

心脏瓣膜置换术后抗凝治疗出血的药学监护

胡文娟¹,王欢²,黄瑾¹ (浦东新区人民医院¹药剂科,²心血管内科,上海 201200)

【摘要】 一例心脏瓣膜置换术后抗凝治疗患者因上消化道出血入院,给予调整华法林剂量抗凝治疗,期间患者多次出现出血和国际标准化比值(INR)波动。临床药师从疾病及药物相互作用等多方面因素进行分析,同时结合药动学和药效学特点,向临床提供合理建议,对患者进行用药指导,保障患者用药安全。

【关键词】 心脏瓣膜置换术; 上消化道出血; 华法林; 抗凝; 影响因素

【文献标志码】 B

【文章编号】 1007-4406(2014)05-0325-04

心脏瓣膜置换术是治疗严重瓣膜疾病的有效手段。华法林则为机械瓣膜置换术后临床一线口服抗凝药物,但其治疗窗窄,个体差异大以及出血或血栓等并发症,合理用药已成亟待解决的临床问题。影响患者术后抗凝疗效的因素很多,包括种族、性别、年龄、左心房大小、心功能分级、有无心房颤动及其持续时间、原发疾病、心脏瓣膜置换种类及部位、华法林剂量及用药规律、抗凝治疗持续时间、并发症及合并用药、饮食习惯,以及华法林药动学差异等^[1]。现就一例心脏瓣膜置换术后口服华法林出血病例用药进行分析并对其进行药学监护。

1 病例资料

患者,女,55岁。2006年经当地医院检查后明确诊断为风湿性心脏病、二尖瓣狭窄、主动脉瓣狭窄,并行二尖瓣、主动脉瓣(机械瓣)置换术。术后症状减轻,间断服用地高辛、利尿剂,长期服用华法林(3.75 mg)。平时有心悸及气促发作,服用地高辛及利尿剂后症状能缓解。6 d前患者发现四肢皮肤潜在瘀斑,面积逐渐扩大,且出现胸闷、气急,进行性加重,伴双下肢水肿;5 d前开始有咳嗽、咳痰,白黏痰,量少,能自行咳出,伴发热,体温39.0℃;3 d前开始出现黑便,继而出现恶心、呕吐咖啡色液体,于2013年2月1日来我院急诊查血常规:Hb 97 g·L⁻¹,RBC 3.28×10¹²·L⁻¹,WBC 8.19×10⁹·L⁻¹,N 81.0%,PLT 48×10⁹·L⁻¹;凝血功能:凝血酶原

时间 94.5 s,国际标准化率(international normalized ratio,INR) 12.9,APTT 155.1 s,纤维蛋白原 6.25 g·L⁻¹;BNP 3 985 μg·L⁻¹。予止血、维生素K₁拮抗华法林、制酸、支持等治疗。现患者仍胸闷、气急,伴发热,双下肢水肿明显。为进一步治疗,于2日入住心内科。临床初步诊断为:心脏瓣膜置换术后房颤;心功能不全;上消化道出血;华法林过量;肺炎。

2 主要治疗经过及用药监护

患者此次入院主要是调整华法林剂量,并针对上消化道出血及肺炎进行治疗。考虑患者房颤病史较长,且既往心超提示左右心房均增大,手术射频消融及电、药物复律复发率均较高,故暂予以药物控制心功能不全、快房颤心律等症状。治疗原则为抗凝,控制心室率,改善心功能,抑酸,抗感染。INR目标值为2.0(范围1.5~2.5)。患者住院期间主要是通过监测INR调整华法林剂量,同时对其进行用药监护。患者均在每日14:00服用华法林。华法林剂量及监护情况见图1。

具体用药经过:2月1日,BNP:3 985 μg·L⁻¹,肝功能异常,急诊给予:纤维蛋白原6.25 g·L⁻¹;蛇毒血凝酶1 U bid;酚磺乙胺2.0 g qd止血;维生素K₁10 mg im bid拮抗华法林;奥美拉唑制酸;托拉塞米(20 mg qd),氨力农(3支 qd)改善心功能;左氧氟沙星(100 mL bid)抗感染;丙胺酰谷氨酰胺保肝等治疗。2日,停用蛇毒血凝酶及酚磺乙胺(2.0

【基金项目】 浦东新区卫生和计划生育委员会卫生科技项目(编号PW2014B-18)

【作者简介】 胡文娟(1982-),女,临床药师。从事临床药学。Tel:15921837994;E-mail:huwenjuan2006@163.com

【通讯作者】 黄瑾,副主任药师。E-mail:john70550@163.com

g qd) 止血, 维生素 K₁ 拮抗华法林; 3 日, 加用螺内酯 20 mg qd; 4 日, 夜间解黑便 2 次, 量约 300 mL。5 日, 予地高辛 0.125 mg qd, 美洛西林舒巴坦 2.5 g q12 h 抗感染; 加用门冬氨酸鸟氨酸保肝治疗; 予奥美拉唑抑酸处理; 停氨力农和左氧氟沙星; 6 日, 又解黑便 1 次。7 日, 螺内酯加量至 20 mg bid。8 日, 肝酶指标正常。12 日, 加用阿奇霉素 0.5 g qd 联合抗感染。16 日, 螺内酯加量至 20 mg tid。17 日, 患者臀部发现新的皮下淤点淤斑, ALB(白蛋白) 26.0 g · L⁻¹, 适当减少华法林用量。18 日, 停阿奇霉素, 美洛西林舒巴坦加量至 3.75 g q12 h, 补充人血白蛋

白 2 支; 22 日, 呋塞米 20 mg qd, 螺内酯减量 20 mg, bid, 奥美拉唑减量 20 mg qd。25 日, 加用小剂量美托洛尔(6.25 mg) 降低心肌耗氧量。26 日, 美托洛尔加量至 12.5 mg bid。27 日, 患者现皮肤淤斑好转, 大便转黄; 活动时仍有气促, 无发热, 咳嗽、咳痰不明显; INR 值在目标范围内。当日出院。出院带药: ①华法林 3.125 mg qd po; ②卡托普利 12.5 mg qd po; ③地高辛 0.125 mg qd po; ④托拉塞米 5 mg qd po; ⑤螺内酯 20 mg qd po; ⑥奥美拉唑 20 mg qd po; ⑦美托洛尔 12.5 mg bid po。

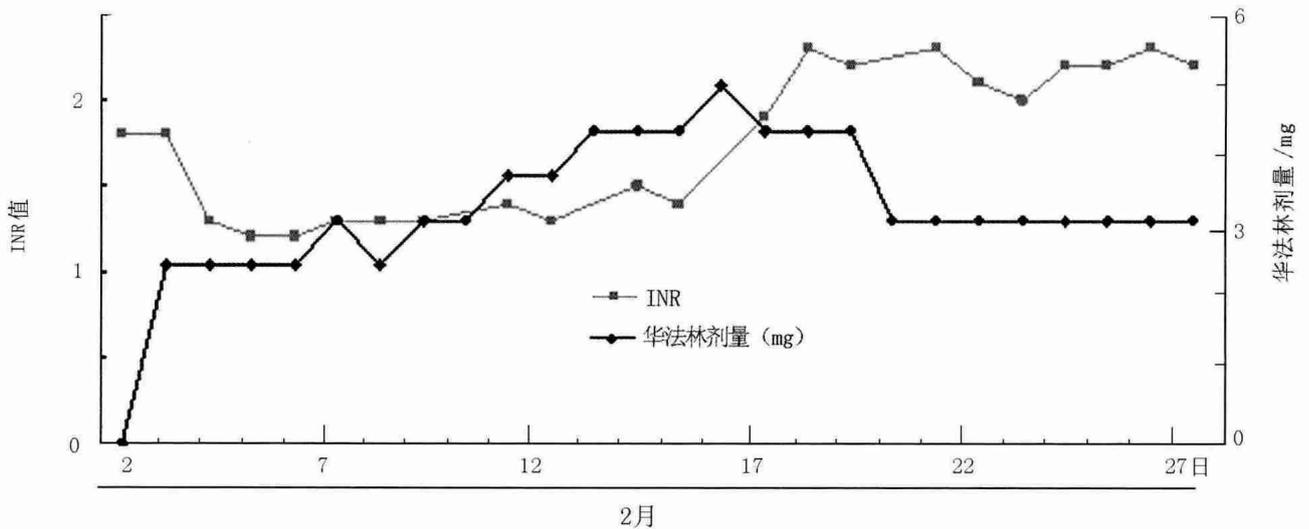


图1 患者住院期间华法林的服用情况及 INR 的监测情况

3 讨论

3.1 INR 的目标范围 心瓣膜病的抗栓治疗对减少血栓形成具有重要意义, 但同时出血的并发症也是目前棘手的问题; 因此, 将临床出血及血栓栓塞事件发生率降到最低是临床抗凝治疗的主要目标。华法林剂量个体差异较大, 没有一个固定的剂量; 但研究表明, 中国人对华法林比西方人更加敏感, 所需维持剂量普遍较低^[2-3]。为了增加抗凝监测的准确性和可靠性, 减少因抗凝监测不准确而造成的出血和栓塞, 目前用 INR 进行抗凝效果的监测。2012 年版 ACCP 抗栓治疗与血栓预防临床实践指南(第 9 版)^[4] 中推荐 INR 目标值对于机械瓣置换的患者, 二尖瓣或二尖瓣联合主动脉瓣为 3.0(证据 2C)。由于遗传因素造成的人种及个体差异较大, 关于中国人最佳抗凝治疗 INR 范围尚未明确。有研究表明^[5-7], 中国心脏瓣膜术后患者抗凝强度要求低于欧美国家, 更易出血, 建议我国南方地区人工机械瓣

膜置换术后低强度抗凝是可行的, INR 控制在 1.6 ~ 2.5 内较安全。我国《人工心脏瓣膜置换术后抗凝治疗指南》(草稿) 中多数学者认为机械瓣置换术后抗凝治疗的 INR 应控制在 1.5 ~ 3.0 之间: 主动脉瓣置换者 1.5 ~ 2.0, 二尖瓣及双瓣替换 2.0 ~ 2.5。该患者即为过量服用华法林至上消化道出血及皮肤淤斑来我院就诊, 入院时 INR 值为 12.9, 明显高于目标范围。临床药师与医师根据患者情况讨论后为患者制定的 INR 目标值为 2.0(1.5 ~ 2.5)。

3.2 出血的原因分析及监护

3.2.1 血小板计数减少 患者 2 月 1 日入院前上消化道出血 4 ~ 6 日解黑便, 17 日臀部发现新的皮下淤点淤斑; 这几日查血小板计数均低下。患者血小板计数减少可能为凝血功能障碍出血造成, 而血小板计数减少又可导致患者凝血功能障碍, 两者互为因果, 形成恶性循环。

3.2.2 肝功能不全 肝脏是维生素 K 依赖的凝血

因子合成的主要场所,肝功能降低,合成维生素K的能力下降;因此,肝功能低下患者对华法林敏感性增大,华法林作用增强。有研究^[8]表明,肝功能受损患者服用华法林后易发生出血,饮酒过量导致肝损伤,以及严重的肝脏疾病患者服用华法林后INR值均较高。患者出现出血症状的几日中,2月1日查肝功能异常,INR值高达12.9;5日仍存在肝功能不全;17日查白蛋白ALB 26.0 g·L⁻¹(下降),其余肝功能指标均正常。因此,患者入院前上消化道出血的原因一方面源于肝功能不全导致INR值升高,入院后由于用药复杂,影响因素较多,INR值的变化不能用单一的肝功能不全来解释。

另外,华法林有很高的蛋白结合率,约为98%~99%;体内血液蛋白的变化也可引起华法林药效的改变。该患者因肝脏合成白蛋白减少(2月17日查白蛋白ALB 26.0 g·L⁻¹),使华法林的蛋白结合率发生改变,游离血药浓度升高,药效增强,可能是造成患者17日出现新的皮下淤点淤斑的原因之一;因此,药师建议医师及患者补充人血白蛋白。18日患者补充人血白蛋白2支。

3.2.3 心功能不全 患者入院时胸闷、气急,双下肢水肿明显,BNP 3 985 ng·L⁻¹等心衰症状明显,治疗过程中患者病情时有反复。但患者INR的波动影响因素甚多,不能单纯归结于心功能不全,并且目前尚未有文献报道心功能不全独立因素对华法林药效的影响;但有报道^[9]充血性心力衰竭患者病情恶化并伴肝充血或水肿时,对华法林的药效反应可能会增强。充血性心力衰竭时,肝脏合成维生素K所依赖的凝血因子的功能受损,对口服抗凝剂的敏感性也提高。因此,患者入院前的上消化道出血不能排除为心功能不全导致或加重肝功能不全,机体对华法林药效增强而致上消化道出血的可能。

3.3 药物治疗的监护

3.3.1 华法林用药监护 患者2月1日INR值高达12.9,并出现上消化道出血症状,不能排除患者的病理状态对华法林抗凝药效的增强。另外,由于华法林半衰期较长($t_{1/2}$ 约37 h),代谢较慢,长期服用超过机体所需剂量的华法林而造成的累积过量;且患者未曾监测INR值,也未对华法林的剂量进行调整,故患者该次上消化道出血与患者病理状态和服用药物因素均有密切相关性。患者入院后给予患者纤维蛋白原6.25 g·L⁻¹;予蛇毒血凝酶1 U, bid及酚磺乙胺2.0 g, qd止血,维生素K₁10 mg, im, bid

拮抗华法林等治疗后,2月3日INR值降至1.80。该INR值大幅下降为停用华法林和使用大量止血及抗华法林药物所致。此时患者的出血情况虽然控制欠佳,但由于患者为换瓣术后伴房颤,且INR值已降至1.8,有发生血栓的危险,综合考虑后加用华法林2.5 mg抗凝治疗。

3.3.2 螺内酯与华法林 螺内酯为肝药酶诱导剂,可加速华法林的代谢,在华法林和螺内酯的说明书中均提及螺内酯可减弱华法林的抗凝作用,能使华法林的抗凝作用降低约25%。该患者2月1日INR值为12.9;2日INR值为1.8,停用蛇毒血凝酶及酚磺乙胺止血,维生素K₁拮抗华法林治疗;3日患者胸闷气促等心衰症状明显并伴低钠低钾血症,加用螺内酯20 mg,按qd给药后5日INR值由1.8降至1.2。考虑INR的波动可能为螺内酯诱导了华法林的代谢而导致其抗凝作用减弱。但基于患者3日的症状,故临床药师认为加用螺内酯有必要。

3.3.3 抗菌药物与华法林 阿奇霉素为大环内酯类抗菌药物,可增强华法林的抗凝作用,该作用已被中国药科大学顾寅明等^[10]通过实验证实。阿奇霉素与华法林合用可发生药效学和药动学相互作用,增强华法林的抗凝作用,增加用药者的出血风险。其原因可能有两个方面:维生素K循环阻断^[11]和参与药物代谢的P450酶活性改变^[12]。该患者2月12日加用阿奇霉素0.5 g, qd, 16日螺内酯加量至20 mg, tid, 华法林由3.75 mg增至5.0 mg。14~17日,INR由1.3升至1.9,并臀部见新的皮下淤点淤斑。患者INR的升高可能与华法林剂量增加有关,但不能排除阿奇霉素对华法林的抗凝作用增强因素,增加用药者的出血风险。故药师建议临床医师停用阿奇霉素,可加大美洛西林舒巴坦剂量继续抗感染,临床医师接受建议。左氧氟沙星为氟喹诺酮类抗菌药物,氟喹诺酮类药物均能不同程度抑制肝微粒体细胞色素P450酶,从而干扰华法林的代谢,导致不同程度抗凝作用增强^[13]。患者入院时即给予左氧氟沙星抗感染治疗,而此时患者的上消化道出血症状控制欠佳,考虑左氧氟沙星可能加重患者的出血,药师建议医师停左氧氟沙星,换用美洛西林舒巴坦抗感染。

3.4 出院用药教育 患者出院带药有华法林、卡托普利、地高辛、托拉塞米、螺内酯、奥美拉唑和美托洛尔。告知患者出院带药中,螺内酯、奥美拉唑对华法林的代谢有影响,会影响抗凝疗效,患者出院后需定

期来院监测 INR 值,请医师根据 INR 值调整华法林剂量或停药。患者应避免饮食习惯变化过大而造成的 INR 值波动,在 INR 值持续稳定后,无特殊情况下每 4 周来院监测 1 次 INR 值。

【参考文献】

- [1] 付博,董力,石应康. 中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗数据库建设[J]. 中国胸心血管外科临床杂志 2013 20(1):3.
- [2] Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity[J]. Hum Mol Genet 2005 14(13):1745.
- [3] Lam MP, Cheung BM. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese[J]. Br J Clin Pharmacol 2011 73(3):340.
- [4] Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest 2012, 141(2):e576S.
- [5] 刘媛,余细勇,钟诗龙,等. 心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗的单中心临床应用调查[J]. 南方医科大学学报 2010 30(10):2242.
- [6] 王志伟,徐明星,计乐群. 心脏瓣膜置换术后低强度抗凝研究[J]. 中华实验外科杂志 2005 22(4):484.
- [7] 马俊珩,葛卫红,于锋. 心脏瓣膜置换术后华法林低强度抗凝的疗效观察[J]. 吉林医学 2012, 33(31):6759.
- [8] Rieder MJ, Riener AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose [J]. N Engl J Med 2005, 352(22):2258.
- [9] Kellett HA, Sawers JS, Boulton FE, et al. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism[J]. Q J Med 1986 58(225):43.
- [10] 顾寅明,魏萌,宋莎莎,等. 阿奇霉素对大鼠灌服华法林的药理学和药动学的影响[J]. 药学进展 2010 34(3):125.
- [11] Yu HCM, Chan TYK, Critchley JAJH, et al. Factors determining the maintenance dose of warfarin in Chinese patients[J]. Q J Med 1996, 89(2):127.
- [12] 姜敏,熊玉卿. 细胞色素氧化酶 P4503A4 与药物代谢[J]. 实用临床医学 2006 7(11):199.
- [13] 方冀,刘洋. 抗菌药物与口服抗凝血药的相互作用[J]. 药物与临床 2001 16(2):19.

(2013-08-29 收稿)

临床药师参与抗厌氧菌感染的临床实践分析

买金荣¹, 罗惠玲¹, 李煜² (¹ 乌鲁木齐市第一人民医院药剂科, 乌鲁木齐 830011; ² 新疆民政康复医院药剂科, 乌鲁木齐 830094)

【摘要】 目的 探讨临床药师在经验性治疗厌氧菌感染中的作用。方法 根据临床常见厌氧菌的特点、耐药机制及抗菌药物的抗菌谱等,结合临床药师参与抗厌氧菌治疗的案例,对经验性抗厌氧菌感染进行分析和阐述。结果 根据临床厌氧菌感染特点,结合相关实验室检查、影像学资料及患者用药史等推断临床厌氧菌感染可能,配合临床合理用药。结论 临床药师应建立经验性抗厌氧菌感染的临床药学思维,为临床抗厌氧菌感染提供参考。

【关键词】 临床药师; 经验性治疗; 厌氧菌感染

【文献标志码】 B

【文章编号】 1007-4406(2014)05-0328-04

厌氧菌是临床感染常见的一种细菌,多为混合感染。厌氧菌只能在低氧分压的条件下生长,不能在空气和(或)10%二氧化碳浓度下的固体培养基表面生长。由于基层医院受硬件条件的限制,往往只能对标本进行需氧菌的培养,而对培养条件要求较高的厌氧菌的培养就显得力不从心,也给临床靶向治疗带来了一定的难度。我院临床药师根据厌氧

菌感染特点,结合患者临床表现及用药史,推测和判断是否存在厌氧菌感染,并协助医师制定合理的给药方案,为临床提供治疗建议。

1 病例资料及其分析

【病例 1】 患者,女性,70岁,体质量 54 kg,以“左前臂红肿疼痛 6 d 伴发热 1 d”为主诉入院。6 d 前左前臂出现局部红肿且逐渐增大,伴有明显疼痛、局

【作者简介】 买金荣(1975-)男,主管药师。研究方向:临床药学。Tel:0991-3666681;E-mail:mjrl19@foxmail.com