

临床药师参与心源性卒中患者静脉溶栓后出血转化药物治疗5例

蒋陈晓¹, 刘芸², 杨婷¹, 郝有丽¹, 徐航¹, 王军², 葛卫红^{1*}

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 2. 急诊医学科, 南京 210008

【摘要】房颤会增加心源性卒中患者静脉溶栓后出血转化的发生率, 此类患者的抗凝治疗需要权衡患者的血栓和出血发生风险。临床药师参与5例心源性卒中患者静脉溶栓出血后的抗凝治疗管理, 通过观察患者临床表现、药物疗效与安全性, 分析抗凝治疗的时机、抗凝药物利伐沙班的剂量与抗凝期间出血的原因, 为静脉溶栓出血转化后的心源性卒中患者制定出安全、有效、个体化的抗凝治疗策略。

【关键词】临床药师; 心源性卒中; 静脉溶栓; 出血转化; 药学服务

【中图分类号】R969.3

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)09-0078-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.016

Five cases of clinical pharmacist participated in the treatment of anticoagulant for cardiogenics stroke patients after intravenous thrombolytic hemorrhage transformation

JIANG Chen-xiao¹, LIU Yun², YANG Ting¹, XI You-li¹, XU Hang¹, WANG Jun², GE Wei-Hong^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Emergency, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China

非瓣膜性房颤使缺血性脑卒中的发生风险增加5倍^[1], 是脑卒中患者致死率和致残率增加的主要原因。根据《2019年AHA/ACC/HRS房颤患者的管理指南》, 非瓣膜性房颤患者可使用CHA2DS2-VASc评分评估脑卒中发生风险, 对CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2 分的男性患者或 ≥ 3 分的女性患者推荐使用抗凝药物治疗以减少血栓性事件风险。在心源性卒中患者中, 使用阿替普酶(alteplase)进行静脉溶栓治疗能够显著改善其神经功能情况, 但可能会导致脑出血等并发症发生^[2]。其中, 房颤是溶栓后出血转化的独立危险因素之一^[3]。因此, 心源性卒中患者静脉溶栓后是否需要以及何时开启抗凝治疗, 抗凝药物治疗的有效性和安全性, 均值得进一步评估。本文就南京大学医学院附属鼓楼医院(以下简称我院)临床药师参与的5例接受重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓后发生出

血转化的急性心源性卒中患者的资料进行分析, 使用CHA2DS2-VASc评分和Has-bled评分分别评估血栓栓塞风险和出血风险, 从开启抗凝治疗时机、抗凝药物利伐沙班剂量与有效性、抗凝期间再次出血的原因分析和处理等多个方面进行探讨, 以为临床药师参与临床抗凝治疗策略制定的方式方法提供参考, 促进患者合理、有效、安全使用抗凝药物。

1 病例介绍

回顾性选取我院2017年9月至2018年12月使用rt-PA静脉溶栓后36 h内发生出血转化的5例心源性卒中患者, 分别编号为1~5号。5例患者平均年龄(81 ± 4)岁, 使用rt-PA阿替普酶, 平均剂量(54.9 ± 14.4)mg, 入院时血压138~182/68~88 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 平均血糖(7.1 ± 1.0)mmol/L。详见表1。

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目一般性课题(项目编号:YKK18074);南京市药学会-常州四药医院药学科研基金(项目编号:2019YX017)

***通信作者:**葛卫红, E-mail:6221230@sina.com

所有患者常规于溶栓前后 24 h 内检查血常规、凝血功能和头颅 CT, 如溶栓期间有头痛、恶心、呕吐或意外出血情况发生时, 立即停用阿替普酶并复查头颅 CT。根据 CT 影像学上出血表现和欧洲协作性急性卒中研究 (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS) 出血转化分级标准, 将溶栓后出血转化分为出血性梗死 (hemorrhagic infarction, HI) I 级和 II 级 (HI I, HI II)、实质性血肿 (parenchymal hematoma, PH) I 级和 II 级 (PH I, PH II)^[4]。根据美国国立卒中与神经疾病研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 标准进行分类, 2 例为无症状性颅内出血 (asymptomatic intracranial hemorrhage, aICH) 患者, 均表现为 HI I 型; 3 例为症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) 患者, 分别表现为 HI II 型、PH I 型、PH II 型。

详见表 1。

2 治疗经过

所有患者溶栓后出血转化期间暂停使用任何溶栓或抗栓药物, 密切关注患者病情变化, 定期复查血常规、凝血功能、尿常规和头颅 CT, 待出血基本吸收后根据患者情况加用抗凝药物。所有患者出血转化 3 个月后进行电话随访, 了解预后情况。

1 号患者为 PH II 型 sICH, 因脑出血面积较大, 影响了大脑中线结构, 遂实行去骨瓣减压术和颅内血肿清除术减轻颅内压, 同时输注 15 U 去病毒冷沉淀凝血因子和 1 个治疗量血小板纠正凝血障碍; 患者术后合并肺部感染, 给予头孢唑肟 2 g (iv, bid) 抗感染。另外 4 例患者未予手术干预或血液制品。其中 2 号患者合并肺部感染, 使用阿莫西林钠克拉维酸钾 2.4 g

表 1 患者基本情况

项目	患者序号				
	1	2	3	4	5
性别	男	女	女	女	女
年龄 (岁)	76	86	76	82	84
体重 (kg)	85	50	50	50	50
阿替普酶剂量 (mg)	76.5	45	45	45	45
入院时 eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	67.8	53.4	35.2	48.9	67.9
入院时血压 (mm Hg)	175/76	138/78	182/76	155/68	156/88
入院时血糖 (mmol/L)	7.5	8.5	6.7	5.9	6.7
入院时 NIHSS 评分 (分)	13	9	11	20	2
既往史	房颤	房颤	高血压、糖尿病、房颤、肾功能不全	高血压、陈旧性脑梗死、冠心病、房颤	房颤、高血压、心脏起搏器术后
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 (分)	4	5	7	6	6
Has-bled 评分 (分)	3	3	5	4	4
溶栓前是否服用抗栓药物	阿司匹林 100 mg qd	无	无	氯吡格雷 75 mg qd	氯吡格雷 50 mg qd
ECASS 出血转化分级	PH II	HI I	HI II	PH I	HI I
NINDS 分类	sICH	aICH	sICH	sICH	aICH
是否合并感染	是	是	无	是	无
开启抗凝治疗距出血转化时间 (d)	-	14	13	14	12
是否有尿管	有	有	有	有	无

注: NIHSS 表示美国国立卫生研究院卒中量表; eGFR 表示肾小球滤过率; ECASS 表示欧洲协作性急性卒中研究; PH 表示实质性血肿; HI 表示出血性梗死; NINDS 表示美国国立卒中与神经疾病研究所; sICH 表示症状性颅内出血; aICH 表示无症状性颅内出血; - 表无数据

(iv, bid)。4号患者合并肺部感染和尿路感染,使用头孢米诺 2 g(iv, q12 h)、比阿培南 0.3 g(iv, q6 h)抗感染治疗。

所有患者急性期的其他治疗药物主要包括:阿托伐他汀钙 20 mg(po, qd)稳定斑块,奥美拉唑钠 40 mg(iv, qd)预防应激性溃疡,依达拉奉 30 mg(iv, bid)清除自由基,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠 40 mg(iv, qd)等。

3 治疗结果

5例心源性卒中患者经过治疗后病情逐渐平稳。1号sICH患者住院期间脑出血未见明显吸收,一直处于深昏迷状态,血压维持在95~167/55~116 mm Hg,住院期间未再使用任何抗栓药物。另外4例患者于溶栓出血转化后12~14 d复查头颅CT,显示出血基本吸收,其后开始考虑抗凝治疗。

2号患者于出血转化后第14天开始使用利伐沙班 10 mg(po, qd),血压维持在98~146/55~78 mm Hg。住院期间因头痛,服用塞来昔布 200 mg(po, qd),服用3 d后发生血尿,查尿潜血阳性3+、尿红细胞11 349个/ μ L,血红蛋白76 g/L,较前有所下降。在临床药师建议下暂停利伐沙班和塞来昔布,观察出血变化。第2天血尿停止后,患者继续使用利伐沙班进行抗凝治疗,此后未再发生出血事件。

3号患者血压维持在100~158/54~91 mm Hg,于出血转化后第13天开始使用利伐沙班 10 mg(po, qd)后出现血尿,查尿潜血阳性3+、尿红细胞65个/ μ L,在临床药师建议下停用利伐沙班。最后根据患者及家属意愿,改用阿司匹林 100 mg(po, qd)进行抗血小板治疗。

4号患者血压维持在92~172/42~111 mm Hg,于出血转化后第14天开始使用依诺肝素钠 0.4 mL(qd),出血转化后第34天发生牙龈出血,查血红蛋白88 g/L较前下降,凝血功能示凝血酶原时间11.6 s、部分活化凝血酶原时间29.6 s,尿潜血呈弱阳性、尿红细胞74个/ μ L,给予患者局部压迫治疗后出血停止。溶栓出血转化后第48天改用利伐沙班 10 mg(po, qd),未有出血发生。

5号患者血压维持在124~156/73~88 mm Hg,于出血转化后第12天开始使用利伐沙班 5 mg(po, qd),期间未有出血不良事件发生。

3个月后电话随访所有患者,未再有出血或栓塞并发症发生。

4 讨论

4.1 抗凝治疗的时机

本文中5例患者静脉溶栓后发生了不同程度和类型的出血转化,是否以及何时开启抗凝治疗是临床需要解决的重要问题。多数专家认为,尽管房颤患者脑出血后重启抗凝治疗仍有颅内出血复发的风险,但在评估获益和风险后仍可以恢复抗凝治疗;而对于溶栓后出血转化患者启动抗凝治疗的最佳时间,相关指南持有不同的意见^[5-6]。《2014版美国缺血性卒中二级预防指南》^[7]建议,脑卒中出血转化患者应推迟到发病14 d以后再行抗凝治疗,《2019版美国急性缺血性卒中的早期管理指南》^[8]将其修订为发生出血转化的缺血性脑卒中患者可以根据具体的临床情况和潜在的适应证开启抗血小板或抗凝治疗。国内缺血性脑卒中指南和共识均建议具有血栓高危风险患者可考虑于sICH病情稳定后10 d至数周后抗凝治疗;对aICH患者无特殊治疗建议^[9-10]。有研究认为脑出血后恢复抗凝治疗之前应该评估患者的动静脉血栓风险和再发ICH的风险,从而为患者提供更加个体化的抗凝治疗策略^[11]。

本研究中5例心源性卒中患者CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 4 分,均具有较高的血栓形成风险,具有使用抗凝药物的指征;根据Has-bled评分,有4例患者有中危出血风险,1例患者有高危出血风险。考虑到1号患者为大面积脑出血,因此未给予任何抗栓药物。其余4例患者在评估脑CT出血基本吸收、病情稳定的情况下才考虑开始抗凝治疗,抗凝治疗开启时间为出血转化后12~14 d,期间所有患者均未发生任何血栓性事件。

4.2 利伐沙班剂量与有效性

尽管现阶段低剂量的利伐沙班(10 mg/d)已在亚洲国家广泛应用,但说明书中未有10 mg/d以下的剂

量推荐,因此低于标准/较低剂量(20/15 mg/d)的利伐沙班在房颤患者中有效性尚不明确。

日本的SRRT研究调查了不同剂量利伐沙班用于老年房颤患者卒中预防的情况,结果表明,高龄组(≥ 80 岁)和对照组(<80 岁)患者中脑梗死和脑出血的发生率没有显著差异性,证实在老年房颤患者中使用低于标准/较低剂量的利伐沙班是安全有效的^[12]。一项来自台湾的回顾性队列研究中,2373例患者接受低剂量(10 mg/d)的利伐沙班,4185例患者接受标准/较低剂量(20/15 mg/d)的利伐沙班。结果显示,在亚洲房颤人群中,2组患者系统性栓塞事件(包括卒中)和出血发生率均相似,但低剂量组的心梗发生率增加了2.26倍^[13]。极低剂量利伐沙班(5 mg/d)的有效性较少被研究报道,因此房颤患者使用极低剂量的利伐沙班是否获益需要更多大型研究支持。

本研究中患者年龄均大于76岁,eGFR范围35.2~67.9 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73m⁻²,属于中度肾功能不全。考虑到患者刚经历溶栓后出血转化,高龄和肾功能不全可能增加出血风险,因此药师建议患者使用低剂量利伐沙班。最终有2例患者接受10 mg/d利伐沙班,1例患者接受5 mg/d作为长期的抗凝方案。3个月后随访结果显示,这3例患者均未有血栓或出血事件发生。

4.3 患者出血原因分析和处理

抗凝药物的出血风险与使用剂量相关,本研究患者使用低剂量/极低剂量的利伐沙班(10 mg/5 mg, qd)或低分子肝素(0.4 mL, qd),所引起的出血风险较低。此外,肾功能不全也会导致利伐沙班或低分子肝素暴露量增加,出血风险增加,因此在肾功能不全的患者中需要根据肌酐清除率调整抗凝药物的剂量。药物相互作用也是出血发生的因素之一:抗真菌药(如酮康唑、伏立康唑)、HIV蛋白酶抑制剂(如利托那韦)、抗心律失常药物(如决奈达隆)、强效CYP3A4诱导剂(如苯妥英钠、卡马西平)、抗凝药物等均会增加利伐沙班的暴露,导致出血发生率升高^[14]。同时使用非甾体类药物(包括萘普生、阿司匹林和氯吡格雷等)和利伐沙班,虽然不会影响FXa活性、凝血酶原时间和血小板数目,但会延长出血时间^[15]。本研究中2号

患者服用利伐沙班和塞来昔布期间发生了血尿,停用塞来昔布后血尿随之停止,可能原因是非甾体类药物增强了抗凝药物的出血风险^[16]。另外,发生血尿的2号和3号患者均有尿管在位,有研究报道称行膀胱插管操作会增加脑卒中患者泌尿道出血的发生风险^[17]。

根据2017年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)《口服抗凝药物患者出血的管理路径》^[18],2、3和4号患者未在关键位置出血且出血量少,血流动力学稳定,血红蛋白下降不明显、也不需要输注红细胞,因此考虑为非大出血事件。临床药师建议停用相关抗凝药物后观察出血情况,待纠正出血相关原因后再恢复抗凝治疗,在此期间未使用逆转剂;对于无法耐受口服抗凝药物的患者,临床药师建议调整为抗血小板药物。

5 小结

心源性卒中患者接受静脉溶栓治疗后出血转化的发生率会显著增加,在此类患者中是否开启抗凝治疗需要权衡患者的血栓和出血发生风险。临床药师需要根据溶栓后出血转化的类型,评估患者的年龄、基础疾病、肝肾功能等,结合循证学资料为临床医师提供个体化的抗凝治疗方案。对使用抗凝药物期间发生的出血事件,临床药师需要评估药物剂量和肾功能状态,参考联合用药和抗凝相关指标,分析出血可能发生的影响因素,及时为临床医师提供合理的解决方案。通过本次药学实践,临床药师亲身参与临床团队的治疗工作,为临床用药提供全面和专业的分析,保障患者用药的安全性和有效性。

【参考文献】

- [1] Goldstein L B, Bushnell C D, Adams R J, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(2): 517-584.
- [2] 蒋陈晓, 全瀚文, 王军, 等. 急性缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓后症状性脑出血的临床分析[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(6): 641-646.
- [3] Yue R, Li D, Yu J, et al. Atrial fibrillation is associated with poor outcomes in thrombolized patients with acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine, 2016, 95(10): e3054-e3062.

- [4] Yaghi S, Willey J Z, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): e343-e361.
- [5] Murthy S B, Gupta A, Merkler A E, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1594-1600.
- [6] Korompoki E, Filippidis F T, Nielsen P B, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation[J]. *Neurology*, 2017, 89(7): 687-696.
- [7] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [8] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3331-3332.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(4): 252-265.
- [11] Silval R F, Frontera J A. Resumption of anticoagulation after intracranial hemorrhage [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(11): 39-59.
- [12] Bando S, Nishikado A, Hiura N, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in extreme elderly patients with atrial fibrillation: analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT)[J]. *J Cardiol*, 2018, 71(2): 197-201.
- [13] Lin Y C, Chien S C, Hsieh Y C, et al. Effectiveness and safety of standard-and low-dose rivaroxaban in Asians with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(5): 477-485.
- [14] Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3): 455-466.
- [15] Kvasnicka T, Malikoval, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban-metabolism, pharmacologic properties and drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 636-642.
- [16] Chung L, Chakravarty E F, Kearns P, et al. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 30(5): 471-477.
- [17] Siebler M, Hennerici M G, Schneider D, et al. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: the SaTIS trial [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2388-2392.
- [18] Tomaselli G F, Mahaffey K W, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: a Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 3042-3067.

收稿日期: 2019-07-08

本文编辑: 周园