

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.12.024

临床药师参与1例颅内静脉窦血栓形成伴蛛网膜下腔出血妊娠患者抗凝治疗实践*

施超, 陈霞, 舒德忠[△]

(重庆市涪陵中心医院, 重庆 408099)

摘要:目的 探讨临床药师在特殊患者抗凝治疗管理中的药学监护作用。方法 临床药师参与1例颅内静脉血栓形成伴蛛网膜下腔出血的妊娠患者的抗凝治疗,通过药学循证,对患者的常规抗凝方案和围术期抗凝方案提出建议,并于治疗全程实施药学监护。结果 医师采纳临床药师建议,患者病情得到有效控制,治疗过程未发生不良反应。结论 临床药师参与特殊患者抗凝治疗个体化用药方案的制订和用药监护,可有效保障患者的用药安全性和有效性。

关键词:颅内静脉血栓;蛛网膜下腔出血;临床药师;妊娠;人工流产;围术期;抗凝治疗;药学监护

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)12-0092-03

Clinical Pharmacist's Participation in Anticoagulant Therapy of a Pregnant Patient with Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Subarachnoid Hemorrhage

SHI Chao, CHEN Xia, SHU Dezhong

(Fuling Central Hospital, Chongqing, China 408099)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in the management of anticoagulant therapy for special patients. **Methods** The clinical pharmacist participated in the anticoagulant therapy of a pregnant patient with cerebral venous sinus thrombosis(CVST) and subarachnoid hemorrhage, made suggestions on the routine anticoagulant scheme and perioperative anticoagulant scheme through pharmaceutical evidence-based, and implemented pharmaceutical care for the patient in the whole course of the treatment. **Results** The doctor adopted the clinical pharmacist's advice, the patient's condition was effectively controlled, and no adverse reactions occurred during the treatment. **Conclusion** Clinical pharmacists participate in the formulation and monitoring of individualized anticoagulant therapy for special patients can effectively ensure the safety and effectiveness of anticoagulant therapy.

Key words: cerebral venous sinus thrombosis; subarachnoid hemorrhage; clinical pharmacist; pregnancy; induced abortion; perioperative period; anticoagulation therapy; pharmaceutical care

颅内静脉窦血栓形成(CVST)为少见的特殊脑血管疾病,可发生于颅脑内浅静脉、深静脉或静脉窦,以深静脉及静脉窦多见。该病无特定的发病年龄,病因、危险因素及临床表现缺乏特异性,如不及时治疗,预后差,伴颅内出血时危险性增加,预后更差。在此,探讨了临床药师参与1例CVST伴蛛网膜下腔出血妊娠患者的药学监护实践,以及该病的抗凝治疗策略。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,28岁,身高160 cm,体重55 kg。因“间断阴道出血12 d,呕吐10 d,抽搐8 h”于2019年4月9日急诊入院。12 d前无诱因出现间断阴道出血,量少,呈鲜红色,无腹痛等不适;10 d前开始出现呕吐不适,食欲下降;6 d前出现阵发性头昏、头痛,未予重视,随后症状加重;3 d前就诊于当地医院,腹部彩超提示宫内早孕,口服复合维生素B及输注维生素C注射液,症状改善;8 h

前无诱因突发抽搐,伴意识模糊及全身冒冷汗,无大小便失禁,立即完善头颅CT,考虑小脑出血,遂由120接诊转入我院。2年前行“子宫肌瘤切除术”;既往自然分娩1子,本次为第2次妊娠,末次月经出现于2019年2月3日,发现妊娠以来,自行服用复合维生素片(每次1片,每日1次)。否认食物、药物过敏史,否认免疫性相关疾病及血栓相关性遗传病史。入院体格检查示,体温36.6℃,脉搏90次/分,呼吸频率24次/分,血压122/76 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。意识模糊,精神状态一般,语言交流困难;头颅未见异常,眼睑无水肿、下垂,双侧瞳孔等大等圆(直径约3.5 mm),对光反射灵敏。颈对称,有抵抗感。其余查体无异常。辅助检查,急诊头颅CT血管造影示,左侧横窦、乙状窦及左侧颈内静脉上段未见确切造影剂充填,考虑血栓形成;右侧椎动脉较对侧纤细,基底动脉开窗畸形,右侧大脑前动脉较

*基金项目:重庆市技术创新与应用示范(社会民生类)一般项目[cstc2018jscx-msybX0168];重庆市科卫联合医学科研项目面上项目[2018MSXM049]。

第一作者:施超,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)023-72220811(电子信箱)328962654@qq.com。

[△]通信作者:舒德忠,男,硕士,主任药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电话)023-72230754(电子信箱)406643503@qq.com。

对侧纤细;左侧小脑半球脑出血,量约1 mL,小脑幕密度增高,考虑蛛网膜下腔出血可能;左侧颞枕叶交界皮质区斑片状密度减低影,考虑梗死灶。急诊床旁超声(心脏、腹部、妇科、双下肢静脉血管)提示宫内早孕(测值约相当于妊娠9⁺3周);余无异常。急查凝血指标示,活化部分凝血活酶时间(APTT)28.00 s、D-二聚体14.76 mg/L、抗凝血酶Ⅲ 65.7%。血常规示,血红蛋白(Hb)121 g/L,血小板计数(PLT)147 × 10⁹/L。肾功能、电解质、血沉、同型半胱氨酸、自身抗体谱等无异常。入院诊断:妊娠并颅内静脉血栓形成,蛛网膜下腔出血,继发性癫痫,Ⅰ型呼吸衰竭,缺血缺氧性脑病,孕8周,妊娠早期出血。

2 药物治疗经过

入院后予吸氧,预防癫痫、对症补液治疗。结合病史及辅助检查,重症医学科、神经内科、神经外科、妇产科、抗凝临床药师共同讨论后,并与患者家属沟通,决定先行抗凝治疗,后行流产术。临床药师建议先予肝素钠(2 mL:12 500 IU)抗凝治疗,每4~6 h测定1次凝血功能,将APTT维持在正常值的2倍左右,同时观察阴道流血及头痛情况。4月12日,患者在超声引导下负压人工流产术,术前临床药师建议不停用肝素,手术顺利,术后予以缩宫素对症止血。4月18日,患者无头痛、恶心、阴道出血等不适,病情稳定,临床药师建议过渡为华法林(初始给药每次2.5 mg,每日1次)抗凝治疗,肝素与华法林重叠使用,国际标准化比值(INR)达标24 h后停用。随后监测血常规、凝血功能,4月23日测得INR为2.13,4月24日为2.09,予以停用肝素,未出现过敏反应、血小板减少及其他出血情况。4月30日,复查头颅CT提示,蛛网膜下腔出血较前基本吸收;侧颞枕叶交界皮质区斑片状密度减低影,考虑梗死灶,密度较前降低。5月1日复查INR为1.96,继续口服华法林抗凝,出院后定期于抗凝门诊随访,INR在1.92~2.49波动,于2019年9月中旬复查头颅CT血管造影后停用华法林。患者使用肝素期间凝血功能监测结果见表1。4月16日至4月24日的PT达标,APTT为61.2~68.3,符合要求,不再赘述。

3 讨论

3.1 CVST及蛛网膜下腔出血原因分析

CVST的病因和危险因素复杂多样,可分为感染性和非感染性^[1]。感染性常继发于头面部或其他部位化脓性感染或非特异性炎症,该患者发病前无任何感染征象及炎症反应,予以排除。非感染性则多与高凝状态、血液瘀滞、血管壁损伤有关,如各种遗传性或继发性的血栓形成倾向(V因子Leiden突变、蛋白C、蛋白S、抗凝血酶Ⅲ缺陷、高同型半胱氨酸血症)、妊娠、产后、口服避孕

表1 患者使用肝素期间凝血功能监测及药物调整情况

Tab. 1 The monitoring of coagulation function and adjustment of drugs during the use of heparin

时间	PT(s)	APTT(s)	药物调整
4月9日 00:57	12.4	28.0	肝素12 500 IU+0.9%氯化钠注射液48 mL,
14:20	12.3	35.9	先静脉注射9.6 mL,后以4 mL/h的速
19:58	12.7	36.5	率持续泵入,泵完后续用
4月10日 00:15	14.9↑	148.6↑	药师会诊后建议暂停使用肝素1 h,后以
07:55	12.8	40.1↑	3.2 mL/h的速率泵入
15:45	11.4	31.9	
22:00	12.0	46.4↑	
4月11日 07:54	12.9	59.4↑	
4月12日 07:59	12.1	66.0↑	
4月13日 07:51	12.4	58.3↑	
4月14日 07:56	12.5	65.0↑	
4月15日 07:53	12.7	62.9↑	

药、血液系统疾病、肿瘤和外伤,但仍有部分原因不明。该患者既往无基础疾病,否认血栓相关疾病史,孕8周伴阴道流血,未服用特殊药物,入院查抗凝血酶Ⅲ轻微降低,同型半胱氨酸、自身抗体谱无异常;综合考虑,患者发生颅内静脉血栓与妊娠相关性最大,但不排除与凝血因子的相关性。

CVST患者中有35%~39%伴颅内出血^[2],但继发蛛网膜下腔出血较罕见^[3],且机制尚未完全清楚,目前已有结论为:CVST导致局部的炎症反应,增加血管壁通透性,血液渗入蛛网膜下腔;CVST引起脑皮质静脉和桥静脉扩张、静脉压增高,血管破裂,血液流入蛛网膜下腔;CVST并脑静脉性梗死后出血,血液渗入蛛网膜下腔。国内外研究发现,妊娠和产褥期、多个静脉窦受累是CVST并脑出血的危险因素^[4-5]。该患者明确有妊娠和多个静脉窦受累(颅内CT血管造影证实)2个危险因素。

3.2 抗凝治疗

CVST的治疗除查找病因和治疗原发性疾病外,还应积极抗凝,以有效防止血栓进一步扩展,促进血栓溶解。抗凝治疗是CVST患者急性期的首选治疗方案,同时也是基础治疗方案,患者总体预后良好^[6]。目前国内指南^[1]、欧洲神经病学联盟和美国心脏协会指南^[7-8]均推荐:CVST一旦确诊且无其他抗凝禁忌证,均应尽早进行抗凝治疗,伴CVST的少量颅内出血不是肝素抗凝治疗的绝对禁忌证。指南中强调,伴CVST的少量颅内出血患者急性期可选择普通肝素或低分子肝素,且低分子肝素的安全性和有效性略优于普通肝素。对于抗凝治疗前已存在的颅内出血,应严密监测患者的临床症状及体征改善情况,动态影像监测血肿大小,若血肿有扩大,避免抗凝治疗^[9]。急性期后抗凝药物选择华法林(INR维持在2.0~3.0),而非新型口服抗凝药(研究证据少,有

待进一步研究), 疗程因血栓风险及复发风险大小而定, 至少3个月, 原因不明确或复发性抗凝时间稍长。

该患者入院时病情急, 充分评估无抗凝绝对禁忌证, 立即决定抗凝治疗, 考虑到后期需行人工流产术及术后出血风险, 临床药师建议使用普通肝素(指南^[1]中要求使用普通肝素抗凝治疗时需将APTT延长至少1倍), 以防发生大出血。患者基础APTT为28s, 肝素抗凝过程中, 一直维持在60s左右, 抗凝强度适宜。患者病情平稳后(约10d)启动华法林抗凝, INR稳定后即停用肝素, 后期INR一直维持在目标范围, 抗凝治疗总计6个月, 患者恢复可, 无残留后遗症, 未复发, 整个过程持续监测血常规及出血情况, 无不良反应发生。

3.3 人工流产围术期的抗凝管理

国内外指南^[10-11]均指出: 接受抗凝药物治疗的患者, 围术期是否停用抗凝药, 需根据手术类型综合评估患者出血风险决定。接受低出血风险手术的患者, 可继续予以抗凝治疗; 其他手术患者术前应暂停使用抗凝药物; 对于正在服用华法林的患者, 需根据血栓栓塞的发生风险决定停药后是否行桥接抗凝治疗。3个月内的血栓栓塞患者如停止抗凝, 围术期血栓栓塞复发风险较高。

出血风险主要受手术或有创操作类型及患者的自身因素影响。国外指南^[12]指出, 不论是药物流产还是手术流产, 其出血量均很少, 可根据危险因素情况划分产后出血风险等级。剖宫产史少于2次和无胎盘前置或胎盘植入史、无出血性疾病、无产科出血史为低危出血风险; 剖宫产史不少于2次、有剖宫产和胎盘前置史、出血性疾病、有产科出血史但无须输血、高龄产妇、孕周大于20周、子宫肌瘤、肥胖为中危出血风险; 诊断胎盘植入、有产科出血史且需输血为高危出血风险(临床医师可根据临床实际情况将部分中危风险提升为高危风险)。操作时间长且涉及重要部位、血流丰富器官或大血管的手术或有创操作应视为高出血风险, 而一些口腔科操作、皮肤活检或白内障手术应视为低出血风险。且接受抗凝治疗的妇女行人工流产术, 出血量非常小^[13-14], 目前尚无证据表明84d以内的早期人工流产术需停用抗凝药物^[14]。刘晓妍^[15]的研究发现, 在超声引导下无痛人流术, 手术时间和出血时间明显缩短, 出血量明显减少。

综上所述, 该患者颅内静脉血栓明确且风险高, 需抗凝治疗; 既往自然分娩1子, 无剖宫产史, 无胎盘前置或胎盘植入史, 无其他出血性疾病, 未发生过出血, 且在超声引导下行人工负压流产术, 整体出血风险低, 术前无须停用肝素抗凝, 但应加强术中、术后阴道流血情况的观察及处理。术后, 对症给予缩宫素止血, 未见阴道大量流血, 1周左右流血停止。表明临床药师的干预起到

了积极作用, 改善了患者的临床转归。

参考文献

- [1] 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. 中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南2015[J]. 中华神经病学杂志, 2015, 48(10): 819-829.
- [2] MARIE G, JOSÉ M, FERRO JM, et al. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2007, 38(2): 337-342.
- [3] 覃王, 何朝晖. 颅内静脉窦血栓形成继发蛛网膜下腔出血的文献综述[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(1): 12-16.
- [4] KUMRAL E, POLAT F, UZUNKÖPRÜ C, et al. The clinical spectrum of intracerebral hematoma, hemorrhagic infarct, non-hemorrhagic infarct, and non-lesional venous stroke in patients with cerebral sinus-venous thrombosis[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(4): 537-543.
- [5] 赵娜, 郝静, 吕斌, 等. 脑静脉/静脉窦血栓形成伴颅内出血患者的临床特点及相关因素[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(1): 34-38.
- [6] 张秋灵, 刘瑶, 蒋敏, 等. 颅内静脉窦血栓形成的临床特征研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(4): 38-42.
- [7] FERRO JM, BOUSSER MG, CANHAO P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis endorsed by the European Academy of Neurology[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(10): 1203-1213.
- [8] SAPOSNIK G, BARINAGARREMENTERIA F, BROWNRDJR, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(4): 1158-1192.
- [9] MARTINELLI I, FRANCHINI M, MANUCCI PM. How I treat rare venous thromboses[J]. Blood, 2008, 112(13): 4818-4823.
- [10] 中华医学会外科学分会. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(5): 321-327.
- [11] HORNOR MA, DUANE TM, EHLERS AP, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication[J]. J Am Coll Surge, 2018, 227(5): 521-536.
- [12] KERNS J, STEINAUER J. Management of postabortion hemorrhage: Release date November 2012 SFP Guideline[J]. Contraception, 2013, 87(3): 331-342.
- [13] KANESHIRO B, BEDNAREK P, ISLEY M, et al. Blood loss at the time of first-trimester surgical abortion in anticoagulated women[J]. Contraception, 2011, 83(5): 431-435.
- [14] PENTLICKY S, HARKEN T, SCHREIBER CA. Controversies in family planning: first trimester uterine evacuation for the anticoagulated patient[J]. Contraception, 2012, 85(5): 434-436.
- [15] 刘晓妍. 实时超声引导在妇科临床无痛人流人工流产术中的应用价值[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(5): 98-99.

(收稿日期: 2020-07-29; 修回日期: 2021-03-11)