

· 病例报告 ·

利伐沙班治疗 95 岁静脉血栓伴出血患者一例

陈敏敏¹, 常婧瑶², 范晓红^{1*}⁽¹⁾ 南京大学医学院附属鼓楼医院老年医学科, 南京 210001; ⁽²⁾ 东南大学医学院临床医学院, 南京 210096)

【关键词】 老年人; 利伐沙班; 抗 Xa 因子活性; 凝血因子

【中图分类号】 R543.6

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.09.150

1 临床资料

患者女性, 95 岁。因“进行性遗忘伴生活能力下降半年余, 加重 2 个月”于 2020 年 9 月 17 日拟“老年性痴呆”收住入院。既往有阵发性心律失常(心房扑动、心房颤动)、高血压病、慢性心功能不全、腔隙性脑梗死、胆囊切除术、右侧大隐静脉剥脱术、右人工全髋关节置换术、胸主动脉瘤腔内修复术、胸主动脉支架植入术史。有子宫宫腔内混合性占位病史 2 年, 间断阴道出血。入院诊断: 老年性痴呆; 阵发性心律失常(心房扑动、心房颤动); 异常阴道出血; 宫腔占位; 慢性心功能不全; 高血压病; 腔隙性脑梗死; 右侧大隐静脉曲张(术后); 人工髋关节(术后); 胸主动脉瘤(支架术后)。

入院查体 体温: 36.5℃, 脉搏: 85 次/min, 呼吸: 20 次/min, 血压: 130/56 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神清, 痴呆面容, 无法对答, 卧床、被动体位, 不能配合完成指令, 留置胃管在位, 皮肤巩膜无瘀斑、瘀点。颈无强直, 胸腹部、右下肢见陈旧性手术瘢痕。两肺呼吸音清, 双肺未及明显干湿啰音。心律不齐, 各瓣膜未及杂音。腹平软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未及, 肠鸣音正常。留置导尿在位畅, 尿色清, 会阴处可见血性液体流出。

治疗经过 给予患者盐酸多奈哌齐改善认知功能, 阿托伐他汀调脂稳定斑块, 倍他乐克控制心率, 康全甘营养支持, 波利特抑酸护胃, 呋塞米利尿。入院后查生化全套: 谷丙转氨酶、谷草转氨酶正常, 白蛋白 34.1 g/L, 肌酐正常(肌酐清除率 113.5 ml/min); 血常规: 血红蛋白 101 g/L; 凝血五项: D 二聚体 26.34 mg/L。入院评估: 跌倒风险 Morse 评分 ≥ 45 分, 属高风险; 衰弱 FRAIL 量表评分 ≥ 3 分, 属衰弱状态; 血栓风险评估 Padua 评分 ≥ 4 分, 高度危险; 房颤卒中风险 CHA2DS2-VASc 评分 7 分(年龄 ≥ 75 岁 2 分, 卒中、血栓栓塞病史 2 分, 左室功能障碍 1 分, 血管疾病 1 分, 女性 1 分), 出血风险 HAS-BLED 评分 3 分(卒中史 1 分, 出血史 1 分, 年龄 > 65 岁 1 分), 有抗凝治疗指征, 同时伴高出血风险, 入院时考虑患者既往反复阴道出血, 未予抗凝治疗。9 月 20 日患者出现感染性发热, 伴阴道出血, 每日出鲜血量 200~320 ml, 较既往明显增多, 予以比阿培南抗感染治疗, 但未给予止血药物治疗。9 月 23 日起阴道出血逐渐减少, 患者仍持续发热, 9 月 30 日加用替考拉宁抗感染治疗, 同时复查 D 二聚体为 64.97 mg/L, 血管彩超(四肢静脉)示右侧腋静脉血栓形

成, 开始给予拜瑞妥 10 mg/d 抗凝治疗。患者阴道出血未增加, 监测 D 二聚体呈逐渐下降趋势(图 1)。10 月 8 日患者体温恢复正常, 10 月 23 日停用抗生素。11 月 4 日患者 D 二聚体降至 7.55 mg/L, 测利伐沙班血药浓度(谷浓度)为 34.34 ng/ml, 测以 II、X 因子为主的凝血因子活性较使用利伐沙班前明显下降, 血管彩超提示血栓消失。继续利伐沙班 10 mg/d 抗凝治疗。11 月 13 日患者四肢静脉彩超提示左侧胫后静脉慢性血栓, 调整拜瑞妥剂量为 15 mg/d 治疗, 测以 II、X 因子为主的凝血因子活性较利伐沙班 10 mg/d 进一步下降(图 2)。11 月 19 日患者出现肺部感染, 11 月 24 日患者病情加重, 肺部感染合并心功能不全急性失代偿, II 型呼吸衰竭, 测 D 二聚体 11.70 mg/L, 血管彩超提示双侧胫静脉慢性血栓形成。予以无创呼吸机辅助通气, 胸腔穿刺置管引流, 舒普深抗感染治疗。11 月 30 日患者血管彩超发现右侧小腿肌间静脉血栓形成, 肺部增强 CT 示胸主动脉支架术后观, 支架外附壁血栓可能。考虑患者高龄, 出血风险极高, 故继续利伐沙班 15 mg qd 治疗, 未调整剂量。12 月 9 日患者感染、心力衰竭等情况好转, 无活动性出血表现, 复查凝血五项: 凝血酶原时间 88.8 s, 活化部分凝血活酶时间 57.2 s, D 二聚体 2.75 mg/L, 考虑凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间延长与使用舒普深有关, 故继续使用利伐沙班 15 mg/d, 停用舒普深, 补充维生素 K1, 输注冷沉淀血浆治疗。12 月 11 日复查凝血四项恢复正常。12 月 30 日复查下肢静脉血栓消失, 利伐沙班调整为 10 mg/d 长期抗凝治疗。

2 讨论

本例患者 95 岁, 有阵发性房颤、人工髋关节置换术后、卧床等状况, 提示她为血栓的高危人群。有研究显示, 房颤卒中风险评分 CHA2DS2-VASc 评分 7 分, 则年血栓栓塞风险高达 21.5%^[1]; 内科静脉血栓风险评估 Padua 评分 ≥ 4 分, 属于高度风险, 不采取预防措施, 静脉血栓发生率高达 11%^[2], 有明确的药物抗凝治疗指征。有研究显示, 与年轻人相比, 老年患者有效抗凝治疗可带来更多获益, 年龄不应该是老年患者不选择抗凝治疗的理由。同样, 虚弱、认知能力下降和跌倒风险增加也不应成为不抗凝的原因^[3]。如何选择抗凝时机、抗凝药物及使用剂量, 如何优化高龄患者的风险-获益比, 一直是临床难题。

收稿日期: 2021-10-11; 接受日期: 2022-01-10

基金项目: 南京市医学科技发展一般性课题(YK18077)

通信作者: 范晓红, E-mail: glyyfxh@126.com

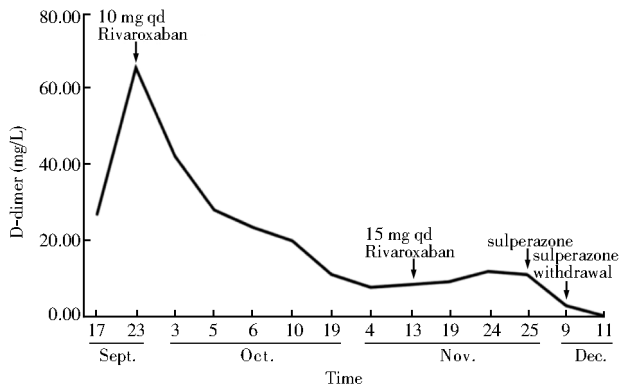


图1 患者D-二聚体变化情况

Figure 1 Changes of D-dimer of the patient

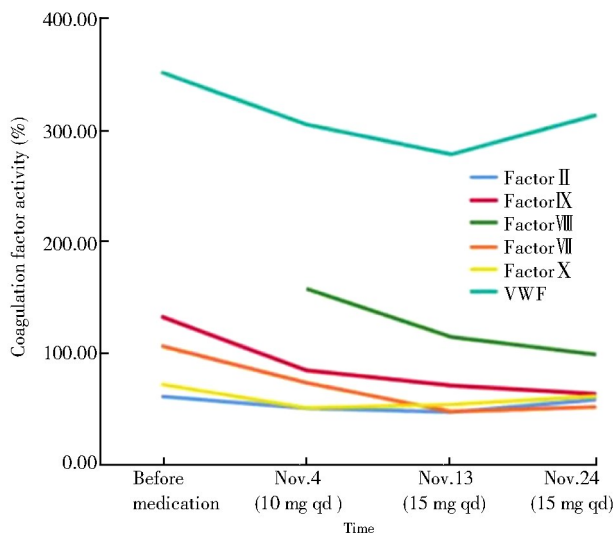


图2 利伐沙班治疗过程中凝血因子变化情况

Figure 2 Changes of coagulation factors during rivaroxaban treatment

该患者 HAS-BLED 评分 3 分,且近期有活动性出血,存在抗凝禁忌,但感染促发了血栓事件,D-二聚体显著升高,彩超明确深静脉血栓形成,考虑血栓为主要矛盾,故采取了药物抗凝治疗。真实世界中,低剂量利伐沙班(10 mg/d)在老年患者中被广泛应用^[4]。而减量是否能够达到预期的临床疗效,尚无临床研究证实。该患者选择利伐沙班 10 mg/d 作为起始治疗剂量,有一定临床疗效,血栓消失,阴道出血未增加。众所周知,利伐沙班药常规无须实验室监测,然而,部分情况下仍需要实验室监测,包括发生血栓栓塞或出血事件、怀疑服药过量、肝肾功能不全等。本例患者在利伐沙班 10 mg/d 情况下再次出现血栓,亟需实验室监测指导药物剂量调整。目前已经发布的用于评价利伐沙班的实验室方法包括校正抗 Xa 因子活性检测,稀释串联质谱法利伐沙班药物浓度监测、稀释凝血酶时间^[5]。该患者利伐沙班 10 mg/d 时,利伐沙班血药谷浓度为 34.34 ng/ml,抗 Xa 活性检测谷值 28.78 IU/ml,峰值 154.48 IU/ml。服用利伐沙班 15 mg/d 时抗 Xa 活性检测谷值 52.82 IU/ml,峰值 213.72 IU/ml。提示利伐沙班剂量越高,对应抗 Xa 因子活性值越高,这与 Kaserer 等^[6]结果一致。国外报道,利伐沙班 20 mg/d 的抗 Xa 因子活性在预防脑卒中时预期谷峰浓度分别为 44 ng/ml

和 249 ng/ml;在治疗深静脉血栓时预期谷峰浓度分别为 26 ng/ml 和 270 ng/ml^[7]。因缺乏大规模的临床研究数据,尚无推荐的治疗浓度。本例患者抗凝治疗过程中,监测凝血因子活性变化发现,凝血因子活性变化较 PT、APTT、TT 等常规凝血指标变化更早,利伐沙班使 II、X 因子为主的凝血因子活性明显下降,且剂量越高,下降程度越明显。凝血因子活性监测是否能成为利伐沙班安全性及有效性的预测指标,需要大样本临床资料的进一步研究。

本例患者在同时使用舒普深后凝血酶原时间(prothrombin time,PT)显著延长,舒普深通过阻碍维生素 K 的合成及代谢,导致维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 缺乏,从而引起凝血功能障碍,表现为 PT、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time,APTT)延长^[8]。停用舒普深,补充维生素 K 后,患者 PT、APTT 逐渐恢复。利伐沙班在肝功能正常、但维生素 K 缺乏的高龄患者的治疗中,可能增加出血的风险,凝血因子检测对高龄患者口服利伐沙班剂量的调整、出血风险的评估可能具有一定指导意义。目前国内外还没有高龄患者服用利伐沙班时监测凝血因子活性的相关报道,本例患者可起到抛砖引玉的效果。

利伐沙班在老年患者栓塞性疾病的应用中,抗凝时机、药物剂量、疗程及监测手段方面仍有许多未知。需要更多样本量的研究为老年患者抗凝治疗提供指导依据。

【参考文献】

- [1] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2010, 31(19): 2369-2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.
- [2] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua prediction score [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(11): 2450-2457. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
- [3] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. Europace, 2021, 23(10): 1612-1676. DOI:10.1093/europace/ebab065.
- [4] Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13): 1389-1401. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.062.
- [5] 门剑龙, 翟振国, 任静, 等. 利伐沙班治疗监测新进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 710-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2019.08.023.
- [6] Men JL, Zhai ZG, Ren J, et al. New progress in laboratory monitoring of the rivaroxaban therapy [J]. Chin J Lab Med, 2019, 42(8): 710-716. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2019.08.023.
- [7] Kaserer A, Schedler A, Seifert B, et al. Standard coagulation assays alone are not sufficient to exclude surgically relevant rivaroxaban plasma concentrations [J]. Perioper Med (Lond), 2019, 8: 15. DOI: 10.1186/s13741-019-0128-9.
- [8] Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants [J]. Thromb Haemost, 2018, 118(3): 437-450. DOI: 10.1055/s-0038-1627480.
- [9] Wong RS, Cheng G, Chan NP, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency [J]. Am J Hematol, 2006, 81(1): 76. DOI: 10.1002/ajh.20449.

(编辑: 郑真真)