

临床药师参与经颈静脉肝内门体静脉分流术后使用华法林致消化道出血药物治疗1例

杨烁, 张威*

北京积水潭医院 药剂科, 北京 100035

【摘要】临床药师从制定止血方案、抗凝药物选择等方面对1例经颈静脉肝内门体静脉分流术后使用华法林抗凝致消化道出血的患者进行了药学监护,为临床合理用药提供了建议,避免了潜在的治疗风险。临床药师直接深入临床,与医师共同制定最优的药物治疗方案,解决治疗中的用药问题。

【关键词】经颈静脉肝内门体静脉分流术;抗凝;肝硬化;消化道出血;药学监护

【中图分类号】R969.3

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)04-0081-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.018

A case of clinical pharmacists participated in the management of gastrointestinal bleeding caused by warfarin anticoagulation after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

YANG Shuo, ZHANG Wei*

Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是在肝静脉与门静脉之间的肝实质内建立分流道,是降低肝硬化患者门静脉压力的关键措施之一。TIPS在降低门静脉压力、防治肝硬化门静脉高压方面独树一帜,但TIPS术后分流道失效曾一度阻碍了TIPS的应用和发展^[1]。TIPS术后的抗血栓治疗可以提高支架再通畅率^[2],但却增加了肝硬化患者消化道出血的风险。药师利用自身的药学知识,参与1例TIPS术后使用华法林抗凝致消化道出血患者的治疗中,进行合理的药学服务和药学监护,现报道如下。

1 病例介绍

患者,男,59岁,60 kg,因呕血、黑便1 d于2018年8月10日入北京积水潭医院(以下简称我院)。患者入院当天出现呕血1次,呕吐物为咖啡色胃内容物,可见血块,量约800 mL,排黑色成形软便1次,约50 mL,伴上腹胀痛、头晕、心悸,入急诊后查血红蛋白

(hemoglobin, HGB)84 g/L、血小板计数(platelets, PLT)72×10⁹/L、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)83.8 s、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)6.59、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)9.9%,予禁食,艾司奥美拉唑、生长抑素等治疗,患者仍有呕血,呕吐物为鲜红色胃内容物,量共约50~100 mL,为进一步治疗入我院消化内科。既往史:患者于2016年3月行TIPS,术后未抗凝。2018年1月再次呕血、黑便,介入科造影示:原肝内分流支架完全闭塞,再次行TIPS治疗,出院后规律口服华法林并监测凝血指标,INR波动于1.18~2.82。5月19日患者再次呕血,复查腹部B超提示TIPS导管通畅,测定INR 1.46,予以内科保守治疗好转,出院时恢复服用华法林。患者坚持服用华法林2.25 mg qd至本次入院前。患者饮酒20余年,每日400 mL,自述近期末饮酒。入院诊断:消化道出血;肝硬化失代偿期;门脉高压症、脾大;贫血(中度)。

*通信作者:张威, E-mail: zhangwei133@sina.com

2 治疗经过

入院第1日(8月10日),患者生命体征平稳,排暗红色便2次,量多,无呕血,给予患者禁食水,补液,PPIs,生长抑素泵入等治疗,并立即给予患者维生素K₁ 10 mg肌肉注射。下午16:19复查PT 75.8 s、INR 5.92、PTA 11.1%。药师建议给予凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC),但患者拒绝,药师建议给予新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP),遂于当日下午输注FFP 200 mL。入院第2日,患者再次排暗红色便2次,量多,无呕血,心电图:血压(blood pressure, BP)80/58 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、心率(heart rate, HR)99次,上午9:50复查:HGB 53 g/L、PT 54.6 s、INR 4.24、PTA 15.8%,再次给予FFP 200 mL;经药师建议,将肌肉注射维生素K₁调整为缓慢静脉注射。8月12日,患者未再排黑便,复查PT 25.9 s、INR 1.94、PTA 37.2%,再次给予FFP 200 mL。8月13日,患者一般情况可,复查PT 17.7 s、INR 1.33、PTA 60.3%。后患者病情稳定,未再出现活动性消化道出血。出院前,医师与药师商议该患者后续抗凝药使用问题,药师建议停止抗凝药的使用,医生采纳。

3 药学监护

3.1 肝硬化消化道大出血患者华法林的逆转

3.1.1 患者凝血异常的原因分析 PT是判断肝炎患者病情轻重及预后的重要指标。PT明显延长、PTA<40%时,可作为重型肝炎的重要指标,PTA<20%预后较差,几乎都会出现全身各部位出血。肝炎患者PT延长而临床症状不重,肝功能损害较轻时,应注意排除维生素K缺乏,不能单凭PT延长、PTA<40%即诊断为重型肝炎^[3]。该患者肝功能虽处于child-pugh B级,但评分中仅存在凝血酶原时间一项异常,其他指标均正常,因此,本次PT及PTA明显异常考虑和华法林的使用相关性更大,而非肝脏疾病的恶化。

3.1.2 维生素K₁的使用 依照《华法林抗凝治疗中国专家共识》^[4]推荐,应该给与该患者肌肉注射维生素K₁,但国内维生素K₁说明书(江苏华阳制药有限公司)中提到严重肝脏疾病或肝功不良者禁用。药师查

阅国外维生素K₁说明书,其中并未提及严重肝脏疾病患者禁用,只在其警告栏中指出:对于肝脏疾病患者,如果最初使用维生素K₁的效果不佳,反复大剂量使用是不必要的。综上,药师认为,肝硬化失代偿期患者可以给予维生素K₁进行治疗。另外,该患者凝血异常与华法林的使用相关,而华法林的抗凝作用可被维生素K₁拮抗,因此,给予该患者维生素K₁是必要的。但维生素K₁肌肉注射的用法并不适用于抗凝剂的逆转,因为肌肉注射可能会增加患者血肿和出血的风险,并且肌肉注射维生素K₁后吸收速率的个体差异可能导致无法预测其抗凝逆转的效果^[5]。因此,药师建议缓慢静脉给予维生素K₁。给药期间严密监测有无过敏反应及其他不良反应。

给予维生素K₁ 6 h后,INR下降但并不明显,考虑主要原因为:尽管维生素K缺乏可导致PT延长,但肝细胞病患者由于凝血因子Ⅶ等的合成严重不足,补给维生素K₁后PT仍不易纠正^[6]。该患者原发疾病为肝硬化,肝细胞功能受损会导致凝血因子合成不足。这是肝细胞工作能力的问题,并非缺乏原料,这种情况下,即使再补充维生素K₁,细胞仍不能合成足够的凝血因子^[7]。因此,对于肝硬化患者,不能单纯通过补充维生素K₁改善凝血异常。

3.1.3 新鲜冰冻血浆的使用 新鲜冰冻血浆相比维生素K₁,纠正肝硬化患者凝血异常的效果更加明确,但FFP中的凝血因子浓度低,要达到纠正凝血功能的目的必须大剂量、快速输注(15 mL/kg)^[5]。该患者体重60 kg,即需要迅速补充FFP 900 mL才能显著改善凝血因子缺乏,达到纠正凝血的目的。但患者存在食道静脉曲张,大量输液将致门脉高压恶化,食管静脉曲张的出血风险随门脉压升高而增加,因此无法短时间大量给与FFP。该患者给予静脉维生素K₁及少量输注新鲜冰冻血浆后,INR缓慢下降。

3.1.4 凝血酶原复合物的使用 凝血酶原复合物(prothrombin complex, PCC)包含Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ在内的多种凝血因子,能够快速、特效的补充维生素K₁依赖性凝血因子,恢复华法林过度抗凝状态下的正常止血,且疗效明显优于FFP^[5]。有一项多中心Ⅲ期临床试验比较了PCC和FFP紧急逆转VKA的效果,指出PCC能更快的逆转维生素K拮抗剂引起的INR升高,且液体超负荷事件及血栓栓塞事件发生率都比

FFP低^[8]。

另外,该药物的使用剂量尚未得到统一。国内说明书建议10~20 U/kg;澳大利亚华法林逆转共识指南推荐根据初始INR和目标INR进行剂量调整,推荐剂量为15~50 U/kg^[9];另有文献提示应根据初始INR水平调整给药剂量,即INR 2~4给予PCC 25 U/kg, INR 4~6给予PCC 35 U/kg, INR>6给予PCC 50 U/kg^[8]。该药物的剂量应综合考虑如下因素,患者的出血部位、基础疾病风险、初始INR、目标INR及患者体重。

3.2 INR异常升高的原因

患者入院时已规律使用华法林7个月,长期监测INR值均于目标范围内波动,医师询问药师该患者INR异常升高的原因。药师经查找文献发现,稳定期的肝功能损害及肝硬化基础上大量摄入乙醇均为INR异常升高的危险因素^[4,10]。因此,药师再次问诊并发现此前医生并未发现的患者饮酒史:患者出血前曾饮用高度白酒250 mL。药师考虑该患者本次INR升高很可能与其肝硬化状态且近期大量饮酒引起的华法林凝血作用增强相关。

3.3 患者出院后抗凝药物的选择

患者服用华法林的目的是为了预防TIPS支架内狭窄和阻塞,出院前,患者出血已停止,INR降至1.5以下,此时需要重新评估抗凝药物的使用。

TIPS术后是否进行抗凝尚缺乏循证医学证据^[11]。术后使用抗凝药物的种类及疗程也均未达成共识。有学者认为目前可以选用的抗凝治疗方案包括:①低分子肝素加阿司匹林。②低分子肝素加华法林,国际标准化比率维持在2~3^[2]。针对患者目前状况,药师考虑抗凝获益与出血风险,不建议患者继续抗凝治疗,原因如下:①患者肝硬化失代偿期且嗜酒,使用华法林依从性无法保证,继续使用华法林会增加INR异常波动、出血的风险。②患者目前已经TIPS术后7个月,换用阿司匹林肠溶片效果不佳^[12]。③TIPS术后抗凝循证医学证据不足。医师采纳药师意见,出院时未再给与该患者抗凝治疗。患者于2019年2月21日复

查腹部彩超:肝门静脉与下腔静脉之间TIPS导管(2条),其中一条血流尚通畅,另一条血流充盈不良。

综上,华法林致INR异常升高并引发出血的病例在临床中并不少见,但对于肝硬化患者,合成凝血因子的能力明显下降,使用维生素K₁效果不佳,而大量输注冰冻血浆对于存在食管静脉曲张的患者无法实现,因此凝血酶原复合物为治疗首选。除此之外,对于肝硬化TIPS术后患者,特别是嗜酒者,在使用华法林抗凝治疗前应谨慎,明确治疗目标,充分评估长期用药的获益与风险。

【参考文献】

- [1] 薛挥,李培杰,李伟之,等.经颈静脉肝内门体分流术的并发症及其防治[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):238-241.
- [2] 李洪翠,李肖.经颈静脉肝内门体分流术后抗血栓治疗的研究进展[J].中华解剖与临床杂志,2016,21(1):82-84.
- [3] 周俊卿,李东.肝硬化合并维生素K缺乏致凝血酶原时间延长[J].临床误诊误治,2005,18(11):853-854.
- [4] 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].中华内科杂志,2013,52(1):76-82.
- [5] Tran H A, Chunilal S D, Tran H. An update of consensus guidelines for warfarin reversal[J]. Med J Aust, 2013, 198(4): 198-199.
- [6] 中华外科杂志编辑部.肝胆外科患者凝血功能评价与凝血功能障碍的干预的专家共识[J].中华外科杂志,2012,50(8):678-683.
- [7] 张园园,白岚.肝硬化患者使用维生素K₁预防出血的临床证据[J].分子影像学,2014,37(3):197-200.
- [8] Refaai M A, Kothari T H, Straub S, et al. Four-Factor Prothrombin complex concentrate reduces time to procedure in vitamin K antagonist-treated patients experiencing gastrointestinal bleeding: a post hoc analysis of two randomized controlled trials[J]. Emerg Med Int, 2017, 9(19): 8024356.
- [9] Tran H A, Chunilal S D, Harper P L, et al. An update of consensus guidelines for warfarin reversal[J]. Med J Aust, 2013, 198(4):198-199.
- [10] Penning-van Beest F J, van Meegen E, Rosendaal F R, et al. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to over anticoagulation[J]. Thromb Haemost, 2001, 86:569.
- [11] 中华医学会放射学分会介入学组.经颈静脉肝内门体分流术专家共识[J].中华放射学杂志,2017,51(5):324-333.
- [12] 赵洪伟,刘福全,岳振东,等.抗凝药物在预防TIPS术后分流道狭窄治疗中的临床应用和选择[J].实用医学杂志,2011,27(8):1365-1367.

收稿日期:2019-03-30

本文编辑:郭美晨