

漫談尿毒症導致延長出血之治療

永康奇美醫學中心藥劑部藥師 陳蓉芳、陳麗芳

近年來尿毒症的病人有日漸增多的趨勢，因此應加以重視尿毒症導致出血的問題。在腎衰竭的病人中，大多會有尿毒症(uremia)及伴隨著出血的情形。腎衰竭病人進行一係列侵入性的行為，例如：手術、組織切片，及導尿管的放置時，則特別容易發生出血的現象。表一列出尿毒症出血的相關臨床症狀，其中可能會造成致命危險的有：心包膜填塞(pericardial tamponade)，顱內出血(intracranial bleeding)，及胃腸道出血(gastrointestinal bleeding)。其中，腎衰竭病人發生胃腸道出血的機率又比一般人高許多；經由統計顯示，上消化道出血是導致急性腎衰竭病人死亡的第二主因¹。另外，尿毒症的病人若伴隨有血行動力學不穩，即有可能發生非常嚴重的出血，此時必需謹慎處理，否則將會有致命的危險性。

壹、尿毒症出血之病理學

在正常的生理學反應裡，若出現血管受損情形，即會立即出現局部血管收縮現象。初級凝血(primary hemostasis)為對血管受損產生暫時性之反應(數秒至數分)；分為三個步驟：(1)血小板聚集(platelet adhesion)。

(2)granule release。(3)血小板凝集(platelet aggregation)。此時血小板與von Willebrand因子(vWF)互相作用以形成初級塞子(primary plug)，接著發生血小板活化與血管收縮，血流因而受限。

尿毒症的病人血小板數量通常會輕微的低於正常人。其中值得注意的是，在尿毒症病人的血管壁會產生較多的抗凝集物質prostaglandin I₂；此外內皮細胞(endothelial cells)也會產生不正常且複雜的凝血第八因子(coagulation factor VIII)和vWF。vWF是一個很大的聚合物，它主要是負責adhesion process，雖然尿毒症的病人在血清中存在著高濃度或正常值的vWF，但大多數尿毒症的病人vWF皆有缺陷²。

表一 尿毒症出血之臨床症狀描述

瘀血、紫斑症、瘀斑
鼻出血
侵入性治療後出血(例如：手術、導管置放、切片)
出血性心包膜炎
出血性肋膜積液
胃腸道出血
顱內出血(例如：硬腦膜下血腫或蛛網膜下腔出血)
腹膜後的出血
(例如：自發性的或發生於侵入性放射線治療後)
自發性肝臟出血
眼睛出血
子宮出血

貳、尿毒症出血之診斷

經研究顯示：血中尿素氮值(blood urea nitrogen level)，大於60mg/dL或血清肌酐酸值(serum creatinine level)大於6.7mg/dL，出血的時間會顯著的延長³。但有時候藥物也可能會延長出血時間，例如：高劑量的penicillins, cephalosporins, 和一些會干擾血小板功能之抗生素，例如：penicillin G, carbenicillin, ticarcillin, ampicillim, moxalactam³。另外，propranolol和其它的 β -adrenergic blockers也會輕微的造成血小板缺損，但目前機轉不明。Aspirin抑制cyclooxygenase enzyme，而抑制血小板的活化，它所造成的血小板抑制為不可逆的；延長出血時間存在約8~10天。Desmopressin可逆轉aspirin延長出血時間⁴。

參、防止尿毒症的出血

導致出血的原因可能為肝臟衰竭、或者是異常的凝血因子需要被矯正。如果在高危險群的病人裡，有出血時間延長之症狀，則需要在進行侵入性手術前，先給予desmopressin。對於尿毒症的病人術前一星期應避免給予aspirin和NSAID類的藥物⁵。

肆、治療尿毒症出血

一、透析(dialysis)

對於尿毒症出血的病人透析是最普遍的治療方式。其中，血液透析(hemodialysis)可以矯正大約30~50%尿毒症病人

凝血時間延長的問題⁴，而腹膜透析(peritoneal dialysis)，則較少產生凝血時間延長的情形^{3,4}。

二、機械性加壓(mechanical pressure)

對於出血的部位，可加長加壓時間，如此一來可以更完全的防止出血情形。出血的部位如果可以提高，應高過頭部。床頭也應儘可能搖高，以降低中央靜脈壓。而較大的管路，像是透析導管(hemodialysis catheters)，則不應該移除，因為若移除會產生一個大洞，則可能更易造成出血的情形²。

三、貧血的治療

尿毒症出血之病人若有貧血情形應給予治療。假如發生無法控制的出血情形，而導致嚴重貧血，則應立即給予輸血。但輸血時可能產生的危險因子有：(1)感染。(2)抑制凝血因子的產生，和免疫反應。(3)IgA不足而造成過敏反應。對於目前長期洗腎的患者，給予EPO是目前最常見的治療貧血之選擇³。

四、Desmopressin

根據研究顯示，desmopressin(1-deamino-8-D-arginine vasopressin)可改善75%慢性腎衰竭病人之出血延長情形⁴。另外，在大多數尿毒症患者其血漿中有較少或沒有存在vWF，其中vWF與凝血有著密不可分的關係⁶。由此可知，若能將尿毒症出血延長之病人，將其血漿中的vWF

大量的置換或釋放出來，則會產生許多好處。Desmopressin可增加第八凝血因子和vWF，是屬於dose-dependent⁶。血液中vWF的增加和plasminogen activator增加是相似的；desmopressin並不會影響其它的凝血因子。當給予desmopressin後，第八凝血因子會快速的表現出來，而vWF則需要30-60分鐘²。

雖然目前已知desmopressin可增加第八凝血因子、vWF和plasminogen activator，但其相關機轉仍不清楚。Desmopressin會產生輕微或無的血管收縮作用，但並不會造成血壓上升、子宮或胃腸道的收縮。Desmopressin會產生血管收縮的情形，主要是和antidiuretic vasopressin (V1) receptors有關。另外，也有研究顯示：desmopressin會降低protein C的活化；但降低protein C的活化是否與改善尿毒症延長出血有關，目前仍不清楚⁷。

Desmopressin可由靜脈或皮下給藥，劑量為0.3 μ g/kg，或者給予鼻噴劑，劑量為30 μ g/kg。當病人有嚴重出血時，靜脈給予desmopressin是最適當的。Desmopressin使用於靜脈注射時，一般是稀釋於50mL的0.9% NaCl，輸注時間應大於30分。使用desmopressin後，凝血時間縮短約2~4小時，但desmopressin的作用時間僅6~8小時。雖然desmopressin可以改善尿毒症病人之出血情形，但它的止血作用卻是短暫存在的²。

每12小時重覆給予desmopressin可能會造成藥效明顯減弱的現象 (tachyphylaxis)⁴。

給予desmopressin的第3~4天藥效即會有減弱的現象。在歐洲常將desmopressin和抗凝血劑合併使用，但相對的若加入抗凝血劑又容易會有血栓形成的危險。對於患有慢性腎衰竭的病人，在未洗腎前的這段時期，若使用desmopressin易造成水份滯留，可能會造成鬱血性心衰竭的形成。

五、Cryoprecipitate infusion

輸注cryoprecipitate可增加第VIII凝血因子和vWF，對於尿毒症病人可縮短其出血時間⁵。然而，cryoprecipitate並非對所有延長出血之尿毒症病人皆有效。因此，一般而言cryoprecipitate建議使用於對desmopressin無效之病人或者用於對desmopressin為禁忌之病人。對於正在出血之病人，建議可使用cryoprecipitate十單位，輸注時間應大於三十分鐘。根據文獻指出，使用cryoprecipitate第1~12小時呈現最強之止血作用⁸。Cryoprecipitate為血液制劑，使用時可能會有一些危險因子，例如：輸血所引起的感染或過敏反應。

六、Conjugated Estrogens

近年來，conjugated estrogens常被使用於縮短出血之尿毒症病人。對於胃腸道出血或顱內出血或是一些重大手術之病人，其需要縮短出血時間時，即會考慮使用conjugated estrogens。學者由尿毒症之大鼠中研究發現，conjugated estrogens中的17 β -estradiol對於矯正

出血情形具有最佳活性⁹。尿毒症患者若使用conjugated estrogens時，其血漿中所測得的conjugated estrogens半衰期(half-life)很短，由此學者推測conjugated estrogens在止血的作用機轉可能是經由receptor mechanism進入細胞內來產生止血作用。Estrogens進入細胞內會和胞質溶膠(cytosol)具有高度的蛋白質結合率；因此estrogen-protein complex可經由translocated進入細胞核內。學者也於實驗中發現，若給予尿毒症之大鼠少量的tamoxifen (3mg/kg)或clomiphene (3mg/kg)，此時再給予conjugated estrogens (12 mg/kg)，則無法縮短出血時間⁹。儘管如此，estrogen是如何去矯正尿毒症之出血，目前機轉仍不明。現今有學者認為：尿毒症是因為荷爾蒙分泌減少而造成L-arginine製造不足，而L-arginine為NO的前驅物。尿毒症的病人體內所含的NO濃度較低，因而有較少的guanylyl cyclase刺激和較少的cGMP被產生。Guanylyl cyclase和cGMP可以增加TXA₂和ADP的產生。而TXA₂和ADP是形成血小板塊(platelet plugs)的重要促成因子。在臨床實驗中發現荷爾蒙療法可降低antithrombin III和protein S的濃度，並且可以增加第7因子(factor VII)的濃度。經文獻得知，不論是男性或是女性使用estrogen皆反應出安全，且有效的改善出血情形。Estrogen已被證實可有效的使用於尿毒症而導致血小板功能不全，而造成胃腸道出血的病人¹⁰。

連續注射五天conjugated estrogen

(0.6mg/kg daily)是目前最推薦的治療療程。在第一次給藥後的第六個小時會有減少出血情形，使用至第5到第7天會開始產生最大的止血作用。由於其onset慢，所以其效力常常被低估。所以此治療方式較少被使用。當延長出血之尿毒症病人須要控制其出血時間時，可先給予快速作用的藥物，例如：desmopressin和cryoprecipitate並同時給予conjugated estrogen。

給予口服conjugated estrogens 50mg/ day，連續7天，也會產生止血之相同效果，但是於產生止血作用後之第四天，又會開始產生延長出血的現象，因此使用口服conjugated estrogens治療延長出血之尿毒症病人，效果不佳²。

七、Antifibrinolytic agents

Tranexamic acid可用來控制小手術的出血。對於蜘蛛膜下腔出血之病人，禁止使用tranexamic acid，因為可能會造成腦部水腫及梗塞的情形產生⁴。

八、Platelet transfusion

輸血小板僅使用於無法控制出血情形之尿毒症病人。因為血小板進入到尿毒症病人之體內，會變成不具正常功能的血小板，所以只有給予desmopressin、cryoprecipitate，和packed RBC後還未能有效控制出血之尿毒症病人，才會考慮輸血小板³。

伍、討論

對於尿毒症延長出血的病人若要進行手術或是進行侵入性檢察時，需要特別注意。尿毒症的病人為何容易有延長出血的情形，此病理機轉，目前並未全部了解。現今被認為會造成尿毒症病人延長出血的主要原因為：(1)血小板複合體 (complex platelet) 的功能不全。(2)正常的血小板和血管壁會互相影響。另外，vWF 的缺乏也被懷疑是造成延長出血的原因之一。在大多數的案例裡，血液透析可以治療病人尿毒症，但無法矯正其出血的情形。對於延長出血之尿毒症的病人，給予 desmopressin, cryoprecipitate, conjugated estrogens, antifibrinolytic agents，不但可以矯正其出血的情形，還可以改善其貧血的症狀²。

參考資料：

1. Lohr JW, Schwab SJ. Minimizing hemorrhagic complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 961-75.
2. Sinasi MD. Uremic bleeding: pathophysiology, diagnosis, and management. *Hospital physician* 2001; 45 - 50.
3. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994; 96: 168-79.
4. Aledort LM. New approaches to management of bleeding disorders. *Hosp Pract (Off Ed)* 1989; 24: 207-11, 214, 219-21.
5. Schafer AI. Thrombocytopenia and disorders of platelet function. In: Stein JH, Hutton JJ, Kohler PO, et al, editors. *Internal medicine*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1994: 796-9.
6. Gralnick HR, McKeown LP, Williams SB, et al. Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uremia. *Am J Med* 1988; 85: 806-10.
7. Akpolat T, Ozdemir O, Arik N, et al. Effect of desmopressin (DDAVP) on protein C and protein C inhibitors in uremia. *Nephron* 1993; 64: 232-4.
8. Triulzi DJ, Blumberg N. Variability in response to cryoprecipitate treatment for hemostatic defects in uremia. *Yale J Biol Med* 1990; 63: 1-7.
9. Vigano G, Zoja C, Corna D, et al. 17β -Estradiol is the most active component of the conjugated estrogen mixture active on uremic bleeding by a receptor mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 344-8.
10. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; Mar ; 3: 138-53. Review.

