

# 华法林抗凝作用的药学监护

张玥<sup>1</sup>, 徐海燕<sup>2</sup>, 张鹤<sup>2</sup>

1. 河北省人民医院药学部, 河北省临床药学重点实验室, 河北 石家庄 050051

2. 河北省深州市医院, 河北 深州 053800

**摘要:** 华法林为香豆素类抗凝药, 通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子发挥抗凝作用, 许多药物和食物可影响华法林的抗凝作用, 导致用量不足或出血。临床医生、护士以及临床药师在使用华法林时要特别注意。因此, 华法林的抗凝机制是什么? 华法林的抗凝目标是什么? 华法林导致凝血功能增加的原因分析? 因此, 在服用华法林期间不得自己擅自加用或停用药物, 应有专业人士指导用药越来越受到人们的关注。本文介绍一例因药物相互作用致华法林凝血作用增强的药学监护, 供大家学习交流。

**关键词:** 药物相互作用; 华法林; 药学监护

## Pharmaceutical Care of Anticoagulant Effect of Warfarin

Zhang Yue<sup>1</sup>, Xu Haiyan<sup>2</sup>, Zhang He<sup>2</sup>

1. Pharmacy Department of Hebei General Hospital, Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang, Hebei 050051

2. Shenzhou Hospital, Shenzhou, Hebei 053800

**Abstract:** Warfarin is a coumarin-based anticoagulant that acts as an anticoagulant by inhibiting vitamin K-dependent clotting factors. Many drugs and foods can affect the anticoagulant effect of warfarin, resulting in insufficient dosage or bleeding. Clinicians, nurses and clinical pharmacists should pay special attention when using warfarin. So, what is the anticoagulant mechanism of warfarin? What are the anticoagulant goals of warfarin? What causes warfarin to increase coagulation function? Therefore, during the period of taking warfarin, people should not arbitrarily add or stop the drug, and should be guided by professionals. This article introduces a case of enhanced coagulation effect of warfarin due to drug interaction, for our study and exchange.

**Keywords:** drug interaction; warfarin; pharmaceutical care

### 一、病例资料

#### (一) 基本信息

患者杨以勇, 男, 59岁。主因“发热伴胸痛10余天, 加重2天”于2015年7月17日入院。自服“感冒灵”后患者自觉上述症状有所好转。2天前患者上述症状加重, 体温最高40°C, 胸痛较前加重, 遂就诊于我院急诊科, 查肺部CT示: 右肺中叶、左肺上叶下舌段及双肺下叶见多发条片状、结片状、片状影, 部分实变, 其内可见支气管气象, 考虑感染性病变可能性大; 右肺中叶可疑小结节, 多考虑感染性病变; 左侧胸腔积液。予以头孢他定他唑巴坦、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液抗感染治疗后, 患者自觉胸痛症状稍好转, 遂以“肺部感染并胸腔积液”收住我科。既往: 高血压1年, 血压最高150/100mmHg; 2010年因“风湿性心脏病 二尖瓣重度关闭不全 三尖瓣重度关闭不全”在我院行“二尖瓣换瓣术及三尖瓣成形术”。既往用药史: 硝苯地平缓释片20mg po bid, 规律华法林 3.75mg po. qd。入院诊断: 1. 肺部感染

并胸腔积液 2. 风湿性心脏病 二尖瓣置换术后 三尖瓣成形术后 心房颤动 心功能2级 3. 高血压病2级 极高危。

#### (二) 治疗经过

入院查体: T: 36.6°C, P: 102次/分, R: 20次/分, BP: 138/89mmHg。神志清楚, 查体合作, 面容正常, 淋巴结: 全身浅表淋巴结未见肿大。心率102次/分, 心律齐, 心音正常, 各瓣膜区未闻及杂音。视诊: 肺部心尖搏动未见异常, 无异常隆起及凹陷, 听诊: 肺部双肺呼吸音粗, 右肺可闻及湿性啰音。入院后给予初始给予阿莫西林氟氯西林 4g ivgtt q8h、左氧氟沙星0.6g ivgtt qd抗感染治疗; 治疗3日后, 患者体温不降, 抗感染治疗效果不理想, 抗感染治疗改用头孢他定他唑巴坦2.4g ivgtt q12h、莫西沙星氯化钠注射液0.4g ivgtt qd抗感染治疗。7—20日患者胃部不适, 加用泮托拉唑肠溶胶囊 40mg 口服 qd, 进行护胃治疗。7—23日, 患者体温恢复正常, 抗感染治疗方案有效。7—25日查凝血功能 INR4.33, 患者凝血功能增高, 停用华法林。每日监测患者的凝血功能, 7—26日 INR3.17, 7—27日 INR2.22, 7—28

作者简介:

张玥(1985-), 女, 汉, 河北省唐山市, 硕士, 职称: 主管药师, 研究方向: 医院药学;  
徐海燕(1985-), 女, 汉, 河北省深州市, 本科, 职称: 主管药师, 研究方向: 医院药学;  
张鹤(1986-), 男, 汉, 河北省深州市, 本科, 职称: 主管药师, 研究方向: 医院药学。

日 INR1.68, 加用华法林 0.8mg po qd, 7—31 日 INR1.32, 调整华法林剂量 2.5mg po qd, 8—3 日 INR1.38, 华法林剂量 3.33mg 口服 qd。8—4 日患者体温、炎症指标正常, 感染基本控制, 准予出院, 出院后继续调整华法林用量。

## 二、讨论

### (一) 临床药师干预

患者抗感染治疗后 INR 异常增高, 药师考虑到患者所用抗菌药物与华法林有相互作用, 建议华法林减量至 2.5mg, 4 天后监测患者 INR 监测 INR4.33, 患者凝血功能异常, 药师建议停用华法林, 直至 INR 值降至 1.8 以下开始使用华法林, 隔三天监测患者 INR, 根据 INR 调整华法林用量, 直至 INR 控制在目标范围内, 医生采纳药师建议。

### (二) 华法林抗凝机制

华法林是心脏瓣膜置换术后标准抗凝药物, 与维生素 K 竞争羧化酶, 使凝血因子 II、VII、IX、X 合成过程中的谷氨酸羧基化受抑制, 这些依赖维生素 K 的凝血因子无法活化, 仅停留在前体阶段 (有抗原, 无活性), 从而达到较好的抗凝效果, 是目前临床应用最广泛的抗凝药物之一。华法林制剂为 S- 及 R- 对映异构体组成的消旋混合物, 其中 S- 华法林 (左旋华法林) 抗凝作用约为 R- 华法林的 5 倍。S- 华法林主要经肝微粒体酶 CYP2C9 代谢, R- 华法林主要由 CYP1A2 及 CYP3A 代谢。华法林的用量受华法林用药剂量受维生素 K 的摄入、种族、年龄、疾病、性别、体重指数、基因型以及合并用药等很多因素的影响<sup>[1]</sup>。

### (三) 华法林的抗凝目标

心脏瓣膜置换术后, 由于人体血液与非正常心内膜表面接触, 促使纤维蛋白与血小板凝块的形成, 血小板激活及心脏瓣膜下游形成流, 启动凝血级联反应, 大量凝血因子生成, 机体往往处于高凝状态, 加之机械瓣膜的表面均可能形成血栓, 影响瓣膜功能。上述患者行二尖瓣机械瓣膜置换术, 根据《美国心脏病学会及美国心脏学会 (ACC/AHA) 抗凝指南 2008 年》<sup>[2]</sup>, 对二尖瓣机械瓣膜置换术的患者需要终生进行抗凝治疗, 首选药物为华法林, 华法林最佳的抗凝强度为 INR2.0-3.0, 此时出血和血栓栓塞的风险均最低。然而根据国外的抗凝标准, 中国人群却表现出较高的出血率 (7.8 人/年), 和较低的栓塞率 (0.48 人/年), 二尖瓣机械瓣膜置换术, 中国人适宜的抗凝强度为 1.8-2.0<sup>[3]</sup>。该患者“二尖瓣置换术、三尖瓣成形术”后, 结合患者合并心房颤动 其适宜的抗凝强度宜为 1.8-2.5。

### (四) 华法林导致凝血功能增加原因分析

该患者入院前监测 INR 为 2.54, 患者入院后给予先后给予阿莫西林氟氯西林、左氧氟沙星、头孢他啶他唑巴坦、莫西沙星氯化钠注射液抗感染治疗, 泮托拉唑胶囊进行护胃治疗, 同时服用硝苯地平缓释片进行降压治疗。

华法林为香豆素类抗凝药, 通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子发挥抗凝作用。人体对于维生素 K 的吸收主要靠肠道内细菌, 长期使用抗菌药物容易导致人体菌群失调, 从而影响人体对于维

生素 K 的吸收, 使得华法林竞争性拮抗维生素 K 的作用加强, 增加华法林的抗凝效果, 患者 INR 增加, 出血危险增加<sup>[4]</sup>。抗菌药物与华法林联用导致抗凝作用增强的个案报道多见于喹诺酮类、头孢菌素类、大环内酯类及三唑类抗真菌药<sup>[5]</sup>。青霉素对华法林作用的影响见于耐酶青霉素, 如氯唑西林、氟氯西林、双唑西林等<sup>[6]</sup>。《华法林抗凝治疗专家共识》中指出阿莫西林、左氧氟沙星可能增强华法林的抗凝作用<sup>[7]</sup>。

R- 华法林和大部分质子泵抑制剂均经过 CYP2C19 在肝脏代谢, 故两者合用时可能会共同竞争 CYP2C19 的同一结合位点, 但每种质子泵抑制剂抑制 CYP2C19 的程度各不相同<sup>[8]</sup>。瑞典学者 Li 等<sup>[9]</sup>首次在体外试验证实表明, 质子泵抑制剂对 CYP2C19 的抑制程度依次为 (兰索拉唑) > 奥美拉唑 > 埃索美拉唑 > 泮托拉唑。有研究<sup>[10]</sup>报道了在奥美拉唑、兰索拉唑与华法林及其他药物的相互作用中, 与单独使用华法林相比, 奥美拉唑、兰索拉唑与华法林的相互作用在老年患者中所致的药物不良反应 (包括出血事件) 发生率最高, 临床使用时须注意。本案例中患者胃部不适, 药师建议医师选用与华法林相互作用较少的质子泵抑制剂泮托拉唑胶囊进行护胃治疗, 对患者的 INR 影响较少, 说明书中也指出泮托拉唑与华法林无明显的相互作用。

本案例中患者在服用华法林的同时, 使用阿莫西林氟氯西林、左氧氟沙星、头孢他啶他唑巴坦、莫西沙星进行抗感染治疗, 泮托拉唑胶囊进行护胃治疗, 同时服用硝苯地平缓释片进行降压治疗。因患者入院前一直服用硝苯地平缓释片, 泮托拉唑与华法林无明显的相互作用。分析其 INR 异常增高的主要原因, 可能与抗菌药物抑制肠道细菌的生长, 阻断维生素 K 的合成导致凝血因子减少有关。

### (五) 用药指导

该患者肺部感染已基本控制, 但患者的 INR 值仍没有达到目标值, 药师告知患者华法林治疗的临床获益取决于抗凝治疗达到并维持在理想的 INR 治疗范围。INR 高于目标上限时出血危险性急剧增加, INR 低于 1.8 时栓塞危险性增加, 出院后应继续调整华法林用量, 每 3 天监测 INR 值, 调整华法林用量, 直至 INR 调整在正常范围内, 稳定后应规律地每月监测 INR。同时告知患者识别出血和血栓栓塞的症状和体征: INR 过高易出血, 过低易引起血栓形成, 因此患者在服药期间应识别有无出血症状和体征如牙龈出血、皮肤或球结膜瘀点、鼻腔出血、呕血或咯血、黑便、血尿。华法林与其他药物与食物易发生相互作用, 华法林通过维生素 K 起作用, 因而要注意含维生素 K 的食物摄入量。富含维生素 K 的食物有酸奶酪、紫花苜蓿、蛋黄、红花油、大豆油、鱼肝油、猪肝、海藻类、绿叶蔬菜 (如菠菜) 等, 长期食用上述的食物时, 体内的维生素 K 会大量蓄积。在服用华法林期间不得自己擅自加用或停用药物, 应有专业人士指导用药。

## 三、小结

通过对本案例的药学监护情况来看, 许多药物可以影响华法林的药效, 抗菌药物中与华法林发生明显的具有临床意义的药物

相互作用，临床治疗中需要增加这类药物或停用时，需密切监测患者凝血功能，根据监测结果适时调整华法林用量，以免引起出血或形成血栓；需避免经验性调整华法林用量。临床药师参与临床药物治疗，可借助自身的药学知识尤其是药动学方面的优势，帮助临床更加科学地监测及调整给药剂量，并且国内外大量研究

发现编码细胞色素 P450CYP249 和 VKORC1 某些位点的多态性可导致对华法林需求量个体差异较大，患者在初次使用华法林时药师可建议患者进行基因检测，从而更好地保证临床用药的安全性和有效性。

## 参考文献

- [1] 朱剑萍, 赵蕊. 华法林药效的影响因素 [J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(3):55-58.
- [2] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused updated incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart diseases [J]. 2008, 52(13): 141-2.
- [3] 王斌 徐志云 叶小飞. 华人心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝强度标准的系统评价 [J]. 国际心血管病杂志, 2010, 37(06):361-366.
- [4] 张瑜, 游鹏程, 郑秋山. 115例华法林临床应用调查分析 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8 (9) : 524-527.
- [5] 孙云川 王昕 秦明照 等. 药物相互作用致心房颤动患者 INR 异常升高的病例分析及文献复习 [J]. 临床药物治疗杂志 2013, 11(03):48-50.
- [6] Marusic S, Gojo-Tomic, Bacic-Vrca V, et al. Enhanced anticoagulant effect of warfarin in a patient treated with cloxacillin [J]. 2012, 50(6): 431-3.
- [7] 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, 11(03):48-50.
- [8] Teichert M, Van Noord C, Uitterlinden AG, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment [J]. Br J Haematol, 2011, 153(3): 379-85.
- [9] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities [J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(8): 821-7.
- [10] McCarthy DM, McLaughlin T, Yazdani C, et al. Effects of co-therapy with early proton pump inhibitors (PPIs) on the occurrence of side effects of other drugs with potential for interaction with PPIs: a cohort study [C]. USA: WB SAUNDERS CO, 2002: A210-A210.