

· 经验交流 ·

口服抗凝药物引起高龄老年人肌间血肿四例及文献复习

李佳欢^{1*}, 傅涛², 王莉¹

(中部战区总医院:¹ 干部病房二科,² 普通外科, 武汉 430012)

【关键词】 老年人; 心房颤动; 抗凝治疗; 肌间血肿

【中图分类号】 R592; R453.9

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.02.029

抗凝治疗是房颤患者卒中预防的核心策略, 高龄患者抗凝治疗常见的不良反应为轻度消化道出血及皮下瘀点、瘀斑等, 而肌间血肿极为少见, 本文 4 例高龄房颤患者口服抗凝药后出现四肢、腹部肌间血肿, 起病极为隐匿, 症状不典型。只有重视出血事件监测, 全面了解抗凝药物的不良反应, 合理选择抗凝药物种类及剂量, 才能使高龄患者抗凝治疗安全获益。

1 临床资料

患者 1, 男性, 91 岁, 有脑梗死后遗症、高血压病 3 级、持续性房颤、颅内动脉闭塞、腹主动脉瘤并附壁血栓等病史。CHA₂D₂-VASc 评分 7 分, HAS-BLED 评分 5 分。长期口服华法林和拜阿司匹林, 2019 年 10 月因国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 波动大更换华法林为利伐沙班, 10 mg/次, 隔日 1 次。因反复大便潜血阳性, 2020 年 9 月予以停用拜阿司匹林, 监测血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 无明显下降。2021 年 7 月 11 日出现精神差, 查 Hb 60 g/L, 大便及胃液潜血阴性; 凝血功能: 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 12.4 s, INR 1.15、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 113.2 s、凝血酶时间测定 > 120 s、纤维蛋白降解产物 6.85 μg/ml、D-二聚体 0.987 μg/ml。患者 Hb 明显下降, 考虑存在出血, 但部位不明, 予以停用利伐沙班, 16 日腰骶部出现大片瘀斑, 右侧大腿内侧肿胀且范围逐渐扩大, B 超提示右大腿内侧肌间血肿形成, 予以输红细胞及局部压迫等处理, 后血肿逐渐吸收, 8 月 4 日复查 Hb 97 g/L。

患者 2, 男性, 98 岁, 有脑梗死后遗症、高血压病 2 级、陈旧性心肌梗死、阵发性房颤等病史。CHA₂D₂-VASc 评分 5 分, HAS-BLED 评分 4 分。既往因消化道出血而停用抗血小板药物, 2021 年 4 月给予利伐沙班 10 mg/次, 1 次/d。10 月 29 日患者出现腹胀、呕吐, 排气排便减少, 查 Hb 74 g/L, 凝血功能: PT 10.9 s, INR 1.01、纤维蛋白原测定 4.89 g/L、D-二聚体 0.266 μg/ml。B 超示: 右下腹壁肌层见一不均质回声包块, 血肿可能。患者腹部无外伤及损伤性操作, 考虑血肿与抗凝药物相关, 停用利伐沙班, 给予输红细胞、输液等治疗。患者血肿压迫肠道引起不全肠梗阻, 给予抗感染、禁食、胃肠减压、肛管排气、灌肠等处理。11 月 4 日开始自主排

气排便, 包块较前减小, 肠梗阻症状缓解, 复查 Hb 89 g/L。

患者 3, 男性, 100 岁, 有冠心病、高血压 2 级、陈旧性脑梗死、永久性房颤等病史。CHA₂D₂-VASc 评分 6 分, HAS-BLED 评分 4 分。2017 年 3 月开始使用达比加群酯 110 mg/次, 1 次/d, 后因留置胃管, 于 2020 年 4 月调整为利伐沙班 10 mg/次, 1 次/d。6 月 3 日患者大腿后侧、阴囊出现大片瘀斑, 凝血功能: PT 22.8 s, INR 2.06、D-二聚体 879 ng/ml、纤维蛋白降解产物 5.91 μg/ml; Hb 93 g/L, 予以停用利伐沙班。6 月 8 日因左上肢肌力下降行磁共振检查: 右额叶急性脑梗死不排除, 加用华法林抗凝治疗, 监测 INR 在 1.5~2.5。7 月 13 日右腘窝出现大片瘀斑, 停用华法林, 给予维生素 K₁ 拮抗等治疗。20 日查 Hb 80 g/L。瘀斑面积较前扩大, 大腿肿胀, 行超声示: 皮下软组织肌层内可见数处不规则低至无回声区, 考虑血肿形成, 不除外活动性出血可能。继续予以维生素 K₁ 及对症处理, 后血肿逐渐吸收。

患者 4, 男性, 95 岁, 有冠心病、2 型糖尿病、永久性房颤等病史。CHA₂D₂-VASc 评分 5 分, HAS-BLED 评分 3 分。因大便潜血间断阳性不规律服用抗凝药物, 2023 年 2 月服用利伐沙班 10 mg/次, 1 次/d, 大便潜血弱阳性, 查 Hb 106 g/L, 未停用抗凝药物。4 月 29 日左大腿内侧可见小片瘀斑并肿胀, 查 Hb 68 g/L; 凝血功能: PT 16.2 s, INR 1.51、D-二聚体 0.271 μg/ml、纤维蛋白降解产物 1.76 μg/ml; B 超示: 左大腿中上段软组织深部异常回声, 考虑血肿。予以停用抗凝药物, 给予维生素 K₁ 及局部压迫、输红细胞等处理, 5 月 6 日复查 Hb 100 g/L, 后血肿逐渐吸收。

2 讨论

调查显示中国成人房颤患病率为 1.6%, 并与年龄呈正相关, 从 18~29 岁的 0.4% 增加到年龄 ≥ 80 岁的 5.9%^[1]。心房纤颤是卒中的重要危险因素, 抗凝治疗是房颤患者卒中预防的核心策略。指南推荐对于 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的男性房颤患者或 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 3 分的女性房颤患者, 应使用口服抗凝药物预防脑卒中。推荐使用 HAS-BLED 评分来评估出血风险, 可看出出血和血栓栓塞有很多相同的危险因素, 如年龄、卒中史、高血压等, 这些患者在预防栓塞的同时也要平衡出血风险。数据表明, 中国房颤患者使用新

收稿日期: 2024-03-24; 接受日期: 2024-05-09

通信作者: 李佳欢, E-mail: 342141536@qq.com

型口服抗凝药物 (novel oral anticoagulants, NOACs) 的比例在 10%~50%, 远低于欧美和日韩等其他亚洲国家, 高龄患者中抗凝治疗比例则更低, 抗凝治疗的缺失增加了患者缺血性卒中和死亡的风险^[2]。

目前口服抗凝药物主要是华法林和 NOACs, 华法林使用历史悠久, 但需监测 INR, 安全治疗窗窄, 血药浓度受多种因素影响, 需频繁调整剂量。NOACs 有达比加群酯和利伐沙班等, 均不需要监测凝血功能。利伐沙班是选择性的 Xa 因子抑制剂, 调整剂量方便。达比加群酯是直接凝血酶抑制剂, 因其胶囊不能打开服用, 故不适用于鼻饲患者。因为缺乏大量循证医学证据, 中国人服用抗凝药物的强度一直参考欧美国家的建议, 但可能并不完全适合。在房颤患者抗凝决策的选择方面, 指南均强调个体化。高龄患者往往多病共存, 服用药物多, 同时存在不同程度的肾功能减退, 抗凝药物的剂量需要相应调整。一项 Meta 分析表明常规剂量与低剂量的 NOACs 和华法林在老年房颤患者中的应用均安全有效, NOACs 在降低出血风险方面甚至优于华法林^[3]。国内多项研究发现对于超高龄患者, 较低剂量利伐沙班 (5~10 mg/d) 仍然有效且更安全^[4,5]。东亚学者的研究显示, 使用华法林抗凝 INR 控制在 1.5~2.5 时, 东亚房颤患者出血风险最小, 抗栓效果最好^[6]。与单独使用抗凝药物比较, 合并多重用药的房颤患者接受抗凝治疗时发生大出血的风险增加 16.0%^[7]。针对我国合并多重用药的老年房颤患者的研究显示, 应用 NOACs 显著提高生存率^[8]。对合并多重用药的房颤患者, 与华法林比较, 利伐沙班的卒中和 (或) 系统性栓塞风险降低 26.0%, 大出血风险相似, 而住院率、医疗费用均较低^[9]。目前各卒中相关防治指南中均推荐 NOACs 优于维生素 K 拮抗剂, 各 NOACs 在疗效与出血风险方面无明显差异, 推荐级别相同。NOACs 被越来越多的临床医师所选择, 但目前国内缺乏特异性拮抗剂, 尚无 NOACs 间头对头的大型随机对照试验, 此外, 新型抗凝药物应用过程中如何常规监测、如何进一步个体化用药都是有待解决的问题。

口服抗凝药物导致的出血事件多为大便潜血、牙龈出血、皮肤黏膜出血等, 而肌间血肿的病例鲜见报道。抗凝治疗中发生肌间血肿多见于高龄且长期卧床患者, 因肌肉松弛、萎缩, 早期症状不明显, 极易出现误诊漏诊。本文患者出血部位为四肢及腹部, 发病前未接受任何局部有创操作, 无外伤史, 停用相关药物并给予局部压迫等处理后出血逐渐停止。因高龄患者不能及时反映病情, 起病多隐匿, 表现多样。患者 1 最初仅为精神差, 查血常规发现 Hb 显著下降, 大便潜血及腹部 B 超等检查均无异常, 5d 后皮下瘀斑、血肿才逐渐显现。患者 2 腹壁血肿压迫引起的不全肠梗阻为初始症状。高龄患者出现肌间血肿, 可能与其血管条件差、弥漫的小血管粥样硬化、血小板功能异常、血管脆性增高等因素有关。结合本文患者的临床资料, 医者应注意以下方面。(1) 服用抗凝药物的老年患者需定期监测血常规、大便潜血等指标。如果出现不明原因 Hb 下降, 要立即停用抗凝药进行凝血功能等检查并详细查体, 一旦发现皮肤瘀斑或局部肿胀, 要及

时进行 B 超等检查。(2) 高龄患者抗凝治疗方案要个体化, 服用华法林需定期监测 INR。服用利伐沙班可参考文献酌情给予较低剂量, 5~10 mg/d。部分文献建议, 服用达比加群可测定 APTT, 服用利伐沙班者可测定 PT, 高于正常上限 2 倍以上提示出血风险增加。(3) 因高龄患者血管情况差, 基础疾病多, 用药情况复杂, 应用抗凝药物期间需关注肾功能变化及药物相互作用。

综上, 本报道有利于加强临床医师对口服抗凝药物引起肌间血肿这一不良反应的认识, 提高口服抗凝药物治疗的安全性。但本报道仅 4 例患者, 后续将进一步扩大观察范围, 为老年房颤患者合理使用抗凝药物提供更多临床研究数据。

【参考文献】

- [1] Shi S, Tang Y, Zhao Q, *et al.* Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100439. DOI:10.1016/j.lanwpc.2022.100439.
- [2] 陈静文, 裴菱花, 陈超, 等. 80 岁以上非瓣膜性心房颤动患者抗凝方案的调查研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(35): 4477-4482. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.565.
- [3] 黄家顺, 杨继红, 王慧, 等. 新型口服抗凝药治疗 70 岁以上老年心房颤动患者疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(1): 89-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.01.019.
- [4] 张婧, 曹钰琨, 李妍妍, 等. 超高龄非瓣膜性房颤患者使用利伐沙班抗凝治疗的单中心经验[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2023, 22(3): 181-185. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.03.037.
- [5] 艾阳, 李必龙, 朱春甲, 等. 低剂量利伐沙班在老年非瓣膜性房颤治疗中的效果观察[J]. *实用老年医学*, 2020, 34(7): 666-669. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.07.009.
- [6] Chung JE, Choi YR, Seong JM, *et al.* INR optimization based on stroke risk factors in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(6): 1038-1046. DOI: 10.1007/s11096-015-0149-5.
- [7] Chen N, Alam AB, Lutsey PL, *et al.* Polypharmacy, adverse outcomes, and treatment effectiveness in patients ≥ 75 with atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(11): e015089. DOI: 10.1161/JAHA.119.015089.
- [8] Kotalczyk A, Guo Y, Wang Y, *et al.* Impact of multimorbidity and polypharmacy on clinical outcomes of elderly Chinese patients with atrial fibrillation[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1370. DOI: 10.3390/jcm11051370.
- [9] Berger JS, Laliberté F, Kharat A, *et al.* Comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin among nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) patients with obesity and polypharmacy in the United States (US) [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(7): 3771-3788. DOI: 10.1007/s12325-021-01746-2.