

• 经验交流 •

临床药师参与 1 例房颤患者围术期磺达肝癸钠抗凝治疗

魏 萌¹, 宋小骏¹, 张 雷², 王常田² (南京军区南京总医院¹药品科,²心胸外科,南京 210002)

【摘要】 目的 探索房颤患者围术期抗凝治疗新方案。方法 临床药师通过参与 1 例对肝素禁忌的房颤患者围术期抗凝治疗的药学监护,验证磺达肝癸钠在该类患者中应用的安全性和有效性。结果 该患者顺利出院,住院及随访期间均未出现血栓及出血相关症状。结论 磺达肝癸钠或可成为房颤患者围术期桥接抗凝的备选药之一;临床药师应发挥自身优势,协助医师探索临床治疗新方案。

【关键词】 临床药师; 磺达肝癸钠; 心房颤动; 围术期抗凝; 肝素相关性血小板减少

【文献标识码】 B

【文章编号】 1007-4406(2017)01-0051-03

心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常之一,其可将脑卒中的发生风险提高近 5 倍,而规范的抗凝治疗可使这一风险降低 64%^[1-2]。国内外指南均建议栓塞风险高危的房颤患者应立即启动口服抗凝,且需在不达标时给予快速起效的非口服抗凝剂进行桥接治疗^[3-5]。根据美国胸科医师协会第 9 版《抗栓治疗及血栓预防指南》(ACCP-9),普通肝素(unfractionated heparin,UFH)和相对低分子量肝素(low molecular weight heparin,LMWH)仍是房颤患者围术期桥接治疗的主要药物,但对于肝素禁忌患者并没有明确的推荐^[5-6]。磺达肝癸钠是第一个人工合成的 Xa 因子选择性抑制剂,其与血小板间不存在相互作用,也不影响出血时间,临床罕见肝素相关性血小板减少(heparin-induced thrombocytopenia,HIT)^[7]。目前,该药已被批准用于静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)的预防和急性冠脉综合征的治疗,但在房颤患者抗凝治疗中的证据尚不充分,且结论互有矛盾^[8-11]。现通过临床药师参与 1 例合并疑似 HIT 病史的房颤患者围术期抗凝治疗的药学监护,为探索桥接抗凝新方案提供参考。

1 病史摘要

患者,女,76 岁,体质量 65 kg,因“吞咽梗噎感 4 月余”入院。当地医院胃镜示:食管距门齿 36~40 cm 处可见边缘隆起的溃疡性病灶,组织易脆、易出血;病理示:鳞状细胞癌,为行“食管癌根治术”入我

院。既往有高血压病史 25 年,最高 180/100 mm Hg;房颤史 8 年,口服华法林(2.5 mg·d⁻¹)抗凝,定期监测国际标准化比值(international normalized ratio,INR)稳定;2 年前使用 LWMH 出现血小板计数显著降低,疑似 HIT,但未行血清抗体检测。辅助检查:血小板计数 203×10⁹·L⁻¹,血红蛋白 146 g·L⁻¹,INR 2.2;肝肾功能及其他未见异常。经食管心脏超声示:未见心房附壁血栓形成,房颤,左室射血分数 56%。入院诊断:食管鳞癌;房颤;高血压病 3 级。

2 抗凝治疗过程

患者入院当日即停用华法林,临床药师会诊后换用磺达肝癸钠(2.5 mg·d⁻¹)桥接抗凝。5 d 后复查 INR 降为 1.16,遂于华法林停药 6 d,磺达肝癸钠停药 30 h 后如期手术,术中止血充分。术后当日 INR 示 1.24,血小板计数 186×10⁹·L⁻¹,血红蛋白 141 g·L⁻¹,血清肌酐 61 μmol·L⁻¹。药师建议术后 24 h 重启磺达肝癸钠(2.5 mg·d⁻¹,sc,qd),并于禁食期间应用该药抗凝。术后第 20 天患者恢复饮食,药师提醒恢复华法林(2.5 mg·d⁻¹)口服,两药联用 3 d 后复查 INR 升至 2.49,遂停用磺达肝癸钠。术后第 25 天 INR 示 2.22,患者出院并嘱华法林(1.25 mg·d⁻¹)带药,后每周至我院门诊随访并由药师帮助调整抗凝方案。患者住院期间未出现意识模糊、急性胸痛及外周血管血栓形成等栓塞相关表现,同时也未观察到明显的出血症状。应用磺达

【第一作者】 魏 萌(1987-),女,药师。主要从事抗凝方向的临床药学服务与研究。E-mail: carolmeng_0813@163.com.

肝癸钠前血红蛋白基线值为 $146 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 给药后血红蛋白在 $126 \sim 141 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 间波动, 未出现明显下降。术后 30 d 内多次随访均未观察到血栓或出血相关症状。

3 讨论

根据现有指南, 房颤患者可选的非口服抗凝剂仅 UFH 和 LMWH 2 种^[5], 然而对于合并 HIT 病史且血栓风险高危的房颤患者而言, 如何进行围术期的桥接抗凝仍是困扰临床的一个难题。

3.1 磺达肝癸钠与 HIT 磺达肝癸钠罕见免疫原性, 因此其与肝素/血小板因子 4 抗体形成复合物引起 HIT 的可能性极低^[7]。虽然有少数个案报道称磺达肝癸钠可诱导其依赖性血小板激活而导致 HIT 发生, 但大量的研究证据表明该药可在 HIT 患者中安全应用^[7, 12]。尽管磺达肝癸钠的说明书尚未将治疗 HIT 纳入适应证, 但 ACCP-9 已将其列为合并 HIT 病史患者急性血栓形成的一线治疗方案^[13]。

3.2 磺达肝癸钠与房颤 SAFE-AF 研究前瞻性地比较了磺达肝癸钠与标准方案 (UFH + 华法林) 在房颤电复律患者中抗栓的安全性和有效性。结果显示 2 种方案均能有效预防电复律前后的血栓形成, 虽然磺达肝癸钠轻微增加了患者的出血发生率, 但差异并无统计学意义^[8]。我国学者也对房颤射频消融桥接治疗中使用磺达肝癸钠和 LMWH 的安全性和有效性进行了对比, 发现磺达肝癸钠不增加栓塞风险的同时还显著降低了出血发生率^[9]。尽管上述研究均肯定了磺达肝癸钠在房颤患者中的抗凝作用, 但也有个案报道房颤患者在无口服抗凝期间应用磺达肝癸钠桥接形成了新生心房血栓^[10-11]。

3.3 栓塞与出血风险评估 该患者合并高龄、高血压等多个栓塞危险因素, 根据指南她的血栓风险评估 (CHA₂DS₂-VASc 评分) 为 4 分, 预测其脑卒中的年发生率将高达 4%^[3]。除此之外, 活跃期的肿瘤也额外增加了她的栓塞风险。据统计, 癌症患者 VTE 的风险是正常人的 4~7 倍, 且外科手术将导致这一风险进一步升高^[14]。另一方面, 药师评估该患者的出血评分 (HAS-BLED 评分) 为 2 分, 是抗凝出血的易发人群^[3]。且“食管癌根治术”属于高出血风险手术, 手术造成的广泛创面也大大增加了抗凝出血的发生率。研究表明, 接受该类高出血风险手术期间不间断抗凝, 术后 2 d 内发生大出血的概率将高达 2%~4%^[15]。

3.4 磺达肝癸钠应用于围术期的争议 首先, 磺达

肝癸钠在房颤患者围术期的给药剂量尚存在争议。依据该患者的体质量和肾功能, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐治疗剂量 ($7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)^[16], 但药师考虑到她术后出血风险较高且该药缺少特异性拮抗剂, 因此选择了预防剂量 ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 用于围术期抗凝。在我国房颤患者中的研究表明, 预防剂量的磺达肝癸钠作为桥接抗凝与治疗剂量的 LMWH ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ bid}$) 同样有效, 而大出血的风险显著降低^[9]。其次, 磺达肝癸钠在围术期的停药间隔也值得斟酌。该药的半衰期长达 17 h, 但对于其作为围术期抗凝的认识仅限于 1 项骨科术后 VTE 预防的研究及 2 个案例报道。鉴于证据有限, 药师建议磺达肝癸钠应在术前 24 h 停药。尽管该药说明书提示对于已充分止血的患者可于术后 6 h 恢复给药^[16], 但考虑到该患者出血风险较高, 为谨慎起见药师建议将抗凝重启的时间推迟至术后 24 h。最后, 药师建议在术前及术后长期给药中行磺达肝癸钠-抗 Xa 因子活性的测定, 但由于方法的限制, 该患者并未进行这一检测。

4 小结

在房颤患者围术期的抗凝治疗中, 临床药师应根据患者的栓塞及术后出血风险, 帮助医师制定规范的抗凝方案, 并通过药物的合理选择与剂量调控, 有效规避围术期抗凝相关不良反应。对于近年来上市的新型抗凝药物, 其在临床应用的证据尚不充分, 临床药师可协助医师积极开展相关研究, 为患者的抗凝治疗提供依据。

【参考文献】

- [1] WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. Stroke, 1991, 22(8): 983.
- [2] HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. Ann Intern Med, 2007, 146: 857.
- [3] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2015 [J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(5): 321.
- [4] JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation [J]. JACC, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- [5] DOUKETIS JD, SPYROPOULOS AC, SPENCER FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141(Suppl): e326S.
- [6] SPYROPOULOS AC, TURPIE AGG, DUNN AS, et al. Clinical

- outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(6): 1246.
- [7] NAGLER M, HASLAUER M, WUILLEMIN W. Fondaparinux-data on efficacy and safety in special situations [J]. *Thromb Res*, 2011, 129: 407.
- [8] COHEN A, STELLBRINK C, HEUZEY JYL, et al. Safety of fondaparinux in transoesophageal echocardiography-guided electric cardioversion of atrial fibrillation (SAFE-AF) study: a pilot study [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108: 122.
- [9] 张飞飞, 赵冬华, 彭新辉, 等. 心房颤动导管射频消融术桥接使用磺达肝癸钠或低分子肝素的临床结局 [J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(4): 448.
- [10] REINDL IK, VOGT A, RAAZ U, et al. Detection of a left atrial thrombus under fondaparinux treatment: a case report [J]. *Curr Drug Safety*, 2011, 6: 201.
- [11] ROSA GM, PARODI A, DORIGHI U, et al. Left atrial thrombosis in an anticoagulated patient after bioprosthetic valve replacement: report of a case [J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(1): 20.
- [12] WARKENTIN TE, SHEPARD JI, MANHEIM JC. HIT complicating fondaparinux prophylaxis: fondaparinux-dependent platelet activation as a marker for fondaparinux induced HIT [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112: 1319.
- [13] LINKINS L, DANS A, MOORES L et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e495S.
- [14] COMORS JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2515.
- [15] SPYROPOULOS AC, DOUKETIS JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery [J]. *Blood*, 2012, 120: 2954.
- [16] Product information. Arixtra (fondaparinux) [Z]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2014.

(2016-03-19 收稿)

甲巯咪唑致重型再生障碍性贫血伴感染患者的药学监护

范彩霞¹, 韦湘² (汕头大学医学院附属粤北人民医院¹药学部,²血液内科, 韶关 512026)

【摘要】 目的 探索临床药师对由抗甲亢药甲巯咪唑引起的再生障碍性贫血、粒细胞缺乏并感染患者实施药学监护的切入点。方法 临床药师以1例服用甲巯咪唑引起再生障碍性贫血、粒细胞缺乏的患者的不良反应的处置、抗感染治疗方案设计和用药教育为切入点开展药学监护。结果 患者在血液内科治疗16 d后, 经及时停用甲巯咪唑、升白细胞、升血小板、间断输血、输血小板、抗感染治疗后, 血细胞、粒细胞、血小板恢复正常, 再生障碍性贫血得以纠正, 感染控制、病情稳定出院。结论 临床药师发挥自身专业特长, 可在不良反应监测处理、抗感染治疗方案的制定及患者的用药教育方面均发挥重要作用。

【关键词】 临床药师; 甲巯咪唑; 再生障碍性贫血; 药学监护

【文献标识码】 B

【文章编号】 1007-4406(2017)01-0053-04

甲状腺功能亢进(甲亢)是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病,常合并皮肤损害、肝功能异常。甲巯咪唑为治疗甲亢的首选药物,常见的不良反应有粒细胞减少、血小板减少、皮肤瘙痒、味觉异常,偶有粒细胞缺乏、肝功能受损以及再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)等严重不良反应^[1-3]。AA系多种病因所致的骨髓功能障碍,以全血细胞减少为主要表现的一组综合征^[2],该疾病极为凶险,易

引起感染,甚至死亡。笔者通过对1例甲亢服用甲巯咪唑致AA患者药学监护进行分析和讨论,探讨该类疾病的药学监护切入点,从而为建立个体化治疗方案提供参考和借鉴。

1 病历资料

患者,女,59岁,2015年12月4日因头痛头晕20余年,加重3 d,发热10余天,以“头晕、发热查因”入住心血管内科。2015年10月份曾在院内

【第一作者】 范彩霞(1973-),女,博士,副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: mydream0509@qq.com