

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0058-03

## 华法林与塞来昔布、辛伐他汀合用致血尿 1 例

【作者】 贾媛

中国人民解放军第二炮兵总医院急诊科 (北京 100088)

【中图分类号】 R973.2; R969.3

【文献标识码】 A

## 1 病例摘要

患者女, 83 岁, 主因肉眼血尿 1d 就诊。患者 1d 前无明显诱因突然出现肉眼血尿, 门诊查尿常规: 红细胞  $300 \mu\text{L}^{-1}$ 、血国际标准化比值 (INR)  $6.65$ 、凝血酶原时间 (PT)  $50.9$  秒。既往有高血压病史 20 年, 双侧膝关节骨性关节炎病史 10 余年、脂肪肝、腔隙性脑梗死、双侧小腿肌间静脉血栓形成 5 年、高脂血症病史 2 年; 患者长期服用塞来昔布 (西乐葆)  $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 辛伐他汀  $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。5 个月前诊断为“肺栓塞”, 现口服华法林治疗, 剂量为  $2.5 \sim 3.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , INR 控制在  $2.0 \sim 2.5$ 。入院后立即停用华法林, 给予维生素  $\text{K}_1$  治疗。6d 后患者肉眼血尿消失, 尿常规正常, INR 降至  $2.21$ , 病情平稳后出院。

## 2 讨论

华法林为香豆素类口服抗凝药, 化学结构与维生素 K 相似, 主要通过干扰维生素 K 与 2, 3-环氧化维生素 K 之间的转化循环, 使维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 合成减少而发挥抗凝作用。华法林作为口服抗凝剂, 其抗栓疗效确切、适应证广泛, 已成为临床预防和治疗深静脉血栓、肺栓塞、心脏瓣膜置换术及心房颤动导致的血栓形成的重要药物之一, 是目前最常用的长效抗凝药物。华法林的治疗窗较窄, 用药剂量不足易发生血栓栓塞, 使抗凝治疗失败; 用药过量又易出血。最常见的出血部位是皮肤、黏膜、胃肠道及泌尿生殖道。轻度出血可以表现为血尿、

鼻出血、牙龈出血、月经过多、黑便等; 严重出血表现为颅内出血、咯血、腹膜后出血等, 其中颅内出血是造成死亡的主要原因。华法林的出血不良反应使其在实际应用中受到限制, 尤其在老年患者中<sup>[1]</sup>。

华法林的抗凝效果和不良反应易受个体差异、量-效关系、药物、食物等诸多因素的影响。Ansell J 等<sup>[2]</sup>研究表明, 要达到相同作用效果, 不同用药个体华法林的剂量可相差 10 倍以上, 因此在应用过程中需要严密监测。目前公认的检测方法是定期检测标准化的 PT, 依据 PT 国际标准化比值的水平调整华法林的用药剂量。

在诸多影响华法林抗凝效果的因素中, 年龄被认为是出血并发症的独立危险因素<sup>[3]</sup>。年龄  $> 70$  岁为应用抗凝药物致出血不良反应的危险因素之一。这与老年患者内皮功能障碍、凝血功能减退、毛细血管脆性增加、肝肾功能减退、肝脏微粒体酶系统活性降低、药物代谢清除缓慢使血药浓度升高等因素有关, 而且老年人多合并有多系统疾病, 应用药物种类较多, 药物之间的相互作用使老年人对华法林的耐受性较差, 出血并发症更为常见。

许多药物及食物都可影响华法林的抗凝作用。服用华法林的患者常患有不同的基础疾病, 需同时服用其他药物治疗, 因此, 必须考虑到华法林与其他药物之间的相互作用。华法林易出现药物相互作用及不良反应是由其 3 个药理学特征决定的: ①血浆蛋白的结合率很高; ②依赖肝细胞色

素 P450 酶催化代谢;③治疗浓度范围窄。药物或通过改变维生素 K 的吸收利用,影响与维生素 K 相关的凝血因子 II、VII、IX、X 的合成与水平,对止血过程产生影响;或改变华法林对受体的亲和力或干扰血小板功能等使抗凝作用发生改变。

许多药物可增强华法林的抗凝效果,大体上可有以下几类:①调脂药物。贝特类药物可以对纤维蛋白原和血小板聚集产生影响导致华法林的抗凝作用增强,因此华法林与贝特类药物合用时,剂量应减少  $1/3 \sim 1/2$ 。辛伐他汀属于 HMG-CoA 还原酶抑制剂,可轻度增加香豆素抗凝剂的国际标准化比值 (INR)。氟伐他汀可作用于部分代谢华法林的酶(如 CYP2C),与香豆素类合用时可引起出血的可能。②非甾体抗炎药。如阿司匹林、吲哚美辛、塞来昔布等影响血小板的药物,也可增强华法林的抗凝疗效,使 INR 升高,合用时出血风险增加。③抗生素。如大环内酯类、磺胺类、三代头孢类药物可抑制肠道内细菌维生素 K 的生成,减少维生素 K 的吸收、减少凝血酶的合成。④其他。如喹诺酮类药物、甲磺丁脲、吲哚美辛等药物有很高的蛋白结合率,可置换出与血浆蛋白结合的华法林,使血浆游离华法林浓度升高,抗凝作用增强。因此,长期服用华法林的患者,临时加用某些药物时,应考虑到药物之间的相互作用并监测 INR。原则上合并用药 3d 左右即停用的,则可不必要监测 INR,如用药时间需超过 5d,则应该在合并用药 3~5d 内复查 INR。

食物也可影响华法林的抗凝效果。食物中的葡萄柚等因含有香豆素类化合物,可抑制肝脏 CYP3A4 活性,减少华法林的代谢,使华法林抗凝作用增强,合用会增加出血危险性。其他含有水杨酸盐、香豆素等抗血小板活性物质的食物,如芹菜、洋甘菊、菠萝、洋葱等,与华法林合用,均可使华法林作用增强,具有潜在出血风险。通

常来讲,口服华法林对饮食无特殊限制,饮食习惯突然发生明显改变时才会明显影响华法林的抗凝效果,重要的是保持饮食的相对恒定。

华法林的抗凝强度为出血的另一重要因素。INR  $>4$  时,出血危险性增加;INR  $>5$  时,出血危险性明显增加。欧美国家推荐口服华法林抗凝治疗的 INR 目标值为  $2.0 \sim 3.0$ 。INR  $<2.0$  时血栓的发生率增加;INR  $>3.0$  时,出血事件增加;INR  $>5.0$  时,出血事件急剧增加。多数影响因素是因为影响了华法林的抗凝强度,使 INR 水平升高而造成出血。

临床实践中还发现,有些患者服用华法林时即使 INR 保持在目标值  $2.0 \sim 3.0$  范围内,仍有出血并发症发生。如在 INR  $<3.0$  时发生出血,应寻找引起出血的危险因素。主要危险因素包括年龄  $>65$  岁,先前发生过脑卒中或胃肠道出血,合并有肝、肾功能不全及同时应用抗血小板药物等。

许多疾病对华法林的抗凝强度也会造成影响,如不能良好控制的高血压、癌症、肝肾功能异常等也同样增加出血的风险。对于年龄  $>70$  岁、女性、既往出血史及近期出血史、酒精或药物滥用史、糖尿病、贫血、联合抗血小板治疗的患者,在考虑应用华法林时,应综合分析患者的临床情况,因人而异调整剂量,决定患者的抗凝强度。

本病例中患者为高龄女性,合并存在多种疾病,应用华法林时合并应用他汀类调脂药物辛伐他汀及非甾体抗炎药塞来昔布(西乐葆),因此考虑出血原因可能与药物间相互作用导致华法林抗凝作用增强有关。监测血 INR 水平 6.65,出血危险性明显增加,通过及时停药并应用维生素  $K_1$  治疗后病情好转,也可输注新鲜血浆或浓缩的凝血酶原制剂。

总之,服用华法林的剂量应个体化,因其最优剂量会随很多因素的变化而变化,如患者的饮

食、年龄和其他药物的使用情况,用药中应注意合并用药物、食物、疾病、遗传等因素对华法林抗凝作用的影响。减少出血危险性的策略包括:①起始用药时采用小剂量华法林;②注意避免药物之间严重的相互作用,定期监测患者 INR 水平;③注意可能影响 INR 的并存疾病,根据个体差异对患者进行个体化治疗;④首选短疗程口服治疗,了解患者的依从性以及 INR 控制情况,然后再行长期口服抗凝治疗;⑤嘱患者尽量均衡饮食。如果患者服用了超过其耐受能力的剂量,就有导致致命性出血的风险。同样,如果服用剂量过低,则有凝血的风险。长期口服华法林的患者新增或减少合用的药物或改变饮食习惯时均应密切监测 INR,及时调整华法林剂量,以防止发生血栓或出血风险。在常规应用的基础上,因人而异地摸索出适合每个个体的剂量。同时,医护人员必须给接受华法林治疗的老年患者提供详细具体的指导,

使患者了解药物的性质、哪些因素影响药物的作用和定期监测 INR 的重要性,何种情况下应立即就医,安全合理地应用华法林,并尽可能地降低不良反应的发生,达到临床最大净获益的目的。

#### 【参考文献】

- [1] Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhage complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest, 2004, 126 (Supp3): S287-S310
- [2] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004, 126 (Supp13): S204
- [3] Wallvik J, Sjölander A, Johansson L, et al. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. Scand J Prim Health Care, 2007, 25 (2): 123-128

(上接第 50 页)

#### 【参考文献】

- [1] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肠外肠内营养学临床指南系列一——住院患者肠外营养支持的适应证(草案). 中华医学杂志, 2006, 86 (5): 295-298
- [2] 张海英, 关静琳, 李玉珍. 肠内营养的临床应用及其并发症. 药物不良反应杂志, 2008, 10 (2): 116
- [3] 郑家驹. 肠内营养的实施与进展. 临床内科杂志, 2005, 22 (2): 76-78
- [4] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin Nutr, 2003, 22 (4): 415-421
- [5] 中国肥胖问题工作组. 中国成人体质指数分类的推荐意见. 中华预防医学杂志, 2001, 35 (5): 349-350
- [6] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr, 2003, 22 (3): 321-336
- [7] 黄海球. 肠内营养的研究进展. 广西医科大学学报, 2005, 22 (1): 147-148

- [8] 潘夏蕤, 林碎钗, 邵利香, 方振红, 孔海燕. 鼻胃管肠内营养应用于重症患者的研究进展. 中华护理杂志, 2007, 42 (3): 268-270
- [9] 曹玉, 郑永红, 李飞, 郭海燕. 肠内营养的临床应用进展. 江苏药学与临床研究, 2006, 14 (1): 46-48
- [10] 李德发, 李杨, 孙伟主编. 实用外科药物治疗学. 北京: 人民出版社, 1998: 371
- [11] 黎介寿. 瞻望我国的临床营养支持. 肠外与肠内营养, 2008, 15 (1): 1-3
- [12] 肖方, 甘钦. 肠内营养的发展及临床并发症. 中国药房, 2005, 16 (3): 230-231
- [13] 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房危重患者营养支持指导意见(2006). 中华外科杂志, 2006, 44 (17): 1167-1177
- [14] 郁蓉芳. 老年危重患者肠内营养的护理. 护理实践与研究, 2008, 5 (10): 35-36
- [15] 吴肇汉. 肠道疾病时营养支持的途径及其成分选择. 外科理论与实践, 2002, 7 (1): 3-4