

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.028

注射用阿替普酶溶栓致颅内出血 1 例

邱彦龙¹,李常城²,胡帅帅¹,陆波¹

(1. 山东省平邑县人民医院,山东 临沂 273300; 2. 山东省泰安市中心医院医学影像科,山东 泰安 271000)

中图分类号:R969.3;R973+.2 文献标识码:D 文章编号:1006-4931(2020)03-0093-02

1 临床资料

患者,女,80岁,体质量55 kg,因“失语伴意识模糊3 h”于2018年12月24日14:25入院急诊科。既往患高血压18年、腰椎间盘突出16年,规律口服硝苯地平片、双氯芬酸钠肠溶片,血压控制可。否认糖尿病史,否认服用过抗凝药物。入院体格检查示:体温36.7℃,脉搏76次/分,呼吸频率21次/分,血压209/98 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神志模糊,失语,双侧瞳孔等大形圆,对光反射存在;四肢肌力V级,肌张力增高;左侧Babinski征(+),右侧Babinski征(-),双侧Chaddock征(-),余未见异常。实验室检查示:红细胞(RBC)3.76×10¹²/L,血红蛋白(Hb)107 g/L,血小板(PLT)192×10⁹/L,血糖7.4 mmol/L;肝功能、肾功能、电解质、凝血功能均未见异常。美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为17分,头颅CT示脑梗死,排除脑出血(见图1A),有溶栓指征,无明显溶栓禁忌。入院当天14:31给予25%甘露醇150 mL静脉滴注脱水,14:59给予乌拉地尔50 mg静脉泵入降压,血压降至174/89 mmHg后,于15:35给予注射用阿替普酶(上海勃林格殷格翰药业有限公司,进口药品注册证号S20160055,批号为802915,规格为每支50 mg)溶栓:先予阿替普酶4.95 mg静脉注射(1 min内),后续阿替普酶44.55 mg于1 h内静脉泵入,16:33泵入完毕,观察无皮肤黏膜、牙龈等出

血情况,泵后每30 min复测血压在160/80 mmHg左右波动;无头痛、恶心、呕吐等不适,左侧肢体无力逐渐好转,可抬起,并于17:00再次进行NIHSS评分,为2分。17:05给予依达拉奉30 mg和泮托拉唑40 mg静脉滴注。患者17:35突发头痛、恶心、痰中带血丝,18:09急查头颅CT示颅内出血,左侧基底节区可见斑片状高密度出血灶,出血量约11 mL,周围环绕低密度区,中线无明显移位,脑室系统形态尚可,其内可见高密度出血(见图1B),转重症监护室(ICU)抢救治疗。此时患者意识模糊,请神经外科会诊:右侧瞳孔3 mm,左侧瞳孔2 mm,对光反应迟钝,双侧Babinski征(+),暂无手术指征。19:00~23:30,患者意识由嗜睡转为浅昏迷状态,予甘露醇及甘油果糖减轻脑水肿、依达拉奉营养脑细胞;21:02输血浆,20:10给予冷沉淀10 U[20:46:纤维蛋白原(Fib)0.87 g/L]改善凝血功能;00:53复查头颅CT:左侧丘脑、基底节区及放射冠区可见团片状高密度出血灶,出血量约18 mL,较上次检查明显增多,周围环绕低密度区,中线结构向右侧移位约0.8 cm,脑室内高密度出血较上次检查增多,脑室系统扩张(见图1C)。12月25日,患者呈中-深度昏迷,考虑开颅血肿清除术,家属拒绝手术治疗。12月26日06:00,患者血压下降,呼吸骤停,对光反应消失,给予胸外按压,肾上腺素、多巴胺等药物抢救,06:20家属决定放弃治疗,签字确认并出院。

第一作者:邱彦龙,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学及药理学,(电子信箱)1140970779@qq.com。

2015,35(24):2237-2240.

[15] 孙雨欣,刘永军,刘通. 宫颈癌疫苗用于18~25岁中国女性预防宫颈癌的药物经济学评价[J]. 中国循证医学杂志,2017(1):102-107.

[16] CHANG JY, WANG CC, KANG HC, et al. Cost-effectiveness of the pharmacist-assisted warfarin monitoring program at a Medical Center in Taiwan[J]. International Journal for Quality in Health Care,2017,29(6):817-825.

[17] GALLAGHER J, BYRNE S, WOODS N, et al. Cost-outcome description of clinical pharmacist interventions in a university teaching hospital[J]. BMC Health Services Research, 2014, 14(1):177.

[18] ANDREW H, GREG M, LISA N, et al. Cost-effectiveness analysis of doctor-pharmacist collaborative prescribing for venous thromboembolism in high risk surgical patients[J]. BMC Health Services Research,2018,18(1):749.

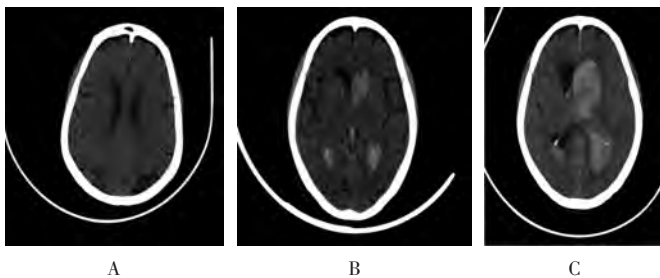
[19] MALONE DC. The role of pharmacoeconomic modeling in evidence-based and value-based formulary guidelines[J]. Journal of Managed Care Pharmacy Jmcp,2005,11(4 Suppl):S7.

[20] 谭重庆,彭六保,曾小慧,等. 药物基因组学领域药物经济学评价的问题探讨[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(16):1339-1342.

[21] 朱文涛,李磊,徐菲,等. 中药治疗脑卒中循证药物经济学评价技术要点[J]. 中国药物评价,2012,29(5):342-346.

[22] DEIDDA M, GEUE C, KREIF N, et al. (2019) A framework for conducting economic evaluations alongside natural experiments[J]. Social Science & Medicine,2019,220:353-361.

(收稿日期:2019-07-09)



A. 12月24日14:49 溶栓前 B. 12月24日18:09 溶栓后
C. 12月25日00:53 溶栓后

图1 静脉溶栓前后患者头颅CT检查变化

2 讨论

重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)的溶栓治疗是急性缺血性卒中的一种成熟的治疗选择^[1]。阿替普酶是重组组织型纤溶酶原激活剂,具有血栓选择性高、溶栓作用快、并发症较少等优点。患者因失语伴意识模糊3h入院,CT示脑梗死,详细询问既往用药史,排除溶栓禁忌,在治疗时间窗(3~4.5h)内给予阿替普酶治疗,使用阿替普酶结束后约1h突发头痛、恶心、痰中带血丝,急查CT示左侧基底节区脑出血破入脑室系统,在排除其他药物影响情况下,考虑可能为阿替普酶致颅内出血;转ICU后输注冷沉淀、血浆及对症治疗符合规范。经诺氏(Naranjo's)评估量表^[2]评分为6分,为很可能相关。

阿替普酶溶栓在使用过程中仍存在危险因素及影响预后的风险,主要表现为以下几方面:1)高龄是卒中预后不良的危险因素,可能获得更差的结局、更高的死亡率及更高发生症状性出血(sICH)的风险^[3];此例患者80岁,属于高龄,发生缺血性卒中风险增加2.5倍,阿替普酶治疗的风险增加,故应权衡风险与预期效果。2)卒中严重程度常用量表为NIHSS评分,评分越高,出血风险越大,该患者NIHSS评分为17分,属中-重度卒中;美国国立神经疾病和卒中研究院(NINDS)发现,缺血性卒中严重程度越高,阿替普酶治疗后发生出血转化(HT)的风险就越大,预后也越差^[4]。3)在卒中治疗安全保证研究(SITS)和遵循指南临床研究(GWTG)登记的4期试验中,就诊时高血压与静脉阿替普酶治疗后sICH风险增加相关,血压越高,风险越大。根据急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明^[5],经降压药物治疗后血压可安全下降(至<185/110 mmHg),且经医师评估其血压可在开始治疗前维持稳定,推荐对患者采用静脉阿替普酶治疗;但可供指导血压降至何种水平为安全的文献有限,卒中发生后24h内急性降压使血压降低过大会增加不良反应(如卒中进展)的发生率。患者入院时血压高达209/98 mmHg,虽经乌拉地尔降压至174/89 mmHg,但其血压测量是否标准、测量结果是否准确、何时开始恢复降压药物及入院前血压波动情况未知,故sICH风险增加。4)根据溶栓后颅内出血转化的影像学

[欧洲协作性急性卒中研究Ⅲ(ECASSⅢ)]分型^[5],由患者的CT图像可见,左侧丘脑及基底节区可见团片状高密度出血灶,周围环绕低密度区(图1B),高密度范围大于30%低密度区;高密度范围大于60%低密度区(图1C),中线移位属脑实质出血(PH)-2分型。PH-2可显著增加患者24h功能恶化风险及3个月死亡风险。

阿替普酶致颅内出血为严重并发症,处理不及时会导致致命的严重后果。首先,患者应用阿替普酶溶栓时,药师可协助医师评估体质量、年龄、血糖、血压、神经功能情况、卒中严重程度等是否符合急性缺血性卒中静脉阿替普酶溶栓治疗的适应证及是否存在禁忌证。其次,确诊sICH后,为降低颅内压、防止脑疝形成,甘露醇是脱水降低颅内压的首选药物,但应注意防治其不良反应,如长时间应用,应注意观察和处理低血容量、高渗透状态、电解质紊乱、肾功能及心功能损害等。最后,早期纠正凝血障碍是sICH主要治疗手段,一旦确诊为sICH,应立即监测患者的Fib水平,经验性给予10U冷沉淀^[6],随后持续输注冷沉淀物,使Fib \geq 0.15g/L。参考FRONTERA等^[7]报道的在颅内出血时持续给予冷沉淀使Fib \geq 0.15g/L是合理的,在冷沉淀物禁忌的情况下建议使用抗纤维蛋白溶解剂如氨甲环酸(10~15mg/kg)治疗。

参考文献:

- [1] THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333(24):1581-1587.
- [2] LIANG R, BORGUNDVAAG B, MCINTYRE M, et al. Evaluation of the reproducibility of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale score in published case reports[J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(11):1159-1166.
- [3] 美国心脏协会, 美国卒中协会. 急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明(第一部分)[J]. 沈东超, 王子璇, 肖伏龙, 等, 译. 中国卒中杂志, 2016, 11(2):137-149.
- [4] 美国心脏协会, 美国卒中协会. 急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明(第二部分)[J]. 沈东超, 王子璇, 肖伏龙, 等, 译. 中国卒中杂志, 2016, 11(4):226-228.
- [5] 美国心脏协会, 美国卒中协会. 急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明(第八部分)[J]. 沈东超, 王子璇, 肖伏龙, 等, 译. 中国卒中杂志, 2016, 11(9):796-807.
- [6] YAGHI S, WILLEY JZ, 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:e343-e361.
- [7] FRONTERA JA, LEWIN JJ, ALEJANDRO A, Rabinstein. et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2016, 24:6-46.

(收稿日期:2019-07-26)