

住院患者华法林与其他药物联用的相互作用研究

蔡丽秋¹，杨丽雄^{2*}

【摘要】 目的 探讨华法林在抗凝治疗时联用其他药物引起国际化标准比值（INR）变化的原因及处理方法。方法 收集某院2014年1月—2016年12月服用华法林的住院患者病历，以华法林的药品说明书和《华法林抗凝治疗的中国专家共识》为参考依据，总结出可能与华法林存在药物相互作用的药品，分析可能由于药物相互作用导致出血的不良反应发生情况，重点监测平均每日INR增加>0.50的患者及INR>3.0的患者。结果 使用华法林患者48例。合并用药情况：应用可能增强华法林作用的药物15种，可能减弱华法林作用的有4种；未与19种药品合并用药的有7例；存在1种合并用药的有10例，存在2种合并用药的有8例，存在3种合并用药的有11例，存在4种及以上合并用药的有12例。43例患者进行了INR监测，INR平均监测次数为（3.2±1.4）次，其中10例患者平均每日INR增加>0.5，导致出血的患者有6例，涉及药物共8种。结论 华法林是一个比较特殊的药品，在使用与华法林有相互作用的药物时要考虑其对抗凝治疗的影响，加强INR监测，及时调整用药方案，提高临床用药的安全性与合理性。

【关键词】 华法林；住院病人；药物相互作用

【中图分类号】 R 973.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.071

蔡丽秋，杨丽雄. 住院患者华法林与其他药物联用的相互作用研究 [J]. 中国全科医学, 2018. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

CAI L Q, YANG L X. Interactions of warfarin with other drugs in inpatients [J]. Chinese General Practice, 2018. [Epub ahead of print].

Interactions of Warfarin with Other Drugs in Inpatients CAI Li-qiu¹, YANG Li-xiong^{2*}

1. Department of Pharmacy, Branch of Xinglin, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361022, China

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

*Corresponding author: YANG Li-xiong, Associate chief pharmacist; E-mail: ylxclq2006111@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the causes of changes in international normalized ratio (INR) in inpatients receiving warfarin in combination with other drugs for anticoagulation and to offer corresponding solutions. **Methods** We collected and analyzed the medical records of the inpatients receiving warfarin anticoagulation therapy in a hospital during January 2014 to December 2016. Based on referring to the warfarin package insert and Chinese Expert Consensus on Warfarin Anticoagulation Therapy, we identified the drugs potentially interacted with warfarin, and examined the incidence of bleeding possibly caused by the combined use of warfarin and other drugs. In particular, we detailedly analyzed those with INR>3.0 or with a daily increase of 0.5 in INR undergoing monitoring of INR. **Results** Totaled 48 cases were included in the analysis. The analysis of the medications showed that: (1) 15 types of drugs possibly increased the action of warfarin, and 4 types of drugs possibly reduced it. (2) Of these 19 types of drugs, warfarin was administered in combination with 1 type of drug, 2 types of drugs, 3 types of drugs, 4 or more types of drugs in 10 cases, 8 cases, 11 cases, 12 cases, respectively. (3) Warfarin was administered in combination with none of these 19 types of drugs in 7 cases. Among 43 cases receiving the monitoring of INR [average monitoring times of (3.2±1.4)], 10 had a daily increase of 0.5 in INR, 6 had bleeding, involving 8 types of drugs. **Conclusion** When warfarin is administered with other drugs for anticoagulation, special attention should be paid to the interactions between them and the INR should be monitored intensively. In that case, the therapy can be adjusted timely based on the response of the patients. All these are for the improvement of the safety and rationality of clinical medication.

【Key words】 Warfarin; Inpatients; Drug interactions

1.361022 福建省厦门市，厦门大学附属第一医院杏林分院药
学部

2.361003 福建省厦门市，厦门大学附属第一医院药学部

*通信作者：杨丽雄，副主任药师；

E-mail: ylxclq2006111@sina.com

华法林是一个非常重要也非常特殊的口服抗凝药，尽管不断有新型抗凝药物上市，但对于瓣膜性心脏病患者至今尚无其他药物可以替代华法林。华法林治疗窗窄，个体差异大，再加上药物、食物、患者原有疾病等诸多因素的影响，对于

需要长期服用华法林的患者，均必须频繁监测国际化标准比值（INR），并及时调整服药剂量。一般每日固定一个时间服药，倘若漏服，4 h 内可以补服 1 次，超过 4 h 则无需再服用，隔天正常服用即可。INR 过高易引起出血，过低易引起栓塞，因此按要求监测 INR 是保障患者安全有效抗凝治疗的重要措施。本文通过收集某院 2014 年 1 月—2016 年 12 月服用华法林的住院患者病历，统计分析合并用药与病理因素等对华法林抗凝疗效的影响，为华法林合理用药与用药监护等提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料收集 通过医院 HIS 系统，搜索 2014 年 1 月—2016 年 12 月使用华法林的住院患者病历号，再通过病历号查阅患者的电子病历信息，收集患者的姓名、性别、年龄、住院天数、临床诊断、住院科室、合并用药情况及 INR 变化。

1.2 研究方法 以华法林的药品说明书和《华法林抗凝治疗的中国专家共识》^[1] 为参考依据，总结出可能与华法林存在药物相互作用的药品，分析可能由于药物相互作用导致出血的不良反应发生情况，重点监测平均每日 INR 增加 >0.50 的患者及 INR>3.0 的患者。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示；计数资料以相对数表示。

2 结果

2.1 一般情况 2014 年 1 月—2016 年 12 月共有 48 例住院患者使用了华法林（2.5 mg/片，齐鲁制药有限公司），其中男 25 例，女 23 例；年龄 30~89 岁，平均年龄（61.5 ± 17.5）岁；住院天数（12.3 ± 3.8）d；临床诊断：心房颤动引起的血栓栓塞预防 31 例（占 64.58%）、肺栓塞预防及治疗 11 例（占 22.92%）、人工瓣膜置换术后血栓预防 3 例（占 6.25%）及静脉血栓栓塞性疾病一、二级预防 3 例（占 6.25%）；住院科室：内科 23 例（占 47.9%），肺科 15 例（占 31.3%），感染科 6 例（占 12.5%），其他科 4 例（占 8.3%）。

2.2 合并用药情况 48 例使用华法林的患者大多合并有其他疾病，所以必须联合使用其他类药物进行治疗，而华法林是一个比较特殊的药品，许多药物均可与之发生相互作用，从而使 INR 偏高或者偏低。本文依据华法林的药品说明书和《华法林抗凝治疗的中国专家共识》^[1] 总结了这 48 例患者的合并用药情况：（1）可能增强华法林作用的药物有：左氧氟沙星（12 例次）、阿司匹林肠溶片（10 例次）、阿托伐他汀钙片（7 例次）、地高辛片（6 例次）、辛伐他汀片（5 例次）、莫西沙星（5 例次）、氯吡格雷片（4 例次）、低分子量肝素钠（4 例次）、阿卡波糖片（4 例次）、胺碘酮（2 例次）、阿莫西林克拉维酸钾片（2 例次）、甲硝唑片（2 例次）、塞来昔布片（2 例次）、埃索美拉唑肠溶片（2 例次）、氟康唑胶囊（1 例次）；（2）可能减弱华法林作用的药物有：氢氯噻嗪片（12 例次）、螺内酯片（11 例次）、利福平（3 例次）、碳酸氢钠等（1 例次）。这 19 种药物共使用 95 例次。

48 例患者中未与上述 19 种药物合并用药的有 7 例，存在 1 种合并用药的有 10 例，存在 2 种合并用药的有 8 例，存在

3 种合并用药的有 11 例，存在 4 种及以上合并用药的有 12 例。

2.3 INR 监测情况 根据《华法林抗凝治疗的中国专家共识》^[1]，华法林 INR 目标范围 2.0~3.0。但是，对于中国人而言，目前临床上主张人工瓣膜置换术后 INR 目标范围以 1.8~2.2 为最佳^[2]。住院患者服用华法林 2~3 d 后开始每日或隔日监测 INR，直到 INR 达到目标范围并维持 2 d。此后，根据 INR 结果的稳定性，数天至 1 周监测 1 次，根据情况可延长，出院后可每 4 周监测 1 次^[1]。本文调查的 48 例使用华法林的住院患者中，有 43 例进行了 INR 监测，INR 平均监测次数为（3.2 ± 1.4）次，具体监测情况见表 1。

表 1 INR 监测情况 (n=48)
Table 1 Results of the monitoring of INR

INR 监测次数 (次)	例数	百分数 (%)
0	5	10.42
1	5	10.42
2	9	18.75
3	11	22.92
4	10	20.83
≥ 5	8	16.67

2.4 联合用药前后 INR 值的变化分析 48 例使用华法林的住院患者中，有 10 例患者平均每日 INR 增加 >0.5，其中有 4 例患者出现便隐血，1 例患者出现血尿、1 例患者出现胃肠道出血。10 例患者的联合用药情况为：阿司匹林肠溶片（4 例次）、阿托伐他汀钙片（3 例次）、阿卡波糖片（2 例次）、甲硝唑片（1 例次）、胺碘酮（1 例次）、氟康唑胶囊（1 例次）、左氧氟沙星氯化钠注射液（1 例次）、莫西沙星氯化钠注射液（1 例次）。联用这些药物时出现的临床表现和 INR 变化详见表 2。

表 2 10 例患者的一般情况及 INR 变化分析
Table 2 Analysis of the medication and changes in INR for 10 inpatients

患者序号	联合应用的药物及临床表现	INR 变化	平均每日增加的 INR
1	联合应用甲硝唑片，无临床表现	2 d 内从 1.85 升高到 2.92	0.54
2	联合应用阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片等，出现胃肠道出血	3 d 内从 2.01 升高到 4.80	0.93
3	联合应用胺碘酮，出现血尿	3 d 内从 2.10 升高到 4.62	0.84
4	联合应用氟康唑胶囊、阿司匹林肠溶片等，出现大便潜血	4 d 内从 1.96 升高到 5.03	0.77
5	联合应用阿卡波糖片、阿托伐他汀钙片等，出现便隐血	5 d 内从 2.08 升高到 5.50	0.68
6	联合应用左氧氟沙星氯化钠注射液，无临床表现	2 d 内从 2.17 升高到 3.36	0.60
7	联合应用阿卡波糖片，无临床表现	2 d 内从 1.88 升高到 3.25	0.69
8	联合应用莫西沙星氯化钠注射液，出现大便隐血	4 d 内从 1.98 升高到 5.01	0.76
9	联合应用阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片等，出现大便隐血	3 d 内从 2.04 升高到 4.99	0.98
10	联合应用阿司匹林肠溶片，无临床表现	1 d 内从 1.79 升高到 2.35	0.56

3 讨论

回顾性调查结果显示, 48 例使用华法林的住院患者大多数为中老年人, 因此患有多种疾病的可能性增大, 联合用药的机会增加, 更应该加强 INR 的监测。由表 1 可看出, 48 例住院患者中, 有 5 例没有进行 INR 监测, 其中 4 例是由于没有联合用药, 且住院前已在门诊监测过, 另外 1 例住院天数较短, 病历没有注明原因。由表 2 可看出, 由于联合用药显著升高 INR 的有 10 例 (平均每日 INR 增加 >0.50), 其中导致出血的患者有 6 例, 涉及的药物总共 8 种。现就华法林联合这 8 种药物引起 INR 异常升高的原因与机制进行讨论分析。

3.1 抗菌药物

3.1.1 甲硝唑 华法林是由 S- 华法林和 R- 华法林组成的外消旋混合物, S- 华法林的抗凝作用远高于 R- 华法林, 且两者体内过程差异也较大。S- 华法林主要经细胞色素 CYP2C9 代谢, 而 R- 华法林主要经 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢。华法林通过抑制维生素 K 的还原, 从而抑制维生素 K 依耐性的凝血因子 II、VII、IX、X 的活化, 达到抗凝作用^[3]。当华法林与甲硝唑联合应用时, 由于甲硝唑是肝微粒体酶抑制剂, 可抑制 S- 华法林异构体的代谢, 从而使 INR 显著升高, 容易导致出血。本调查中有 2 例联合使用甲硝唑, 其中 1 例服用甲硝唑第 3 天, INR 从 1.85 升高到 2.92 (第 1 天和第 3 天上午监测); 另 1 例由于提前降低华法林的剂量, 所以未导致 INR 异常升高。有研究表明, 在使用甲硝唑前, 提前降低 30%~35% 的华法林剂量可避免 INR 显著升高^[3]。

3.1.2 氟康唑 氟康唑是 CYP2C9 的强效抑制剂, 同时是 CYP3A4 的中效抑制剂, 与华法林合用, 可抑制 S- 华法林和 R- 华法林的代谢, 使凝血酶原时间 (PT) 显著延长^[4]。《华法林抗凝治疗的中国专家共识》将氟康唑对华法林抗凝作用的影响定义为可能高度增强抗凝作用。本文调查的病例中有 2 例联合使用氟康唑, 其中有 1 例还联合使用阿司匹林, 因此导致 4 日内 INR 从 1.96 升高到 5.03, 出现便隐血。所以, 当华法林与氟康唑联合使用, 特别是还联合使用其他抗血小板药物时, 应密切监测 INR, 以防出血发生。

3.1.3 左氧氟沙星、莫西沙星 喹诺酮类抗菌药物 (比如左氧氟沙星、莫西沙星等) 也可能增强华法林的抗凝作用, 其机制主要为: (1) 喹诺酮类药物抑制华法林的代谢; (2) 喹诺酮类药物使肠道菌群紊乱, 抑制维生素 K 合成^[3]。

3.2 作用于心、脑血管的药物

3.2.1 阿托伐他汀钙 阿托伐他汀钙经肝脏 CYP3A4 酶代谢^[5], 因此可与 R- 华法林发生相互作用, 使其代谢减少, 血药浓度增高。由于使用华法林的患者通常年龄较大, 同时患有多种疾病, 而阿托伐他汀钙的临床适应证又较广, 除了调血脂外, 还可以抗炎、抗氧化、改善内皮功能、抗血栓形成等, 所以两者联合使用的机会较大。本文调查的患者中有 7 例联合使用阿托伐他汀钙, 其中有 3 例 INR 显著升高, 出现不同程度的出血, 所以在联用初期应加强 INR 的监测。

3.2.2 阿司匹林 阿司匹林的应用范围很广, 除了解热、镇痛、抗炎外, 还有抗血小板活性, 可用于预防心、脑血管疾

病的发作及人工心脏瓣膜或其他术后的血栓形成^[5]。阿司匹林的主要不良反应为胃肠道溃疡合并出血, 特别对于老年患者更易发生。而老年患者使用华法林抗凝也更容易出血, 已有报道, 65 岁以上老年患者口服华法林抗凝, 出血发生率为 14.3%^[6]。本调查的患者中有 10 例联合使用阿司匹林, 有 4 例出现 INR 异常升高, 其中 3 例有出血现象。因此, 对于长期应用华法林和阿司匹林抗凝治疗的老年患者, 应预防性给予质子泵抑制剂或胃黏膜保护剂, 并密切监测 INR, 防止出血的发生。

3.2.3 胺碘酮 胺碘酮为钾通道阻滞剂, 是心房颤动患者经常使用的药物。当胺碘酮与华法林合用时, 由于其可抑制 CYP2C9 的活性, 使 S- 华法林转化为主要代谢产物 S-7- 羟基华法林的过程受抑制, 导致 S- 华法林血药浓度升高, 华法林抗凝作用增强。此外, 胺碘酮还可通过非选择性途径降低 S- 华法林和 R- 华法林清除率, 使两种华法林血药浓度增加, 导致 PT 显著延长^[7]。本文调查的患者中有 2 例联合使用胺碘酮, 其中有 1 例出现血尿。因此, 当两者合用时应当减少华法林的剂量才能使 INR 处于治疗窗内, 避免出血的发生。

3.3 口服降血糖药 阿卡波糖为临床常用的口服降糖药, 其有可能通过增加华法林的吸收而增强其抗凝作用^[8]。由于糖尿病患者是需要长期规律服用降糖药物的, 所以当选择口服降血糖药时, 必须慎重考虑其对华法林吸收的影响, 警惕出血等不良反应的发生。

华法林是一个非常古老的抗凝药, 在使用上也有诸多局限性, 但却是其他新型抗凝药所不能完全替代的。比如华法林过量引起的出血, 可用维生素 K1 或凝血酶原复合物对抗, 而其他靶向口服抗凝药 (达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班等) 至今没有特效解毒剂可以逆转其抗凝作用^[9]。由于本品起效缓慢, 如需快速抗凝, 可先用肝素与其同时使用, 肝素延续最少 5~7 d 直至 INR 在目标范围 2 d 以上, 可停用肝素^[10]。为了保证患者的安全, 最关键的是要做好患者的思想工作, 增强患者用药的依从性, 定时监测 INR。尽可能让 INR 处于治疗窗内, 是减少患者出现不良反应的关键所在。

本文分析合并用药与病理因素等对华法林抗凝疗效的影响, 为华法林合理用药与用药监护等提供参考依据。虽然回顾性调查可以收集到 INR 值的变化, 但由于影响华法林的因素实在太多, 比如饮食及生活习惯的影响并没有考虑在内, 因为患者病历资料中缺少这部分内容, 这是本文最大的不足之处。所以如果临床药师、公共营养师能够参与长期服用华法林患者的治疗与干预, 或许可以为患者提供更到位的药学服务。

作者贡献: 蔡丽秋进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析, 文献/资料收集、整理, 撰写论文; 蔡丽秋进行论文的修订; 蔡丽秋、杨丽雄进行英文的修订; 杨丽雄进行文章的质量控制和审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (1): 76-82. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2013.01.027.
Chinese Society of Cardiology, Chinese Geriatrics Society Committee of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. China expert consensus of warfarin anticoagulant therapy [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52 (1): 76-82. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2013.01.027.
- [2] 钱皎, 王卓, 曹爱霖. 1例胺碘酮致华法林抗凝作用增强病例分析 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33 (6): 566-569. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.023.
QIAN J, WANG Z, CAO A L. A case study: amiodarone enhanced warfarin anticoagulation effects for post heart valve replacement [J]. Journal Pharmaceutical Practice, 2015, 33 (6): 566-569. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.023.
- [3] 俞晶晶, 况赞, 王海, 等. 华法林和抗菌药物相互作用及其机制的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (24): 2319-2322. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.24.029.
YU J J, KUANG Y, WANG H, et al. Research status on the interactions and their mechanisms between warfarin and antibiotics [J]. The Chinese Journal Clinical Pharmacology, 2016, 32 (24): 2319-2322. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.24.029.
- [4] 蔡惠惠, 朱君荣, 朱余兵. 抗菌药致华法林抗凝作用增强引起出血1例 [J]. 中国药师, 2014, 17 (8): 1373-1375. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2014.08.042.
CAI H H, ZHU J R, ZHU Y B. Antimicrobials to warfarin anticoagulant effect increase the bleeding 1 case [J]. China Pharmacist, 2014, 17 (8): 1373-1375. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2014.08.042.
- [5] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 420, 558.
CHEN X Q, JIN Y Y, TANG G. New materia medica [M]. 17th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 420, 558.
- [6] 刘俊. 阿司匹林与华法林联用致胃溃疡伴出血 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14 (6): 393-394. DOI: 10.3760/j.issn.1008-5734.2012.06.020.
LIU J. Gastric ulcer with hemorrhage due to concomitant use of aspirin and warfarin [J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2012, 14 (6): 393-394. DOI: 10.3760/j.issn.1008-5734.2012.06.020.
- [7] 刘俊. 联合应用华法林与胺碘酮致国际标准化比值升高和血尿 [J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16 (1): 40-41. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-5734.2014.01.011.
LIU J. Elevated international normalized ratio and hematuria following combined use of warfarin and amiodarone [J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2014, 16 (1): 40-41. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-5734.2014.01.011.
- [8] 苏恒海, 母光妍, 向倩, 等. 心血管内科患者华法林与其他药物联用相关的出血发生情况分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16 (1): 15-21. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-5734.2014.01.005.
SU H H, MU G Y, XIANG Q, et al. Analysis of occurrence of bleeding related to combination therapy with warfarin and other drugs in patients in Department of Cardiovascular Medicine [J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2014, 16 (1): 15-21. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-5734.2014.01.005.
- [9] 况赞, 赖青, 杨双, 等. 靶向口服抗凝药给华法林带来的新思路 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (5): 473-475. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.05.028.
KUANG Y, LAI Q, YANG S, et al. New challenge of target-specific anticoagulants replacing warfarin [J]. The Chinese Journal Clinical Pharmacology, 2016, 32 (5): 473-475. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.05.028.
- [10] 金有豫, 高润霖. 中国国家处方集 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 267.
JIN Y Y, GAO R L. China's national prescription set [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2010: 267.

(收稿日期: 2018-01-25; 修回日期: 2018-05-11)

(本文编辑: 崔莎)