

神经血管支架植入术后肾大出血患者的药学监护

田海燕*,李波霞,何忠芳,武新安(兰州大学第一医院药剂科,兰州 730000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1997-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.42

摘要 目的:探讨临床药师对神经血管支架植入术后肾大出血患者药学监护的方法和作用。方法:临床药师参与1例神经血管支架植入术后肾大出血患者的初始抗栓方案评估、出血原因分析和抗栓方案制订。临床药师根据患者出血程度判断其为肾大出血,且与强化抗栓治疗有关。2次行左侧肾动脉造影+出血动脉栓塞术+输血后,临床药师建议停用阿司匹林与氯吡格雷,予醋酸奥曲肽注射液0.025 mg/h,ivgtt止血,注射用埃索美拉唑钠20 mg,ivgtt,qd抑酸、预防应激性溃疡,注射用头孢曲松钠2 g,ivgtt,qd抗感染,甲钴胺注射液0.5 mg,ivgtt,tiw营养神经;患者肾出血得到控制后建议重启抗栓治疗,予硫酸氢氯吡格雷片75 mg,po,qd。结果:医师采纳临床药师建议。患者肾出血得到有效控制,未发生栓塞事件。结论:强化抗栓治疗可减少神经血管支架植入术围术期栓塞事件,但会增加出血风险。临床药师需充分权衡患者栓塞与出血风险,协助医师制订合理的抗栓方案。

关键词 抗栓;神经血管支架植入术;肾出血;药学监护

Pharmaceutical Care for Patient with Renal Massive Hemorrhage after Neuroendovascular Stenting

TIAN Haiyan, LI Boxia, HE Zhongfang, WU Xin'an (Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the method and effect of clinical pharmacists providing pharmaceutical care for renal massive hemorrhage patient after neuroendovascular stenting. METHODS: Clinical pharmacist participated in the primary antithrombotic treatment protocol evaluation, the cause analysis of hemorrhage and the formulation of antithrombotic treatment protocol of orce patient with renal massive hemorrhage after neuroendovascular stenting. According to the hemorrhage degree of patients, clinical pharmacists judged it was renal massive hemorrhage and correlated to intensified antithrombotic treatment; after receiving left renal artery amgiography+bleeding artery embolization+blood transfusion for twice suggested to stop taking aspirin and clopidogrel; suggested to take Octreotide acetate injection 0.025 mg/h, ivgtt, for stopping bleeding. Esomeprazole sodium for injection 20 mg, ivgtt, qd, for inhibiting acid and preventing stress ulcer. Ceftriaxone sodium for injection 2 g, ivgtt, qd, for anti-infective treatment and Mecobalamine injection 0.5 mg, ivgtt, tiw, for nourishing nerve; the patient received antithrombotic treatment again after renal hemorrhage had been controlled and took Clopidogrel hydrogen sulfate tablet 75 mg, po, qd. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. Bleeding was controlled and no embolic events occurred. CONCLUSIONS: Intensified antithrombotic treatment can reduce embolism events during neuroendovascular stenting but the risk of bleeding is increased. Clinical pharmacists need to assist physicians in formulating rational antithrombotic treatment protocol for patients by balancing the hemorrhage and thrombosis risk.

KEYWORDS Antithrombotic; Neuroendovascular stenting; Renal hemorrhage; Pharmaceutical care

作用机制、配伍禁忌、联合用药等药学知识有着深入的了解,从药物方案的选择、疗效观察、药品不良反应分析、患者用药教育等方面为临床提供多种形式的药学服务,促进药物应用更加安全、有效、合理。

参考文献

- [1] 顾金金,韩丽娜,刘强.ACEI与ARB联合治疗临床糖尿病肾病肾病的疗效与安全性的Meta分析[J].中南大学学报:医学版,2013,38(6):623.
- [2] 金晓红,王莹,范伟峰,等.慢性肾脏病患者高血压的控制及其相关因素[J].中华肾脏病杂志,2011,27(8):576.
- [3] 王春婷.别嘌醇致中毒性表皮坏死松解症的风险因素分析与措施[J].中国药物警戒,2014,11(8):485.
- [4] 谭莉莉.86例别嘌醇片致不良反应/事件的文献分析[J].中国药物警戒,2014,11(5):297.
- [5] 党爱民,刘国仗,张宇辉,等.血管紧张素II受体拮抗剂干预高血压患者尿酸代谢的对比研究[J].中华心血管病杂

志,2006,34(10):882.

- [6] 左松.注射用白眉蛇毒血凝酶预防肾活检术后出血效果的评价[J].国外医药抗生素分册,2012,33(4):176.
- [7] 任姜汶,张小明,刘伟,等.肾穿刺活检术后严重出血的临床危险因素分析[J].临床内科杂志,2014,31(9):631.
- [8] 王波,朱曼,郭代红,等.从糖皮质激素对血糖的影响探讨临床药师药学监护服务内容[J].中国药物应用与监测,2009,6(5):316.
- [9] 吴昌文,王凯,张志刚,等.26例原发性肾病综合征合并糖尿病用糖皮质激素时血糖的变化[J].医药前沿,2012,2(18):179.
- [10] 孙雨平,史国兵,樊荣,等.他克莫司致不良反应67例文献分析[J].医药导报,2014,33(11):1535.
- [11] 万古霉素临床应用剂量专家组.万古霉素临床应用剂量专家共识[J].中华传染病杂志,2012,30(11):641.

(收稿日期:2015-07-18 修回日期:2016-01-19)

(编辑:陶婷婷)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0931-8356243。
E-mail:543880874@qq.com

短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)是颈动脉或椎-基底动脉系统发生一过性或短暂性供血障碍,引起局灶性脑缺血,导致的神经功能缺损或视网膜功能障碍。颈动脉粥样硬化、微栓塞、心脏疾病、血流动力学改变、血液成分改变等都是TIA发生的常见原因。TIA治疗方法包括药物治疗、手术治疗和血管内介入治疗。随着神经血管内介入治疗技术的发展,血管内成形术及支架植入术已成为治疗血管动脉狭窄的理想方法,微创,且无全身麻醉及插管的不适,患者接受度高^[1]。抗栓药物应用于神经血管支架植入术围术期可以降低栓塞风险,但我国的抗栓治疗方案尚未统一。本文通过临床药师对1例神经血管支架植入术后肾大出血患者的出血原因分析,探讨临床药师对神经血管支架植入术围术期患者抗栓治疗药学监护的方法和作用。

1 病例资料

患者男性,76岁。因“发作性头晕伴视物旋转3 d”入院。入院初诊为后循环缺血。入院查体:体温(T)36.3℃,脉搏(P)73次/min,呼吸(R)20次/min,血压(BP)133/87 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。查体合作,颈部听诊未见明显血管杂音,律齐。辅助检查:血常规示血红蛋白(Hb)131 g/L;肾功能示血尿素氮(BUN)4.5 mmol/L,肌酐(Cr)66 μmol/L;L-胆固醇2.22 mmol/L;随机血糖6.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})6.1%;葡萄糖耐量试验(OGTT)示葡萄糖0 min为3.76 mmol/L,餐后2 h为11.50 mmol/L。脑血管造影示:(1)左侧基底节区腔梗伴软化灶形成;(2)右侧颈总动脉中段及双侧颈内动脉颅内段钙化斑块;(3)左侧颈总动脉起始处及右侧椎动脉纤细。头颅磁共振成像(MRI)提示:(1)两侧额顶叶及侧脑室前角旁脱髓鞘改变;(2)两侧基底节陈旧性腔隙性梗死;(3)轻度脑萎缩。入院诊断:(1)椎-基底动脉系统TIA;(2)心脏支架植入术后;(3)2型糖尿病。

2 治疗过程与药学监护

患者入院后继续硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d抗栓,丹参酮Ⅱ_A磺酸钠40 mg ivgtt, qd改善脑血循环。入院第8天加用阿司匹林肠溶片300 mg/d抗栓,阿托伐他汀钙片20 mg, po, qn调脂,稳定斑块治疗。第6天行脑血管造影示:右侧颈内动脉起始部、海绵窦段斑块形成并中重度狭窄;左侧颈总动脉、颈内动脉多发斑块形成,颈内动脉起始部重度狭窄,颅内血管分支多发狭窄;左侧锁骨下动脉起始部重度狭窄;左侧椎动脉起始部重度狭窄。第13天,在全身麻醉、全身肝素化后行右侧锁骨下动脉球囊扩张术并左侧锁骨下动脉、椎动脉支架植入术,术中予尼莫地平(初始剂量0.5 mg/h,后调至1 mg/h)控制血压在120/70 mm Hg左右,术程顺利;术后患者左侧腰部疼痛,面色苍白,恶心呕吐数次,排尿障碍,查Hb 66 g/L,凝血酶时间(TT)>110 s,腹部CT平扫示左肾周混杂密度影,血肿可能。医师与临床药师会诊,排除介入术过程中导丝误入,判断患者为肾出血,与强化抗栓治疗有关,建议立即停用阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷片,继续监测Hb、血小板计数(PLT)、活动度(ACT)及凝血5项[血浆凝血酶原时间(PT)、D-二聚体、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、TT],详见表1。2次行左侧肾动脉造影+出血动脉栓塞术+输血(红细胞悬液800 ml,新鲜冰冻血浆375 ml,悬浮少白细胞红细胞1 600 ml);予醋酸奥曲肽注射液0.025 mg/h, ivgtt止血,注射用埃索美拉唑钠20 mg, ivgtt, qd抑酸、预防应激性溃疡,注射用头孢曲松

钠2 g, ivgtt, qd抗感染,甲钴胺注射液0.5 mg, ivgtt, tiw营养神经。第25天复查CT示左肾周血肿较前吸收,Hb 126 g/L, TT 17.7 s,患者肾出血已控制,症状好转,临床药师结合患者病情,查阅相关指南及文献,权衡患者出血与栓塞风险,建议重启抗栓治疗。医师采纳,给予硫酸氢氯吡格雷片维持剂量75 mg, po, qd。服用3 d后,患者无明显不适,予以出院,建议1个月入院复查。临床药师对患者及家属进行出院教育,嘱其避免外伤、碰撞;注意观察有无牙龈出血、皮下淤血、黑便等出血症状;勿服用其他抗栓药物、活血化淤中药及镇痛药(如非甾体抗炎药)。1个月后复查结果未见明显异常,未发生栓塞事件。

表1 患者血液指标监测结果

Tab 1 Blood indexes monitoring of patient

入院时间	Hb, g/L	PLT, ×10 ⁹ L ⁻¹	凝血5项
第13天	107.25	56	PT 12.0 s, D-二聚体 5.37 mg/L, APTT 54 s, FIB 2.23 g/L, TT >110 s
第14天	112.25	60	
第15天	92.25	53	PT 12.2 s, D-二聚体 5.91 mg/L, APTT 33.9 s, FIB 2.97 g/L, TT 17.7 s
第16天	90.00	67	
第17天	114.00	99	
第18天	123.00	117	
第27天	126.00	189	

3 讨论

3.1 神经血管支架植入术围术期抗栓方案

抗凝药物和抗血小板药物广泛应用于植入术围术期,以减少血管内栓塞事件的发生。血管内操作有即发或迟发栓塞事件的风险,导管内的血流停滞点可激活凝血系统形成含红细胞和纤维蛋白的红血栓,肝素钠等抗凝药物可以有效预防此类栓塞事件;神经血管支架植入术可引起动脉血管内膜损伤,且植入支架可激活血小板聚集形成白血栓,抗血小板药物可用于预防此类栓塞事件^[2]。Yamada NK等^[3]研究显示,动脉瘤介入术期使用抗血小板药物组栓塞事件发生率明显低于未使用抗血小板药物组,分别为2.0%、16.0%,差异有统计学意义($P=0.004$)。Mckevitt FM等^[4]研究显示,颈动脉支架植入术围术期(CAS)双重抗栓治疗组(给药方案为阿司匹林75 mg/d+氯吡格雷300 mg术前1次,75 mg/d至术后28 d)与阿司匹林抗凝治疗组的缺血事件发生率分别为0.25%,出血事件发生率分别为9%、27%。

根据美国心脏病学会基金会(aCCF)、心血管造影和介入学会(SCAI)、血管医学和生物学会(SVMB)、介入放射学会(SIR)以及美国介入和治疗神经放射学会(aSITN)2007年颈动脉支架置入术临床专家共识^[5],抗栓方案推荐术前阿司匹林81~325 mg/d, 4 d+硫酸氢氯吡格雷片负荷剂量300~600 mg,之后75 mg, 4 d;术中建立血管入路后,静脉推注肝素钠使ACT维持在250~300 s;术后继续双抗治疗(阿司匹林81~325 mg/d,长期+硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d, ≥30 d)。我国尚无介入围术期抗栓指南,可参照以下内容^[6]:(1)脑动脉支架植入术围术期需要加强抗栓治疗;(2)临床常用药物为阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷片,术前一般需进行抗栓治疗准备,时间为3~5 d,剂量为阿司匹林300 mg/d,硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d;(3)术后口服阿司匹林300 mg/d(1~3个月以上)+硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d(≥30 d);(4)患者需要长期使用抗血小板药物;(5)国外文献报道的抗血小板药物剂量较大,参照使用时可减小剂量;

(6)必要时加服胃黏膜保护药物。该患者入院后继续使用硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d,术前加用阿司匹林肠溶片300 mg/d,5 d,强化抗栓治疗,符合以上共识。

3.2 出血原因分析

入院第13天,患者术后出现左侧腰部疼痛,腹部CT平扫示左肾周血肿。临床药师分析患者出血原因:(1)强化抗栓治疗可能为出血主要原因,此外,术中肝素钠抗凝干扰凝血过程的诸多环节,阻滞血小板凝集加重出血;(2)高龄、疾病状态、手术应激等多因素所致出血,颈动脉狭窄患者大脑长期处于低灌注状态,介入治疗后脑部血流明显增加致颅内压力改变,应激状态下交感活跃、微血管收缩,加之患者高龄、2型糖尿病、动脉粥样硬化,不排除已有微血管病变,故应激可能加重出血。

尽管加强抗栓治疗可减少栓塞事件发生,但同时会增加出血风险。Bhatt DL等^[1]的前瞻性研究发现,双抗预防脑血管栓塞事件的出血率高于单抗,严重出血率分别为1.7%、1.3%($P=0.09$),中等出血率分别为2.1%、1.3%($P<0.001$),差异均有统计学意义。Toyoda K等^[8]研究纳入4 009例口服抗栓药物的心脑血管疾病患者,结果显示双抗组出血率(2.00%)高于单抗组(1.21%),差异有统计学意义($P<0.05$)。Yukiko E等^[2]回顾性分析JR-NET1和JR-NET2抗栓治疗方案显示,JR-NET2围动脉瘤介入术围术期和CAS期使用双抗或三抗的频率高于JR-NET1,虽然JR-NET2缺血性事件发生率明显降低(4.2% vs. 2.1%),但出血事件(2.1% vs. 5.3%)、严重不良反应(1.5% vs. 2.1%)和围术期并发症发生率(8.3% vs. 10.3%)均明显升高,显示强化抗栓治疗可能会增加出血风险。

3.3 出血程度

国际血栓形成与止血学会(ISTH)定义大出血为致命出血、关键器官或部位出血、导致Hb降低20 g/L,需输血800 ml。该患者神经血管支架植入术后伴左侧肾周血肿,Hb下降 >20 g/L,需输血治疗,属于大出血。《抗血小板治疗中国专家共识》^[9]指出,目前尚无逆转多数抗血小板药物活性的有效方法,通过输注补充血小板是唯一可行方法,尽管输血对临床预后存在免疫抑制等不利影响,但在血液动力学稳定、Hb <70 g/L时输血可获益。患者血压未有明显下降,Hb ≥ 66 g/L,需输血治疗。《抗血小板治疗中国专家共识》还指出,不能通过有效介入治疗控制的活动性大出血,需暂时停用抗血小板药物,但需权衡与血栓事件的风险。白卫星等^[10]研究提出脑血管介入围术期实验室检查指标监测下的个体化抗栓用药,可以使部分患者获益,但局限性较大,需进行更深入的研究以确定适合我国神经血管支架植入术围术期人群的抗栓药物、剂量和用药周期。患者第1次行左侧肾动脉造影+出血动脉栓塞术后,出血仍不能控制,因此术后未启用抗栓治疗。JR-NET2试验^[2]中,介入术后不使用抗血小板药物组、单抗组、双抗组和 ≥ 3 种抗血小板药物组的缺血事件发生率分别为6.9%、2.1%、0.6%和0.7%,严重不良事件发生率分别为5.6%、1.7%、1.4%和1.2%,提示不使用抗血小板药物会明显增加栓塞事件发生率。临床药师权衡该患者栓塞出血风险,建议启用抗栓治疗。患者有心脏支架植入病史,且再次行神经血管支架植入术,栓塞风险高;再次行出血动脉栓塞术后,患者出血控制,Hb及PLT均回升。术后第15天重启硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d抗栓治疗。

强化抗栓治疗可减少介入术围术期栓塞事件发生,增加出血风险。目前,我国尚无相关神经血管支架植入术围术期抗栓治疗指南,参照美国临床专家共识,术前给予 ≥ 4 d负荷剂量;术后大出血患者,除非通过有效介入治疗可及时控制,否则需停止抗栓治疗;对于血液动力学稳定、Hb <70 g/L的大出血患者可给予输血治疗;出血控制后应尽快启用抗栓治疗。临床药师应充分权衡患者栓塞与出血风险,协助医师制订个体化抗栓方案,促进临床合理用药,提高药物治疗的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status[J]. *Radiology*, 2000, 217(1):26.
- [2] Yukiko E, Shinichi Y, Nobuyuki S, et al. Current perioperative management of anticoagulant and antiplatelet use in neuroendovascular therapy: analysis of JR-NET1 and 2 [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54(1):9.
- [3] Yamada NK, Cross DT, Pilgram TK, et al. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms[J]. *J Neuro-radiol*, 2007, 28(9):1 778.
- [4] McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, et al. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 29(5):522.
- [5] Bates ER, Babb JD, Casey DJ, et al. American college of interventional & therapeutic neuroradiology, society for cardiovascular angiography and interventions, society for vascular medicine and biology, society for interventional radiology. aCCF/SCai/SVmb/Sir/aSitr 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting[J]. *Vasc Med*, 2007, 12(1):35.
- [6] 李华军,石进.抗血小板药物在脑动脉狭窄血管内支架置入治疗中的应用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(9):718.
- [7] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16):1 706.
- [8] Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Bleeding with anti-thrombotic therapy (Bat) study group: dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multi-center, observational study[J]. *Stroke*, 2008, 39(6):1 740.
- [9] 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.
- [10] 白卫星,薛绛宇,王子亮,等.脑血管介入围手术期抗栓处理的实验室监测[J]. *中华脑血管病杂志*, 2011, 5(4): 294.

(收稿日期:2015-05-01 修回日期:2016-03-25)
(编辑:陶婷婷)