

· 个案报道 ·

儿童服华法林致腹膜后间隙出血及皮肤坏死 1 例的药学实践

李云送, 陈 瑶 (厦门市妇幼保健院, 福建 厦门 361003)

[关键词] 华法林; 腹膜后间隙出血; 皮肤坏死; 罕见并发症

[中图分类号] R973.2; R75

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2015)06-0573-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.025

华法林(warfarin)是香豆素类口服抗凝血药,因狭窄的抗凝治疗窗和抗凝不当所致的出血并发症一直影响其临床应用。有研究显示^[1],患者使用该药后的疗效个体差异较大,出血是其最严重的并发症,甚至可能危及生命。另外,皮肤坏死是一个罕见和不寻常的、不可预知的并发症,必须引起重视。本文就药师在临床工作中遇到的 1 例华法林致出血及皮肤坏死的儿童病例进行分析讨论,旨在探讨华法林致出血及皮肤坏死的原因及如何做到早发现、早诊断、早干预,并发挥药师在临床治疗中的作用,以进一步保障患者用药安全。

1 病例介绍

患儿,男,3岁7个月,体重:16 kg。患儿于2014年4月22日就诊我院门诊,次日收住入院,于入院前1 d无明显诱因出现腹痛,下腹部明显,呈阵发性,较剧烈,伴呕吐3次。近1 d来腹痛明显加重,并逐渐出现发热,体温约38.5℃。家属诉患儿近10 d来有过2次类似腹痛史,就诊当地医院治疗有好转,具体诊疗措施不详。查体:体温:38.5℃,血压:120/58 mmHg,呼吸:40次/min,心率:160次/min;急性病面容,口唇苍白,可见全身暗色红斑,部分红斑中心区域伴有出血性大疱,部分已形成坏死焦痂,焦痂处触之出血。心、肺查体无异常。腹部平坦,左下腹压痛明显,局部腹肌紧张,未触及明显包块,肠鸣音3~4次/min。肝、脾肋下未触及,胆囊未触及。实验室检查:血常规:白细胞(WBC)↑:3.1×10⁹/L,中性粒细胞(GR)↑:76%,血红蛋白(HGB)↓:70 g/L,C反应蛋白(CRP)↑:26.60 mg/L。血凝四项:国际标准化比值(INR)超

出检测范围,凝血酶原时间(PT)超出检测范围,活化部分凝血活酶时间(APTT)↑:86.3 s,凝血酶时间(TT)10.6 s。肝、肾功能检查:总蛋白(TB):66.2 g/L,白蛋白(ALB)↓:34.1 g/L,间接胆红素(TBIL)11.9 μmol/L,直接胆红素(DBIL)3.00 μmol/L,谷丙转氨酶(ALT)12 U/L,谷草转氨酶(AST)32 U/L,血尿素氮(BUN)6.6 mmol/L,血肌酐(CREA)48.8 μmol/L。影像学检查:中下腹部囊性包块,腹腔积液。腹部立卧位片:提示二尖瓣换瓣术后改变。既往史:患儿于2013年7月4日因“二尖瓣狭窄”在上海行手术治疗,术后持续给予华法林1 mg,1次/d,期间有调整过剂量。2周前患儿曾出现上呼吸道感染。结合患儿症状、体征及辅助检查,临床医生与临床药师一致考虑为华法林导致腹膜后间隙出血(spontaneous retroperitoneal hemorrhage, SRH)。经治疗后,患儿生命体征平稳,腹痛缓解,压痛较前不明显,血红蛋白明显升高,凝血功能无明显异常,予出院。

2 分析与讨论

2.1 华法林引起腹膜后间隙出血及皮肤坏死不良事件关联性评判 根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》及应用WHO乌普萨拉监测中心(UMC)的方法^[2],主要对发生不良事件的时间、是否为已知的ADR、去激发、再激发、有否其他原因或混杂因素行关联性评价:①患儿长期服用华法林1 mg/d,近2个月未进行INR监测,且出现多次腹痛症状,且此时监测PT、INR均超出检测范围。近1个月全身出现暗色红斑,部分形成坏死焦痂,时间上吻合。②患儿无外伤史,SRH及皮肤坏死为华法林已知的ADR类型。③患儿经过停用华法林、使用维生素K、新鲜冰冻血浆急逆转抗凝治疗后,SRH得到有效控制,患者腹痛症状明显好转,皮肤坏死无进展趋势,复查各项凝血指标均恢复正常。④患儿入院前曾出现过类似症状,继续服用华法林

[作者简介] 李云送,硕士研究生,主管药师.Tel:13599916437,(0592)2662059;E-mail:23620778@qq.com

[通讯作者] 陈 瑶,主任药师.Tel:(0592)2662059;E-mail:chenyaoxm@163.com

后患儿腹膜后间隙持续性出血,盆腔血肿体积逐渐增大,腹腔压力持续升高,导致出现呕吐和剧烈腹痛。⑤患儿病程中出现发热,对华法林抗凝效果可能产生影响。另外,患者曾在诊所就诊,医生未明患者正在使用华法林,不能排除药物相互作用产生的影响。综上所述,药品-事件关联性评价为“肯定”级别。

2.2 华法林引起腹膜后间隙出血及皮肤坏死的原因 华法林引起 SRH 同其抗凝效应密切相关,而剂量-效应关系在不同个体有很大差异。该患儿出血主要原因有以下几方面:①华法林的药效学受遗传和环境差异影响,该患儿不能排除。②疾病状态,患者2周前出现上呼吸道感染,病程中有高热。③使用的药物(尤其是影响肠道维生素 K 合成药),患儿在私人诊所曾使用其他药物,且医生未知患儿正在服用华法林。④临床药师与患儿家属沟通得知近2个月患儿未监测 PT 和 INR。基于以上致出血高危因素的存在,且未及时调整剂量,监测相关凝血指标,导致此次不良事件的发生。

目前,几种理论已经提出华法林引起皮肤坏死(warfarin-induced skin necrosis, WISN)相关的发病机制,但确切病因尚不清楚。一种理论认为华法林对皮肤血管循环的毛细血管前动脉和毛细血管的交界处有直接毒性作用。另一种理论认为主要与蛋白 C 缺乏密切相关^[3]。WISN 通常出现在始用华法林后 3~10 d,但几个月甚至 15 年后仍可能发生^[3]。该患儿在使用华法林近 9 个月才出现 WISN,目前报道的病例中较为少见。

2.3 华法林引起腹膜间隙出血及皮肤坏死的处理 患儿明确诊断为 SRH。依据《心房颤动抗凝治疗中国专家共识》^[4],存在严重出血(无论 INR 水平如何),应停用华法林,给予维生素 K₁ 5 mg 静脉注射、输入血浆、凝血酶原复合物等快速逆转抗凝效果。4月25日复查血凝: APTT 30.2 s, INR 1.23 s。4月26日查血凝: APTT 32.8 s, INR 1.13 s。4月27日患儿经过内科保守治疗,症状、体

征明显好转,监测 INR 波动于正常范围且未再继续出血,故未行外科手术干预治疗。皮肤坏死也未见加重,予以重启华法林抗凝治疗,根据监测指标调整用药,给予办理出院。出院后电话随访获悉患儿无腹痛等不适,且未发现新发皮肤坏死,大部分已经结痂。

3 体会与结论

虽然华法林的抗凝效果肯定,但也存在一定局限性。首先,个体差异大,其有效剂量变异幅度较大。其次,抗凝作用易受多种因素影响,需要频繁监测凝血功能并及时调整剂量,影响患者长期治疗的依从性,尤其对于儿童患者,要保持良好的依从性难度较大。该患儿发生此次不良事件是可以避免的,这也再次提醒临床药师用药宣教的重要性,尤其是对于儿童这一特殊群体,当有明确指征使用该类药物时,临床药师一定要对其监护人做好用药宣教。可为患者设计华法林处方教育宣传册和用药指南,并连同每份开具的处方一同交给患者,应有助于加强这一信息。叮嘱患者严格按照医嘱服用,定期监测凝血功能,并定期随访。另外,临床药师可通过与患者家属沟通及时追溯患儿既往用药史,与医生处方互为补充,早识别、早干预,从而真正保障患者用药安全。

【参考文献】

- [1] Sunga KL, Bellolio MF, Gilmore RM, et al. Spontaneous retroperitoneal hematoma: clinology, characteristics, management, and out-come[J]. J Emerg Med, 2012, 43(2): e157-161.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [3] Chacon G, Nguyen T, Khan A, et al. Warfarin-induced skin necrosis mimicking calciphylaxis: a case report and review of the literature. [J] Drugs Dermatol, 2010, 9: 859 - 863.
- [4] 胡大一, 郭艺芳. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(3): 172-175.

[收稿日期] 2014-06-27 [修回日期] 2015-03-16

[本文编辑] 李睿旻