

## · 个案报道 ·

华法林和维生素 K<sub>1</sub> 使用不当 1 例

周 明, 谢 建, 高 振 (湖北医药学院附属太和医院心血管内科二病区, 湖北 十堰 442000)

## 1 临床资料

患者,男,48岁。因“右侧肢体无力八九天”入院。1年前被其他医院诊断为“扩张型心肌病、心房纤颤、心功能3级”,经过治疗后症状缓解。院外服用抗心衰药物和华法林抗凝治疗(双日5 mg/d,单日3.75 mg/d,上海信谊药厂有限公司,2.5 mg/片)。入院后脑CT检查示:左侧基底节区腔隙性脑梗死,未见出血灶。心电图示:快室率心房颤动。诊断为“①扩张型心肌病、心房纤颤、心功能2级;②脑栓塞”。继续服用抗心衰的药物和抗凝药,加用脑蛋白水解物营养脑细胞。查凝血功能:凝血酶原时间(PT)16.5 s,国际标准化比值(INR)1.30。于入院第3天改服进口华法林9 mg/d(芬兰奥利安公司,3 mg/片)。入院第6天出现双下肢凹陷性水肿。复查凝血功能:PT 98.7 s,INR 5.63, D-二聚体 3.73 μg/ml。加用利尿药消肿,停用华法林,肌内注射维生素 K<sub>1</sub> 20 mg。8 h后复查凝血功能:PT 71.9 s, INR 4.73。再次肌内注射维生素 K<sub>1</sub> 10 mg。入院第7天双下肢大腿内侧出现多处3 cm×4 cm,散在红色皮疹,伴有疼痛,皮疹不高出皮面。入院后第8天下肢水肿加重,皮疹数量增多,部分皮疹周围出现水疱。第9天皮疹颜色由红变黑,水疱逐渐吸收,形成黑痂。给予低分子肝素钙针剂(5 000 U皮下注射,2次/d),继续控制心衰,给予营养脑细胞处理,并抬高下肢,对皮肤坏死部位用0.5%碘伏溶液消毒,保持创面干燥。第10天加用国产华法林(3.75 mg/d)。患者皮疹未继续增多,下肢水肿逐渐消失,最大创面在5 cm×5 cm左右,坏死部位逐渐愈合,于入院后第20天出院,院外继续口服华法林3.75 mg/d。出院后1个月复诊,皮疹瘢痕愈合,下肢水肿消失,复查凝血功能,INR为1.8。

## 2 讨论

华法林是目前应用最广的口服抗凝药,出血是其最为熟知的药品不良反应(占1%~10%)。当华法林使用过量时,维生素 K 可作为拮抗剂。

## 2.1 体内华法林引起的抗凝和促凝双重作用 体

内的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ需要依赖还原型维生素 K 才能羧化变为具有活性的凝血因子。而华法林正是抑制肝脏环氧化还原酶,使环氧型维生素 K 转变为还原型维生素 K 受到抑制,导致未羧化的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ不具有活性,延长凝血酶原活化时间,达到抗凝的目的。在体内羧化的蛋白 C 和蛋白 S 具有抗凝作用,属于常被忽视的抗凝血物质。华法林在抑制上述凝血因子羧化的同时也可抑制蛋白 C 和蛋白 S 的羧化。凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅱ的半衰期分别为6、24、40、60 h,而蛋白 C、蛋白 S 的半衰期较短(6~8 h)。因此,华法林应用早期主要是减少了羧化的因子Ⅶ,同时使具有抗凝活性的蛋白 C 和蛋白 S 的水平很快降低,导致了华法林潜在的促凝作用,特别是早期冲击剂量应用华法林更易产生促凝作用,可发生微血管栓塞<sup>[1]</sup>。

2.2 华法林用法的缺陷 华法林的起始剂量尚无定论,国内建议平均起始剂量2.5 mg/d或3.0 mg/d。初始剂量治疗 INR 不达标时(INR 2.0~3.0),每次增减幅度为0.5~1.0 mg/d<sup>[2]</sup>。本例患者长期服用华法林后 INR 未达标,此次因栓塞并发症入院,需要尽早获得抗凝效果,可合并使用肝素,并根据 INR 值逐渐调整剂量,在 INR 达标后再停用肝素。然而,进口华法林和国产华法林在临床应用中存在疗效差异<sup>[3]</sup>。而本例患者由平均4.375 mg/d 国产华法林直接更换为9 mg/d 进口华法林的方式明显欠妥。复查 INR 明显超标,此时因无出血表现,该患者出现下肢水肿和肢体疼痛性皮疹,皮疹部位逐渐干性坏死,考虑是局部血栓形成,与突然换用进口华法林及增加剂量不当有关。由于不同厂家生产过程中所加辅料有所不同以及制备工艺不同可能会影响药物的溶出度<sup>[4]</sup>,在转换使用国产和进口华法林时,应该按照小剂量增减的方法。本例在蛋白 C 和蛋白 S 活性已经受到抑制的基础上大剂量应用进口华法林,可能导致凝血和抗凝的再次失衡,导致血管栓塞。本例结果与郭薇等<sup>[5]</sup>报道相似,在华法林长期治疗期间增加剂量,有出现皮肤坏死的可能。

2.3 华法林拮抗剂使用中的缺陷 华法林的最常见并发症是出血,临床上,INR 是抗凝达标和抗凝过度的双重指标。INR > 3.0 时,不宜过度使用拮抗剂。

【作者简介】周 明,男,副主任医师。Tel:(0719)8801464, E-mail:zhouming19751022@163.com。

【通讯作者】谢 建. E-mail:thyxj@163.com。

在患者没有出血并发症的情况下, INR 在 5.0 ~ 9.0 时只需停用华法林, 并肌内注射维生素 K<sub>1</sub> (1.0 ~ 2.5 mg), 然后 6 ~ 12 h 复查 INR, INR < 3.0 后开始小剂量应用华法林治疗<sup>[2]</sup>。本例 INR = 5.63 时未发生出血表现, 只需要停用华法林并给予肌内注射 1.0 ~ 2.5 mg 维生素 K<sub>1</sub> 即可, 此时立即给予 20 mg 维生素 K<sub>1</sub> 明显处理过度; 在 INR 降到 4.73 后, 再次肌注 10 mg 维生素 K<sub>1</sub>, 这会使华法林的抗凝作用快速逆转为促凝, 该患者下肢水肿加重就是进一步加重血栓形成的相关表现。

华法林导致皮肤坏死的表述已有多年, 因发生率仅为 0.01% ~ 0.1%, 容易被临床忽视, 导致报道皮肤坏死或血栓形成与华法林有关的病例有限。虽然已有直接凝血酶抑制剂, 如达比加群等, 显示了超出华法林的多重优势, 但因其价格昂贵, 不易在国内推广。目前仍没有既廉价又方便的制剂替代华法林的长期抗凝地位, 绝大部分患者需要继续应用华法林抗凝治疗。因此, 更需要加深对华法林应用过程中双重作用的认识, 合理使用华法林及其拮抗剂, 既起到抗凝的

目的又不增加并发症。随着基因多态性研究的深入, 华法林的应用方法也许将更为简单<sup>[6]</sup>。

### 【参考文献】

- [1] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. Chest, 2004, 126(3):204.
- [2] 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, 中国生物医学工程学会心律分会, 等. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(11):916.
- [3] 杨会池. 国产与进口华法林在预防血栓治疗中的疗效差异 1 例[J]. 临床合理用药, 2009, 2(9):21.
- [4] 孙淑娟, 苏乐群, 李宏建, 等. 不同厂家华法林片剂溶出度的考察[J]. 食品与药品, 2005, 7(3):31.
- [5] 郭薇, 赵静怡. 1 例肺栓塞患者口服华法林致皮肤坏死的报道[J]. 护理学, 2011, 18(12B):59.
- [6] 娄莹, 李一石. 华法林的药物基因组学及其合理应用[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1):32.

【收稿日期】 2013-06-13 【修回日期】 2013-11-03

【本文编辑】 李睿曼

(上接第 60 页)

不良反应。阿片类药物主要通过激动中枢  $\kappa$  受体发挥脊髓镇痛的作用, 同时兼有一定镇静效果, 药物成瘾性低, 且一般不随药物剂量加大而增加用量<sup>[4]</sup>, 但同样存在恶心和呕吐、呼吸抑制及皮肤瘙痒等不良反应。因此, 低浓度罗哌卡因联用布托啡诺进行剖宫产的硬膜外阻滞, 可有效减少药物用量及副作用, 同时增强麻醉与镇痛效果<sup>[5]</sup>。

理论上说, 在其他药物(布托啡诺)用量相同的情况下, 随着局麻药浓度的增加, PCEA 镇痛效果及运动阻滞的程度也将随之增加<sup>[6]</sup>。本研究结果发现, 在同样联用 3 mg 布托啡诺的情况下, 0.15% 罗哌卡因(B组)、0.20% 罗哌卡因(C组)的起效快, 镇痛效果也优于 0.125% 罗哌卡因(A组)。进一步分析发现, C组与 A组、B组比较, 其运动阻滞程度明显加重( $P < 0.05$ ), 这可能与两药的协同作用由于高浓度罗哌卡因所致的运动阻滞和增强有关, 而导致患者肢体活动受限时间延长, 从而影响其术后恢复<sup>[7,8]</sup>。B组、C组术后 2 h、12 h VAS 评分显著低于 A组而术后 24 h VAS 评分 3 组间无显著性差异( $P > 0.05$ ), 提示 0.15% 罗哌卡因联用 3 mg 布托啡诺(B组)可发挥最佳的阻滞效果及镇痛效果, 早期镇痛效果更优。不良反应方面, A组、B组在嗜睡、恶心和呕吐、瘙痒的发生率均明显低于 C组, 说明适当降低罗哌卡因的浓度在确保镇痛效果的同时, 还能有效降低麻醉药所致的毒副作用。

综上所述, 0.15% 罗哌卡因联用 3 mg 布托啡诺硬膜外阻滞用于剖宫产镇痛起效快, 感觉阻滞与运动阻滞分离效果良好, 药品不良反应较轻, 值得临床推广。

### 【参考文献】

- [1] Boulouier V, Gomis P, Lautner C, et al. Minimum local analgesic concentrations of ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for epidural analgesia in labour [J]. Obstet Anesth, 2009, 18(3):226-230.
- [2] 王平, 陈本祯. 不同浓度罗哌卡因联用舒芬太尼用于分娩镇痛临床研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 27(2):176-177.
- [3] 邹家平, 曹少珍, 傅丽英. 布托啡诺复合罗哌卡因用于剖宫产硬膜外镇痛的研究[J]. 当代医学, 2009, 15(6):19-21.
- [4] 张建杏, 孙怡, 赵国栋. 布托啡诺在术后镇痛中的不同用法探讨[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(5):847-849.
- [5] 谢宝富, 肖笑雨, 杨禄坤. 不同浓度罗哌卡因联用布托啡诺患者自控硬膜外镇痛的临床比较[J]. 中国实用医药, 2009, 4(6):15-16.
- [6] 翟健, 赵丽萍, 沈晓凤. 不同剂量布托啡诺联合罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛[J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(1):46-48.
- [7] 董江龙, 康海燕, 宋万军, 等. 不同剂量布托啡诺对罗哌卡因硬膜外阻滞的影响[J]. 河北医科大学学报, 2009, 30(2):177-178.
- [8] 翟丽临, 李江. 0.5% 罗哌卡因联用布托啡诺在剖宫产中的应用[J]. 医学信息, 2011, 24(2):640-641.

【收稿日期】 2013-05-27 【修回日期】 2013-11-11

【本文编辑】 李睿曼