

# 临床药师对1例慢性肾功能不全合并心房血栓患者抗凝治疗的药学监护

李莉\*, 钱春艳, 狄洪震(常州市第一人民医院, 江苏常州 213003)

中图分类号 R973<sup>+</sup>.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0943-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.29

**摘要** 目的:了解华法林在特殊患者中的药学监护关注点。方法:总结分析1例慢性肾功能不全合并心房血栓患者的诊治经过、用药情况。结果:发现该患者使用华法林进行抗凝,华法林与较多药物如广谱抗菌药物、茶碱、奥美拉唑等存在相互作用,同时患者的疾病状态也影响着华法林的代谢。临床医师结合药师意见,对药物治疗方案进行了调整,使患者的国际标准化比值(INR)恢复正常。结论:临床上使用华法林时应格外重视,并加强监测。

**关键词** 慢性肾功能不全;心房血栓;抗凝;华法林;药物相互作用;药学监护

## Pharmaceutical Care for Anticoagulation Therapy in a Patient with Chronic Renal Insufficiency and Atrial Thromboembolism by Clinical Pharmacists

LI Li, QIAN Chun-yan, DI Hong-zhen (Changzhou Municipal First People's Hospital, Jiangsu Changzhou 213003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the pharmaceutical care for warfarin in patients with a special status. METHODS: The diagnosis and treatment of a patient with chronic renal insufficiency and atrial thromboembolism were summarized and analyzed. RESULTS: The patient took warfarin for anticoagulation therapy. Warfarin had interactions with drugs, such as broad-spectrum antimicrobial drugs, theophylline, omeprazole, etc. The disease states of patients also influenced the metabolism of warfarin. Clinicians in combination with the advice of pharmacists adjusted drug treatment plan, and INR returned to normal. CONCLUSIONS: More attention and more monitoring should be given when using warfarin.

**KEYWORDS** Chronic renal insufficiency; Atrial thromboembolism; Anticoagulation; Warfarin; Drug interaction; Pharmaceutical care

疗护理质量和医疗安全,还会给患者增加许多不必要的痛苦和负担。医院内获得性感染严重威胁着新生儿的生命,因此,监测和控制新生儿医院感染是非常重要的工作。我们通过合理布局,加强病房和物品设备的规范化管理,重视手卫生,提高医务人员洗手的依从性;对衣物、毛巾、被单进行高温高压灭菌;暖箱彻底清洁、消毒;听诊器、体温表、软尺用品每个患儿固定专用;多重耐药菌感染患儿隔离,病室探视陪护人员控制等环节实施管理。2012年574例新生儿中,发生医院感染19例,其中呼吸道感染13例、下呼吸道2例、胃肠道4例。新生儿医院感染率由2010年7.55%下降到2012年的3.31%,低于目前研究报道的新生儿病房感染发生率。实践证明,在采取合适的环节管理措施后,可预防或减少医院感染的发生,能有效降低新生儿发生医院感染的危险性,缩短患儿住院时间,减轻患儿的痛苦及家庭的经济负担,不断提高医疗护理质量。

## 参考文献

- [1] 胡小云,邓泉珍,肖伟秋.新生儿病房285例医院内感染相关因素分析[J].中国实用护理杂志,2007,23(5):31.
- [2] 李旭阳,连瑶,蔡琳.新生儿科医院感染突发事件的应急防范对策[J].中华医院感染学杂志,2011,21(2):321.
- [3] 胡冬梅.急诊重症监护病房医院感染因素与护理措施的研究[J].中国实用护理杂志,2009,25(2):73.
- [4] 李玉妹.新生儿医院感染原因分析及预防措施[J].中华现代护理学杂志,2008,5(8):736.
- [5] 郑连央,张亚丽,黄静,等.新生儿病房医院感染管理措施[J].中华医院感染学杂志,2013,23(10):2422.
- [6] 张海琼,俞小珍.我院2011年新生儿血源性感染凝固酶阴性葡萄球菌菌种分布及耐药性分析[J].中国药房,2013,24(10):901.
- [7] 潘玉杰.新生儿医院感染相关因素调查及护理对策[J].中国实用医药,2011,2(6):197.
- [8] 朱士俊,陈世平,吕增春.现代医院内感染学[M].北京:人民军医出版社,1998:50.

(收稿日期:2013-08-26 修回日期:2014-01-03)

\*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0519-68870808。E-mail:lh20125@163.com

## 本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院  
昆明贝克诺顿制药有限公司

华法林是临床最常用的长效抗凝药,通过抑制维生素K在肝脏细胞内合成凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和X,从而发挥抗凝作用。由于华法林的安全范围比较窄,需要定期检测凝血酶原时间,使国际标准化比值(INR)维持在2.0~3.0之间<sup>[1]</sup>。许多药物可影响华法林的抗凝作用,导致抗凝不足或过量出血。本文主要介绍对1例慢性肾功能不全合并心房血栓患者抗凝治疗的药学监护,为临床药师开展相关药学监护提供参考。

## 1 病例资料

患者,男性,74岁,因“反复咳嗽咳痰气喘6年,加重3d”于2012年12月29日入院,患者6年前起曾多次住院治疗,诊断为“慢性支气管肺气肿”。曾发作1次气胸,3d前患者受凉后再次出现咳嗽咳痰及气喘,咳白黏痰,量较多,能咳出,胸闷气喘明显,休息时亦有症状,夜间不能平卧休息,无畏寒寒战,无发热,伴有右侧胸痛,感心悸,无心前区压榨形式疼痛,无痰中带血。急至我院求治,急诊摄胸片示右侧气胸,右肺压缩70%,给予胸腔闭式引流后症状好转。但不慎将引流管脱出,无明显胸闷,为进一步救治收住我院。查体:体温37℃,脉搏115次/min,呼吸19次/min,血压120/64 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),神志清,精神萎,消瘦,自主体位。气管居中,颈静脉充盈,桶状胸,右侧胸部可及皮下气肿,右侧胸廓稍饱满,语音震颤稍减弱,叩诊呈鼓音,听诊呼吸音稍低,左肺叩诊过清音,听诊呼吸音粗,少量湿啰音。心界稍向左扩大,心律不齐,其余无异常。

既往史:2012年有右侧气胸史,行胸腔闭式引流后好转。有冠心病、房颤、左房血栓、心功能不全病史,一直服用华法林0.625 mg、qd,单硝酸异山梨酯30 mg、qd,地尔硫草90 mg、qd治疗,发现“慢性肾功能不全”3~4年。

实验室辅检:胸片示右侧气胸;生化:尿素氮16.0 mmol/L,肌酐193 μmol/L;INR:1.22。

初步诊断:慢性支气管炎急性发作,肺气肿,右侧气胸,老年退行性心脏瓣膜病,心房纤维性颤动,心房血栓,心功能不全Ⅲ级,慢性肾功能不全。

入院后予以抗感染、解痉平喘抗炎、化痰治疗,以及保护肾脏等对症处理,口服华法林抗凝治疗,入院后药物治疗情况见表1。经过治疗,患者肺部情况逐渐好转,但出现血清肌酐逐渐上升的情况,提示患者肾功能出现障碍。1月6日最高,达到324 μmol/L,同时出现大便隐血阳性,考虑存在消化道出血。至1月7日查INR为5.09,立即停用华法林,并肌注维生素K<sub>1</sub> 5 mg,6 h后复查INR为4.56,次日再使用1次维生素K<sub>1</sub>。经处理后,患者INR于2 d后恢复至正常值,复查粪常规隐血阴性。

## 2 药学监护与分析

### 2.1 INR值升高的原因分析

2.1.1 存在与华法林合用增强抗凝作用的药物。华法林为香豆素类抗凝血药,在治疗剂量下,华法林能使相关凝血因子的合成率降低30%~50%、降低凝血因子的生理活性。但是,华法林与许多药物或食物同时服用时都会产生不良相互作用,不仅

表1 患者所用的治疗药物

Tab 1 Drugs used for therapy

药品名称及使用剂量	使用方法	使用时间
生理盐水100 ml+哌拉西林/他唑巴坦4.5 g	ivgtt、bid	2012-12-29-2013-01-15
5%葡萄糖注射液250 ml+注射用阿奇霉素500 mg	ivgtt、qd	2012-12-29-2013-01-03
茶碱缓释片100 mg	po、bid	2012-12-29-2013-01-17
盐酸氨溴索片30 mg	po、tid	2012-12-29-2013-01-17
生理盐水2 ml+异丙托溴铵吸入液250 μg	雾化吸入、q8h	2012-12-29-2013-01-17
华法林片0.625 mg	po、qd	2012-12-29-2013-01-07
地尔硫草缓释片90 mg	po、qd	2012-12-29-2013-01-17
单硝酸异山梨酯缓释片30 mg	po、qd	2012-12-29-2013-01-17
注射用奥美拉唑钠40 mg	iv、qd	2013-01-02-2013-01-05
莫西沙星注射剂0.4 g	ivgtt、qd	2013-01-03-2013-01-04
地高辛片0.125 mg	po、qd	2013-01-05-2013-01-17
生理盐水5 ml+注射用泮托拉唑40 mg	ivgtt、qd	2013-01-05-2013-01-17
双歧杆菌嗜酸三联活菌420 mg	po、tid	2013-01-05-2013-01-17
复方α-酮酸5粒	po、tid	2013-01-07-2013-01-17
华法林片0.625 mg	po、qd	2013-01-15-2013-01-17
生理盐水100 ml+还原型谷胱甘肽1.8 g	ivgtt、qd	2013-01-15-2013-01-17

影响华法林的抗凝作用,而且容易引发不良反应<sup>[2]</sup>。华法林口服生物利用度较好,在血浆中主要与白蛋白结合,几乎完全通过肝脏代谢清除,在肝细胞色素P<sub>450</sub>系统被同源蛋白CYP2C9分解,代谢产物主要通过肾脏排泄,其半衰期为36~42 h。多种药物可能增强或减弱华法林的抗凝疗效,同时影响华法林应用的安全性。药物相互作用的位点一是在华法林所结合的循环中的白蛋白,二是在肝细胞色素P<sub>450</sub>系统。一些协同药物通过抑制同源蛋白CYP2C9从而减少华法林的代谢,另外还有影响维生素K吸收的途径影响其抗凝作用。

首先,患者使用广谱抗生素(如阿奇霉素、哌拉西林/他唑巴坦),能减少胃肠道对维生素K的吸收,因而相对减少维生素K的还原物(KH<sub>2</sub>)的生成,与华法林合用可以延长凝血酶原时间,使华法林的抗凝作用增强<sup>[3]</sup>。

其次,华法林是由S-华法林和R-华法林组成的消旋体,主要在肝脏中由肝微粒体酶代谢。S-华法林由细胞色素P<sub>450</sub>2C9(CYP2C9)代谢成S-7-羟基华法林及S-6-羟基华法林,而R-华法林由CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2代谢成R-8-羟基华法林等<sup>[4]</sup>。上述4种CYP均具有基因多态性,其中CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2多态性对华法林的剂量及抗凝作用影响较小,而CYP2C9多态性对华法林的代谢、剂量及抗凝作用的影响最重要。所用药物中,茶碱为CYP1A2、CYP3A4的底物,奥美拉唑为CYP2C9的抑制剂,地尔硫草为CYP3A4的抑制剂,能够延长华法林的清除时间而加强其作用。

另外,地尔硫草及地高辛的血浆蛋白结合率高,与华法林同时使用会竞争结合血浆蛋白,使具有生物活性的游离华法林增多,抗凝作用增强<sup>[4]</sup>。

2.1.2 疾病状态对患者INR值的影响。患者自1月3日起血清肌酐进行性升高(见表2),提示患者肾功能不佳,药师分析可能与多种药物因素(包括华法林)有关。华法林的说明书提示长期服用该药可能引起肝肾功能损害。同时,美国一项研究中,Limdi N等<sup>[5]</sup>报道肾功能不全的患者使用华法林抗凝,

表2 患者肾功能及INR变化

Tab 2 Renal function and the change of INR

日期	尿素氮, mmol/L	肌酐, $\mu$ mol/L	INR
2012-12-29	16.0	193	1.22
2013-01-02	13.0	148	
2013-01-03	14.4	189	1.89
2013-01-04	21.6	272	
2013-01-05	28.3	324	
2013-01-06	26.9	324	
2013-01-07	24.1	283	5.09(用维生素K <sub>1</sub> 前) 4.56(用维生素K <sub>1</sub> 后)
2013-01-08	19.7	256	2.87
2013-01-09	15.6	215	1.31
2013-01-10	13.2	201	1.24
2013-01-11	10.4	171	
2013-01-12	8.30	156	
2013-01-16	7.37	134.5	1.67

其作用也会增强。提示医师应减少此类患者的华法林起始用量,并密切监测其出血并发症。说明两者相互影响,肾衰竭可增强华法林在体内的作用,华法林作用过强又有加重肾功能损害的可能。

另外,患者存在慢性支气管炎急性发作,感染也可能影响机体的凝血功能状态。

## 2.2 药学监护结果

患者目前治疗的主要矛盾由入院初的气胸转为目前的抗凝问题上来,而鉴于以上对INR值升高的分析,患者的抗凝治疗出现问题与药物以及疾病因素都息息相关。针对INR值升高至5.09这一现象,医师进行了紧急处理,给予维生素K<sub>1</sub>对抗华法林的抗凝作用,并在6 h复查凝血功能,提示INR降至4.56,并再次使用维生素K<sub>1</sub>。就药物的影响因素方面,医师主动询问药师,是否存在药物相互作用,药师告知,可能影响的药物有广谱抗菌药物、茶碱、奥美拉唑以及地尔硫草等,权衡利弊,建议停用地尔硫草、奥美拉唑以及茶碱,相应减少广谱抗菌药物的使用。医师从医疗的角度出发,分析可以减少对华法林抗凝的影响因素,停用了奥美拉唑及茶碱,由于患者存在大便隐血阳性,故换用了相对影响较小的泮托拉唑抑酸治疗;同时考虑患者房颤治疗的需要,未停用地尔硫草;由于患者存在基础疾病,慢性支气管炎急性发作治疗的疗程尚不够,未停用抗菌药物;同时给予复方 $\alpha$ -酮酸以及还原型谷胱甘肽保护肾脏治疗。按照此方案调整用药后,患者在2 d内INR降至正常范围,复查粪常规隐血阴性。患者在此期间的INR变化见表2。

## 3 讨论

影响华法林抗凝作用的药物很多,说明书及大多数相关文献只是列出涉及药物的种类,并未对影响程度进行分级。美国胸科医师协会(ACCP)发布的抗栓和溶栓指南(2008版)

给出了常见药物对华法林抗凝作用的影响程度分级<sup>[6]</sup>,分为增强作用和减弱作用,按作用强弱分为较强、强、弱、较弱四个等级。在进行药学监护时,还可以更深入地将所有可能产生影响的药物按照作用强弱进行区分,以便临床权衡利弊进行药物选择。

另外,在此类必须使用抗凝药的患者中,在消除了华法林可能引起出血的隐患后,应注意进一步监护华法林的恢复使用。INR的监测频度应视患者具体情况而定。华法林治疗初期,至少应每3~5 d检测一次INR<sup>[1]</sup>;应用当INR达到目标值、华法林剂量相对固定后,每4周检测一次即可;如患者在接受华法林治疗过程中患者应用了可能影响华法林作用的药物或发生其他疾患,则应增加检测频度,并视情况对华法林剂量作出调整。

由于住院患者的监护都是由医师下医嘱、护士按时抽血、药师床旁教育的方式完成的,患者处于相对被动的状态。药师的床旁教育除应告知患者目前的情况、需要注意的事项,还应告知患者在出院后的稳定期应如何自我监护、需要监护的指标、应达到何种指标范围才算合格、在何种状态下应及时就医,使患者化被动为主动,在没有医护人员和药师的督促下也能自觉地完成对华法林的自我监护。

## 参考文献

- [1] 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):173.
- [2] 钟伟,周舍典,彭俊,等.影响华法林疗效因素的综合分析[J].中国现代应用药学杂志,2010,4(6):29.
- [3] Fries D, Innerhofer P, Streif W, et al. Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(5): 1693.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:510-512.
- [5] Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications[J]. *J Am Soc Nephro*, 2009, 20(4): 912.
- [6] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 160.

(收稿日期:2013-06-06 修回日期:2013-07-23)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅