

- improving outcomes (J). *Circulation* 2008 ,117: 686-697.
- (2) Steg P G ,James S K ,Atar D ,Badano L P ,Blomstrom-Lundqvist C , Borger M A. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (J). *Eur Heart J* 2012 ,33: 2569-2619.
- (3) 阙俐. 左西孟旦治疗急性心衰的发展前景 (J). *国外医药: 合成药生化药制剂分册* 2000 21(6) : 370-371.
- (4) Nieminen M S ,B Ö hm M ,Cowie M R ,et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology (J). *Eur Heart J* 2005 26(4) : 384-416.
- (5) Parissis J T ,Paraskevaidis I ,Bistola V ,Farmakis D ,Panou F ,Kourea K. et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure (J). *Am J Cardiol* ,2006 ,98: 1489-1492.
- (6) Christoph A ,Prondzinsky R ,Russ M ,Janusch M ,Schlitt A ,Lemm H. et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction (J). *Acute Card Care* 2008 ,10: 49-57.
- (7) Samimi-Fard S ,Garcia-Gonzalez M J ,Dominguez-Rodriguez A ,Abreu-Gonzalez P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty (J). *Int J Cardiol* 2008 ,127: 284-287.
- (8) Berry WT ,Hewson RW ,et al. Levosimendan: A retrospective single-center case series (J). *J Crit Care* 2013.
- (9) Fuhrmann J ,Schmeisser A ,Schulze M R ,Schoen S ,Weinbrenner C , Strasser R H. Levosimendan in advanced cardiogenic shock improved survival compared with enoximone (J). *Circulation* ,2004 ,110: 478-478.
- (10) Sorsa T ,Pollesello P ,Rosevear PR ,et al. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca²⁺ -sensitization (J). *Eur J Pharmacol* 2004 ,486(1) : 1-8.
- (11) Szilágyi S ,Pollesello P ,Levijoki J ,et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts ,myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig (J). *Eur J Pharmacol* , 2004 ,486(1) : 67-74.
- (12) Nanas JN ,Papazoglous PP ,Terrovitis JV ,et al. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone (J). *Am J Cardiol* 2004 94(10) : 1329-32.
- (13) Erbuyun K ,Vantansever S ,Tok D ,et al. Effects of levosimendan and dobutamine on experimental acute lung injury in rats (J). *Acta Histochem* 2009 ,111(5) : 404-44.
- (14) Delle G ,Buberl A ,Geppert A ,et al. Haemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines (J). *Acta Anaesthesiol Scand* , 2003 ,47(4) : 1251-6.

多药联用致华法林抗凝作用增强的病例分析和药学监护

李彦萍(厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361003)

摘要: 目的 通过对服用华法林的患者实施药学监护,提高治疗的有效性 & 保障治疗的安全性。方法 参与 1 例非瓣膜病房颤患者抗凝治疗用药方案的制订和药学监护。结果 确定符合患者特点的治疗方案,降低药物不良事件发生的程度。结论 药师参与个体化用药方案的设计分析及药学监护有利于提高治疗的有效性和保障治疗的安全性。

关键词: 华法林; 国际标准化比值; 药学监护

中图分类号: R969. 4 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2014) -09-0782-0107-02

华法林是 20 世纪 40 年代美国 Wisconsin 大学合成的香豆素类口服抗凝药,循证医学的研究结果表明它是当今抗凝治疗的首选药^[1],影响其抗凝效果的因素很多,治疗窗较窄且个体差异大,目前临床主要以国际标准化比值(INR)作为其抗凝监测指标。本文主要通过临床药师参与的 1 例非瓣膜病房颤患者华法林用药方案的制订和药学监护,分析其多药联用致华法林抗凝作用增强的原因,为临床药师实施药学监护提供参考。

1 病史摘要

患者,女 43 岁,身高 158cm,体重 55kg,因“双下肢乏力 3 年余,双上肢乏力 1 月余”于 2014 年 5 月 26 日入院。缘于入院前 3 年无明显诱因出现双下肢乏力,中医治疗后无明显好转,1 月前无明显诱因出现双下肢乏力加重,伴双上肢乏力。

既往阵发性心房颤动病史 1 年余,平素规律口服华法林 2. 25mg,睡前服,INR 稳定在 1. 8 ~ 2. 5。慢性心功能不全 2 年余,平素规律口服螺内酯和培哚普利片。否认糖尿病、高血压、脑血管疾病、高脂血症,否认外伤、输血、中毒,否认食物、药物过敏史。入院查体: 心律绝对不齐,各瓣膜区未闻及杂音,神志清楚,双下肢肌力 3 级,双上肢肌力近端 4 级,远端 5 级。四肢肌张力正常,颈屈肌 3 级,腱反射对称活跃,病理征未引出。共济运动正常,深浅感觉正常。颈软,双克氏征阴性。入院诊断“肌无力待查、慢性心功能不全、阵发性房颤”。入院后予螺内酯片、培哚普利片、果糖二磷酸钠注射液改善慢性心衰,曲美他嗪片预防心绞痛。入院第一天完善各项相关检查,查 INR 为 1. 71。第五天,各项检查结果回报,诊断为“多发性肌炎”。加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、丹参注射液

静滴 碳酸钙 D₃ 片和奥美拉唑肠溶片口服,华法林增加剂量为 3mg 1 日 1 次。药师认为此时多药与华法林联用应提高警惕,加强监测。首先对患者做华法林用药教育,重点交代其常见的出血症状,并发现患者长期有泡人参片饮用的习惯,大概每日 3~10g,但住院期间由于某些原因未再服用人参,此外,近日入院感风寒,食纳差。接着药师和医师沟通,由于饮食结构和联合用药的改变,可能增强其抗凝作用,建议先暂时不增加华法林的剂量,3~4 天后复查 INR,医师采纳,患者继续每日服用 2.25mg 华法林。入院第八天,予查 INR 为 4.46,立即停用华法林,未发现有出血症状。医师和药师进行病例讨论,认为患者目前的病情无法解释 INR 骤升,药物引起的可能性大。药师提议停丹参注射液,更改奥美拉唑为泮托拉唑肠溶片,医师采纳。第十天复查 INR 为 2.15。华法林恢复使用,第十七天查 INR 为 2.34。

2 药学监护

2.1 该患者 INR 异常升高的原因分析 华法林是 S 和 R-对映体的消旋混合物,分别被细胞色素 P450 同工酶 CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19 所代谢,通过抑制肝脏环氧化还原酶,干扰了依赖维生素 K 的凝血因子 II、VII、IX、X 的活化,从而达到抗凝的目的,主要影响外源性凝血系统,对已合成的凝血因子无作用,必须等已合成的上述凝血因子耗尽以后才能发挥作用,所以,本药起效缓慢,停药后药效维持时间较长^[2]。华法林经胃肠道迅速吸收,生物利用度高,口服 90min 后血药浓度达峰值,半衰期 36~42h。华法林的量效关系受遗传和环境因素影响。环境因素包括药物、饮食、各种疾病状态。可以影响华法林作用的疾病包括:长期腹泻或呕吐、乏氧状态、化疗、发热和甲状腺功能亢进等,最重要的是肝功能异常,慢性肾功能不全时华法林的剂量需求也会降低^[3]。该患者住院过程中未出现上述疾病状态。结合患者入院后 INR 为 1.71,入院第五天由于病情需要加用多种药物,住院期间停服人参茶,之后出现 INR 值骤升。临床药师分析后认为可能与以下几个方面有关。

2.1.1 抑制肝脏 CYP 酶系活性的药物: 奥美拉唑为 CYP2C19 的抑制剂,其与华法林合用抑制肝药酶的活性,减少华法林通过 CYP2C19 的代谢,增加华法林体内的浓度,使其抗凝作用增强。而泮托拉唑与奥美拉唑比,对细胞色素 P450 酶的抑制作用较弱。

2.1.2 干扰血小板功能的药物: 含有水杨酸盐、香豆素等抗

血小板活性物质的中草药和食物,如丹参,与华法林合用,可使华法林作用增强,具有潜在出血风险^[4]。其机制与降低华法林的清除有关。

2.1.3 诱导肝脏 CYP 酶系活性的药物: 人参及其制品很可能抑制华法林的作用^[3]。因含有多种人参皂苷,可能诱导肝脏 CYP 酶系统而增加华法林代谢。患者既往有服用人参的习惯,入院后未服用,相比入院前对华法林的代谢诱导作用减弱,间接增强了华法林的作用。

2.1.4 其他因素: 患者在病程中存在风寒和纳差的症状。患者进食量少,也就是进食富含维生素 K 类的食物少,造成体内维生素 K 凝血因子不足,可加强华法林的抗凝作用。

2.2 INR 异常升高的处理 如果 INR >3.0~4.5 且无出血并发症,适当降低华法林剂量(5%~20%)或停服 1 次,1~2d 后复查 INR。当 INR 恢复到目标值以内后调整华法林剂量并重新开始治疗。或加强监测 INR 是否能恢复到治疗水平,同时寻找可能使 INR 升高的因素^[3]。本例患者 INR 突然升高到 4.46,且无出血并发症,立即停用华法林,分析原因,更改奥美拉唑为泮托拉唑肠溶片并停用丹参注射液,嘱患者多进食 2 天后 INR 降至 2.15。

3 结论

在本次治疗中,药师充分了解临床药物合用时的药理学及药代动力学变化,深入临床,协助医师制定个体化给药方案,及时调整药物剂量;对患者实施药学监护,与患者有效沟通,降低药物的不良事件发生的程度,提高治疗的有效性和保障患者治疗的安全性。

参考文献

- (1) 郑策,梅丹. 影响华法林抗凝血作用的有关因素[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(4): 256-260.
- (2) 岳林峰. 抗凝药物华法林的安全应用[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(5): 397-399.
- (3) 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): 76-81.
- (4) Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e44S-88S.

门诊应用硝苯地平联合缬沙坦治疗老年高血压的效果分析

邱晓昀(浙江省杭州市下城区天水武林街道社区卫生服务中心全科 杭州 310003)

摘要: 目的 对门诊应用硝苯地平联合缬沙坦治疗老年高血压的效果进行分析探讨。方法 以我院 2012 年 9 月~2013 年 8 月期间门诊收治的 75 例老年高血压患者作为研究对象,将其随机地分成两组:观察组 38 例和对照组 37 例。对照组患者使用硝苯地平缓释片治疗,观察组患者在此基础上,再加用缬沙坦进行治疗。观察、比较两组患者的治疗效果和不良反应发生情况。**结果** 经过治疗之后,观察组患者的总有效率为 92.11%,明显高于对照组的 72.97% ($P < 0.05$),观察组患者的不良反应发生率为 5.3%,低于对照组的 10.8%,但比较的差异无统计学意义 (P