

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.024

临床药师参与1例房颤伴消化道出血的5年追踪治疗分析*

余珂坪¹, 周涛², 李国熊^{1△}

(1. 中国科学院大学重庆医院, 重庆 400013; 2. 重庆医药高等专科学校附属第一医院, 重庆 400060)

摘要:目的 为房颤伴高出血风险患者的药学监护提供参考。方法 跟踪随访1例房颤伴消化道出血又新发脑梗死患者5年,从房颤并消化道出血的抗凝方案、新发脑梗死的原因、左心耳封堵术后抗凝3个方面提出药学方案,并实施全程药学监护。结果 治疗期间,患者发生房颤伴消化道出血及腹泻,降低了华法林的抗凝强度,停用低分子肝素,诱发了脑梗死;病情稳定后,临床药师建议使用达比加群酯抗凝;出院后再次发生消化道出血,并行左心耳封堵术,180 d后单用阿司匹林,消化道出血好转。结论 医师充分评估房颤患者的血栓栓塞风险和出血风险,保证抗凝强度的同时筛查并纠正导致出血风险的可逆因素。临床药师应加强房颤患者的用药监护,保障安全、合理用药。

关键词:房颤;消化道出血;抗凝药物;左心耳封堵术

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)03-0085-04

Clinical Pharmacist Participated in a 5-Year Follow-Up Treatment of a Patient with Atrial Fibrillation Complicated with Gastrointestinal Bleeding

YU Keping¹, ZHOU Tao², LI Guoxiong¹

(1. The Chongqing Hospital of University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing, China 400013; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 400060)

Abstract: Objective To provide a reference for pharmaceutical care for a patient with atrial fibrillation and high-risk of bleeding.

Methods A new stroked patient who got atrial fibrillation and gastrointestinal bleeding was followed-up for 5 years. The clinical data of the patient were analyzed from the anticoagulation scheme of atrial fibrillation and gastrointestinal bleeding, causes of new cerebral infarction and anticoagulation after left atrial appendage closure (LAAC) to put forward the pharmaceutical plan and implement the whole process of pharmaceutical care. **Results** During the treatment, the anticoagulant intensity of warfarin was reduced and low molecular weight heparin was stopped due to the occurrence of atrial fibrillation with gastrointestinal bleeding and diarrhea, which induced cerebral infarction. After the patient's condition was stable, the clinical pharmacist recommended the use of dabigatran. After discharge, the patient had gastrointestinal bleeding again, and LAAC was performed, only aspirin was used after 180 d, and the gastrointestinal bleeding of the patient improved. **Conclusion** Doctors should fully assess the risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation, screen and correct the reversible factors that increase the risk of bleeding while keeping anticoagulation intensity. Clinical pharmacists should strengthen medication monitoring for patients with atrial fibrillation to ensure the safe and rational use of drugs.

Key words: atrial fibrillation; gastrointestinal bleeding; anticoagulants; left atrial appendage closure

心房颤动(房颤)是临床最常见的持续性心律失常,大多发生于器质性心脏病患者^[1]。其发生率随年龄的增长而增高^[2]。房颤的主要危害是增加缺血性脑卒中及动脉栓塞的风险,是卒中的独立危险因素^[3],与无房颤者相比,其病死率、致残率及住院天数均显著增高。根据Framingham研究的数据,非心脏瓣膜病房颤引起脑栓塞的发生率是对照组的5.6倍,而心脏瓣膜病合并的房颤是对照组的17.6倍^[4]。因此,预防房颤引起的血栓栓塞事件,是房颤治疗策略中的重要环节。抗凝治疗不仅可显著减少血栓栓塞事件,并可改善预后^[5]。本研究从房颤合并消化道出血的抗凝治疗、新发脑梗死的原因和左心耳封堵术后抗凝方面提出药学方案,并实施全程

药学监护。分析1例房颤伴消化道出血及腹泻患者的抗栓治疗过程,旨在为房颤的抗凝个体化治疗提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,69岁,身高159 cm,体质量50 kg,主诉“阵发心悸,加重1月”,于2014年3月收治于心内科。6年前开始出现阵发心悸、活动后心前区胸闷,外院检查发现心电图为房颤心律,诊断为“房颤”,平时自服华法林抗凝。既往高脂血症,否认糖尿病、高血压、慢性支气管炎、哮喘等病史。体格检查示,血压120/60 mmHg,心界大,心率86次/分,律不齐,强弱不等,心尖区及主动脉区SM3,余瓣膜区未闻及病理性杂音,A2>P2,余

*基金项目:重庆市科卫联合科研项目[2018MSXM056]。

第一作者:余珂坪,女,大学本科,主管护师,研究方向为临床用药监护,(电子信箱)576956805@qq.com。

△通信作者:李国熊,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)023-63532458(电子信箱)liguoxiong@ucas.ac.cn。

正常。实验室检查示,血小板计数 $93 \times 10^9/L$, 国际标准化比值(INR) 1.17, 纤维蛋白原 $2.19 g/L$, 凝血酶时间 16.9 s, 凝血酶原活动度 69.5%, 凝血酶原时间(PT) 14 s, 活化部分凝血活酶时间 25 s, 大便隐血阴性, 余正常。心电图示, 心房颤动, ST-T 改变; 24 h 动态心电图示心房纤颤, 心率 39 ~ 179 次/分, 平均 88 次/分, 未见传导阻滞; 心脏彩超示, 左房右房均增大, 室间隔增厚, 左心室舒张功能减退; 血管超声示, 双侧颈动脉硬化伴斑块形成; 头颅 MRI 示, 双侧基底节区腔隙性梗死, 双侧半卵圆中心脑白质区多发缺血灶。

入院诊断: 心律失常, 房颤; 脑梗死; 颈动脉斑块。入院后, 低分子肝素钙注射液 5000 U 联用华法林 3 d, 后单用华法林(3.75 mg, 口服, 每日 1 次) 房颤抗凝; 阿托伐他汀(10 mg, 口服, 每日 1 次) 调脂治疗; 美托洛尔(12.5 mg, 口服, 每日 3 次) 控制心室率。出院前复查 INR 2.02, 心室率 80 次/分, 患者拒绝行房颤消融术后出院, 门诊随访 INR。

2015 年 6 月 19 日, 患者因再次心悸入院, 心电图示房颤心率, PT 17.10 s, INR 1.44。抗凝方案: 低分子肝素钙 5000 U + 华法林(口服, 3.75 mg, 每日 1 次)。6 月 25 日, PT 16.30 s, INR 1.37。当天患者饮食不洁, 诉低热、寒战、出汗, 里急后重, 大便 3 次, 便血。停用低分子肝素钙, 单用华法林, 医嘱“增加注射用兰索拉唑 30 mg, 注射用头孢唑肟 2 g, 静脉滴注, 每日 2 次”。6 月 28 日, 突发头昏, 大汗淋漓, 伴恶心呕吐, 呕吐物带血丝, 心电监测示房颤心律, 颅脑 CT 示右侧小脑半球及蚓部急性脑梗死。加用神经节苷脂营养神经对症治疗, 抗凝方案调整为低分子肝素钙 5000 U。8 d 后, 腹泻缓解。临床药师会诊后, 推荐直接口服抗凝药(DOAC), 即达比加群酯(110 mg, 口服, 每日 2 次)联合雷贝拉唑(10 mg, 口服, 每日 2 次)方案。患者出院后, 门诊随访 3.9 年, 期间尚可。

2019 年 3 月 29 日, 患者因大便隐血阳性再次入院, 全院会诊后选择左心耳封堵术。经食管超声心动图和胸超声心动图检查无血栓后, 停用达比加群酯, 单用低分子肝素钙(5000 U) 抗凝。4 月 3 日, 在全身麻醉下行房间隔穿刺 + 左心房造影 + 左心耳封堵术, 术后第 2 天口服达比加群酯抗凝(110 mg, 口服, 每日 2 次)。经食管超声心动图、心脏超声、凝血功能、心肌标志物复查无异常后出院。左心耳封堵术后抗凝方案为达比加群酯(110 mg, 口服, 每日 2 次)。10 月 9 日, 门诊复查大便隐血试验阳性, 期间偶有少量鼻出血。立即行纤维喉镜检查, 排除鼻腔本身疾病, 再次调整抗凝方案(阿司匹林 100 mg, 口服, 每日 1 次)。

2020 年 1 月 19 日, 门诊随访, 房颤心律, 大便隐血阴性, 鼻衄好转, 生活质量改善。

2 讨论

2.1 急性缺血性卒中原因分析及抗凝方案选择

2014 年 3 月入院后, 诊断为永久性房颤, 治疗包括心脏节律控制、心率控制和抗栓^[6]。药师和医师一致认为患者的心房已扩大, 房颤射频消融术后复发率高, 后患者放弃射频消融术。因此, 该例患者的房颤管理最关键的是抗凝管理, 预防脑卒中的发生。

首先, 对患者进行血栓栓塞危险评估, CHA₂DS₂-VASc 评分为 5 分; 同时, 进行抗凝出血危险评估, HAS-BLED 评分为 4 分。患者血栓栓塞风险和出血风险均高, 仍应进行抗凝治疗, 不应将 HAS-BLED 评分增高视为抗凝治疗的禁忌证, 考虑接受抗凝治疗的临床净获益可能更大^[7]。在积极抗凝的同时应注意筛查并纠正增加出血风险的可逆因素, 并在开始抗凝治疗后加强监测。入院后联用低分子肝素钙(5000 U) 和华法林(3.75 mg), INR 为 1.37 ~ 1.44。突发腹泻并出现便血, 随后发生脑梗死, 临床药师分析其可能与停用低分子肝素钙后华法林抗凝不足有关。华法林抗凝治疗的效益和安全性取决于抗凝治疗的强度和稳定性。临床研究证实, INR 在 2 ~ 3 时, 可有效预防脑卒中事件, 并不明显增加脑出血风险^[8]。一项纳入了 45 个研究的 Meta 分析中^[9], 共 71065 例患者接受维生素 K 拮抗剂治疗, 发现接近 1/2 的血栓栓塞事件发生于 INR < 2 的患者, 44% 出血事件发生于 INR > 3 的患者。华法林抗凝治疗的稳定性常用 INR 在治疗目标范围内的时间百分比(TTR)来判定, TTR 在 60% ~ 75% 时华法令抗凝控制良好, TTR 低于 60% 时抗凝疗效降低^[10]。该患者新发卒中前的 6 次 INR 监测(1.37 ~ 1.44)提示抗凝强度未达标, TTR 为 0 提示抗凝稳定性不够。此外, 华法林抗凝不足还可能与患者腹泻相关。急性腹泻会直接影响华法林吸收和华法林的肝肠循环^[11]。急性腹泻期间使用的抗菌药物也可能会影响肝肠循环^[12], 华法林与肝脏中的葡萄糖醛酸结合, 排泄到胆汁, 被肠道细菌代谢成游离化合物才被重吸收, 但抗菌药物抑制了肠道菌群, 导致华法林吸收减少^[13]。

鉴于患者腹泻伴消化道出血使用口服华法林抗凝不足, 临床药师会诊后推荐住院期间先使用低分子肝素钙。采用 SAME-TT₂R₂ 评分评估是选择华法林还是其他 DOAC。SAME-TT₂R₂ 评分为 0 ~ 2 分, TTR 可超过 65%, 应用维生素 K 拮抗剂可能有益; 评分超过 2 分可增加用药教育以达到抗凝控制, 优先选择 DOAC^[14-15]。本例患者的 SAME-TT₂R₂ 评分为 4 分, 故推荐使用 DOAC。

所有抗凝药物均会增加出血风险。2015 年的一项 Meta 分析^[16]纳入了 13 项随机临床试验, 共 102707 例, 结果显示, DOAC 组大出血死亡率为 7.57%, 而华法林组为 11.04%; 与华法林组相比, DOAC 组致死性的出血

相对风险更低[$RR = 0.53(95\% CI 0.43 \sim 0.64)$]。

消化道出血是口服抗凝药物最常见的不良反应,联合质子泵抑制剂治疗可降低消化道出血风险。一项回顾性队列研究中,比较了单独使用抗凝药物和联用质子泵抑制剂患者因上消化道出血的再入院率,并根据潜在的胃肠道出血风险确定差异^[17]。使用抗凝药物未联合质子泵抑制剂的患者因上消化道出血再入院率分别为利伐沙班 115 万人/年,阿哌沙班 75 万人/年,达比加群酯 120 万人/年,华法林 113 万人/年。联合质子泵抑制剂后因上消化道出血再次入院率降低,达比加群酯组住院率降低最显著,而利伐沙班组的住院率降低最不显著。因此,房颤合并消化道的抗凝方案可选择达比加群酯或阿哌沙班联合质子泵抑制剂。考虑本例患者服用华法林抗凝不足和消化道出血,故保障抗凝充足的前提下,选择达比加群酯联合雷贝拉唑的方案是可行的。

2.2 左心耳封堵术后抗凝

尽管抗凝治疗能有效减少血栓风险事件,但长期口服抗凝药并不适用于所有患者。如反复出血(消化道、泌尿道、呼吸道出血等)及其他原因不能耐受者,可考虑非药物治疗,如左心耳封堵、左心耳结扎等手术治疗。目前,临床应用的封堵器主要有 Watchman, Amplatzer Cardiac Plug(ACP), Amulet 等,以 Watchman 最成熟。PROTECT-AF 研究^[18]和 PREVAIL 研究^[19]均随访 3.8 年,结果显示,左心耳封堵术组的主要疗效指标和华法林组相当,而左心耳封堵术组降低了 60% 相对风险,得益于左心耳封堵术能显著降低缺血性脑卒中的发生率。因此,左心耳封堵术为不能耐受长期口服抗凝药患者的一种行之有效的治疗手段。此患者经过医院多学科会诊,考虑其心房已扩大,房颤消融术后复发率较高,故推荐使用。

尽管不同厂商的封堵器抗凝方案不尽相同,但仍建议低出血风险者术后继续口服抗凝药,并联用一种抗血小板药物 6 个月,出血风险高者则推荐仅使用抗凝药物 6 个月,然后使用阿司匹林^[20]。本例患者术后使用了 6 个月达比加群酯,再次入院复查心脏彩超和大便常规,提示封堵器贴合良好,大便隐血阳性,再次调整抗凝方案(单用阿司匹林)。出院后,临床药师提醒患者每日睡前空腹口服阿司匹林 100 mg,同时注意大便颜色及皮肤瘀斑等出血倾向,且每月门诊随诊检查大便隐血及血常规。

参考文献

[1] LEVY S, BREITHARDT G, CAMPBELL RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management[J]. European Heart Journal, 1998, 19(9): 1294 - 1320.
[2] HURST JW, PAULK EA, PROCTDR HD, et al. Management of patients with atrial fibrillation[J]. American Journal of Medicine, 1964, 37(5): 728 - 741.
[3] WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an

independent risk factor for stroke: the Framingham Study[J]. Stroke, 1991, 22(8): 983 - 988.

- [4] WATTIGNEY WA, MENSAH GA, CROFT JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention[J]. Circulation, 2003, 108(6): 711 - 716.
[5] JANUARY CT, WANN LS, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the society of thoracic surgeons[J]. Circulation, 2019, 140(2): e125 - e151.
[6] KIRCHHOF P, BENUSI S, KOTCHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Kardiologia, 2016, 74(12): 1359 - 1469.
[7] OLESEN JB, LIP GYH, LINDHARDSEN J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study[J]. Thrombosis & Haemostasis, 2011, 106(4): 739 - 749.
[8] HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation[J]. Annals of Internal Medicine, 2007, 146(12): 857 - 867.
[9] OAKE N, FERGUSON DA, FORSTER AJ, et al. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis[J]. Canadian Medical Association Journal, 2007, 176(11): 1589 - 1594.
[10] SELF TH, OWENS RE, SAKAAN SA, et al. Effect of diseases on response to vitamin K antagonists[J]. Current Medical Research and Opinion, 2016, 32(4): 613 - 620.
[11] MALIK MY, JAISWAL S, SHARMA A, et al. Role of enterohepatic recirculation in drug disposition: cooperation and complications[J]. Drug Metab Rev, 2016, 48(2): 281 - 327.
[12] WILSON ID, NICHOLSON JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity[J]. Transl Res, 2017, 179: 204 - 222.
[13] JUURLINK DN. Research: Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know[J]. Canadian Medical Association Journal, 2007, 177(4): 369 - 371.
[14] CLARKESMITH DE, PATTISON HM, LIP GYH, et al. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial[J]. PLoS ONE, 2013, 8(9): e74037.
[15] ESTEVE - PASTOR MA, ROLDÁN V, VALDÉS M, et al. The SAME - TT₂R₂ score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation[J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2016, 14(2): 177 - 187.