

二尖瓣置换术后服用华法林致凝血指标异常1例报告及分析

戴亨纷^a, 余美琴^b, 张如森^b, 张彦^{b*}

(福建医科大学附属福州市第一医院 a. 药学部; b. 心血管内科, 福州 350009)

【摘要】通过对1例二尖瓣置换术后合并房颤患者的抗凝治疗过程中发生凝血指标异常波动进行分析, 提高对华法林抗凝过程中出现凝血指标异常波动的认识。结合患者既往和现病史、实验室相关化验、彩超影像学检查及诊疗经过, 对凝血指标异常波动可能原因进行分析。凝血指标异常波动可能因为患者出现了华法林抵抗以及华法林与胺碘酮同时使用导致华法林抗凝疗效增强, 以致出血。临床中对于长期接受华法林抗凝治疗的患者, 应筛查患者是否为华法林抵抗, 患者联合用药需谨慎, 增加相关凝血指标检查的频率, 可及时发现潜在的风险。

【关键词】二尖瓣置换术; 华法林抵抗; 心房颤动; 胺碘酮; 国际标准化比值

【中图分类号】R969.3

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)01-0080-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.019

A case analysis of coagulation parameters presenting abnormal fluctuations in a patient with mitral valve replacement

DAI Heng-fen^a, YU Mei-qin^b, ZHANG Ru-sen^b, ZHANG Yan^{b*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Cardiology, Affiliated Fu Zhou First Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350009, China)

溶血性链球菌感染引起的风湿性心脏病, 常累及心脏瓣膜造成瓣膜狭窄和(或)关闭不全, 即心脏瓣膜病。目前, 人工心脏瓣膜置换或瓣膜成形术是根治心脏瓣膜病最主要和最常用的方法, 机械瓣膜置换术后患者需终身服用抗凝药物(华法林)预防血栓的形成^[1-2]。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常之一, 血栓形成是AF最严重的并发症, 用于预防和治疗瓣膜性房颤, 应首选华法林抗凝治疗^[3], 同时胺碘酮是房颤复律和控制心室率的有效药物之一^[4], 文献早有报道胺碘酮和头孢菌素类会增强华法林的抗凝作用^[5]。本文为1例瓣膜置换术后, 合并心房颤动及鼻出血入住福建医科大学附属福州市第一医院(以下简称我院)心内科治疗, 诊疗过程中患者的凝血指标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)异常波动的病例。抗凝专科临床

药师参与临床查房及病例讨论, 共同探讨患者房颤的治疗及鼻出血的可能原因, 为临床用药提供参考。

1 病例介绍

患者, 男, 59岁, 身高169 cm, 体重61 kg, 因“反复胸闷、心悸1年余, 突发鼻出血”入院。患者自2016年下半年活动时出现心悸, 偶发胸闷, 发作时自觉心跳快, 呈间断性, 平躺休息后可缓解, 2017年下半年出现心悸, 运动手表显示心跳快, 呈持续性, 休息后无法缓解, 患者在外地旅行, 于当地医院予药物复律后恢复窦性心率(可能普萘洛尔)。2018年以上症状再次发作, 急诊给予胺碘酮静脉滴注后, 转以胺碘酮片口服(150 mg 口服, 每日3次), 恢复窦性心律后出院(胺碘酮片 150 mg, 每日3次, 7 d)。2019年1月3日晚, 患者在睡眠中再次出现心悸, 不适难忍, 2019

基金项目: 福州市科技计划项目(2018-S-105-2)

作者简介: 戴亨纷, 男, 硕士研究生, 主管药师; 研究方向: 抗凝药物治疗学; E-mail: hengfendai2011@163.com

*通信作者: 张彦, 男, 博士研究生, 副主任医师; 研究方向: 心脏重症与心律失常; E-mail: 18558750600@139.com

年1月4日凌晨5点就诊我院急诊科,查心电图示:心房颤动,心率130~140次/min。予去乙酰毛花苷、胺碘酮静脉推注心律仍未转复,转心内科。既往史:高血压病史8年,规律服用缬沙坦、氨氯地平、美托洛尔,血压控制良好;4年前于外院行二尖瓣机械瓣置换术,规律服用华法林4.375 mg qn,每半年复查1次凝血功能,INR波动在1.56~1.82之间;心房颤动病史2年余,未规范治疗。

查体:体温37.8℃,脉搏118次/min,心率16次/min,血压141/92 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。双肺呼吸音稍弱,听诊闻及湿性啰音,少痰。心音强弱不等,律不齐,二尖瓣听诊区可闻及双相粗糙杂音。辅助检查:2019年1月4日心脏彩超二尖瓣机械瓣未见返流;主动脉瓣局部钙化伴轻度返流;三尖瓣轻度返流。血凝常规:PT 36.3 s, INR 3.65;血常规:WBC 11.8×10⁹/L, CRP 8.9 mg/L;胸部X线:肺纹理增粗,非特异性小斑片状肺实质浸润阴影。入院诊断:①心房颤动;②肺部炎症;③高血压病;④二尖瓣置换术后。

降压治疗同前,胺碘酮复律,头孢他啶控制肺炎。鉴于患者入院时INR 3.65,且鼻出血,立即肌肉注射VK₁ 5 mg,待患者INR降至2.5以下,华法林以5.0 mg qn起始,根据INR目标范围:2.0~2.5进行剂量调整。2019年1月4日晚患者恢复窦性心律,继续胺碘酮片200 mg tid。2019年1月6日PT 25.5 s, INR 2.18。1月7日PT 23.4 s, INR 1.99。1月8日PT 20.1 s, INR 1.81,临床药师建议华法林剂量调整为5.125 mg。1月9日PT 25.4 s, INR 2.21。1月10日PT 26.0 s, INR 2.26。1月12日WBC和CRP正常;PT 24.1 s, INR 2.22,临床药师建议停头孢他啶。1月15日PT 26.8 s, INR 2.48。1月16日PT 24.4 s, INR 2.25,达到治疗目标范围,此后患者INR维持在2.0~2.5内,华法林剂量根据INR调整。1月16日出院。

出院后,心内科随访,胺碘酮的剂量自1月4日起200 mg 每日3次4周后,剂量改为200 mg 每日2次4周后,再维持100 mg 每日2次持续治疗。抗凝治疗咨询临床药师,截止3月14日患者华法林已调至5.25 mg。

2 分析与讨论

2.1 患者入院前INR未达标的原因分析

该患者4年前行“二尖瓣机械瓣置换术”后以来一直按出院时华法林的剂量4.375 mg服用,未定期检测凝血指标调整华法林的剂量,INR波动在1.56~1.82之间,未达标。鉴于华法林的量效关系受环境和遗传因素影响,临床药师通过询问患者病情、合并用药史等具体情况,分析可能导致该患者INR未达标的原因。

患者病情方面因素:癌症化疗、高热、甲亢、激素、严重感染、长期腹泻或呕吐以及肝肾功能异常均可影响华法林的抗凝强度^[6]。临床药师通过药学查房及在院期间监护(询问患者病史,服药依从性,是否进食维生素K含量高的食物,营养保健品及其他合并症),并未发现患者存在可能影响华法林的疾病等因素,因此排除环境因素导致患者入院前INR未达标的原因。

患者遗传方面因素:鉴于患者入院前华法林剂量较大,且INR长期未达标,在病例讨论中,临床药师考虑患者可能是华法林抵抗,建议行基因检测。研究表明:CYP2C9、CYP4F2 V/M和VKORC1的基因多态性是影响华法林抗凝达标维持剂量的重要因素^[7]。基因检测报告示:CYP2C9基因多态性为CYP2C9 *2/*2(未突变);CYP4F2 V/M基因多态性携带了433M突变等位基因;VKORC1-1639G>A基因多态性为GG野生纯合子型。后结合基因检测报告,根据中国人群的数据研究,综合考虑该患者为华法林遗传性抵抗^[8]。

2.2 患者鼻出血的原因分析

患者入院时鼻出血,耳鼻喉科的会诊示:未见明显的鼻腔结构性疾病。结合患者持续口服华法林,有鼻腔出血的风险^[9],询问患者近期华法林的剂量维持在4.375~5.0 mg之间。上述已分析过患者自身因素:饮食与以往无差别,基因多态性结果也表明患者需要更大的华法林剂量,比较住院期间华法林的最高剂量达5.125 mg,可以排除患者自身因素和遗传因素引起华法林疗效增加导致鼻出血的因素后,了解到患者入院前5 d左右心前区不舒服,自行服用胺碘酮200 mg,每日3~4次。临床药师分析该患者合并用药可能对其华法林的疗效有影响。

查药品说明书:胺碘酮可通过抑制细胞色素CYP2C9而提高CYP2C9底物如华法林浓度。华法林与其联用可升高其血浆浓度,增加抗凝效应,可能导致严重或致命性出血^[10]。提醒在联用时,需更频繁地监测INR,并调整口服抗凝药的剂量。因此,临床药师认为该患者入院时出现鼻出血与联用的胺碘酮有关。

2.3 住院期间INR值异常波动的原因分析

患者此次入院经过抗降压、感染、抗凝和恢复心室率等治疗后,病情改善良好,但治疗过程中出现INR异常波动。结合患者住院期间用药日志,临床药师考虑患者此次INR异常波动应与合并用药相关。胺碘酮属于Ⅲ类抗心律失常药,胺碘酮和(或)其代谢物会抑制CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6^[11]及P-糖蛋白^[12],可能增加这些酶的底物暴露量,胺碘酮主要经肝脏CYP3A4^[13]和CYP2C8^[14]代谢,因此是潜在的药物代谢酶抑制剂。华法林(茚丙酮香豆素)是由具有光学活性的S-和R-对映异构体组成的消旋混合物,S-华法林主要经CYP2C9代谢,R-华法林主要经CYP1A2及CYP3A4代谢^[15]。综上文献分析:胺碘酮及其活性代谢产物去乙基胺碘酮通过抑制酶的代谢影响华法林的代谢过程。此外,由于两药均有较高的血浆蛋白结合率,两药,抗感染,降压联用时,胺碘酮可能会竞争性降低华法林的血浆蛋白结合率,从而升高游离华法林的浓度,导致华法林的抗凝作用增强。由于胺碘酮的长半衰期,可能在停用胺碘酮数月后仍可观察到其作用。华法林的药品说明书提示:头孢菌素类可能增强华法林的抗凝疗效。因此,胺碘酮和头孢菌素类是导致患者住院期间INR异常波动的原因之一。

2.4 患者用药监护及用药教育

临床药师根据2013年《华法林抗凝治疗的中国专家共识》^[16]指导,对于服用华法林期间出现轻微出血合并INR异常升高的情况,可以适当注射VK₁ 5~10 mg来降低华法林抗凝作用,1~2 d后复查INR。同时,临床药师针对患者入院前及住院期间所用药物进行综合分析,初步认为是胺碘酮^[17]和头孢他啶^[18]与华法林相互作用引起患者INR波动,遂建议增加监测凝血常规频率,随时调整华法林剂量。从精准药学方面,临床药师提出患者可能华法林抵抗,建议检测华法林的基因多态性,结果得出患者属于遗传性华法林抵抗。患者出院交代:二尖瓣机械瓣置换术后,需终

身口服华法林抗凝治疗,剂量应根据INR值随时调整;患者不能自行服用药物,尤其是处方药,若患者有合并使用其他的药物,一定要咨询医师或药师该药物是否影响华法林的抗凝疗效。

华法林的有效性和安全性同其抗凝效应密切相关,且剂量-效应关系在不同个体有很大差异,因此必须密切监测凝血指标,防止华法林过量或剂量不足。美国胸科医师学会公布的第10版《抗栓治疗及血栓预防指南》(ACCP-10)^[19]指出,低标准的抗凝强度(INR 1.5~1.9)效果有限,而且不能减少出血的发生率,高标准强度治疗(INR 3.1~4.0)并不能提供更好的抗栓治疗效果,相反出血风险增加。从药效学上分析,华法林起效较慢,一般常规用药需约5 d才开始出现INR的波动,该患者在家规律服用4.375 mg华法林,近期房颤发作,合并使用的药物较多,INR会受多因素影响波动。临床药师结合患者的实际情况,建议除拮抗华法林的抗凝作用外,还可检测患者的相关基因型,明确是否携带变异基因;并考虑到胺碘酮和头孢他啶与华法林的相互作用,协助医师根据患者的基因检测结果制定了适合该患者的个体化用药方案。

综上所述,临床药师在患者的整个诊疗过程中,充当着一个非常重要的角色。通过分析本例患者入院前用药史、住院期间的治疗经过及出院后指导用药,临床药师认识到,华法林抵抗虽然不是很常见,但是临床上一旦确诊,需找出原因制定相应的治疗方案;胺碘酮、头孢他啶与华法林联用可使后者抗凝作用增强,因此在进行华法林抗凝时,除了监测凝血指标外,还应注意药物相互作用;对于需华法林抗凝治疗的患者,为其提供专门的抗凝门诊咨询服务是非常亟需的。

【参考文献】

- [1] 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]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(2): 252-289.
- [2] Baumgartner H, Falk V, Bax J J, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease [J]. Eur Heart J, 2017, 38(36): 2739-2791.
- [3] Lip G Y H, Collet J P, Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm

- Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE)[J]. *Europace*, 2017, 19(11): 1757-1758.
- [4] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4): 6-59.
- [5] Martín-Pérez M, Gaist D, de Abajo F J, et al. Population impact of drug interactions with warfarin: a real-world data approach[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 461-470.
- [6] Apostolakis S, Sullivan R M, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score [J]. *Chest*, 2013, 144(5): 1555-1563.
- [7] Zhang J, Chen Z, Chen C. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Meta Gene*, 2016, 9:197-209.
- [8] Lee M T, Chen C H, Chou C H, et al. Genetic determinants of warfarin dosing in the Han-Chinese population. [J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(12):1905-1913.
- [9] Watt B E, Proudfoot A T, Bradberry S M, et al. Anticoagulant rodenticides[J]. *Toxicol Rev*, 2005, 24(4): 259-269.
- [10] 季树仙. 华法林与胺碘酮相互作用的研究进展[J]. *中国处方药*, 2018(3):12-14.
- [11] Yamreudeewong W, Debisschop M, Martin L G, et al. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs[J]. *Drug Saf*, 2003, 26(6):421.
- [12] Ledwith K V, Roberts A G. Cardiovascular ion channel inhibitor drug-drug interactions with P-glycoprotein [J]. *AAPS J*, 2017, 19(2): 409-420.
- [13] Yang C C, Zheng X, Liu T H, et al. Functional characterization of 21 CYP3A4 variants on amiodarone metabolism in vitro [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(1): 120-126.
- [14] Hanioka N, Matsumoto K, Saito Y, et al. Influence of CYP2C8*13 and CYP2C8*14 alleles on amiodarone N-deethylation[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 108(5): 359-362.
- [15] Breckenridge A, Orme M. Kinetics of warfarin absorption in man[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1973, 14(6):955.
- [16] 中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识(2013年)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1):76-82.
- [17] Holm J, Lindh J D, Andersson M L, et al. The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(3): 446-453.
- [18] Bohm N M, Crosby B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(7/8): e19-e19.
- [19] Guyatt G H, Akl E A, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl 2): S7.

收稿日期:2019-04-12 本文编辑:郭美晨

·读者·作者·编者·

如何成功在《临床药物治疗杂志》上发表文章

1. 选题符合杂志定位,注重实用和临床指导作用

《临床药物治疗杂志》是面向临床医药工作者的科技期刊,来稿应能提供优质、科学的与药物治疗和治疗药物相关的文章。临床药物治疗杂志的主要栏目有:疾病的药物治疗、未来药物、最新药物、药物评价、述评、专家看法、综述、指南与共识、论著、基层用药、药物与临床、药物治疗管理、病例报告、药事管理、医药拾萃等。

2. 文章逻辑清晰、结构合理、体例适应、文笔流畅

建议作者在选题后动笔前,认真阅读本刊投稿须知。综述类文章一般不超过6000字,论著类文章一般不超过4000字,获得基金项目资助的论文请在页脚注明基金项目全称,并提供基金证明复印件。

3. 创新文章更有机会优先发表

如果来稿观点新颖、视角独特,或者关注当前热点和难点问题,将有可能优先发表。投稿前请再检查一下,文题是否与内容一致,前言目的意义是否明确,图表是否适当,数据处理是否可靠合理,讨论是否围绕结果展开,参考文献是否符合规范。

4. 本刊实行网上投稿

请登录www.lcywzlzz.com,点击左上角“作者在线投稿”,注册成为本刊作者,提交个人信息、稿件信息及单位介绍信,完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。