

1例急性肺栓塞合并肝功能不全患者的抗凝药理学监护

邢洁*,张洁#(天津市海河医院/天津市呼吸病研究所,天津 300350)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0265-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.40

摘要 目的:探讨临床药师在急性肺栓塞(APE)合并肝功能不全患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例APE合并肝功能不全患者的药物治疗,根据患者情况,协助医师制订初始治疗方案,经验用药予华法林2.5 mg/d后国际标准化比值(INR)未达标,临床药师利用Gage算法和国际华法林组织(IWPC)算法推算出华法林的给药剂量,建议给予患者华法林2 d的初始剂量7 mg/d+维持剂量5 mg/d,并对患者进行用药宣教。结果:医师采纳临床药师建议,明显缩短了INR的达标时间,提高了患者使用华法林的依从性。结论:临床药师参与华法林个体化剂量的制订和用药宣教,保证了患者用药的安全、有效。

关键词 临床药师;急性肺栓塞;肝功能不全;华法林;个体化;药理学监护

Pharmaceutical Care for a Patient with Acute Pulmonary Embolism Complicated with Hepatic Insufficiency

XING Jie, ZHANG Jie (Tianjin Haihe Hospital/Tianjin Institute of Respiratory Disease, Tianjin 300350, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists participating in the therapy for patients with acute pulmonary embolism (APE) complicated with hepatic insufficiency. METHODS: Clinical pharmacists participated in the therapy for a APE patient with hepatic insufficiency. According to patient's condition, clinical pharmacists assisted physicians to formulate preliminary therapy plan, but INR was not up to the standard after given warfarin 2.5 mg/d empirically; clinical pharmacists calculated the dose of warfarin using Gage algorithm and IWPC algorithm. It was suggested to give initial dose of warfarin 7 mg/d for 2 days and maintenance dose of warfarin 5 mg/d, and the patient received medication education. RESULTS: Physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists to shorten the time of reaching INR standard significantly and improve the compliance of patients with warfarin. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in the formulation of warfarin individualized dose and medication education to ensure the safety and effectiveness of drug use.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Acute pulmonary embolism; Hepatic insufficiency; Warfarin; Individualized treatment; Pharmaceutical care

静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),已成为仅次于缺血性心脏病和脑卒中排名第三的常见心血管疾病。急性PE(Acute pulmonary embolism, APE)是VTE最严重的临床表现。华法林是目前临床上使用最广泛的口服抗凝药,是PE指南和共识推荐的首选长期抗凝药;但其治疗安全范围窄、剂量的个体差异大,其早期的剂量寻找阶段会使患者面临更大的出血和血栓风险,且华法林剂量易受多种因素的影响,包括基因多态性,患者体质量、年龄等人口学因素以及合并症和药物因素等。通过个体化的基因检测,结合患者个体因素而推算出给药剂量应用于临床,可提高临床用药安全性^[1-2]。本文通过临床药师参与1例APE合并肝功能不全患者的药物治疗过程,探讨临床药师在华法林个体抗凝剂量选择和药理学监护中的作用。

1 病例资料

患者,男性,23岁,身高175 cm,体质量80 kg。因“间断发热伴咳嗽10 d以上,胸痛1 d,痰中带血10 h以上”入院。患者体温38℃,血压(Bp)115/76 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),胸CT示右胸腔积液,双肺斑片影。既往史:患者1月前因外伤致右股骨骨折,行股骨复位固定;吸烟史10年,6支/d;饮酒史5年,200 ml/d。入院查体:胸部及下肢强化CT示双肺肺动脉栓塞,右侧下肢大隐静脉处有10 cm血栓形成。入院诊断:肺炎、APE、右髂静脉血栓。

* 主管药师,硕士。研究方向:呼吸临床药学。电话:022-58830140。E-mail: hhyxyj@126.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-58830140。E-mail: hhyzj@126.com

2 治疗过程

患者入院时血常规示白细胞(WBC)16.7×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)87%,C反应蛋白(CRP)117 mg/L,D-二聚体(D-D)2 506 ng/ml,纤维蛋白原5.08 g/L,国际标准化比值(INR)0.92,凝血酶原时间(PT)10.5 s,血氧饱和度(SpO₂)98.6%;肝功能示丙氨酸转氨酶(ALT)54 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)31 U/L,γ-谷氨酰转肽酶(γ-GGT)77 U/L,肌酐(Cr)60 μmol/L;肺动脉压25 mm Hg。考虑患者行股骨复位固定,且有咳嗽、胸痛、痰中带血、发热等临床表现,结合CT结果,患者PE诊断明确。入院后临床药师协助医师制订了初始治疗方案:头孢地嗪注射液1 g,ivgtt,q12 h(第1~13天)抗感染,低分子肝素钙0.6 ml,sc,q12 h(第1~8天)+华法林2.5 mg,po,qd(第1~5天)抗凝,盐酸氨溴索注射液0.03 g,ivgtt,q12 h(第1~8天)化痰,丹参酮Ⅱ,磺酸钠注射液60 mg,ivgtt,qd(第1~8天)降肺压,氨酚双氢可待因500 mg,po,tid(第1~8天)止痛。患者接受治疗1周后,INR 0.88,PT 10.1 s,WBC 6.05×10⁹ L⁻¹,N% 61.1%,CRP 6.49 mg/L,ALT 621 U/L,AST 209 U/L,γ-GGT 274 U/L。患者临床症状及感染指标好转,但出现了严重的肝功能损害,医师停用抗生素及其他药物,只保留低分子肝素钙,并给予双环醇50 mg,po,tid+多烯磷脂酰胆碱465 mg,ivgtt,qd保肝治疗。临床药师认为,肝功能不全可增强华法林抗凝效果,但患者INR值未达标,建议应继续使用华法林,并根据患者基因型检查结果2C9*1/*1(2CC/3AA)(+)、VKORC-1-1639 AA(+),推算华法林的初始剂量和维持剂量,医师采纳。患者使用初始剂量2 d后,INR 2.67,PT 31.6 s,停用低分子肝素钙,将华法林改为维持剂量,3 d后INR 2.90,PT

34.5 s, ALT 136 U/L, AST 36 U/L, γ -GGT 145 U/L, 较前好转; 强化CT示肺部血栓较前好转, 医师予以患者出院。出院诊断: APE、肺梗死继发感染、右髂静脉血栓形成、肝功能不全。嘱其出院后1周复查INR值(应维持在2.0~3.0), 2周后复查肝功能, 定期监测凝血功能, 3月后复查双下肢血栓情况。出院带药: 华法林5 mg, po, qd+双环醇50 mg, po, tid (14 d)。

3 临床药学监护

3.1 华法林剂量

欧洲心脏病学会(ESC)于2014年公布的新版APE诊断和管理指南, 推荐对中/高危PE患者和有血流动力学障碍临床症状的患者行溶栓治疗。该患者入院后Bp值正常, 并未出现休克、肺高压等血流动力学问题, 故初始抗凝治疗的目的是预防早期死亡和复发致命性的VTE。标准抗凝疗程 ≥ 3 个月, 推荐给予急性期患者胃肠外抗凝治疗, 如低分子肝素钙或磺达肝癸钠, 推荐等级I级, 证据水平A级; 推荐胃肠外抗凝治疗的同时联合维生素K拮抗药, 推荐等级I级, 证据水平B级。当INR持续2 d介于2.0~3.0时, 停止胃肠外抗凝用药^[9]。

该患者华法林经验用药2.5 mg/d后INR未达标, 临床药师建议对患者进行基因型检测, 结合患者肝功能指标和吸烟史等因素, 利用Gage算法(www.warfarindosing.org)和国际华法林组织(IWPC)算法(www.pharmgkb.org)^[10]推算出华法林的给药剂量: IWPC算法得到该患者华法林的周剂量为34 mg, Gage算法得到初始日剂量7 mg/d, 维持剂量5 mg/d。两算法结果基本一致, 故临床药师按照Gage算法给予2 d初始剂量后, 测得患者INR 2.67, 改为维持剂量3 d后测得INR 2.90, 继续使用维持剂量7 d后测得INR 2.50。利用基因检测推算给药剂量, 可明显缩短INR达标时间且稳定维持在PE抗凝目标内。

入院后临床药师对患者进行华法林的用药宣教, 鉴于患者为年轻男性, 有烟酒史, 重点宣教烟酒等对华法林代谢的影响、定期监测凝血功能的意义以及华法林常见并发症, 提高患者用药依从性及对不良反应的警惕度。嘱咐患者尽量保持饮食结构平衡, 不偏食, 因吸烟、饮酒会加快华法林代谢, 服药期间应戒烟、酒; 并留意牙龈出血、鼻血、皮肤出现紫斑、尿液呈红色或黑褐色等现象, 警惕出血风险^[9]。

3.2 肝功能不全

该患者入院时肝功能正常, 用药1周后肝功能异常, 考虑药物因素和酒精性肝病。采用药物性肝损害国际RUCAM评分系统进行量化评估该患者入院后使用的药物, 氨酚双氢可待因得分为7, 为很可能有关^[6]。氨酚双氢可待因每片含双氢可待因10 mg和对乙酰氨基酚500 mg, 双氢可待因经肝代谢为双氢吗啡发挥作用, 对乙酰氨基酚90%~95%经肝代谢, 长期饮酒者服用本品发生肝毒性的风险增加, 同时药物半衰期延长, 易体内蓄积。头孢地嗪说明书中药品不良反应提及其会使ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)及胆红素升高, 但其在体内不被代谢, 以原型随尿排泄(94%), 且患者使用剂量小, 故考虑患者肝功能异常与头孢地嗪关系不大。

4 分析与讨论

4.1 华法林剂量调整

影响华法林药效学和药动学的因素有遗传因素和非遗传因素。基因VKORC1和细胞色素P₄₅₀(CYP)2C9是影响华法林剂量个体差异最主要的遗传因素; 非遗传因素主要包括患者年龄、体质量、体表面积、吸烟史、药物相互作用、饮食、疾病状态、环境等。目前, 侧重于利用遗传药理学公式综合患者的VKORC1和CYP2C9基因型、年龄、性别、体质量、身高、吸烟

史、药物相互作用(诱导/抑制剂)及合并症等因素来推测华法林剂量^[2]。其中, IWPC收集5 700例来自四大洲9个国家的21个研究机构的患者资料构建的模型是迄今构建样本量最大的模型。Gage等学者构建的剂量推测模型来源于大样本多种族人群($n=1 015$), 与IWPC合作共享数据, 是国际临床药理学协会指南推荐的华法林剂量推测的最佳方法, 其纳入的遗传因素是目前模型中最全面的。根据个体化基因型技术能更准确地反映患者对华法林的实际需求, 指导临床对药物初始剂量的选择和对后期维持剂量的把握, 更安全、有效地进行治疗^[4]。

4.2 肝功能不全与华法林应用

对乙酰氨基酚为常用的解热镇痛药, 大剂量、长期或联合用药, 常可致严重的不良反应(如肝坏死)。对乙酰氨基酚所致肝细胞毒性主要因为其在生物转化中产生毒性较大的自由基代谢产物N-乙酰-对苯醌亚胺(NAPQI)。对乙酰氨基酚致肝损伤的类型以肝细胞损伤为主, 表现以ALT升高为主, 其次为 γ -GGT异常, 预后均较好, 生存率 $\geq 60\%$ 。对乙酰氨基酚与华法林存在药物相互作用, 可抑制华法林的代谢或阻滞血块收缩因子形成, 增加出血风险; 肝功能不全者对华法林敏感性增大, INR值升高。故临床对于与华法林有药物相互作用并有潜在肝毒性的药物联用时需提高警惕。轻/中度肝功能不全并非华法林的使用禁忌, 应结合致肝损害的药物预后情况、INR值及肝功能状况等进行综合判断^[7]。

5 结语

华法林是目前临床使用最广泛的口服抗凝药, 其初始阶段剂量不足会致抗凝失败, 过量则会增加出血风险, 其初始剂量必须个体化推算。临床药师利用VKORC1和CYP2C9基因多态性和遗传药理学公式准确推算华法林初始剂量和维持剂量, 协助医师制订个体化的用药方案, 可缩短患者治疗的达标时间, 提高临床对华法林剂量的可预测性, 从而保证用药安全、有效。

参考文献

- [1] Klein TE, Altman RB, Eriksson N, *et al.* Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. International warfarin pharmacogenetics consortium[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):753.
- [2] Santos PC, Dinardo CL, Schettert IT, *et al.* CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms influence warfarin dose variability in patients on long-term anticoagulation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(4):789.
- [3] Konstantinides SV, Torbicki A, Perrier A, *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*, 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu393.
- [4] 彭娟, 谭胜蓝, 周宏灏, 等. 华法林药物基因组学和个体化用药[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(2):169.
- [5] 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, 2009:10-20.
- [6] 傅青春. 药物性肝损伤诊断的因果评分系统[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 19(6):569.
- [7] Fannin RD, Russo M, O'Connell TM, *et al.* Acetaminophen dosing of humans results in blood transcriptome and metabolome changes consistent with impaired oxidative phosphorylation[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):227.

(收稿日期:2015-02-04 修回日期:2015-11-23)

(编辑:陶婷婷)