

抗栓治疗后消化道出血的现状与抗栓策略

王斯佳 王国兴

(首都医科大学附属北京友谊医院急诊科, 北京 100050)

【摘要】 消化道出血是急诊常见的急危重症之一。近年来为了防治心脑血管疾病, 口服抗血小板或抗凝药物的患者不断增多, 使抗栓治疗后消化道出血的患者增加。现就抗栓治疗后消化道出血流行病学、临床预后及防治策略进行综述。

【关键词】 抗栓治疗; 消化道出血; 现状; 防治策略

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.002

Current Characteristics and Anti-thrombotic Strategy of Gastrointestinal Hemorrhage after Anti-thrombotic Therapy

WANG Sijia, WANG Guoxing

(Department of Emergency, Beijing Friendship Hospital of Capital Medical College, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Gastrointestinal hemorrhage is one of common emergent clinical scenario. To prevent cardiovascular diseases, prescription of antiplatelet and anticoagulant therapy is significantly increased, and the number of patients with gastrointestinal hemorrhage is subsequently increased. This literature is to review the epidemiology, prognosis and treat strategy of gastrointestinal hemorrhage after antiplatelet and anticoagulant therapy.

【Key words】 Anti-thrombotic therapy; Gastrointestinal hemorrhage; Current characteristics; Treat strategy

动脉粥样硬化性疾病是国人致死和致残的首要病因, 抗栓治疗是降低心血管病事件的重要措施, 抗栓治疗包括抗血小板治疗和抗凝治疗。长期应用抗血小板治疗或抗凝治疗会增加患者消化道出血风险, 而出血及停用抗栓治疗又再次增加血栓栓塞事件及死亡风险。如何处理抗栓治疗导致消化道出血的患者是临床上一个尚未解决的难点。

《中华内科杂志》编委会曾组织心内科和消化内科专家于 2016 年针对抗栓治疗消化道损伤的防治策略发布专家共识^[1], 亚太工作组也根据临床研究结果给出指南建议^[2], 英国胃肠病学会和欧洲胃肠内镜学会 (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)^[3] 指南发布, 都对消化道出血患者的抗栓治疗提供了临床实践指导建议。

1 流行病学

1.1 抗血小板治疗患者消化道出血风险

目前, 美国约 5 000 万患者服用阿司匹林, 每年经皮冠脉介入术治疗后接受双联抗血小板药物治疗的患者 120 万。2018 年中国冠心病患者数量 1 100 万, 脑卒中 1 300 万, 这些患者均需接受抗血小板治疗^[4]。

消化道是冠心病患者抗栓治疗并发出血最常见的部位^[5]。欧洲注册研究显示, 随访 6 212 例经皮冠脉介入术患者, 所有的出血事件中, 30 d 内消化道出血 <20%, 而 1 年内消化道出血 >30%, 长期出血不良反应发生率最常见的部位为胃肠道^[6]。一项回顾性病例对照研究提示, 氯吡格雷 (75 mg/d) 与阿司匹林 (100 mg/d) 导致消化道出血的相对危险度分别为 2.7 和 2.8^[7]。与氯吡格雷比较, 新型 P₂Y₁₂受体拮抗剂疗效更优, 但胃肠道出血发生率普拉格雷升高 46%, 替格瑞洛升高 32%^[8]。当阿司匹林与氯吡格雷联合应用时, 消化道出血风险明显升高, 荟萃分析显示, 33 435 例伴有心肌梗死病史的患者平均随访 31 个月后, 延长双联抗血小板治疗减少主要心血管病事件 22%, 严重出血发生率增加 73% (1.85% vs 1.09%; *RR* 1.73, 95% *CI* 1.19 ~ 2.5; *P*=0.75)^[9]。

1.2 抗凝治疗患者消化道出血风险

华法林是长期抗凝治疗的重要措施, 其主要问题是因剂量难以预测而出血不良反应较高。每年约有 4.5% 接受华法林治疗的患者发生消化道出血, 并显著增加患者死亡风险^[10]。

荟萃分析显示,新型口服抗凝药物预防血栓栓塞不劣于或优于华法林,总体出血发生率(尤其是颅内出血)明显下降,且新型口服抗凝药物相关出血患者的预后较好,但新型口服抗凝药物相关的胃肠道出血发生率较华法林升高或未降低^[11]。纳入 43 项随机对照研究 51 578 例患者的荟萃分析显示,新型口服抗凝药物与包括华法林和肝素的标准治疗比较,胃肠道出血相对风险增加 50%,其中达比加群相关的下消化道出血较上消化道出血稍多^[12]。

患者同时需要长期抗血小板和抗凝治疗,将大大增加出血风险。病例对照研究显示,阿司匹林与华法林联合时患者发生上消化道出血风险增加 5.3 倍^[13]。因此,近年来不少研究建立出血风险预测模型来帮助临床决策三联抗栓药物治疗方案,以最大限度降低出血发生率^[14]。

2 消化道出血及停用抗栓药物对缺血性事件预后的影响

消化道出血导致冠心病患者病死率增加^[15],停用抗栓药物是其主要机制之一。停用抗血小板药物的脑梗死患者再发脑卒中(HR 1.3, 95% CI 0.8 ~ 1.9)或死亡(HR 1.8, 95% CI 1.4 ~ 2.3)的风险明显升高^[16]。有研究显示,停用抗血小板药物是缺血性脑卒中的危险因素,4.49% 的患者发生缺血性脑卒中事件,且事件通常发生在停药后的第 6 ~ 10 天($P < 0.000 1$)^[17]。来自一项针对预防二次脑卒中的大型随机研究的数据分析显示,与持续应用抗栓药物患者相比,停用阿司匹林+双嘧达莫组的 30 d 再次脑卒中绝对风险增加 0.77%,停用氯吡格雷组再次脑卒中的绝对风险增加 0.4%。而针对脑卒中、心肌梗死、血管事件死亡的联合终点来看,停用阿司匹林+双嘧达莫的 30 d 绝对风险增加 2.02%,停用氯吡格雷的绝对风险增加 1.83%^[18]。一项巢式病例对照研究显示,与持续应用阿司匹林的患者相比,停用阿司匹林的患者非致死性心肌梗死或冠心病死亡联合终点的风险明显升高(RR 1.43, 95% CI 1.12 ~ 1.84),非致死性心肌梗死单一终点风险明显升高(RR 1.63, 95% CI 1.23 ~ 2.14),事件通常发生在停药后 1 周^[19]。在一项回顾性队列研究中,在消化性溃疡出血后中断低剂量阿司匹林的心血管疾病患者的出院后 6 个月死亡或急性心血管事件的风险是未停药患者的 2 倍^[20]。一项回顾性队列研究显示,长期应用华法林抗凝治疗的患者发生消化道出血停药后,恢复华法林抗凝组患者的血栓栓塞风险(HR 0.05, 95% CI 0.01 ~ 0.58)和死亡风险(HR 0.31, 95% CI 0.15 ~ 0.62)明显低于未恢复组^[21]。

3 消化道出血后的抗栓治疗策略

现有结果提示,消化道出血后继续使用抗血小板药物可降低患者血栓栓塞事件及总体死亡风险,但目

前关于消化道出血后抗栓治疗策略的随机对照临床研究不多^[22],所以指南中的推荐大多基于专家共识。

2018 年亚太工作组更新指南提示:心血管血栓高危患者中,出血一旦停止,应立即恢复抗血小板药物治疗(证据等级:高);香港一项随机对照试验显示:高危心脏病患者即刻恢复阿司匹林非常关键,因为它不会增加致死性出血,反而改善 30 d 生存率^[23]。在停用抗血小板药物 5 ~ 7 d 后血小板功能恢复,在接受内镜治疗的出血患者中,抗血小板药物可以在治疗后 72 h(即出血复发的最高危时间段)后恢复使用。对于使用双联抗血小板药物且上消化道出血的患者,目前没有数据支持如何处理。指南不建议同时停用两种药,可停氯吡格雷,继续阿司匹林,因为阿司匹林导致再出血的风险较低。此外,植入药物洗脱冠状动脉支架的血栓高危患者,氯吡格雷停药时间不应超过 5 d。直接口服抗凝药物如达比加群导致的消化道出血,可应用达比加群逆转药(idarucizumab)止血。华法林导致的消化道出血,可应用维生素 K、凝血酶原复合物和冰冻血浆止血。止血后应尽快(1 ~ 2 d)恢复直接口服抗凝药物或华法林治疗(证据等级:低)^[2]。

2015 年 ESGE 推荐在非食管胃底静脉曲张破裂消化道出血且有长期应用抗凝药物指征的患者中重启抗凝治疗。恢复抗凝治疗的时机需要根据患者的实际情况进行评估。出血事件后 7 ~ 15 d 恢复华法林在大多数患者中预防血栓栓塞并发症是安全且有效的。而在 7 d 内恢复华法林治疗,可应用于血栓栓塞高危患者(如既往有血栓事件的慢性心房颤动, $CHADS_2$ 评分 ≥ 3 分,机械瓣换瓣术后,近期 3 个月内深静脉血栓或肺栓塞,及血液高凝状态的患者),过渡期可考虑应用低分子肝素(强烈推荐,中等证据级别)。目前还没有数据来指导非食管胃底静脉曲张破裂消化道出血之后的直接口服抗凝药物应用。但是需警惕早期恢复直接口服抗凝药物的风险,因为起效快且缺乏拮抗剂^[3]。

应用低剂量阿司匹林进行心血管一级预防的患者在消化道出血后,ESGE 推荐停用阿司匹林,咨询心脏科医师评估持续应用阿司匹林的风险-获益比,并在溃疡治愈后恢复阿司匹林,或者有临床指征提示需提前恢复阿司匹林(强推荐,低证据级别)。应用低剂量阿司匹林进行心血管二级预防的患者在消化道出血后,ESGE 推荐内镜治疗后再出血风险低危($F II c$ 和 $F III$)的患者可立即恢复阿司匹林。如果是消化性溃疡高危患者($F I a$ 、 $F I b$ 、 $F II a$ 和 $F II b$),在内镜止血充分的前提下,推荐在内镜治疗后的第 3 天重启阿司匹林治疗^[3]。

应用双联抗血小板治疗的患者在消化道出血后,ESGE 推荐可持续低剂量阿司匹林抗栓治疗,并早期

就恢复第二种抗血小板药的时机咨询心脏科医师(强推荐,低证据等级)。一项随机对照研究在消化性溃疡和心血管均高危的患者中评估了持续或中断阿司匹林治疗对患者预后的影响,与中断阿司匹林治疗的患者相比,持续阿司匹林治疗的出血患者 4 周内的非致死性再出血的风险增加了 2 倍(10.3% vs 5.4%; 95% CI 3.6% ~ 13.4%; HR 1.9, 95% CI 0.6 ~ 6.0),但该队列 8 周内全因死亡风险降低至 1/10(1.3% vs 12.9%; 95% CI 3.7% ~ 19.5%; HR 0.2, 95% CI 0.05 ~ 0.70)。该研究排除了双联抗血小板治疗的患者。而阿司匹林的抗血小板效应大约持续 5 d(尽管新生血小板的数量日益增多),而在前 3 d 的早期再出血风险较高。所以,在内镜下确认消化性溃疡高危患者中,于第 3 天重启阿司匹林治疗是对再出血和血栓形成风险的合理权衡。内镜下确认为非高危的消化性溃疡出血患者则允许立即恢复阿司匹林治疗。因为几项随机对照临床研究显示,阿司匹林和氯吡格雷均不能阻碍质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)辅助下的溃疡愈合过程^[23]。

暂时尚无高等级证据帮助指导非食管胃底静脉曲张破裂消化道出血后,恢复 P₂Y₁₂ 血小板受体抑制剂(如氯吡格雷)治疗的时机。从其相似抗血小板活性角度来看,应用与阿司匹林重启相同的策略也显得合理。此外,也无证据来帮助指导双联抗血小板患者非食管胃底静脉曲张破裂出血后的抗血小板治疗策略。平衡出血和血栓栓塞事件风险的首要原则需要消化科和心脏科医师的通力合作。

应用双联抗血小板治疗并经历非食管胃底静脉曲张破裂消化道出血事件后,ESGE 推荐应用一种 PPI 作为协同治疗(强推荐,中等证据级别)。低剂量阿司匹林联合一种 P₂Y₁₂ 血小板受体抑制剂(如氯吡格雷)的双联抗血小板治疗,是急性冠脉综合征以及冠状动脉支架术后患者的里程碑式治疗,但增加了消化道出血风险^[24]。PPI 可显著降低出血风险,尤其推荐应用于既往有消化道出血事件的患者^[25]。药物动力学研究显示联合应用 PPI 和氯吡格雷可降低血小板抑制效应,但是这种药物相互作用的临床重要性也引发了广泛争论^[26-27]。既往 meta 分析显示,伴随氯吡格雷的 PPI 应用可能与心血管事件和心肌梗死风险增加相关,但不影响死亡^[28],但是,所纳入的研究表现出的显著性差异表明该证据的矛盾之处及潜在的偏倚或混杂。近期一项 meta 分析中,限于随机对照研究和倾向性评分匹配研究的亚分析评估了 PPI 和氯吡格雷的相互作用,该亚分析显示单用氯吡格雷的患者与联合氯吡格雷及 PPI 的患者相比,两组全因死亡率(OR 0.91, 95% CI 0.58 ~ 1.40, P=0.66)、急性冠脉综合征(OR 0.96, 95% CI 0.88 ~ 1.05, P=0.35)、心肌梗死

(OR 1.05, 95% CI 0.86 ~ 1.28, P=0.65)和脑血管意外(OR 1.47, 95% CI 0.66 ~ 3.25, P=0.34)的发生率无显著差异。而应用 PPI 的患者消化道出血的发生率可明显降低(OR 0.24, 95% CI 0.09 ~ 0.62, P=0.003)^[29],目前证据尚不能支持 PPI 和氯吡格雷的药物相互作用与临床相关。

4 对评估重启抗栓治疗有价值的检测指标

长期应用抗栓药物治疗的患者发生消化道出血事件后,一方面机体自身激活内源性、外源性凝血途径以启动止血过程,另一方面出血后的患者停用抗栓药物将解除对凝血系统的抑制,再加上患者自身为血栓栓塞高风险人群,这将共同增加患者机体血栓栓塞事件风险。因此,长期应用抗栓治疗的患者发生消化道出血且停用抗栓药物的过程中,其凝血功能是一个动态变化的过程,即由低凝转为高凝状态,或低凝转为高凝伴纤溶亢进的过程,但暂时还没有对该凝血功能障碍过程监测数据的报道。

目前临床上常用的传统凝血功能检测的指标包括:血小板计数、凝血酶原时间(反映外源性凝血途径)、凝血酶原时间活动度、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间(反映内源性凝血途径)、抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物(反映原发性纤溶过程)和 D 二聚体(反映继发性纤溶过程)。传统凝血功能检测各指标在一定程度上反映了患者机体内某一种或几种凝血因子、纤维蛋白形成及纤溶产物的实时状态。由于凝血过程非常复杂,且凝血、抗凝和纤溶系统可能同时被激活,根据以上分散的指标很难对患者的全面凝血状态做出精确判断。

血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)是近年逐渐发展起来的检测凝血全过程的技术,目前被广泛应用于多种疾病过程中凝血和纤溶功能的监测,对临床治疗进行个体化指导^[30]。与传统的凝血功能检测相比,TEG 从血小板聚集、凝血、纤溶的整个动态过程来监测凝血过程的变化,检测方法简单、快速,可在床边进行,可以初步诊断凝血功能障碍的原因,及时指导治疗。TEG 具上述优点,但仍有一定的局限性。如 TEG 无法检测血小板和血管内皮相互作用,低体温环境下 TEG 无法反映患者真实的凝血功能状态等,TEG 技术仍需不断完善。

凝血与纤溶异常在心血管疾病的发生发展中起着十分重要的作用。TEG 精确地反映血液是否存在高凝状态,有助于评估病情轻重和治疗效果。TEG 能够完整、动态地监测凝血和纤溶过程,可全面提供凝血、纤维蛋白溶解和血小板功能等多方面的信息,在临床多种疾病及一些重大手术的凝血功能状态监测中具有非常重要的作用,具有协助诊断,判断病情程度,指导治疗等多重作用,值得临床推广,研究证实

TEG 参数与老年人血管阻塞事件具有相关性。遗憾的是,目前暂时无 TEG 监测消化道出血患者凝血功能的报道^[30]。

5 未来

长期应用抗栓药物治疗的患者发生消化道出血的风险高,且出血及停用抗栓药物可进一步增加血栓栓塞事件及死亡风险。合理中断及恢复抗栓治疗是减少再出血及血栓栓塞风险的保证。因此,应用临床上凝血功能检测所提示的凝血状态,与消化科、心脏科医师共同权衡此类患者的出血-栓塞风险,并决策如何进行抗栓治疗。传统的以及新兴的凝血功能检测理论上可为临床决策提供证据支持,然而针对消化道出血患者停用抗栓药后何时恢复抗栓治疗的时机,需要更进一步研究来界定具体的凝血功能指标阈值。

参考文献

- [1] 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. 北京) [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(7): 564-567.
- [2] Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018 [J]. Gut, 2018, 67(10): 1757-1768.
- [3] Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines [J]. Gut, 2016, 65(3): 374-389.
- [4] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [5] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium [J]. Circulation, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [6] Koskinas KC, Raber L, Zanchin T, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(5): e002053.
- [7] Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease [J]. Am J Med, 2011, 124(7): 621-629.
- [8] di Minno A, Spadarella G, Prisco D, et al. Antithrombotic drugs, patient characteristics, and gastrointestinal bleeding: clinical translation and areas of research [J]. Blood Rev, 2015, 29(5): 335-343.
- [9] Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials [J]. Eur Heart J, 2016, 37(4): 390-399.
- [10] Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, et al. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e21447.
- [11] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2014, 383(9921): 955-962.
- [12] Clemens A, Strack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding – could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? [J]. Ann Med, 2014, 46(8): 672-678.
- [13] Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study [J]. BMJ, 2006, 333(7571): 726.
- [14] 华参, 田海涛, 朱晓法. 心房颤动合并急性冠脉综合征患者抗栓治疗出血风险预测模型的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2018, 39(1): 30-36.
- [15] Kikkert WJ, Delewi R, Ouweneel DM, et al. Prognostic value of access site and nonaccess site bleeding after percutaneous coronary intervention: a cohort study in ST-segment elevation myocardial infarction and comprehensive meta-analysis [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(6): 622-630.
- [16] Ostergaard K, Pottegard A, Hallas J, et al. Discontinuation of antiplatelet treatment and risk of recurrent stroke and all-cause death: a cohort study [J]. Neuroepidemiology, 2014, 43(1): 57-64.
- [17] Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke [J]. Neurology, 2004, 62(7): 1187-1189.
- [18] Weimar C, Cotton D, Sha N, et al. Discontinuation of antiplatelet study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: results from the PROFESS study [J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(6): 538-543.
- [19] Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care [J]. BMJ, 2011, 343: d4094.
- [20] Derogar M, Sandblom G, Lundell L, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(1): 38-42.
- [21] Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding [J]. Arch Intern Med, 2012, 172(19): 1484-1491.
- [22] 窦利稳, 高伟波, 朱继红. 消化道出血后的抗栓治疗策略 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 147-150.
- [23] Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2010, 152(1): 1-9.
- [24] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(23): e179-e347.
- [25] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [J]. Circulation, 2008, 118(18): 1894-1909.
- [26] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(13): 1149-1153.
- [27] O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials [J]. Lancet, 2009, 374(9694): 989-997.
- [28] Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(8): 810-823.
- [29] Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis [J]. Open Heart, 2015, 2(1): e000248.
- [30] 孙才杰, 赵晖. 血栓弹力图的临床应用进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(2): 245-250.

收稿日期: 2020-01-21