

1 例鼻饲患者华法林疗效不足的病例分析

张永辉¹, 郑萍^{2*}, 叶启桦³

(1. 云南省第三人民医院 药剂科, 昆明 650011; 2. 南方医科大学南方医院 药学部, 广州 510515; 3. 东莞市大朗医院 临床药学科, 广东 东莞 5237702)

【摘要】 通过分析鼻饲患者喂养方式、给药方式以及药物相互作用探讨导致华法林疗效不足的影响因素, 确定引起国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 波动的原因, 及时调整合并用药、固定给药方式, 调整华法林剂量, 加强凝血功能的监测, 使患者 INR 恢复到目标值范围。提示临床药师在参与药物治疗过程中, 应结合个体化用药及病例特点分析可能的影响因素, 减少不良事件发生率。

【关键词】 鼻饲; 华法林; 国际标准化比值; 药物相互作用

【中图分类号】 R969.2; R973.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)05-0090-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.021

Insufficient curative effect of warfarin in a patient with nasal feeding: case analysis

ZHANG Yong-hui¹, ZHENG Ping^{2*}, YE Qi-hua³

(1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China; 2. Department of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Department of Clinical Pharmacy, Dalang Hospital, Guangdong Dongguan 5237702, China)

【Abstract】 By analyzing the way of feeding, dosing method and drug interaction, the factors that decreased the efficacy of warfarin in one patient with nasal feeding were identified, the combined medication and warfarin dose were timely adjusted, drug delivery regimen was fixed, and the monitoring of blood coagulation function was strengthened. Finally the international normalized ratio of the patient was restored to the target for treatment. It is suggested that clinical pharmacists should identify the influencing factors of drug efficacy considering individualized drug use and patient characteristics to minimize adverse events in the course of drug treatment.

【Key words】 nasal feeding; warfarin; international normalized ratio; drug interaction

华法林是目前广泛应用的口服抗凝药, 用于预防和治疗深静脉血栓、肺栓塞、心脏瓣膜置换术及心房颤动导致的血栓形成, 降低血栓栓塞死亡的风险。华法林通过拮抗维生素 K, 降低Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ凝血因子活性发挥抗凝作用, 其治疗窗窄, 易受食物、药物、个体差异、疾病状态等多种因素影响, 若服用不当, 极易发生出血或栓塞甚至导致死亡^[1]。目前临床主要以国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 作为其抗凝监测指标^[2]。鼻饲是指通过鼻饲管将食物或者药物直接注入患者的胃部,

作为一种特殊情况下的进食方式, 在老年危重症、脑部疾病等患者中使用较为普遍。鼻饲患者除合用多种药物外, 还存在营养成分、进食方式、给药方式等不同常人而影响华法林抗凝效果。临床药师分析 1 例鼻饲患者华法林使用过程中 INR 不达标的可能原因, 来阐述鼻饲给药和药物相互作用对华法林疗效的影响, 以期临床实践提供一定的参考。

1 病例介绍

患者, 女, 55 岁, 因“大面积脑梗后意识障碍

[收稿日期] 2018-11-01

[作者简介] 张永辉, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药理学和心血管药理; Tel: (0871)63197338; E-mail: zyh560615@163.com

[通信作者] *郑萍, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药理学和药代动力学; Tel: (020)62787235; E-mail: zpm321@126.com

2月余”入院。患者2018年1月18日无明显诱因出现头部胀痛伴左侧肢体乏力,期间有呕吐胃内容物,后意识逐渐变差,出现口齿不清,1月19日患者开始出现昏迷,行“右侧颞顶叶去骨瓣减压术”后出院,为进一步诊治于2018年4月11日入住南方医科大学南方医院。自发病以来,患者意识不清,鼻饲饮食,存在睡眠觉醒周期,体重无明显变化,二便不可自控。患者20年前因“风湿性心脏病,二尖瓣关闭不全”行“二尖瓣置换术”(金属瓣膜),术后长期口服华法林。无高血压、糖尿病病史,个人史、家族史无特殊,否认药物、食物过敏史。

入院查体:体温36.0℃,脉搏每分钟80次,呼吸每分钟18次,血压120/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志不清,自发睁眼,留置胃管、塑料气管套管固定通畅。心率每分钟108次,律不齐。肺部听诊呼吸音粗,可闻及少量湿性啰音。双下肢无浮肿。实验室检查:白细胞计数 $8.05 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分比80.9%,血小板 $113 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血红蛋白 $67 g \cdot L^{-1}$,肌酐 $32 \mu mol \cdot L^{-1}$,尿素 $1.7 mmol \cdot L^{-1}$,尿酸 $127 \mu mol \cdot L^{-1}$,ALT $13 U \cdot L^{-1}$,AST $23 U \cdot L^{-1}$,血钾 $4.54 mmol \cdot L^{-1}$,PT-INR 2.25。辅助检查:超声心动图:二尖瓣置换术后,瓣叶启闭功能良好。其余无特殊。入院诊断:①右侧额颞顶叶大面积脑梗死(心源性);②右侧额颞顶部去骨瓣减压术后;③脑疝;④肺部感染;⑤二尖瓣瓣膜置换术后;⑥心房纤颤;⑦心功能不全。

2 治疗经过及华法林剂量调整

4月11日入院给予华法林3 mg 每日1次,同时给予维生素E软胶囊、维生素C片、胺碘酮片、麻仁软胶囊、阿托伐他汀钙片、恩替卡韦片等治疗,给予肠内营养乳剂TPF-D(瑞代)、肠内营养粉剂(安素)补充营养。4月13日INR为2.19,4月19日INR为3.27,停用左氧氟沙星。4月20日INR为2.81,华法林调为2.25 mg 每日1次。4月25日INR为1.52,将华法林调整到3 mg 每日1次。4月28日INR为1.55,5月3日INR为1.32,5月6日INR为1.53,5月7日请临床药师会诊。临床药师考虑INR不达标与药物相互作用有关,建议医师停用维生素C和麻仁软胶囊。并建议医师慎用中药。医师采纳临床药师建议,停用维生素C和麻仁

软胶囊、醒脑静注射液。5月8日复查INR为1.56,将华法林剂量调整为4.5 mg 每单1次;3.0 mg 每双1次。5月12日INR升至2.35,5月17日INR为3.26,将华法林剂量调整为2.25 mg 每单1次;3.0 mg 每双1次,带药出院。1月后复查INR为2.47,药师电话随访,出院后监测INR在2.0~3.0之间。

3 分析与讨论

患者入院后给予华法林3 mg,每日1次,7日后监测INR为3.27,停用左氧氟沙星注射液后监测INR为2.81,医师担心出血风险增加,将华法林剂量减为2.25 mg,每日1次。4日后复测INR为1.52,不达标,将华法林剂量增加到3 mg,每日1次,10日后监测INR为1.53,仍不达标。停用维生素C,麻仁软胶囊后监测INR值1.56。将华法林剂量调整为4.5 mg,每单1次;3 mg,每双1次。3日后监测INR为2.35,8日后INR为3.26,将华法林剂量调整为2.25 mg,每日1次,1月后INR为2.47。从患者住院期间和出院后INR值监测情况分析,INR值异常波动除与华法林剂量调整有关,还可能与患者合用药物及疾病状态有密切关系。

3.1 合用药物对患者INR值的影响

口服华法林一般2~3 d可达最大抗凝效应^[3],临床药师会诊时分析了合并药物对华法林可能的影响,其中降低华法林抗凝作用的主要有:维生素C、麻仁软胶囊,安素和瑞代。药师建议停用维生素C和麻仁软胶囊,中药因为成分多样,对INR影响不能预测,建议权衡利弊使用,医师采纳。

麻仁软胶囊中大黄能够减弱华法林的抗凝效果,药效学研究表明^[4],麻仁软胶囊可明显增加动物平滑肌运动,使小肠、大肠推进速度加快,所以导致华法林的吸收减少,缩短INR。推测,麻仁软胶囊还可能通过影响肝肠循环降低华法林的生物利用度^[5]。维生素C与华法林相互作用的研究显示^[6],患者在合用维生素C治疗期间,华法林无法达到抗凝治疗的效果,停用维生素C后,INR的值迅速增加。动物实验证实,正常饮食中维生素C不会影响到华法林的疗效,大剂量维生素C才能减弱华法林的抗凝作用^[7]。维生素C减少华法林抗凝作用的机制包括:通过酶诱导作用增强华法林的代谢,

增强维生素K的活性,并增加维生素K依赖的凝血因子的分解,大量的维生素C还可能通过引起腹泻而减少对华法林的吸收。综上所述,药物相互作用是华法林疗效不足的原因之一,可能的药物包括维生素C、麻仁软胶囊。

3.2 肠内营养液对华法林的影响

肠内营养液对华法林作用的影响主要体现在2个方面:①是营养液中维生素K的含量;②是营养液对华法林吸收的影响。临床药师了解到患者约从4月17日起,饮食从完全瑞代更换为安素(100 mL每日3次)加自制食物。瑞代中维生素K₁含量为 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,安素的含量为 $0.018 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,一般推荐成人每天维生素K的摄入量为70 μg ,因此不考虑该患者目前补给肠内营养液会对华法林造成疗效不足的影响。临床药师还了解到该患者华法林的给药方式采用营养液冲服。华法林和肠内营养液同时给予,可能与营养乳剂液中的蛋白质等成分结合成不易吸收的大分子物质,使华法林的有效剂量减少,并可能在鼻饲管内残留。临床药师交代患者家属,华法林应以温开水冲服,并重点交代华法林的给药应与营养液间隔1 h以上^[8],避免与营养物质结合及在胃管内残留。

3.3 鼻饲对华法林的影响

患者既往服用常规剂量华法林INR可达标,因此基因型不是此次影响华法林疗效的主要因素。患者住院期间血浆蛋白水平及肝肾功能均无明显变化。脑梗后一直采用鼻饲管饮食,作为一种特殊情况下的进食方式,当胃管堵塞,药物吸收不充分,或者药物与营养物质发生药剂学、药动学及药效学相互作用,可能影响华法林的疗效及INR。原因有以下几个方面:①喂养管给药时,华法林直接与喂养管粘合,减少华法林的吸收^[9];②连续肠内喂养方式,导致华法林吸收障碍,并可能诱导华法林抵抗^[10]。华法林抵抗指少数患者服用显著高于常规剂量的华法林才能达到目标INR治疗范围,甚至无法达到目标INR的现象^[11]。

华法林的治疗窗较窄,不良事件发生率高,据统计,使用华法林的患者约有16%因用药剂量不足发生血栓栓塞,使抗凝治疗失败;约25%因用药过量导致出血,严重者甚至危及生命。目前各种华法林临床剂量调整的预测公式只能解释华法林30%~

60%的剂量个体化差异。

临床药师通过该例鼻饲患者华法林疗效不足的病例,分析了喂养方式、给药方式以及药物相互作用对华法林的影响。提示临床药师在参与临床治疗过程中,要注意药物相互作用以及给药方式对INR值的影响,在出现INR值超出治疗范围时,更应结合个体化用药及病例特点分析可能的影响因素,尽可能减少不良事件。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病分会,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.
- [2] Nishimura R A, Otto C M, Bonow R O, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. Am Coll Cardiol, 2017, 70(2): 252-289.
- [3] 王秀,夏泉. 抗凝药物临床应用的现状及研究进展[J]. 安徽医药, 2011, 15(10): 1189-1192.
- [4] 郭建生,蒋孟良,彭芝配,等. 麻仁软胶囊通便作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(4): 236-239.
- [5] Li H, Wang Y, Fan R, et al. The effects of ferulic acid on the pharmacokinetics of warfarin in rats after biliary drainage [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 2173-2180.
- [6] Sattar A, Willman J E, Kolluri R. Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review [J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(9): 782-786.
- [7] Wynne H, Khan T, Avery P, et al. Dietary related plasma vitamin C concentration has no effect on anticoagulation response to warfarin [J]. Thromb Res, 2006, 118(4): 501-504.
- [8] Williams N T. Medication administration through enteral feeding tubes [J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(24): 2347-2357.
- [9] Klang M, Graham D, McLymont V. Warfarin bioavailability with feeding tubes and enteral formula [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(3): 300-304.
- [10] Dickerson R N, Garmon W M, Kuhl D A, et al. Vitamin K-independent warfarin resistance after concurrent administration of warfarin and continuous enteral nutrition [J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(3): 308-313.
- [11] 谭胜蓝,周新民,李智,等. 华法林抵抗的诊断及处理[J]. 中南大学学报, 2013, 38(3): 313-317.

(本文编辑:郭美晨)