

## 替格瑞洛致消化道出血 1 例

潘 慧<sup>1</sup>, 陆文杰<sup>2</sup>, 张 渊<sup>1\*</sup>, 朱蓓琳<sup>1</sup>

(1. 上海市第一人民医院临床药学科, 上海 200080; 2. 上海市第十人民医院药学科, 上海 200072)

**摘要:** 患者男, 69 岁。冠状动脉支架植入术后接受替格瑞洛 (90 mg, 2 次/d) 口服抗血小板治疗 6 个月时, 无明显诱因出现黑便。入院当天立即停用替格瑞洛, 给予吸氧、抑酸和止血等对症治疗, 入院第 2 天再次出现黑便, 第 4 天联合应用硫酸氢氯吡格雷 75 mg 口服, 第 5 天为黄色便, 粪隐血阴性。诊断: 消化道出血。

**关键词:** 黑便; 替格瑞洛; 硫酸氢氯吡格雷; 消化道出血

**中图分类号:** R543.3; R973<sup>+</sup>.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2019)05-0356-03

**DOI:** 10.13683/j.wph.2019.05.012

## A case of gastrointestinal bleeding caused by ticagrelor

PAN Hui<sup>1</sup>, LU Wen-jie<sup>2</sup>, ZHANG Yuan<sup>1\*</sup>, ZHU Bei-lin<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Pharmacy, General Hospital, Shanghai 200080, China;

2. Department of Clinical Pharmacy, Shanghai Tenth People's Hospital ment of Clinical Pharmacy, China)

**Abstract:** A 69-year-old male patient received ticagrelor 90 mg twice daily for antiplatelet therapy after intracoronary stenting. In the sixth month of treatment, the patient was admitted to hospital because of a black stool without obvious causes. After admission, ticagrelor was discontinued, and symptomatic treatments such as oxygen inhalation, acid suppression, and hemostasis were given; on the second day of admission, the patient had a black stool; on the fourth day, the antiplatelet therapy was adjusted to clopidogrel 75 mg once daily; on the fifth day, the stool turned yellow, and the fecal occult blood was negative. Diagnosis: gastrointestinal bleeding.

**Key words:** black stool; ticagrelor; clopidogrel bisulfate; gastrointestinal bleeding

替格瑞洛作为一种强效 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂, 于 2012 年 11 月在我国获批上市, 并被《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》<sup>[1]</sup> 及《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[2]</sup> 等指南推荐应用。抗血小板药物既可以抑制血小板活化和预防血栓形成, 但会损伤消化道黏膜, 导致溃疡形成和出血等, 严重时可发生死亡事件。现报告 1 例本科收治的经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后使用替格瑞洛治疗半年后发生消化道出血的病例。

### 1 临床资料

患者男, 69 岁。主诉: 黑便 1 次。2017 年 12 月因急性心肌梗死行冠状动脉内支架植入术, 术后给予那曲肝素钙注射液 (商品名: 克赛, 生产厂家: 赛诺菲安万特) 3 000 U 静滴抗凝治疗, 出院后口服予以替格瑞洛片 (商品名: 倍林达, 生产厂家: 阿斯利康) 抗凝治疗, 首剂 180 mg, 后续 90 mg (2 次/d) 维持治疗。高血压病史 10 年, 脑梗死病史 8 年, 中度肺动脉高压 7 年, 心功能不全 5 年, 糖尿病 5 年, 肾功能不全 2 年。2 个月前出现胃出血, 未停用替格瑞洛片, 外院给予止血、质子泵抑制剂等对症治疗, 痊愈。1 天前出现黑便, 量中等, 成形, 无其他不适。体检: 体温 37℃, 血压 115/63 mmHg, 神志清, 急性病容, 推入病房, 全身皮肤无淤斑淤点及皮下

收稿日期: 2019-03-07; 修回日期: 2019-05-06

作者简介: 潘慧, 药学硕士生, 研究方向: 临床药学。

通讯作者: 张渊, 主任药师, 研究方向: 临床合理用药和药事管理。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81703597); 上海市卫计委重要薄弱学科建设-临床药学 (编号: 2016ZB0302)。

出血, 心律齐, 无病理性杂音, 腹平坦, 腹壁静脉无曲张, 肠鸣音存在, 双下肢水肿。实验室检查: 血白细胞计数  $5.99 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $3.8 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 (hemoglobin, Hb)  $83 g/L$ , 血小板计数 (platelet count, PLT)  $235 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞 74.6%, 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)  $5.5 mmol/L$ , 凝血酶原时间 (prathrombin time, PT) 4.5 s, 国际标准化比率 (INR) 1.32, 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 48.4 s, D-D 二聚体定量  $2.37 mg/LFEU$ , 肌红蛋白  $176.3 ng/ml$ , 脑利钠肽前体 (brain natriuretic peptide, BNP)  $26\ 628.0 pg/ml$ , 粪隐血试验 (+), 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶及门冬氨酸氨基转移酶均轻微升高, 尿常规检查未见异常。诊断: 消化道出血; 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (PCI 术后); 心功能不全; 肾功能不全; 2 型糖尿病; 高血压。入院后拒绝行胃肠镜检查。嘱禁食, 立即停用替格瑞洛片, 予泮托拉唑钠 40 mg 静滴, 每 8 h 一次, 口服凝血酶 4 000 U (3 次/d), 同时予以营养支持治疗, 托拉塞米 20 mg 对症治疗。第 2~3 天分别黑便 1 次, Hb  $74 g/L$ , PLT  $225 \times 10^9/L$ , BUN  $32.3 mmol/L$ , PT 18.1 s, INR 1.62, APTT 30.2 s, D-D 二聚体定量  $1.929 mg/LFEU$ , 肌红蛋白  $760.9 ng/ml$ , BNP  $> 35\ 000.0 pg/ml$ , 由于 BNP、肌红蛋白及 BUN 水平明显升高, 心内科和肾内科会诊后, 给予重组人脑利钠肽 0.5 mg 泵入, 服用包醛氧淀粉 15 g, 3 次/d; 第 4 天, 无出血征象, 肠鸣音可, 恢复进食, 每天口服氯吡格雷 75 mg; 第 5 天, 粪隐血试验 (-), 肌红蛋白  $393.0 ng/ml$ , BUN  $26.9 mmol/L$ , Hb  $73 g/L$ ; 第 7 天, 病情稳定, 出院。继续每天口服泮托拉唑肠溶胶囊 40 mg 和氯吡格雷 75 mg。随访至今, 未见再次便血。

## 2 讨论

该例为 PCI 术后患者, 术后富含血栓的冠脉仍存在较高的血栓脱落及远端微循环栓塞危险, 如抗血小板治疗不充分, 可导致支架内再狭窄或血栓形成、不稳定心绞痛、脑血管意外等严重不良事件及出血事件的发生, 直接影响预后质量, 甚至可造成

患者死亡<sup>[3]</sup>, 须长期服用抗凝药物或抗血小板药物, PREDICT 的临床研究结果显示, 替格瑞洛对合并糖尿病或代谢综合征的 PCI 患者, 其改善全身及冠脉微循环的效应通过腺苷机制异常增强, 同时替格瑞洛能够增强机体清除自由基及抗氧化能力, 达到保护冠脉微循环的作用<sup>[4-5]</sup>。对于该患者来说, 替格瑞洛除了抗血小板作用以外, 对于心功能, 糖尿病及肾功能等全身微循环亦可带来益处。但在服用替格瑞洛第 4 个月时, 出现过一次胃出血, 对症治疗并继续服用替格瑞洛, 直致本次黑便的发生。在此期间, 其他药物均未进行调整, 且其他药物的说明书未提及具有出血的不良反应, 即可排除其他药物引起的不良反应。

替格瑞洛是新型抗血小板药物, 属于环戊三唑嘧啶类化合物, P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂, 能够与 P2Y<sub>12</sub> 受体可逆性结合, 发挥变构调节作用而抑制 ADP<sup>[6]</sup>, 起效快、失效也快<sup>[7]</sup>, 可能有利于减少出血风险以及出血的处理, 其本身为非前体药物, 在稳定期患者中可在 30~60 min 内快速提供抗血小板作用<sup>[8]</sup>, 药物清除不经 CYP2C19 酶的代谢途径, 联合质子泵抑制剂时不会对替格瑞洛的药代动力学产生显著影响<sup>[9]</sup>。其常见的不良反应包括呼吸困难、出血、心动过缓、肌酸和尿酸升高等。PLATO 研究提示, 呼吸困难的发生率为 14.5%, 高于氯吡格雷 (8.7%), 服用替格瑞洛因不良反应停药的患者中, 呼吸困难者占 55.6%<sup>[10]</sup>。王朋等<sup>[11]</sup>在搜集到的 36 例替格瑞洛致出血的患者中, 以胃肠道出血 (54.6%) 和颅内出血 (19.4%) 为主。Bonaca 等<sup>[12]</sup>报道联用替格瑞洛和阿司匹林的患者较应用安慰剂和阿司匹林的患者大出血风险增加 2.6%, 颅内或致命性出血风险增加 0.63% (均  $P < 0.001$ )。

在急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者中, 替格瑞洛与不同 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂相比, 全因死亡率呈不同比例的改善<sup>[13]</sup>。一项多国、多中心、双盲随机对照的 PLATO 研究表明, 在中高危 ACS 患者中的疗效, 发现替格瑞洛在降低主要心血管不良事件方面优于氯吡格雷, 且进一步改善 ACS 患者

的预后<sup>[14]</sup>。但本患者服用替格瑞洛半年内发生两次消化道出血，主要考虑以下因素：替格瑞洛直接入血发挥作用，起效更迅速，维持剂量治疗期间血小板抑制作用显著，本患者对于替格瑞洛耐受差；氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂前体药物，经肝脏CYP450代谢后生成活性成分发挥作用，选择性地抑制ADP与血小板受体的结合、抑制ADP介导的糖蛋白GP II b/III a复合物的活化，达到抗血小板聚集目的，进入体内后85%代谢为无活性代谢物，仅15%发挥作用，与替格瑞洛相比，起效较慢、药物抵抗率高，发挥药效需要代谢活化过程，作用相对更温和。

同时，为改善肾功能，该患者长期服用肾衰宁胶囊，肾衰宁胶囊是纯中药制剂，具有益气健脾、活血化瘀、通腑泄浊之功效，其中成分丹参、红花均有活血化瘀<sup>[15]</sup>，说明书中明确写到有出血症状者禁用，故在与抗血小板药物或抗凝药物联用时应慎重，患者首次胃出血后并未停止服用，这导致出血风险进一步提高。

综上，临床工作中，临床药师应及时告知服用替格瑞洛的患者及家属，在治疗过程中应尽量避免漏服，漏服后也无需补服<sup>[16]</sup>。用药期间注意牙龈出血和有无口鼻出血，若有其他部位出血、黑便、呼吸困难时应立即停药，并及时就医。

#### 参考文献：

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组，中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会，中华心血管病杂志编辑委员. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [2] 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. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [3] Yudi M, Andrianopoulos N, Tsang D, *et al.* Clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor in patients with acute coronary syndromes (ACS) treated with percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. *Heart Lung Circulation*, 2015, 24(3): S267-S267.
- [4] Cerrato E, Quirós A, Echavarría-Pinto M, *et al.* Protective effect on the coronary microcirculation of patients with diabetes by clopidogrel or ticagrelor (PREDICT): study rationale and design. A randomized multicenter clinical trial using intracoronary multimodal physiology [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 68-68.
- [5] 付冰. 替格瑞洛对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后冠脉微循环的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [6] 张岩, 任天舒, 魏荣荣, 等. 替格瑞洛用于急性冠脉综合征行经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板疗效分析 [J]. 临床军医杂志, 2016, 44(5): 460-463.
- [7] Becker RC, Gurbel PA. Platelet P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist pharmacokinetics and pharmacodynamics: a foundation for distinguishing mechanisms of bleeding and anticipated risk for platelet-directed therapies [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(3): 535-544.
- [8] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, *et al.* Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study [J]. *Circulation*, 2009, 120(25): 2577-2585.
- [9] Clark MG, Beavers C, Osborne J. Managing the acute coronary syndrome patient: evidence based recommendations for antiplatelet therapy [J]. *Heart Lung*, 2015, 44(2): 141-149.
- [10] Gaubert M, Laine M, Richard T, *et al.* Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(1): 120-121.
- [11] 王朋, 胡勇. 替格瑞洛致出血不良反应报告36例分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(3): 194-196.
- [12] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- [13] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [14] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [15] 刘学清, 高风, 宋晓东. 肾衰宁治疗慢性肾功能衰竭临床疗效分析 [J]. 河北医学, 2015, 21(4): 139-141.
- [16] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会，中华医学会心血管病学分会介入学组，中华心血管病杂志编辑委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(2): 112-120.

(编辑: 王 佳)