

PCI 术后抗血小板联合抗凝治疗患者消化道出血危险因素及治疗策略分析

马林^{1,2}, 郭瑞臣^{3*} (1.山东大学药学院, 济南 250012; 2.聊城市第二人民医院临床药学科, 聊城 252600; 3.山东大学齐鲁医院临床药理研究所, 济南 250012)

摘要:目的 分析抗血小板及抗凝药物致消化道出血的危险因素及治疗策略。方法 临床药师参与 1 例消化道出血患者的治疗过程, 从具体案例着手, 结合患者病情进行系统分析。结果 双联抗血小板、华法林、未系统监测 INR、高龄、未预防性使用质子泵抑制剂等引起患者慢性消化道出血加重, 通过对症止血、补血处理及停用抗血小板及抗凝药物, 患者出血症状得到有效控制。结论 对于消化道出血高危人群, 应及时加用质子泵抑制剂至少 3 个月预防治疗。新型胃黏膜保护剂如瑞巴匹特等对抗血小板药物导致的消化道损伤亦有显著的预防作用, 可考虑作为质子泵抑制剂的替代治疗。

关键词: 经皮冠脉介入术; 抗血小板药物; 阿司匹林; 氯吡格雷; 华法林; 胃肠出血

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)01-0107-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.01.025

Analysis of Risk Factors and Therapeutic Strategies for Gastrointestinal Bleeding Following PCI in a Patient Who was Given Antiplatelet Agents and Anticoagulants

MA Lin^{1,2}, GUO Ruichen^{3*} (1.School of Pharmacy, Shandong University, Jinan 250012, China; 2.Department of Clinical Pharmacy, the Second People's Hospital of Liaocheng, Jinan 252600, China; 3.Institute of Clinical Pharmacology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze risk factors and therapeutic strategies for gastrointestinal bleeding during the treatment of antiplatelet agents and anti-coagulants. **METHODS** Clinical pharmacists made a systematic analysis through a specific case. **RESULTS** Dual anti-platelet, warfarin, irregular INR-testing, elder, lost preventive using of pump inhibitors, which were all the reasons to result in gastrointestinal bleeding. The patient's bleeding symptoms had an effective control via hemostatic, transfusions and the stopping using of antiplatelet agents and anticoagulants. **CONCLUSION** For people at high risk of gastrointestinal bleeding, proton pump inhibitors should be given timely as a prevention stratagem at least 3 months. The new protective agent of gastric mucosa such as rebamipide is useful for the primary prevention of gastric mucosal injury and can be considered as an alternative in the treatment of proton pump inhibitors.

KEY WORDS: percutaneous coronary intervention; antiplatelet agents; aspirin; clopidogrel; warfarin; gastrointestinal bleeding

阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗是预防支架围手术期及术后血栓事件的常规方案。植入药物洗脱支架后支架内皮化过程缓慢, 需长期口服抗血小板药物以预防支架内血栓形成。但抗血小板药在抑制血小板活化和血栓形成的同时, 可损伤消化道黏膜, 导致溃疡和出血, 尤其加用抗凝药物患者, 出血几率明显增加。本研究针对抗血小板联合抗凝药物预防支架内血栓致消化道出血案例, 分析导致出血的危险因素及治疗策略, 为临床医师及临床药师日常工作中处理该类病例提供参考。

1 临床资料

患者, 男, 66 岁, 于 2014 年 10 月 6 日行冠

状动脉造影并于冠状动脉中间支、回旋支、前降支各植入 1 枚支架, 于右冠脉植入 2 枚支架。同期因三度房室传导阻滞伴有血液动力学变化, 植入心脏起搏器。术后规律服用阿司匹林、氯吡格雷、华法林(并未规律监测 INR)、瑞舒伐他汀钙等药物, 病情控制尚可。5 d 前患者因夜间出汗, 伴头晕, 入院诊治。

患者入院查体贫血貌。红细胞计数 $1.86 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 $58.0 g \cdot L^{-1}$, 红细胞压积 0.166, 血小板计数 $213 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 大便潜血(+); 血浆凝血酶原时间 38.3 s, INR 2.98。

入院诊断: 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 冠脉支架植入术后; 心律失常, 三度房室传导阻滞,

作者简介: 马林, 女, 硕士生, 主管药师 Tel: (0635)2342358
教授, 博导 Tel: (0531)82169636 E-mail: 13708933126@126.com

E-mail: malin198502@163.com *通信作者: 郭瑞臣, 男, 主任药师,

永久起搏器植入术后；2型糖尿病，糖尿病性视网膜病变；消化道出血；重度贫血。

2 治疗过程

患者贫血貌，大便潜血阳性，红细胞、血红蛋白、红细胞压积均显著降低，考虑长期消化道出血导致的慢性失血性贫血。

入院当日，根据临床输血技术规范-内科输血指南，红细胞破坏过多、丢失或生成障碍引起的慢性贫血并伴缺氧症状，血红蛋白 $<60\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 或红细胞压积 <0.2 时可考虑成分输血。随即悬浮去白细胞红细胞 2 U 静脉滴注，纠正贫血；泮托拉唑钠 40 mg，每日 1 次静脉滴注，抑酸、保护胃黏膜；停用阿司匹林，保留氯吡格雷 75 mg，每日 1 次，口服，抗血小板聚集；依诺肝素钠注射液 40 mg（每 12 h 1 次，皮下注射），华法林 2.5 mg（每日 1 次，口服）抗凝血。

第 2 日，患者出现呕血，量约 80 mL，查血常规：红细胞计数 $1.87\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$ ，血红蛋白 $57.0\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，红细胞压积 0.171。立即给予胃肠减压，临时给予凝血酶 2 000 U，口服，醋酸奥曲肽 0.2 g，静脉泵入；泮托拉唑钠 40 mg，静脉注射；再次给予悬浮去白细胞红细胞 2 U 静脉滴注。停用氯吡格雷、依诺肝素钠、华法林等影响凝血指标的药物。

第 3 日，患者未有明显不适，诉黑便。血常规示红细胞计数 $2.31\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$ ，血红蛋白 $72.0\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，红细胞压积 0.206；血浆凝血酶原时间 34 s，INR 2.99。

第 5 日，患者未诉明显不适，未再呕血。红细胞计数 $2.98\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$ ，血红蛋白 $92.0\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，红细胞压积 0.267，粪沉渣黑色便，未见白细胞及红细胞。重新给予患者氯吡格雷 75 mg，qd，po。

第 7 日，大便黄色，隐血阴性，病情稳定出院。嘱患者出院 1 周后加用拜阿司匹林，每日 1 片。并同时加服泮托拉唑肠溶胶囊每日 1 粒。随诊 1 年，患者未诉黑便出现，未有腹痛、胃部不适等症状。

3 危险因素分析与治疗策略

3.1 危险因素分析

患者因冠脉多支病变植入药物洗脱支架 5 枚。2012 中国经皮冠脉介入治疗指南、2014 ACC-AHA 非 ST 抬高急性冠脉综合征管理指南等作为 I 类证据推荐接受药物洗脱支架患者术后阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗至少 12 个月，2013 华法林

抗凝治疗中国专家共识指出 ACS 或接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后，可给予法林、氯吡格雷和阿司匹林三联抗栓治疗 ≥ 3 个月，同时监测凝血功能，将 INR 调控在 2.0~2.5 之间^[1]。患者 PCI 术后开始接受三联抗栓治疗，有强相关证据推荐，但同时存在消化道损伤的危险因素。

3.1.1 双联抗血小板 患者有明显贫血貌，大便潜血阳性，血常规示红细胞、血红蛋白、红细胞压积明显降低，排除其他疾病导致的贫血，考虑消化道出血引起慢性失血性贫血。患者既往无消化道溃疡、慢性胃炎等疾病史，阿司匹林引起消化道损伤同时氯吡格雷加重损伤致出血的可能性较肯定。阿司匹林通过抑制环氧化酶抑制血小板活化和血栓形成，同时损伤消化道黏膜导致溃疡形成和出血。氯吡格雷并非溃疡产生的直接原因，但抑制血小板聚集同时抑制促血管生长因子合成，从而导致新生血管形成障碍，使胃肠受损、黏膜修复受阻^[2]。因此两者联用增加消化道出血风险，或导致消化系统不良反应事件明显增加^[3]。

3.1.2 合用抗凝药物 患者术后同时服用华法林，入院后加用低分子肝素，次日出现呕血，血常规示红细胞继续下降。2012 年《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》(下文简称共识)认为，抗凝治疗(华法林或肝素)不直接导致消化道损伤，但加重消化道出血风险。患者 PCI 术后服用华法林，应定期监测 INR，使稳定在 2.0~2.5 之间^[4]，但该患者服药期间并未关注凝血指标，未定期复查。至入院查的 INR 2.98，高于目标值范围。INR 值是抗凝药物治疗患者出血的危险因素，INR 增高，患者发生消化道出血的几率增加^[5]。

3.1.3 高龄 本例患者，66 岁，共识将 >65 岁的老年患者列为消化道损伤的高危人群。老年人基础疾病多，且胃肠道黏膜腺体萎缩，血供不足导致营养不良，或因动脉硬化等引起胃黏膜血流量减少，影响黏膜的再生修复^[6]；老年人肝肾功能减退，药物代谢及清除能力下降，使抗血小板聚集药物体内蓄积，从而导致消化道黏膜损伤继而出血^[7]。因此，高龄也是消化道损伤的危险因素。

3.1.4 未联合使用质子泵抑制剂 共识指出胃肠道出血高危患者，抗血小板药物治疗时应联合应用质子泵抑制剂(PPI)或 H_2 受体拮抗剂，预防消

化道损伤发生,且首选 PPI。PPI 可抑制 H^+-K^+-ATP 酶,减少胃酸分泌,升高胃内 pH,降低胃蛋白酶活性,从而防止胃、十二指肠黏膜出血灶所形成的血凝块被消化,促进溃疡部位肉芽组织生成;同时胃内 pH 值升高,可激发黏膜凝血机制,有利于出血部位血小板聚集,促进止血,防治胃溃疡发生。有证据证明,PCI 术后给予质子泵抑制剂,可明显减少消化道出血发生,且不增加缺血性心血管事件发生^[8]。该患者同时接受双联抗血小板和华法林治疗,属消化道损伤的高危人群,应预防性给予质子泵抑制剂。

3.1.5 存在其他危险因素 其他如较大抗血小板药物剂量,或合用 NSAIDs 或糖皮质激素;有消化道出血、溃疡病史,或有消化不良或胃食管反流症状,或存在 Hp 感染,以及吸烟、饮酒等,均可使出血几率增加^[2]。患者抗血小板药物治疗使用最小有效量,已戒酒多年,否认吸烟史,上述危险因素导致消化道出血发生的可能性较小。

3.2 治疗策略

3.2.1 停用抗血小板及抗凝药物 如有出血发生,应根据出血严重程度,停用抗血小板药物或输注血小板。小出血可不停用抗血小板治疗,但须严密观察;大出血者,除非特殊止血措施能充分控制出血,建议终止或中和抗凝和抗血小板治疗。该例患者有明显消化道出血,且血常规检查严重偏离正常值,故停用抗凝和抗血小板治疗,同时给予对症治疗,直至患者消化道出血症状逐渐好转,大便隐血阴性。

3.2.2 联用 PPI 患者 PCI 术后 2 月,同时符合 ACS、植入药物涂层支架 12 个月内,因消化道出血暂停抗血小板治疗,存在血栓事件风险,应尽量避免完全停用抗血小板药物,或停药 3~5 d 后,如出血情况改善,可重新使用阿司匹林或氯吡格雷,但需与 PPI 联用,同时密切监测出血复发可能。阿司匹林抗血小板效果不及氯吡格雷,且本身即为消化道出血的诱发因素,因此氯吡格雷可在停用 1~2 d 后使用,而阿司匹林则需根据出血风险推迟 1~2 周使用^[9]。此外,有研究证明,阿司匹林所致消化道溃疡愈合后联合给予阿司匹林和 PPI,溃疡复发及出血发生率明显低于单用氯吡格雷替代治疗,无证据显示其他抗血小板药物能安全、有效替代阿司匹林^[7]。因此,仍应将阿司匹林作为出血得到控制,病情稳定后的长期治疗策略。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死亡率,但 PPI 可使服用氯吡格雷的患者在降低消化道出血风险方面获益^[8]。2009 年美国食品药品监督管理局建议“服用氯吡格雷的患者需要联合使用 PPI 时,应尽量避免使用奥美拉唑及埃索美拉唑”。埃索美拉唑与奥美拉唑的药物说明书中也指出避免与氯吡格雷联用。因此对于临床医师,应遵循药物说明书,尽量选择没有争议的 PPI。

3.2.3 H_2 受体拮抗剂(H2RA)及促胃动力药 目前已有多个回顾性及 RCT 试验^[10-13]证实 H2RA 可有效减少阿司匹林相关胃十二指肠溃疡和出血,但能否替代 PPI 用于预防阿司匹林相关消化道损伤尚有争议。建议^[9]指出高危患者可在抗血小板治疗的前 6 个月联合使用 PPI,6 个月后改为 H2RA。国外动物研究显示,小剂量莫沙必利可减轻非载体抗炎药的促溃疡作用^[14]。吴海露等^[15]报道莫沙必利预处理可显著降低氯吡格雷所致大鼠胃溃疡的复发率。提示莫沙必利对胃黏膜有保护作用,且与其促胃肠动力无关。但上述结论仅停留在动物实验阶段,值得临床进一步实践研究。

3.2.4 加用新型胃黏膜保护剂 由于抗血小板药物治疗需要长期乃至终身用药,PPI 类药物具有强效抑制胃酸分泌作用,长期使用不但费用昂贵,而且强烈的抑酸治疗会改变胃的正常生理环境,导致胃内长期处于低酸状态,引起胃黏膜萎缩、肠道菌群的逆行生长、骨质疏松等不良反应。且阿司匹林对胃肠黏膜损伤呈 pH 依赖性,胃内 pH 值控制在 5 左右时损伤最小。而常规剂量的 H2RA 难以达到该抑酸要求,难以获得控制上消化道出血的效果^[16]。替普瑞酮为萜烯类的胃黏膜保护剂,通过降低服用阿司匹林及氯吡格雷双重抗血小板药物冠心病患者的血内皮素-1 水平,促进 PGI₂ 生成,对各种实验性溃疡发挥较强抗溃疡作用和胃黏膜病变改善作用。但不影响血栓素 A₂ 水平,可显著降低服用抗血小板药物患者消化道症状发生率^[17]。瑞巴匹特为新型抗溃疡药,可促进胃黏膜前列腺素产生,保护胃肠黏膜免受各种致溃疡因子危害,对各种实验性胃溃疡有效,对单用阿司匹林或阿司匹林联合氯吡格雷患者导致的胃黏膜损伤均有显著的预防作用^[18]。

该患者出血得到有效控制后恢复氯吡格雷治疗,出院 1 周后加用阿司匹林,同时加用泮托拉

唑肠溶胶囊 40 mg, 每晚一粒, 使用 3 个月后停用。考虑患者危险因素较多, 未再使用华法林进行抗凝。临床药师在患者出院时对其进行用药指导及冠心病健康教育, 嘱患者按时按量服药并调整生活方式, 保持良好心态, 密切关注大便颜色变化, 每 3 个月返院查血常规及大便常规。随诊一年, 患者未再出现便血的情况, 胃镜示出血溃疡面愈合良好。目前患者氯吡格雷已停用, 仅保留阿司匹林继续抗血小板治疗, 病情稳定, 日常活动未出现明显缺血症状。

4 结语

本例患者多种出血危险因素并存, 如 66 岁老年, 植入多个药物洗脱支架, 双联抗血小板药物同时加用华法林, 期间未监测 INR, 未预防性使用质子泵抑制剂。而入院后加用低分子肝素, 导致已发生的消化道慢性出血进一步加重。提醒医师, 消化道损伤高危人群, 接受双联抗血小板治疗, 应给予质子泵抑制剂预防消化道损伤, 尤其是在抗血小板药物使用的最初 6 个月, 后期可考虑换用 H2RA 或新型胃黏膜保护剂; 如需加用华法林应监测 INR, 避免血栓和出血再次发生; 提醒药师, 该类患者应重点监护, 并建立药历, 对患者进行用药教育, 以降低出血事件的发生; 提醒患者, 密切关注大便颜色变化, 定期检查血及大便常规, 以及及时发现隐性出血。

REFERENCES

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- [2] BHATT D L, SCHEIMAN J, ABRAHAM N S, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of anti-platelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(18): 1502-1517.
- [3] DELANEY J A, OPATRYN L, BROPHY J M, et al. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding [J]. CMAJ 2007, 177(4): 347-351.
- [4] 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(2012

- 更新版) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(2): 264-270.
- [5] 谈燕群. 非甾体类消炎药相关性胃溃疡的临床特点分析[J]. 中国医学创新, 2012, 9(26): 128-129.
- [6] CUI N, LUO H S. Retrospective analysis of correlative factors between digestive system injury and anticoagulant or antiplatelet-agents [J]. Nat Med J China(中华医学杂志), 2014, 94(20): 1553-1558.
- [7] KUMAR K S, SAMNANI P B. Preconcentration and quantitative determination of *Lansoprazole magnesium* presenting water [J]. Anal Lett, 2010, 43(7/9): 1427-1433.
- [8] 抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议(2016) [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(7): 564-567.
- [9] IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents [J]. JAMA, 2005, 293: 2126-2130.
- [10] FUJISAWA N, INAMORI M, ENDO H, et al. Incidence of and risk factors for upper gastrointestinal complications in patients taking low-dose aspirin in Japan [J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(105): 229-234.
- [11] NAKAMURA H, YOKOYAMA H, YAGUCHI T, et al. Investigation into the effect of gastric secretion inhibitor for the prevention of upper gastrointestinal lesions associated with low-dose aspirin [J]. Yakugaku Zasshi, 2011, 131(3): 445-452.
- [12] TAHA A S, 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 [J]. Lancet, 2009, 374(9684): 119-125.
- [13] TRICCO A C, ALATEEQ A, TASHKANDI M, et al. Histamine H₂ receptor antagonists for decreasing gastrointestinal harms in adults using acetylsalicylic acid: systematic review and meta-analysis [J]. Open Med, 2012, 6(3): 109-117.
- [14] FUJISAWA M, MURATA T, HORI M, et al. The 5-HT₄ receptor agonist mosapride attenuates NSAID-induced gastric mucosal damage [J]. J Gastroenterol, 2010, 45(2): 179-186.
- [15] 吴海露, 张振玉, 段兆涛, 等. 小剂量莫沙必利对氯吡格雷所致大鼠胃粘膜损伤的保护作用和机制[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(8): 562-564.
- [16] 邓鹤秋, 王琳. 急性冠脉综合征合并消化道出血的处理策略[J]. 岭南心血管病杂志, 2012, 18(1): 85-89.
- [17] YE W, FENG W, FAN Y H, et al. Protection of gastric mucosa against aspirin-induced damage by teprenone [J]. Chin J Digest(中华消化杂志), 2012, 32(06): 404-407.
- [18] TOZAWA K, OSHIMA T, OKUGAWA T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(8): 1885-1890.

收稿日期: 2016-05-17