

21(1):77-86.

[28] Lord S, Rochester L, Hetherington V, et al. Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off' state Parkinson's disease[J]. *Gait Posture*, 2010, 31(2):169-174.

[29] Urain SC, Sandy N, Alice CG. Visual exploration of emotional facial expressions in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(7):1901-1913.

[30] James R, Klaas ES. Attention to action in Parkinson's disease; impaired effective connectivity among frontal cortical regions[J]. *Brain*, 2002, 125(2):276-289.

[31] Pierri M, Vaudano E, Sager T, et al. KW-6002 protects from MPTP induced dopaminergic toxicity in the mouse [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(4):517-524.

(收稿日期:2011-10-13 修回日期:2011-12-25)

· 综 述 ·

华法林抗凝治疗的临床应用概述

项海燕 综述, 唐燕华 审校

(南昌大学第二附属医院心外科 330006)

关键词: 华法林; 抗凝药; 治疗应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1652-03

华法林是目前临床上应用最广泛的口服抗凝药物之一,主要用于预防及治疗肺栓塞、深静脉血栓症、冠心病急性心肌梗死、心脏瓣膜置换术后及心房颤动导致的血栓症。由于其治疗窗窄,剂量微调容易导致血栓或出血,一直备受医药界关注,现从临床医生角度对其适应证作一综述。

1 华法林抗凝治疗机制

人体在合成凝血因子 II、VII、IX、X 等的过程中需要辅助因子维生素 K,华法林正是与维生素 K 竞争羧化酶,使上述维生素 K 依赖性凝血因子合成过程中的谷氨酸羧基化受抑制,这些凝血因子无法活化,仅停留在无活性阶段,从而实现抗凝作用。然而华法林对已合成的凝血因子并不能抑制,需待已合成凝血因子耗尽才能起效。

2 临床应用

2.1 心房颤动 心房颤动患者死亡最主要的原因是缺血性脑卒中,在 50~59 岁组病死率为 1.5%,而在 80~90 岁组为 30%,其病死率是对照组的 2 倍。2010 年心房颤动指南以降低住院率、病死率、脑卒中率,提高患者生活质量、活动、心功能为首要目标,将抗凝治疗上升到总策略的第一位,华法林被誉为药物治疗心房颤动的基石^[1]。权衡出血和栓塞的风险、寻求最佳的国际标准化比率(international normalized ratio, INR)值成为医药界迫切任务。Cervera 与 Chamorro^[2]将风湿性心脏病伴心房颤动患者 122 例分别行低强度(INR 1.5~2.0)、标准强度(INR 2.1~3.0)华法林抗凝治疗,结果表明低抗凝强度组虽然只有 7 例发生血栓栓塞,发生率为 8.2%,发生栓塞时 INR 均小于 1.5,提示风湿性心脏病心房颤动患者低强度抗凝组有血栓栓塞的危险。标准抗凝强度组无 1 例发生血栓栓塞,提示其抗凝强度更加显著,但标准抗凝强度组出血不良反应危险性明显增加,但均为轻度出血,无大出血危险,安全性高,容易为广大患者接受。Altman 与 Vidal^[3]对比华法林、阿司匹林及安慰剂在治疗心房颤动患者中的作用,相对安慰剂,华法林可使缺血事件下降 68%,阿司匹林组则下降 16%,在华法林抗凝治疗过程中并未发生脑出血事件。Shen 等^[4]研究表明,亚裔心房颤动患者服用华法林脑出血的风险是白种人的 4.06 倍。临床观察发现老年心房颤动患者脑卒中发生率尤高^[5], Meta 分析显示,华法林可使心房颤动患者的卒中风险降低 60%,与抗血小板药物相比, >75 岁的心房颤动患者应用华法

林能更有效降低脑卒中发生率且不增加出血风险。当然,不能耐受华法林的患者可以用阿司匹林及新型抗凝药物治疗。将华法林与新型抗凝药(达比加群 150、110 mg)疗效进行对比,在卒中及系统栓塞事件、每年病死率方面,达比加群明显较少,但 150 mg 达比加群的出血事件与华法林相当^[6]。

2.2 心房颤动复律 复律是通过高能电脉冲或抗心律失常药物消除心脏快速的异位节律^[7],在复律时血栓容易脱落,随血流到达靶器官,形成栓塞。故对于心房颤动持续时间 48 h 以上又未正在应用抗凝治疗的患者,复律前应口服华法令有效抗凝 3 周,维持目标 INR 2.5(2.0~3.0),复律成功后抗凝 4 周,以免因心耳部位收缩延迟恢复,形成新的血栓栓塞;如心房颤动复发或存在其他情况,如卒中或心房颤动复发危险,需要长期行抗凝治疗。心房颤动急性复律成功后,低分子肝素与华法令可交叉应用 3~5 d,至 INR 达标,然后继续抗凝 4 周。

2.3 瓣膜置换术后 抗凝治疗是心脏瓣膜置换术后最关键的后续治疗,口服华法林是最常用的抗凝方法,是心脏瓣膜置换术后需长期抗凝治疗的“金标准”,与抗凝有关的并发症是机械瓣膜置换术后最常见的远期并发症,亦是导致患者远期死亡的主要原因,所以目前寻找理想抗凝强度,即将临床出血及血栓栓塞事件发生率降到最低是临床医师和药师的迫切目标。国内利用 INR 监测华法林抗凝治疗较西方国家晚,统计分析尚不够完善,其中较系统的是 2010 年刘媛等^[8]考察广东省人民医院 2000~2008 年瓣膜置换术后,给予中国患者 845 例长期口服华法林抗凝治疗,比较华法林采用不同抗凝强度治疗的疗效和安全性发现,中国人群低强度抗凝治疗的有效性和安全性与标准抗凝相当,华法林抗凝治疗 INR 比值维持在 1.8~3.0 范围内是安全有效的。俞经生等^[9]通过随访 356 例心脏瓣膜术后服用华法林情况,研究发现控制 INR 在 1.8~2.5 范围,可以减少抗凝治疗的并发症,获得满意的预防血栓栓塞和出血的效果,提高术后生活质量,王志伟等^[10]的观察结果显示 INR 维持在 1.76~2.50,可显著减少抗凝出血的发生,且血栓栓塞的发生无明显增加,并且他们认为 INR 长时间低于 1.75,尤其是置换二尖瓣瓣膜患者(二尖瓣置换和双瓣置换)的血栓栓塞发生率高;而 INR 高于 2.51 的患者出血率增加,认为在长期抗凝治疗中,INR 维持在 2.0~2.5 范围可能更为安全,而单纯主动脉瓣置换患者则以 INR 维持在 1.76~2.20 为宜。临床

实践表明,中国心脏瓣膜术后患者抗凝强度要求低于欧美国家,维持 INR 1.8~2.5 具有较大安全性。

2.4 肺栓塞及深静脉血栓栓塞 抗凝治疗为肺动脉血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)和深部静脉血栓形成(deep vein thrombosis, deep venous thrombosis, DVT)的基本治疗方法,可以有效地防止血栓再形成和复发,同时机体自身纤溶机制溶解已形成的血栓^[11]。目前临床上应用的抗凝药物主要有普通肝素(以下简称肝素)、低分子肝素和华法林。研究表明抗血小板药物的抗凝作用尚不能满足 PTE 或 DVT 的抗凝要求,可以在肝素/低分子肝素开始应用后的第 1~3 天加用口服抗凝剂华法林。当连续 2 d 测定 INR 达到 2.15 时,即可单独口服华法林治疗,其后 2 周每周监测 2~3 次,以后根据 INR 的稳定情况每周监测 1 次或更少。若行长期治疗,约每 4 周测定 INR 并调整华法林剂量 1 次^[12]。抗凝治疗的持续时间因人而异,一般对于黄种人来说出血事件概率较大,故抗凝治疗 INR 宜小于 3.0^[13],口服华法林的疗程至少为 3~6 个月。Prandoni 等^[14]表示对于某些高危患者,如反复发生深静脉血栓形成或 PTE、特发性 DVT、遗传因素导致的 DVT 等,用药时间应相应延长,甚至终身抗凝。孙峰、戴月梅^[15]针对华法林抗凝治疗肺栓塞患者的疗程进行临床研究,结果表明口服华法林抗凝治疗 3、6 个月组的有效率、出血发生率、1 年复发率差异均无统计学意义。故对无已知再发危险因素的大面积肺栓塞患者,可考虑 3 个月短程抗凝治疗。

2.5 冠心病与急性心肌梗死 19 世纪 60 年代学者提出口服抗凝药物可以用于急性心肌梗死患者,给予标准强度抗凝(INR 1.5~2.5)即可防止心肌梗死后脑卒中及肺栓塞的发生。多个临床试验均表明,口服华法林可以明显降低脑卒中及肺栓塞的发生率,但只有其中一个试验表示可以降低病死率。通过对口服华法林的心肌梗死患者 1~6 年随访,系统评价认为,从长期来看华法林可以使病死率及非致命性再发心肌梗死下降 20%。欧洲数个研究评价了年龄大于 60 岁,且服用华法林超过 6 个月的心肌梗死患者,结果显示,相对对照组他们具有较低的心肌梗死再发率及脑卒中事件^[16]。Saczynski 与 Spencer^[17]研究也得出类似结果,即心肌梗死后口服华法林可以使心肌梗死再发率下降 50%,脑卒中发生率下降 60%。

Buresly 等^[18]将小于 75 岁的 3 630 例心肌梗死患者随机分为华法林组、阿司匹林组及联合用药组,随访 2 年发现联合用药组病死率、非致命性心肌梗死再发率最低,其次是华法林组,这两组间没有明显区别。华法林组及联合用药组的出血发生率均高于阿司匹林组,但这些出血事件均不很严重。2007 年 ACC/AHA 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南建议,对于经皮冠状动脉介入治疗(intracoronary stenting, PCI)术后置入裸支架或药物支架者,在阿司匹林和氯吡格雷的基础上加用华法林。总结目前的研究现状,阿司匹林联合高强度或中度华法林治疗心肌梗死效果较好,但有可能增加出血的风险,故建议医疗条件允许的情况下,注意监测 INR,及时调整华法林用量,以此来减少出血事件的发生。

3 特殊情况下的抗凝治疗

3.1 颅内出血后的抗凝治疗 对于给予抗栓治疗而发生颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)、蛛网膜下腔出血或硬脑膜下血肿的患者,在急性期至少 1~2 周停用所有抗凝和抗血小板药物,并且用新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合浓缩物和维生素 K 来纠正华法林药效是合理的。对于那些发生脑梗死风险相对较低(例如有心房颤动但无既往卒中)的患者和伴有淀粉

样血管病风险较高(例如高龄且有脑叶 ICH)的患者,或者整体神经系统功能较差的患者,应考虑使用抗血小板药物预防缺血性卒中。对高危血栓栓塞并考虑重启华法林治疗的患者,建议在首次 ICH 发生后的 7~10 d 实施。

3.2 孕期抗凝治疗 孕期前 3 个月建议停用华法林,以低分子肝素替代治疗。文献报道对于行机械瓣膜置换患者,权衡瓣膜血栓及华法林胚胎病,建议于孕 4~9 月继续华法林抗凝治疗,至孕 40 周予以计划引产,产后可以正常母乳喂养。应用低分子肝素抗凝治疗时注意监测活化部分凝血激酶时间或肝素测定。

4 结 语

华法林在抗凝治疗中有明显优势,但其具有出血并发症另外监测 INR 较繁琐,这些因素严重影响了华法林的临床应用,故亟待组织大型华法林临床研究,进行系统评价,总结出适合中国人的 INR 标准值,从而进一步减少华法林用药后不良反应事件的发生率,充分体现华法林的良好抗凝作用。

参考文献:

- [1] 郭继鸿. 心房颤动的新理念(续)[J]. 临床心电学杂志, 2010, 19(6): 457-467.
- [2] Cervera A, Chamorro A. Antithrombotic therapy in cardiac embolism[J]. Curr Cardiol Rev, 2010, 6(3): 227-237.
- [3] Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective[J]. Thromb J, 2011, 9(1): 12.
- [4] Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial /ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(4): 309-315.
- [5] 李小鹰. 老年房颤患者应规范华法林的应用[J]. 中国社区医师, 2010, 41(2): 8.
- [6] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 301-302.
- [7] Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [8] 刘媛, 余细勇, 钟诗龙, 等. 心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗的单中心临床应用调查[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(10): 2242-2245.
- [9] 俞经生, 葛建军, 周正春. 心脏瓣膜置换术后抗凝治疗的临床研究[J]. 安徽医药, 2008, 12(9): 820-821.
- [10] 王志伟, 徐明星, 计乐群. 心脏瓣膜置换术后低强度抗凝研究[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(4): 484-485.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)[J]. 中国临床医生, 2002, 30(5): 22-24.
- [12] Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients results of meta-analysis[J]. Ann Surg, 1998, 208(2): 227-240.
- [13] 杨培, 吴庆华. 华法林预防静脉血栓栓塞性疾病复发的国际标准化比值区间选择[J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28(3): 215.
- [14] Prandoni P, Piovello C, Spiezia L. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism

[J]. Indian J Med Res, 2011, 134(1): 15-21.

[15] 孙峰, 戴月梅. 疗程对新疆地区肺栓塞患者华法林抗凝临床疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 140(27): 411-413.

[16] Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients results of meta-analysis [J]. Ann Surg, 1988, 208(2): 227-240.

[17] Saczynski JS, Spencer FA. Twenty-year trends in the incidence of stroke complicating acute myocardial infarction;

Worcester Heart Attack Study [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(19): 2104-2110.

[18] Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction [J]. Arch Intern Med, 2005, 165(7): 784-789.

(收稿日期: 2011-10-08 修回日期: 2011-12-22)

· 综 述 ·

带状疱疹后神经痛治疗进展

王鸿健 综述, 高永良[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

关键词: 疱疹, 带状疱疹, 神经痛, 治疗, 进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1654-03

带状疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia, PHN)是带状疱疹皮损愈合后遗留的顽固性神经病理性疼痛,为带状疱疹最常见的并发症之一。该病随年龄增长发生率增高,40岁以上带状疱疹(herpes zoster, HZ)患者约30%可以引起PHN^[1],其长期持续的剧烈疼痛,给患者身心带来极大的痛苦。如何进行有效的治疗、改善患者的生活质量一直是研究的重要课题,现就带状疱疹后神经痛治疗进展综述如下。

1 系统用药

PHN的系统治疗常使用三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、抗癫痫类药物、阿片类药物等治疗,其中以TCAs、抗癫痫类药物作为一线用药。

1.1 TCAs TCAs通过阻滞去甲肾上腺素及5-羟色胺再摄取,从而抑制脊髓神经元达到减轻疼痛的效用。因其疗效肯定,长期以来作为治疗PHN的一线用药。此类药物包括阿米替林、去甲替林、地昔帕明及马普替林,临床上以阿米替林及去甲替林镇痛效果佳^[2-4]。TCAs主要不良反应为抗胆碱能不良反应(嗜睡、口干、便秘、食欲增加),偶尔发生视物模糊、尿潴留、青光眼及情绪改变。

1.2 抗癫痫类药物 抗癫痫类药物与神经元膜稳定性有关,通过减少神经元的异常放电而减轻疼痛^[5]。此类药物包括卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁及普瑞巴林等。目前临床应用较新的药物为GEn(gabapentin enacarbil)、普瑞巴林及托吡酯。

GEn为加巴喷丁前体药物,在胃肠道内通过高容量转运机制改善了加巴喷丁载体依赖性的吸收局限。Backonja等^[6]研究表明GEn缓释片较安慰剂组在睡眠、情绪、患者整体状况方面有明显改善,与加巴喷丁胶囊相比,增加了血加巴喷丁浓度,具有安全、有效及易耐受的特点^[6]。普瑞巴林为γ-氨基丁酸的结构衍生物,其吸收为线性药代动力学模型,具有相当于加巴喷丁6倍的镇痛效果。Semel等^[7]研究表明,普瑞巴林(150~600 mg/d)显著减少65岁以上人群神经病理性疼痛,与年轻人群疼痛改善相似,因其无可知的与其他药物相互作用而成为老年PHN患者治疗的重要选择。

托吡酯为一个带有磺胺基团的单糖衍生物,可能通过电压门控性钠离子通道及钙通道调节,增强了γ-氨基丁酸的抑制作用,阻滞α-氨基羟甲基恶唑丙酸/谷氨酸受体,从而达到减缓神经痛的作用。目前循证医学将其定为三线抗神经药物^[8-9]。Fowler等^[10]用托吡酯50 mg,1天2次治疗1例难治性老年男性PHN患者,经过3个月,患者疼痛减少到完全停用阿片类药物镇痛。

1.3 阿片类止痛药 阿片类止痛药通过激动中枢受体发挥止痛作用,作用可能比TCAs效果好,但其中较强效药物多,仅用于特殊疾病的疼痛,故不作为治疗疼痛的一线用药。该类药物包括吗啡、羟考酮、羟甲左吗喃、曲马多等,主要不良反应为呼吸抑制、便秘、镇静、恶心、呕吐、烦躁、成瘾性,不能与抗癫痫药一同使用。

1.4 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂

可改变异常的中枢神经系统的痛觉活动,主要有氯胺酮,有少量证据证明其对一些患者有效,不良反应为瘙痒、注射部位痛性结节、恶心、疲劳、眩晕、幻想及认知障碍。

1.5 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂

GW406381为一种高选择性COX-2抑制剂。在一项209例PHN患者的随机、双盲、安慰剂对照实验,随机用25 mg或者50 mg GW406381与安慰剂对比治疗3周,两种剂量药物治疗在减轻疼痛方面均强于安慰剂,但无统计学意义,随着治疗时间延长,治疗组显示出了较安慰剂组疗效更好的趋势,同时GW406381在老年患者中有良好耐受性^[11]。

2 局部用药

局部用药对于一些PHN患者治疗效果是肯定的,主要是通过调整水痘-带状疱疹病毒感染的痛觉传入神经的异位放电产生镇痛效果。局部治疗常常用于系统治疗有禁忌的PHN患者。

2.1 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) NSAID通过抑制环氧合酶,减少前列腺素(prostaglandin, PG)合成,进而达到止痛效果。HZ及PHN早期疼痛与组织损伤及炎症有关,并与PG水平平行,NSAID常作用于