

1例双瓣置换术后血小板减少患者华法林合理用药分析

王芳芳, 陈秋红, 费燕

(中国人民解放军第175医院·厦门大学附属东南医院药学科, 福建 漳州 363000)

摘要:目的 探讨双瓣置换术后并发血小板减少的患者的抗凝治疗策略,为临床药师参与抗凝治疗提供参考。方法 临床药师回顾性分析1例双瓣置换术后患者血小板减少的原因,结合药代动力学知识和相关文献资料,确定华法林初始剂量和目标国际标准化比值(INR),优化抗凝方案。结果 患者血小板计数逐渐恢复正常;华法林抗凝治疗以5 mg为初始剂量,目标INR为1.8~2.5。经过五次剂量调整后以3.125 mg的维持剂量带药出院,出院时INR为1.5。结论 临床药师参与可为患者提供更加安全、有效的治疗方案。

关键词:瓣膜置换;血小板减少;华法林;国际标准化比值

中图分类号: R969.3; R973+.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2016)05-0059-04

Analysis of Clinical Pharmacists Participating in the Warfarin Anticoagulation Treatment for 1 Double Valve Replacement Patient with Thrombocytopenia

Wang Fangfang, Chen QiuHong, Fei Yan

(Department of Pharmacy, 175 Hospital of PLA/Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian, China 363000)

Abstract: Objective To explore the anticoagulation strategies for 1 double valve replacement patient with thrombocytopenia, and to summarize the experience of clinical pharmacists participating in the anticoagulant therapy. **Methods** The clinical pharmacist retrospectively analyzed 1 patient with thrombocytopenia after double valve replacement. According to pharmacokinetic knowledge and related literatures, the initial dose of warfarin and the target international normalize (INR) were determined and the anticoagulation regimen was optimized. **Results** The platelet counts gradually returned to normal; the warfarin anticoagulation was started with an initial dose of 5 mg, the target INR was 1.8-2.5. After adjusting the dosage five times, the patient discharged with a maintenance dose of 3.125 mg and an INR of 1.5. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists can provide more safe and effective treatment regimen for patients.

Key words: valve replacement; thrombocytopenia; warfarin; international standardization ratio

心脏瓣膜置换术已成为治疗各种瓣膜性心脏病的主要方法。心脏瓣膜以机械瓣置换,术后需终生抗凝治疗。华法林是目前临床最常用的口服抗凝药,其治疗窗较窄,个体差异大^[1],故在治疗过程中应严密监护患者

的凝血功能和药品不良反应,根据国际标准化比值(INR)调整华法林剂量,执行个体化给药方案。笔者作为临床药师,参与了1例双瓣置换术后血小板减少患者的抗凝治疗过程,现报道如下。

3 讨论

3.1 提取溶剂试验

对不同溶剂提取样品进行考察,取供试品共6份,每份0.5 g,置具塞锥形瓶中,分别加入乙醇、甲醇、30%乙醇、30%甲醇、60%乙醇、60%甲醇,各25 mL,按供试品溶液制备方法制备溶液并依法测定。结果60%甲醇溶液提取时得到的含量高,故选择60%甲醇溶液为提取溶剂。

3.2 提取时间试验

对提取时间进行考察,取供试品共4份,每份0.5 g,置具塞锥形瓶中,精密加入60%甲醇25 mL,称定质量,分别超声15 min,30 min,1 h,2 h,按供试品溶液制备方法制备溶液并依法测定。结果超声15 min,30 min,1 h,2 h的提取率相当,表明超声15 min基本可以将样品中的牡荆素提取完全,故选择超声时间为15 min。

参考文献:

[1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上

海:上海科学技术出版社,1999:1 034-1 036.

[2] 孙文基. 天然活性成分简明手册[M]. 北京:中国医药科技出版社,1998:597.

[3] WS₃-B-2743-97. 中药成方制剂(第十四册)[S].

[4] 张锋. 大鼠血浆中牡荆素鼠李糖苷的质量浓度测定[J]. 中国药业,2010,19(12):33-34.

[5] 王兆龙,杨蕾,孙爽. 咳特灵胶囊质量标准研究[J]. 中国药业,2007,16(13):16-17.

[6] 钟英,杨尚军,王菊,等. 高效液相色谱法测定山楂叶总黄酮中牡荆素含量[J]. 时珍国医国药,2000,10(11):26-28.

[7] 罗娅君,边清泉,陈佳,等. 高效液相色谱法测定牡荆中牡荆素含量[J]. 广西植物,2011,31(3):418-421.

[8] 杨冬梅,杨世友. 高效液相色谱法测定复方葛酮颗粒中葛根素含量[J]. 中国药业,2010,19(5):19-20.

[9] 曹健,王芳,陈琳,等. 高效液相色谱法测定眩痛定胶囊中延胡索乙素含量[J]. 中国药业,2010,19(3):26-27.

[10] 马春婷,李红艳,邓智怀. 高效液相色谱法测定咳特灵片中马来酸氯苯那敏含量[J]. 中国药业,2008,17(15):39-40.

(收稿日期:2015-07-13)

1 病例资料

患者,男,45岁,因“活动后胸闷气急10余年,加重1年”于2014年10月13日入院。入院诊断为:风湿性心脏瓣膜病,二尖瓣中度狭窄、主动脉瓣重度关闭不全、三尖瓣中度关闭不全、心功能II级;心房纤颤;左心房血栓。入院后完善相关检查,于2014年10月18日在全麻体外循环下行“主动脉瓣置换(机械瓣)+二尖瓣置换(机械瓣)+三尖瓣成形术+左房血栓清除”术,术后予以常规抗感染、利尿、强心、抑酸、祛痰等治疗。

10月14日(术前)血小板计数为 $129 \times 10^9/L$,术后血小板下降,10月21日(术后第3天)最低达 $44 \times 10^9/L$,临床未予处理,随后血小板计数逐渐恢复正常。血小板计数变化情况如图1。

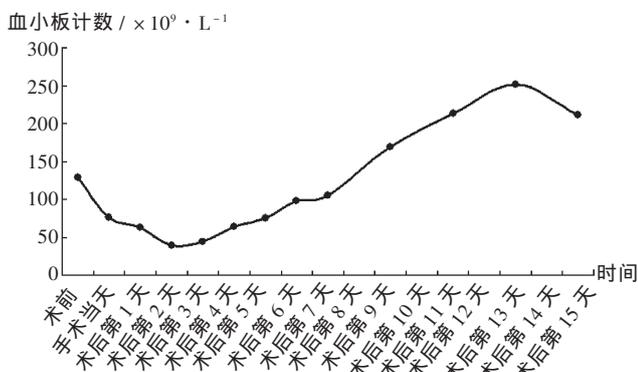


图1 患者住院期间血小板计数变化情况

10月14日(术前)查凝血功能提示INR为1.1,10月21日(术后第3天)拔除心包引流管,开始予以华法林钠糖衣片负荷剂量5mg抗凝治疗;10月23日(术后第5天)复查INR仍在基线水平1.1,继续负荷剂量3d,减量至2.5mg给药1d;10月27日(术后第9天)复查凝血功能提示INR 2.8,予以停药2d;10月29日(术后第11天)测得INR 1.6,以2.5mg重新开始给药2d,INR仍持续跌落至1.2,遂加量至3.75mg再给药2d,后于11月2日(术后第15天)以3.125mg维持剂量带药出院,出院前复查INR为1.5。住院期间INR变化情况及华法林给药剂量如图2。

2 合理用药分析

2.1 术后血小板减少的原因分析及处理建议

患者术后血小板减少的原因包括手术操作因素和药物相关因素。患者在体外循环(CPB)下行瓣膜置换术,是一非生理过程,操作过程中的生物及物理等多种因素可造成血小板获得性功能障碍,表现为血小板数量减少和功能低下^[2]。血小板计数在CPB时明显降低,术后肝素-鱼精蛋白复合体抑制血小板功能,一般需6~12h恢复正常,但血小板计数需数日才能恢复^[3]。该患

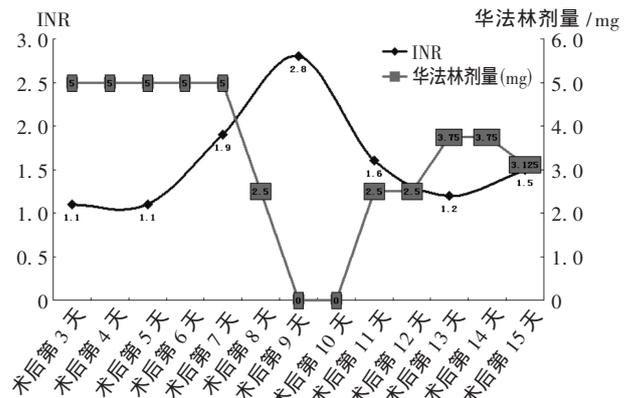


图2 患者住院期间INR变化情况及华法林给药剂量

者血小板减少可能属CPB术后并发症,如无其他危险因素,一般可自行恢复,无需特殊处理。

除手术操作,药物相关因素也可引起血小板减少,最常见的是肝素诱导的血小板减少症(HIT)。目前,临床诊断HIT主要参考4T评分系统^[4]。该患者在CPB过程中接触过肝素(2分)且术后血小板减少50%以上(2分),另手术操作可能致血小板减少(1分),累计评分为5分,为中度可能的HIT患者。由于机械瓣膜置换术后必须使用华法林抗凝,华法林不用于HIT早期抗凝治疗,因为有一过性的促凝不良反应,可导致静脉性坏疽;只有当使用直接凝血酶抑制剂抗凝治疗使患者处于稳定的抗凝状态且血小板数量已开始恢复时,才可换用华法林作为口服抗凝治疗^[4-5]。所以,临床药师建议应先通过实验室检查排查HIT^[4],以确保华法林抗凝方案的安全实施。

2.2 机械瓣置换术后华法林的起始剂量

患者主动脉瓣和二尖瓣以机械瓣置换,术后需终身服用华法林抗凝治疗。美国胸科医师学会《抗栓治疗与血栓预防指南》ACCP9,2012)建议:华法林初始剂量10mg,2d后根据INR调整剂量^[6]。而《华法林抗凝治疗的中国专家共识》2013年版)指出,与西方人比较,亚洲人华法林肝药代谢酶存在较大差异,中国人的平均华法林剂量低于西方人,中国人房颤的抗栓研究中华法林的维持剂量约为3mg;为了减少过度抗凝的情况,通常不建议给予负荷剂量;建议中国人的初始剂量为1~3mg,可在2~4周达到目标范围;某些患者如老年、肝功能受损、充血性心力衰竭和出血高风险患者,初始剂量可适当降低^[7]。

临床常见的初始治疗有予以负荷剂量和维持剂量2种选择,临床药师应全面评估患者的病情,协助医生优化初始给药方案。临床医生为尽快达到抗凝目标,缩短住院日,往往更倾向于负荷剂量治疗,但同时也增加

了出血风险。目前,相关临床研究^[8-9]尚无充分证据证明,华法林初始治疗予以负荷剂量比维持剂量更有优势。且该患者术后血小板减少,出血风险较高,初始治疗选择予以负荷剂量,临床药师应严密监测患者的凝血功能,避免抗凝过度。

2.3 机械瓣置换术后华法林抗凝治疗的目标 INR 值

根据 ACC 和 AHA《心瓣膜疾病治疗指南(2006 年修订版)》,主动脉瓣或二尖瓣以机械瓣置换术后,均应口服华法林,使 INR 达 2.5~3.5^[10]。但亚洲人种由于基因背景的差异,出血和血栓风险的平衡点和西方人群并不相同,亚洲人群的出血风险高,血栓风险相对较低,因此抗凝治疗的平衡点要适当下移^[11]。为此,参考阜外医院心脏瓣膜置换术后的抗凝标准,患者为二尖瓣+主动脉瓣机械瓣置换,口服华法林抗凝治疗的目标 INR 值确定为 1.8~2.5^[12]。

2.4 术后华法林抗凝方案的分析及用药教育

患者于 10 月 21 日(术后第 3 天)拔除胸腔引流管后给予起始负荷剂量 5 mg,10 月 23 日复查 INR 仍在基线水平 1.1,继续予以 5 mg 治疗,临床药师根据华法林起效慢、维持时间长的药代动力学特点,为避免抗凝过度,建议每日监测凝血功能,待 INR 有上升趋势即可当日减量。但临床医生于 10 月 25 日才复查凝血功能,INR 为 1.9,已达目标范围,当晚仍继续给予华法林 5 mg,次日未复查凝血功能便依照经验改为 2.5 mg,导致 10 月 27 日复查 INR 高达 2.8。此时临床药师建议当日停药 1 次,次日复查凝血功能,若 INR 有下降趋势并接近目标上限 2.5,应及时恢复华法林治疗。但临床医生仍未采纳建议,停药 2 d,于 10 月 29 日复查凝血功能,INR 为 1.6,低于目标下限,临床医生给予 2.5 mg 治疗 2 d,还是不可避免 INR 持续下降,10 月 31 日复查凝血功能提示 INR 低至 1.2,遂请临床药师会诊。临床药师建议予 3.75 mg 华法林 2 d 后复查 INR,若 INR 回升至目标范围则可减量至 3.125 mg 或 2.5 mg 维持剂量,同时坚持隔日复查 1 次凝血指标,直至 INR 连续 2 次稳定在目标范围内。医生采纳临床药师的建议,于 11 月 2 日复查 INR 为 1.5,华法林减量至 3.125 mg,并予带药出院。

出院前,临床药师对患者进行了详细的华法林用药教育,嘱其按时按量服药,继续坚持隔日复查凝血指标,直至 INR 稳定在 1.8~2.5 范围内再延长监测的时间间隔;注意均衡饮食,生病就诊时务必跟医生说明正在服用华法林,以避免因食物或药物与华法林相互作用而引起抗凝效果的波动;注意防止外伤导致出血,如发现出血或栓塞征兆时应及时就诊。

3 结语

体外循环下心脏瓣膜以机械瓣膜置换的患者,术后血小板减少,应在排查 HIT 前提下开始华法林抗凝治疗。初始抗凝治疗需严密评估其出血风险,谨慎给予负荷剂量,避免过度抗凝而出血。在华法林抗凝治疗全过程中,临床药师应严密监护患者的凝血功能,根据华法林的药代动力学特点,在 INR 值波动时应全面分析评估并协助医师调整华法林剂量,在医师未采纳建议时不灰心、不气馁,随时根据临床实际情况优化治疗方案。同时对患者进行用药教育,提高其用药依从性,确保抗凝治疗有效、安全。

作者简介:王芳芳(1988-),女,福建漳州人,大学本科,药师,研究方向为临床药学(抗凝治疗专业),(电话)0596-2975697(电子信箱)ffyy0824@hotmail.com;费燕(1980-),女,安徽当涂人,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,本文通讯作者,(电话)0596-2975697(电子信箱)feiyanyf@126.com。

参考文献:

- [1] Marie A, Jilene R, Sturis Hallman I. Warfarin drug interactions: strategies to minimize adverse drug events[J]. Nurse Practit, 2011, 7(6): 506-511.
- [2] 赵初环, 林洁, 钱红兰, 等. 体外循环对循环巨核细胞和血小板的影响及意义[J]. 中国现代医生, 2011, 49(15): 114-115.
- [3] 芦慧霞, 杨天琴, 王玉华, 等. 体外循环围手术期凝血功能及血小板数量变化的临床观察[J]. 东南大学学报: 医学版, 2007, 26(5): 360-362.
- [4] 申玉静, 杨跃进. 肝素诱导的血小板减少症诊断与治疗[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(4): 381-384.
- [5] Baldwin ZK, Spitzer AL, Ng VL, et al. Contemporary standards for the diagnosis and treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT)[J]. Surgery, 2008, 143(3): 305-312.
- [6] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e152S-e184S.
- [7] 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]. 中国内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- [8] Heneghan C, Tyndel S, Bankhead C, et al. Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2010, 10(16): 18.
- [9] Garcia P, Ruiz W, Loza Munariz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 7(7): 10.
- [10] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. Guidelines for the

某院 2012 年至 2014 年肠外营养药物利用分析

李正富

(云南省昭通市第一人民医院, 云南 昭通 657000)

摘要:目的 分析评价医院 2012 年至 2014 年肠外营养药物使用情况,为合理使用该类药物提供参考。方法 统计、分析 2012 年至 2014 年医院肠外营养药物的销售金额、用药频度(DDD_s)、日均费用(DDC)及排序比。结果 医院肠外营养药物的销售金额逐年增加,但构成比的增长趋势不明显,肠外营养药物中维生素类药物的销售金额及构成比均增长较快;近 3 年医院注射用脂溶性维生素(Ⅱ)、小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)销售金额排序均位居前 5 位,复方氨基酸注射液(18AA)、小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)DDD_s排序均位居前 3 位,丙氨酰谷氨酰胺注射液、六合氨基酸注射液、脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液、脂肪乳氨基酸(18)注射液、注射用 12 种复合维生素的 DDC 值均高于 100 元,复方氨基酸注射液(3AA)、复方氨基酸注射液(15AA)、复方氨基酸注射液(9AA)、脂肪乳注射液(C14-24)、复方维生素注射液(4)的排序比均接近 1。结论 医院肠外营养药物的使用基本合理,医生和药师应共同努力促进该类药物的合理使用。

关键词: 肠外营养药物;合理用药;用药频度;日均费用;排序比

中图分类号: R969.3; R982; F407.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2016)05-0062-03

Application of Parenteral Nutrition Drugs in a Hospital from 2012 to 2014

Li Zhengfu

(The first people's Hospital of Zhaotong, Yunnan, China 657000)

Abstract: Objective To investigate and analyze the application of parenteral nutrition drugs in a hospital from 2012 to 2014, in order to provide references for rational use of this category in clinical practice. **Methods** The application data of parenteral nutrition drugs from 2012 to 2014 was analyzed in terms of DDD_s, DDC and order ratio. **Results** The consumption sum of parenteral nutrition drugs increased year by year, the ratio of this category is not obvious. Consumption sum of Fat-soluble Vitamins for Injection(Ⅱ), Pediatric Compound Amino Acid Injection(19AA-I) were top five, DDD_s of Compound Amino Acid Injection(18AA), Pediatric Compound Amino Acid Injection(19AA-I) were top three, DDC of Alanyl Glutamine Injection, Compound Amino Acid Injection(6AA), Fat Emulsion, Amino Acids(17) and Glucose(11%) Injection, Fat Emulsion, Amino Acids(18), Cernevit(12 Vitamins for injection) were more than 100 yuan, order ratio of Compound Amino Acid Injection(3AA, 15AA, 9AA), Fat Emulsion Injection (C14-24), 4 Vitamine Injection were close to 1. **Conclusion** The application of parenteral nutrition drugs in the hospital are basically reasonable, doctors and pharmacists should make efforts to improve parenteral nutrition drugs use.

Key words: parenteral nutrition drugs; rational drug use; DDD_s; DDC; ratio order

肠外营养(PN)是通过静脉途径供给患者所需要热量、氨基酸、维生素、电解质及微量元素等,使患者在不能进食或高代谢的情况下,仍能维持良好的营养状况,增进自身免疫能力,促进伤口愈合^[1-2]。笔者对 2012 年 1 月至 2014 年 12 月我院的肠外营养药物使用情况进行统计、分析和评价,为临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

数据均来源于医院信息系统(HIS),并统计 2012 年至 2014 年肠外营养药物销售金额、药品销售金额及构成比、各类肠外营养药物的销售金额及构成比。限定日剂量(DDD)参照第 17 版《新编药理学》^[3]规定的日剂量及药品说明书,结合本院肠外营养药物中药物年用量,计算药品的用药频度(DDD_s)、日均费用(DDC)、

排序比,并进行分析。DDD_s = 药品的年使用量 / 该药品的 DDD, DDC = 药品销售金额 / 该药品 DDD_s, 排序比 = 药品销售金额排序 / DDD_s 排序。

2 结果与分析

2.1 销售金额及构成比

近 3 年,我院肠外营养药物的销售金额及构成比均有所增长。其中氨基酸、脂肪乳、多种微量元素的构成比均逐年下降,维生素类药物的构成比逐年上升,2014 年维生素类药物居首位。结果见表 1 和表 2。

2.2 DDD_s 及排序

注射用脂溶性维生素(Ⅱ)、小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)销售金额及排序均位居前 5,复方氨基酸注射液(3AA)、复方氨基酸注射液(15AA)、复方氨基酸注



Management of Patients With Valvular Heart Disease[J]. JACC 2006 48(3): e1-e148.

[11] 陈忠秀,李晨. 心房颤动合并冠状动脉支架置入术患者的联合抗栓优化策略[J]. 心血管病学进展, 2013, 35(2):

171-174.

[12] 杨跃进,华伟. 阜外心血管内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 501.

(收稿日期: 2015-08-07)