

· 药物与临床 ·

临床药师参与1例亚急性心肌梗死合并腔隙性脑梗及深静脉血栓患者的抗栓治疗体会

杨 贤¹, 郑 萍² (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008; 2. 广州南方医科大学南方医院药学部, 广东 广州 510515)

[摘要] 目的 探讨亚急性心梗合并腔梗及深静脉血栓患者的抗栓策略, 协助临床制订个体化的用药方案。方法 临床药师通过分析血栓形成的原因, 评估缺血及出血风险, 查找循证医学证据, 提出合理建议, 并观察药物疗效、监护用药安全。结果 患者存在多个血栓危险因素, 同时属于出血很高危人群。药师建议阿司匹林剂量减少为 75 mg, qd, 加用质子泵抑制剂, 同时联合低分子肝素抗凝。药师建议被部分采纳。患者病情好转后出院, 且住院期间未出现出血及血栓症状。结论 临床药师在协助医生积极抗栓的同时, 最大程度地保证了用药安全。

[关键词] 亚急性心肌梗死; 腔隙性脑梗死; 深静脉血栓; 抗栓治疗

[中图分类号] R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)02-0161-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.016

Clinical pharmacists participating in antithrombotic treatment in subacute myocardial infarction patient with cerebral lacuna infarction and deep vein thrombosis

YANG Xian¹, ZHENG Ping² (Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Department of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective** To discuss antithrombotic drug treatment in subacute myocardial infarction patient with cerebral lacuna infarction and deep vein thrombosis. **Methods** Clinical pharmacists analyzed the causes of the blood clot formation, assessed ischemia and hemorrhage risk, consulted evidence-based medicine information, put forward reasonable suggestions and monitored the medication efficacy and safety. **Results** There were a lot of risk factors of thrombosis in this patient who was also at high risk of bleeding. Clinical pharmacists recommended to reduce aspirin dose to 75 mg daily and add proton pump inhibitors. Anticoagulant therapy should also include low molecular heparin. Some suggestions were accepted by doctors. The patient's condition was improved and there was no bleeding during hospitalization. **Conclusion** Clinical pharmacists assisted doctors in the antithrombotic treatment and maximized medication safety.

[Key words] subacute myocardial infarction; cerebral lacuna infarction; deep vein thrombosis; antithrombotic treatment

在临床工作中, 急性冠脉综合征(ACS)人群往往合并其他部位的栓塞。一项1 802例老年患者回顾性调查结果显示, 32%的冠心病患者合并缺血性脑卒中^[1]。急性心肌梗死(简称“心梗”)并发下肢深静脉血栓(DVT)也有报道, 心梗合并DVT的发生率达到了31.7%^[2]。ACS人群无论是否植入支架, 均需要双联抗血小板, 急性期还需接受低分子肝素

治疗。抗凝也是DVT的基本治疗策略, 能够抑制血栓蔓延, 减轻症状, 还能够降低肺栓塞的发生率和病死率。三联抗栓治疗势必会增加患者的出血风险, 特别是对于同时合并缺血性脑卒中的患者。而缺血性脑卒中亦是ACS患者出血的独立危险因素。对于上述人群, 如何平衡抗栓治疗的获益和风险是医生以及临床药师面临的切实问题。笔者参与了1例亚急性心梗合并急性腔隙性脑梗及DVT患者的抗栓治疗策略, 以期类似病例的治疗提供借鉴。

[作者简介] 杨 贤, 硕士, 主管药师。Tel: 13851839850; E-mail: yangxian-gp4@163.com

[通讯作者] 郑 萍, 硕士, 副主任药师。Tel: (020) 62787235; E-mail: zpm321@126.com

1 病史摘要

患者, 男, 53岁, 身高165 cm, 体重62 kg。因

“胸闷、气短 14 d”于 2015 年 9 月 3 日收入南方医科大学南方医院。患者 14 d 前无明显诱因感胸闷、气短,无法平卧,无头晕、头痛、胸痛,可缓慢行走。10 d 前气短症状加重,无法行走,头晕、意识模糊、自言自语、答非所问,伴少许咳嗽、咳痰,无发热。当地医院 CT 提示:多发腔隙性脑梗死,肌酐 $326.3 \mu\text{mol/L}$ 。诊断为:①多发腔隙性脑梗死;②慢性肾功能不全 4 期,予药物治疗后可以平卧、缓慢行走,为进一步治疗入院。

2 临床检查和诊断

2.1 入院查体 体温 36.0°C ,脉搏 68 次/min,呼吸频率 18 次/min,血压 155/88 mmHg。心浊音界明显增大。双下肢明显水肿,左下肢较右下肢粗,左小腿皮肤发黑,感觉麻木。余正常。

2.2 辅助检查 肌钙蛋白 I 0.983 ng/ml 。D-二聚体 2.4 mg/L 。血肌酐 $219 \mu\text{mol/L}$;空腹葡萄糖 6.65 mmol/L ,糖化血红蛋白 6.8% 。高密度脂蛋白胆固醇 0.57 mmol/L 。红细胞压积 26.4% 。心脏超声:①全心增大,室间隔与左室后壁增厚;②主肺动脉内径增宽;③左室后壁运动幅度稍减弱;④主动脉瓣退行性病变;⑤肺动脉瓣、三尖瓣反流(轻度)、二尖瓣反流(中度);⑥左室舒张顺应性减退。余无异常。

2.3 既往史 患者有高血压病史 5 年,服用替米沙坦 80 mg/d ,血压控制不佳。糖尿病病史 8 年,服用二甲双胍 1.0 g/d ,血糖控制满意。10 d 前开始服用阿司匹林肠溶片 100 mg/d 联合氯吡格雷 75 mg/d 。吸烟 15 年,平均每天 4 包。饮白酒 15 年,平均每天 5 两,已戒烟、戒酒 5 年。

2.4 临床诊断 ①亚急性下壁、后壁心梗;②多发腔隙性脑梗死;③高血压 3 级(极高危);④ 2 型糖尿病;⑤慢性肾功能不全 4 期。

3 治疗经过

入院当天(2015 年 9 月 3 日)即给予患者阿司匹林肠溶片 100 mg 、氯吡格雷片 75 mg 抗血小板治疗。临床药师建议将阿司匹林剂量减至 75 mg ,同时联合使用质子泵抑制剂,以降低患者出血风险。医生接受该建议。9 月 6 日下肢静脉超声:①左侧股静脉、大隐静脉近心段、腓静脉部分血栓形成;②左下肢浅静脉部分血栓形成。患者深静脉血栓诊断成立。9 月 7 日颅脑 MRA:左侧基底节区、双侧丘脑、放射冠、半卵圆中心、桥脑内及胼胝体多发腔隙性脑梗死,部分为急性。常规心电图:①窦性心动过缓;②左心室肥大伴劳损;③ Q-T 间期延长。临床

药师询问患者病史后,计算 CRUSADE 出血评分为 57 分,属于出血很高危人群。但患者合并 DVT,肺栓塞风险高,药师建议住院期间即给予依诺肝素 40 mg 皮下注射, qd, 抗凝,并使用华法林桥接,待国际标准化比值(INR)达到目标值(2.0~3.0)之后,单用华法林治疗。医生顾虑脑出血风险,未给予抗凝治疗。同时,因患者存在急性脑卒中,暂不给予冠脉介入治疗。患者住院期间病情稳定,胸闷、气短未再发,亦未出现头晕、意识模糊等神经系统症状。9 月 10 日拟出院。药师建议患者出院后继续接受双联抗血小板治疗,于 1 周后复诊,评估缺血性脑卒中风险及是否启动抗凝治疗,临床医师接受该提议。

4 分析及讨论

4.1 出现多系统血栓形成的原因 患者入院后,临床药师仔细询问病史,尝试寻找患者出现多系统血栓的原因。患者高血压病史 5 年,血压控制不佳,平日血压在 $150/95 \text{ mmHg}$ 左右,最高可达 $220/110 \text{ mmHg}$ 。患者长期高血压,其动脉壁承受较高的压力,内皮细胞损伤,低密度脂蛋白胆固醇易于进入动脉壁,引发动脉粥样硬化^[3]。患者有糖尿病病史 8 年,吸烟史 15 年,虽然糖化血红蛋白提示近期血糖控制良好,但已造成糖尿病肾病,左小腿皮肤发黑,感觉麻木,提示存在糖尿病微血管病变和周围神经病变。长期的胰岛素抵抗以及烟草中的有毒物质都可能对血管壁造成损伤,进而促进血栓形成^[4]。患者生化提示为慢性肾功能不全(CKD4 期),CKD 患者血小板功能和参与凝血级联反应的酶存在异常,同样会导致血栓形成风险增高^[5]。总之,患者存在心血管疾病的多个危险因素,包括高血压(3 级)、吸烟、糖尿病、低水平的高密度脂蛋白,存在心、脑、肾靶器官损害。

此外,还需鉴别患者缺血性脑卒中是心源性还是非心源性(动脉-动脉来源)。因为两者的治疗及二级预防策略不同,前者需抗凝,后者需抗血小板。该患者无房颤病史,超声心动图结果仅提示左室后壁运动幅度稍减弱,颅脑 MRA 示多发腔梗伴动脉狭窄与硬化,提示动脉-动脉来源可能性大。

4.2 缺血及出血风险评估 药师利用 GRACE 及 CRUSADE 模型根据患者入院查体结果进行缺血及出血风险评估^[6]。计算肌酐清除率为 30.2 ml/min ,红细胞压积 26.4% ,超敏肌钙蛋白 I 0.983 ng/ml 。患者既往无心力衰竭病史,未出现过心脏停搏,有糖尿病病史 8 年,半月前外院诊断多发性腔梗,此次入院心电图未见 ST 段下移,血管超声存在下肢静脉血栓。综合患者病情,其 GRACE 评

分为110分,属于缺血中危人群,CRUSADE评分为57分,属于出血很高危人群。值得注意的是,GRACE评分系统未将外周血管疾病或卒中作为缺血的危险因素考虑,因此对于该患者而言,可能低估了其缺血的风险。

4.3 抗栓治疗方案的选择

4.3.1 抗血小板方案的制订 患者入院诊断为亚急性心肌梗死,院前已启动阿司匹林和氯吡格雷治疗,入院后继续使用阿司匹林100 mg/d联合氯吡格雷75 mg/d维持剂量^[7]。阿司匹林在75~100 mg/d范围内均能有效抑制血小板的聚集,而500~1 500 mg/d(大剂量)和160~325 mg/d(中等剂量)均不能使患者有更多获益,反而使得胃肠道不良反应增大。此外,当剂量<75 mg/d时,基本无抗血小板聚集作用。考虑到患者合并诸多出血高危因素,临床药师建议将阿司匹林剂量由原先的100 mg/d减为75 mg/d,氯吡格雷75 mg/d剂量不变,同时加用质子泵抑制剂,在不影响抗血小板聚集的前提下,尽可能减少出血并发症的发生^[8,9]。医生接受建议,将医嘱改为阿司匹林肠溶片75 mg/d。

4.3.2 抗凝方案的制订 该患者另一个主要的治疗难点在于是否能够加用抗凝药物。对于亚急性心梗人群,抗凝治疗能够抑制凝血酶的生成和活性,减少心血管事件的发生率。同时抗凝治疗也有利于DVT人群血栓自溶和管腔再通,降低肺栓塞的发生率和病死率^[10]。但是该患者外院CT提示“多发腔隙性脑梗死”,9月7日本院颅脑MRA提示:腔隙性脑梗死,部分为急性,目前处于缺血性脑卒中急性期。患者发病时间已经超过3 h,目前无溶栓指征,首选的药物治疗方案应当为阿司匹林或氯吡格雷单药。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》不推荐无选择地早期进行抗凝治疗,因抗凝药治疗不能降低急性缺血性脑卒中患者随访期末的病死率。抗凝治疗虽然能降低缺血性脑卒中的复发率、降低肺栓塞和深静脉血栓形成的发生率,但会被症状性颅内出血增加所抵消^[11-13]。

针对在该患者身上出现的治疗矛盾,有文献指出,出血风险增高者发生血栓栓塞事件的风险往往也增高,这些患者接受抗凝治疗的净获益可能更大,因而不应将出血危险因素视为抗凝治疗的禁忌证^[14]。药师进一步分析该患者病情,患者深静脉血栓位于近心段,从解剖学角度考虑,极易出现肺栓塞并发症,甚至危及生命。且患者半年前开始出现双下肢水肿,近半月加重,并伴有胸闷、气促表现,患者入院两次血气分析均显示低氧血症、低碳酸血症。心脏彩超显示肺动脉瓣、三尖瓣反流(轻度)、二尖瓣

反流(中度),左室舒张顺应性减退,气促症状明显。患者已经有心功能下降及肺动脉高压的表现,发生肺栓塞的风险进一步加大。权衡利弊同时考虑获益和风险,临床药师建议住院期间即给予依诺肝素40 mg皮下注射,qd抗凝,并于第2天开始给予华法林重叠使用,待INR达到目标值之后,单用华法林治疗^[14]。但医生顾虑出血风险,特别是颅内出血可能,未联合抗凝治疗。

4.4 药师作用及患者转归 住院期间,临床药师持续监护患者心梗、脑卒中和DVT病情变化,同时高度警惕出血并发症的发生。患者症状逐渐好转,胸闷、气短未再发,意识清醒,未出现眩晕、呕吐、言语不清等表现。复查下肢静脉血栓亦未出现明显进展。治疗过程中,未见皮下瘀斑、牙龈出血、眼底出血、血尿、大便发黑等出血表现,病情平稳,治疗8 d后出院。出院前复查肌钙蛋白I 0.031 ng/ml、D-二聚体1.7 mg/L。9月10日拟出院。临床药师建议患者出院后继续接受双联抗血小板治疗,同时在安全度过缺血性脑卒中急性期之后(即1周后)复诊,评估缺血性脑卒中风险及是否启动抗凝治疗,医生采纳该方案。药师同时教育患者做好心脑血管疾病的二级预防,包括保持服药依从性,戒烟限酒,严格管理血压、血糖、血脂等高危因素。

5 小结

本例患者入院诊断提示心梗、腔梗合并DVT。如何平衡此类患者抗栓治疗的获益和风险是临床工作中十分棘手的问题。由于随机对照试验的缺乏,各类指南中均没有给出明确的抗栓治疗方案,临床实践中只能根据患者的病情个体化处理。

缺血和出血评估是必要的,该患者属于缺血中危人群,住院期间病死率为1%~3%,出院6个月病死率为3%~8%;同时属于出血很高危人群,出血发生率为19.5%。尽管评估不能具体指导抗栓治疗方案,但是能够从总体上把握患者的预后和治疗风险^[7]。服用阿司匹林75~100 mg/d抗血小板聚集是急性心梗及缺血性卒中治疗的基石,使用最小有效剂量的阿司匹林是值得推荐的方案。同时应加用质子泵抑制剂预防消化道损伤。是否联合抗凝治疗可因人而异,该患者DVT位于近心段,肺栓塞风险高,此次入院已经存在心衰及肺动脉高压的表现。《美国胸科医师学会:静脉血栓栓塞性疾病的抗栓治疗指南》(第9版,ACCP)推荐,对于无明显诱因的近心端初发DVT患者,如存在出血高危因素,建议使用维生素K拮抗剂3个月^[15]。也是基于此,临床药师做出了联合抗凝治疗的推荐。值得一提的

是,查找多系统栓塞的可能高危因素,做好慢性疾病的二级预防工作,包括用药教育和生活方式干预,亦是临床药师的重要工作。

【参考文献】

[1] Ness J, Aronow WS. Prevalence of coronary artery disease, ischemic stroke, peripheral arterial disease, and coronary revascularization in older African-Americans, Asians, Hispanics, whites, men, and women[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(8): 932-933.

[2] 朱敏林,梁丽珠,谢玉梅. 急性心肌梗死患者预防并发下肢深静脉血栓的护理方法[J]. *血栓与止血学*, 2015, 21(3): 187-189.

[3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(1): 3-22.

[4] Alan JG, Martin JA, Joshua IB, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(1): 84-113.

[5] Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1123-49.

[6] 廖敏辉,李平,刘永刚. GRACE与CRUSADE危险评分的相关性研究[J]. *中国药师*, 2015, 18(3): 441-443.

[7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,

非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.

[8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3): 183-194.

[9] 抗栓治疗消化道损伤防治专家组. 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.

[10] 中华医学会外科学分会,血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 50(7): 611-614.

[11] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.

[12] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.

[13] 脑小血管病诊治专家共识组. 中国脑小血管病诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2015, 52(10): 893-896.

[14] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2012, 52(1): 76-82.

[15] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e494S.

[收稿日期] 2016-03-24 [修回日期] 2016-11-30
[本文编辑] 李睿曼

(上接第157页)

医疗资源,做到安全、有效、经济地合理用药,改善疗效、提高生活质量。

【参考文献】

[1] Moerman DE. The meaning response: thinking about placebos[J]. *Pain Pract*, 2006, 6(4): 233-236.

[2] Moerman DE. The meaning response and the ethics of avoiding placebos[J]. *Eval Health Prof*, 2002, 25(4): 399-409.

[3] Moerman DE. Agreement and meaning: rethinking consensus analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(3): 451-460.

[4] Moerman DE, Jonas WB. Toward a research agenda on placebo[J]. *Adv Mind Body Med*, 2000, 16(1): 33-46.

[5] Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(6): 471-476.

[6] 王莉,邓勋,贺帅,等. 高血压患者药物品牌内涵响应对用药选择的影响[J]. *今日药学*, 2010, 20(5): 35-38.

[7] 曹贤芹,张静,庄丽琼,等. 门诊患者药物品牌内涵响应对用药选择及依从性的影响[J]. *今日药学*, 2011, 21(7): 444-446.

[8] 葛悦,朱珠. 我院部分国产药与进口(合资)药使用情况

简析[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(11): 1576-1578.

[9] Cai J, Ye MR, Fei CH, et al. Impact of brand-name drug worship and expectation psychology on antidepressant efficacy[J]. *Int J Clin Exper Med*, 2013, 6(8): 724-726.

[10] Kesselheim AS, Gagne JJ, Franklin JM, et al. Variations in patients' perceptions and use of generic drugs: results of a national survey[J]. *J Gen Intern Med*, 2016, 31(6): 609-614.

[11] Drozdowska A, Hermanowski T. Exploring the opinions and experiences of patients with generic substitution: a representative study of Polish society[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(1): 68-75.

[12] Patel M, Slack M, Cooley J, et al. A cross-sectional survey of pharmacists to understand their personal preference of brand and generic over-the-counter medications used to treat common health conditions[J]. *J Pharm Polic Pract*, 2016, 9(1): 1-8.

[13] Carbon M, Correll CU. Rational use of generic psychotropic drugs[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(5): 353-365.

[14] Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(6): 750-760.

(下转第181页)