

41 例服用华法林老年患者 国际标准化比值异常变化的药物因素

肖幸, 周仑, 高翔, 张存泰, 涂玲

(华中科技大学同济医学院附属同济医院综合医疗科, 武汉 430030)

摘要 目的 探讨引起服用华法林老年患者国际标准化比值(INR)异常变化的药物因素和机制,为老年患者安全有效使用华法林提供指导。方法 回顾分析华中科技大学同济医学院附属同济医院 2011—2015 年监测发现 INR 异常变化的 41 例服用华法林老年住院患者的住院资料。结果 41 例中 INR 异常升高 37 例(90.2%),INR 异常下降 4 例(9.8%);静脉药物(80.5%)更易导致 INR 异常变化;前列地尔(26.8%)、抗真菌药(29.3%)、抗心律失常药(29.3%)、脂溶性维生素(9.8%)是引起 INR 异常变化的常见药物。结论 服用华法林老年患者在住院期间易出现药源性凝血功能的异常变化,联用其他药物时应加强 INR 监测,安全有效抗凝。

关键词 华法林;国际标准化比值;不良反应;药物;患者;老年

中图分类号 R973.2;R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)01-0107-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.027

Drug Factors in Unusual Change of International Normalized Ratio: A Study of 41 Cases of Elderly Patients Taking Warfarin

XIAO Xing, ZHOU Lun, GAO Xiang, ZHANG Cuntai, TU Ling (Department of Geriatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT Objective To investigate the unusual drug-induced International Normalized Ratio (INR) change in elderly patients with warfarin treatment and its related mechanism. **Methods** A retrospective analysis was performed in 41 cases of elderly patients with unusual drug-induced INR change from 2011 to 2015 in Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. **Results** INR was increased unusually in 37 cases (90.2%) and was decreased unusually in 4 cases (9.8%). Intravenous drugs (80.5%) were prone to cause unusual INR change. Prostaglandin, antifungal drugs, antiarrhythmic drugs and lipid soluble vitamins were the commonly used drugs that induced adverse reaction, accounting for 26.8%, 29.3%, 29.3% and 9.8%, respectively. **Conclusion** Unusual drug-induced INR change is not rare in elderly patients with warfarin treatment during hospitalization. When other drugs are prescribed, INR should be measured more frequently and the dose of warfarin should be adjusted promptly.

KEY WORDS Warfarin; International Normalized Ratio; Adverse drug reaction; Patient, elderly

老年患者是心房颤动(房颤)、深静脉血栓的高危人群。随着相关防治指南在临床应用日趋规范,抗凝药物在老年患者群的应用越来越多。华法林仍是目前临床应用最为广泛的抗凝药^[1],其代谢受多种药物影响,可能出现凝血功能的异常波动,发生出血或血栓并发症。笔者对我院 2011 年 1 月—2015 年 12 月 41 例住院期间监测发现国际标准化比值(international standard ratio, INR)异常变化的服用华法林老年患者的住院资料进行分析,探寻易影响华法林抗凝效果的

临床常用药物,为合理联合用药、安全有效抗凝提供指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院综合科收治的 41 例长期服用华法林患者,其中男 34 例(82.9%),女 7 例(17.1%);年龄 65~90 岁,平均(76.3±8.9)岁;服用华法林时间 3~36 个月,平均 13.5 个月;入院时 INR 数值 2.05~2.97,平均 2.54,住院期间出现 INR 较基础值显著升高或降低。服用华法林的适应证:持续性房颤(CHADS2 评分≥2 分)35 例,下肢静脉血栓 4 例,肺栓塞 2 例。

1.2 研究方法 回顾性查阅患者的病历资料,记录年龄、性别、基础疾病、入院和住院期间 INR 数值、INR 异常变化前后的用药、发现异常时的处置、预后等;结合《华法林抗凝治疗的中国专家共识》(2013 年)^[1]进行分析。

1.3 统计学方法 应用 Excel 2013 软件分析,数据采

收稿日期 2016-11-22 修回日期 2016-12-11

作者简介 肖幸(1981-),男,湖北随州人,主治医师,博士,研究方向:心血管病学、老年病学。电话:027-83663066, E-mail:fortunex@sina.com。

通信作者 涂玲(1963-),女,湖北随州人,教授,博士,研究方向:心血管病学、老年病学。电话:027-83663063, E-mail:profutu@tom.com。

用百分率或构成比。

2 结果

2.1 INR 的异常变化情况 37 例出现 INR 的显著升高,检测值范围 4.30~8.97;4 例出现 INR 显著下降,检测值范围 0.82~1.15。变化的分布情况见表 1。

表 1 INR 异常变化的数值分布情况

Tab.1 Value distribution of INR variation

INR 异常变化	INR 数值	例数	构成比/%
升高	8.0~10.0	6	14.6
	6.0~8.0	17	41.5
	4.0~6.0	14	34.1
降低	0.8~1.2	4	9.8

2.2 引起 INR 异常变化的药物 统计从入院时至发现 INR 异常变化时,医嘱中新加用的药物。INR 显著升高的 37 例中,依次为前列地尔 11 例(26.8%),氟康唑 8 例(19.5%),胺碘酮 7 例(17.1%),地尔硫 5 例(12.2%),伏立康唑 4 例(9.8%),丙戊酸钠 2 例(4.9%)。INR 显著下降的 4 例,均为静脉脂溶性维生素(9.8%)。见表 2。

表 2 引起 INR 异常变化的药物、剂型和构成比

Tab.2 Drugs or dosage forms inducing INR change and their constituent ratio

INR 异常变化与引起该变化的药物	用法	例数	构成比/%
INR 异常升高			
前列地尔	静脉	11	26.8
氟康唑	静脉	6	14.6
	口服	2	4.9
胺碘酮	静脉	5	12.2
	口服	2	4.9
地尔硫	静脉	4	9.8
	口服	1	2.4
伏立康唑	静脉	4	9.8
丙戊酸钠	口服	2	4.9
INR 异常降低			
脂溶性维生素	静脉	4	9.8

2.3 并发症、治疗和转归 INR 显著升高的 37 例患者中,出现皮肤瘀斑 6 例,牙龈出血 3 例,黑便 2 例,停用华法林和上述相关药物,并静脉用维生素 K 拮抗,INR 值在 2 d 内均降至 3.0 以下,未发生严重的出血并发症;再重新使用原先剂量华法林,INR 均在 2 周内恢复至 2.0~3.0 的达标水平。INR 显著下降 4 例中,1 例

在住院期间发生脑栓塞,另 3 例及时停用脂溶性维生素后 INR 升至目标值,未发生血栓并发症。

3 讨论

随着我国老年人口日益增多和抗栓指南在基层医院的正规应用,越来越多的老年患者开始长期服用抗凝药。从有效和经济的角度考量,华法林仍是房颤、下肢静脉血栓等疾病的临床首选抗凝药物。但华法林的代谢易受多种药物影响^[1-3],加之老年患者多存在肝肾功能下降,更易出现凝血功能波动、出现严重并发症。本研究发现,即使是在住院期间监测较为严密的情况下,凝血功能的短期大幅波动也不少见。因患者入院后服用华法林的剂量并未改变,所以药源性影响可能起关键作用。这提示临床医生,在给服用华法林的老年患者新加用其他药物时,短期内应加强凝血功能的监测密度;一旦发现 INR 的异常变化,应首先从近期新加药物中寻找原因。

研究发现,住院期间静脉用药比口服药更易导致凝血功能的变化,41 例中静脉药物占 34 例(82.9%)。分析原因为①药理机制:静脉剂型一般比口服剂型更快达到稳态血药浓度^[4],对华法林的影响更显著且更早出现;②对于住院患者,医生治疗时更倾向于选择静脉剂型,例如本研究中的氟康唑和胺碘酮。这在一定程度上说明,相较于门诊,住院时更应加强凝血功能监测。

具体分析本研究中引起 INR 异常变化的药物,前列地尔占相当大的比例(25.8%)。前列地尔是临床上常用的扩张血管、改善微循环的药物,具有抑制血小板聚集的作用^[5]。但与华法林合用时引起 INR 的显著延长。前列地尔不经肝脏代谢,不干扰华法林的代谢途径,因此可能是其抑制血小板聚集的效应与华法林起协同作用,导致了凝血功能的显著变化,其具体机制笔者尚未见文献报道,有待进一步研究。

本研究中引起 INR 显著延长的主要药物还包括抗真菌药(氟康唑 19.5%,伏立康唑 9.8%)和抗心律失常药(胺碘酮 17.1%,地尔硫 12.2%)。其影响华法林的药理机制已较为明确,主要是通过抑制肝脏 CYP2C9 等代谢酶的活性,从而抑制华法林的清除,增强其抗凝作用^[6]。抗真菌药和抗心律失常药是老年住院患者的常用药物,与华法林合用时建议适当减小华法林剂量,并加强 INR 的监测。

研究中还有 4 例出现 INR 显著降低,均在使用静脉脂溶性维生素后出现,且有 1 例出现了脑栓塞的严重并发症。静脉维生素同样是老年住院患者的常用营养制剂,且一般被认为不存在任何副作用。但脂溶性维生素中含维生素 K^[7-8],能拮抗和减弱华法林的抗凝

作用,这点易被临床医生忽视。因此在给正在服用华法林的老年患者补充维生素时,建议首选水溶性维生素。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 丁征,曾丽华,张宜梅,郑英丽.非诺贝特与华法林相互作用致血尿 1 例及文献复习[J].中国现代应用药学,2016,33(7):934-936.
- [3] 沈黎,孙伟辉,张东伟,王伟敏,陆建忠.不同抗凝强度华法林治疗非瓣膜性房颤的安全性及缺血性脑卒中发生的危险因素评估[J].中国现代应用药学,2016,33(6):818-822.

- [4] 任志强,刘英.121 例严重的药品不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(14):1314-1317.
- [5] 柏华,肖渝.前列腺素 E₁ 临床应用现状[J].临床合理用药杂志,2015,8(34):177-180.
- [6] SCHELLEMAN H, BILKER W B, BRENSINGER C M, et al. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding [J]. Clin Pharm Therap, 2008, 84(5):581-588.
- [7] 焦艳.维生素的合理应用[J].医学信息,2010,23(10):3882-3883.
- [8] 魏晓晨,朱立勤,王春革,等.维生素类药物预防化疗致周围神经毒性的疗效及安全性的 Meta 分析[J].中国现代应用药学,2016,33(4):476-484.

深圳市光明新区儿童家长安全用药素养及影响因素

邓贤达

(深圳市光明新区中心医院药剂科,深圳 518107)

摘要 目的 了解深圳市光明新区儿童家长安全用药素养现状,探讨其影响因素,以更好地促进安全用药。方法 采取多级抽样调查方法,在医院、社区健康服务中心、诊所、药店、社区共调查 500 名育有儿童的常住居民,采用自制的调查问卷进行调查,内容包括基本情况、功能性素养、互动性素养、分析性素养测评。结果 该区家长具备儿童安全用药素养的比例是 19.96%;功能性素养高于互动性素养和分析性素养;卡方检验分析,不同年龄、文化程度、职业、家长类别、家庭人口数、家庭儿童数的家长,儿童安全用药素养均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);Logistic 回归分析,文化程度、职业、家庭人口数 3 个因素进入模型有意义。结论 该区家长的儿童用药素养整体偏低,受文化程度、职业、家庭人口数等因素影响;应向公众宣传儿童用药安全重要性,提高公众对用药安全关注;应利用社区计划免疫、儿童保健等服务平台,开发易读性高的儿童用药安全信息,重点向文化程度不高的家长宣传。

关键词 安全用药;影响因素;儿童;家长

中图分类号 R985;R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)01-0109-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.028

我国每年有 5000 多万例住院患者,250 万例源于药物不良反应,而儿童药物不良反应发生率是成人的 2 倍,新生儿更高达 4 倍^[1]。此外,国家食品药品监督管理总局(CFDA)药品评价中心通过全国 26 家医院调查:儿童水样腹泻用药合理者只有 5.4%;肺炎药物治疗处理适当的只有 12.3%^[2]。处于生长发育阶段的儿童,因专用药品少、剂量不准确等,用药比成人复杂,风险和隐患较多。家长是儿童最重要的健康守护人,其用药素养直接决定儿童用药是否安全。笔者对深圳市光明新区家长进行了安全用药素养测试,通过分析

家长功能性、互动性、分析性素养及影响因素,为儿童合理用药健康促进干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 深圳市光明新区常住居民家长共 500 名。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 采用多级抽样的方法,分别随机选取公立医院、私人诊所、社区健康服务中心、药店各 1 家和 1 个社区对育有儿童的常住居民 500 名进行儿童安全用药素养测试。

1.2.2 调查方法 根据健康素养、功能性健康素养、互动性健康素养、分析性健康素养的定义^[3],功能性健康素养是指有效的读和写的技能,使人可在日常生活情境中发挥功能;互动性健康素养是指使人能参与

收稿日期 2016-08-05 **修回日期** 2016-09-22

作者简介 邓贤达(1975-),男,广东梅州人,主管药师,研究方向:临床药学。电话:0755-2740061,E-mail:401957633@qq.com。