

中图分类号: R95; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0117-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.026



1 例急性肺栓塞并消化道出血药学监护*

翟巧利, 朱秋珍, 李 婷, 侯晓丽, 辛蓓玮, 刘 娟, 时扣荣[△]

(上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137)

摘要:目的 探讨临床药师在急性肺栓塞患者药物治疗中的作用。方法 临床药师对1例急性肺栓塞并消化道出血患者实施个体化药学监护,协助医师调整药物治疗方案。患者凝血功能异常,临床药师建议停用低分子肝素钙,加用质子泵抑制剂抑酸护胃;考虑2种止血药联用会增加血栓风险,建议停用氨甲环酸;患者无黑便、粪隐血阴性,临床药师建议恢复低分子肝素钙;后继续调整艾司奥美拉唑(40 mg、静脉滴注、每天2次)抑酸护胃,换用利伐沙班(15 mg、口服、每天1次)抗凝治疗。结果 医师采纳临床药师建议。患者病情稳定,下肢静脉血流通畅,电子计算机断层扫描肺动脉造影(CTPA)提示肺栓塞治疗后较前明显好转,予以出院。结论 临床药师对抗凝治疗的停用、重启及药物选择提出合理建议,并开展个体化药学监护和用药宣教,有利于保障患者的用药安全。

关键词:临床药师;药学监护;急性肺栓塞;消化道出血;抗凝;合理用药

Pharmaceutical Care for One Patient with Acute Pulmonary Embolism Complicated with Gastrointestinal Bleeding

ZHAI Qiaoli, ZHU Qiuzhen, LI Ting, HOU Xiaoli, XIN Beiwei, LIU Juan, SHI Kourong

(The Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 200137)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the drug treatment of patients with acute pulmonary embolism.

Methods A clinical pharmacist conducted individualized pharmaceutical care on a patient with acute pulmonary embolism complicated with gastrointestinal bleeding, and assisted the physician to adjust the medication treatment plan. Due to the patient's abnormal coagulation function, the clinical pharmacist suggested discontinuing low molecular weight heparin calcium and adding proton pump inhibitors to inhibit acid and protect the stomach. The clinical pharmacist considered that the combination of two hemostatic drugs could increase the risk of thrombosis, and suggested discontinuing tranexamic acid. The patient had no black stools and negative fecal occult blood, so the clinical pharmacist recommended using low molecular weight heparin calcium, adjusting espezazole omeprazole (40 mg, intravenous drip, twice a day) to inhibit acid and protect the stomach, and use rivaroxaban (15 mg, oral, once a day) for anticoagulation treatment. **Results** The physician adopted the clinical pharmacist's suggestion. The patient's condition was stable, with unobstructed venous blood flow in the lower limbs. Electronic computed tomography pulmonary angiography (CTPA) showed a significant improvement after pulmonary embolism treatment, and the patient discharged. **Conclusion** Clinical pharmacists provide reasonable suggestions for the discontinuation, reuse, and selection of drugs for anticoagulant therapy, and carry out individualized pharmaceutical care and medication education, which is beneficial for ensuring medication safety of patients.

Key words: clinical pharmacist; pharmaceutical care; acute pulmonary embolism; gastrointestinal bleeding; anticoagulation; rational drug use

急性肺栓塞(APE)是一种高致残率、高致死率、高误诊率的常见疾病,仅2018年就有超过10万人因肺栓塞死亡^[1]。APE是住院患者的常见并发症,是心血管疾

病死亡的第三大常见原因,仅次于急性心肌梗死和中风。流行病学研究表明,肺栓塞的发病率为3.9%~11.5%^[2-3],且发病率逐年升高。随着肺栓塞的研究深

*基金项目:上海市浦东新区卫生健康委员会学科建设计划项目[PWZxk2022-07];上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划项目[XX2021-19, BDX2022-01]。

第一作者:翟巧利,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)839285070@qq.com。

[△]通信作者:时扣荣,女,硕士,副主任药师,研究方向为药事管理学与临床药学,(电话)021-58670561-6253(电子信箱)shikourong@163.com。

[19] 果伟,张玲,王刚. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601-608.

[20] FEKETE S, WEWETZER C, MEHLER-WEX C, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Children and Adolescents Under Pharmacotherapy With Olanzapine in Daily Clinical Practice[J].

Ther Drug Monit, 2017, 39(3): 273-281.

[21] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): e1.

(收稿日期:2022-10-07;修回日期:2023-03-15)

入及新型口服抗凝药物的出现,肺栓塞患者的死亡率呈下降趋势^[4]。消化道出血是抗凝治疗常见的严重并发症,出现APE合并消化道出血时应平衡抗凝治疗的临床获益与风险,寻找启动抗凝的合适时机,并选择出血风险相对小的抗凝药物。本研究中探讨了临床药师在1例APE并消化道出血患者抗凝治疗中的作用。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例资料

患者,女,84岁,身高161 cm,体质量51 kg,2021年2月15日因“胸闷、气促1周”入院,活动受限,伴少许咳嗽。入院体格检查示,体温36.5℃,脉搏82次/分,呼吸20次/分,血压118/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。辅助检查示,白细胞计数 $8.99 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比74.3%,淋巴细胞百分比14.3%↓,血红蛋白105.0 g/L↓,凝血功能指标活化部分凝血活酶时间(APTT)23.6 s↓,纤维蛋白降解产物(FDP)21.4 μg/mL↑,D-二聚体(D-D)9.80 mg/L↑。胸部CT示,两肺慢性间质性炎症,气管壁钙化。入院诊断为APE。

1.2 治疗经过

2月15日至17日,予低分子量肝素钙注射液4 100 AxaIU皮下注射、每12小时1次治疗APE。2月17日,患者大便隐血阳性,红细胞计数 $2.67 \times 10^{12}/L$ ↓,血红蛋白86 g/L↓,诊断为急性消化道出血。FDP 12.6 μg/mL↑,D-D 5.81 mg/L↑,提示患者凝血功能异常。临床药师会诊后,建议立即停用低分子量肝素钙注射剂,加用质子泵抑制剂保护胃黏膜,密切观察患者的生命体征及出血情况。医师采纳临床药师建议,停用低分子量肝素钙,予注射用艾司奥美拉唑(40 mg、静脉滴注、每天2次)抑酸护胃;并加用卡络磺钠氯化钠注射液(80 mg、静脉滴注、每天2次)止血。患者转入重症监护病房(ICU)进一步治疗,予肠外营养、输血、抗感染、化痰、保肝、护胃、止血(氨甲环酸注射液、注射用白眉蛇毒血凝酶)、补充凝血因子等一般对症治疗。临床药师考虑2种止血药物联用可能会增加患者的血栓风险,且止血药物静脉给药用于消化道出血的疗效尚未证实,建议停用氨甲环酸注射液,医师采纳。2月23日,复查凝血功能,好转(图1),病情尚平稳,转入普通病房,继续予注射用艾司奥美拉唑(40 mg、静脉滴注、每天2次)抑酸护胃。2月25日,患者无黑便。2月27日,粪隐血阴性。3月3日,临床药师建议予低分子量肝素钙注射液(4 100 AxaIU,皮下注射、每12小时1次)重启抗凝,同时予注射用艾司奥美拉唑(40 mg、静脉滴注、每天4次)护胃,医师采纳。3月6日,患者病情稳定,粪常规正常,医师根据临床药师建议将

注射用艾司奥美拉唑用法用量调整为40 mg、静脉滴注、每天2次。3月8日,患者情况良好,胸闷、气促症状好转,无黑便,换用利伐沙班片(15 mg、口服、每天1次)抗凝。3月12日,患者病情稳定,下肢静脉血流通畅,电子计算机断层扫描肺动脉造影(CTPA)示肺栓塞治疗后较前明显好转,予以出院,出院口服利伐沙班片和奥美拉唑肠溶胶囊,由临床药师进行用药宣教及生活方式指导。

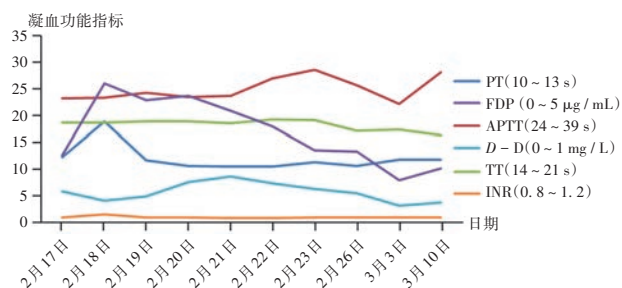


图1 患者凝血功能指标变化趋势

Fig. 1 The change trend of the patient's coagulation function indexes

2 药学监护要点

2.1 为医师提供抗凝药物的药学信息

该患者先后使用低分子肝素和利伐沙班进行抗凝治疗。低分子肝素分子量小,抗Xa因子强,抗IIa因子弱,抗血栓作用强,皮下注射后绝对生物利用度接近100%,且具有较长的血浆半衰期(4~6 h)。低分子肝素按体质量给药,抗凝效果可以预测,出血发生率低于普通肝素。利伐沙班是全球第一个临床应用的直接作用于凝血Xa因子的抑制剂,无需进行凝血功能监测和常规剂量调整,可提高患者的依从性^[5]。利伐沙班不易受年龄、性别、食物和种族的影响,口服吸收迅速,生物利用度可达到80%~100%,1~4 h内起效,达峰时间为2~4 h,半衰期为7~11 h,33%从肾脏清除^[6]。利伐沙班治疗肺栓塞的复发率较低,且不会增加大出血、死亡等风险^[7]。相对于传统的维生素K拮抗剂类抗凝药,利伐沙班治疗肺栓塞的非劣效性及显著降低临床主要出血的效果^[8]。该患者抗凝治疗涉及低分子肝素与利伐沙班的相互转换,临床药师指导医师进行不同抗凝药之间的转换。

2.2 治疗方案分析与调整

该患者为84岁高龄女性,诊断为APE。根据《肺血栓栓塞症诊治与预防指南(2018)》^[9],APE的初始抗凝治疗推荐选用低分子肝素、磺达肝癸钠、普通肝素、负荷量的利伐沙班或阿哌沙班。利伐沙班的推荐剂量为前3周负荷剂量15 mg、每天2次;3周后可改为20 mg、每天1次^[10]。故医师初始予低分子量肝素,后转换为利伐沙班治疗APE合理。

消化道出血是抗凝药物最常见的不良反应^[11],出

血高危因素包括老年、肾功能衰竭、体质量低于40 kg、治疗疗程过长、给药剂量过大、给药频次过多、联用增加出血风险药物等。临床药师分析,患者长期服用阿司匹林肠溶片和甲泼尼龙片,提示出血高危,使用的抗凝药物与消化道出血符合已知的不良反应类型,且患者消化道出血发生时间与抗凝药物使用时间关系密切,故消化道出血可能为抗凝药物的不良反应,建议停用。

医师采用氨甲环酸和白眉蛇毒血凝酶联合止血方案。《非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见》^[12]中明确指出,氨甲环酸减少非创伤性出血的证据不足,不推荐使用。另一方面,静脉用止血药物在急性非静脉曲张性消化道出血中的疗效尚未证实,且可能会增加血栓风险,不推荐作为一线用药^[13-14]。故临床药师建议医师停用氨甲环酸。

关于抗凝治疗引起消化道出血事件后重启抗凝的时机和选择,确定重启抗凝的最佳时机有双重目的,即防治血栓形成,同时最大限度地减少再出血。通常,对于大多数消化道出血患者,一旦止血且患者临床情况稳定,存在血栓形成风险的应尽早重启胃肠外抗凝,并进行密切监测。根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》,对于上消化道出血高危情况,建议给予大剂量质子泵抑制剂(如艾司奥美拉唑80 mg静脉滴注30 min + 8 mg/h持续输注71.5 h),可适当延长大剂量质子泵抑制剂的疗程,之后标准剂量40 mg、静脉滴注、每天2次,持续3~5 d^[15]。故临床药师建议继续予低分子肝素重启抗凝治疗,同时予大剂量质子泵抑制剂艾司奥美拉唑(40 mg、静脉滴注、每天4次),3 d后根据患者情况调整质子泵抑制剂剂量,医师采纳。

2.3 患者抗凝用药教育与随访

利伐沙班是一种新型口服抗凝药物,治疗窗宽、剂量固定、服用方便、受食物和药物影响小,但不同剂量服用方式不同^[16]。如果发生漏服,应立即服用利伐沙班,不应为弥补漏服而在1 d内加倍服用。虽不需频繁监测凝血功能,但出院后应定期复诊,检查红细胞、血小板、肝肾功能等以评估抗凝效果。需要注意是否有牙龈、眼结膜、皮肤、鼻腔、血尿、黑便等出血情况,出现上述现象请及时就医。服药期间不可自行调整剂量或停药,否则易增加血栓风险和出血风险。患者出院后继续随访3个月,期间未复发消化道出血,且无其他出血等不良反应,抗凝治疗3个月后复查CTPA示无血栓。

2.4 小结

本病例为APE伴消化道出血的高龄患者,具有多种引起出血事件发生的高危因素,需要医师和临床药师重点监护。临床药师积极协助医师处理了抗凝药物引起的不良反应,参与临床药物治疗,对治疗方案提出

专业建议,提供用药宣教等药学服务,并进行了重点药学监护,提高患者的临床疗效及保障用药安全,进一步提高了临床药学实践水平。

参考文献

- [1] MARTINEZ LICHA CR, MCCURDY CM, MALDONADO SM, et al. Current Management of Acute Pulmonary Embolism[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 26(2): 65-71.
- [2] WENDELBOE AM, RASKOB GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects[J]. *Circ Res*, 2016, 118(9): 1340-1347.
- [3] KELLER K, HOBHO HML, EBNER M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4): 522-529.
- [4] LEHNERT P, LANGE T, MØLLER C, et al. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 539-546.
- [5] 朱愿超, 赵紫楠, 梁良, 等. 北京医院786例患者利伐沙班的应用分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(4): 58-59.
- [6] 任小婵, 罗选娟, 杨欢. 新型口服抗凝药的临床应用研究进展[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(4): 615-617.
- [7] 郑文灿, 法艳梅, 吕亚青, 等. 利伐沙班在临床治疗中的研究进展[J]. *中国处方药*, 2020, 18(1): 18-19.
- [8] BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南(2018)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [10] 鲍蕾蕾, 曹爱霖, 李莹, 等. 1例肺癌合并静脉血栓栓塞的抗凝治疗分析[J]. *中国药业*, 2019, 28(21): 77-79.
- [11] 余珂坪, 周涛, 李国熊. 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[J]. *中国药业*, 2021, 30(3): 85-88.
- [12] 刘业成, 杜铁宽, 朱华栋, 等. 非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(8): 850-856.
- [13] 《中华内科杂志》编辑委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州)[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(3): 173-180.
- [14] 中华医学会消化内镜学分会结直肠学组, 中国医师协会消化医师分会结直肠学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 下消化道出血诊治指南(2020)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(10): 685-695.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2021, 28(1): 1-9.
- [16] 邹焯, 陆文静, 李晓焯, 等. 不同剂量利伐沙班对非瓣膜性房颤抗凝效果的影响[J]. *中国药业*, 2021, 30(6): 20-25.

(收稿日期: 2022-09-16; 修回日期: 2023-03-10)