

新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓防治药物使用思维导图的构建

张永娜^{1#}, 张艳娇^{2#}, 张振鑫¹, 陈金花¹, 李红霞¹, 张文周^{1*} (1. 郑州大学附属肿瘤医院, 郑州 450008; 2. 云南省第一人民医院, 昆明 650032)

摘要 目的: 探索与新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 相关静脉血栓栓塞症 (Venous Thromboembolism, VTE) 防治药物的合理规范使用。方法: 通过思维导图汇总分析各类静脉血栓防治药物的适应症、用法用量、注意事项、药物相互作用、药学监护以及用药教育要点。结果: 思维导图可以详细展示新型冠状病毒肺炎患者静脉血栓防治可供选择的药物及其特点, 能够使一线医疗工作人员快速获得静脉血栓防治相关药物的知识与信息。结论: 新型冠状病毒肺炎患者静脉血栓防治工作任重道远, 对其进行及时的VTE防治和提供必要的药学监护意义重大, 思维导图可以为新型冠状病毒肺炎相关VTE的防治工作提供参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 静脉血栓栓塞症; 合理用药; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)11-1343-07
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.11.014

The Construction of Mind Map of Drug Use for the Prevention and Treatment of COVID-19 Related Venous Thromboembolism

Zhang Yongna^{1#}, Zhang Yanjiao^{2#}, Zhang Zhenxin¹, Chen Jinhua¹, Li Hongxia¹, Zhang Wenzhou^{1*} (1. Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; 2. The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

Abstract Objective: To explore the reasonable and standardized use of drugs for the prevention and treatment of venous thrombus embolism (Venous Thromboembolism, VTE) infected with COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). **Methods:** Analysis of indications, usage and dosage, precautions, drug interactions, pharmaceutical monitoring of all kinds of drugs and key points of drug education in the prevention and treatment of venous thrombosis were carried out by mind map. **Results:** The mind map could provide a detailed description of the optional drugs and their characteristics in the prevention and treatment of venous thrombosis in novel coronavirus patients with infectious pneumonia and enable front-line medical staff to quickly obtain knowledge and information of drugs related to venous thrombosis prevention and treatment. **Conclusion:** The prevention and treatment of venous thrombosis in COVID-19 patients have a long way to go. It is of great significance to carry out timely prevention and treatment of VTE and to provide necessary pharmaceutical care. The mind map could provide some references for the prevention and treatment of COVID-19-related VTE.

基金项目: 河南省科技攻关项目 (编号 202102310489)

作者简介: 张永娜, 硕士, 主管药师; 研究方向: 抗凝专业临床师; E-mail: zynyy0501@163.com

共同第一作者: 张艳娇, 硕士, 药师; 研究方向: 抗凝专业临床师; E-mail: zhangyjqq@163.com

通信作者: 张文周, 主任药师; 研究方向: 医院药学; E-mail: hnzzwzx@sina.com

Keywords: COVID-19; venous thrombus embolism; rational use of drugs; pharmaceutical care

静脉血栓栓塞症 (Venous Thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成 (Deep Vein Thrombosis, DVT) 和肺血栓栓塞症 (Pulmonary Thromboembolism, PTE), 是同一种疾病两个不同阶段的不同临床表现。后者为前者血栓脱落, 随血流进入肺动脉, 阻塞血管后引起呼吸困难、胸闷、气紧等症状, 严重者可危及患者生命, 导致致死性事件的发生^[1]。早在1975年, Benotti等^[2]指出在综合性医院中, PTE占急性病死亡病例的15%, 占慢性病死亡病例的25%。国内外的多项研究证实, 及早对住院患者进行VTE风险评估, 并进行预防、治疗, 可极大降低VTE发生的风险^[3]。

新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 自暴发以来, 严重威胁着人类健康^[4]。COVID-19病情复杂, 情况危急, 各种并发症的存在给诊疗工作带来了极大的困难与挑战。其中VTE即为其严重的并发症之一, 由于COVID-19可导致患者凝血功能异常^[5-6], 加之患者合并有血液瘀滞 (发热、腹泻; 低血压、休克、昏迷、镇静; 高龄、卧床、肥胖等)、血管壁损伤 (静脉穿刺、中心静脉置管) 及高凝 (合并有细菌、真菌感染等), 使患者发生VTE的风险增高, 部分患者在诊疗过程中突发病情恶化, D-二聚体显著升高, 甚至猝死^[7]。因此, 近日中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组和中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会等出版了《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓防治建议 (试行)》^[7], 建议在COVID-19的防治工作中, 需对每位患者进行VTE风险评估, 然后再结合患者的出血风险评估, 采取不同的预防与治疗措施。本研究从药学视角对VTE防治工作中的常用药物进行梳理, 包括适应症、用法用量、注意事项、相互作用、药学监护要点以及需要对患者提供的用药教育, 以期对新型冠状病毒肺炎的防治工作奉献一份微薄之力。

1 COVID-19相关VTE防治中抗凝药物的选择

根据《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞防治建议 (试行)》^[7], 所有的重型与危重型COVID-19患者, 均具有VTE风险, 如果不存在禁忌症, 都应该考虑进行VTE预防; 对于轻型、普通型患者, 根据目前较常用的Padua或Caprini模型进

行VTE的风险评估, 同时应进行出血风险评估, 包括患者自身因素 (年龄>75岁、既往出血史、既往卒中史等)、合并症 (恶性肿瘤、肾功能不全、血小板减少等)、治疗相关因素 (合并有抗血小板治疗、抗凝药物控制不佳、非甾体抗炎药物使用等)^[8]。无抗凝禁忌症的高危或中高危患者应该考虑VTE预防, 且所有患者的VTE风险与出血风险在治疗期间应该被时时动态评估 (入院时、手术后、病情变化时、出院时等)。VTE防治包括基本预防 (尽早下地活动、腿部运动、避免脱水等)、机械预防 (梯度压力弹力袜、间歇充气加压装置与下肢静脉泵) 与药物预防^[9], 其中药物预防可以选择低分子肝素 (Low Molecular Weight Heparin, LMWH)、普通肝素 (Unfractionated Heparin, UFH)、利伐沙班、磺达肝癸钠等。药物的具体选择及用法用量见图1, 导图根据相关指南及共识的建议^[7,10], 列出了不同情况下VTE的防治措施, 以及特殊情况如肝素诱导的血小板减少症 (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT)、肝功能不全、肾功能不全患者药物的选择及使用, 值得注意的是在VTE的全程预防过程中, 应该动态评估患者是否有出血或者凝血的异常, 一旦出现应先停药并做相应的处理^[8]。

2 常用抗凝药与其它药物和食物之间的相互作用

目前的研究结果显示, 重症患者合并有基础疾病的概率往往比非重症患者高, 尤其以糖尿病、心血管疾病、呼吸系统疾病常见, 需要合并使用的药物较多^[11-12], 加之COVID-19病情复杂, 需要使用抗病毒类、抗感染类、激素类、退热类、抗栓类药物等。近日, 熊培等人的文章^[13]从抗凝药物的方向梳理了与之有相互作用的药物及监护要点, 但是主要针对的是武汉方舱医院处方集和COVID-19指南推荐的药物, 主要包括华法林钠与洛匹那韦/利托那韦、唑类抗真菌药物 (酮康唑、伊曲康唑等); 利伐沙班与胺碘酮、维拉帕米、地高辛、利福平、卡马西平等; 达比加群酯与环孢素、他克莫司、胺碘酮、洛匹那韦/利托那韦等, 以及抗凝药物 (包括肠外抗凝剂与口服抗凝药物) 与活血化瘀中药 (丹参、桃仁、赤芍等) 之间的相互作用。但

鉴于部分新冠肺炎患者可能合并房颤、心脏瓣膜置换、肺栓塞、肺动脉高压等慢性病，需要长期抗凝治疗，故为了使抗凝药物与抗新型冠状病毒肺炎及治疗合并症的药物之间的相互作用更加简单明了，笔者采用思维导图的方法梳理了它们之间的相互作用，由于肠外抗凝剂（UFH、LMWH、比伐卢定、磺达肝癸钠、阿加曲班等）除了与其它抗凝药、抗血小板药之间抗栓作用叠加易造成出血风险增加之外，与其它药物之间的相互作用很少，故主要梳理国内目前常用的口服抗凝药物与其它药物之间的相互作用，相关信息主要来自于美康合理用药软件之药物相互作用。另外，食物对口服抗凝药物也存在一定的影响，比如为了降低达比加群酯的胃肠道副作用，建议进餐时服药，但是切不能打开胶囊；为了增加治疗剂量利伐沙班的吸收，建议15 mg与20 mg的利伐沙班与食物同服；华法林钠与多种食物均具有相互作用，富含维生素K的食物（如韭菜、西蓝花）可减弱其抗凝作用，而大蒜、芒果、葡萄柚等食物则可增强其抗凝效果，因此服用华法林的患者需保持饮食结构相对恒定。常用口服抗凝药物与其它药物、食物之间的相互作用具体见图2。

3 抗凝药物的药学监护要点

在患者用药的过程中，笔者主要从有效性、安全性和依从性三个方面来进行监护。在抗凝强度监测方面，除华法林需常规监测国际标准化比值（International Normalized Ratio, INR），治疗剂量的普通肝素和比伐卢定、阿加曲班需常规监测活化部分凝血活酶时间（Activated Partial Thromboplastin Time, APTT）以外，其余抗凝药物仅在特殊情况下（如肝肾功能不全、极端体重、紧急手术、怀疑药物过量或者监测患者依从性时等）建议检测抗凝强度^[14-15]。当发生药物过量时，对于华法林、达比加群酯和肝素类药物，可使用其相应的特异性拮抗剂，此外，达比加群酯和比伐卢定、阿加曲班可通过透析清除^[16]。所有抗凝药物共同的不良反应为出血，建议在用药前仔细评估患者的出血风险，用药期间监测患者有无出血倾向，对于具有长期抗凝指征的患者，需教育其如何自我监测和处理出血不良反应；肝素类药物（包括UFH和LMWH）在使用期间还需注意HIT的发生。另一个重要的监护点是抗凝药物与其它药物之间的相互作用，以华法林较为明显，多种药物以及食物都可影响其抗凝效果，在

用药过程中增加或减少合并使用的药物时需注意是否会对其抗凝效果产生影响；在使用利伐沙班或达比加群酯期间需同时使用对肝药酶或P-糖蛋白有影响的药物时需谨慎，具体可以参考图2。有关上述监护要点，笔者主要综合了药品说明书和相关指南、文献^[17-20]，具体见图3。

4 合并长期抗凝指征COVID-19患者的用药教育

近日杨艳艳等人的研究^[21]发现新冠肺炎期间对服用华法林的患者实施远程服务后，INR在治疗范围内的时间（Time in the Therapeutic Range, TTR）达标率、华法林按时服药率、INR监测率及满意度显著提高，而不良反应发生率降低，可能的原因就是患者使用抗凝小程序可以随时线上问诊，药师据此提供个体化的给药方案，并定期推送相关的华法林用药教育材料，从而提高患者服药的正确性与依从性。对患者的用药教育不仅仅要包括药物的用法、用量、服用时间、可能出现的不良反应，还应该包括服药期间的注意事项、漏服应对策略、疗程以及需要自我保护的措施与自我监测的症状、体征等，用药教育应具有条理性与严谨的逻辑性，避免遗漏重要教育信息，李浩等人的研究^[22]发现对心房颤动患者提供非维生素K拮抗剂口服抗凝药（Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, NOACs）标准化的用药教育后，NOACs知识知晓率由教育前的0%~56.25%提高至100.00%（ $p < 0.01$ ），可见提供一份完整的用药教育是保证患者得到药物有效治疗的重要环节。新型冠状病毒感染患者病情复杂，合并症较多，除了按照最新的《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议（试行）》进行VTE的评估与预防外，还应对合并需要长期抗凝基础疾病的患者进行延伸健康管理，因此对这类药物提供必要的用药教育尤为重要。由于抗凝药物最主要的不良反应为出血，因此在对患者的用药教育过程中，应告知患者皮肤黏膜出血、牙龈出血等小出血的应对措施及消化道出血、颅内出血等严重出血的应对措施，消除患者过度恐慌的情绪，避免造成不必要的心理负担^[23]。临床药师可以根据自己医院的情况与特点制订切实可行的用药教育形式和内容，也可以采取医-药-护相互协作的模式，借助信息化的力量，保证患者得到及时与规范的用药教育。

5 小结

总之，COVID-19患者病情复杂多变，诊疗难度大，如果合并VTE更是对医务工作者的挑战，因此VTE的风险评估及防治工作在这些患者中显得尤为重要，本文从药学视角详细梳理了目前相关指南及专家推荐的抗凝药物品种、用法用量、药物或食

物与之可能存在的相互作用以及药学监护要点与用药教育，以期为医护人员和新冠肺炎合并抗凝指征基础疾病患者出院后的居家服药提供参考，但是患者病情是动态变化的，因此临床实际工作中还需要动态评估病情，及时调整VTE预防或者治疗的策略，对患者实施个体化管理。

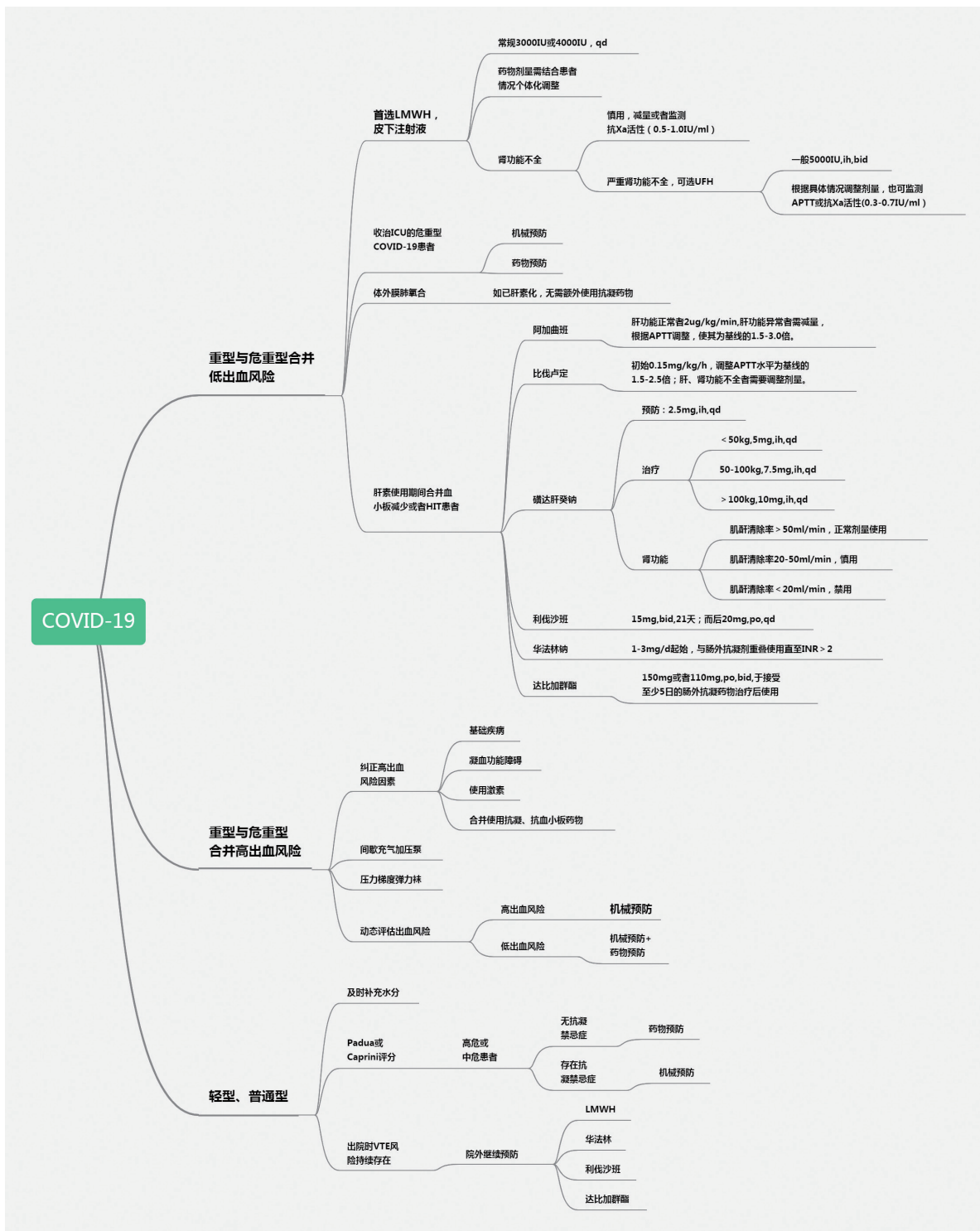


图1 COVID-19相关VTE防治中抗凝药物临床使用的思维导图

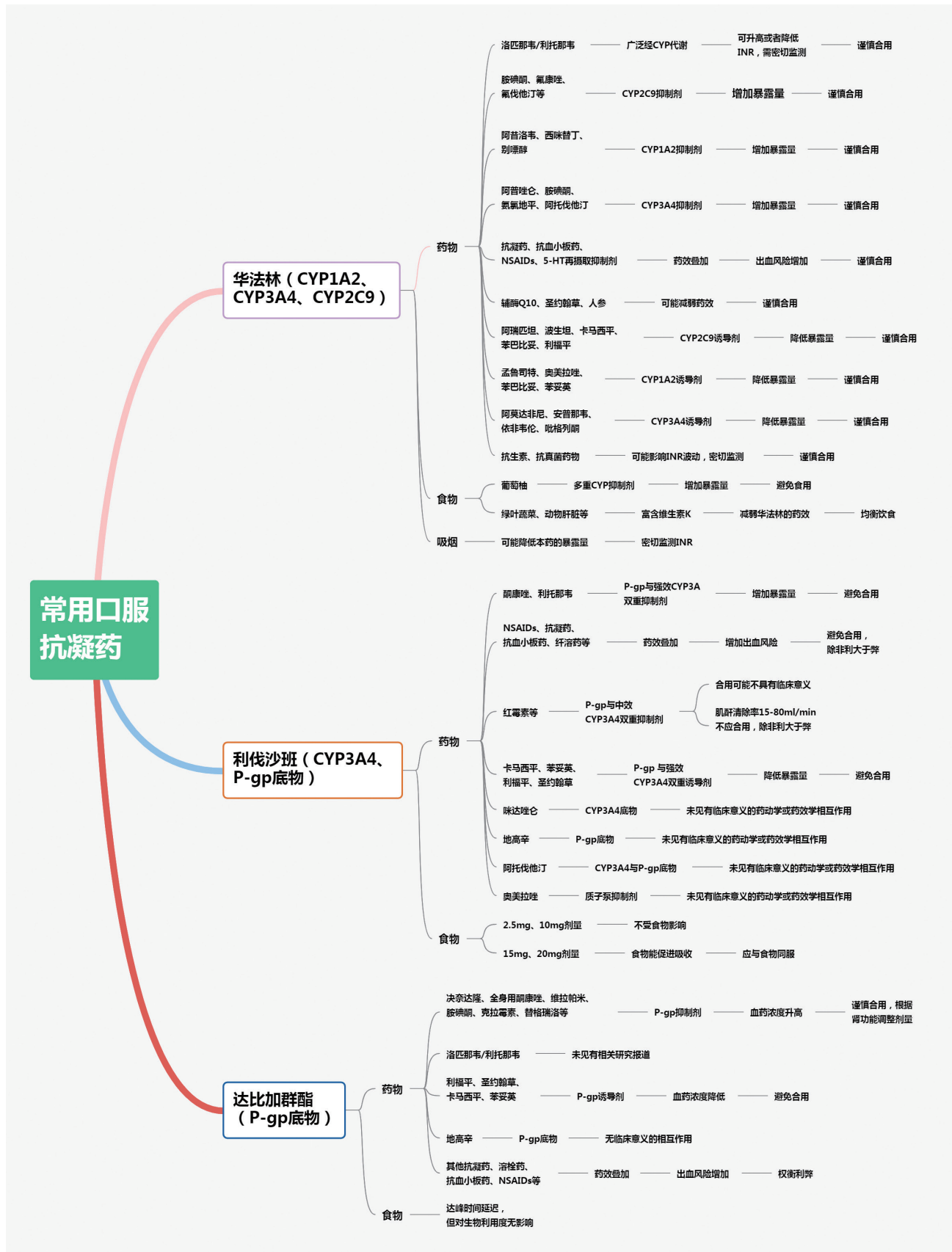


图2 常用口服抗凝药与其它药物和食物之间相互作用的思维导图

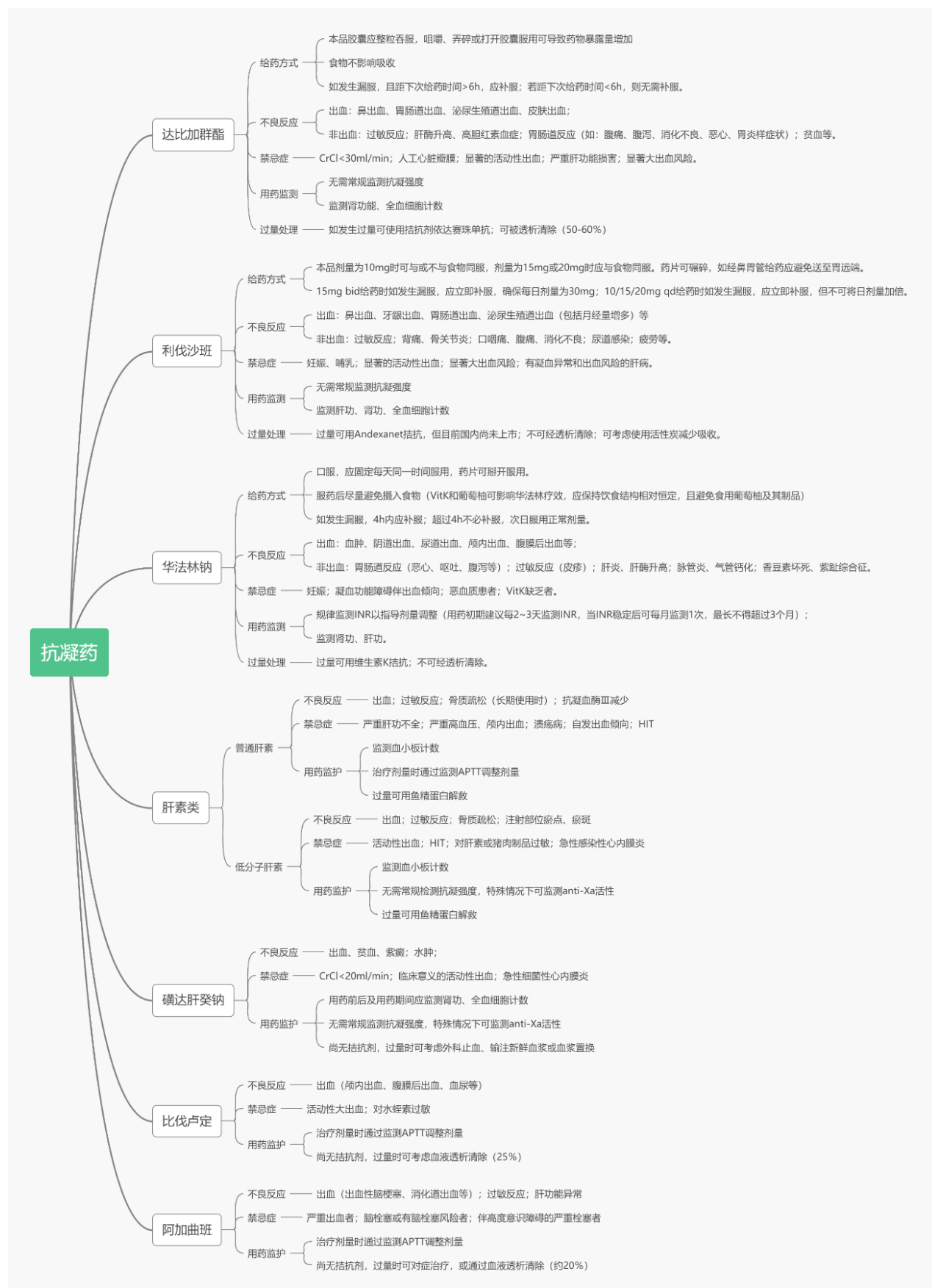


图3 抗凝药药学监护的思维导图

参考文献：

- [1] 陈宇, 杨涛. 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 241-244.
- [2] Benotti JR, Dalen JE. Natural History of Pulmonary Embolism[J]. Clin Chest Med, 1984, 5(3): 403-410.
- [3] 唐鹏, 邓宏平, 刘化刚, 等. 新型冠状病毒肺炎合并静脉血栓栓塞症的临床特征及防治[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2020, [2020-7-13]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1677.R.20200710.1640.001.html>.
- [4] 史振宇, 符伟国. 新型冠状病毒肺炎相关孤立性远端深静脉血栓的诊疗方案[J]. 上海医学, 2020, 43(4): 207-210.
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China[J]. The Lancet, 2020, 6736(20): 1-10.
- [6] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study[J]. The Lancet, 2020, 6736(20): 1-7.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(11): 808-813.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [9] 李辉, 姜格宁, 中国胸外科静脉血栓栓塞症研究协作组. 胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2018版)[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(10): 739-752.
- [10] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(6): 408-417.
- [11] 李秦川, 谢方晴, 郭西芮, 等. 新型冠状病毒肺炎患者的综合药物照护[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(6): 626-631.
- [12] 王融溶, 徐强, 李璐, 等. 新型冠状病毒肺炎合并基础疾病患者抗病毒药物使用的药学监护策略[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 4(6): 5-9.
- [13] 熊培, 边原, 蒋敏, 等. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓防治的药学服务[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(8): 857-863.
- [14] 杨海燕(编译). 肝素的使用和监护[J]. 国际输血及血液学杂志, 2006, 29(6): 539-544.
- [15] 张珠博, 任静, 门剑龙, 等. 口服抗凝药的实验监测[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 846-850.
- [16] Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF[J]. JACC, 2016, 67(24): 2888-2899.
- [17] 张石革. 抗凝药的临床应用监护[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(5): 561-564.
- [18] 郭媛媛. 对抗凝患者药学监护的切入点探讨[J]. 中国卫生产业, 2015, 12(5): 64-65.
- [19] 刘国一, 王亚娟. 新型口服抗凝药临床应用的药学监护[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(30): 134-135.
- [20] 许珍珍, 喻俊峰, 张坡, 等. 长期服用华法林抗凝患者的药学监护[J]. 中南药学, 2018, 16(6): 860-862.
- [21] 杨艳艳, 陈书斌, 卢晓阳. 新型冠状病毒肺炎疫情影响下抗凝药学服务的策略及应用研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(8): 864-868.
- [22] 李浩, 施芳红, 顾智淳, 等. NOACs用药教育对心房颤动患者抗凝认知水平的影响[J]. 世界临床药物, 2019, 40(5): 364-369.
- [23] Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between Use of Non-vitamin K Oral Anticoagulants with and without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. J Am Med Assoc, 2017, 318(13): 1250-1259.

(收稿日期 2020年8月31日 编辑 王雅雯)