [75] Sung JY, Lau J, Ching J, et al. Can aspirin be reintroduced with proton pump inhibitor infusion after endoscopic hemostasis? A double-blinded randomized control trial. *Gastroenterology*, 2006, 130(Suppl 2): A44.
- [76] Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, et al. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J*, 2000, 140: 67-73.
- [77] Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*, 2002, 346: 2033-2038.
- [78] Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*, 2001, 344: 967-973.
- [79] Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 163-173.
- [80] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志*, 2012, 51: 832-837.
- [81] Yanaka A, Zhang S, Sato D, et al. Geranylgeranylacetone protects the human gastric mucosa from diclofenac-induced injury via induction of heat shock protein 70. *Digestion*, 2007, 75: 148-155.

(收稿日期: 2012-12-26)

(本文编辑: 沈志伟)