

克罗恩病伴下肢深静脉血栓应用华法林致出血 1 例的药学监护

李青¹, 林荣芳²

(1. 江西省人民医院药剂科, 江西 南昌 330006; 2. 福建医科大学附属第一医院药学部, 福建 福州 350005)

摘要:目的 通过临床药师全程参与 1 例克罗恩病伴下肢深静脉血栓病人应用华法林致出血的抗凝治疗过程, 探讨临床药师在临床治疗中发挥的作用。方法 对病人全程进行药学监护, 分析评估病人应用华法林致出血的可能原因, 协助医师制定和调整用药方案, 并对病人进行用药教育以加强自我抗凝管理。结果 病人出血停止。结论 临床药师通过参与临床实践, 可协助医师提高药物治疗的安全性和有效性, 使病人获得优良的药学服务。

关键词:华法林; 抗凝; 药学监护

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.042

Pharmaceutical care of bleeding in a crohn's disease patient with lower extremity deep vein thrombosis by using warfarin

LI Qing¹, LIN Rongfang²

(1. Department of Pharmacy, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China;

2. The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350005, China)

Abstract: Objective Through clinical pharmacists participating in treatment of one patient with lower extremity deep vein thrombosis with crohn's disease who underwent hemorrhage by using warfarin anticoagulant therapy, to explore the role of clinical pharmacists in clinical treatment. **Methods** The pharmacists carried out entire pharmaceutical care of the patient, analyzed the bleeding causes of using warfarin, assisted doctors to formulate and adjust regimen and provided anticoagulant medication education for patient to strengthen his own management. **Results** The patient stopped bleeding. **Conclusions** Clinical pharmacists can help doctors to improve the safety and efficacy of drug treatment, get excellent pharmaceutical care by participating in clinical practice.

Key words: Warfarin; Anticoagulation; Pharmaceutical care

对尚存的问题, 分析原因可能有: 仍有少部分医师没有意识到该问题, 或对专业知识掌握仍不够充分, 需进一步加强宣传教育和培训; 超说明书备案的程序需进一步完善; 行政干预力度仍然不够, 对仍未改善的科室或个人, 未能给予经济上的处罚等。尚存的问题将进入下一 PDCA 循环进一步解决, 达到持续改进的效果, 促进临床合理用药。

PDCA 法管理后, 我院注射用还原型谷胱甘肽用药合理性显著提高, 进一步证实该管理法对合理用药质量管理的实际意义和价值。

参考文献

- [1] 任真年. 现代医院医疗质量管理[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 1-476.
- [2] 陈翠卿, 李建修, 欧银燕, 等. PDCA 干预对提高我院合理用药指标的效果分析[J]. 中国医药科学, 2014, 4(14): 13-16, 33.
- [3] 尚天琼, 李波, 姜黎, 等. 采用 PDCA 循环法促进医院抗菌药物合理使用的成效分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16

(3): 411-413.

- [4] 张永, 卢智, 郭丹. PDCA 循环管理方法应用于我院三级综合医院复审过程中药事管理的体会[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1305-1307.
- [5] 陈艳, 宗强, 陈爱民, 等. PDCA 循环管理法在医院药事与药物使用管理工作中的应用[J]. 安徽医药, 2014, 18(2): 365-368.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知-化学药和生物制品卷[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [7] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [8] 蔺艳, 何涛, 毛晓燕, 等. 还原型谷胱甘肽对肾急性缺血再灌注性损伤的作用[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1233-1236.
- [9] 李纯伟. 还原型谷胱甘肽在肝硬化治疗中的应用[J]. 中外医学研究, 2015, 13(31): 46-47.
- [10] 刘兆阳, 刘蕴霞, 刘玉侠. 还原型谷胱甘肽在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(3): 323-324, 328.
- [11] 王华光, 周虹, 邱爽, 等. 还原型谷胱甘肽使用分析及不同治疗方案疗效比较[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 18(1): 44-48.

(收稿日期: 2016-08-10, 修回日期: 2016-09-07)

克罗恩病(CD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,其病情复杂,可并发各种肠外并发症。下肢深静脉血栓即是克罗恩病并发症之一,抗凝治疗首选华法林^[1-2]。华法林的治疗窗较窄,疗效影响因素多,在临床使用中需注意调整剂量,并监测国际标准化比值(INR),使其达最佳抗凝强度(INR 2.0~3.0)^[3]。笔者通过对1例难治性克罗恩病伴下肢深静脉血栓病人应用维持剂量的华法林抗凝治疗期间INR异常波动并出血原因的分析及药师参与剂量调整过程的讨论,以期临床优化克罗恩病病人华法林治疗方案提供参考。

1 临床资料及治疗经过

病人,男,49岁,7年前诊断为克罗恩病,先后因肠穿孔行“剖腹探查术+复杂肠粘连松解术+肠肠吻合术+腹腔脓肿引流术”2次,1年前出现双下肢深静脉血栓,规律服用“华法林”1.5 mg,口服,每天1次,抗凝,定期查INR波动于1.8~2.5。此次因“反复腹痛,发热4 d”入院。入院查体:体温38.5℃,右下腹脐口处可见少许分泌物,呈黄色液体。辅助检查:白细胞(WBC): $12.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N%:82.4%,白蛋白(ALB): $32.6 g \cdot L^{-1}$,INR:2.01。入院诊断:难治性克罗恩病(A3L3B3)、腹壁瘻、肠穿孔(非创伤性)(术后)、腹腔感染、下肢深静脉血栓形成、营养不良。

治疗经过:入院后给予美罗培南抗感染,多糖铁复合物胶囊纠正贫血,复合微量元素注射液、复合磷酸氢钾、脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)补液,口服短肽型肠内营养剂(百普素)营养支持,维持华法林1.5 mg 每日一次抗凝治疗。第4天复查INR 2.52,体温37.6℃,血常规:WBC: $10.72 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N%:81.2%,予停用美罗培南,换用盐酸莫西沙星氯化钠注射液继续抗感染治疗。第8天病人体温37.2℃,右下腹脐口出现鲜红或暗红色分泌物,复查INR 3.07,ALB $25.2 g \cdot L^{-1}$,血常规:WBC: $9.83 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N%:63.1%。临床药师查阅相关资料,并结合病人病情,建议停用盐酸莫西沙星,并临时给予白蛋白静滴。同时将华法林钠减量至1.5 mg 隔日一次;另外建议检测华法林相关基因型。第11天复查INR 1.79,ALB $37 g \cdot L^{-1}$ 。第14天病人右下腹脐口见少许分泌物,呈黄色液体状,复查INR 1.92,ALB $37.4 g \cdot L^{-1}$,临床药师结合病人基因检测结果VKORC1-1639AA,CYP2C9 *1/*1,及年龄、体质量等利用华法林剂量公式计算得病人的目标剂量为 $1.67 mg \cdot d^{-1}$,遂将华法林剂量再次调整为1.5 mg 每日1次。第17天复查ALB

$33.5 g \cdot L^{-1}$,INR 2.13。病人右下腹脐口未再出血,继续维持调整后的剂量治疗。

病人住院期间部分辅助检查结果见表1。

表1 病人部分辅助检查结果

检验项目	1 d	4 d	8 d	11 d	14 d	17 d
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	12.3	10.72	9.83	-	-	-
N/%	82.4	81.2	63.1	-	-	-
国际标准化比值(INR)	2.01	2.52	3.07	1.79	1.92	2.13
ALB/ $g \cdot L^{-1}$	32.6	-	25.2	37	37.4	33.5

2 讨论

2.1 INR 异常升高原因分析 通过认真查阅病人病历资料,对病人进行问诊,临床药师认为病人出现INR异常升高的可能与以下因素有关(1)病人处于感染期,入院时体温38.5℃,机体处于高代谢状态,会提高机体对华法林的反应性,增强华法林的抗凝效果^[4]。(2)药物对华法林抗凝作用的影响。华法林与多种药物会发生相互作用,其中可增强华法林抗凝作用的主要有:广谱抗菌药物、大环内酯类抗菌药物、磺胺类药物、别嘌醇、胺碘酮等^[5],临床药师分析联合用药是INR异常升高的重要因素。结合病人住院期间所用药物及INR异常升高的时间,临床药师认为抗菌药物对华法林抗凝作用影响较大。病人入院后给予美罗培南抗感染治疗4 d复查INR为2.52,未出现出血等不良反应,而换用盐酸莫西沙星注射液抗感染治疗4 d后,病人右下腹脐口出现鲜红或暗红色分泌物,复查INR为3.07。临床药师分析盐酸莫西沙星致INR异常升高的可能性最大,查阅盐酸莫西沙星氯化钠注射液说明书(2010年2月25日修订)发现其血液系统不良反应之一为凝血酶原时间延长、INR增加,另有文献报道同时使用抗凝剂华法林和包括莫西沙星在内的抗菌药,可使病人抗凝活性升高^[6-7]。分析其机制可能是广谱抗菌药物抑制肠道细菌合成维生素K,使维生素K生成和吸收减少,维生素K依赖性凝血因子的合成障碍,增强了华法林的抗凝作用^[8]。(3)低蛋白血症对INR的影响。病人入院后白蛋白水平一直低于正常值(见表1),INR异常升高时,急测白蛋白仅为 $25.2 g \cdot L^{-1}$ 。根据华法林药动学特点,华法林在血液循环中主要与血浆白蛋白结合,结合率高达99%,而发挥抗凝作用的是游离型华法林。病人血浆白蛋白浓度低,华法林与之结合减少,游离型华法林增加,抗凝作用增强^[9]。(4)华法林的代谢存在个体差异。华法林为消旋体化合物,S-华法林的活性是R-华法林的3倍以上,其中

S-华法林主要由 CYP2C9 酶代谢, CYP2C9 基因存在野生型 CYP2C9 * 1 和变异型 CYP2C9 * 2 ~ CYP2C9 * 3, CYP2C9 * 2 和 CYP2C9 * 3 的变异可使 CYP2C9 酶活性降低, 华法林的代谢及消除减少而导致出血并发症的发生。此外, 华法林也通过抑制维生素环氧化物还原酶复合体(VKORC1)而产生作用, VKORC1 基因突变会导致其对华法林的敏感性发生变化, VKORC1 基因的多态性对华法林剂量的影响可达到 25%, 高于 CYP2C9^[10]。

2.2 临床药师建议 结合病人病情及以上分析, 临床药师提出如下建议: (1) 停用抗菌药物盐酸莫西沙星。(2) 临时加用人血白蛋白 10 g 静脉点滴, 监测血浆 ALB。(3) 调整华法林剂量。根据相关指南^[11], 华法林在治疗过程中剂量调整应当非常谨慎, 如频繁调整剂量会使 INR 波动明显。正常情况下, 如果连续测得 INR 值位于目标值范围之外则开始调整剂量, 偶尔一次升高或降低可以不急于改变剂量而是首先查找原因。但是如果出现 INR 的异常升高(>3), 并且病人发生出血的并发症时, 同时又需要抗凝治疗来预防栓塞时, 可以适当降低华法林的剂量(5%~20%)或者停药 1 次, 2~3 d 后再复查 INR, 当 INR 恢复到目标值以内后再调整华法林的剂量并重新开始治疗。因此, 临床药师建议将华法林剂量由 1.5 mg 每日一次调整为 1.5 mg 隔日一次。(4) 完善华法林基因型检测。

2.3 病情转归及药学服务 临床医师采纳临床药师建议, 更改治疗方案。病人入院第 11 天, 病人右下腹瘻口分泌物恢复至黄色液体状, 复测 INR 1.79。第 14 天复测 INR 1.92, 完善华法林基因检测结果为 VKORC1-1639AA, CYP2C9 * 1/*1, 临床药师结合病人年龄、体重等利用华法林剂量公式计算得出病人的目标剂量为 $1.67 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 故建议将华法林剂量重新调整为 1.5 mg 每日一次, 同时密切监测 INR。入院第 17 天, 病人 INR 恢复至 2.13, 且右下腹瘻口未再出血, 于是继续给予华法林 1.5 mg 每日一次维持量抗凝治疗。

病人住院期间, 临床药师耐心给病人及家属介绍食物与华法林疗效的相关性, 嘱病人服药期间不要随意增减药物, 注意尽量保持饮食结构稳定。少食或不食大量含维生素 K 丰富的食物, 如动物肝脏、豆奶、绿茶以及绿叶蔬菜如菠菜、西兰花、生菜等, 此外枸杞、人参等中草药也会减弱华法林抗凝

疗效, 建议病人谨慎使用^[12]。长期吸烟和饮酒能够增加肝药酶的活性, 加快华法林的代谢, 降低抗凝作用, 建议停用。

3 小结

病人因难治性克罗恩病使血液长期处于高凝状态而致双下肢深静脉血栓的形成, 需要长期服用华法林抗凝治疗。影响华法林疗效的因素很多, 包括种族、遗传、饮食、疾病状态及合用药物等。临床药师参与此例病人药物治疗的全过程, 分析影响 INR 异常波动的相关因素, 结合华法林基因检测结果调整华法林给药剂量, 与临床医生和病人进行良好沟通, 有针对性的调整给药方案, 并及时对病人进行用药宣教, 从不同方面确保华法林抗凝疗效的稳定, 对减少药源性损害的发生起到了积极作用。

参考文献

- [1] 葛卫红. 华法林抗凝治疗临床药师指导手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1-105.
- [2] 袁冬冬, 向倩, 周颖. 临床药师对 1 例下肢深静脉血栓患者应用华法林抗凝的药学监护[J]. 中国药房, 2014, 19(2): 180-182.
- [3] 向栋, 韩勇. 华法林个体化抗凝治疗的药学监护[J]. 医药导报, 2014, 33(5): 682-683.
- [4] 孙小东, 刘丛海, 彭绍贤, 等. 1 例华法林抗凝治疗致国际标准化比值异常病例分析[J]. 重庆医学, 2014(27): 3689-3690.
- [5] 郑必龙, 刘俊. 华法林抗凝作用及影响因素分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(11): 1975-1977.
- [6] 蔡惠惠, 朱君荣, 朱余兵. 抗菌药致华法林抗凝作用增强引起出血 1 例[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1373-1375.
- [7] 向倩, 苏恒海, 母光妍, 等. 回顾性分析合并用药与病理因素等对华法林抗凝患者疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 822-824.
- [8] 顾永丽, 葛卫红, 于锋. 华法林与抗菌药物相互作用的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1708-1710, 1720.
- [9] 张晓兰, 沈晓岚, 何川. 华法林引起失血性休克的原因分析及对策[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1194-1196.
- [10] 薛乾, 李伟, 张宇峰, 等. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林抗凝强度的影响[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(5): 640-644.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- [12] 潘登. 饮食摄入维生素 K 对华法林抗凝治疗的影响[J]. 医学综述, 2012, 18(22): 3830-3832.

(收稿日期: 2016-08-08, 修回日期: 2016-11-22)