

1 例导管溶栓抗凝治疗致血小板减少并急性肾衰病例分析

都丽萍¹, 任爽², 杜小莉¹, 梅丹^{1*}

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 北京积水潭医院 药剂科, 北京 100035)

【摘要】 目的: 探讨临床药师对溶栓抗凝治疗病例的诊断、药学监护和处理。**方法:** 临床药师参与1例动脉导管溶栓及肝素抗凝致急性肾衰并血小板减少的患者的治疗实践, 提出肝素导致血小板减少症的可能, 并查阅文献协助临床制定出肾衰时最佳药物治疗方案, 为患者合理用药提供建议。**结果:** 将肝素换为阿加曲班后, 患者的血小板计数逐渐恢复正常, 血液透析治疗后肾功能也逐步好转。**结论:** 临床药师在血栓患者溶栓抗凝治疗过程中, 积极开展个体化药学监护, 提高了患者用药的安全性和有效性。

【关键词】 溶栓; 肝素导致的血小板减少症; 急性肾衰; 阿加曲班

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0080-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.020

Thrombocytopenia and acute renal failure caused by catheter-directed thrombolysis (CDT) and anticoagulant therapy: a case report

DU Li-ping¹, REN Shuang², DU Xiao-li¹, MEI Dan^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the role of clinical pharmacists in the diagnosis, pharmaceutical care and management of thrombocytopenia and acute renal failure caused by catheter-directed thrombolysis (CDT) and anticoagulant therapy. **Methods:** The clinical pharmacists participated in the therapy of one case of severe thrombocytopenia and acute renal failure who received CDT procedure and heparin treatment and pointed out the possibility that the thrombocytopenia was caused by heparin and provided suggestions for the management of the situation, based on relevant guidelines and literature. **Results:** After the antithrombotic therapy with heparin was stopped and changed to argatroban, the patient's platelet count gradually increased to normal level, and the kidney function was also improved by hemodialysis. **Conclusion:** Clinical pharmacists can play a professional role in the multidisciplinary team and improve rational medication in antithrombosis therapy by actively carrying out individualized pharmaceutical care.

【Key words】 thrombolysis; heparin-induced thrombocytopenia; acute renal failure; argatroban

1 病例介绍

患者, 男, 60岁, 因“双下肢间歇性跛行8年, 右下肢静息痛10d”入院。患者10年前开始出现双下肢步行后疼痛并逐渐加重, 跛行距离从1000米逐渐进展至50米左右, 10d前右下肢出现静息痛, 就诊于血管外科, 行双下肢CT血管造影(computed tomography angiography, CTA)示: 双侧髂动脉闭塞, 为行手术收入院。患者既往有“高血压病、脑梗死”病史, 均控制良好。

入院后查血常规、尿常规、生化、肝肾功能、凝血功能等指标均正常。2015年7月2日在局麻下行大动脉造影术, 术中发现肾下腹主动脉急性血栓形成, 行动脉置管溶栓, 溶栓方案为: 溶栓导管泵入尿激酶 $50\,000\text{ u}\cdot\text{h}^{-1}$, 鞘管泵入肝素钠 $250\text{ u}\cdot\text{h}^{-1}$, 同时外周静脉泵入肝素钠 $250\text{ u}\cdot\text{h}^{-1}$ 。4h后患者突发腰背部剧痛, 伴恶心、呕吐, 查体腰背部大片暗红色瘀斑, 双足趾末梢颜色较术前暗。急行抽血化验血常规: 白细胞(WBC) $15.84\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 中性粒细胞(NEU)

【收稿日期】2017-06-12

【作者简介】都丽萍, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)69156533; E-mail: dlppumch@163.com

【通讯作者】*梅丹, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)69156527; E-mail: meidanpumch@163.com

百分比 87.6%, 血小板 (PLT) $110 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 凝血指标: 纤维蛋白原 (Fbg) $2.12 g \cdot L^{-1}$, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 56.4 s, D-二聚体 (D-Dimer, D-D) $358.75 mg \cdot L^{-1}$ FEU; 肌酐 (creatinine, Cr) $165 \mu mol \cdot L^{-1}$; 腹主动脉 CTA 示肾动脉血栓形成, 急性肾梗死。次日患者体温 $37.5 \sim 38.2^\circ C$, 复查血常规: WBC $17.93 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT% 87.8%, PLT $21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 肾功 Cr $570 \mu mol \cdot L^{-1}$; 凝血指标: 凝血酶原时间 (PT) 14.8 s, 国际标准化比值 (INR) 1.28, Fbg $5.00 g \cdot L^{-1}$, APTT 69.7 s, D-D $66.74 mg \cdot L^{-1}$ FEU。7月4日再次复查 PLT 低至 $17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Cr 升至 $631 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。立即停用肝素及尿激酶, 换用阿加曲班静脉泵入 (泵速 $0.8 mg \cdot h^{-1}$) 抗凝治疗, 监测 APTT 控制在 50~60 s, 密切监测患者出凝血情况, 同时给予血液透析治疗。7月5日复查 PLT 回升至 $51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 但次日患者透析后复查 PLT 又降至 $21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 怀疑血小板再次下降与透析时使用肝素封管有关。换用阿加曲班稀释液封管后次日复查 PLT 回升至 $60 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 此后复查逐渐回升至正常, 未再出现血小板减少。至7月26日 Cr 已降至 $294 \mu mol \cdot L^{-1}$, 病情基本稳定, 准予出院, 院外继续透析治疗, 抗凝药物改为口服华法林 3 mg qd, 门诊随诊定期监测 PT/INR, 根据结果调整华法林剂量。

2 药学监护及讨论

2.1 药师对血小板快速减少病因诊断的建议

患者接受动脉置管溶栓术后 4 h 内发生了急性肾动脉血栓, 首先考虑是溶栓并发症所致, 即溶栓过程中小血栓脱落堵塞肾动脉, 造成了急性肾梗死, 这可以解释急性肾衰的发生。而患者术后 2 d 血小板进行性下降, 最低降至 $17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 医生考虑血小板急剧减少可能与患者术中血管内皮破损、血

小板聚集消耗有关, 但药师认为不排除肝素导致血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 的可能, 建议先换用非肝素类抗凝药物阿加曲班, 并积极查找血小板降低的原因。

HIT 是使用普通肝素或低分子肝素后诱发的, 由免疫介导的血小板计数减少、血栓形成前期状态。其特点是首次用药后 5~14 d 出现中等程度的血小板减少、抗血小板因子 4/肝素 (platelet factor 4/heparin, PF4/H) 抗体 (HIT 抗体) 以及动静脉血栓形成风险增高^[1], 发生率约为 1%~10%^[2]。HIT 可分为速发、迟发及自发 3 类, 速发 HIT 一般是在 90 d 内 (特别是 30 d 内) 曾有肝素接触史的患者, 体内持续存在抗 PF4/H 抗体, 再次接触肝素迅速诱发的 HIT, 发生时间多为再次接触后 24 h 内^[3]; 迟发 HIT 表现为 HIT 发生在肝素停用之后 (平均 9.2 d)^[4]; 更为罕见但也相对更加可怕的是自发 HIT, 无肝素暴露史, 有病例报道在无肝素暴露的患者体内检测出抗 PF4/H 抗体, 致使此类患者在接触肝素后迅速发生血小板减少, 研究表明抗体可能来源于细菌感染^[5]。HIT 与血小板产生和消耗导致的血小板减少的主要区别在于: HIT 并不导致出血, 而是形成血栓前状态, 这对 HIT 的早期识别相当重要^[6]。

目前国际上对 HIT 的诊断主要依靠检测抗 PF4/H 抗体, 同时进行 4T's 评分 (见表 1)^[7], 若评分较低且抗体检测呈阴性, 可排除 HIT; 若评分较高且抗体检测呈阳性, 提示 HIT 高度可能^[8]。本例患者否认肝素使用史, 此次接触肝素后迅速出现血小板降低, 无明显出血症状体征, 而是出现急性血栓, 怀疑系自发 HIT。但因条件所限无法检测抗 PF4/H 抗体, 因此药师结合其临床症状、体征和实验室检查结果进行 4T's 评分, 该患者结果为 4 分, 即中度可能为 HIT。

表 1 HIT 临床可能性评分系统 (4T's 评分)

4T's	2 分	1 分	0 分
血小板减少	血小板计数下降 > 50%, 血小板最低值 $\geq 20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 前 3 d 无手术史	血小板计数下降 > 50%, 但前 3 d 有手术史; 或血小板计数下降 30%~50%, 或血小板最低值 $(10 \sim 19) \times 10^9 \cdot L^{-1}$	血小板计数下降 < 30%, 或血小板最低值 $\leq 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$
血小板计数下降时间	使用肝素后 5~10 d, 或 $\leq 1 d$ (此前 5~30 d 使用过肝素)	与 5~10 d 相符, 但不确定 (如漏查血小板计数); 或 $\leq 1 d$ (此前 30~100 d 使用过肝素); 或 > 10 d	使用肝素后 4 d 内, 此前 100 d 内未用过肝素
血栓或其他并发症	确诊新血栓形成; 肝素注射部位皮肤坏死; 静注肝素后过敏反应; 肾上腺出血	复发性血栓形成; 疑诊血栓形成; 非坏死性 (红斑样) 皮肤损害;	疑诊血栓形成
其他血小板减少的原因	无	可能有	有

2.2 药师对肾衰状态下的用药方案建议

综合分析该患者急性血小板减少的原因，医生认为确实不排除 HIT 可能性，故决定按照 HIT 的治疗原则行诊断性治疗。药师查阅相关文献，根据美国胸科医师协会（American College of Chest Physicians, ACCP）指南^[7]推荐，可疑 HIT 的治疗原则包括：①停用所有肝素类药物，包括冲洗、肝素涂层导管等，且避免使用低分子肝素（1B）；②换用其他抗凝药物，因为仅停用肝素类药物不能终止 HIT 的进展，且其抗凝作用的消失可增加血栓风险；③应避免预防性输注血小板（2C），因 HIT 导致出血的风险很低，且输注血小板会增加血栓风险。HIT 抗凝治疗药物及推荐级别见表 2。

表 2 HIT 常用治疗药物

药品名称	清除途径	半衰期	监测	备注
阿加曲班	肝-胆	40~50 min	APTT: 1.5~3.0 倍基线值	FDA 批准用于治疗 HIT 及 PCI 术中应用
来匹芦定	肾	80 min	APTT: 1.5~2.5 倍基线值	FDA 批准用于治疗 HIT
比伐芦定	酶、肾	25 min	APTT: 1.5~2.5 倍基线值	FDA 批准用于治疗 HIT 及心脏手术中应用
达那肝素	肾	24 h	抗 Xa 活性: 0.5~0.8 U·mL ⁻¹	FDA 批准用于治疗 HIT
磺达肝癸	肾	17~20 h	抗 Xa 活性	未批准用于 HIT 治疗

考虑患者肾功不全，药师建议停止溶栓，并将肝素换为不经肾脏清除的阿加曲班静脉泵入（泵速 0.8 mg·h⁻¹）抗凝治疗，监测 APTT 控制在 50~60 s，密切监测患者出凝血情况，同时给予血液透析治疗。医生按该方案给药后第 2 日 PLT 即有回升，但此后患者透析后复查 PLT 又有下降，药师怀疑血小板再次下降与透析时使用肝素封管有关，建议换用阿加曲班稀释液封管。换封管液后次日复查 PLT 又开始回升，并逐渐恢复至正常，未再出现血小板减少，见图 1。这一“再激发”结果也使该患者 HIT 的可能性进一步增加。

3 小结

肝素是目前临床上应用最广泛的经典抗凝药物之一，疗效确切、价廉易得，但它同时也是一柄双刃剑。HIT 是肝素治疗的并发症之一，病死率较高，进展较为迅速，且 HIT 相关抗体检测并不普及，诊断缺乏金标准，给临床早期鉴别和治疗带来了一定

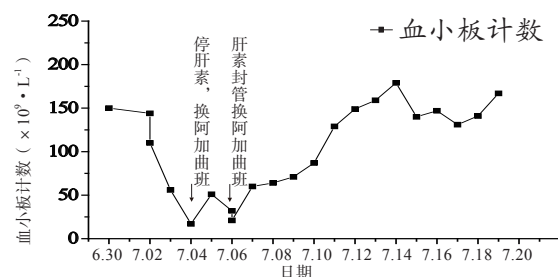


图 1 住院期间患者血小板变化情况

困难。对于使用肝素出现血小板减少的患者，我们一方面要结合肝素疗程、剂量、使用史、症状体征等^[8-9]协助临床医师尽快明确 HIT 诊断，另一方面要根据患者具体情况考虑合适的替代治疗。因本例患者并发急性肾衰，制定药物治疗方案时要考虑药物的药代动力学性质等，并根据肾功能水平调整药物剂量，药师在这些方面都可发挥专业优势，帮助患者达到最佳的药物治疗结果。

【参考文献】

- [1] Obeng E A, Harney K M, Thomas M, et al. Pediatric heparin-induced thrombocytopenia: prevalence, thrombotic risk, and application of the 4T's scoring system[J]. Journal of Pediatrics, 2015, 166(1):144-150.
- [2] MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol.172[CD]. 2017 Truven Health Analytics Inc.
- [3] Warkentin T E, Sheppard J A. Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin[J]. Blood, 2014, 123(16): 2485-2493.
- [4] Warkentin T E, Kelton J G. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis[J]. Ann Intern Med, 2001, 135(7): 502-506.
- [5] Krauel K, Pötschke C, Weber C, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood, 2014, 123(23):3651-3654.
- [6] Greinacher A, Warkentin T E, Chong B H. Heparin-induced thrombocytopenia. In: Michelson AD(ed) Platelets[M]. 3rd ed. Oxford, United Kingdom: Elsevier's Science and Technology, 2012:851-882.
- [7] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl):S495-S530.
- [8] Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3):252-261.
- [9] Greinacher A, Warkentin T E. Recognition, treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update[J]. Thromb Res, 2006, 118(2):165-176.