

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.20.013

临床药师参与1例阵发性睡眠性血红蛋白尿伴血栓患者 抗凝治疗药学实践*

张喆¹, 王璇¹, 邹朗¹, 巫昕怡²

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院药剂科, 重庆 400037; 2. 重庆医科大学第一临床学院, 重庆 401331)

摘要:目的 探讨临床药师在血液病伴血栓防治中的作用。方法 临床药师参与1例阵发性睡眠性血红蛋白尿伴血栓的抗凝治疗全过程, 包括优化抗凝治疗方案和对患者进行用药指导、药学监护。结果与结论 临床药师参与血液病的血栓防治能增强抗凝疗效, 提高患者用药依从性。临床药师应积极参与血栓性疾病的防治, 减少临床血栓性事件的发生。

关键词:阵发性睡眠性血红蛋白尿; 血栓性疾病; 抗凝治疗管理; 临床药师; 药学服务

中图分类号: R95; R973+.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)20-0043-04

Participation of Clinical Pharmacists in Anticoagulation Therapy for a Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

ZHANG Zhe¹, WANG Xuan¹, ZOU Lang¹, WU Xinyi²

(1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400037; 2. The First School of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, China 401331)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in anticoagulation management of thrombotic diseases accompanied with hematologic disease. **Methods** Clinical pharmacists participated in the anticoagulation treatment of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, including optimization of anticoagulation treatment scheme, medication guidance and pharmaceutical care.

Results and Conclusion Clinical pharmacists can improve the outcome of anticoagulation management. Clinical pharmacists should actively participate in anticoagulation management to reduce the incidence of thrombotic events.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; thrombotic disease; anticoagulation management; clinical pharmacist; pharmaceutical care

*基金项目: 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院科研项目[2016YCL25]; 中国人民解放军陆军军医大学科技创新能力提升项目[2019XLC3023]。

第一作者: 张喆, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)023-68774720(电子信箱)15086988023@163.com。

[2] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会, 中华医学会老年医学分会, 中国药学会老年药专业委员会, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1): 2-8.

[3] SAMUEL MJ. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(11): 2227-2246.

[4] SAN-JOSÉ A, AGUSTÍ A, VIDA X, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors[J]. BMC Geriatrics, 2015, 15(42): 1-9.

[5] 闫妍, 王育琴, 沈芊, 等. 中国老年人潜在不适当用药目录的研制[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(1): 19-26.

[6] MYINT PK, FOX C, KWOK CS, et al. Total anticholinergic burden and risk of mortality and cardiovascular disease over 10 years in 21, 636 middle-aged and older men and women of EPIC-Norfolk prospective population study[J]. Age and Ageing, 2015, 44: 219-225.

[7] GRAY SL, ANDERSON ML, DUBLIN S, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(3): 401-407.

[8] 赖小星, 霍晓鹏, 安奇志. 老年病人多重用药现状调查及分

析[J]. 护理研究, 2016, 30(7): 2374-2378.

[9] 高环成. 山西省老年住院患者多重用药现状及对患者生命质量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5209-5210.

[10] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015, 22, 386(9995): 743-800.

[11] 侯凯旋, 邢晓璇, 闫素英. 中国老年门诊患者潜在不适当用药现状系统评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(11): 26-30.

[12] HYTTINEN V, JYRKÄ J, SASTARNONEN LK, et al. The association of potentially inappropriate medication use on health outcomes and hospital costs in community-dwelling older persons: a longitudinal 12-year study[J]. Eur J Health Econ, 2019, 20(2): 233-243.

[13] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.

[14] 王娟, 崔晓辉, 姜德春, 等. 门诊处方前置审核系统模式的建立对处方质量的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(9): 68-71.

(收稿日期: 2020-03-23)

近年来,国内外大量医疗机构开展了抗凝治疗管理工作,临床药师参与其中并发挥了重要作用^[1]。血栓性疾病涉及多系统、多器官,但现阶段临床药师参与的抗凝治疗管理领域主要为心血管疾病(如房颤、心脏瓣膜病)、外周静脉血栓栓塞性疾病(如静脉血栓形成、下肢深静脉血栓形成)及外科围术期血栓预防等,对于血液病伴血栓形成的抗凝治疗管理报道较少。血液病易并发血栓形成,如阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、真性红细胞增多症、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等^[2],应引起关注。在此介绍陆军军医大学第二附属医院临床药师参与1例阵发性睡眠性血红蛋白尿伴血栓形成的抗凝治疗过程,探讨临床药师参与血液病伴血栓形成抗凝治疗管理的临床意义。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,40岁。因“间断血尿10年,咳嗽4月,下肢水肿2天”入院。10年前诊断为急性再生障碍性贫血,5年前转化为PNH,长期服用激素、补充造血原料、中药汤剂等药物,效果欠佳,血红蛋白(Hb)59~100 g/L。4年前,无明显诱因出现左下肢浮肿伴胀痛,进行性加重,血管超声示左下肢腘静脉、股静脉血栓形成,给予华法林长期抗凝治疗。华法林抗凝治疗期间,间断服用中药汤剂治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿,未规律监测国际标准化比值(INR),抗凝效果欠佳,进展为双下肢静脉血栓。阵发性睡眠性血红蛋白尿控制不稳定,给予调整激素剂量、联用免疫球蛋白及输血等治疗,Hb波动在33~98 g/L。入院3个月前,因左下肢肿胀明显,给予低分子肝素钙注射液0.4 mL皮下注射(1日1次),但治疗2 d后出现肉眼血尿,遂暂停抗凝治疗。此次因咳嗽加剧入院,入院时Hb 65 g/L,血小板(PLT)137×10⁹/L,D-二聚体3.6 mg/L,INR 1.01。心脏超声示右心房、右心室增大,右室流出道及肺动脉增宽;三尖瓣重度反流,反流压差增高,考虑肺动脉高压。外周血管超声示左侧股静脉及双侧腘静脉血栓形成;右侧大隐静脉增宽。考虑急性肺栓塞可能,给予抗凝治疗(方案见表1)。治疗第2天,小便呈淡红色;第3天,痰中带血丝,小便呈浓茶色;第5天,痰呈暗红色,小便深黄色,INR 3.9。医师请临床药师会诊协助制订抗凝治疗方案,临床药师考虑患者抗凝治疗药物起始剂量过大,建议暂停抗凝治疗,监测INR并观察出血改善情况,适时恢复抗凝治疗。第8天,痰色正常、小便呈酱油色,INR 1.0,重启抗凝治疗,给予华法林钠片2.5 mg(1日1次)。抗凝治疗期间,临床药师对患者进行用药监护,密切关注出现的体征和INR动态变化。第9~15天,痰色正常,小便酱油色,第9、15天的INR分别为1.00、0.94。第16~22天,华法林剂量调整为3.0 mg,第19、22天的INR分别为

0.96、1.20,第22天,皮肤现少量散在出血点。鉴于患者为血栓高风险人群,权衡抗凝治疗与出血的利弊后,临床药师建议谨慎增加华法林剂量至3.75 mg。第23~26天,无出血,第26天的INR为1.20。临床药师建议维持该剂量,门诊随访,调整抗凝治疗方案。出院后第1、2周,门诊随访INR分别为1.34、1.22,华法林剂量维持3.75 mg。

表1 患者住院期间抗凝治疗和药学监护方案

时间	药品名称	剂量	给药途径	频次	药学监护项目		
					INR	出血体征	尿红细胞(mL)
D1	LMWH	0.4 mL	皮下注射	每12 h 1次	D1:1.0	无	
D2-D5	W	5 mg	口服	1日1次	D2:0.8	D2:小便淡红色	D3:160
					D4:3.2	D3:痰中带血丝,	D4:548
					D5:3.9	小便浓茶色	
						D5:痰色暗红,	
						小便深黄色	
	LMWH	0.4 mL	皮下注射	每12 h 1次	D2:0.8	D2:小便淡红色	D3:160
					D4:3.2	D3:痰中带血丝,	D4:548
					D5:3.9	小便浓茶色	
						D5:痰色暗红,	
						小便深黄色	
D6-D7		暂停抗凝			D6:2.1		D6:120
D8-D15	W	2.5 mg	口服	1日1次	D9:1.0	D8:痰色正常,	
					D15:0.94	小便酱油色	
						D12:痰色正常,	
						小便深黄色	
D16-D22	W	3 mg	口服	1日1次	D19:0.96	D18:痰色正常,	D20:106
						小便酱油色	
						D22:皮肤现散在	
						少量出血点	
D23-D26	W	3.75 mg	口服	1日1次	D25:1.2		

注:LMWH为低分子肝素钙注射液,W为华法林钠片。

2 临床药师药学实践中的关注要点

2.1 疾病与血栓形成的关系

PNH属后天获得性溶血性疾病。血管内溶血、潜在的造血功能衰竭和血栓形成倾向是该疾病的3个主要临床表现^[3]。因PNH而死亡的患者中有40%~67%死于血栓栓塞,29%~44%在病程中至少发生过1次血栓栓塞事件^[4]。中国患者发生静脉血栓的比例与欧美相近,但血栓栓塞事件发生率为6.7%,显著低于亚洲其他国家(14.9%)和欧美国家(32.5%)^[3]。PNH患者的血栓可能发生在四肢和肺,也可能发生在肝静脉(Budd-Chiari综合征)、肠系膜静脉和海绵窦。血栓一旦形成,继发性血栓形成的风险明显升高^[5]。PNH引起血栓的机制尚未完全阐明,目前认为可能与血管内溶血、PNH患者血栓前物质增加导致纤维蛋白生成倍增和部分纤溶

功能失常等因素有关^[6]。

2.2 伴血栓时的治疗策略

对于PNH患者,若无绝对禁忌证,急性血栓形成时应给予抗凝治疗,这与非PNH患者相似^[3,7-8]。有溶栓适应证的患者,应给予溶栓治疗。既往有过血栓并发症史的患者,即使已接受依库珠单抗治疗^[3],也应一直维持抗凝治疗。对于需长期抗凝的PNH患者,应常用维生素K拮抗剂,低分子肝素或新型口服抗凝药的临床使用目前尚无定论^[3]。血栓栓塞虽使PNH患者的死亡率升高了5~10倍^[6],但PNH患者是否需要接受预防性抗凝治疗尚存在争议。考虑到极高的出血风险,部分专家不主张给予预防性抗凝治疗。HALL等^[9]的研究表明,当中性粒细胞血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂-锚连蛋白(GPI-AP)阴性表达比例>50%时,PNH患者10年内血栓形成的风险为44%,而GPI-AP阴性表达比例≤50%时,血栓形成的风险仅为5.8%。考虑到血栓栓塞的风险,HALL等^[9]建议,中性粒细胞表达GPI-AP阴性表达比例>50%的患者在无禁忌情况下,应接受华法林预防性抗凝。39例接受华法林预防性抗凝治疗的患者无血栓并发症,而56例未接受预防性抗凝治疗的患者10年内发生血栓的风险为36.5%。接受华法林预防性抗凝治疗的患者发生严重出血比例仅为每年2%。

依库珠单抗为人源化的单克隆抗体,2007年首次获准上市,2018年进入中国。药物与补体C5结合并阻止C5裂解为C5a和C5b,从而减少血管内溶血。药物亦可减少血栓并发症,对于无血栓史的患者,使用依库珠单抗治疗时可无须接受预防抗凝治疗^[3]。由于依库珠单抗价格昂贵,按目前价格估算每年的治疗费用约为40万美元(约37万欧元),且需无限期持续给药,以抑制血管内溶血和/或血栓形成。因此,国内外PNH患者多采用肝素类药物过渡到华法林的抗凝方案。

2.3 PNH患者抗凝治疗时药学监护要点

出血风险:患者因咳嗽加剧入院,考虑急性肺栓塞且自身出血风险高,不符合溶栓条件,故给予抗凝治疗。患者接受充分抗凝治疗(低分子肝素钙0.4 mL,皮下注射,每12 h 1次;华法林5 mg,口服,每日1次)当天,出现肉眼血尿。出血原因:1)PNH患者本身出血风险高;2)患者既往使用低分子肝素钙有出血史;3)抗凝强度过大,中国人使用华法林的平均剂量为2.50~3.75 mg/d,患者服用华法林的剂量过大。鉴于此,PNH患者应谨慎给予抗凝治疗,药物剂量应逐渐增加,治疗期间密切监测是否有出血体征。

抗凝强度:新型口服抗凝药用于PNH患者的血栓治疗的用药经验不足,维生素K拮抗剂香豆素类药物华法林仍为首选。华法林的抗凝强度目前以INR 2.0~

3.0为参考。PNH和血管内溶血均为易栓因素,在无禁忌的情况下是否可给予更高的强度抗凝,以及确定高出血风险患者的最低有效抗凝强度,这些都是PNH患者接受华法林抗凝治疗时存在的问题,有待进一步探讨。

药学监护项目:一旦PNH患者接受抗凝治疗,就应警惕出血,特别是尿的颜色。患者2次接受低分子肝素抗凝治疗时,均出现血尿,应与血红蛋白尿区分,特别是当血红蛋白尿合并血尿时。血尿含有一定量的红细胞,尿液由于出血量的不同呈淡红色、淡洗肉水样或鲜血样。血红蛋白尿多呈棕色或棕黑色酱油样外观,镜检时不见红细胞,或只检出极少量红细胞^[10]。本研究中患者在住院后期未再监测尿红细胞,仅凭借痰色和皮肤是否有出血征象判断抗凝治疗是否合适,是本病例治疗中存在的缺憾。临床药师在参与类似疾病的抗凝治疗时,应关注该点。

2.4 中草药对华法林抗凝治疗的影响和对策

目前,已有众多临床和实验室证据表明,部分中草药会影响华法林的药效^[11-14]。但PNH属难治性血液病,国内多采用中西医结合治疗^[15]。本例患者自4年前诊断为左下肢腓静脉和股静脉血栓栓塞而接受华法林抗凝治疗期间,间断服用中药汤剂,未规律监测INR,后进展为双下肢静脉血栓。患者血栓进展,一方面与PNH疾病有关,另一方面也可能和中药汤剂与华法林存在相互作用,影响抗凝治疗效果有关。鉴于中药汤剂治疗PNH采用辨证施治,难以明确对华法林的影响程度,因此当中药汤剂合用华法林时,应密切监测INR,可考虑缩短监测频率。

PNH的发病率尚无非常精确的统计,总的发病率与再生障碍性贫血发病率相近,均约十万分之一^[3]。PNH患者病程中易发生的血栓栓塞事件,也是其主要的死因。临床药师应积极参与PNH患者的抗凝治疗管理,以减少PNH血栓栓塞事件的发生,提高患者药物治疗的依从性和有效性。

参考文献:

- [1] 都丽萍,李莹,李玲玲,等. 药师干预对华法林抗凝治疗质量的影响[J]. 中国药杂志,2019,54(9):749-752.
- [2] 刘泽霖. 血栓性疾病诊断与治疗[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2006:516-532.
- [3] 国家卫生健康委员会办公厅. 罕见病诊疗指南(2019年版)[EB/OL]. (2020-02-02)[2020-02-27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333.shtml>.
- [4] HILL A, RICHARD JK, HILLMEN P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood,2013,121(25):4985-4996.
- [5] MALATO A, SACCULLO G, COCO LL, et al. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a literature review[J]. Transfus Del Sangue,2012,10:428-435.
- [6] 韩冰,赵永强. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症与血栓形成关系的认识[J]. 诊断学理论与实践,2008,7(5):467-469.