

氟康唑致华法林抗凝效果增强 1 例报告

景 盼

昆明医科大学第一附属医院 云南昆明 650031

【关键词】华法林；氟康唑；药物相关作用

【中图分类号】R96

【文献标识码】A

【文章编号】1672-0415 (2018) 11-129-01

患者男，80岁，因“反复咳嗽、咳痰20余年，气促、浮肿3年，加重20天”入院。患者近20余年来每遇气候变凉多可出现咳嗽、咳痰，曾多次住院治疗，诊断为：1.慢性阻塞性肺部疾病急性加重期；2.慢性肺源性心脏病；3.钙化性瓣膜病：主动脉瓣中-重度关闭不全二尖瓣轻度关闭不全三尖瓣轻度关闭不全阵发性房颤心功能III级；4.2型糖尿病；5.陈旧性脑梗死。长期服用“华法林、比索洛尔、呋塞米、螺内酯”等药物治疗。20天前患者受凉后出现咳嗽、咳痰，咯黄绿色脓痰，轻微活动即感胸闷、心悸及呼吸困难，夜间不能平卧入睡。查体：体温36.3℃，脉搏105次/分，呼吸20次/分，血压115/61mmHg，一般情况差，口唇轻度发绀，颈静脉充盈，肝颈静脉回流征阳性，双肺呼吸音粗，可闻及湿性罗音，叩诊心界向左扩大，心尖搏动弥散，搏动范围约3.0cm，心率112次/分，房颤律，主动脉第一听诊区可闻及舒张期叹气样杂音，双下肢轻度浮肿。入院诊断：1.慢性阻塞性肺部疾病急性加重期；2.慢性肺源性心脏病I型呼吸衰竭；3.钙化性瓣膜病：主动脉瓣中-重度关闭不全、二尖瓣轻度关闭不全、三尖瓣轻度关闭不全阵发性房颤心功能III级；4.2型糖尿病；5.陈旧性脑梗死。予吸氧、心电监护、先后给头孢哌酮舒巴坦及亚胺培南西司他汀静脉滴注抗感染、氨溴索止咳化痰、华法林抗凝、比索洛尔、螺内酯、呋塞米利尿、改善心功能及预防心室重塑，二甲双胍及格列本脲控制血糖等治疗。经治疗患者咳嗽、咳痰好转，胸闷、心悸、气促减轻。

因患者感染严重，头孢哌酮舒巴坦静脉滴注6天后改为亚胺培南西司他汀静脉滴注2天，用抗生素8天后查体时发现患者口腔粘膜可见白斑，不易拭去，考虑口腔真菌感染，同时深部真菌培养检出白色酵母菌，考虑患者存在口腔及肺部真菌感染，于当天加用氟康唑注射液0.4g/天静脉滴注抗真菌治疗，3天后改为氟康唑胶囊0.3g/天口服。患者为长期阵发性房颤，行CHA2DS₂-VASc评分为6分，属于血栓栓塞高危人群，故使用华法林3mg/天口服，使INR维持在1.5—2.5之间，使用氟康唑3天后复查INR为3.14，6天后复查INR为11.18，未观察到皮肤、粘膜牙龈出血及呕血、黑便等上消化道出血症状，立即停用华法林，并予维生素K120mg静脉滴注，当天复查INR1.38。因考虑患者INR异常升高可能与氟康唑和华法林的相互作用有关，故抗凝药改为利伐沙班10mg/天口服，1月24日复查INR为1.24，患者未出现出血情况，病情好转出院。

华法林^[1]为目前临床最常用的口服抗凝药，广泛应用于静脉血栓性疾病、瓣膜病及瓣膜置换术后、房颤血栓栓塞的预防。华法林几乎全部通过肝脏代谢清除，主要通过肝细胞色素P450酶系统同源蛋白CYP2C9分解，多种药物可通过诱导或抑制CYP2C9的活性增强或减弱华法林的代谢，从而影响华法林的抗凝效果。

作者简介：景盼(1985.12-)，籍贯：山西运城，民族：汉族，职称：住院医师学历：本科，主要从事心血管内科药物治疗。

氟康唑为三唑类抗真菌药，对CYP2C9能产生较强的抑制作用，使华法林血药浓度升高，INR升高，出血风险增加^[2]。该患者在联合使用华法林和氟康唑第六天INR明显升高，提示氟康唑可以使华法林代谢减少、抗凝作用明显增强、出现风险增加。建议临床应用过程中应尽量避免氟康唑与华法林联用，若两者必须联用时，华法林应从最小剂量开始加用，并且严密监测INR。已经使用华法林的患者必须使用氟康唑时应严密监测INR，必要时华法林减量。

使用华法林过程中一旦发生INR升高，根据“华法林临床应用中国专家共识（基层版）”^[3]INR升高的程度做如下处理：

(1) INR>3.0-4.5时，无出血并发症，适当降低华法林剂量（5%-20%）或停药一次，1-2天复查INR，当INR恢复到目标值以后调整华法林剂量并重新开始治疗或加强监测INR是否能恢复到治疗水平，同时寻找可能使INR升高的因素；(2) INR>4.5-10.0时，无出血并发症，停用华法林，肌肉注射维生素K11.0-2.5mg，6-12小时后复查INR，INR<3后重新以小剂量华法林开始治疗；(3) INR>10，无出血并发症时，停用华法林，肌肉注射维生素K15mg，6-12小时后复查INR，INR<3后重新以小剂量华法林开始治疗，若患者具有出血高危因素，可考虑输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原浓缩物或重组凝血因子VIIa；(4) 患者出现严重出血时，无论INR水平如何，均停用华法林，肌肉注射维生素K15mg，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，病情稳定后需要重新评估应用华法林治疗的必要性。本例患者出现INR异常升高，经维生素K治疗后INR下降，根据“华法林临床应用中国专家共识（基层版）”法林过量的处理，应予维生素K15mg肌肉注射，但考虑患者年龄大，HASBLED评分6分，出血风险高，故维生素K加大剂量，予20mg静脉滴注，以使INR快速下降以降低出血风险。

药物相互作用在临床中较为常见，但常常为临床医生忽略。华法林临床应用广泛，安全窗较窄，需要密切监护其疗效，其血药浓度极易受其他药物及食物的影响，比如氟康唑、胺碘酮、甲硝唑、西咪替丁等，尤其是老年人随年龄增加对华法林的敏感程度增加，体现在出血的潜在风险增加。我们在华法林的临床应用除了严格掌握适应症外，要注意在与通过肝细胞色素P450系统CYP2C9途径代谢的药物，尤其于抗真菌药氟康唑合用时要注意减量，严密监测INR，防止出血的同时避免血栓事件的发生发生，使之应用更合理安全。

参考文献

- [1] 吕海芹，周文，杜长江，等. 华法林的临床应用 [J]. 泰山医学院学报，2011，32（6）：423-425
- [2] 张帆，杨中苏，那开究，等. 氟康唑增强华法林抗凝疗效7例临床观察 [J]. 中国医药导刊，2005，7（3）：207
- [3] 胡大一，华法林临床应用中国专家共识（基层版）2013.9.16，中国心血管相关专家小组第23页23/45