

1例高血栓风险心衰患者PCI术后出血与止血平衡治疗分析和监护

祁蕙¹ 张伟霞²

(1.成都市第六人民医院药剂科 成都 610051; 2.上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科)

摘要 平衡抗栓获益及其出血风险是临床抗栓治疗中的重点与难点。本文分析临床药师参与的1例高血栓风险的心衰患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后抗栓及止血治疗,探讨严重肾功能不全患者的抗栓治疗以及发生出血后的止血治疗策略。为同类疾病患者的个体化抗栓治疗及止血治疗提供参考。

关键词 经皮冠状动脉介入术;心衰;冠心病;肾功能不全;抗栓;止血;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)02-0133-04

Analysis and Monitoring of Hemorrhage and Hemostatic Balance in a Heart Failure Patient with High Thrombosis Risk after Percutaneous Coronary Intervention

Qi Hui¹, Zhang Weixia²

1. Department of Pharmacy, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China; 2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine

ABSTRACT Balancing the benefits and bleeding risk of antithrombotic therapy is the key and difficult point in clinical antithrombotic therapy. This paper analyzed the antithrombotic and hemostatic treatment after percutaneous coronary intervention in a heart failure patient with high risk of thrombosis, and discussed the antithrombotic treatment in a patient with severe renal insufficiency and the hemostatic treatment strategy after bleeding. This article can provide reference for individualized antithrombotic therapy and hemostatic therapy for patients with similar diseases.

KEY WORDS Percutaneous coronary intervention; Heart failure; Coronary heart disease; Renal insufficiency; Antithrombotic; Hemostasis; Pharmaceutical care

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的各个时间点均可发生支架内血栓风险^[1],严重肾功能不全患者的血栓风险以及出血风险均较高^[2],D-二聚体持续升高是纤溶亢进的标志。对于高血栓合并高出血风险的患者来说,制定适宜的抗栓治疗方案在保证抗血栓的同时尽量避免出血的发生显得尤为重要。此外,当接受抗栓治疗的患者合并出血时,应充分权衡血栓栓塞风险及出血情况进行个体化处理。本文从临床药师的角度出发,分析1例高血栓风险心衰患者PCI术后的抗栓治疗过程,围绕其抗栓治疗、出血与止血治疗展开讨论,介绍国内外相关权威和资料,分析目前在临床治疗中存在的问题和不足,以期同类疾病患者的个体化抗栓治疗及止血治疗提供参考。

1 病例资料与治疗经过

1.1 病例资料

患者,女,70岁,10个月前开始出现胸闷气促,

6个月前胸闷症状加重,有夜间阵发性呼吸困难,不能平卧,伴颜面部及四肢水肿。经外院治疗后自觉症状改善不明显,为求进一步诊治拟“心功能不全”于2019年4月19日入住上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科。患者既往高血压病史20年余,冠心病病史多年,2018年10月~2019年1月多次行PCI术,冠脉植入支架3个。2013年、2015年曾因胸主动脉及腹主动脉瘤行支架植入术。否认糖尿病等其他病史。否认食物、药物及其他过敏史。

入院体检:T 36.0℃,P 70次/min,R 20次/min,BP 142/89 mmHg,体重62 kg。颈静脉充盈,两肺呼吸音粗,右下肺可闻及湿啰音,双下肢水肿,余未见明显异常。

辅助检查:血气分析:氧分压9.45 kPa↓;氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)4 415.0 pg·ml⁻¹↑;生化:肌酐171 μmol·L⁻¹↑[估算肾小球滤过率eGFR 25.8 ml·(min·1.73 m²)⁻¹];凝血指

标;D-二聚体定量 $8.66 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$;心超示:左室壁节段活动异常,中量心包积液,肺动脉高压,左室射血分数(LVEF)49%;血常规、血脂、肿瘤标志物、内分泌、血沉、甲功、自身免疫、心电图未见明显异常(2019年4月19日)。

入院诊断:心功能不全[纽约心功能分级(NYHA)Ⅲ级];冠状动脉粥样硬化性心脏病(PCI术后);高血压;肾功能不全;胸腹主动脉瘤,未提及破裂(支架植入术后)。

1.2 主要治疗经过

患者入院后予依诺肝素钠注射液 $4\ 000 \text{ IU qd}$ 抗凝,氯吡格雷片 75 mg qd +阿司匹林肠溶片 100 mg qd 抗血小板,琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg qd 控制心室率,非洛地平缓释片 5 mg qd 控制血压,阿托伐他汀片 10 mg qn 降脂;硝酸异山梨酯注射液 20 mg qd 扩血管,呋塞米注射液 20 mg bid 利尿。4月24日D-二聚体定量 $8.87 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$;自身免疫无异常。4月25日肺动脉CT血管造影检查(CTA)示:肺动脉未见明显栓塞表现。4月26日血肌酐 $206 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ [eGFR $20.6 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$];D-二聚体定量 $10.52 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。临床药师建议停依诺肝素或减半剂量,医生调整依诺肝素剂量为 $2\ 000 \text{ IU qd}$ 。4月28日D-二聚体定量 $13.21 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$;抗Xa活性测定 $0.20 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$;患者少量鼻出血,压迫可止血。4月29日输血科医生会诊后建议暂停低分子肝素,并予氨甲环酸注射液 300 mg ivd 止血。4月30日血肌酐 $227 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ [eGFR $18.3 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$];D-二聚体定量 $10.91 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。临床药师认为患者PCI术后3个月,血栓栓塞风险高,且患者鼻出血经压迫后可止血,使用氨甲环酸不合理,建议停药,医生采纳。考虑患者肾功能情况,不宜进行进一步血管造影检查,4月30日患者病情平稳,予以出院。

2 案例分析

2.1 患者PCI术后合并肾功能不全,如何选择抗血小板药物?

抗血小板治疗可显著降低冠心病患者的血栓事件风险,根据2016年《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[1],PCI术后应接受至少6个月双联抗血小板(DAPT:阿司匹林联合一种P2Y₁₂受体抑制剂)治疗。研究显示,肾功能不全可能导致血小板功能障碍及异常的凝血级联反应^[2],因此肾功能不全患者同时具有出血及血栓形成的倾向。对于PCI术后6

个月内合并严重肾功能不全的患者,抗血小板药物应如何选择?

小剂量阿司匹林通过不可逆抑制环氧合酶生成,抑制血小板血栓素A₂(TXA₂)生成,从而抑制血小板聚集。阿司匹林说明书中指出:建议阿司匹林禁用于严重肾功能不全的患者。但在临床实践中,小剂量阿司匹林($<100 \text{ mg}$)仍然用于冠心病合并严重肾功能不全的患者。大多数阿司匹林治疗急性冠脉综合征(ACS)的随机试验排除了慢性肾功能不全[CKD,定义为eGFR $<60 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]患者,但一些观察性研究显示,小剂量阿司匹林不增加肾功能不全患者的大出血风险^[3,4]。《2015 AHA科学声明:慢性肾病患者急性冠脉综合征的药物治疗》指出:对于ACS合并不同肾功能患者,阿司匹林具有类似的疗效;现有的证据表明,小剂量阿司匹林治疗合并肾功能不全的ACS是安全有效的,阿司匹林应该用于这些患者以降低死亡和血管事件的风险^[5]。

目前我国国内上市的P2Y₁₂受体抑制药有氯吡格雷和替格瑞洛。氯吡格雷说明书中指出,由于肾功能损伤患者使用氯吡格雷的经验有限,肾功能不全的患者应该慎用。但文献报道,氯吡格雷可降低ACS合并CKD患者的心血管死亡风险,且不增加大出血和危及生命出血的风险^[6,7]。替格瑞洛说明书中指出,肾损害患者无需调整剂量,但文献报道,对于eGFR $<30 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,与氯吡格雷相比,替格瑞洛增加了大出血和肾功能衰竭的风险^[8,9]。因此,根据现有资料,对于重度肾功能不全[eGFR $<30 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]的患者,P2Y₁₂受体抑制药应选用氯吡格雷。

该患者2018年10月~2019年1月间多次行PCI术,冠脉植入支架3个,入院生化示eGFR $25.8 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,提示严重的肾功能不全。结合以上分析,临床药师认为给予阿司匹林肠溶片 100 mg qd +氯吡格雷片 75 mg qd 抗血小板是合适的。

2.2 患者D-二聚体持续升高,抗凝治疗及出血的处理?

D-二聚体是纤维蛋白降解产物,其质量浓度的增加可作为体内纤溶亢进的标志。引起D-二聚体质量浓度升高的常见疾病有:动/静脉血栓栓塞疾病、急性肺栓塞(PTE)、心衰、房颤、心内血栓、肾脏疾病等^[10]。该患者入院时血气分析示氧分压 $9.45 \text{ kPa} \downarrow$;D-二聚体定量 $8.66 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$;心超提示肺

动脉高压, PTE 不能排除。根据《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[11], 对于临床高度可疑的 PTE, 在等待诊断结果过程中, 建议开始应用胃肠外抗凝治疗。胃肠外抗凝药物主要包括普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)、磺达肝癸钠、阿加曲班和比伐卢定, 但磺达肝癸钠、阿加曲班和比伐卢定价格比较昂贵, 因此临床上常用胃肠外抗凝药为 UFH 和 LMWH。与 UFH 相比, LMWH 血浆半衰期更长, 生物利用度更高, 抗凝作用可预测性更好, 无需常规实验室监测, 对血小板影响小, 严重出血较少, 因此临床 LMWH 应用更为广泛。但 LMWH 主要由肾脏清除, 依诺肝素说明书指出: 对于 $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者, 推荐使用 UFH (主要经肝脏代谢消除), 若使用 LMWH, 推荐将剂量调整为常规推荐剂量的 50%。《指南》^[11] 对于肾功能正常患者依诺肝素的推荐剂量为 $100 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12h}$ 。该患者入院时 $eGFR$ 为 $25.8 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 给予依诺肝素 4000 IU qd 抗凝。临床药师认为考虑患者同时服用阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板, 给予依诺肝素 4000 IU qd 抗凝是合适的。4月25日肺动脉 CTA 示: 肺动脉未见明显栓塞表现, 提示患者肺栓塞可能性小; 患者自身免疫未见异常, 提示免疫相关性血管损伤致纤溶亢进可能性小; 患者血管血栓栓塞性疾病未予排除, 目前血栓性疾病诊断不明确。但是考虑心衰、肾功能不全均可导致 D-二聚体升高, 且患者长期使用双联抗血小板药物, 为降低出血风险, 临床药师建议停依诺肝素或调整依诺肝素的剂量为预防剂量即 2000 IU qd , 医生考虑患者为 70 岁老年心衰患者, 活动量明显减少, 其 VTE 风险评分为 4 分, 提示 VTE 风险高, 因此将依诺肝素调整剂量为 2000 IU qd 。4月28日患者出现少量鼻出血, 压迫后可止血, 抗 Xa 活性为 $0.20 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$, 未提示 LMWH 过量。4月29日给予氨甲环酸 300 mg ivd 止血, 氨甲环酸通过阻抑纤维蛋白分解而发挥止血作用, 对于可能引起血栓症的患者应慎用。根据 SFORL 指南《抗栓治疗导致的鼻出血凝血障碍的管理》^[12], 对于可通过压迫 10 min 止血的轻中度鼻出血, 在排除药物超剂量的情况下, 可继续使用抗栓药物。同时该患者 CKD 合并 PCI 术后 3 个月, 血栓栓塞风险高。临床药师认为该患者使用氨甲环酸不合理, 其鼻出血可能与心衰需限制水摄入量致鼻腔干燥相关, 建议停药, 医生采纳。

3 小结

肾功能不全的患者同时具有出血及血栓形成倾

向, 现有证据表明, 对于重度肾功能不全 [$eGFR < 30 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] 患者, 阿司匹林 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 氯吡格雷 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗方案是安全有效的。LMWH 主要由肾脏清除, 对于 $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者, 推荐使用 UHF, 若使用 LMWH, 推荐将剂量调整为常规推荐剂量的 50%。在使用抗血栓药物出现出血时, 需要根据患者具体情况, 综合评估患者出血及血栓风险, 给予相应处理。肾功能不全的患者是临床药师开展药学服务的重点对象, 可通过从药效学/药动学、用药安全性等方面进行药学服务, 在临床实践中不断提高临床药师的专业能力, 为良好的临床药学服务奠定基础。

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会. 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 Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease [J]. Circulation, 2012, 125(21): 2649-2661
- 3 Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP- I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(3): 473-484
- 4 Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(4): 602-611
- 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): 1123-1149
- 6 Keltai M, Tonelli M, Mann JF, et al. CURE Trial Investigators. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007, 14: 312-318
- 7 Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, et al. CREDO Investigators. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial [J]. Am Heart J, 2008, 155: 687-693

(下转第 140 页)

(上接第 135 页)

- 8 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. *N Engl J Med*, 2010, 122(11):1056-1067
- 9 Serebruany VL, Tomek A, Pokov AN et al. Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor or vorapaxar in patients with renal impairment: do we have a winner? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13: 1333-1344
- 10 “D-二聚体检测”急诊临床应用专家共识组. “D 二聚体检测”急诊临床应用专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(8): 1-14
- 11 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[J]. *中华医学杂志*, 2018. 98(14): 1060-1087
- 12 Escabasse V, Bequignon E, Vérillaud B, et al. SFORL work group. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Managing epistaxis under coagulation disorder due to antithrombotic therapy[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017, 34(3): 195-199

(2019-07-26 收稿 2019-12-04 修回)