

达比加群酯过量致抗凝剂相关性肾病一例

马子祎¹, 杨莉², 马力^{1,3*}

1. 北京市顺义区城区社区卫生服务中心, 北京 101300; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 3. 全科医疗科, 北京 100070

【摘要】 本文报告1例达比加群酯过量致抗凝剂相关性肾病病例, 患者既往非瓣膜性房颤病史6年, 口服华法林钠片5年, 1年前改为服用达比加群酯胶囊, 伴糖尿病1年、脑梗死1年。此次该患者因鼻衄、血尿、消化道出血入院, 住院后检查发现肾功能衰竭、代谢性酸中毒、肾性贫血, 临床诊断抗凝剂相关性肾病, 予相应治疗后病情好转。该患者非瓣膜性房颤合并慢性肾病5D期, 同时具有血栓栓塞高危和出血高危的风险, 临床药师建议可继续应用华法林抗凝治疗, 但尽量应用低强度抗凝, 且针对基础肾功能较差的患者应用抗凝药物治疗时应注意监测凝血指标及肾功能变化。

【关键词】 抗凝剂相关性肾病; 慢性肾病; 达比加群酯; 出血

【中图分类号】 R692; R973.2

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)09-0083-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.017

Anticoagulation-related nephropathy caused by excessive Dabigatran: a case report

MA Zi-yi¹, YANG Li², MA Li^{1,3*}

1. Urban Community Health Service Center, Shunyi District, Beijing 101300, China; 2. Department of Pharmacy, 3. Department of General Practice, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

抗凝剂相关性肾病(anticoagulation-related nephropathy, ARN)是由抗凝药物引发的肾脏并发症, 可加速慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的进展并增加患者全因死亡率^[1]。研究证实, CKD是ARN最主要的危险因素, 年龄、糖尿病、高血压、心力衰竭均可增加ARN风险^[1]。作为一种临床常用的新型口服抗凝药, 达比加群酯在治疗过程中具有治疗指数窄的特性^[2], 目前已有应用达比加群酯出现ARN的相关报道^[3]。服用抗凝药的患者一旦出现ARN, 将显著增加患者的出血风险。本文报道1例非瓣膜性房颤、陈旧脑梗死长期服用达比加群酯患者因鼻衄、血尿、消化道出血入院, 临床诊断为ARN后的救治过程及急性期之后长期用药方案的调整与监测, 以期安全应用抗凝药物提供参考。

1 病例介绍

患者, 女, 66岁。主因血尿2月, 鼻衄1月, 乏力、恶心、呕吐2周于2020年3月17日于首都医科大学附属北京天坛医院就诊并收入院。患者2个月前无明显诱因出现全程鲜红色血尿, 未就诊。1个月前起间断出现鼻衄, 未就诊。2周前起出现乏力、恶心、纳差、间断呕吐, 呕吐物多为胃内容物, 偶有咖啡渣样物, 否认黑便、血便、腹痛等症状。上述症状进行性加重, 1d前至急诊, 查肌酐898.6 μmol/L, 估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)3.84 mL/min, 尿素氮43.5 mmol/L, 钾5.4 mmol/L, 二氧化碳结合力12.2 mmol/L, 血红蛋白99 g/L。考虑肾功能衰竭收入院。患者自患病以来, 食欲差、睡

*通信作者: 马力, E-mail: mali_ttyy@126.com

眠不良,尿量每日为500~1000 mL,便秘,体质量变化不详。

该患者既往非瓣膜性心房颤动病史6年,口服华法林钠片5年,1年前改为达比加群酯胶囊110 mg,每日2次;富马酸比索洛尔片5 mg,每日1次。糖尿病史1年,目前服用格列齐特缓释片30 mg,每日1次,空腹血糖控制在5~6 mmol/L,餐后血糖控制在8~10 mmol/L。脑梗死病史1年,未遗留后遗症,未坚持用药。1年前因脑梗死住院期间曾出现肾功能波动,肌酐从56 $\mu\text{mol/L}$ 最高升至92.4 $\mu\text{mol/L}$, eGFR从101 mL/min 降至60 mL/min,出院时肌酐76 $\mu\text{mol/L}$, eGFR 77 mL/min,病程中无明显少尿、无尿、水肿表现,出院后未规律复查肾功能。

否认高血压史、冠心病史,否认精神病史,否认肝炎史、疟疾史、结核史,否认输血史,否认过敏史,否认吸烟史、饮酒史。

入院查体:体温36.3 $^{\circ}\text{C}$,脉搏72次,呼吸18次,血压135/78 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),身高155 cm,体质量57.9 kg,体质指数(body mass index, BMI)24.1 kg/m^2 。神清、反应迟钝、听力减退、贫血面容,皮肤黏膜未见明显瘀点瘀斑。两肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心率66次,心律绝对不齐,第一心音强弱不等,二尖瓣收缩期3~4/6级吹风样杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及。双下肢无明显浮肿。

住院期间辅助检查:白细胞 $8.9 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞相对值84.3%,血红蛋白86 g/L,血小板 $237 \times 10^9/\text{L}$;凝血相:纤维蛋白降解产物1.81 $\mu\text{g/mL}$, D-二聚体定量0.56 g/mL,凝血酶原时间61.3 s,国际标准化比值(international normalized ratio, INR)5.29,纤维蛋白原测不出,凝血酶时间测不出,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)113.1 s。生化:钾5.00 mmol/L,钙2.09 mmol/L,磷2.67 mmol/L,尿素氮52.9 mmol/L,肌酐1048.1 $\mu\text{mol/L}$, eGFR 3.19 mL/min,总二氧化碳结合力21.3 mmol/L,白蛋白39.5 g/L。呕吐物潜血阳性。B型钠尿肽573.9 ng/L;尿红细胞相差镜检查:新鲜红细胞40~50/HPF。甲状旁腺激素546 ng/L。24 h尿蛋白定量330 mg。血沉、补体、自身抗体谱、抗中性粒细胞胞

浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)结果未见异常。2020年4月1日腹部超声:双肾弥漫性病变(右肾大小10.6 cm \times 4.3 cm,实质厚1.6 cm,左肾大小10.5 cm \times 4.6 cm,实质厚1.3 cm,双肾实质回声弥漫性增强,血供稀少,皮髓质界限欠清,双肾盂无明显扩张),左肾囊肿。肾动脉及肾静脉超声未见异常。

2 治疗经过

入院完善相关检查,患者2月前已有肉眼血尿,存在贫血、低钙高磷、甲状旁腺素增高等,腹部超声提示双肾血供减少,不排除慢性肾脏病基础。由于该患者肾功能衰竭、代谢性酸中毒、肾性贫血,合并鼻衄、血尿、消化道出血,凝血功能明显异常,考虑与肾功能衰竭致达比加群酯蓄积有关,停用达比加群酯胶囊。入院当日(2020年3月17日)静脉滴注依达赛珠单抗20 min后复查凝血功能:纤维蛋白降解产物1.83 $\mu\text{g/mL}$, D-二聚体定量0.94 $\mu\text{g/mL}$,凝血酶原时间13.7 s, INR 1.24,纤维蛋白原4.09 g/L,凝血酶时间16.8 s, APTT 25.2 s。入院第2天(2020年3月18日)该患者未再呕吐咖啡样物,无鼻出血,复查凝血酶原时间14.5 s, INR 1.31,纤维蛋白原3.47,凝血酶时间15.5 s, APTT 39.4 s。继续予重组人促红细胞生成素、碳酸氢钠、比索洛尔、地高辛、阿托伐他汀等治疗。入院第3天(2020年3月19日)复查凝血功能凝血酶原时间22.6 s, INR 2.01,纤维蛋白原0.72 g/L, APTT 77.6 s,对症补充纤维蛋白原,股静脉穿刺置管后行血液透析。入院第9天(2020年3月25日)患者症状好转,无呕吐及呕血,无鼻出血及血尿,复查凝血酶原时间14 s, INR 1.26,凝血酶时间173 s。入院第17天(2020年4月3日)复查凝血功能正常出院。出院后患者坚持规律血液透析治疗,出院1周复查加用华法林抗凝治疗,未再有出血并发症。目前通过右颈内静脉中心静脉置管行规律血液透析治疗,已完善自体动静脉内瘘手术。近期复查凝血酶原时间28.8 s, INR 2.54, APTT 34.6 s,纤维蛋白原3.57 g/L,凝血酶时间17.8 s。目前用药:富马酸比索洛尔片7.5 mg qd,格列齐特缓释片30 mg qd,阿托伐他汀钙片20 mg qd,华法林钠片3 mg qd。

3 讨论

3.1 患者出现肾功能不全的原因

导致肾功能不全的病因包括肾小球疾病、肾间质小管疾病和肾血管疾病,该患者住院期间反复追问病史,否认特殊用药史,肾动脉及肾静脉超声未见异常,不支持肾间质小管疾病和肾血管疾病。既往无高血压病史,糖尿病病史仅1年,且眼底检查无糖尿病性视网膜病变提示,不支持代谢性疾病导致。无多系统受累表现,血尿表现为新鲜红细胞,血沉、补体、自身抗体谱、ANCA结果未见异常,不支持自身免疫性疾病。患者既往1年前因脑梗死住院期间曾出现过肾功能波动,肌酐最高升至 $92.4\text{ }\mu\text{mol/L}$,eGFR 60 mL/min ,出院时肌酐 $76\text{ }\mu\text{mol/L}$,eGFR 77 mL/min 。此次住院后该患者肾功能指标明显异常,合并低钙、高磷、继发性甲状旁腺功能亢进,腹部超声提示双肾实质回声增强,血供稀少,治疗过程中无肾功能改善、尿量增加趋势,上述临床特点均支持慢性肾脏病合并急性肾损伤的可能性。患者有少量蛋白尿、尿中红细胞 $40\sim 50/\text{HPF}$ 、血白蛋白 39 g/L ,不能完全除外原发性肾小球肾炎导致肾功能不全。合并抗凝剂过量,不能完全除外ARN,明确诊断需行肾穿刺活检组织检查(活检)。

ARN是一种急性肾损伤,因抗凝剂过度抗凝引起^[4],通常伴有凝血功能异常的表现,目前已有应用达比加群酯出现ARN的相关报道^[3]。肾小球出血导致肾小管内形成阻塞性红细胞管型;抗凝剂也可能对肾小管有直接毒性,导致肾小管普遍损伤^[5]。基础肾功能不全者、糖尿病、心力衰竭、高血压、肾小球肾炎等均是ARN的危险因素;其常见的治疗药物如血管紧张素转化酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、利尿剂等也可引起急性肾损伤,促进ARN^[6]。此外,由于红细胞管型中高浓度的血红蛋白导致近曲小管摄取血红蛋白增多,游离态的血红素分子可诱导小管坏死,血尿本身亦可引起肾功能下降^[7]。鉴于凝血功能异常状态下肾穿刺活检的出血风险增加,目前临床诊断ARN的依据主要包括:①临床表现为明显血尿合并急性肾损伤或者CKD快速进展;②服用抗凝剂和抗凝剂作用

过量;③除外其他原因的急性肾损伤或血尿^[8]。此患者抗凝剂过量合并多发出血,肾穿刺活检出血风险过大而难以实施,临床考虑此次出现肾功能不全的原因为ARN可能性大。

3.2 服用抗凝药的监测方式

无论是应用华法林还是新型口服抗凝药,应用抗凝治疗的前3个月应每3~4周监测1次凝血指标(应用华法林治疗监测INR,应用达比加群酯治疗可监测APTT^[9]和肾功能。对CKD患者(eGFR $<60\text{ mL/min}$),口服抗凝剂治疗期间应每3~6个月监测1次肾功能。对于INR超出治疗范围的患者需尽快评估肾功能,并密切监测肾功能变化。

本例患者非瓣膜性房颤多年,坚持应用抗凝治疗。作为抗凝药物,达比加群酯在治疗过程中具有治疗指数窄的特性^[2]。80%以药物原型经肾脏排泄,血药浓度主要受肌酐清除率、年龄、体质量及性别影响^[10]。本例患者1年前曾出现肾功能轻度下降,根据说明书,对于轻度肾功能受损的患者,达比加群酯胶囊不需要进行剂量调整,但当存在肾功能可能出现下降或恶化的临床状况时(如血容量不足、脱水,以及有一些特定的合并用药),应及时对肾功能进行评估。

3.3 非瓣膜性房颤合并CKD 5D期患者选择抗凝治疗的注意事项

该患者房颤抗栓评分系统CHA₂DS₂-VASc评分6分(心功能不全、年龄、糖尿病、陈旧性脑梗死病史、女性),出血风险评估HAS-BLED评分4分(年龄、肾功能异常、凝血象波动、糖尿病),加之CKD 5D期患者具有较高的出血风险,需谨慎选择抗凝治疗方案,且可选择的抗凝药物有限,应避免服用新型口服抗凝药物。阿哌沙班由于其特殊的药物代谢动力学,可能是终末期肾病中较安全的新口服抗凝药^[11],并得到相关指南推荐^[12]。研究证实,华法林将INR控制在1.5~2.5区间能降低CKD 5期患者卒中风险,而且不增加其脑或消化道出血风险^[13]。在应用华法林的过程中仍需加强监测,可采用低剂量抗凝剂,并注意及时根据INR调整药物用量。

3.4 药物调整建议

该患者非瓣膜性房颤合并CKD 5D期,同时具有血栓栓塞高危和出血高危的风险,临床药师建议可继续应用华法林抗凝治疗,但需尽量应用低强度抗凝,

将INR控制在1.5~2.5区间,继续定期血液透析治疗,每个月复查INR,每3~6个月复查肾功能,一旦出现INR异常波动随时复查肾功能。同时,可继续应用富马酸比索洛尔片7.5 mg qd,格列齐特缓释片30 mg qd,阿托伐他汀钙片20 mg qd。

综上所述,基础肾功能较差的患者应谨慎选择抗凝治疗方案,应用抗凝药物治疗时应注意监测凝血指标及肾功能变化。

【参考文献】

- [1] 孙柯,赵龙,梅长林. 抗凝相关性肾病[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11):877-880.
- [2] 张静,余雄杰,李园,等. 达比加群酯用于非瓣膜性房颤抗凝治疗的不良反应分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(1):40-44.
- [3] Chan Y H, Yung-Hsin Y, Mei-Yun H, et al. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation; a nationwide cohort study in Chinese Taiwan [J]. Int J Cardiol, 2018, 265(1):83-89.
- [4] Wheeler D S, Giugliano R P, Rangaswami J R. Anticoagulation-related nephropathy[J]. J Thromb Haemost, 2015, 14(3): 461-467.
- [5] Kajs M S, Maria K S, Sofia Z, et al. Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837 [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(9):903-910.
- [6] Shin J I, Luo S, Alexander G C, et al. Direct oral anticoagulants and risk of acute kidney injury in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(2):251-252.
- [7] Rizk D V, Warnock D G. Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug[J]. Kidney International, 2011, 80(2):131-133.
- [8] Sergey B, John E, Lee A H. Anticoagulant-related nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(12):2787-2793.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会. 非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识[J]. 中华心律失常学杂志, 2014, 18(5):321-329.
- [10] Reilly P A, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy)[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(4): 321-328.
- [11] 汪秀衡,吴洁,胡恒境. 新型口服抗凝药在慢性肾病患者中的应用[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(8):1103-1108.
- [12] Grandone E, Aucella F, Barcellona D, et al. Position paper on the safety/efficacy profile of direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease. Consensus document from the SIN, FCSA and Siset [J]. Blood Transfus, 2020, 18(6): 478-485.
- [13] Yoon C Y, Noh J, Jhee J H, et al. Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: a nationwide population-based study[J]. Stroke, 2017, 48: 2472-2479.

收稿日期:2020-04-11 本文编辑:蒋少薇