

• 综 述 •

华法林抗凝强度的监测及意义

何华 马长生

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的持续性心律失常,它对患者的主要危险是促进血栓形成。非瓣膜病 AF(non-valvular AF, NVAF)患者卒中发生率比正常窦性心律者高 5.6 倍,而瓣膜病 AF(valvular AF, VAF)患者的栓塞率高达非 AF 者的 17.6 倍^[1]。研究提示,AF 相关的缺血性卒中的致死性是非 AF 卒中的近 2 倍,而且幸存者中的功能缺陷可能更严重,复发更频繁^[2]。所以对 AF 患者进行抗栓治疗预防血栓栓塞非常重要,以降低卒中引起的致残率和死亡率。多个大规模随机对照临床研究的结果表明,AF 患者服用华法林抗凝治疗可显著减少约 2/3 的卒中危险,对 VAF/NVAF 均有效。然而,需要注意的是,由于华法林自身的药物代谢动力学和作用特点,使用中存在着动态监测、治疗窗窄、有潜在出血危险等不利之处。如果不及时监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)了解抗凝效果,临床上可能出现华法林过量或不足的后果,即发生出血或血栓形成,直接影响华法林的疗效。因此,华法林可以看作是一把“双刃剑”,用得恰当能使 FA 患者预防卒中而获益,使用不恰当则可能使患者反受其害,而动态监测 INR 和抗凝效果对恰当应用华法林起着至关重要的作用。

1 华法林的抗凝机制

华法林的化学结构为 3-(α -苯基丙酮)-4-羟基香豆素,它通过抑制肝脏环氧化还原酶,使无活性的氧化型(环氧化物型)维生素 K(Vit K)无法还原为有活性的还原型(氢醌型) Vit K,阻止 Vit K 的循环应用。而凝血因子 II、VII、IX、X 从其前体变为活化型时,其分子的 N 端谷氨酸残基需要 γ -羧基化,因而需要还原型 Vit K 作催化剂。结果华法林通过拮抗 Vit K 干扰 Vit K 依赖性凝血因子的羧化,使这些凝血因子无法活化,仅停留在前体阶段(有抗原,无

活性),而达到抗凝的目的。

2 华法林抗凝治疗的特点

华法林尽管可以有效减少 AF 患者的卒中危险,但应用时有很多需要注意的问题。首先,华法林的治疗窗窄,即使很小的剂量-反应变化也可能会导致血栓或出血,用药过程中需要严密监测,尤其在 INR 尚未稳定之前。其次,该药物的药理学复杂,作用开始比较迟缓,其潜伏期部分取决于药物的代谢动力学特性,部分取决于 Vit K 依赖性凝血因子的半衰期,一旦用药,作用时间比较持久,一次给药一般可维持 3~4d。再者,华法林的药理作用受机体状况和许多食物、药物的影响,当机体健康状况改变或开始应用或停用某些食物、药物时,往往需要调整华法林的用量。如老年人、肝病患者、甲亢患者及患急性病或手术创伤后等血浆蛋白水平低的情况下,对华法林更敏感;保泰松、苯磺唑酮、吡唑酮等能使华法林从血浆蛋白结合部位置换出来,增加其血药浓度;先锋霉素由于抑制肠道产生 Vit K 的细菌,使 Vit K 吸收减少妨碍凝血因子的合成;西咪替丁、甲硝唑抑制华法林的代谢;而考来烯胺在肠道与华法林结合,降低华法林的吸收和生物利用度;巴比妥类、利福平、灰黄霉素使华法林的代谢加快。Vit K 摄入和吸收的波动会影响华法林的抗凝疗效。因此,保持富含 Vit K 的绿色蔬菜摄入量相对平衡有助于维持稳定的抗凝强度。据统计,应用华法林所致的严重出血发生率约为每年 1%,是孤立性 AF 卒中危险的 2 倍。故华法林抗凝的适应证应为卒中危险 $\geq 2\%$ 的 AF 患者^[3]。

3 哪些人群适合应用华法林

正是由于具有上述缺点,2006 年 ACC/AHA/ESC 更新的 AF 指南中对应用华法林抗凝治疗的适应证有从严趋势,针对性更强,具备年龄 ≥ 75 岁、高

收稿日期:2007-05-21

作者单位:100029 北京市,首都医科大学附属安贞医院心内科

作者简介:何华,女,1972 年 4 月生,甘肃省渭源县人,医学博士,主治医师。E-mail:hehua430@163.com, Tel:010-64456412

血压、心力衰竭、左室收缩功能受损($LVEF \leq 35\%$ 或左室短轴缩短率 $<25\%$)、糖尿病之中任一项的AF患者为血栓栓塞中危,选用阿司匹林($81 \sim 325\text{mg/d}$)或华法林($INR 2.0 \sim 3.0$)均可;具备既往血栓栓塞史(脑卒中史、一过性脑缺血发作、其他部位动脉栓塞)、二尖瓣狭窄、人工心脏瓣膜之任一项的AF患者为血栓栓塞高危,存在一项以上中危因素或任一项高危因素的患者应使用华法林;具备女性、年龄 $65 \sim 74$ 岁、冠心病、甲亢之任一项的AF患者为血栓栓塞低危,低危患者或有抗凝禁忌者,可口服阿司匹林替代华法林;无血栓栓塞风险的AF患者(非孤立性AF)应选用阿司匹林预防,孤立性AF可不治疗或口服阿司匹林预防。机械瓣置换者, INR 目标应 ≤ 2.5 。房扑的抗凝方案同AF。建议妊娠期间所有AF患者(孤立性AF和血栓栓塞低危者除外)均行预防性抗血栓治疗,但应根据妊娠阶段选择适宜的抗栓治疗方法。建议肥厚型心肌病伴AF患者均口服抗凝药($INR 2.0 \sim 3.0$)治疗(以上为I类建议)^[4]。我国广大医务工作者在选择抗凝人群时,在国内有更新的相关指南出现之前,仍应按照上述指南选择华法林的治疗人群。

4 临床上华法林监测的实际操作方案

4.1 华法林的抗凝强度 来自欧美国家人群的研究表明华法林在AF抗凝的有效治疗窗是 $INR 2.0 \sim 3.0$ 。由于华法林的代谢在不同人种、人群均有差异,我国人群的有效抗凝强度是否是同一范围呢?胡大一等卫生部心房颤动课题协作组通过前瞻性研究,观察应用华法林抗凝的NVAf患者发生血栓栓塞和出血事件的关系,探讨中国人NVAf患者华法林抗凝治疗的有效性和安全性,即最适宜强度。随访时间中位数19个月($2 \sim 24$ 个月)后于近年结束。研究中应用华法林的平均剂量为(3.19 ± 0.69)mg($1.5 \sim 5\text{mg}$),多因素Logistic回归分析显示,抗凝出血的独立危险因素为年龄 >75 岁,收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$,血肌酐升高, $INR > 3.0$;预测血栓栓塞事件的独立危险因素为年龄 >75 岁,卒中病史, $LVEF < 0.40$ 和 $INR < 2.0$ 。研究结果表明,中国NVAf患者应用华法林抗凝, INR 维持在 $2.0 \sim 3.0$ 是安全有效的,但应避免 INR 超过 3.0 ,以最大限度减少出血并发症,应严密监测,尤其是高龄、合并心力衰竭和肾功能异常的患者^[5]。这说明国人的抗凝强度亦以 INR 维持于 $2.0 \sim 3.0$ 为宜。

然而,也存在另外一些不同观点的研究。日本

的一项关于抗凝强度的研究表明,低强度抗凝组($INR 1.5 \sim 2.1$)的严重出血发生率显著低于传统强度组($INR 2.2 \sim 3.0$),而缺血性卒中发生率两组间差异无统计学意义,因此提出低强度抗凝治疗比传统强度更安全^[6]。有研究发现, $INR > 2.0$ 时,抗凝的效果增加很少;而当 $INR < 1.7$ 时,血栓栓塞的危险增加1倍;当 $INR < 1.5$ 时,血栓栓塞的危险增加3倍以上,已难以令人接受。而国内有些中心的经验表明,国人将 INR 控制于 $1.8 \sim 2.5$ 时具有较好的卒中预防作用,而出血危险较小。这些研究结果的差异可能与入选人群不同、样本量较小等因素有关,同时也进一步提示了华法林作用的复杂性。

笔者认为,目前临床医师在实际工作中确定AF患者的抗凝强度仍应以指南为标准,但对75岁以上高龄老人、肾功能异常、高血压未能良好控制者应适当降低抗凝强度,如:可将 INR 维持于标准范围的低限(2.0 左右),以防止出血并发症。有心功能不全、既往卒中史的患者则是易于发生栓塞并发症的人群。对于这两类特殊人群均应谨慎确定抗凝强度、加强监测。

4.2 华法林抗凝的监测密度 美国病理学会建议,开始应用华法林的第1周至少要测定4次 INR ,以后随 INR 趋于稳定逐渐减少测量次数,即使 INR 稳定的患者,测定 INR 的间期最长也不应超过6周。根据笔者的心得,在开始应用华法林第1周内测定4次 INR ,此后每 $2 \sim 3\text{d}$ 测定1次,直至达到稳定 INR 。 INR 稳定后的第1个月内每周测定1次 INR ,此后可改为每月测定1次。如患者健康状况改变、罹患其他疾病、新服用影响华法林代谢的药物、饮食结构改变(如富含Vit K的绿色蔬菜所占比例减少或增加)时,需重新调整华法林剂量和监测 INR 。

确定监测密度时需注意初始剂量和 INR 的上升速度。华法林应用时的初始剂量很重要。从理论上说,初始剂量大,则达抗凝目标值快,同时 INR 过高的机会也增大;初始剂量小,则达标慢,达标前的“空白期”长(易于形成血栓),但 INR 过高机会也小。国外研究显示,对西方人来说,初始剂量 5mg 更易于在治疗第3、4、5天后达到治疗 INR ,而出现 INR 过高的情况很少,优于 10mg 。我国虽缺乏大规模的随机研究资料,但来自单中心的小样本观察表明,对于中国NVAf患者,应用 3mg 初始剂量更安全,优于 5mg 。另外,应用华法林时, INR 的上升速度也是一个重要问题。如果同样时间内某患者

INR 上升速度较快,提示其对华法林较为敏感,则华法林剂量增减应更为慎重,有时 INR 接近标准高限时(如 INR2.9)即应开始减量,而不是等 INR 过高后才调整剂量。因此,华法林的初始剂量和 INR 上升速度是与监测密度有关的问题,如果初始剂量较大或 INR 上升速度较快,应额外增加监测次数。

5 监测华法林的意义

由于华法林有潜在出血危险、药理作用受多种食物和药物影响等特点,其监测具有非常重要的意义。临床医师只有本着认真负责的态度,向广大 AF 患者宣传、普及抗栓治疗的重要性和华法林抗凝的方法、注意事项和常识,使应用华法林抗凝的患者 INR 达标而不超标,才能使 AF 患者最大程度地受益于华法林,实现良好的效益/危险比,真正减少和预防卒中的发生。而不及监测、盲目错误地应用华法林可能使效益/危险比大大下降。因此,正确使用华法林是关系到应用华法林抗凝以预防卒中事件成败的关键,而华法林监测则是其中重要的一环。

参考文献

[1] Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*, 1990,21:4-13.

- [2] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 1996, 27:1760-1764.
- [3] Lip GY, Hart RG, Conway DS. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Br Med J*, 2002, 325: 1022-1025.
- [4] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 854-906.
- [5] 孙艺红,胡大一. 华法林对中国心房颤动患者抗栓的安全性和有效性研究. *中华内科杂志*, 2004, 43: 258-260.
- [6] Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke*, 2000,31:817-821.

(上接第 525 页)

者呼吸道症状不典型,本例患者突出地表现为心功能不全,而这种心功能不全恰恰是肺感染所引发或加重的。肺启动多器官功能不全的特点在这一患者身上体现的十分突出。患者心、肾功能已处于一个临界状态,患者肺部感染引发了序贯的器官功能衰竭,诊断上是明确的。治疗上正如田医生所谈到的,要全方位考虑患者的身体状态,全方位调整才能纠正患者的多器官衰竭,任何一个器官功能都会对其他器官功能产生影响,特别是患者出现了肾功能不全,这常常是多器官功能不全预后好坏的一个分水

岭,由于治疗及时、恰当,患者的肾功能得到迅速和有效的恢复。需要吸取的教训是,对病情的早期判断仍然不够早,对于一个肺部感染的极高龄的老年人所潜在的危险在入院时估计得还不足,处理得还不够早,如能在出现多器官衰竭之前就阻断它的发展,则患者会获益更多。

(参加讨论医师:李佳月、田进文、卢才义)

(李佳月 整理)