

1 例急性肺栓塞患者的药学监护

侯珂露, 崔向丽*, 刘丽宏

(首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020)

【摘要】 目的: 探讨急性肺栓塞患者的药学监护重点及模式, 保障患者安全、有效的药物治疗。方法: 临床药师为1例发生肝素诱导的血小板减少症的高危急性肺栓塞患者的抗凝药物选择和剂量调整、药物相互作用的识别与用药建议、保肝治疗的监护等方面提供全程的药学监护, 协助临床医生制定个体化治疗方案。结果: 患者急性肺栓塞得到安全、有效的治疗, 血小板计数、肝功能等均恢复正常。结论: 临床药师发挥药学专业特长, 应用循证医学证据, 积极参与急性肺栓塞患者的临床治疗, 以帮助提高药物治疗的安全性及有效性。

【关键词】 急性肺栓塞; 肝素; 肝素诱导的血小板减少症; 临床药师; 药学监护

【中图分类号】 R969.3; R543.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0076-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.018

Pharmaceutical care on a patient with acute pulmonary embolism

HOU Ke-lu, CUI Xiang-li*, LIU Li-hong

(Department of Pharmaceutical Affairs, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 **Objective:** To investigate key points and methods of pharmaceutical care on acute pulmonary embolism and ensure the efficacy and safety of drug therapy. **Methods:** Clinical pharmacists provided interventions and advices on anticoagulants selection and dose adjustment of heparin-induced thrombocytopenia, interactions between anticoagulants and other drugs and monitoring of hepatoprotective therapy for an acute pulmonary embolism patient. And clinical pharmacists worked out individualized treatment projects along with physicians. **Results:** Pharmaceutical care was applied to the acute pulmonary embolism patient and his platelet count and hepatic function returned to normal eventually. **Conclusion:** Clinical pharmacists can apply evidence-based medicine suggestion and play an important role on improving efficacy and safety of acute pulmonary embolism therapy.

【Key words】 acute pulmonary embolism; heparin; heparin-induced thrombocytopenia; clinical pharmacist; pharmaceutical care

1 病例介绍

患者女, 58岁, 于2017年6月12日因“左膝关节骨裂1月余, 胸闷、喘憋36小时”于北京朝阳医院呼吸科住院治疗。1月前患者因下台阶时摔倒出现左膝关节骨裂、右足骨折, 当地医院予石膏固定, 后出现左膝关节肿胀, 近1月余患者双下肢处于制动状态。36h前患者揉腿后突发胸闷、憋气, 伴大汗、口吐白沫, 心悸等不适, 持续10余分钟, 当地医院, 考虑“肺栓塞”。转院途中应用多巴胺维持血压在(70~80)/(45~50) mmHg, 急诊查血气分析(鼻导管吸氧 $2\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)示pH 7.125,

二氧化碳分压(PaCO_2) 51 mmHg, 氧分压(PaO_2) 40.5 mmHg, 乳酸 $7.3\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 氧饱和度(SaO_2) 58.6%; 血常规示白细胞(WBC) $15.44\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 血小板(PLT) $144\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$; 心电图示I导RS波, III导QR波, III、avF、V1-V3导联T波倒置; 心脏超声提示右心增大, 肺动脉高压, 右心功能减低; 双下肢静脉超声示多发静脉血栓形成, 考虑“急性肺栓塞可能”, 急诊予以阿替普酶(rt-PA) 50 mg溶栓、多巴胺升压等治疗后转入呼吸科。患者无不良生活嗜好, 既往癫痫病史30年, 应用卡马西平 0.1g po qd 控制症状, 偶有癫痫发作。

【收稿日期】 2017-08-18

【作者简介】 侯珂露, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85231077; E-mail: winniemilly@163.com

【通讯作者】 * 崔向丽, 女, 博士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85231077; E-mail: cui10@163.com

入院后查体:体温 36.7℃,脉搏 99 次·min⁻¹,呼吸 20 次·min⁻¹,血压 79/49 mmHg。身高:160 cm,体重:60 kg。左下肢水肿,左下肢髌骨下缘 10 cm 周径较右下肢粗 3.5 cm,双侧腹股沟处可见瘀斑。辅助检查:生化:白蛋白 33.8 g·L⁻¹,天冬氨酸氨基转移酶(AST)7 180 U·L⁻¹,丙氨酸转氨酶(ALT)3 572 U·L⁻¹,肌钙蛋白 I(cTnI)3.87 ng·mL⁻¹,乳酸脱氢酶(LDH)10 091 U·L⁻¹,肌酐 99.6 μmol·L⁻¹;凝血功能:凝血酶原时间(PT)23.3s,活化部分凝血活酶时间(APTT)49.1s,D-二聚体>35.2 mg·L⁻¹FEU;血常规:WBC 20.22 × 10⁹·L⁻¹,血红蛋白(Hb)132g·L⁻¹,PLT 86 × 10⁹·L⁻¹;呕吐物及便潜血阳性。

入院诊断:急性肺栓塞,肺动脉高压,心功能不全,休克,肺炎,下肢静脉血栓形成,足骨多发性骨折,膝关节损伤,肝功能异常,急性肾功能不全,血小板减少,低钾血症,贫血,胸腔积液。

入院后给予患者抗感染、抑酸、保肝、利尿等治疗。溶栓后给予肝素静脉泵入抗凝治疗,调整泵入速度,维持 APTT 在 48.2~71.2s,入院第 2 天查 PLT 下降至 50 × 10⁹·L⁻¹,血淀粉酶升高至 1 197.4 U·L⁻¹,给予输注新鲜血浆 800mL,并禁食。入第 3 天查 PLT 继续下降至 27 × 10⁹·L⁻¹,血小板因子 4(PF-4 platelet factor 4, PF-4)抗体阳性,考虑患者出现肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT),停用肝素,换用阿加曲班,维持 APTT 在 41.8~72.4s。入院第 4 天给予输注血小板 1 单位,第 7 天 PLT 恢复至 136 × 10⁹·L⁻¹,换用磺达肝癸钠 5 mg sc qd 抗凝治疗,此后监测血小板计数未出现明显异常。入院第 18 天,查上腹部增强核磁提示胰腺尾部体积增大,小叶结构模糊,诊断急性胰腺炎(轻型),给予奥曲肽 0.1 mg sc q8h,进食低脂流食。入院第 19 天,换用利伐沙班 15 mg po bid 抗凝治疗,因卡马西平与利伐沙班的药物相互作用,调整为依诺肝素 0.4 mL sc q12h 抗凝治疗。入院第 29 天,复查心脏彩超提示轻度三尖瓣反流,PLT、WBC、转氨酶、血淀粉酶、BNP 等基本恢复正常,患者一般状况良好,出院后继续应用依诺肝素抗凝治疗。患者 PLT、AST、ALT 结果变化见图 1。

2 主要治疗经过及药学监护

2.1 急性肺栓塞的诊断及初始治疗

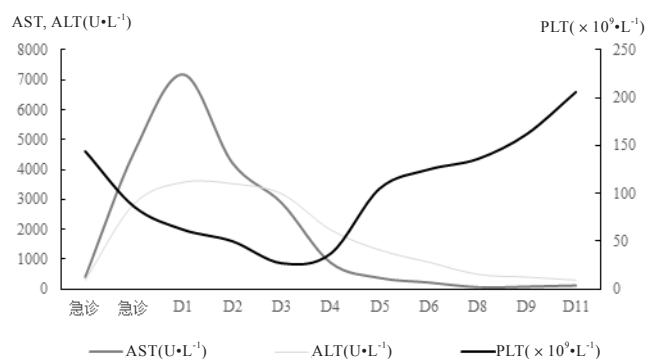


图 1 患者 PLT、AST、ALT 变化趋势图

患者骨折后卧床制动近 1 月,揉捏下肢后突发胸闷、憋气,伴大汗、口吐白沫、血压下降至 79/49 mmHg,血气分析示代谢性酸中毒, SaO₂ 58.6%, D-二聚体、cTnI 显著升高,双下肢静脉超声示多发静脉血栓形成,心脏超声提示右心增大,肺动脉高压,三尖瓣反流(轻-中度);此外患者合并急性肾功能不全、肝功能不全,白细胞显著升高。患者的简化肺栓塞严重指数(pulmonary embolism severity index, PESI)为 2 分,根据 2014 年欧洲心脏病学会的急性肺栓塞患者早期死亡风险分层^[1],高危组急性肺栓塞可能性大,予以 rt-PA 50 mg 静脉溶栓治疗。后复查 CTPA 明确双肺多发肺栓塞,结合患者具有骨折后卧床制动史的危险因素,下肢肿胀揉捏后突发胸闷、气短等症状,急性肺栓塞合并下肢静脉血栓形成诊断明确。此外,患者合并急性轻型胰腺炎,胰酶的释放、肝功能损害等也可能导致机体高凝状态^[2]。

2.2 HIT 的诊断

根据 HIT 诊断的 4Ts 评分系统,患者应用肝素抗凝后血小板计数进行性降低,给予输注新鲜冰冻血浆后仍然呈进行性下降;用药第 3 天 PLT 低至 27 × 10⁹·L⁻¹,下降超过基线值 50%;合并双下肢多发静脉血栓、双侧腹股沟处瘀斑,4Ts 评分为 6 分, HIT 高度可能。故停用普通肝素,检测 PF-4 抗体呈阳性, II 型 HIT 诊断明确^[3-4]。

2.3 HIT 的抗凝治疗及药学监护

患者存在急性肾功能不全,肌酐清除率下降至 38.83 mL·min⁻¹,需间断应用利尿剂, HIT 患者需选择非肝素类抗凝药物,阿加曲班是选择性凝血酶抑制剂,不具有免疫原性,经肝脏代谢,肾功能不全患者无需调整剂量,对于肾功能不全的患者

阿加曲班更为适宜^[5],故给予患者阿加曲班抗凝治疗。患者溶栓后出现肝功能不全,AST最高升至 $7\,180\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,ALT $3\,572\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,ALP $90\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $31.2\,\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,血氨 $111\,\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,合并凝血功能异常。肝功能不全患者的阿加曲班初始剂量可由 $2\,\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 下调至 $0.5\,\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,然而研究^[6]表明肝功能不全患者的阿加曲班初始剂量 $0.1\sim 0.5\,\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 即可达到APTT基线值的1.5~3倍,另有报道^[7]提示, $<0.05\,\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 即可达到理想的APTT,对于中度肝功能不全的患者初始剂量采用推荐的 $0.5\,\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 可能仍过高。考虑患者目前肝功能损害严重,凝血功能异常,具有出血倾向,临床药师建议从较小剂量开始应用阿加曲班,患者的初始剂量为 $0.4\,\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$ ($1.0\,\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$),即 $0.056\,\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,根据APTT结果逐渐增加剂量,最终在 $0.29\sim 0.32\,\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 时可达到目标APTT范围。换用阿加曲班后临床药师密切监测出血情况,并每日监测血小板计数、血红蛋白水平。停用肝素后1周,患者血小板计数、血红蛋白恢复正常,便潜血转阴,瘀斑范围无明显变化。

患者入院第8天生命体征平稳,血小板计数、转氨酶等基本恢复正常,病情趋于稳定,临床药师考虑阿加曲班需要监测APTT、药物经济性等情况,建议换用无需监测APTT的选择性Xa因子抑制剂磺达肝癸钠继续抗凝治疗。其发生HIT极为罕见,美国血液病学会也推荐用于HIT患者^[4]。患者切换为磺达肝癸钠 $2.5\,\text{mg}\,\text{sc}\,\text{qd}$,而患者血小板计数恢复正常,已无明显出血倾向,为治疗急性肺栓塞及下肢静脉血栓应给予充分抗凝,临床药师建议调整磺达肝癸钠的剂量为 $5\,\text{mg}\,\text{sc}\,\text{qd}$,监测血小板计数无明显异常。

2.4 药物相互作用的药学监护

患者应用磺达肝癸钠至入院第21天,换用利伐沙班口服抗凝治疗。患者长期应用卡马西平 $0.1\,\text{g}\,\text{qd}$,癫痫控制不佳,临床药师建议检测卡马西平血药浓度,结果为 $3.3\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,低于有效浓度 $4\sim 12\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,参考神经内科会诊建议增加卡马西平剂量至 $0.1\,\text{g}\,\text{bid}$ 。卡马西平是强CYP3A4诱导剂,与主要经CYP3A4代谢的利伐沙班合用时可降低利伐沙班血药浓度高达50%,降低抗凝疗效,应避免合用^[8]。卡马西平通过诱导CYP3A4、CYP2C9及CYP1A2,降低华法林的抗凝作用,也应避免合用。为了达到理想的

抗凝效果,临床药师建议换用不与卡马西平产生相互作用的依诺肝素抗凝治疗,并监测血小板计数。

2.5 保肝治疗的药学监护

肺栓塞致梗阻性休克,循环灌注不足,组织缺氧等,急性胰腺炎发生时释放的炎性因子及氧自由基,都可能导致患者的肝功能损害,应积极纠正休克,治疗急性胰腺炎。患者转氨酶最高可达 $AST\,7\,180\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,ALT $3\,572\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,ALP $90\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,ALT/ALP ≥ 5 ,为肝细胞型肝功能损害。此外患者LDL $10\,091\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆汁酸 $23.8\,\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,均有显著升高,白蛋白 $35\,\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,前白蛋白 $0.12\,\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 均低于正常低线值,提示患者肝细胞损伤严重。患者应用还原型谷胱甘肽,通过与过氧化物和自由基结合,保护细胞膜中含巯基的蛋白质和酶不被破坏,对抗自由基对重要脏器的损害^[9]。用药期间临床药师密切监测患者肝功能,转氨酶呈逐渐下降趋势,至用药第17天,患者查AST $33\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,ALT $115\,\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆汁酸 $1.8\,\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $38.1\,\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,前白蛋白 $0.21\,\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,基本恢复正常水平,未出现不良反应。

3 讨论

临床药师在本例患者的药学服务中,根据患者HIT后合并肝、肾功能异常,参考指南推荐,结合患者的肝肾功能及药物供给情况,给予抗凝药物选择、剂量调整、用药监护等多方面的建议与干预。在抗凝方案转换中,临床药师及时发现药物相互作用,提示临床医生进行药物调整,避免了因药物相互作用导致的疗效下降。临床药师在综合分析导致肝功能异常的原因后,给予保肝治疗的用药建议。

本病例提示临床药师应高度重视HIT的发生。HIT的危险因素包括肝素的种类及疗程、患者人群、性别和创伤的严重程度。应用普通肝素发生HIT的风险较低分子肝素和磺达肝癸钠高近10倍,接受心脏或整形外科手术、女性患者都具有更高的HIT风险。对于HIT发生率 $>1\%$ 的患者,包括手术后应用预防或治疗剂量的普通肝素及行心脏手术的患者,应用肝素的第4~14天(或停药日),每隔2~3d监测1次血小板计数^[4]。临床药师对于上述具有发生HIT高风险的人群应用肝素类药物时需要监测血小板计数、出血倾向、血栓形成情况,抗凝治疗前检测血小板计数基线水平,详细询问肝素类药物暴露史及既往HIT病史。

发生 HIT 后,选择抗凝药物应充分考虑患者的肝肾功能、进一步诊疗计划等。本例中,患者由于严重肝功能不全导致阿加曲班代谢减慢,半衰期延长,根据 APTT 监测结果进行剂量调整,取得满意的抗凝效果。这提示临床药师在抗凝药物的剂量调整除了参考指南的推荐意见,临床监测结果对个体化治疗具有重要的指导意义。

患者病情变化、治疗药物的不良反应都可能导致患者出现肝肾功能的异常。临床药师首先分析患者肝功能损害与休克、急性胰腺炎等相关,治疗原发疾病的基础上,根据患者肝损害的类型选择保肝药物。用药期间除了监测转氨酶、胆红素、白蛋白、凝血功能等反应肝功能的指标,还应关注特别患者腹痛、腹胀、恶心、呕吐、黄疸等症状体征的变化。

本例中利伐沙班与卡马西平的相互作用提示临床药师应特别关注潜在的药物相互作用。利伐沙班与 CYP3A4 的诱导剂或抑制剂及 P-糖蛋白的抑制剂或底物发生相互作用,如唑类抗真菌药、维拉帕米、克拉霉素、胺碘酮等^[10]。而临床广泛使用的华法林会与许多药物通过多种途径发生相互作用。由于抗凝药物与其他药物的相互作用,可能导致更高的出血风险或抗凝不足的发生,临床药师对可能影响临床治疗的药物相互作用应做到及时识别、及时干预,避免药物相互作用导致的不良后果。

【参考文献】

[1] Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines

- on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2014, 35(43):3033-3069.
- [2] Herath H M, Kulatunga A. Acute pancreatitis complicated with deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1):182.
- [3] Jang I K, Hursting M J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Circulation, 2005, 111(20):2671-2683.
- [4] Cuker A, Crowther M A. 2013 Clinical practice guideline on the evaluation and management of adults with suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT) [EB/OL]. (2013-05-21)[2017-05-25]. <http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx>.
- [5] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Chest, 2012, 141(Suppl.): S495-S530.
- [6] Saugel B, Phillip V, Moessmer G, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study[J]. Crit Care, 2010, 14(3):90.
- [7] Yarbrough P M, Varedi A, Walker A, et al. Argatroban dose reductions for suspected heparin-induced thrombocytopenia complicated by Child-Pugh class C liver disease[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(11):30.
- [8] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. Eur Heart J, 2017, 38(27):2137-2149.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:885.
- [10] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议——非瓣膜病心房颤动卒中预防分册 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10):897-902.