



炎症性肠病合并心房颤动患者的用药分析与监护

曹金发, 钟玲, 何苗, 田泾

Pharmaceutical care of a patient with inflammatory bowel disease with atrial fibrillation

CAO Jinfa, ZHONG Ling, HE Miao, TIAN Jing

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202403004>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

代谢相关脂肪性肝病的无创诊断与药物治疗

Noninvasive diagnosis and pharmacotherapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

药学实践与服务. 2024, 42(10): 411-418 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202403049

钾离子竞争性酸阻滞剂的药学特征研究进展

Progress on pharmaceutical characteristics of potassium-competitive acid blocker

药学实践与服务. 2024, 42(7): 278-284 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202306040

泊沙康唑对比伏立康唑经验治疗或诊断驱动治疗免疫功能低下患者侵袭性霉菌病的成本-效果分析

Cost-effectiveness analysis of posaconazole versus voriconazole in the empiric or diagnostic-driven treatment of invasive mould diseases in immunocompromised patients

药学实践与服务. 2024, 42(12): 512-519 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202401050

青藏高原肺结核合并念珠菌感染患者的病原菌分布特点及耐药率分析

Distribution characteristics and drug resistance rate of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis combined with *Candida* infection on the Tibetan plateau

药学实践与服务. 2024, 42(6): 260-262, 272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202304014

基于UHPLC-Q/TOF-MS代谢组学策略的葛根-知母药对防治阿尔茨海默病的药效与作用机制研究

Study on the pharmacological effects and mechanism of Gegen-Zhimu herb pair in preventing and treating Alzheimer's disease by UHPLC-Q/TOF-MS metabolomics strategy

药学实践与服务. 2025, 43(1): 30-40 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202409035



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

炎症性肠病合并心房颤动患者的用药分析与监护

曹金发^{1,2}, 钟玲^{1,3}, 何苗¹, 田泾¹ (1. 海军军医大学第一附属医院药学部, 上海 200433; 2. 泰康同济(武汉)医院药学部, 湖北 武汉 430050; 3. 东南大学附属中大医院药学部, 江苏 南京 210009)

[摘要] 目的 探讨炎症性肠病合并心房颤动患者的疾病特征与药学监护要点。方法 临床药师通过参与1例炎症性肠病合并心房颤动患者的药学实践过程, 查阅相关资料, 提出药学建议, 协助治疗方案的优化。结果 治疗方案经重整及药学监护后, 患者病情趋于好转。结论 炎症性肠病与房颤治疗相互影响复杂, 通过慢病用药管理与药学监护, 可以促进临床安全合理用药。

[关键词] 炎症性肠病; 心房颤动; 消化性溃疡; 抗栓治疗; 药学监护

[文章编号] 2097-2024(2025)00-0001-04 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202403004

Pharmaceutical care of a patient with inflammatory bowel disease with atrial fibrillation

CAO Jinfa^{1,2}, ZHONG Ling^{1,3}, HE Miao¹, TIAN Jing¹ (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Taikang Tongji(Wuhan)Hospital, Wuhan 430050, China; 3. Department of Pharmacy, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the disease characteristics and key points of pharmaceutical care in patients with inflammatory bowel disease and atrial fibrillation. **Methods** Clinical pharmacist participated in the pharmaceutical practice process of a patient with inflammatory bowel disease and atrial fibrillation. Relevant data were consulted, pharmaceutical suggestions were put forward, and the treatment plan were optimized. **Results** After the reorganization of the treatment plan and pharmaceutical care, the patient's treatment effect had been improved. **Conclusion** The interaction of treatment between inflammatory bowel disease and atrial fibrillation is complex. Through chronic disease medication management and pharmaceutical care, safe and rational drug use could be promoted.

[Key words] Inflammatory bowel disease; atrial fibrillation; peptic ulcer; antithrombotic therapy; pharmaceutical care

炎症性肠病(IBD)是一种慢性、进行性的自身免疫性疾病, 包括溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病(CD)及症状不典型的IBD。IBD在经济发达的西方国家发病率约为0.5%, 近几年来亚洲国家也在迅速增加。心房颤动(房颤)是一种以心房电活动紊乱为特征的心房快速性室上性心律失常, 严重影响患者生活质量, 显著增加死亡、卒中及心力衰竭等风险^[1]。IBD可能通过炎症与自主神经失调触发房颤, 增加房颤风险; 相反, 房颤抗栓治疗可能影响IBD黏膜愈合、甚至出血^[2]。IBD合并房颤的长期用药管理对于减少不良事件的发生及患者后期的康复具有重要意义, 本文就1例IBD合并房颤患者的药物治疗方案进行分析, 旨在为该类患者联合

用药提供合理的依据。

1 病例资料

患者, 女性, 46岁, 身高163 cm, 体重78.2 kg, BMI 29.43 kg/m²。2023-04-13 外院肠镜检查: 回肠末端10 cm内见多处小溃疡; 病理: 回肠末端小肠黏膜组织、间质淋巴组织增生, 伴挤压伤。2023-12-12 复查肠镜: 回肠末端多发溃疡, 大者0.5*0.8 cm, 表面白苔, 对照8个月前明显增多; 病理: 回肠末端黏膜慢性炎伴固有层淋巴组织增生活跃及糜烂。有腹泻症状, 每日3~4次, 予美沙拉嗪缓释颗粒治疗, 未遵医嘱服用。2024-01-05 至我院就诊, 小肠胶囊内镜: 小肠多发溃疡。给予美沙拉嗪缓释片1g bid, 无不适。既往史: 自诉2020年诊断阵发性房颤、腺肌病, 规律服用盐酸胺碘酮片0.1g qd, 达比加群酯胶囊150 mg bid, 后更换为甲苯磺酸艾多沙班片60 mg qd; 地诺孕素片2 mg qd。家族史: 父

[作者简介] 曹金发, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: jfcao666@163.com

[通信作者] 田泾, 博士, 副主任药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: smmutj@126.com

亲患有房颤。

2024-01-14以“小肠多发溃疡”收入院,入院后给予甲苯磺酸艾多沙班片 30mg qd 房颤抗栓治疗,盐酸胺碘酮片 0.1g qd 房颤节律和心室率控制治疗,地诺孕素片 2mg qd 腺肌病治疗。入院后完善相关检查,粪便钙卫蛋白 206.9 $\mu\text{g/g}$;小肠增强三维重建:小肠多发局限性管壁增厚,炎症性肠病可能性大;病理会诊:回肠末段黏膜慢性炎伴活动,小肠绒毛水肿,固有层全层可见较多淋巴细胞、浆细胞浸润。给予肠内营养粉剂(TP)、愈肠颗粒(自制) 20g bid IBD 诱导缓解治疗。

入院后第6天,常规心电图:正常范围心电图,动态心电图:窦性心律、房性早搏,心脏超声:心脏各房室大小正常、左室收缩功能正常,经多学科综合治疗协作组(MDT)再次评估房颤卒中风险($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-60}$)为1分,停用甲苯磺酸艾多沙班片。甲状腺功能检查:促甲状腺素受体抗体 4.00 IU/L、甲状腺素 184.50 mol/L、抗甲状腺球蛋白抗体 577.0 IU/mL、甲状腺过氧化物酶抗体 365.0 IU/mL、甲状腺球蛋白 1.23 ng/mL、游离 T3 7.96 pmol/L、游离 T4 34.63 pmol/L、促甲状腺激素 <0.005 mIU/L,甲亢且炎症明显,停用盐酸胺碘酮片,更换为索他洛尔片 40 mg bid。入院后第7天出院,带肠内营养粉剂(TP)、愈肠颗粒(自制) 20g bid 及美沙拉嗪缓释片 1g tid 诱导缓解治疗。

2 分析与讨论

2.1 IBD 与房颤相关性

该病例为典型的 IBD 合并房颤患者,最近有多项研究表明,IBD 患者房颤发作的风险显著增加,即使在确诊 IBD 25年后,风险依然存在^[1,3-6]。一篇纳入3项研究的荟萃分析认为 IBD 患者房颤风险增加了2.2倍,UC 和 CD 患者均增加了房颤风险^[3]。来自英国的一项大型队列研究发现,女性 CD 患者房颤的发病率较高,而 UC 仅在男性患者中较高。这可能与雌激素受体介导 IBD 发病机制有关,通常男性患结肠炎的比例高于女性,而女性的回肠炎比例更高^[4]。Kristensen 等^[5]发现在 IBD 活动期,房颤风险增加了2倍,卒中风险增加了1.5倍,而在缓解期并没有。Choi 等^[6]发现接受免疫抑制剂(HR:1.46, 95% CI: 1.31 ~ 1.89)、全身皮质类固醇(HR:1.37, 95% CI: 1.10 ~ 1.71)或生物制剂(HR:2.38, 95% CI: 1.51 ~ 3.75)的患者患房颤的风险更高。IBD 患者房颤发病率增加,可能是该类患者动脉血栓事件风险更高的一个原因^[7]。IBD 患

者房颤风险增加的机制还不清楚,可能是 IBD 的炎症改变了心房电生理和促进心房结构重组,从而增加了房颤的易感性。Can 等^[8]对79例 IBD 患者进行的前瞻性研究发现,IBD 组心房传导时间被延长,存在严重心房心律失常的潜在风险。

另一方面,消化道出血是房颤抗凝治疗最常见的并发症之一,这可能不仅导致消化性溃疡,且让 IBD 患者溃疡难以愈合,进而延长 IBD 的治疗时间。Rahman 等^[9]回顾性研究发现相比单独诊断 IBD 组(650 264例),合并房颤患者(64 599例)的下消化道出血(OR=1.09, 95% CI: 1.04 ~ 1.1)和出血需要输血(OR=1.2, 95% CI: 1.17 ~ 1.37)的比例更高。目前还未发现有房颤长期抗栓治疗直接影响 IBD 患者黏膜愈合的相关研究,这是未来需要关注的问题之一。

2.2 IBD 与口服抗栓药物相关消化性溃疡

患者3年前诊断阵发性房颤,规律服用达比加群,后更换为艾多沙班。9个月前体检发现回肠末端多发小溃疡,我院胶囊镜检查示:回肠末端黏膜呈多发凹陷性病损、上覆薄苔、周边充血水肿、伴多发片状糜烂灶,虽病理会诊考虑 IBD 可能性大,但 UC 或 CD 黏膜病损特征不典型,不排除长期规律口服 NOAC 导致回肠末端多发溃疡的可能性。

不同类型 IBD 消化道黏膜损伤的特征不一样,UC 主要累及大肠黏膜与黏膜下层,呈弥漫性连续性分布,由直肠黏膜向近端结肠蔓延,呈“倒灌性”改变;CD 可累及肠壁全层,主要位于回肠末端及临近结肠,可累及全消化道,呈节段性病损、纵行溃疡及“卵石样”改变。除 IBD 疾病本身外,非甾体抗炎药、抗栓药等常见口服药亦能导致消化性溃疡^[10]。口服抗栓药物分为抗血小板药物和抗凝药物,口服抗血小板药物包括环氧化酶抑制剂阿司匹林和 P2Y₁₂受体拮抗剂格雷类,阿司匹林主要通过抑制环氧化酶介导的前列腺素合成及局部刺激作用导致胃肠黏膜损伤,引起黏膜糜烂、溃疡和出血等并发症,常与剂量相关^[11];P2Y₁₂受体拮抗剂可抑制血小板衍生生长因子和血小板源性血管内皮生长因子的释放,阻碍新生血管生成,延缓黏膜修复并可加重消化道黏膜损伤。

口服抗凝药物(OAC)分为维生素 K 拮抗剂华法林及非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(NOAC),NOAC 主要包括 II a 因子抑制剂达比加群和 Xa 因子抑制剂沙班类。OAC 主要通过局部和全身作用导致消化道损伤或易损部位的出血,Benamouzig 等^[12]总结了服用 NOAC 上消化道出血的主要原因

是胃十二指肠溃疡,而下消化道出血主要因有憩室、血管发育不良和内痔等。华法林消化道出血风险与抑制维生素 K 依赖性凝血因子产生的抗凝作用相关,而 NOAC 引起的消化道损伤与小肠黏膜通透性糖蛋白(P-gp)的调节相关,P-gp 调节消化道内 NOAC 的浓度,联合应用影响 P-gp 的药物可增加出血风险^[13]。

不同 Xa 因子抑制剂的消化道出血风险存在差异,利伐沙班 2 mg qd 高于华法林,阿哌沙班 5 mg bid 与华法林相似。达比加群和艾多沙班消化道出血风险与剂量有关,达比加群 150 mg bid 高于华法林,而 110 mg bid 则相似;艾多沙班 60 mg qd 高于华法林,而 30 mg qd 则较低^[14]。

2.3 IBD 合并房颤药物治疗

IBD 治疗原则是诱导并维持缓解,药物治疗包括氨基水杨酸类制剂、激素、免疫抑制剂及生物制剂,对于轻度(初治)活动性 IBD,建议口服 5-氨基水杨酸 2 ~ 4 g/d 诱导缓解,疗效与剂量成正比,顿服与分次服用疗效相同^[15-16]。且未发现有氨基水杨酸类制剂导致房颤风险增加的报告。全或部分肠内营养治疗不仅能有效改善 IBD 患者的营养不良和降低营养风险,还可以有效或加速诱导活动期缓解,疗程通常为 6 ~ 8 周^[17]。愈肠颗粒是我院自制中成药制剂,具有健脾益气、清热燥湿、疏肝止泻之功效,对 IBD 具有较好的疗效。部分患者长期服用,未见明显毒副反应发生,治疗效果明显,具有较好的安全性^[18]。住院时及出院后联合使用肠内营养粉剂(TP)、愈肠颗粒(自制)20g bid 及美沙拉嗪缓释片 1g tid 诱导 IBD 缓解治疗方案合理。

房颤治疗包括卒中预防、节律控制及心室率控制,CHA₂DS₂-VASc-60 评分是目前应用最广泛的卒中风险评估工具,卒中预防抗栓治疗应首选 NOAC,品种选择应考虑潜在的药物相互作用及不良反应等。艾多沙班抗栓标准剂量 60 mg qd、低剂量 30 mg qd,低剂量艾多沙班在消化道出血不良事件方面低于达比加群^[7],患者院外将达比加群酯胶囊 150mg bid 更换为甲苯磺酸艾多沙班片 60mg qd 合理。盐酸胺碘酮片属于中度 P-gp 抑制剂,合用控制节律治疗后能提高艾多沙班 40% 的抗凝作用^[19],患者入院前服用艾多沙班片 60mg qd 剂量偏高,临床药师建议调整至低剂量 30 mg qd。住院期间 MDT 团队再次评估 CHA₂DS₂-VASc-60 为 1 分,评分为 0 分的男性或 1 分的女性患者不应以预防卒中为目的使用 NOAC^[14],临床药师建议暂时停用艾多沙班,一方面排除长期服用 NOAC 导致小肠

多发溃疡的可能性,另一方面可消除对 IBD 溃疡黏膜愈合的潜在影响,但需关注 IBD 疾病本身及药物治疗后增加的房颤发作及卒中风险。

房颤长期节律和心室率控制常选用抗心律失常药(AAD),AAD 选择应强调安全性第一、有效性第二的原则。胺碘酮具有多通道阻滞作用,具有控制节律和心室率双重作用,在所有 AAD 中最为有效,但副作用也最多,如严重的肺、甲状腺及肝毒性等,一般推荐胺碘酮应用于其他 AAD 无效或有禁忌证情况下的节律控制^[14]。患者甲功检查示甲亢且炎症明显,根据患病先后时间及服药长短,考虑胺碘酮的甲状腺毒副作用可能性大,建议更换胺碘酮,停用胺碘酮 3 ~ 4 个月后甲功可恢复。患者从 2020 年诊断阵发性房颤开始,一直服用盐酸胺碘酮片,品种选择不适宜,可先考虑毒副作用较小的 AAD。患者目前心功能正常,可选 ADD 种类较多。索他洛尔是选择性钾通道阻滞剂,兼具 β 受体阻滞剂作用,低剂量时主要阻滞 β 受体,较高剂量时可发挥 III 类 AAD 效应,且未见有抑制 P-gp 的作用。一般推荐索他洛尔用于房颤患者控制节律剂量为 80 ~ 160 mg/d bid,从小剂量开始,逐渐加量,合并室性心动过速可用至 160 ~ 480 mg/d^[14]。索他洛尔同样具有节律和心室率双重控制作用,一药两用,可提高患者用药依从性,临床药师建议把盐酸胺碘酮片换成索他洛尔片 40mg bid,但需密切监测 QT 间期、血清钾水平及 CrCl 等。

该患者 IBD 合并房颤,入院前房颤予以艾多沙班 60 mg qd 抗栓治疗、胺碘酮 0.1 g qd 进行节律和心室率控制,考虑胺碘酮中度 P-gp 抑制作用,入院后立即调整艾多沙班为低剂量 30 mg qd。完善心功能等检查,MDT 团队再次评估房颤卒中为低风险,停用艾多沙班。甲功提示甲亢,考虑胺碘酮的毒副作用,更换为同样具有节律和心室率双重控制作用的索他洛尔 40 mg bid。联合使用肠内营养粉剂(TP)、愈肠颗粒(自制)20 g bid 及美沙拉嗪缓释片 1 g tid 诱导 IBD 缓解治疗。出院 1 个月后电话随访,大便黄色成形,每日 1 ~ 2 次,偶心悸气短,房颤症状对日常生活基本不受影响,提示经临床药师药物重整后的治疗方案对 IBD 治疗有效,且对房颤影响有限。若该患者卒中风险较高,不能停止抗栓治疗,应使用对消化道损伤最小的一线抗栓药物及剂量,如艾多沙班 30 mg qd,必要时仍可再降低剂量;房颤长期节律和心室率控制药物除了考虑安全性与双重控制作用外,还应选择对 P-gp 抑制作用弱的品种。患者予以美沙拉嗪诱导 IBD 缓解有效,

若出现不能控制炎症的情况,需更改为免疫抑制剂、激素或生物制剂治疗,但有报道这些药物能增加房颤发作的风险^[6],使用时应予以评估,目前尚无相关研究。患者出院后应密切关注腹痛腹泻及房颤症状,建议6~12个月复查肠镜观察黏膜愈合情况,定期监测心电图及心脏超声评估房颤风险。

3 小结

IBD与房颤之间存在双向关系,一方面IBD疾病本身及药物治疗可能增加房颤发作的风险,另一方面房颤抗栓治疗可能延长IBD黏膜愈合的时间、甚至导致出血,但确切的病理生理机制与临床影响仍不清楚。IBD与房颤两种疾病均需长期用药,甚至终身管理。需定期评估房颤卒中与出血风险、监测IBD炎症指标恢复与黏膜愈合情况,在房颤抗栓治疗与IBD抗炎治疗之间寻找一个平衡点,由消化科、心内科及相关专业临床药师组成的MDT团队在发现、确定和保持这个平衡点方面可以发挥重要的作用。

【参考文献】

- [1] SUN J, ROELSTRAETE B, SVENNBERG E, et al. Long-term risk of arrhythmias in patients with inflammatory bowel disease: a population-based, sibling-controlled cohort study[J]. *PLoS Med*, 2023, 20(10): e1004305.
- [2] 刘飞艳, 杨浩. 胃肠道疾病与心房颤动的相关性研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2020, 41(14): 1793-1797.
- [3] ZUIN M, ZULIANI G, RIGATELLI G, et al. Atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 76: 120-122.
- [4] TILLY M J, GEURTS S, ZHU F, et al. Autoimmune diseases and new-onset atrial fibrillation: a UK Biobank study[J]. *Europace*, 2023, 25(3): 804-811.
- [5] KRISTENSEN S L, LINDHARDSEN J, AHLEHOFF O, et al. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study[J]. *Europace*, 2014, 16(4): 477-484.
- [6] CHOI Y J, CHOI E K, HAN K D, et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(22): 2788-2798.
- [7] OLIVERA P A, ZUILY S, KOTZE P G, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(12): 857-873.
- [8] CAN G, EKMEK N, CAN H, et al. Is there any link between atrial arrhythmias and inflammatory bowel disease?[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2021, 27(5): 289-295.
- [9] RAHMAN E U, GAYAM V, GARLAPATI P, et al. Association of atrial fibrillation with outcomes in patients hospitalized with inflammatory bowel disease: an analysis of the National Inpatient Sample[J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2021, 6: e40-e47.
- [10] JOO M K, PARK C H, KIM J S, et al. Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer, 2020 revised edition[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(6): 707-726.
- [11] LANAS A, GARCÍA-RODRÍGUEZ L A, ARROYO M T, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations[J]. *Gut*, 2006, 55(12): 1731-1738.
- [12] BENAMOUZIG R, GUENOUN M, DEUTSCH D, et al. Review article: gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(5): 973-989.
- [13] 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会. 口服抗栓药物相关消化道损伤防治专家共识[J]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2021, 4(1): 1-8.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572-618.
- [15] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)[J]. *中华炎症肠病杂志(中英文)*, 2024, 8(1): 33-58.
- [16] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)[J]. *中华炎症肠病杂志(中英文)*, 2024, 8(1): 2-32.
- [17] 中华医学会肠内肠外营养学分会, 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病营养诊疗共识[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2021, 11(1): 8-15.
- [18] 邵雪庆. 治疗慢性结肠炎新药-愈肠颗粒的制剂及药效学研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2018.
- [19] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676.

【收稿日期】 2024-03-05 【修回日期】 2024-08-23

【本文编辑】 李睿旻