

# 1 例华法林过度抗凝治疗的原因分析

韩晓娟<sup>1,2</sup>, 刘易慧<sup>1</sup>, 张静<sup>1</sup>, 赵莉<sup>1</sup>

(1. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 郑州大学附属郑州中心医院药学部, 河南 郑州 450000)

**摘要:**目的 分析导致患者发生过度抗凝的可能原因,并指导临床用药。**方法** 回顾病例资料,从遗传因素、环境因素等角度出发,查阅相关文献报道,探讨各因素与过度抗凝之间的相关性。**结果** 患者 VKORC1 基因型为突变纯合型,华法林抗凝期间合并使用苯溴马隆、注射用头孢尼西钠、阿托伐他汀钙片,维生素 K 摄入量减少,合并肝功能异常、心力衰竭两种疾病状态,且存在华法林给药方案调整欠妥当的问题,以上因素均可能在一定程度上导致患者的过度抗凝治疗。**结论** 临床药师应从遗传因素、环境因素各个角度出发,筛查发生过度抗凝的高危人群,及时给医生提出建议,减少过度抗凝的发生,促进临床用药安全。

**关键词:**华法林;过度抗凝;遗传因素;环境因素

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.034

## Analysis of 1 case of warfarin overanticoagulant therapy

HAN Xiaojuan<sup>1,2</sup>, LIU Yihui<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, ZHAO Li<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Department of Pharmacy, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**Abstract: Objective** To analyze the possible causes of overanticoagulation, and to provide reference for screening methods of overanticoagulation at high risk. **Methods** From the aspects of genetic factors and environmental factors, the related literatures were reviewed and the correlation between each factor and overanticoagulation was analyzed. **Results** VKORC1 genotype of the patient was mutant homozygote. The use of benzbromarone, cefonicid sodium for injection and atorvastatin during warfarin anticoagulation resulted in decreased vitamin K intake, combined with liver dysfunction and heart failure, and there existed the inadequate adjustment of warfarin dose. All of the above factors were likely to participate in patients' overanticoagulation. **Conclusions** Clinical pharmacists should screen overanticoagulation high-risk groups from genetic factors and environmental factors, and give doctors a feasible recommendation in a timely manner, to reduce overanticoagulation and promote safe drug usage.

**Keywords:** warfarin; overanticoagulation; genetic factors; environmental factors

华法林是一种双香豆素衍生物,通过抑制维生素 K 及其 2,3-环氧化物的相互转化而发挥抗凝作用,虽然新型口服抗凝药物在抗凝治疗中的地位不断上升,但由于具有疗效确切、价格低廉、用药经验丰富等优点,华法林仍是需要长期抗凝治疗患者的最常用药物<sup>[1]</sup>。华法林抗凝效应通过国际标准化比值(INR)进行监测,在抗凝治疗过程中,部分患者会发生过度抗凝,甚至是华法林抗凝强度稳定数月的患者。发生过度抗凝患者,不仅出血风险增加、用药依从性降低,还容易发生华法林肾病等并发症<sup>[2]</sup>,不利于抗凝治疗的继续进行。本研究通过回顾 1 例使用华法林过程中出现过度抗凝患者的病例资料,旨在分析该患者发生过度抗凝的原因,并以此寻找发生过度抗凝的高危人

群,及早进行重点监护及干预,减少过度抗凝的发生。

### 1 临床资料

患者,女,79 岁,主因“间断胸闷、心悸 6 年,双下肢水肿 2 月”于 2016 年 6 月 8 日入院。2010 年 3 月无明显诱因曾出现阵发性胸闷、心悸,1~2 min 后可自行缓解,心电图示:阵发性心房颤动,予富马酸比索洛尔片 5 mg 每天 1 次控制心率治疗至今。2 个月前出现双足水肿,近 1 月水肿进行性加重,膝关节以下均呈中度凹陷性水肿,伴活动后胸闷、乏力,外院就诊予托拉塞米片 20 mg 每天 1 次利尿治疗后好转。既往史:高脂血症 2 年,肝功能异常 1 年,高尿酸血症 3 个月,予阿托伐他汀钙片 10 mg 每晚 1 次、苯溴马隆片 50 mg 每天 1 次治疗,血脂及尿酸水平控制尚可,肝功能异常未予治疗。入院诊断:(1)急性心力衰竭,心脏扩大,心功能Ⅲ级;(2)

通信作者:赵莉,女,副主任药师,硕士生导师,研究方向:抗凝治疗,

E-mail:634654484@qq.com

心律失常,永久性心房颤动;(3)高尿酸血症;(4)高脂血症;(5)肝功能不全。

## 2 治疗经过

(1)入院第1天:予托拉塞米片 20 mg 每天2次利尿,余治疗方案同入院前;(2)入院第2天:第1天晚出现发热( $T 37.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),辅助检查:中性粒细胞占 0.834,总胆红素  $31.95\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,直接胆红素  $17.63\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,考虑可能合并感染,加用 0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 注射用头孢尼西钠 1 g 每天1次静脉滴注;(3)入院第4天:从洗手间出来时不慎跌倒,伴心慌、胸闷,查体:心率 105 次/分钟,氧饱和度 83%,予吸氧及卧床休息后,症状缓解,心率降至 70~85 次/分钟,氧饱和度升至 97%~99%,急查凝血功能 D-二聚体  $7.30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,不排除肺栓塞,加用达肝素钠注射液 5 000 IU 每天2次皮下注射;(4)入院第5天:吃晚饭时自行摘除鼻导管,饭后咯鲜血 1 次;(5)入院第6天:肺动脉 CTA:未见明显肺栓塞迹象;但结合患者跌倒后出现低氧血症及 D-二聚体升高,考虑肺亚段性栓塞可能性大,继续抗凝治疗;(6)入院第9天:加用华法林片 3 mg 每晚1次;(7)入院第13天,INR 1.71(第1天为 1.47),调整华法林给药方案为 4.5 mg 隔日1次与 3 mg 隔日1次交替服用;(8)入院第15天,INR 7.19(7:00),停用华法林、达肝素钠及注射用头孢尼西钠,予维生素  $\text{K}_1$  注射液 5 mg 肌肉注射,22:00 牙签剔牙后出现口腔出血(约 20 mL),予 0.9% 氯化钠注射液 20 mL + 凝血酶冻干粉 1 000 IU 含服,急查 INR 为 8.51(22:30);(9)入院第16天,INR 5.82(7:00),予维生素  $\text{K}_1$  注射液 5 mg 肌肉注射,14:30 复查 INR 为 4.25;(10)入院第17天:INR 1.69,加用达比加群酯 110 mg 每天2次抗凝治疗,华法林基因检测回报:CYP2C9 \* 1/\* 1 野生型, VKORC1 AA 突变纯合型,推荐剂量为每周 17 mg。

## 3 讨论

**3.1 遗传因素** 达到同一 INR 水平,白种人和中国人华法林的服药剂量明显不同<sup>[1]</sup>,主要遗传因素包括药物基因多态性<sup>[3]</sup>、先天性抵抗<sup>[4]</sup>、凝血因子的基因突变<sup>[1]</sup>。国内外均有大量研究发现<sup>[5]</sup>,编码 CYP2C9 和 VKORC1 某些位点的多态性可导致对华法林的需求量减少。该患者 CYP2C9 为 \* 1/\* 1,属于正常代谢型, VKORC1 AA 突变纯合型,与 GG、GA 基因型相比,对华法林最敏感,应降低给药剂量。

**3.2 环境因素** 华法林的药代动力学受药物、饮食、各种疾病状态等环境因素的影响,故服用华法林的患者在加用或停用任何药物包括中药时均应

加强 INR 监测。

**3.2.1 药物** 对患者发生过度抗凝治疗之前所用药物进行系统的文献检索,合用的苯溴马隆片、注射用头孢尼西钠、阿托伐他汀钙片可能对华法林抗凝作用有一定影响,而托拉塞米片、富马酸比索洛尔片、盐酸氨溴索片无相关报道。(1)苯溴马隆片。华法林 S 型异构体主要由 CYP2C9 代谢失活, R 型主要经 CYP3A4、CYP2C19 等代谢。苯溴马隆主要通过 CYP2C9 代谢,与华法林合用时,可使华法林 S 型异构体体内清除率降低,进而增强其抗凝作用,导致 INR 升高<sup>[6]</sup>。Shimodaira 等<sup>[7]</sup>的研究表明,对于长期合用华法林、苯溴马隆的患者,停用苯溴马隆后凝血因子 II 活性显著上升,血浆内华法林浓度显著下降,恢复服用苯溴马隆后上述指标恢复为停药前水平,证实了苯溴马隆可显著增强华法林的抗凝作用。Takahashi 等<sup>[8]</sup>的研究报道,若要达到相同的 INR,合用华法林、苯溴马隆的患者比单用华法林的患者华法林剂量减少 36%。(2)注射用头孢尼西钠。维生素 K 有  $\text{K}_1$ 、 $\text{K}_2$ 、 $\text{K}_3$ 、 $\text{K}_4$  四种形式,对于凝血因子 VII、IX、X 和凝血酶原的激活是必要的。其中,  $\text{K}_1$ 、 $\text{K}_2$  是天然存在的,即从绿色植物中提取的维生素  $\text{K}_1$  和肠道细菌(如大肠杆菌)合成的维生素  $\text{K}_2$ ,而  $\text{K}_3$  和  $\text{K}_4$  是通过人工合成的。肠道细菌合成的维生素  $\text{K}_2$  约占人体维生素 K 摄入来源的 50%~60%,部分抗生素可抑制相关细菌生长,降低人体维生素 K 的水平<sup>[9-10]</sup>。注射用头孢尼西钠为第二代广谱、长效头孢菌素类抗菌药物,抗菌谱覆盖大肠杆菌等肠道细菌,故可通过灭活肠道细菌而降低体内维生素 K 的水平,进而增强华法林的抗凝作用。(3)阿托伐他汀钙片。阿托伐他汀为他汀类调脂药,主要通过 CYP3A4 代谢<sup>[11]</sup>,而华法林 R 型异构体亦通过 CYP3A4 代谢,两药合用可能因竞争同一代谢酶而使华法林的抗凝作用增强,但考虑到两药竞争的代谢酶并非华法林主要代谢酶 CYP2C9,故阿托伐他汀钙对华法林抗凝作用的具体影响还有待于临床进一步的观察与研究。

**3.2.2 饮食** 食物中摄取的维生素  $\text{K}_1$  约占人体维生素 K 摄入来源的 40%~50%,绿叶蔬菜含量最高,其次是奶制品及肉类,水果及谷类含量较低。饮食中摄入的维生素 K 是长期服用华法林患者 INR 的主要影响因素之一,研究发现<sup>[12]</sup>,维生素 K 摄入量每增加 100  $\mu\text{g}$ , INR 下降约 0.2。患者入院后第4天从洗手间出来时不慎跌倒,之后出现持续性低氧血症,心情抑郁,影响了正常饮食,追问患者近2个月饮食情况,自述蔬菜摄入量较前明显减

少,结合患者入院第6天接受华法林抗凝治疗前INR值为1.47,处于正常值上限,明显高于一般患者接受抗凝治疗前水平,证实了患者近日可能存在维生素K摄入不足的推测。

**3.2.3 各种疾病状态** 可能影响华法林作用的疾病包括:肝功能异常、长期腹泻或呕吐、心力衰竭、化疗、发热和甲状腺功能亢进等,最重要的是肝功能异常。该患者有多种基础疾病,经分析,与该患者发生过度抗凝可能相关的疾病为肝功能异常、心力衰竭。(1)肝功能异常:影响血液凝固的绝大多数凝血因子是在肝脏内合成,且这些凝血因子在血液中的水平也是由肝脏调节的,合并肝功能损害的患者,凝血因子的合成和成熟都会出现障碍,从而影响人体的凝血功能;华法林几乎全部通过肝脏P450酶代谢,肝功能异常时可能引起肝药酶合成障碍,影响华法林的代谢,导致华法林消除半衰期延长,华法林抗凝作用增强<sup>[13]</sup>; (2)心力衰竭:Penning-van等<sup>[14]</sup>综述了导致过度抗凝作用的医源性原因,除肝功能异常外,与INR $\geq$ 6.0显著相关的疾病还包括心力衰竭,其中急性心力衰竭相对危险度(RR)值为3.0,慢性心力衰竭RR值为1.6。该患者有肝功能异常病史,住院期间多次肝功能检查均提示直接胆红素水平高于正常值上限2倍,且患者此次住院原因为急性心力衰竭,肝功能异常、合并心力衰竭两种疾病状态可能致使患者更容易发生过度抗凝。

**3.3 其他** 患者服用华法林抗凝前凝血功能检查示INR基础值为1.47,华法林3mg每天1次,服药3d后复查INR为1.71,INR上升幅度尚可,此时调整华法林服药方案为4.5mg口服隔日一次与3mg口服隔日一次交替服用欠妥当,容易因华法林服药剂量偏大而发生过抗凝。

综上所述,该患者华法林过度抗凝受多种因素的影响,VKORC1 AA型时,合并使用苯溴马隆、注射用头孢尼西钠,近期食欲差导致维生素K摄入量减少,合并肝功能异常、心力衰竭都有可能综合影响华法林的抗凝效果。针对合并多种容易导致华法林过度抗凝危险因素的老年患者,使用华法林时应当谨慎,建议从小剂量起始,逐渐增加剂量。临

床药师应从遗传因素、环境因素等多角度出发,综合筛查发生过抗凝的高危人群,及时给医生提出建议,减少过度抗凝的发生。

### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林抗凝治疗的中国专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(1):76-82.
- [2] 王伟,陶冶.华法林相关肾病[J].华西医学,2015,30(7):1365-1368.
- [3] 蒋年新,居海宁,江冰,等.CYP2C9、CYP4F2、GGCX和VKORC1基因多态性对房颤患者华法林使用剂量的影响[J].中国医院药学杂志,2016,36(7):574-577.
- [4] 谭胜蓝,周新民,李智,等.华法林抵抗的诊断及处理[J].中南大学学报(医学版),2013,38(3):313-317.
- [5] ZHUANG W, WEN W, XUAN B, et al. Effect of CYP2C9, CYP4F2 and VKORC1 genetic polymorphisms on pharmacokinetics and pharmacodynamics of mean daily maintenance dose of warfarin in Chinese patients[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(2):167-174.
- [6] 蔡倩,刘蕾.华法林与苯溴马隆联用致凝血酶原时间国际标准化比值升高1例[J].中国药物警戒,2015,12(9):571-572.
- [7] SHIMODAIRA H, TAKAHASHI K, KANO K, et al. Enhancement of anticoagulant action by warfarin-benzbromarone interaction[J]. J Clin Pharmacol, 1996, 36(2):168-174.
- [8] TAKAHASHI H, SATO T, SHIMOYAMA Y, et al. Potentiation of anticoagulant effect of warfarin caused by enantioselective metabolic inhibition by the uricosuric agent benzbromarone[J]. Clin Pharmacol Ther, 1999, 66(6):569-581.
- [9] 顾建伟.  $\beta$ -内酰胺类抗生素引起癌症患者凝血功能异常[J].国外医学(内科学分册),1984(7):356.
- [10] 胡健敏,蓝宇频.1例头孢菌素类抗生素致意识障碍与凝血障碍病例分析[J].中国药房,2013,24(2):183-185.
- [11] 袁钊,温金华,熊玉卿.基因组学相关基因遗传多态性对他汀类药物代谢、转运及药效的影响[J].中国医院药学杂志,2012,32(5):371-375.
- [12] 潘登,翟明.饮食摄入维生素K对华法林抗凝治疗的影响[J].医学综述,2012,18(22):3830-3832.
- [13] 马丽娟.肝功能损害的严重程度对凝血指标影响的临床意义[J].检验医学与临床,2009,6(7):528-529.
- [14] PENNING-VAN BEEST FJ, VAN MEEGEN E, ROSENDAAL FR, et al. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(2):569-574.

(收稿日期:2016-10-30)