

1 例心肌梗死患者合并消化道出血的药学监护

茆文强¹ 舒冰² 倪受东¹ 钱广兵³ 俞向斌³

1.安徽医科大学附属巢湖医院药剂科 安徽 巢湖 238000

2.中国科学技术大学附属第一医院安徽省立医院药剂科 安徽 合肥 230001

3.安徽医科大学附属巢湖医院心血管内科 安徽 巢湖 238000

【摘要】：急性心肌梗死是指冠状动脉持续性缺氧、缺血造成的心肌坏死。而上消化道出血是其并发症之一，会增加心肌梗死死亡率^[1]。在心肌梗死的药物治疗中，常常采用双联抗血小板加用抗凝治疗^[2]。然而临床上抗栓治疗具有“两重功效”，一方面可以很大程度减少缺血事件的风险，另一方面也会增加出血事件的发生，从而导致患者预后不良^[3]。本案例中临床药师对患者急性心肌梗死后并发的急性上消化道出血的病因进行了讨论与分析，同时也对患者抗栓治疗方案提出了合理的建议，有助于临床合理用药，保证患者用药更安全。

【关键词】：急性心肌梗死；抗栓治疗；急性上消化道出血；临床药师；药学监护

Pharmacological monitoring of 1 patient with myocardial infarction with gastrointestinal bleeding

Wenqiang Mao¹, Bing Shu², Shoudong Ni¹, Guangbing Qian³, Xiangbin Yu³

1.Department of Pharmacy Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University Anhui Chaohu 238000

2.Department of Pharmacy Anhui Provincial Hospital The First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China Anhui Hefei 230001

3.Department of Cardiology, Chaohu Hospital, Anhui Medical University Anhui Chaohu 238000

Abstract: Acute myocardial infarction refers to myocardial necrosis caused by persistent hypoxia and ischemia of coronary arteries. Upper gastrointestinal bleeding is one of its complications, increasing myocardial infarction mortality^[1]. In the pharmacological treatment of myocardial infarction, dual antiplatelets plus anticoagulation are often used^[2]. However, clinical antithrombotic therapy has a "dual effect", which can greatly reduce the risk of ischemic events on the one hand, and increase the occurrence of bleeding events on the other hand, resulting in a poor prognosis for patients^[3]. In this case, the clinical pharmacist discussed and analyzed the etiology of acute upper gastrointestinal bleeding complicated by the patient's acute myocardial infarction, and also put forward reasonable suggestions for the patient's antithrombotic treatment plan, which is conducive to the rational use of clinical drugs and ensures that the patient's medication is safer.

Keywords: Acute myocardial infarction; Antithrombotic therapy; Acute upper gastrointestinal bleeding; Clinical pharmacist; Pharmacological monitoring

1 病史摘要

1.1 基本信息

患者李广万，男，66岁，住院号：02948194。因“反复胸痛2年，再发8小时”于2019年6月9日入院。患者2年前开始出现反复胸骨后压榨样疼痛，活动后易诱发，每次持续约20min好转。昨日中午患者突发头晕伴双眼黑朦后晕倒，意识丧失，无肢体抽搐。今早5点56分左右患者胸痛再次出现，持续不能缓解，遂就诊于当地医院，完善心电图提示急性冠脉综合征可能，予以口服银杏叶片，建议上级医院治疗，家属遂将其送至我院急诊，查血示肌钙蛋白明显增高，拟以“急性冠脉综合征、PCI术后、胃癌术后、高血压病、2型糖尿病”入住我科。既往史：患者确诊高血压10年、2型糖尿病3年，口服药物（复方利血平、美托洛尔、二甲双胍、阿卡波糖等）后控制

尚可，目前药物已停用。2018年8月行PCI术，术后出院在家口服药物（阿司匹林、氯吡格雷、普伐他汀、美托洛尔、二甲双胍、阿卡波糖等药物）；2018年10月行胃癌根治术，胃癌术后曾出现数次黑便。个人史：未见药物、食物过敏史；无抽烟、喝酒史。

1.2 检查信息

体格检查：T36.3℃，P85次/分，R23次/分，BP107/54mmHg。两肺呼吸音粗，未听见干、湿性啰音，心律不齐。双下肢未见水肿，NS(-)。

辅助检查：心电图：窦性心律，V1-V2 ST段抬高，V4-V6 T波倒置；急诊血常规（五分类）：白细胞数 $4.25 \times 10^9/L$ ，红细胞数 $2.98 \times 10^{12}/L \downarrow$ ，血红蛋白 $85.0g/L \downarrow$ ，血小板数 $222 \times 10^9/L$ ；超敏肌钙蛋白I定量：超敏肌钙蛋白I定量 $24.300\mu g/L$

↑; 平均血糖: 9.56mmol/L ↑; 氨基末端 B 型钠尿肽前体: 2415pg/ml ↑。

1.3 入院诊断

急性冠脉综合征 (Killip I 级); 冠状动脉支架植入后状态; 高血压病 1 级 (极高危); 2 型糖尿病; 胃癌术后状态。

1.4 治疗过程及病情转归

(D1) 患者入院当天口服阿司匹林肠溶片 0.1g Qd 和硫酸氯吡格雷片 75mg Qd 双联抗血小板治疗, 瑞舒伐他汀钙片 10 mg Qd 降低血脂、稳定斑块治疗, 依诺肝素钠注射液 4000IU 皮下注射 Q12h 抗凝治疗, 口服培哚普利叔丁胺片 2mg Qd、酒石酸美托洛尔片 12.5mg Bid 降压、减慢心率、改善心肌重构等治疗。(D4) 患者今日下午突然解黑便 1 次, 无其他不适。急诊血常规 (五分类): 红细胞数 $2.27 \times 10^{12}/L \downarrow$, 血红蛋白 67.0 g/L ↓, 血小板数 $173 \times 10^9/L$; 急诊大便常规: 大便潜血 pos 阳性+, 颜色黑色, 医师考虑有活动性出血可能, 予以输入红细胞悬液 2u 纠正贫血, 密切观察患者病情变化。(D5) 患者诉今晨再次解黑便。急诊血常规 (五分类): 红细胞数 $2.64 \times 10^{12}/L \downarrow$, 血红蛋白 80.0g/L ↓, 请消化内科会诊后确诊为消化道出血。临床药师查阅相关文献后建议医生停用阿司匹林以及依诺肝素, 单用氯吡格雷抗血小板治疗, 加用注射用生长抑素 3mg 微泵维持 St 止血治疗, 泮托拉唑粉针 40mg 静滴 Qd 抑酸护胃治疗, 告知医生谨慎使用有可能引起该患者出血的抗凝和抗板药物, 医生采纳建议。(D6) 患者诉今晨再次解黑便 1 次, 诉胃癌术后曾出现过数次黑便。急诊血常规 (五分类): 红细胞数 $2.78 \times 10^{12}/L \downarrow$, 血红蛋白 85.0g/L ↓。医师考虑可能与吻合口溃疡引起消化道出血有关, 临床药师建议加用云南白药胶囊止血, 医生采纳建议, 临床药师密切关注患者消化道出血情况。(D7) 患者诉昨夜夜间解黑便一次, 大便常规 (急): 大便潜血 pos 阳性+, 颜色黑色。临床药师建议调整泮托拉唑给药频次即泮托拉唑粉针 40mg 静滴 Bid 抑酸护胃治疗, 医生采纳建议。(D8) 患者诉晚餐后上腹部不适, 无恶心、呕吐, 未再次解黑便。急诊血常规 (五分类): 红细胞数 $2.66 \times 10^{12}/L \downarrow$, 血红蛋白 81.0g/L ↓, 血小板数 $212 \times 10^9/L$, 患者今复查血常规: 血红蛋白量 81.0g/L, 较前无明显变化, 提示暂无活动性消化道出血可能。(D9) 患者诉昨日大便正常, 复查大便潜血转阴。(D10) 患者无胸痛不适, 无胸闷气喘等, 一般情况可。患者病情稳定, 予以出院。

2 分析讨论

2.1 患者消化道损伤的危险因素

诱发消化道损伤的主要危险因素包括: 双联抗血小板药物, 抗血小板药物联合抗凝药物、胃食管反流病 (GERD)、有消化道出血病史或溃疡史、合用 NSAIDs 药物或大剂量的糖皮质激素或抗抑郁药物、年龄大于 65 岁、幽门螺杆菌感染、

长期抽烟或使用有害酒精饮料等。

该患者年龄大于 65 岁属于老年, 将阿司匹林和氯吡格雷两种抗血小板药物一起合用, 且联合依诺肝素抗凝药物, 有胃癌切除术后溃疡病史, 糖尿病病史, 都属于消化道损伤的危险因素。

2.2 患者发生上消化道出血原因分析?

发生消化道大出血通常由以下几方面: ①长期抽烟、喝酒可能会使消化道黏膜病变, 并随着岁数的增加, 各种消化道并发症的发生率也会增多^[1]。②心肌梗死后若出现心力衰竭或心律失常等会导致低血压、外周灌注量不足, 以及机体代偿性的血管舒张和收缩, 其中肠系膜动脉收缩会使胃肠道血管血流量减少这样才能保证足够血流量来灌注大脑、心脏等主要器官, 但是会导致胃肠黏膜缺血或出血等^[2]。③发生急性心肌梗死后大多数患者可能会出现焦虑、恐惧等不良情绪, 这样引起交感神经系统兴奋, 会使人体儿茶酚胺分泌量增多, 这样会使消化道血管发生缺血现象, 进而导致出血^[1]。④糖尿病、高血压、冠状动脉心脏病等均是诱发上急性上消化道出血的高危因素^[1]。⑤两种抗血小板药物一起合用, 或再加用一种抗凝药物会导致急性消化道出血的风险增加 2~7 倍, 其药源性因素往往不可忽视。⑥心脑血管疾病意外发生所引起应激性溃疡是临床常见的, 甚至可能并发消化道穿孔, 更严重者引起上消化道大出血。

大量研究表明急性心肌梗死、心脏骤停、低蛋白血症、抽烟、糖尿病史、高龄和以往有过出血病史或消化道溃疡等均明显增加患者发生消化道出血的风险。结合以上 6 点可能因素考虑患者此次心肌梗死后发生急性上消化道大出血可能与患者住院期间使用两种抗血小板药物以及抗凝药物、处于应激状态、焦虑情绪、长期高血压、糖尿病、胃癌术后吻合口溃疡等以上因素有关。

2.3 患者上消化道出血时抗血小板及抗凝治疗方案的调整

随着溶栓、抗栓药物的应用, 消化道出血病例也越来越多, 严重影响急性心肌梗死的治疗效果及预后。急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 抗血小板和抗凝治疗过程中若发生急性上消化道大出血时, 是否及时停用抗血小板类药物需要根据患者消化道出血的严重程度以及心血管疾病血栓形成的危险程度进行个体化分析。最新临床研究表明, 阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗对 ACS 患者获益程度大于出血风险, 双联抗血小板治疗对 ACS 患者已成为共识。对急性冠脉综合征患者建议至少 12 个月双联抗血小板治疗, 过早的停用这两种抗血小板药物可能会增加缺血事件的发生率。如果患者发生急性上消化道大出血时, 就要考虑停用引起急性消化道大出血最可能的药物。近年来很多循证医学证据都证明, 阿司匹林能够抑制黏膜前列腺素的合成, 进而诱发消化道黏膜溃疡

面的形成,从而导致心肌梗死患者出现胃肠道的损伤。而氯吡格雷仅能抑制血小板释放促进内皮增殖和加快修复溃疡的血管前生长因子,进而引起消化道黏膜损伤的出现。

根据出血学术研究会(BARC)出血分型标准,可知该患者属于上消化道明显出血,且出血类型为3a型,需输血治疗以及减少抗栓药物种类及剂量。考虑患者此次心梗后若立即停用双联抗血小板药物可能会使心血管疾病血栓事件的发生风险增加,考虑阿司匹林会直接刺激损伤消化道黏膜屏障,而氯吡格雷并不直接刺激损伤胃肠道黏膜,临床药师建议先停用依诺肝素抗凝和阿司匹林抗血小板,保留一种抗血小板药物氯吡格雷治疗防止支架(2018年放入)血栓形成,同时加用泮托拉唑抑酸护胃治疗和生长抑素、云南白药止血治疗,临床医生采纳临床药师建议。住院期间药师药学查房时询问患者有无胃肠道不舒服,密切观察患者消化道出血情况,必要时内镜下局部止血。此外建议该类患者在前6个月应联合应用常规剂量质子泵抑制剂药物,6个月后可以口服H₂受体阻断药物如雷尼替丁,或隔天餐前口服质子泵抑制剂药物。临床研究发现由于口服质子泵抑制剂与氯吡格雷这两种药物都是经过肝脏P450酶代谢,二者同时合用可能会产生竞争性抑制。但是氯吡格雷是前体药物,需要由肝脏代谢产生抗血小板活性的代谢产物,所以需要选用对该药代谢有影响最小的药物。故临床药师推荐医生给患者选择泮托拉唑抑酸护胃治疗,5天后患者复查大便常规提示潜血试验转阴,同时患者未再解黑便,未出现消化道出血再次发生,患者上消化道出血症状基本好转。

2.4 急性冠脉综合征抗栓过程中上消化道出血的预防?

急性心肌梗死后的选用的双联抗血小板药物、抗凝药物、

溶栓药物等可能会引起患者的胃肠道黏膜过度应激,并减少该部位的血流灌注,导致患者急性心肌梗死之后更易出现上消化道出血和穿孔等。然而抗栓类药物导致出血的机制相当复杂,主要可能与抑制血栓形成的有关。在抗栓类药物引起的出血中,以上消化道出血最常见。而一旦发生上消化道出血或消化道穿孔事件,通常病死率达50%~80%左右,在治疗上临床医生常常也非常棘手。所以对于抗栓类药物治疗引起的上消化道出血,“防”更优于“治”。

首先需正确选择和合理使用抗凝以及抗板药物,对于ACS患者应首选阿司匹林联合一种P2Y₁₂受体拮抗剂;优化冠状动脉介入操作治疗相当重要,这样才能最大程度地减少血管径路相关出血;同时对于一些使用口服抗凝药物的患者尽量减少联合用药;此外,对于特殊人群(高龄、脑血管病、肾功能不全、血液系统疾病、低体重等)调整抗栓药物和剂量。

3 小结

上消化道出血是心肌梗死患者冠状动脉支架植入术后常见并发症之一,同时可能与心肌梗死后心律失常、心力衰竭等心血管事件密切相关,是导致心肌梗死患者住院死亡的主要原因之一。而该患者急性心肌梗死后并急性上发上消化道出血与治疗的相关药物以及本身病理生理基础密切相关。临床上急性心肌梗死后伴上消化道出血发生率高,未能及时救治可能会产生不良后果。在患者住院期间药师每天进行药学监护,并提供药学服务。同时查阅大量临床诊疗指南、专家共识等文献资料,从患者自身情况以及使用药物这两个层面分析此次患者出现上消化道出血的原因,对双联抗血小板和抗凝治疗方案是否停用提出合理化建议,进而促进临床合理用药。

参考文献:

- [1] 徐建波.急性心肌梗死伴消化道出血的治疗方法探讨[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(08):101.
- [2] 预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见[J].临床医学研究与实践,2019,4(21):201.
- [3] 李佳乐,赵莉.1例三联抗栓患者出血的药学监护及用药分析[J].中国药师,2019,22(07):1316-1318.

作者简介:

茆文强,男,民族:汉,学历:本科,研究方向:从事心血管内科临床药学研究。

舒冰,女,硕士研究生,副主任药师,从事心血管内科临床药学研究。

倪受东,男,主任中药师,医学硕士,药剂科主任,从事慢病用药及中药的临床应用研究。

钱广兵,男,医学硕士,主任医师,心血管内科主任,从事心血管内科各种疾病的诊治。

俞向斌,男,主治医师,从事心血管内科各种疾病的诊治。