

非瓣膜病房颤患者华法林的剂量监测

【作者】 马长生 宁曼

首都医科大学附属北京安贞医院 (北京 100029)

【摘要】 华法林治疗能显著降低房颤患者的卒中风险。但是华法林的治疗窗很窄,用量不足可导致卒中或其他并发症,用量过大可导致出血。因此,患者和医师必须不断平衡风险和获益的关系。本文介绍了 > 19 岁的非瓣膜病房颤患者华法林的应用和监测,包括以下内容:①如何开始应用华法林;②INR 的监测;③华法林剂量的调整。本文不讨论华法林的适应证和治疗持续时间。

【关键词】 华法林;非瓣膜病房颤;剂量监测

【中图分类号】 R541.7;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0037-04

Warfarin dose monitoring in non-valvular atrial fibrillation adults

【Writers】 Ma Chang-sheng Ning Man

【Abstract】 Warfarin is a well-accepted therapy used for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Warfarin has a narrow therapeutic index that contributes either to therapeutic failure (potentially leading to stroke or other complications) or therapeutic excess (potentially leading to bleeding and hemorrhage). Patients taking warfarin and their physicians must constantly balance the risks of bleeding and clotting. This article applies to long term management of warfarin therapy in 19 years or more of patients with non-valvular atrial fibrillation. It describes: 1) warfarin initiation, 2) international normalized ratio (INR) monitoring with optimal ranges, and 3) warfarin dosage adjustment. This article assumes the physician has reviewed the indications for warfarin and the duration of therapy as these are not discussed here.

华法林抗凝治疗能显著减少心房颤动(房颤)患者的血栓栓塞事件,但是只有将抗凝强度保持在治疗范围内才能保证华法林的安全性和有效性。事实上,由于同时服用了其他药物、饮食和并其他疾病等多种因素,服用华法林的患者中超过一半没有达到治疗效果^[1-2]。抗凝不足会导致血栓形成,而抗凝稍过度就可能会造成出血并发症。研究发现,华法林相关出血的年发生率大约是未服用华法林患者的 5 倍。致命性出血的年发生率为 0.6%,严重出血的年发生率为 3.0%,轻微出血为 9.6%^[3-4]。华法林的治疗窗很窄,风险获益比很高,因此需要进行长期密切的监测。

华法林主要影响外源性凝血系统,监测凝血酶

原时间(PT)可了解华法林的抗凝效果和调整剂量。临床使用标准化的 PT,即国际标准化比值(INR)来调整华法林的用药剂量。本文对成年房颤患者华法林抗凝治疗的方法和监测作一介绍。

1 如何开始华法林治疗

1.1 华法林治疗的禁忌证

在开始华法林治疗之前,要慎重考虑患者是否有以下禁忌证。

1.1.1 绝对禁忌证 ①具有出血倾向;②不能坚持服药及 INR 监测;③妊娠(尤其避免在孕期的前 3 个月及分娩前 2~4 周应用);④华法林过敏或不能耐受。

1.1.2 相对禁忌证 ①未控制的高血压(>180/100mmHg);②严重肝病;③近期外科手术和神经系

统、脊髓或眼睛的手术。

1.2 获得基线 INR 资料

开始华法林治疗前,每个患者都应进行 INR 的检测。因为在用药初期,华法林的剂量调整不但要根据 INR 的测定值,还要注意 INR 的变化趋势。我们观察到,在应用华法林后第 5 天,如 INR 已有上升趋势,但还未达到治疗目标的下限,就应该注意,必要时需要减量。

1.3 起始剂量

美国胸科医师协会 (ACCP) 2008 年房颤抗栓指南建议,华法林初始剂量为 $5 \sim 10\text{mg}^{[2]}$ 。然而不同人种对华法林的反应不一,研究指出亚裔房颤患者应用华法林更容易发生颅内出血(亚裔风险比 4.06,拉美裔风险比 2.06,黑人风险比 2.04),故亚洲人应用华法林更需慎重^[5]。目前推荐的中国人起始剂量为 $3\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在开始治疗时,不建议使用负荷量,因为可能使 C 蛋白活性显著下降,造成高凝状态,导致血栓并发症。如果需要迅速达到抗凝效果,可给予普通肝素或低分子肝素与华法林重叠使用 4~5d, INR 达到目标范围后 2d,停用肝素。

研究发现,药物基因测定结果结合年龄、性别、体重等因素可提高患者初始华法林剂量的准确性和有效性。但是与常规方法相比,未显著提高 INR 在目标范围内的百分比^[6]。因此 ACCP2008 不推荐使用药物基因测定指导华法林剂量选择^[2]。

存在以下情况时起始剂量要降低:①年龄 > 70 岁;②基线 INR > 1.1;③低白蛋白血症(如营养不良、肝功能障碍);④体重 < 45kg;⑤同时服用升高华法林活性的药物等;⑥心力衰竭;⑦既往出现过对华法林高敏的情况。

华法林应在每天晚上固定的时间 1 次服用, INR 的测量应该在早上。

2 INR 的目标范围

目前美国以及欧洲的各种指南中,对于非瓣膜性房颤(NVAF)患者,权衡低 INR 时卒中风险和高 INR 时出血风险,都建议将 INR 2.0~3.0 作为 NVAF 患者的抗凝治疗强度^[7]。日本 NVAF 脑卒

中二级预防研究显示, INR 1.5~2.1 安全有效^[8];另一项日本研究证实 NVAF 患者 INR 1.6~2.6 安全有效^[9];香港研究发现 NVAF 患者 INR 1.5~3.0 安全有效;胡大一教授牵头的房颤抗凝研究显示,中国人 NVAF INR 2.0~3.0 安全有效^[10]。目前我国尚缺乏随机对照试验回答 INR 到底在什么范围内最安全有效。

3 INR 的检测频率

需要严密监测,因为华法林治疗窗很窄,出血/获益比很高。剂量不要频繁改变。在起始阶段,最初的 INR 升高不伴有抗凝效果;在维持阶段,每次剂量变化后 4~5d 之内 INR 都不会变化(图 1)。

以下情况需增加检测频率:①INR 不在目标范围;②出现其他疾病;③同时应用的药物有变化;④显著的饮食改变。

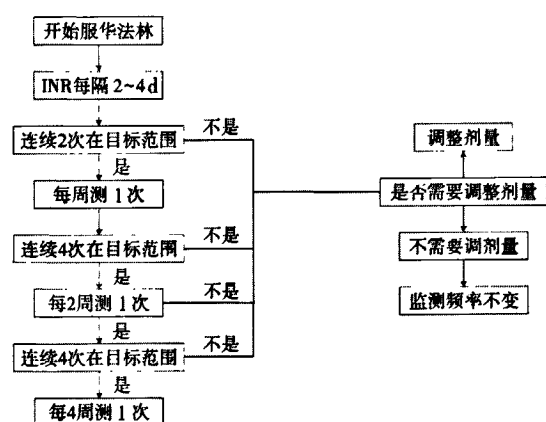


图 1 华法林监测的流程图

4 维持剂量的调整

最佳的维持剂量因人而异,同一个患者在不同的时间也不同。

治疗范围内的波动不需要调整剂量;治疗范围外的波动,需要确定原因:是否改变剂量、是否同时服用其他药物、饮食的变化、饮酒,合并其他疾病等。建议调整每周剂量(表 1),如果患者每天 5mg,每周总剂量为 35mg。如果需要减少 10%,到每周 31.5mg,则每天剂量为 $31.5/7 = 4.5\text{mg}$ 。如果以往 INR 一直很稳定,偶尔出现 INR 增高的情况,只要 $\text{INR} \leq 3.5 \sim 4.0$,无出血情况,可以暂时不调

整剂量,寻找可能的原因,作出调整,3~7d 后再查 INR。

表 1 华法林维持剂量的调整(以目标范围为 2.0~3.0 或 2.5~3.5 为例)

INR	剂量调整
≤1.5	服用 1 次每周剂量的 20%,并把每周剂量增加 10%~20%
1.5 < INR < 目标范围	剂量不变,如果连续 2 次都低,每周剂量增加 10%~20%
INR 在目标范围内	不变
目标范围 > INR > 5.0	降低每周剂量(10%~20%)或可考虑停服 1 次增加检测频率,INR 到目标范围后,降低每周剂量的 10%~20% 如果 INR 只轻微升高(高于目标范围上限的 0.1~0.4),就不需要减量

5 出血的风险因素

高龄房颤患者,口服华法林(尤其是第 1 年中)的安全性(严重出血风险)仍是一个临床难题。在这方面,2010 年 ESC 新指南建议应用 HAS-BLED 出血风险积分评价出血风险(表 2)。积分 ≥3 分时提示“高危”,出血高危患者无论接受华法林还是阿司匹林治疗,均应谨慎,并在开始抗栓治疗之后定期复查。

表 2 HAS-BLED 出血风险积分

风险因素	积分
充血性心力衰竭/左室功能障碍(C)	1
高血压(H)	1
年龄 ≥75 岁(A)	2
糖尿病(D)	1
卒中/TIA/血栓栓塞病史(S)	2
血管疾病(V)	1
年龄 65~74 岁(A)	1
性别(女性)(Se)	1
总积分	9

6 华法林过量时的处理

ACC/AHA 华法林应用指南中建议^[11]:①INR 在 5~9 之间,病人无出血及高危出血倾向,可停用华发林 1~2 次,INR 降到目标范围后从小剂量开始使用;如果病人出血危险性高,可停用华发林 1 次同时口服维生素 K₁(1~2.5mg);②急诊手术和拔

牙时需要快速降低 INR,可口服维生素 K₁ 2~5mg, INR 将在 24h 内降低;③INR > 9 但临床上无明显出血,可口服维生素 K₁ 3~5mg, INR 将在 24~48h 内降低,必要时可重复使用;④有严重出血或华发林过量(INR > 20)时,可根据情况应用维生素 K₁ 10mg,新鲜血浆和凝血酶原浓缩物缓慢静脉输注。每 12 小时可重复给予维生素 K₁;⑤出现威胁生命的出血或严重的华发林过量,可用凝血酶原浓缩物替代治疗,同时缓慢静注维生素 K₁ 10mg,必要时重复使用。

随着几个重要临床实验结果的公布,人们非常有信心地看到,达比加群等几种新型抗凝药物有可能在将来取代华法林。但是受经济和政策等各种因素影响,在未来相当长的一段时间内,华法林仍将是我国房颤患者抗凝治疗的主要药物。合理监测 INR 强度才能在有效抗凝的基础上把出血并发症降到最低。

【参考文献】

- [1] Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice[J]. Chest, 2005, 127: 2049-2056.
- [2] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the Vitamin K antagonist: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133: S123-S131.
- [3] Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: A systematic review and performance analysis of clinical prediction rules [J]. Thromb Haemost, 2007, 98: 980-987.
- [4] Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention [J]. AM J Med, 1993, 95: 315-328.
- [5] Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 309-315.
- [6] Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation [J]. Circulation, 2007, 116: 2563-2570.
- [7] Baglin TP, Keeling DM, Watson HC. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update [J]. Br J Haematol, 2006, 132: 277-285.

重度克罗恩病的内科治疗

【作者】 向琴 林军

武汉大学中南医院消化内科 武汉大学医学院消化系疾病研究中心

湖北省肠病医学临床研究中心 湖北省肠病重点实验室

(武汉市 430071)

【摘要】 克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种原因未明、可累及全消化道的慢性易复发的非特异性炎症性疾病, 是炎性肠病的一种。该病迄今尚无彻底治愈方法, 而发病率却呈逐年上升的趋势, 重度克罗恩治疗尤显棘手。全面的评估患者病情, 根据病情轻重、活动与否及患者个体情况, 制定合理的、个体化的综合治疗方案显得尤为重要。挑战传统“升阶治疗 (step-up)”的“降阶治疗 (top-down)”策略近年来日益得到关注, 然而判别哪些高危患者可能需要早期积极的降阶治疗是亟须解决的问题。促进肠道黏膜早期修复, 改变疾病的自然病程是重度 CD 治疗的最终目标。

【关键词】 重度克罗恩病; 病情评估; 综合治疗; 自然病程

【中图分类号】 R574.62; R453

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0040-05

炎性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 系特发性慢性炎症肠道疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。CD 是一种原因未明、可累及全消化道的慢性易复发的非特异性炎症疾病, 临床主要表现为腹痛、腹泻、发热、吸收不良、肠痿、肠梗阻等症状。CD 发病率在亚洲和南美洲 $<1/10$ 万 (但目前可能正处于上升期)^[1]。在我国发病率亦有上升的趋势, 推测我国 CD 的患病率为 $1.4/10$ 万人, 实际数字可能更高^[2-3]。该病迄今尚无彻底治愈方法, 近年来随着对其发病机制研究的不断深入, 治疗策略正发生变革。传统的药物治疗存在很大局限性, 生物制剂的问世给 CD 患者带来了新的治疗选择, 也引发了关于“升阶治疗 (step-up)”和“降阶治疗 (top-down)”治疗的争论。

1 全面病情评估

全面合理评估病情是制定 CD 治疗方案的前提。完整的 CD 诊断应包括临床类型、严重程度 (严重度、活动性)、病变范围、肠外表现和并发症。CD 约 40% 病例病变仅累及小肠, 30% 病变限于结肠, 30% 可同时见于小肠和结肠, 根据病变部位的不同主要分为小肠型、结肠型和回结肠型。肠腔损害可呈炎症型 (非狭窄、非穿透型)、狭窄型、穿透型。严重度、活动性反映病变严重程度, 二者常合并使用。严重度可参考临床表现, 无全身症状、腹部压痛、包块与梗阻者为轻度; 明显腹痛、腹泻、全身症状和并发症为重度; 介于其间者为中度。活动性除分为活动期与缓解期外, 还包括诱导或维持缓解治疗失败之慢性活动性 CD 或顽固性 CD。根据病变范围可将 CD 分为局限性和广泛性。局限性 CD 是指肠道病

[8] Yamaguchi T, Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation, a multicenter, prospective, randomized trial[J]. Stroke, 2000, 31: 817-821.

[9] Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention

of stroke inpatients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Internal Medicine, 2001, 40: 1183-1188.

[10] 心房颤动抗栓研究协作组. 华法林对非瓣膜病心房颤动抗栓的安全性性和有效性研究[J]. 中华内科杂志, 2006, 45: 800-803.

[11] Hirsh J, Fuster V, Ansell Jack, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 1633-1652.