

胺碘酮、华法林合用致重度出血病例 1 例及影响华法林相关药物总结分析

丁 翰

沧州市第四医院—急诊重症监护室

【摘要】华法林：抗凝药物地位尚不能完全由新型抗凝药所代替，目前仍有临床应用必要性，应用过程中应严密监测凝血功能，同时注意多种药物共同服用时，药物间相互作用，以及对华法林药代动力学的不良影响。

【关键词】华法林、胺碘酮、凝血异常、严重出血

Abstract: Warfarin: the role of anticoagulants can not be completely replaced by new anticoagulants. It is still necessary to use them in clinical practice, drug Interactions and adverse effects on warfarin pharmacokinetics.

Keywords: Warfarin, amiodarone, abnormal clotting, severe bleeding

1. 病例报道

1.1 一般情况：患者申 XX，女，68 岁，主诉：呕血精神不振 3 天。伴血尿，急来我院就诊，测血糖 30.8mmol/L，血酮体 3.1mmol/L。

1.2 既往史：6 年前于沧州 XX 医院诊断冠心病、房颤、心衰，于 3 年前于沧州中心医院行冠脉支架（4 枚）术，3 月前因乏力就诊沧州市 xx 医院，诊断肺栓塞，房颤，心衰，给予增加口服药物雷贝拉唑钠肠溶片 1 片口服 3 次/日、华法林钠片 3mg1/晚，胺碘酮 0.2g3/日。1 月前于沧州 XX 医院行房颤射频消融术，出院后继续口服上述药物治疗。近 1 月凝血功能未监测。

1.3 查体 T: 36.3℃ P: 90 次/分 R: 22 次/分 BP: 126/75mmHg 一般情况：发育正常，营养中等，贫血貌，神志清楚，精神差，自主体位，查体合作，表情淡漠。贫血貌，周身皮肤多处瘀斑，呼吸平稳，查体合作。头颅无畸形，眼结膜苍白，双瞳孔正大等圆，对光反射灵敏。鼻腔及口唇见血迹，口角稍左偏，颈软，无触压痛，无青紫、肿胀，胸廓无畸形，挤压试验阴性，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音。心率 90 次/分，律齐，心音有力，各心脏瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软，无压痛，无反跳痛及肌紧张，肝脾肋下未触及，肠鸣音正常，移动性浊 1.4 辅助检查：2022-09-22 腹部（膈顶至髂骨上缘）CT：胆汁淤积可能；双侧肾盂、输尿管扩张，密度增高，考虑腹腔积液，积血待除外。血常规：白细胞数目 6.97*10⁹/L，血红蛋白浓度 107g/L，血小板数目 277*10⁹/L，中性粒细胞百分比 86.5%，凝血四项：凝血酶原时间 185.8 秒，凝血酶原时间国际标准化比值 17.56，活化部分凝血活酶时间 123.3 秒，纤维蛋白原 720g/L，肾功能：尿素 13.2mmol/L，肌酐（肌酐酶法）86.5 μmol/L，初步诊断：1.凝血功能异常（抗凝药物中毒）1).上消化道出血 2).腹腔积血 3).膀胱出血 2.肠系膜炎 3.胆囊炎 4.2 型糖尿病性酮症 5.冠状动脉粥样硬化性心脏病，冠脉支架术后状态 2).心房颤动 3).心脏射频消融术后 4).心力衰竭 .5 心功能 III 级（NYHA 分级）

1.5 治疗：根据《华法林抗凝治疗的中国专家共识（2012）》，不论 INR 多大，发生严重出血都应立即停用华法林，肌肉注射维生素，输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原浓缩物或重组凝血因子 VIIa，随时监测 INR.病情稳定后需重新评估应用华法林治疗的必要性。入院后给予禁食水，胃肠减压、抑酸保护胃黏膜等基础治疗，生长抑素 250ug/h 持续泵入调节胃肠血流，

维生素 K 调节凝血功能，胰岛素调血糖，补液消酮等对症治疗。给予输注 A 型 RH 阳性普通冰冻血浆 400ml、悬浮红细胞 2U 调节凝血、纠正贫血治疗，同时给予肠外、肠内营养支持治。患者 INR 值逐渐回复正常详见表 1，消化道出血停止，病愈出院。

表 1 INR 值变化情况

停止胺碘酮天数	1	2	3	4
APTT (s)	123.3	53.2	45.6	28.5
INR	17.56	3.15	2.67	1.44

2. 结论

通过本例患者住院期间的整个治疗过程的分析，我们可以了解到在口服华法林作为抗凝药物治疗时，应充分考虑其他药物对华法林抗凝血作用的影响，当华法林必须联合使用对其有明显影响的药物时，应结合监测的 INR 值适当调整口服华法林剂量。

华法林的药代动力学受多种因素的影响，如药物、食物等，影响其抗凝作用的同时易产生主要症状为出血的不良反应。患者入院第 6 天 INR 升高至 4.29，第 7 天出现肉眼血尿症状。查阅文献，患者所用药物除胺碘酮外，其他药物增强华法林抗凝效果的报道，故排除上述药物对华法林的影响。本例患者 INR 升高并出现肉眼血尿现象的原因之一可能是华法林与胺碘酮联合使用所致。分析原因如下：

胺碘酮是一种心脏离子多通道阻滞剂，是属于第 I 类药物，具有 I、II、IV 类抗心律失常药物的电生理作用。是 α 及 β 受体的非竞争性抑制剂，并能扩张冠状动脉，加强心脏供血量，降低心肌耗氧量，扩张外周动脉，降低外周阻力。主要的电生理效应是降低窦房结自律性。引起心动过缓。减慢窦房结、心房以及房室交界的传导性，减慢心房肌和心室肌的动作电位持续时间和有效不应期，并减慢房室旁路的传导并延长其不应期“。胺碘酮的生物利用度 50%，食物可影响胺碘酮吸收，使达峰时间延迟。肝脏中的 CYP2C9 是华法林在体内代谢的主要肝药酶，而胺碘酮及其代谢产物去乙基胺碘酮可抑制 CYP2C9 的活性，从而影响华法林在体内的代谢过程，导致华法林的抗凝作用随血液中药物浓度增加而增强。在两者联用 3~4 周内，凝血酶原时间即可翻倍，INR 值可>5。因此，综合分析下我们考虑本例病人是胺碘酮增强华法林的抗凝强度，导致 INR 值与凝血酶原时间持续升高，导致出血事件的发生。

通常胺碘酮和华法林在治疗心房颤动时被联合使用。两者合用会延长凝血酶原时间,增加出血风险,但这两种药物合用不属禁忌,两者合用时抗凝作用强度随着剂量成正比,应将华法林剂量降低 1/2~1/3。并且两者合用 1 周内就可发生华法林代谢降低,且因胺碘酮半衰期长,停用胺碘酮 1~3 周后,仍可存有两者相互作用,故需长期密切监测患者的凝血功能。

3. 讨论

华法林是一种双香豆素衍生物,仅在体内具有抗凝血作用,可抵抗维生素 K 及 2, 3-环氧化物(维生素 K 环氧化物)的相互转化,并在肝脏中抑制维生素 K 参与凝血因子 II、VII、IX 和 X 的合成,对血液中已存在的凝血因子 II、VII、IX、X 无抵抗作用,只能在体内既有的活性凝血因子消耗后,才能起到抗凝作用。华法林在体内的代谢主要是通过 2 种途径,S-华法林主要经过 CYP2C9 代谢,R-华法林主要经 CYP3A4 代谢,S-华法林的抗凝作用是 R-华法林的 5 倍,受 CYP450、CYP2C9 (S-华法林)及 CYP1A2、CYP3A4 (R-华法林)、维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚单位 1 (VKORC1) 的活性影响,其中影响最强的一般认为是 CYP2C9 和 VKORC1^[18]。但有报道,一些 CYP1A2 抑制剂与华法林相互作用,可干扰华法林的代谢,导致 INR 值明显增加。华法林的个体差异明显,易受到多种因素的影响,如遗传、药品、饮食、环境、身体状况、基础疾病等。不同年龄的患者、不同病理生理条件下使用华法林的患者可能会出现不同的情况,如华法林可干扰在骨中合成的 γ -羧基谷氨酸蛋白的羧基化,孕妇接受华法林抗凝治疗可能导致严重的骨骼发育不良;甲状腺机能亢进、发烧、高代谢疾病均会影响华法林的体内代谢^[1]。华法林的最佳抗凝强度 INR 值为 2.0~3.0,低于 2.0 时血栓形成风险显著增加,高于 3.0 时颅内出血风险开始增加。华法林代谢生成包括 2C9、2C19、2C8、1A2、3A4 等,生成无活性代谢物,经羟基化代谢酶还原为华法令醇。口服给药后,华法林通常可以通过胃肠道快速、完全地吸收,分布容积仅为 0.14 L/kg 血浆蛋白结合率 (BRPP) 高达 98%~99%。但在临床上发挥抗凝作用较慢,通常在口服给药后 8~12h 才能起效,且抗凝作用的峰值可在给药后 2~3d 达到,停药后 5d 还有持续作用。代谢物经肾脏排泄,相当于给药剂量的 92%,过量易致出血,所以华法林的剂量必须根据 INR 进行调整。

3.1 影响华法林抗凝的其他药物情况

本研究统计了我院华法林不良事件及检索相关文献中可能会影响华法林抗凝效果常用的联合使用药物,包括增强华法林抗凝作用的药物:氨基糖苷类抗生素庆大霉素等、头孢菌素类、别嘌醇、氟康唑、胺碘酮等^[1-15];降低华法林抗凝效果的药物,如巴比妥类、螺内酯、地西泮、维生素 K、苯妥英钠等;丹参多酚酸盐注射液、迈之灵、血塞通注射液等活血化瘀类中成药;丹参、当归、川芎等活血化瘀类中药饮片^[1-15]。

3.2 密切关注不良反应

我院服用华法林不良反应主要包括早期可有瘀斑、紫癜、牙龈出血、伤口出血经久不愈,血尿、消化道出血、皮肤瘀斑、血痰及咳血以及任何部位出现出血。其他罕见的不良反应还包括过敏、全身胆固醇微栓子、足底紫斑综合征、肝炎、肝损伤、血管炎、水肿等。

使用华法林治疗时应注意:一是选择合适的剂量;二是需密切监测患者 INR 值、有无出血现象;三是保持合适的凝血酶原时间 (PT) 国际标准化比率 (INR);四是重视药物间的相互作用和患者其他危险因素。

3.3 临床医生应采取的措施

华法林抗凝治疗的影响因素较多,患者对抗凝治疗的重视程度、认知度及依从性好坏直接关系到抗凝治疗的成败。因此,临床药师应采取以下措施确保用药安全:一是每日对住院医嘱中使用华法林的患者进行评估,开展医嘱审核、药学查房、抗凝监护、用药宣教等药学服务;二是为患者提供详细的用药指导和系统的健康教育;主要涉及以下几个方面:①不良反应教育:华法林的不良反应主要为出血,可表现为轻微的局部瘀斑至大出血,最常见的为鼻出血,此外还有牙龈出血、胃肠道出血、黑便、血尿等,主要是与华法林影响机体的凝血系统有关。②食物影响药物抗凝作用:由于华法林是通过干扰维生素 K 依赖的凝血因子而发挥抗凝作用的,而不同食物中维生素 K 含量不同,因而不同程度地减弱华法林的抗凝效果,因此应教育患者饮食意识并合理控制患者膳食结构。③其他制剂的影响:维生素 K 制剂可直接拮抗华法林抗凝作用,诱发栓塞风险^{[24][46]}。

总之,患者在服用华法林期间,应在临床医生或药师的指导、监护下谨慎使用其他相关制剂。密切监测者 INR 值,注意观察早期出血凝血征象,调整影响华法林效果药物,做到用药安全。做到个体化给药,减少患者由于过度抗凝或抗凝强度不够而导致出血或血栓形成。

参考文献:

- [1]郭柳青.1 例头孢哌酮舒巴坦联合华法林诱发消化道出血分析.中国药业.2021.2.5 -30.3
- [2]许蔡燕.临床药师用药指导下华法林的抗凝效果与安全性研究.安徽医学.2018.12.22-12
- [3]何勇.氨茶碱与华法林在大鼠体内药动学与药效学的相互影响.药物研究.2016.1-13.1
- [4]高妍、钱芳,华法林临床使用情况调查及用药分析.中国滥用药物防治杂志.2022-28.6
- [5]尚丽筠.1 例华法林与胺碘酮联用引起 INR 值异常的病例分析.药师实践.2020-41.11
- [6]杨阳、卫格.临床药师参与华法林用药指导的实践. Strait Pharmaceutical Journal Vol30No.8.2018
- [7]戴亨芬.二尖瓣术后服用华法林致凝血指标异常 1 例报告及分析.临床药物治疗杂志.2020.1-18.1
- [8]陈亭亭.从临床案例看临床药师在药物相互作用中的药学监护
- [9]杨娜.临床药师参与经颈静脉肝内门体静脉分流术后使用华法林致消化道出血药物治疗 1 例.临床药物治疗杂志.2020.4-18.4
- [10]田冬冬.临床药师参与 1 例行肠道手术的机械瓣置换患者华法林剂量调整的治疗实践.临床合理用药.2017.12-10.4
- [11]宋果.国外华法林抗凝管理模式现状及对我国抗凝管理的启示.临床心血管杂志 2018.34.222-225
- [12]刘惠霞.临床药师干预对促进华法林合理用药的效果分析.北方药学.2019-16-9
- [13]邓明影.临床药师参与 1 例下腔静脉血栓伴肺动脉血栓栓塞症患者华法林个体化抗凝治疗方案的病例分析.中国药房-药师与药学服务.2019-30-6
- [14]章小燕.临床药师在抗凝门诊开展治疗管理的实例分析.今日药学.2019.8-29-8
- [15]王玉.1 例患者使用华法林期间使用氟康唑发生血尿的病例分析.药学实践.2018-39-17