

例诊治体会[J]. 生物医学工程与临床, 2013, 17(4): 367-371.

[7] 黎容山, 沈向前, 方臻飞, 等. 国产先健动脉导管封堵器封堵肺动脉瘘[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(9): 1621-1624.

[8] 王承, 潘欣, 马建伟, 等. 9 例巨大肺动静脉瘘经导管封堵治疗分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(3):

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.048

381-383.

[9] DAS M, ODISIO E, LOYALKA P, et al. Large pulmonary arteriovenous mal-formation diagnosed by cardiovascular magnetic resonance[J]. Tex Heart Inst J, 2011, 38: 308-309.

(收稿日期: 2017-09-12 修回日期: 2017-11-26)

## 1 例华法林与胺碘酮合用致 INR 异常升高的病例分析\*

杨 雪, 邓冬梅, 马云琪, 陈剑鸿<sup>△</sup>

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所药剂科, 重庆 400042)

[中图分类号] R94

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)08-1149-02

华法林作为一线口服抗凝药主要用于预防和治疗血栓栓塞性疾病, 临床常用于房颤、心脏瓣膜置换术后、肺栓塞等的抗凝治疗<sup>[1]</sup>。而胺碘酮作为一种高效、安全性较高的抗心律失常药物, 在临床上已广泛应用于各种心律失常的治疗, 因此在临床应用中常见胺碘酮与华法林合用的案例。两药联用时, 胺碘酮可增加华法林的浓度, 延长凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR), 增加出血风险<sup>[2-3]</sup>。本文通过 1 例华法林和胺碘酮联用 INR 升高的病例, 分析华法林与胺碘酮相互作用机制, 以期给临床药师在今后的相关药学监护工作中提供参考。

### 1 临床资料

患者, 女, 69 岁, 因“头晕、胸闷 10 年, 再发伴气促 10 d”于 2016 年 12 月 3 日入院。患者自诉 10 年前在家中做家务时出现头晕、胸闷, 伴黑矇, 数秒后出现晕厥, 持续约半小时, 自行清醒, 无胸痛, 无恶心、呕吐, 无痉挛、抽搐, 无大小便失禁, 至当地医院就诊, 诊断“高血压病”, 予对症处理后好转出院。出院后患者头晕、胸闷症状反复, 未予特殊处理。10 d 前, 患者静息状态下出现头晕、胸闷, 伴气促明显, 快步走后需休息 2 min 缓解, 无胸痛, 无黑矇晕厥, 无咳嗽、咳痰, 无发热、恶心、呕吐, 无夜间阵发性呼吸困难。为进一步治疗收住心内科。自发病以来, 患者精神、睡眠一般, 食欲可, 大小便正常, 体质量未见明显变化。患者既往有阵发性房颤病史; 2016 年 5 月, 患者行肺动脉血管 CTA 诊断“肺栓塞”, 长期服用华法林抗凝治疗。体格检查: 体温(T)37℃, P 92 次/分, BP 123/70 mm Hg, 神清, 精神一般, 查体合作, 颈静脉无怒张, 皮肤未见红疹, 双肺呼吸音粗, 未及干湿性啰音, 心界无扩大, 房颤心律, 心率 145 次/分, 心音强弱不等, 未及其他明显杂音及摩擦音, 腹部平软, 无压痛及反跳痛, 双下肢未见水肿。生化: 血常规无异常, NT-proBNP 2 286 pg/mL, TNT-HS 0.019 ng/mL。肺动脉 CTA: (1) 左下肺动脉内前基底段动脉栓塞改变; (2) 两下肺纤维条索病变; (3) 双侧胸膜局部肥厚、钙化。心脏彩超: 左房、右房增大, 二尖瓣轻度反流, 主动脉瓣轻度反流, 三尖瓣中度反流, 中度肺动脉高压, 左室 EF 57%。十二导联心电图: 心律失常, 阵发性房颤。临床诊断: (1) 高血压病 2 级, 极高危组; (2) 心律失常, 阵发性房颤; (3) 肺栓塞。

患者入院后完善相关检查, 嘱其低盐、低脂饮食。治疗上予华法林 3.75 mg 每日 1 次抗凝、呋塞米片 20 mg 每日 1 次利尿、琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg 每日 1 次减慢心率、阿托伐他汀 20 mg 每日 1 次稳定斑块、谷红注射液 20 mL 每日 1 次辅助治疗及其他对症治疗, INR 目标 2.0~3.0。12 月 3 日患者既往肺栓塞口服华法林 3.75 mg 每日 1 次, 查凝血功能, INR 为 2.74, 在目标范围内, 故继续予该剂量抗栓治疗。12 月 10 日考虑患者阵发性房颤予胺碘酮复律, 当日总泵入剂量 1 050 mg。12 月 11 日继续予胺碘酮复律, 泵入剂量 300 mg 后患者转为窦性心律。复查患者凝血功能, INR 为 3.93, 药师从患者住院期间使用药物分析, 包括药物相互作用、不良反应等方面, 初步考虑是胺碘酮与华法林的相互作用, 导致 INR 异常增高, 建议停用胺碘酮, 医生采纳。12 月 12 日, 监测患者心电图示窦性心律, 心率 82 次/分, INR 上升至 5.04, 药师建议停用华法林, 可予维生素 K1 拮抗。医生评估患者病情, 停用华法林, 予维生素 K1 注射液 10 mg 肌肉注射。12 月 13 日, 药师查房观察患者无全身出血情况, 状态平稳, 予口服胺碘酮 200 mg 每日 3 次维持窦律。12 月 14 日 INR 降至 2.06, 12 月 15 日降至 1.75, 药师建议可恢复华法林抗凝治疗, 华法林减量至 2.5 mg/d。12 月 17 日患者复查 INR 2.03。患者头晕、胸闷症状好转, 心电图示窦性心律, INR 在有效范围内, 要求出院。药师对患者进行用药教育, 出院继续予华法林 2.5 mg/d, 胺碘酮 200 mg 每日 3 次治疗, 并嘱其前期每 3~5 天门诊监测 INR, 定期心血管内科复诊, 根据 INR 调整胺碘酮、华法林剂量, 若出现出血及时就诊。

### 2 讨 论

尽管新型口服抗凝药的研发已取得重要的进展, 但华法林仍是需长期抗凝治疗患者最常用的药物。华法林是一种双香豆素衍生物, 结构上是两种活性不同的 S-和 R-对映体的消旋混合物, 通过干扰依赖维生素 K 的凝血因子 II、VII、IX、X 的活化, 从而发挥抗凝作用<sup>[4]</sup>。两种异构体在肝脏中有不同的代谢途径, 分别被细胞色素 P450 同工酶 CYP2C9、CYP1A1、CYP1A2、CYP3A4 所代谢<sup>[5]</sup>。华法林对已活化的凝血因子无影响, 而各凝血因子的形成也需一定的时间, 故起效缓慢, 停药

\* 基金项目: 中华医学会课题(2016B-YX025); 重庆市高等教育教学改革研究项目(163198); 院所教育科学研究项目(50212-2434, 2636)。

作者简介: 杨雪(1989-), 初级药师, 本科, 主要从事临床药学研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: chenjh-110@263.net。

后药效维持时间长。本药口服在胃肠道吸收快而完全,生物利用度高达 100%,在肝脏代谢,1~3 d 达峰,一般可持续 4~7 d,代谢产物经肾排出,半衰期为 37 h<sup>[6]</sup>。

对于肺栓塞患者华法林的抗凝时间目前没有定论。但 COUTURAUD 等<sup>[7]</sup>发现对于首次发生自发性肺栓塞的成人患者已连续 6 个月华法林的抗凝治疗后,再继续 18 个月的华法林治疗与安慰剂相比,能降低复发性静脉血栓形成和大出血的复合结局。该患者已接受 6 个月华法林抗凝治疗,入院前服用华法林 3.75 mg 每日 1 次,INR 控制在 2.74,既往有阵发性房颤史,为减少血栓等并发症的发生,故入院后继续原剂量华法林抗凝治疗。

华法林与多种药物有相互作用,其药代动力学易发生改变。患者住院期间主要治疗药物包括呋塞米片、琥珀酸美托洛尔缓释片、阿托伐他汀钙片、谷红注射液、胺碘酮注射液。查阅文献<sup>[8-9]</sup>,发现呋塞米对华法林无影响;胺碘酮可增强华法林抗凝作用;他汀类药物中氟伐他汀、辛伐他汀可增强华法林抗凝作用,但阿托伐他汀不影响华法林抗凝作用<sup>[10]</sup>;谷红注射液主要成分为乙酰谷酰胺、红花提取物,其成分均对华法林无影响; $\beta$ 受体阻滞剂中普萘洛尔可增强华法林抗凝作用,其影响机制尚不明确,但尚未见美托洛尔对华法林影响的文献报道。通过对比排除,临床药师认为患者 INR 异常升高,是胺碘酮影响华法林抗凝作用所致。胺碘酮为 III 类抗心律失常药物,通过延长心房和心室的肌纤维动作电位时间,达到抗心律失常作用。大多数阵发性房颤在 1~2 d 内可自行转复,使用药物可加速转复;而房颤发作时间持续 7 d 内的患者,药物复律仍有效<sup>[11]</sup>。但胺碘酮口服吸收迟缓,生物利用度在 50%左右,故起效慢,需数天至数周,静脉给药 5 min 起效,故临床常采用静脉胺碘酮转复节律和控制房颤心率。复律后换用口服制剂维持窦律,并逐渐减量至停药<sup>[12]</sup>。

华法林与胺碘酮联合使用时,胺碘酮及其代谢产物使肝内代谢的立体选择性改变,通过抑制 CYP2C9 和 CYP1A2 活性,导致血中 S-华法林浓度增高,而 S-华法林异构体比 R-华法林的异构体抗凝效率高 5 倍。同时,胺碘酮能降低华法林的清除,进一步增强了华法林的抗凝作用<sup>[13]</sup>。两药联用时,患者 PT 及 INR 均升高,增加出血风险。故在联用胺碘酮的同时,华法林应减量使用,并密切关注患者 INR 变化。目前,关于两药联用时华法林剂量的调整没有明确的定论,但根据作用机制,两药对血浆蛋白都有较高的结合率。华法林血浆蛋白结合率在 98.10%~99.56%,胺碘酮血浆蛋白结合率为 62.10%,胺碘酮可竞争华法林蛋白受体,而使血中游离的华法林浓度增高。因此,建议华法林与胺碘酮联用时,减少华法林剂量 1/3~1/2<sup>[6]</sup>。

本例患者入院时心电图示阵发性房颤,观察 6 d 后未自行转复,予静脉胺碘酮转复,同时使用胺碘酮复律时华法林未减量使用。用胺碘酮第 2 天,患者转复为窦性心律,同时监测患者 INR 上升至 3.95,停用胺碘酮后 INR 仍上升至 5.04。当 INR>4.50 时,患者出血风险会显著增加<sup>[8]</sup>。但在处理抗凝导致的出血和止血引起栓塞的治疗矛盾时,目前国内公认且权威衡量出血与止血风险评估的方法较少,存在评价方法不足、大量高级别证据及定量研究缺乏等问题<sup>[14]</sup>。故药师根据《华法林抗凝治疗的中国专家共识》建议当 INR>4.50 时,及时停用华法林并予维生素 K1 拮抗,2 d 后患者 INR 降至 2.07。患者继续口服胺碘酮维持窦律,胺碘酮将逐渐减量至停药。故药师建议两药合用时应减少华法林的用量,再次恢复使用华法林

时,剂量减少至 2.5 mg/d,而胺碘酮的半衰期长,其停药后华法林抗凝作用的增强也会持续数周或数月,患者应密切监测 PT 的变化。

华法林与胺碘酮合用时,因其相互作用,使华法林抗凝作用增强,致患者 INR 升高,增加患者出血风险。因此,在两药联用时,需调整华法林剂量,控制 INR 在 2.0~3.0,保证患者用药安全;胺碘酮停用后,其致华法林抗凝作用增强仍会持续数周或数月,需密切关注患者 PT,缓慢调整华法林用量,将 INR 控制在目标值内。临床药师在参与此患者的药物治疗中,通过学习华法林及胺碘酮的药理学特性及相互作用机制,结合患者 INR 的变化,及时调整药物剂量,做到个体化用药指导,有效减少和避免药物的不良事件发生。

## 参考文献

- [1] 许俊堂,胡大一. 华法林的临床应用[J]. 中国医刊,2004,39(1):43-46.
- [2] 毕颖斐,李晓枫,毛静远. 华法林与胺碘酮合用致肺栓塞患者咯血伴国际标准化比值升高 1 例[J]. 心脏杂志,2016,28(5):629-630.
- [3] 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.
- [4] 刘俊. 抗凝专业临床药师的临床药学服务切入点[J]. 中国药房,2014,25(10):946.
- [5] REDMAN A R. Implications of cytochrome P4502C9 polymorphism on warfarin in metabolism and dosing[J]. Pharmacotherapy,2001,21(2):235-242.
- [6] 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.
- [7] COUTURAUD F. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism; the PADIS-PE randomized clinical trial[J]. JAMA,2015,314(1):31-40.
- [8] 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.
- [9] 郑策. 影响华法林抗凝作用的有关因素[J]. 药物不良反应杂志,2007,9(4):256-261.
- [10] 姚均迪,沈彬. 阿托伐他汀对华法林抗凝作用的影响[J]. 海军医学杂志,2011,32(6):377-379.
- [11] KHAN I A, MEHTA N J, GOWDA R M. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol,2003,89(2/3):239.
- [12] LETELIER L M, UDOL K, ENAL J, et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis[J]. Arch Intern Med,2003,163(7):777.
- [13] 刘玲,潘德锋,尚振海. 临床药师参与 1 例胺碘酮致华法林 INR 升高的药学监护及文献回顾[J]. 临床合理用药,2016,9(10):45-46.
- [14] 唐凤敏,徐红冰. 使用华法林抗凝的肺栓塞患者出血与止血治疗矛盾的处理方法[J]. 中国药房,2016,27(20):2858-2861.