

1 例脑梗死伴房颤患者服用华法林期间 INR 值异常波动的病例分析

王咪咪¹, 胡云珍^{2*} (1.浙江中医药大学附属第二医院药剂科, 杭州 310005; 2.浙江大学医学院附属第一医院药剂科, 杭州 310006)

摘要: 目的 对 1 例脑梗死合并房颤患者服用华法林期间 INR 值异常升高进行分析和干预, 探讨临床药师在抗凝药物治疗中个体化药学服务的作用。方法 临床药师以 1 例脑梗死合并房颤患者的用药为切入点, 全程参与药物治疗方案的选择, 实施药学监护, 对患者 INR 值异常升高情况进行分析和干预, 从药动学和药效学的角度探讨了药物相互作用对华法林抗凝作用的影响机制。结果 药物和疾病状态对患者抗凝作用均有影响, 头孢哌酮钠舒巴坦钠和丹红注射液是增加华法林抗凝作用的药物因素, 肝功能异常则加剧了这一作用。结论 脑梗死合并房颤的老年患者往往用药较为复杂, 临床药师应围绕患者的抗凝方案实施个体化的药学服务, 关注中西药物的相互作用, 以促进药物的安全合理使用, 保障患者的用药安全。

关键词: 药学监护; 华法林; 国际标准化比值; 相互作用; 脑梗死; 心房颤动

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)09-1130-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.020

引用本文: 王咪咪, 胡云珍. 1 例脑梗死伴房颤患者服用华法林期间 INR 值异常波动的病例分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1130-1133.

Analysis of a Case of Cerebral Infarction with Atrial Fibrillation Whose INR Fluctuated Abnormally During Taking Warfarin

WANG Mimi¹, HU Yunzhen^{2*} (1.Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China; 2.Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze and intervene the abnormal increase of the INR of warfarin in a patient with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation, and to discuss the individual pharmacological service effect of clinical pharmacists in anticoagulant therapy. **METHODS** By participating in patients of cerebral infarction with atrial fibrillation with drug treatment options, analyzing INR increased abnormally, the clinical pharmacist explored the impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin and the mechanism affecting warfarin anticoagulation by drug interactions and disease state. **RESULTS** Cefoperidol sodium sulbactam sodium and Danhong injection were the drug factors enhancing the effect of warfarin anticoagulation, and abnormal liver function was an other factor to aggravate this effect. **CONCLUSION** To the complexity of drug therapy in elderly patients of cerebral infarction with atrial fibrillation, the clinical pharmacist should carry out individualized pharmaceutical care, and focus on the interaction between Chinese and Western medicine, is beneficial to promote the rational use of drug, and ensure patients' safety.

KEYWORDS: pharmaceutical care; warfarin; INR; interaction; cerebral infarction; atrial fibrillation

华法林为双香豆素中效抗凝剂, 虽然目前新型口服抗凝药物的使用逐渐广泛, 但考虑到经济和适应证, 华法林仍是不可取代的药物。华法林达到特定抗凝作用所需要的剂量有很大的个体差异, 许多因素如年龄、饮食、现有疾病、合并用药和代谢酶基因型等均可影响患者对华法林的反应。尤其在中西医结合医院, 中西药并用的情况非常普遍, 而临床上常常会忽略中药与西药之间的相互作用。本研究就 1 例脑梗死合并房颤患者口服华法林期间 INR 异常升高的原因进行分析,

为进一步实施个体化药学监护提供参考。

1 病例概况

患者, 女性, 86 岁, 身高 158 cm, 体质量 65 kg, 因“突发意识不清 1 d”于 2017 年 11 月 30 日入住浙江中医药大学附属第二医院神经内科。患者 1 d 前无明显诱因下突发意识不清, 呼之不应, 双眼紧闭。当时无肢体抽搐, 无大小便失禁。持续半小时后还能睁眼, 但无法交流, 当时肢体活动可, 遂就诊于急诊。在急诊时患者口齿较平时稍含糊, 但对答切题, 无明显肢体活动障碍, 无大

作者简介: 王咪咪, 女, 主管药师 Tel: (0571)85267213 E-mail: wangmimi.6201@163.com

*通信作者: 胡云珍, 女, 主任药师 Tel:

(0571)87233411 E-mail: huhu49@163.com

小便失禁，查头颅 CT 示左侧基底节陈旧性脑出血。两侧半卵圆中心少许缺血灶。予氯吡格雷抗血小板聚集，胞磷胆碱改善循环等治疗。11 月 30 日患者症状加重，出现言语不能，口齿含糊不清，语言理解障碍，右侧肢体活动障碍，查头颅 CT 示双侧侧脑室周围缺血性改变，右侧海马软化灶，老年脑改变。为进一步诊治，拟“脑梗死”收住入院。

既往病史：有高血压病史 15 年，糖尿病病史 5 年余，房颤病史 9 年，2 年前有脑出血病史，未残留后遗症。无药物过敏史。入院前患者服用厄贝沙坦片 150 mg qd，螺内酯片 20 mg qd，美托洛尔缓释片 47.5 mg qd 降压治疗，阿司匹林肠溶片 100 mg qd 抗血小板治疗。

入院查体：体温 36.7℃，脉搏每分钟 75 次，呼吸每分钟 19 次，血压 123/74 mmHg。神经系统查体：双侧瞳孔等大等圆 3 mm，对光反射灵敏，眼球活动自如，右侧鼻唇沟浅，口角左歪，伸舌困难，右偏，混合性失语。右上肢肌力 0 级，右下肢肌力 2 级，右侧肌张力低，腱反射减退。深浅感觉无法表达。右侧巴氏征阳性。NIHSS 评分 13 分，洼田饮水试验 IV 级。

入院诊断：①脑梗死；②高血压病；③2 型糖尿病；④冠状动脉粥样硬化性心脏病(心房颤动)；⑤肺部感染。

2 药物治疗经过

入院第 1~2 天(2017 年 11 月 30 日—12 月 1 日)，给予留置胃管、导尿管，给予氯吡格雷 75 mg po qd 抗血小板聚集，阿托伐他汀钙 40 mg po qn 降脂稳定斑块，丹参川芎嗪改善循环。

入院第 3 天(12 月 2 日)，患者体温 37.6℃，出现咳嗽，痰不易咳出，胸部 CT 提示两肺炎症，白细胞(white blood cell, WBC)计数 $9.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，嗜中性粒细胞百分数(NE%)84.3%，C 反应蛋白(CRP)17.9 mg·L⁻¹。给予头孢噻肟 2 g iv-vp q12h 抗感染，氨溴索注射液 45 mg iv-vp bid 促进排痰，布地奈德和异丙托溴铵溶液雾化治疗，入院第 5~7 天患者均出现体温升高，最高 38℃。

入院第 7 天(12 月 6 日)，患者体温 37.7℃，WBC $7.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，NE% 76.7%，CRP 111 mg·L⁻¹，INR 1.15。肺部感染的症状并未好转，CT 提示肺部感染较前有进展，改用头孢哌酮钠舒巴坦钠 2 g iv-vp q8h 抗感染治疗。同时复查头颅 CT 未见出

血，考虑患者房颤同时 CHA2DS2-VASc 评分 7 分，再发血栓事件风险高，将抗凝利弊向家属讲明后家属同意华法林抗凝治疗，故次日起停用氯吡格雷片，改华法林 1.5 mg po qd，同时桥接达肝素钠 5 000 IU 皮下注射抗凝治疗。

入院第 12 天(12 月 11 日)，患者体温正常，WBC $7.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，NE% 70.8%，CRP 38.7 mg·L⁻¹，INR 1.25，谷丙转氨酶 142 U·L⁻¹，谷草转氨酶 117 U·L⁻¹，低密度脂蛋白 1.77 mmol·L⁻¹。患者肺部感染症状好转，说明头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗有效。医师医嘱将华法林剂量调整至 2.25 mg，同时停用达肝素钠注射液。患者转氨酶高于正常上限值的 3 倍，提示肝功能损伤，药师建议停用阿托伐他汀钙片，医师采纳建议，同时加用复方甘草酸苷 60 mg iv-vp qd 和谷胱甘肽 2.4 g iv-vp qd 护肝治疗。

入院第 15 天(12 月 14 日)，复查 INR 2.14，继续目前治疗方案。

入院第 19 天(12 月 18 日)，患者体温正常，WBC $6.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，NE% 63.9%，CRP 7.1 mg·L⁻¹，INR 4.08，谷丙转氨酶 58 U·L⁻¹，谷草转氨酶 48 U·L⁻¹。患者肺部感染和肝功能好转，INR 超出目标值，但患者身上无明显出血点，药师建议停用头孢哌酮钠舒巴坦钠、氨溴索、雾化和华法林，医师采纳建议。

入院第 21 天(12 月 20 日)，复查 INR 2.66，重新给予华法林 1.5 mg po qd 治疗。

入院第 26 天(12 月 25 日)，复查 INR 2.16，谷丙转氨酶 33 U·L⁻¹，谷草转氨酶 31 U·L⁻¹。患者肝功能恢复正常，停用护肝药物，恢复阿托伐他汀钙片 20 mg qn po 的治疗。

入院第 30~41 天(2017 年 12 月 29 日—2018 年 1 月 9 日)，患者情况良好，复查 INR 均在目标范围，1 月 9 日复查谷丙转氨酶 20 U·L⁻¹，谷草转氨酶 29 U·L⁻¹。因患者康复治疗的需要，转康复科住院治疗。康复科考虑患者卧床时间较长，医嘱给予丹红注射液中药辅助治疗。

入院第 52 天(1 月 20 日)，患者家属诉患者有大便变黑情况，急查 INR 6.42，考虑抗凝过度，医嘱予停用华法林，药师考虑患者突发 INR 升高，不能排除丹红注射液增加华法林的效果，建议停用丹红注射液，医师采纳建议。

入院第 57 天(1 月 25 日)，查 INR 为 1.59，重

新给予华法林 1.5 mg po qd 抗凝治疗, 同时已经停用所有中药注射剂的辅助治疗。

入院第 60 天(1 月 28 日), 查 INR 为 2.13。

入院第 62 天(1 月 30 日), 查 INR 为 2.27, 患者总体情况稳定, 准予出院。

治疗期间 INR 值波动情况见图 1。

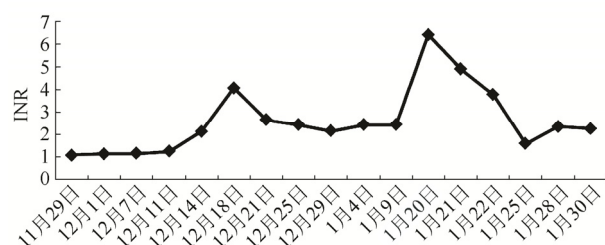


图 1 患者住院期间 INR 值波动图

Fig. 1 INR of patient during hospitalization

3 分析与讨论

华法林为香豆素类抗凝药, 通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 而发挥抗凝作用, 易受其他药物、食物、遗传、年龄、疾病等因素影响, 服用华法林的老年人, 常并存多种疾病, 同时使用多种药物, 因此出血风险增加^[1]。笔者结合该患者的病情和用药情况, 对华法林 INR 值异常升高的原因进行分析并提出了相应的解决策略, 主要归结于以下几方面因素。

3.1 机体因素

肝功能异常的影响。华法林在肝脏抑制维生素 K 由环氧化物向氢醌型转化, 从而阻止维生素 K 的反复利用, 影响含有谷氨酸残基的凝血因子 II、VII、IX、X 的羧化作用, 使凝血因子停留于无活性的前体阶段, 发挥抗凝作用。对于肝功能受损患者, 因华法林代谢速度减慢, 常规剂量华法林即可引起 INR 值升高。此外, 目前临床可知的 14 个凝血因子中 12 个是由肝脏参与合成的, 占 85.71%^[2]。因此肝功能受损患者由于凝血因子合成所需维生素 K 吸收、储存障碍, 而导致凝血因子合成受到抑制, 从而增加华法林的出血风险。

该患者第 1 次 INR 值异常升高, 肝功能处于受损的阶段。分析其原因, 首先要排除药物因素, 如阿托伐他汀钙。在停用阿托伐他汀钙后, 同时加用护肝药, 肝功能逐渐恢复正常。因此阿托伐他汀钙是引起患者肝功能异常的原因之一。由于他汀类药物引起肝功能异常多发生在开始用药的 3 个月内, 且呈剂量依赖性^[3]。因此在恢复阿托伐

他汀钙治疗时, 从 20 mg 开始, 减少肝功能损害的发生概率。该患者通过药物剂量的调整及对肝功能异常的治疗, 避免了因肝功能不全而引起的维生素 K 吸收储存障碍和凝血因子合成抑制, 从而进一步避免了对华法林抗凝作用的影响。

3.2 药物与华法林相互作用

3.2.1 头孢哌酮钠舒巴坦钠与华法林相互作用

患者在服用华法林 1.5 mg 和达肝素钠桥接治疗时第 4 天, INR 值为 1.25, 未达标, 医师考虑华法林剂量不够, 将剂量调整至 2.25 mg, 但药师考虑华法林一般 2~7 d 才能达到最大药效, 同时在此期间患者合用头孢哌酮钠舒巴坦钠, 药师建议暂时不改变华法林剂量, 继续监测, 但医师未采纳建议。12 月 14 日 INR 为 2.14, 12 月 18 日 INR 上升至 4.08。INR 的急剧上升考虑与头孢哌酮钠舒巴坦钠合用有关, β -内酰胺类如头孢哌酮为广谱抗菌药物, 由于其侧链有硫甲基四氮唑结构, 可干扰维生素 K 的转化循环, 从而阻碍凝血酶原合成, 并且还可抑制血小板聚集。而华法林通过抑制维生素 K 转化环路, 干扰维生素 K 与 2、3 环氧化维生素 K 之间的转化循环而产生抗凝效应。因此, 头孢哌酮钠舒巴坦钠与华法林合用可增加出血风险^[4]。患者肺部感染好转后, 停用头孢哌酮钠舒巴坦钠后一段时间 INR 值处于稳定状态。因此, 该患者 INR 值异常升高与头孢哌酮钠舒巴坦钠合用有关。

3.2.2 丹红注射液和丹参川芎嗪与华法林相互作用 有关中药影响华法林抗凝作用的研究越来越多, 中西药合用的不良反应日益得到重视, 中药影响华法林抗凝作用的试验及临床研究时有报道。

该患者使用的中药相关的药物主要是丹红注射液和丹参川芎嗪。丹红注射液中主要物质为来源于丹参中的酚酸类成分, 来自红花中的成分含量较少, 其中相对较高者为核苷类和小分子有机酸, 主要包括腺苷、5-羟甲基糠醛、丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、p-香豆酸、阿魏酸、丹酚酸 D、迷迭香酸、紫草酸、丹酚 B 和丹酚酸 A。其中丹参素、丹酚酸 B 和丹酚酸 A 是活血化瘀药效物质基础^[5]。有动物研究^[6-7]显示红花与华法林合用可引起 INR 值升高, 也有红花与华法林合用引起泌尿系统不良反应的个案报道。丹参川芎嗪主要成分为丹参素和川芎嗪, 虽然是中药提取成分, 但因成分明确, 纯度较高, 归属于西药的范畴。有文

献^[8-10]报道丹参提取物、丹参片、丹参注射液、丹参酮 IIA 与华法林合用,无论在大鼠还是人身上,均可引起 INR 值升高。

该患者前期一直选用丹参川芎嗪注射液作为辅助治疗,在此期间在排除头孢哌酮舒巴坦钠以及患者的肝功能损伤的原因外,患者 INR 值控制达标。在后期转入康复科后,在未改变其他治疗方案的情况下,调整中药注射剂后再次出现 INR 值异常升高,在此期间,临床药师也仔细询问患者的饮食情况是保持相对均衡的,因此可以推测可能与中药注射剂的调整有关。同时,通过文献的检索和患者药物的调整发现,与华法林发生相互作用的不是丹参素,而是丹红注射液中的其他组分。也可能与丹参和红花两味药配伍后改变原有单味药的组分结构有关。

由于华法林存在的个体差异和相互作用的复杂性,在临床应用过程中应该对患者进行严密的药学监护。首先,治疗之前,可根据医学文献同时考虑华法林的药动学、药效学及患者个体状况(种族、顺应性、适应性等),确定患者特有的 INR 范围^[11-13]。其次,接受华法林抗凝治疗患者,应监测肝功能和白蛋白水平。肝功能异常或低蛋白血症患者,应注意用药监护,及时调整剂量,必要时停用。最后,应关注患者联合用药情况,避免药物之间,包括与中药间的相互作用。

REFERENCES

- [1] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association

Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2014, 129(23): 2440-2492.

- [2] 沈为勤. 临床药师参与肝功能异常华法林个体化抗凝治疗一例[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9): 1358-1360.
- [3] TOMASZEWSKI M, STEPIEN K M, TOMASZEWSKA J, et al. Statin-induced myopathies [J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(4): 859-866.
- [4] 唐彬, 王志祥, 罗庆文. 注射用头孢哌酮他唑巴坦钠引起凝血功能障碍一例报告[J]. 临床合理用药, 2013, 6(9): 130-131.
- [5] ZHANG Q, DAI G L, GUO J M, et al. Comparison of the quantity of common components in Danhong injection, Danshen injection and Honghua injection [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 15(37): 1435-1437.
- [6] 张宇. 华法林联用红花水煎剂致泌尿系出血 1 例分析[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 466.
- [7] LIN D, LIU G Q, LI M Y, et al. Effects of Safflower injection on warfarin's anticoagulation in mice [J]. Pharm Today(今日药学), 2014, 24(11): 769-770.
- [8] ZHANG Y L, ZHANG S F, HUA G D, et al. Effect of safflower on anticoagulation of warfarin [J]. Inf Tradit Chin Med(中医药信息), 2016, 33(1): 32-35.
- [9] 王丹霞, 郭一迪, 何芳. 丹参片与华法林对国际标准化比值的影响研究[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(6): 125-126.
- [10] ZHOU X, CHAN K, YEUNG J H. Herb-drug interactions with Danshen(*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes [J]. Drug Metabol Drug Interact, 2012, 27(1): 9-18.
- [11] HAN J Y. Research progress of pharmacist-participated warfarin anticoagulation manage [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(8): 1269-1273.
- [12] DOWNING A, MORTIMER M, HIERS J. Impact of a pharmacist-driven warfarin management protocol on achieving therapeutic International Normalized Ratios [J]. AM J Health Syst Pharm, 2016, 73(1): 69-73.
- [13] MARTIN C Y, HERMANN S A, COULDRY R J. Impact of pharmacist-managed warfarin on patient outcomes in an Academic Medical Center [J]. Am J Health Syst Pharm, 2015, 72(1): 31.

收稿日期: 2018-06-27

(本文责编: 曹粤锋)