

华法林致固定型药疹 1 例报道*

王珍珍, 鲍慧慧[△], 程晓曙[▲]

(南昌大学第二附属医院心血管内科, 南昌 330006)

[中图分类号] R97

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1580-02

华法林是目前临床应用最广泛的口服抗凝药,主要用于心房颤动、心脏瓣膜置换术后、深静脉血栓、肺血栓患者的抗凝治疗。在华法林抗凝治疗过程中较少出现并发症,尤其是固定型药疹。现将 1 例因风湿性瓣膜病行机械瓣置换术后,给予进口华法林抗凝出现固定型药疹,改用国产华法林皮疹消退、皮肤瘙痒症状减轻,现报道如下。

1 临床资料

患者,男,38 岁,因“反复胸闷、心慌 1 周”于 2015 年 4 月 17 日入院治疗,既往无药物或皮肤光过敏史。查体:P 84 次/分,R 21 次/分,BP 158/64 mm Hg,听诊呼吸音粗,可闻及少量干湿性啰音。心尖搏动位于胸骨左缘第六肋间锁骨中线外 1.0 cm,无心包摩擦感,心率 89 次/分,心律绝对不规则,第一心音强弱不等,心尖部可闻及 3/6 级收缩期吹风样杂音,主动脉瓣听诊区可及舒张期叹气样杂音。入院十二导联心电图示心房颤动。心脏彩超示风湿性心脏瓣膜病:主动脉瓣重度关闭不全伴轻度狭窄;二尖瓣重度关闭不全伴轻度狭窄;三尖瓣少量返流。胸片示:右下肺野肺部感染。血常规、血电解质、肝肾功能及 ASO、血沉等均正常。4 月 27 日在体外循环全身麻醉下行主动脉瓣、二尖瓣置换+三尖瓣成形+心脏迷宫术。术后给予口服华法林(规格 3 mg/片,芬兰)3 mg/日,地高辛 0.125 mg/日,呋塞米 20 mg 1 片/日,安体舒通 20 mg 1 片/日。患者服药后 3 d,开始出现荨麻疹样反应,不断进展为类圆型境界清楚的水肿性暗紫红色斑疹(图 1)。



图 1 成熟水泡性斑疹

伴瘙痒,水泡性斑疹由四肢迁移到躯干,在停用地高辛、呋塞米、安体舒通后皮疹无好转,先后至多家医院皮肤专科诊治,考虑华法林药物过敏,并给予抗组胺类药物及激素治疗(具体不详),但皮疹仍无好转。因该患者患风湿性瓣膜病行机械瓣置换术,需持续抗凝治疗,患者痛苦不堪状态持续半年,在无药

物可替代情况下,至本院心血管内科门诊就诊,建议患者改用国产华法林(规格 2.5 mg/片,上海信谊制药厂) 2.5 mg/日,并密切监测凝血功能,根据 INR 值调整华法林用量,患者皮肤瘙痒症状消失,皮疹逐渐消退(图 2),服药 2 周后患者虽再次出现瘙痒症状,但皮疹症状较轻且未再进展,故继续服用国产华法林抗凝治疗,最后一次复查 INR 值达 2.6。



图 2 皮疹消退

2 讨论

在华法林抗凝治疗引起的并发症中过敏性斑丘疹很少见,在医学文献中仅有少量报道华法林及其他香豆素类衍生物引起斑丘疹、疱疹、荨麻疹和瘙痒性皮炎等皮肤不良反应。斑丘疹样皮损一般发生在开始服用华法林 40 min 或 4 周后,常表现为麻疹样、猩红热样或似风疹样改变,伴有瘙痒,常从四肢逐渐向躯干蔓延,有时侵及口部,表现为浸润性改变^[1-2]。

虽然华法林相关的皮肤不良反应很少见,但是对于那些需要长期抗凝治疗的患者必须认识到这一不良反应。并且有文献报道,华法林的不良反应还有紫趾综合征和皮肤坏死,应该把这三者区别开来,但是这 3 种不良反应可能在某一时间段同时出现。其中紫趾综合征的紫色皮损多发生在趾端并对称分布,无明显皮肤坏死或斑丘疹^[3]。而华法林诱导的皮肤坏死常累及大面积的皮下脂肪组织,尤其在胸部、大腿和臀部多见,无肿块但触痛明显^[4]。

怀疑患者服用华法林后出现皮肤过敏应该全面获取患者既往史,尤其明确当前服用的药物来确定是否真正因华法林过敏引起药物性皮炎。华法林相关的皮疹和荨麻疹常常在停药数天后恢复,具有自限性。香豆素类衍生物是否存在交叉过敏及华法林内的染料是否会引起皮肤过敏一直存在争议。有报道其他香豆素类衍生物如双羟基香豆素可替换华法林减轻华法林诱导的皮疹和荨麻疹^[2]。也有文献报道华法林治疗引起

* 基金项目:“十二五”计划国家科技重大专项课题(2014ZX09303305);国家自然科学基金(81460045)。 作者简介:王珍珍(1992-),在读博士,主要从事心律失常和冠心病研究。 △ 通信作者,E-mail: xiaoshumenfan@126.com。 ▲ 通信作者,E-mail: huihui_bao77@126.com。

皮肤过敏的患者换用无染料的华法林过敏症状减轻^[1]。故这种特异性药物不良反应机制复杂,可能包含免疫及非免疫性因素。免疫引起的药物反应要求活化宿主免疫,而非免疫皮肤不良反应更常见。非免疫皮肤不良反应可能因华法林剂量过度,药物毒性累积,药物的相互作用或先前的皮肤不良反应恶化。在此例患者中,这种不良反应一部分原因可能是因非活化成分不同如染料,换用国产华法林后过敏症状减轻,极有可能是因为国产华法林和进口华法林所使用的染料不同。

在换用其他香豆素类衍生物或不含染料的华法林,患者皮肤过敏症状仍再发并且患者不适用新型口服抗凝药抗凝时可以考虑其他口服抗凝药,如茴茛二酮抗凝治疗。有案例成功用茴茛二酮抗凝治愈华法林诱导的皮肤过敏症状^[1]。茴茛二酮如香豆素类衍生物一样,通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子活性而达到抗凝作用,但是茴茛二酮具有肝肾毒性及少数皮肤症状等不良反应,茴茛二酮在与其他药物如香豆素类衍生物合用时,易引起药物间的相互作用^[5]。故若给以茴茛二酮抗凝,用药前必须检查肝功能,在肝功能无明显异常的前提下才能启用茴茛二酮抗凝,服药后要定期复查肝功能和血象。但茴茛二酮生产商较少,供应有限。美国胸科医师学会(ACCP)推荐心脏瓣膜病行机械瓣置换术后推荐使用维生素 K 拮抗剂抗凝优于其他抗凝剂,故不推荐换用新型口服抗凝药,而低分子肝素等其他抗凝剂的抗凝效果有待进一步考察,但在患者同意的情况下可以考虑换用茴茛二酮抗凝治疗^[6]。

对于需要长期抗凝治疗而新型口服抗凝药物不适用,给以华法林(规格 3 mg/片,芬兰)抗凝后皮肤过敏者可尝试换用国

产华法林(规格 2.5 mg/片,上海信谊制药厂),或换用其他香豆素类衍生物如双羟基香豆素抗凝治疗,若皮疹症状仍再发,在患者同意的前提下,则可以考虑换用茴茛二酮抗凝治疗。

参考文献

- [1] Spyropoulos AC, Hayth KA, Jenkins P. Anticoagulation with anisindione in a patient with a warfarin-induced skin eruption[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(4): 533-536.
- [2] Adams CW, Pass BJ. Extensive dermatitis due to warfarin sodium(Coumadin)[J]. *Circulation*, 1960, 22: 947-948.
- [3] Mooney T, Joseph P. purple toes syndrome following stroke thrombolysis and warfarin therapy[J]. *Intern Med J*, 2014, 44(1): 107-108.
- [4] Sahu KK, Varma SC. Warfarin induced skin necrosis[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(4): 528-529.
- [5] Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants[J]. *Drug Safety*, 1994, 10(5): 381-394.
- [6] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): S7-47.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-01-27)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.052

丙型肝炎患者干扰素治疗后由亚临床甲减转为甲亢的 1 例报道

易宣孜,戴丽芬,金醒昉[△]

(昆明医科大学附属延安医院老年病科 650000)

[中图分类号] R581.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1581-02

丙型肝炎病毒的感染及感染后干扰素的治疗与甲状腺功能障碍关系密切,其可引起自身免疫的紊乱,从而引起甲状腺功能的障碍。故在确诊丙型肝炎病毒感染及应用干扰素治疗后,均需密切关注甲状腺功能,以便能及时及时发现甲状腺疾病的发生。本文报道 1 例丙型肝炎病毒感染干扰素治疗后,由亚临床甲减转为甲亢患者的诊治过程。

1 临床资料

患者,女,46 岁,1992 年行剖宫产,有输血史,2010 年体检时,发现丙型肝炎抗体定性阳性,未予治疗,未定期检测肝功能,2011 年体检发现甲状腺囊腺瘤,2015 年 6 月 25 日因“反复乏力 1 月余,头晕 1 周”入院,查丙型肝炎 RNA 定量测定: 2.65×10^3 IU。肝功能示球蛋白 36.6 g/L、白球比 1.09、前清蛋白 110 mg/L、天门冬氨酸氨基转移酶 45 U/L。腹部 B 超示:肝损伤,门静脉及脾门静脉内径增宽,脾稍大,符合肝硬化声像。上腹部 CT 示:脾稍大,脾静脉、门静脉增粗;肝静脉、下腔静脉 CTA 未见明显异常。甲状腺功能测定示:TSH 5.25 mIU/L、TG > 500 ng/mL、 T_3 1.27 μ g/L、 FT_3 5.5 pmol/L、 T_4 109.4 μ g/L、 FT_4 14.67 pmol/L。甲状腺超声检查:(1)甲状腺

左侧叶无回声结节,多考虑胶质潴留性囊肿;(2)甲状腺右侧叶囊实混合性结节,多考虑囊腺瘤;(3)双侧颈部未见明显肿大淋巴结声像。诊断为:(1)慢性丙型肝炎肝硬化;(2)亚临床甲减;(3)慢性非萎缩性胃炎;(4)甲状腺囊肿;(5)乳腺囊性增生病。于 2015 年 6 月开始应用聚乙二醇干扰素 50 μ g/d 皮下注射,共治疗 6 个月,因患者使用利巴韦林后出现全身红色丘疹,伴瘙痒,考虑为过敏,故未继续使用利巴韦林。2016 年 1 月因感冒自停干扰素,停药后逐渐出现易饥、消瘦,心悸、怕热、多汗,体质量下降约 5 kg,于 2016 年 3 月 22 日就诊本院,以“甲状腺功能亢进症、慢性丙型肝炎病毒性肝炎”收住。甲状腺功能示:TSH 0.01 mIU/L、 T_3 2.54 μ g/L、 FT_3 16.32 pmol/L、 T_4 175.3 μ g/L、 FT_4 55.78 pmol/L、 RT_3 1.02 ng/mL、anti-TPO 260.3 IU/mL、TG 90.54 ng/mL、TRAb(-)。肝功能:球蛋白 33.7 g/L、白球比 1.11、前清蛋白 127 mg/L、总胆红素 29.6 μ mol/L、直接胆红素 12.2 μ mol/L、间接胆红素 17.4 μ mol/L。血常规:白细胞 3.41×10^9 /L。甲状腺超声:甲状腺双侧叶多发液实性结节(多考虑结节性甲状腺肿声像);甲状腺显像示双叶甲状腺弥漫性肿大,摄得功能增强,提示“甲状腺功能亢进”。腹部 B 超