

2种质子泵抑制剂预防冠脉支架术后消化道出血的最小成本分析

王明霞*, 刘新#, 林於(重庆医科大学药学院, 重庆 400016)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1890-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.06

摘要 目的:评价两种质子泵抑制剂预防冠脉支架术后消化道出血的经济学效果。方法:收集2013年3月-2014年2月某院心血管内科急性冠脉综合征支架术后患者141例,按所选质子泵抑制剂不同分为泮托拉唑组(71例)和雷贝拉唑组(70例)。两组在常规治疗基础上分别使用泮托拉唑(40 mg/d, po, qd)和雷贝拉唑(20 mg/d, po, qd),疗程为4~5 d。观察两种治疗方案开始用药后2周内预防患者消化道出血的疗效,以及用药后6个月的心血管不良事件,并进行最小成本分析。结果:泮托拉唑组和雷贝拉唑组的有效率分别为94.37%、92.86%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);血管不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组成本分别为1 537.1、1 859.3元,泮托拉唑组的成本较低。结论:泮托拉唑与雷贝拉唑均可有效预防冠脉支架术后患者的消化道出血事件,但使用泮托拉唑的经济性更好。

关键词 泮托拉唑;雷贝拉唑;经皮冠状动脉介入治疗;上消化道出血;最小成本分析

Analysis of the Cost-minimization of 2 Kinds of Proton Pump Inhibitors in the Prevention of Patients with Gastrointestinal Bleeding after Coronary Stenting

WANG Ming-xia, LIU Xin, LIN Yu (School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the cost-effectiveness of 2 kinds of proton pump inhibitors (PPI) in the prevention of patients with gastrointestinal bleeding after coronary stenting. METHODS: 141 patients with stenting in acute coronary syndrome in the cardiology department of a hospital from Mar. 2013 to Feb. 2014 were collected and divided into pantoprazole group (71 cases) and rabeprazole group (70 cases) by the PPI. Based on the routine treatment, the 2 groups were respectively given pantoprazole (40 mg/d, po, qd) and rabeprazole (20 mg/d, po, qd) as the PPI. The course was about 4-5 days. The clinic data was observed, including the efficacy of 2 regimens in the prevention of gastrointestinal bleeding within 2 weeks and the cardiovascular adverse reactions (ADR) after 6 months. Cost-minimization analysis was performed. RESULTS: The effective rate of pantoprazole group and rabeprazole group was respectively 94.37% and 92.86%, with no significant difference ($P>0.05$); there was no significant difference in the incidence of vascular ADR ($P>0.05$). The cost in 2 groups was respectively 1 537.1 and 1 859.3 yuan and pantoprazole group had lower cost. CONCLUSIONS: Both pantoprazole and rabeprazole can effectively prevent the gastrointestinal bleeding of patients after coronary stenting. However, pantoprazole has better economics.

KEYWORDS Pantoprazole; Rabeprazole; Percutaneous coronary intervention; Upper gastrointestinal bleeding; Cost-minimization analysis

阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板已成为经皮冠状动脉介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)后的常规用药方案,但同时会增加患者消化道溃疡或出血的风险。美国心脏病学会基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)发布的2012版《非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》推荐PCI术后双联抗血小板的患者使用质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors, PPIs)来降低胃肠道出血风险,推荐等级为I a类^[1]。氯吡格雷和PPIs的代谢途径存在竞争抑制,不同的PPIs对氯吡格雷的抗血小板作用可能会产生不同的影响,目前选用不同的PPIs对双联抗血小板患者心血管事件影响的观察性研究和临床研究结论仍存在不一致性。泮托拉唑、雷贝拉唑在临

床上被较为广泛地用于预防此类消化道出血,为探讨二者对抗血小板药物的影响、对比二者对双联抗血小板患者消化道出血的预防作用及成本,本研究纳入重庆市某“三甲”医院经皮冠状动脉支架植入术后的患者141例,对其术后使用泮托拉唑、雷贝拉唑预防消化道出血的效果和最小成本进行回顾性分析,旨在为临床提供更经济、有效的用药方案。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)诊断为急性冠脉综合征;(2)年龄46~84岁;(3)具备支架植入术的适应证;(4)心功能II~III级;(5)具有消化道出血危险因素。

1.1.2 排除标准 (1)对阿司匹林、氯吡格雷药品中任一成分过敏者;(2)血小板减少者;(3)严重肝、肾功能损害者;(4)有其他精神或心理疾病者;(5)有恶性肿瘤者;(6)病变严重需接受冠状动脉旁路移植术治疗者。

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:023-68485161。E-mail:rainwmx@163.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:临床药理学、中药学。电话:023-68485161。E-mail:923628331@qq.com

1.2 资料来源

选取2013年3月—2014年2月某院心血管内科确诊为急性冠脉综合征、住院行冠脉造影检查并植入药物洗脱支架,且符合纳入标准的患者141例。其中,男性99例,女性42例;ST段抬高性心肌梗死(STEMI)19例,非ST段抬高性心肌梗死(NSTEMI)22例,不稳定型心绞痛(UA)100例。根据患者选用的不同PPIs分为两组:泮托拉唑组(A组,71例)和雷贝拉唑组(B组,70例)。

1.3 治疗方法

141例患者住院期间均接受他汀类、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等其他常规治疗,术前均给予阿司匹林肠溶片300 mg负荷剂量、氯吡格雷300 mg负荷剂量;术后均口服阿司匹林肠溶片100 mg,qd+氯吡格雷75 mg,qd,抗血小板治疗1年。自术前1天开始,A组在常规治疗的基础上,使用泮托拉唑,40 mg/d,po,qd;B组使用雷贝拉唑,20 mg/d,po,qd。两组疗程均为4~5 d。

1.4 疗效评价指标

主要评价指标是两种用药方案开始用药后2周内预防患者消化道出血的有效率;次要评价指标为患者用药后6个月的

心血管不良事件。

1.4.1 消化道出血状况 统计两组患者有无胃肠道不适、呕血、粪便潜血、黑便,并排除其他原因所致的出血,比较两组患者预防消化道出血的有效率。消化道出血状况分为大出血、小出血和无出血;大出血指患者出现黑便、呕血或消化道出血量 $>1\ 000\ \text{ml}$;小出血指除大出血的现象,如粪便潜血阳性、便血或轻微皮下出血(直径小于2 mm)等;无出血即无出血现象。预防消化道出血的有效率=无出血例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 心血管不良事件 统计两组患者心血管不良事件的发生率。心血管不良事件包括再次心绞痛、再次心肌梗死、靶血管血运重建、继发心力衰竭和心源性死亡。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组患者的年龄、性别比和高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、冠心病分类等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组患者基线资料比较见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

组别	n	性别 (男/女),例	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	高脂血症,例(%)	糖尿病,例(%)	高血压,例(%)	吸烟,例(%)	PCI史,例(%)	平均支架 植入数,枚	冠心病分类		
										STEMI,例(%)	NSTEMI,例(%)	UA,例(%)
A组	71	51/20	67 \pm 4.2	25(35.2)	10(14.1)	39(54.9)	38(53.5)	5(7.0)	1.2	10(14.1)	12(16.9)	49(69.0)
B组	70	48/22	65 \pm 6.4	28(40.0)	14(20.0)	25(35.7)	33(47.1)	9(12.9)	1.4	9(12.9)	10(14.3)	51(72.9)

2.2 预防消化道出血效果比较

两组患者均无消化道大出血发生,另A组发生小出血4例,B组发生小出血5例。两组患者预防消化道出血的有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者预防消化道出血效果比较见表2。

表2 两组患者预防消化道出血效果比较

Tab 2 Comparison of effectiveness of prevention of gastrointestinal bleeding between 2 groups

组别	n	平均住院天数	大出血例数	小出血例数	无出血例数	有效率, %
A组	71	10.9	0	4	67	94.37
B组	70	12.3	0	5	65	92.86

2.3 主要心血管不良事件比较

两组患者主要心血管不良事件比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者主要心血管不良事件比较见表3。

表3 两组患者主要心血管不良事件比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of major cardiovascular ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	再次心绞痛	再次心肌梗死	靶血管血运重建	继发心力衰竭	心源性死亡
A组	71	3(4.23)	2(2.82)	1(1.41)	2(2.82)	0(0)
B组	70	5(7.14)	1(1.43)	0(0)	3(4.29)	0(0)

2.4 最小成本分析

两组患者心血管不良事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可认为泮托拉唑、雷贝拉唑对抗血小板药物疗效的影响作用较一致,且两种药品预防消化道出血的有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),故可采用最小成本分析(CMA)的经济学研究方法^[2]。

2.4.1 成本计算及分析 成本由直接医疗成本、间接医疗成

本和隐性成本构成,计算时转化为货币单位。两组患者均为本地患者,食宿、陪伴、交通等成本差异较小,且患者平均住院时间较接近、因疾病造成的误工时间较一致,故疾病引起的间接成本、隐性成本差异均可忽略,因而本研究只计算直接医疗成本:药品费(包含药品、溶剂、输液材料的费用)、住院费(包含床位费、空调费等,按单日费用 \times 住院期间平均使用天数计算)、诊疗操作费(包含医师的诊疗费、护理费等)、检验费(按单次费用 \times 次数计算)。各项目价格按照医院标准(见表4)执行。两组患者平均各项医疗成本费用见表5。

表4 各项收费项目具体价格表(元)

Tab 4 Table of costs of each item(yuan)

收费项目	价格	收费项目	价格
氯吡格雷(75 mg/片)	19.57	住院床位费(2人间)	60.00
氯吡格雷(25 mg/片)	4.15	住院床位费(3人间)	40.00
阿司匹林肠溶片(100 mg/片)	0.50	住院床位费(多人间)	25.00
泮托拉唑肠溶胶囊(40 mg/粒*7粒)	53.20	空调费(天)	6.50
雷贝拉唑肠溶片(20 mg/片)	9.03	血常规	114.81
美托洛尔缓释片(47.5 mg/片*7片)	18.00	心脏彩超	162.80
阿托伐他汀(20 mg/片*7片)	67.40	凝血五项	164.11
瑞舒伐他汀(10 mg/片*7片)	60.00	心电监护(24h)	132.00
卡托普利(12.5 mg/片*20片)	18.30	心电图	18.00
氯沙坦钾片(50 mg/片)	6.74	诊疗费	6.00
呋塞米注射液(20 mg/支)	0.46	护理费	5.00
0.9%氯化钠注射液(100 ml/瓶)	4.95	输液费	6.00

表5 两组患者平均各项医疗成本费用(元)

Tab 5 The medical costs of two groups patients(yuan)

组别	药品费	住院费	检验费	诊疗操作费	合计
A组	536.8	523.5	340.8	136	1 537.1
B组	737.2	590.4	384.7	147	1 859.3

两种用药方案在临床治疗效果方面的差异无统计学意义($P>0.05$),采用最小成本分析,即比较不同治疗方案之间的成本差异,成本最小者为较优方案。由表5可见,按照成本最小化的原则,A组预防冠脉支架术后消化道出血的总成本较低,为更经济的预防用药方案。

按现行重庆市医保政策规定,甲类药物报销比例为100%,乙类药物报销比例为80%。参保患者实际自付医疗费用的计算公式为:自付费用=报销前药品总费用-药品费用×报销比例。泮托拉唑为甲类医保药品,因此实际自付费用为0元;雷贝拉唑为乙类医保药品,实际自付比例为药品金额的20%。由此可见,在现行医保政策下,泮托拉唑仍为经济有效的方案。

2.4.2 敏感度分析 药物经济学研究中数据有不确定性,且受市场、政策等多方面因素影响,可能存在偏差。因此,为验证不同假设,估算其对分析结果的影响,应进行敏感度分析。现假设两种药品价格均下降15%、诊疗操作费上升5%,对其敏感度进行分析。结果,A组成本为1 549.6元,B组成本为1 873.4元,A组成本仍然低于B组,可认为最小成本分析结果可靠。

3 讨论

PCI术后规范服用抗血小板药阿司匹林和氯吡格雷,可降低心血管事件复发率,但此措施同时易引起消化道出血等并发症。PPIs作用于胃壁细胞的 H^+-K^+-ATP 酶系统,发挥保护胃肠道的的作用。随着近年越来越多的证据表明PPIs与抗血小板药物联用带来的获益可能高于其降低抗血小板药物疗效的风险^[3-4],AHA已推荐冠脉支架术后患者在接受抗血小板治疗的同时服用PPIs,用以预防抗血小板药物带来的出血并发症。但仍有研究表明,联合使用PPIs可能提高氯吡格雷心血管不良事件发生率^[5-6],二者相互作用的机制可能为经细胞色素 P_{450} (CYP)同工酶代谢而相互影响。因此,在研究PPIs对冠脉支架术后患者消化道的保护作用时,必须考虑其是否影响氯吡格雷的疗效。

本研究表明,泮托拉唑、雷贝拉唑与氯吡格雷合用对主要心血管不良事件的影响差异无统计学意义($P>0.05$),这与国内多项研究^[7-10]结果一致。泮托拉唑作为第三代胃壁细胞PPIs,通过抑制胃壁细胞膜中的质子泵(H^+-K^+-ATP 酶),控制 H^+ 向胃黏膜反渗,抑制胃蛋白酶的活性,利于出血部位血小板的凝集,使已凝固血凝块不被溶解,从而修复出血部位黏膜、愈合溃疡,达到止血效果。泮托拉唑具有独特的硫酸化双通道代谢途径,当氯吡格雷在I相代谢时,它可以通过II相旁路代谢,所以不易引起药物代谢酶系的竞争。雷贝拉唑具有高pKa值(药物解离常数的负对数值),能起到快速抑制胃酸分泌的作用。作为第二代PPIs,它主要经还原消除,且无需代谢酶介导,受CYP2C19和CYP3A4影响较少。这些都可能是二者对接受双联抗血小板患者主要心血管不良事件的影响未出现明显差异的原因。同时,本研究有多种造成结果偏倚的因素,如:样本量较小、观察指标较少、观察时间较短等,这些局限性均有可能导致结果偏倚,故两种药物与抗血小板药物的相互影响作用仍需进一步研究。

最小成本分析是从有效性和经济性出发的药物经济学研

究方法,通过有效率对比、成本分析、敏感度分析等比较,结合现行的医保政策,优化临床治疗方案,在保证疗效的同时减轻患者及社会的经济负担。本研究在分析两种PPIs对氯吡格雷疗效的影响无明显差异的基础上,比较其预防消化道并发症的效果,得到泮托拉唑和雷贝拉唑的有效率分别为94.37%、92.86%,两组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。综上,泮托拉唑和雷贝拉唑在预防消化性并发症中均有良好的有效性和安全性,但使用泮托拉唑经济性较好。

参考文献

- [1] O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[S]. *Circulation*, 2013, 127(4):e362.
- [2] 李明晖,李洪超,马爱霞.我国药物经济学评价研究的现状、问题及建议[J]. *中国药房*, 2008, 19(11):801.
- [3] Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitor on the antiplatelet effects of clopidogrel [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(4):714.
- [4] Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P_{450} 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the french registry of acute st-elevation and non-st-elevation myocardial infarction (FAST-MI) registry[J]. *Circulation*, 2011, 123:474.
- [5] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(3):256.
- [6] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A Population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. *CMAJ*, 2009, 180(7):713.
- [7] 齐乐,陈洪.不同质子泵抑制剂与抗血小板药物联用时心血管安全性Meta分析[J]. *东南大学学报:医学版*, 2013, 32(3):308.
- [8] 陈国钦,区彩文,宋明才,等.老年冠心病患者介入术后联用氯吡格雷及质子泵抑制剂的安全性和有效性研究[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2013, 5(9):77.
- [9] 蔡军,武强,范利,等.不同质子泵抑制剂对冠脉支架植入术后氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板作用的研究[J]. *中国应用生理学杂志*, 2010, 26(3):266.
- [10] 王艳,孔令武,司瑞,等.急性冠状动脉综合征冠状动脉支架术后氯吡格雷联用胃黏膜保护剂的临床观察[J]. *中国心血管杂志*, 2013, 18(4):245.

(收稿日期:2014-09-24 修回日期:2015-03-23)

(编辑:胡晓霖)