

华法林联用多种药物致鼻出血1例的治疗实践

沈 健^{1*}, 晏婷婷^{2#} (1. 南京中医药大学附属医院药学部, 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 南京 210023)

中图分类号 R973⁺.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0708-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.48

摘要 目的:为临床更安全地使用华法林提供参考。方法:通过介绍1例华法林联用多种药物致鼻出血的病例,深入分析能引起凝血功能障碍的药物、常规剂量华法林引起出血的原因、华法林的用药监测及出血后的处理。结果与结论:该病例是华法林联用氟康唑和奥美拉唑引起的鼻出血,而使用华法林时应监测国际标准化比值(INR),发现INR升高应及时减量或停药,有出血时则应采取更积极措施,包括应用维生素K,等。

关键词 华法林;联合用药;鼻出血;用药分析;处理

Therapy Practice for a Case of Nasal Hemorrhage Induced by Warfarin Combined with Multiple Drugs

SHEN Jian¹, YAN Ting-ting² (1. Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China; 2. Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for safe use of warfarin in clinical practice. METHODS: By introducing a case of nasal hemorrhage induced by warfarin combined with multiple drugs, in-depth analysis was performed on drugs which induced dysfunction of blood coagulation, hemorrhage due to the regular dose of warfarin, monitoring of warfarin use and treatment of hemorrhage. RESULTS&CONCLUSIONS: The case of nasal hemorrhage is induced by warfarin combined with fluconazole and omeprazole. INR should be monitored when warfarin is used. The dose of warfarin should be timely reduced or discontinued if INR is elevated, and more positive measures should be taken if hemorrhage happen, including the application of vitamin K, etc.

KEYWORDS Warfarin; Drug combination; Nasal hemorrhage; Analysis of drug use; Treatment

华法林是目前临床上最常用的但也是最不安全的口服抗凝药,因为许多因素都能影响华法林的抗凝作用,尤其是药物。已证实华法林与多种药物存在相互作用,如最常用的阿司匹林、大环内酯类抗菌药物等都可增强华法林的抗凝作用,而卡马西平、口服避孕药等可减弱华法林的抗凝作用^[1-2]。随着人口老龄化,静脉血栓栓塞性疾病、房颤等需要口服华法林预防或治疗血栓栓塞性疾病的患者日益增多,而这些老年患者

往往合并多种基础疾病,在服用华法林的同时需要服用多种药物。因此,华法林与其他药物相互作用导致抗凝不足致血栓形成或抗凝过量致出血倾向成为临床较为关注的问题^[3]。本文通过介绍1例华法林联用多种药物致鼻出血的病例,深入探讨在合并使用多种药物时华法林的用药及出血后的处理问题,为临床更安全地使用华法林提供参考。

1 病例资料

1例患者咨询既往有脑梗死出血史,是否增加阿司匹林,临床药师将这一问题及时转达给临床医师。

华法林在体内的代谢主要是通过肝脏细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系,因此能够抑制CYP活性的药物均可使华法林的代谢减慢,半衰期延长,抗凝作用增强;反之,能诱导CYP活性的药物,可减弱华法林的抗凝作用。临床药师可以通过随访,了解患者新增用药,帮助患者认知药物相互作用,防治抗凝并发症和提高患者依从性。

3.2.6 华法林INR波动 201例患者经手术出院后1个月左右,存在生理、精神、生活、食欲等方面的改变,因此INR出现波动,有些患者精神负担较大,临床药师通过随访加强与患者沟通,了解患者存在的主要问题,解开患者心结,通过电话随访其治疗依从性,使之继续较好地遵守医嘱。

综上所述,临床药师作为医患的桥梁,从个体化角度出发开展用药监护及宣教工作,并进行随访实践及接受患者不定期咨询,可提高患者对抗凝治疗的依从性,亦有助于临床药师今后更好地开展随访工作。

参考文献

- [1] 卢珊,张清媛.心脏瓣膜置换术后服用华法林抗凝指导及健康教育[J].临床医学工程,2012,19(2):263.
- [2] 李宏艳.心脏瓣膜置换患者服用华法林的健康教育[J].中国社区医师,2012,14(3):375.
- [3] 梁笑霞,张惠萍,黄惠玲.脑梗死患者心瓣膜置换术的术后护理[J].现代医院,2011,11(6):81.
- [4] 朱亚.心脏机械瓣膜置换术后抗凝监测现状及护理[J].中华护理杂志,2004,39(9):693.
- [5] 孙晓丽,刘雁峰,孙天琳,等.女性月经周期相关表现及影响因素的研究概况[J].中国医药导报,2013,10(18):33.

(收稿日期:2014-03-26 修回日期:2014-07-09)

(编辑:刘 艺)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:025-86617141-50614。E-mail:sj66818066@163.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:临床药学与文献学。电话:025-85811754。E-mail:ytt81770212@163.com

患者,男性,75岁,因“反复咳嗽、咳痰30余年,气喘8年,加重4 d”于2013年3月20日入院治疗。入院时主要症状:咳嗽,咳白痰,痰黏不易咳出,呈拉丝状,气喘明显。

主要体征:体温36.5℃,脉搏132次/min,呼吸20次/min,血压140/90 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),神志清楚,精神萎靡,口唇轻度发绀,桶状胸,双侧胸部语颤减弱,叩诊呈过清音,两肺呼吸音低,呼气相闻及干鸣音,右下肢可凹性水肿,周径较左下肢粗1 cm。

辅助检查:血常规示白细胞计数 $10.0 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分比88.7%,淋巴细胞百分比5.3%,血小板计数 $148 \times 10^9 L^{-1}$,肝肾功能正常,血沉20 mm/h,C反应蛋白78 mg/L,凝血功能

未查,D-二聚体4.95 $\mu g/ml$ (正常值 $<0.5 \mu g/ml$),血气分析(吸氧1.5 L/min)示pH 7.42,动脉血氧分压(PaO₂)61 mm Hg,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)30 mm Hg,心电图示窦性心动过速,完全性右束支传导阻滞,肺型P波。

入院诊断:慢性阻塞性肺疾病急性加重、慢性肺源性心脏病、I型呼吸衰竭、右下肢静脉血栓形成。

2 主要治疗方法

入院后给予吸氧,头孢哌酮/舒巴坦+左氧氟沙星抗感染,糖皮质激素抗炎,氨茶碱、特布他林舒张支气管,氨溴索、桃金娘油祛痰,辅利尿、抑酸、营养支持等治疗。患者住院期间使用药物见表1。

表1 患者住院期间使用药物情况

Tab 1 Drugs use of patient during hospitalization

药品种类	具体药品	3月20-23日	3月24-26日	3月27-31日	4月1日	4月2日	4月3日	4月4日	4月5日	4月6日	4月7日	4月8日	4月9日	4月10日	4月11日	4月12-16日	4月17-19日	4月20日-5月5日
抗菌药物	头孢哌酮/舒巴坦	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	左氧氟沙星	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↓	↓	-	-
	哌拉西林/他唑巴坦	-	-	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-
	头孢吡肟	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓
	氟康唑	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	↓
抗炎平喘祛痰药	甲泼尼龙	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	泼尼松	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	↓
	氢化可的松琥珀酸钠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓
	氨茶碱	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	布地奈德+特布他林雾吸	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	沙美特罗普卡松	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	氨溴索	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
抗凝药	桃金娘油	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-
	达肝素钠	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	华法林2.5 mg	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
其他	华法林1.25 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	地尔硫草	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	氢氯噻嗪	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	螺内酯	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	复方阿米洛利	-	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-
	奥美拉唑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	铝碳酸镁	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	莫沙必利	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-
	迈之灵	-	-	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-
	脂肪乳氨基酸	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
碳酸氢钠漱口	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

注:“↓”表示正在使用;“-”表示未使用

Note: “↓” indicates that the drug is in use, “-” indicates that the drug is not in use

因患者慢性阻塞性肺疾病病史多年且长期卧床,在院外和入院后给予广谱抗菌药物及静脉用加局部吸入糖皮质激素,痰黏呈拉丝状,3月21日痰涂片见少量真菌孢子,3月24日痰培养示白色假丝酵母菌,药敏试验示对氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑、两性霉素B均敏感,因此于3月24日开始加静脉用氟康唑。3月25日查凝血功能示凝血酶原时间(PT)11.8 s[正常值(13.5±3)s],国际标准化比值(INR)0.9,活化部分凝血活酶时间(APTT)24.4 s[正常值(35.5±10)s],纤维蛋白原(FIB)2.0 g/L(正常值2~4 g/L),凝血酶时间(TT)19.0 s[正常值(18±3)s],D-二聚体2.4 $\mu g/ml$ 。患者长期卧床,长期低氧血症

致血液处于高凝状态,现单侧右下肢水肿,D-二聚体较高,考虑患者右下肢深静脉血栓形成可能,为预防血栓移行形成肺栓塞,因此于3月27日开始皮下注射达肝素钠至4月3日停用,并于4月1日开始加服华法林2.5 mg。4月2日查凝血功能示PT 32.2 s,INR 3.26,APTT 46.4 s,FIB 8.0 g/L,TT 17.1 s,D-二聚体0.9 $\mu g/ml$ 。4月6日查凝血功能示PT 72.6 s,INR 9.02,APTT 87.9 s,FIB 8.92 g/L,TT 16.1 s,D-二聚体1.1 $\mu g/ml$,故4月6日将华法林减半改为口服1.25 mg。4月8日下午患者出现鼻腔出血,量较少,给予维生素K₁ 5 mg加入0.9%氯化钠溶液50 ml中静脉滴注后血止,并予急查凝血功能示PT 94.8 s,

INR 12.6, APTT 73.8 s, FIB 7.06 g/L, TT 19.0 s。23:00时开始再次出现鼻腔出血,量约20 ml,请五官科会诊查双侧鼻腔及鼻咽部未见活动性出血,再予维生素K₁ 10 mg加入0.9%氯化钠溶液100 ml中静脉滴注,血凝酶1 KU静脉推注,呋麻滴鼻液+复方薄荷脑滴鼻液滴鼻,后逐渐止血,次日开始停用华法林及氟康唑,后未再出血。4月9日查凝血功能示PT 24.5 s, INR 2.32, APTT 52.0 s, FIB 7.45 g/L, TT 16.3 s。4月10日查凝血功能示PT 20.4 s, INR 1.84, APTT 45.3 s, FIB 6.79 g/L, TT 16.4 s。4月13日查凝血功能示PT 29.1 s, INR 2.80, APTT 46.0 s, FIB 3.85 g/L, TT 18.1 s。患者未再出现出血并于5月5日治疗好转后出院。

3 讨论

3.1 能引起凝血功能障碍的药物

分析在患者出现鼻出血之前使用的所有药物,可能影响凝血功能障碍引起鼻出血的药物有:广谱抗菌药物头孢哌酮/舒巴坦+左氧氟沙星、达肝素钠和华法林。广谱抗菌药物可抑制肠道菌群产生维生素K,其中头孢哌酮/舒巴坦主要经胆道排泄,正常菌群更易受到抑制,且头孢哌酮具有硫甲基四氮唑侧链,在体内干扰维生素K的循环,阻碍凝血酶原的合成,并有抑制血小板凝聚的功能,因此易造成出血^[4]。达肝素钠为低分子肝素,主要通过抗凝血酶而增强其对凝血因子Xa和凝血酶的抑制。华法林为双香豆素类抗凝药,通过竞争性对抗维生素K抑制肝细胞中凝血因子的合成。从出血发生的时间和用药期间监测的各项凝血指标分析,该患者鼻出血是由于应用华法林引起的。

3.2 常规剂量华法林引起出血的原因

老年患者使用华法林的常规初始剂量一般为2.5~3 mg。本例患者未超过此剂量,但使用后却引起了INR过高导致出血,究其原因是由于华法林的治疗窗窄,个体差异大,尤其是许多药物会增强其抗凝作用,导致抗凝过量出血。药物增强华法林抗凝作用的主要机制有:(1)华法林在体内主要是通过肝细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系代谢,因此能够抑制CYP活性的药物可使华法林的代谢减慢,半衰期延长,抗凝作用增强;(2)华法林与血浆蛋白的结合率高达98%~99%,因此与血浆蛋白结合率高的药物可竞争性地抑制华法林与血浆蛋白结合,从而使游离华法林增加,抗凝作用增强;(3)其他,如影响维生素K吸收、干扰血小板功能等^[1-2,5]。结合出血发生时间分析本例患者使用的所有药物,能增强华法林抗凝作用引起出血的药物有:哌拉西林/他唑巴坦、氟康唑、泼尼松、奥美拉唑。通过查阅国内外文献,其中哌拉西林/他唑巴坦和糖皮质激素影响华法林凝血功能的相关报道较少且机制未明,而氟康唑和奥美拉唑的影响最大,均会抑制CYP酶,减少华法林的代谢致血药浓度增加,引起INR过高导致出血。因此,在合并使用这些药物时要降低华法林的用量并严密监测INR。

3.3 华法林的用药监测及INR异常的处理

华法林的有效性和安全性同其抗凝效应密切相关,而剂

量-效应关系在不同个体有很大差异。因此,必须密切监测用药剂量,防止过量或剂量不足。用于监测华法林的指标为PT,现多采用INR,中国人目标INR一般维持在2.0~3.0^[6-7]。华法林的起始治疗应每天或隔天监测INR,直至INR连续2次在目标范围内。当INR升高明显(4.0~10.0)时,可暂停华法林1天或数天,重新开始用药时减少用量并密切监测。如果患者有高危出血倾向或者发生出血,则需要采取更积极的措施迅速降低INR,包括应用维生素K₁、输注新鲜冰冻血浆等。应用维生素K₁要避免剂量过高,应使其能迅速降低INR到安全范围而不应低于治疗水平,既不会使重新应用华法林时产生抵抗,也不会导致患者发生过敏反应。当INR范围在5.0~9.0时,维生素K₁剂量1.0~2.5 mg有效;当INR在9.0以上时,则需用更大剂量的维生素K₁(5 mg);当迫切需要逆转抗凝作用时,也可以静脉内缓慢注射维生素K₁^[1,8]。以本病例为例,在使用华法林第2天INR为3.26,已超出正常范围,但随后几天未连续监测INR,4月6日时测INR为9.02,虽然将华法林减半,但到4月8日出血时急查INR达到了12.6,如果能连续监测INR以及及时发现可能的出血倾向,且在4月6日INR过高时即停用华法林并预防性地小剂量应用维生素K₁,则可避免出血的发生。幸运的是本例患者只是鼻出血,且在出现出血时及时应用了维生素K₁使INR迅速降至正常,但如果出现脑出血、腹腔出血等问题那将是致命的。

参考文献

- [1] 张海英,张斌,李玉珍.华法林的相互作用及其安全应用[J].药物不良反应杂志,2007,9(2):112.
- [2] Dunn SP, Macaulay TE. Drug-drug interactions associated with antiplatelet therapy[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2011, 9(4):231.
- [3] Diug BO, Lowthian JA, Dooley M. Replacing warfarin for better or worse: identifying patient factors and future directions[J]. *Med J Aust*, 2013, 199(3):156.
- [4] 惠红岩,陈明,张强.头孢哌酮/舒巴坦在急性冠脉综合征患者中使用的合理性分析[J].中国药房,2011,22(46):4382.
- [5] Liedtke MD, Rathbun RC. Drug interactions with antiretrovirals and warfarin[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(2):215.
- [6] 吴丹,葛卫红,于锋.深静脉血栓的药物疗法研究进展[J].中国药房,2011,22(6):560.
- [7] 马长生.心房颤动抗栓治疗的药物选择及监测[J].中国实用内科杂志,2008,28(6):427.
- [8] Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K[J]. *Expert Rev Hematol*, 2011, 4(6):657.

(收稿日期:2014-02-07 修回日期:2014-02-26)

(编辑:余庆华)