

华法林相关颅内出血的研究进展

阿力木江·阿不来提^{1*}, 李卫²(1.武警新疆总队医院心内科, 乌鲁木齐 830091; 2.武警新疆总队医院神经内科, 乌鲁木齐 830091)

中图分类号 R973⁺2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)08-0744-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.26

摘要 目的:为促进华法林的临床合理应用、治疗和预防相关颅内出血提供参考。方法:查阅相关文献,对华法林的药理特点、相关颅内出血的流行病学及发病特点、治疗和预防措施等进行归纳、总结和评述。结果与结论:华法林起效缓慢,但药效持续时间较长;相关颅内出血以迟发性、进展性为特点,与药物剂量相关;华法林相关颅内出血治疗药物以凝血因子复合物的作用最为肯定;应根据患者临床特点评价其出血风险,实施个体化用药。今后应加强对华法林相关出血的研究,制订适合我国人群的疗效及安全性的评价标准。

关键词 华法林;颅内出血;研究进展

华法林是目前处方量最大的抗凝药物,随着其广泛应用于临床,相关出血报道也逐渐增加。在美国,华法林为主的抗凝药物相关出血发生率1988年为0.8/10万人,到1993年增至1.9/10万人,1999年则上升到4.4/10万人。年龄 ≥ 80 岁的老年人群中,出血发生率由1988年的2.5/10万人上升到1999年的45.9/10万人^[1]。华法林相关出血,根据程度分为一般性出血和严重出血:一般性出血包括皮肤淤点、淤斑、牙龈出血、鼻出血、眼结膜出血、血尿、黑便等;严重出血指颅内出血、腹膜后出血、肠壁内出血等,其中颅内出血最凶险,致残率和致死率最高。Fang MC等^[2]荟萃分析发现,在15 300例服用华法林患者中发生了72例颅内出血和98例其他重要脏器出血。出院时,颅内出血患者中76%出现严重的致残或死亡,而其他重要脏器出血患者中只有3%发生严重不良后果。Rosand J等^[3]统计,华法林相关颅内出血总死亡率高达67%。可见,华法林相关颅内出血已成为临床医师和患者必须严肃面对的问题。本文就华法林的药理特点、华法林相关颅内出血的流行病学及发病特点、治疗和预防措施等作一综述,以为临床合理用药提供参考。

1 华法林的药理特点

华法林是双香豆素衍生物,学名为茚丙酮香豆素。华法林口服后吸收快而完全,99%以上与血浆蛋白结合,表观分布容积小,主要在肝脏中代谢,最后以代谢物形式由肾脏排出,半衰期为40 h,作用维持2~5 d。华法林在肝脏微粒体内抑制维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X的合成,从而发挥抗凝作用。由于对已合成的凝血因子并无拮抗作用,必须等待这些因子在体内耗竭后,才能发挥抗凝效应,所以起效缓慢,服药后12~24 h起效。但停药后药效持续时间较长,最大抗凝效应时间可达72~96 h。

华法林虽然在预防人工机械瓣膜、心房纤颤和深静脉血栓相关事件方面有肯定的作用,但因治疗窗窄、剂量个体差异大等不足,需要谨慎使用。华法林作用受两方面因素影响:一是非遗传因素,包括年龄、性别、体质量、疾病状态、合并用药甚至饮食种类等;二是遗传因素,包括与华法林药动学和药效学相关的基因多态性^[4]。临床上以国际标准化比值(INR)作为

抗凝疗效及安全性的监测指标。目前,房颤、下肢静脉血栓和肺栓塞以及机械瓣膜患者推荐抗凝强度为INR 2~3(机械二尖瓣为2.5~3.5)。INR > 3 时不良事件特别是颅内出血发生率明显升高,提示医师和患者在选用华法林时必需充分权衡获益和出血风险,用药过程中密切监测INR。

2 华法林相关颅内出血特点

(1)迟发性出血多见。Menditto VG等^[5]提出,服用华法林的患者头部外伤后初次CT阴性时应加强监护并在24 h后复查,可以发现相当部分的延迟出血,INR > 3 的患者迟发性脑出血发生率更高。(2)抗凝强度与出血量和预后相关。据统计,INR每增加1,颅内出血风险增加1倍^[6],INR > 3 的患者不仅出血概率明显增加,而且病情复杂、预后差^[7-8]。Flaherty ML等^[7]对258例颅内出血的患者(其中包括51例服用华法林患者)回顾性分析发现,INR > 3 的患者血肿明显大于INR 1.2~2.0和2.1~3.0者,而血肿越大,预后越差。(3)血肿进行性扩展。服用华法林患者颅内出血后因出血可以持续12~24 h^[9],故容易发生出血进展和血肿扩大。Huttner HB等^[10]发现,27%的患者可出现血肿扩大,故动态CT扫描追踪及对及时判断病情变化和调整治疗非常重要。(4)不规则血肿多见。血肿形态被认为是脑出血进展的潜在预测因子^[11]。血肿形态可以分为规则、不规则和分散3种,华法林相关出血多呈现为不规则血肿^[12]。不规则血肿不仅影响出血量的计算,而且容易扩展,死亡率高^[13]。

3 华法林相关颅内出血的药物治疗

由于致死率和致残率很高,华法林相关颅内出血的治疗应争分夺秒,除了维持生命体征平稳、降低血压和颅内压、抗惊厥治疗等常规措施外,还应快速纠正凝血功能异常,减少出血。其主要止血药物包括维生素K、新鲜血浆、凝血因子VII、凝血因子IX、凝血因子复合物等。

3.1 维生素K

输注维生素K是传统治疗方法,可应用于所有华法林相关颅内出血。维生素K首选静脉滴注(5~10 mg),但因起效慢(约6 h)、作用不确切等缺点,推荐用于INR轻度升高的患者或与凝血因子、新鲜血浆等联合使用。

3.2 新鲜血浆

新鲜血浆含有多种凝血因子,含有拮抗华法林作用必需的II、VII、IX和X因子。新鲜血浆具有价格低廉、相对易获得

* 副主任医师,博士。研究方向:心血管病治疗。电话:0991-4521760-27412。E-mail:almjtj@gmail.com

和含凝血因子种类比较齐全等优点,提倡早期使用。Goldstein JN等^[14]提出,血浆输注每延迟30 min,24 h内纠正INR可能性减少20%。但由于血浆内凝血因子含量不稳定(特别是IX因子较少),纠正INR所需量比较大(20~40 ml/kg),有引发心力衰竭的风险^[15],故输注前需进行交叉配血,输注中可能出现输液反应及存在输入性感染等风险也需要考虑。

3.3 凝血因子VII

凝血因子VII可以迅速缩短INR,与新鲜血浆联合使用作用更明显^[16-17]。Brody DL等^[17]发现,在新鲜血浆基础上使用凝血因子VII可以将纠正INR的平均时间由32.2 h缩短至8.8 h。联合使用VII因子后血浆需求量减少,有助于避免输注液体过多导致的心功能不全。但其半衰期短,需要反复输注,可能增加自发性深静脉血栓风险^[18],加之价格昂贵,限制了其临床应用。

3.4 凝血因子IX

一项比较维生素K+新鲜血浆和在此基础上联合使用凝血因子IX的研究^[19]表明,联合凝血因子IX后更快达到目标INR[(8.52±5.6)h vs.(4.25±2.12)h],相同时间内达标患者数量更多,INR控制速率更快,而两组血栓事件发生率没有区别。

3.5 凝血因子复合物

凝血因子复合物不仅可以快速纠正INR,同时可完全逆转华法林引发的凝血功能异常^[20],具有血栓栓塞风险较低^[21]、逆转INR较快、有效减缓血肿扩展速度等优点^[10]。目前,市场上有不同配伍凝血因子复合物可供选择,其中各因子的浓度有所不同,一些产品中还包含了蛋白C抑制物等其他促凝成分。虽然其最佳剂量尚无定论,但可根据INR、体质量(15~50 u/kg)和每种配伍中凝血因子的含量进行调整^[15]。为降低血栓栓塞风险,在用药后每30分钟测量一次INR,直到INR下降至1.2~1.5之间较妥^[22]。

以上诸多方法各有优缺点,虽然尚无循证医学证据提示任何一种药物可以提高患者生存率^[23],但发生颅内出血时,建议静脉联合应用维生素K、新鲜血浆和凝血因子复合物,尽快纠正INR。

4 重新使用华法林时机的选择

颅内出血控制后,血栓栓塞风险高的患者需要尽早重新使用华法林。但研究^[21,24]表明,房颤患者发生脑叶出血后,其再出血风险往往超过栓塞风险,建议停用华法林,用抗血小板聚集药物替代。大脑半球深部出血患者,如果存在高血栓栓塞风险,也可以重新使用华法林^[24]。机械瓣膜患者停用华法林后瓣膜相关血栓发生率为每年1.8%,缺血性脑卒中发生率为每年4%,推算瓣膜相关血栓栓塞事件发生概率为每2周0.2%~0.4%。因此,抗凝治疗中断7~10 d内栓塞事件发生率比较小^[25]。欧洲中风指南建议有抗凝强适应证的患者应权衡利弊,在10~14 d后可重新应用华法林^[26]。美国心脏病协会提出终止抗凝7~10 d后可以重新使用^[27]。

5 预防

颅内出血一旦发生后果非常严重,致残和致死率均很高,所以预防显得尤为重要。预防措施主要包含以下三方面:

5.1 首先应个体化用药

用药前需充分评价出血风险。目前,常用的出血评估方法有RIETE出血风险评分法和HAS-BLED出血风险评分法。RIETE出血风险评分法包含了近期(15 d内)大出血(2.0分),肌酐 ≥ 1.2 mg/dl(1.5分),贫血(血红蛋白,男性 ≤ 13 g/dl,女性 ≤ 12 g/dl)(1.5分),癌症、有症状肺血栓栓塞和 ≥ 75 岁(每项各1.0分)。总计分值与出血率(治疗3个月内)分别是:0分为

0.3%,1~4分为2.6%, >4 分为7.3%^[28]。HAS-BLED出血风险评分法包括高血压(收缩压 >160 mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa)得1分,异常肝功能(肝酶3倍、胆红素2倍以上)得1分,异常肾功能(肌酐 ≥ 200 μ mol/L)得1分,有卒中史得1分,有出血史(既往出血、出血体质、贫血等)得1分,INR不稳定(过高或不稳)得1分,65岁以上得1分,使用药物(联用抗血小板药物或非甾体类抗炎药)或酗酒各得1分,总计分 ≥ 3 分为出血高危患者^[29]。

5.2 基因多态性监测

由于华法林基因多态性导致了临床疗效的差异,所以预先测定患者的基因型可以预测药物使用量及高出血风险。2007年,美国食品与药品管理局(FDA)推荐医师在应用华法林前检测VKORC1和CYP2C9基因型,以便更好地选择和调整华法林的剂量。在我国,此项工作尚处于临床研究阶段。

用药前充分评价,用药过程中根据INR调整华法林剂量。目前还有PARMA-5和DAWN-AC等计算机程序可以协助调整华法林剂量。

5.3 患者及家属教育

用药前与患者和家属沟通,签署知情同意书。用药过程中对药物剂量调整、随访问隔、服药期间注意事项包括食物和药物的影响等内容进行反复和详尽的教育。

6 展望

近年来上市的华法林替代药物,如达比加群和利伐沙班,已开始应用于非瓣膜性房颤和下肢静脉血栓的预防。这些药物效果与华法林相当,但不需要进行烦琐的凝血功能监测,极大方便了患者。但是,华法林作为使用50余年的“老药”,无论在作用机制还是严重不良事件诊治等方面都积累了丰富的经验,而这些新药价格昂贵且尚无特定的拮抗药物,且在肾功能不全患者中应用也受到限制^[30-31]。所以,在一段时间内很可能要继续面对华法林以及相关出血,有关华法林的研究仍需要继续。目前,国内指南沿用欧美标准,提倡INR 2~3左右的抗凝强度,但由于东方人种特别是中国人身体特点与西方人种的差别,这个标准是否适合中国人群存在争议^[32],制定适合我国人群的INR标准势在必行。此外,在确定凝血因子复合物配伍和剂量、治疗时间窗等方面也需要进一步探索。

参考文献

- [1] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant associated intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2007, 68(2): 116.
- [2] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages[J]. *Am J Med*, 2007, 120(8): 700.
- [3] Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(8): 880.
- [4] Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen[J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2 329.
- [5] Menditto VG, Lucci M, Polonara S, et al. Management of minor head injury in patients receiving oral anticoagulant therapy: a prospective study of a 24-hour observation protocol[J]. *Ann Emerg Med*, 2012, 59(6): 451.

- [6] Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl):257S.
- [7] Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, *et al.* Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas[J]. *Neurology*, 2008, 71(14):1 084.
- [8] Cucchiara B, Messe S, Sansing L, *et al.* Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2008, 39(11):2 993.
- [9] Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, *et al.* Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(1):82.
- [10] Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, *et al.* Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates[J]. *Stroke*, 2006, 37(6):1 465.
- [11] Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions[J]. *Stroke*, 2006, 37(1):256.
- [12] Hart RG. What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy?[J]. *Neurology*, 2000, 55(7):907.
- [13] Barras CD, Tress BM, Christensen S, *et al.* Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth [J]. *Stroke*, 2009, 40(4):1 325.
- [14] Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, *et al.* Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2006, 37(1):151.
- [15] Appelboam R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage[J]. *Blood Rev*, 2009, 23(1):1.
- [16] Nishijima DK, Dager WE, Schrot RJ, *et al.* The efficacy of factor VIIa in emergency department patients with warfarin use and traumatic intracranial hemorrhage[J]. *Acad Emerg Med*, 2010, 17(3):244.
- [17] Brody DL, Aiyagari V, Shackelford AM, *et al.* Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2005, 2(3):263.
- [18] Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, *et al.* Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding[J]. *J Clin Anesth*, 2008, 20(4):276.
- [19] Siddiq F, Jalil A, McDaniel C, *et al.* Effectiveness of Factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2008, 8(1):36.
- [20] Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation[J]. *Thromb Res*, 2007, 119(5):643.
- [21] Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C. *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2010, 41(9):2 108.
- [22] Goldstein JN, Rosand J, Schwamm LH. Warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2008, 9(2):277.
- [23] Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, *et al.* Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review[J]. *Int J Emerg Med*, 2011, 4(1):40.
- [24] Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, *et al.* Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis[J]. *Stroke*, 2003, 34(7):1 710.
- [25] Phan TG, Koh M, Wijidicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(12):1 710.
- [26] Steiner T, Kaste M, Forsting M, *et al.* Recommendations for the management of intracranial haemorrhage-part I : spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(4):294.
- [27] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group[J]. *Stroke*, 2007, 38(6):2 001.
- [28] Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, *et al.* Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(1):26.
- [29] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5):1 093.
- [30] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, *et al.* Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(4):259.
- [31] Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(31):3 436.
- [32] You JH, Chan FW, Wong RS, *et al.* Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation?[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59(5):582.

(收稿日期:2012-05-10 修回日期:2012-11-28)