

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

孙云川¹ 王昕¹ 秦明照² 王家伟¹

1 首都医科大学附属北京同仁医院药剂科 (北京 100730)

2 首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科 (北京 100730)

【摘要】 患者女性，85岁，因房颤长期服用华法林，国际标准化比值（INR）1.6~2.5。患者因咽痛服用头孢氨苄片3d，停用2d后INR升至11.72，伴右上臂片状瘀斑。次日停用华法林，给予静脉滴注10mg维生素K₁，INR降至2.6。2d后重启华法林治疗，INR 1.6~2.5。应用华法林时如增加合并用药，要密切监测INR及出血情况，重视华法林的药物相互作用。患者教育对华法林的用药安全十分重要。

【关键词】 华法林；头孢氨苄；药物相互作用；国际标准化比值

【中图分类号】 R969.2; R969.3

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.011

Case analysis of the abnormal rise in INR due to drug interaction and brief review on literature

Sun Yun-chuan¹ Wang Xin¹ Qin Ming-zhao² Wang Jia-wei¹ 1 Department of pharmacy, 2 Department of Medicine, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 An 85-year old woman had a history of long-term oral warfarin for atrial fibrillation, with INR range between 1.6 and 2.5. The patient had taken cephalexin for 3 days due to pharyngitis, INR increased to 11.72 two days after withdrawal of cephalexin. Ecchymosis occurred at the right upper-arm. Warfarin was withdrawn next day and INR decreased to 2.6 after intravenous vitamin K₁ (10mg), Warfarin was restarted and INR was between 1.6 and 2.5. INR and bleeding should be monitored more intensely if increase in drug combination. Interaction of warfarin with other drugs should be given more attention. Patient's education is very important for safety of warfarin use.

【Key words】 Warfarin; Cephalexin; Drug interaction; INR

心房颤动（AF）是老年人最常见的心律失常，AF引起缺血性脑卒中是非AF者的5倍^[1]。所有原因引起的脑卒中大约15%与心房颤动有关，这种关系随年龄稳定增长，从50~59岁的1.5%到80~89岁的23.5%^[2]。近年AF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AF的基石^[3-4]。华法林的作用易受其他药物、食

物、遗传、年龄、疾病等因素影响，服用华法林的老年人，常并存多种疾病，同时使用多种药物，出血风险增加^[5]，在临床使用中常需进行密切监测。

1 临床资料

患者女性，85岁，2010年11月因持续性心房颤动，长期服用华法林，每日1.5~2.25mg，国际标准化比值（INR）控制在1.6~2.5之间。

通信作者：王家伟 E-mail:jwwang1298@sina.com

其他基础疾病主要有高血压 3 级（极高危），血脂异常，冠心病，心功能不全，2 型糖尿病，支气管哮喘，长期应用阿司匹林、辛伐他汀、富马酸比索洛尔、单硝酸异山梨酯缓释片、曲美他嗪、甲钴胺、叶酸、孟鲁司特钠、阿卡波糖，间断口服氢氯噻嗪和螺内酯。2012 年 7 月 13 日患者因咽痛，口服头孢氨苄片 0.5g，共 3d。此外，因下肢水肿，7 月 13 日加用呋塞米片 20mg，共 3 次，7 月 14 日加用螺内酯 20mg，共 2 次，2012 年 7 月 17 日凝血相关检查提示 INR 11.72，凝血酶原时间（PT）238.5s，次日停用华法林。7 月 19 日晨到我院急诊，复查 PT 为 100s，INR 高于检测限。查体除右侧上臂有片状瘀斑外，无其他明显出血征象，立即给予静脉滴注 10mg 维生素 K₁，当日下午 INR 降至 2.6，PT 30.7s，血小板 $183 \times 10^9 L^{-1}$ ，血红蛋白 $107 g \cdot L^{-1}$ 。

2 临床药学监护

2.1 华法林抗凝目标的确定

对老年心房颤动患者的目标 INR，推荐的各指南不尽相同^[6]。INR 在 1.6~2.5 可发挥 80% 的最大疗效，小于 1.5 几乎无效，大于 3.0 时出血事件增加，大于 5.0 时出血事件急剧增加。该患者为持续性心房颤动，有高血压、糖尿病、心功能不全、高龄等多种危险因素，故选择华法林抗凝治疗适宜，目标 INR 设在 1.6~2.5。该患者入院前服用华法林近 2 年，INR 基本控制在目标范围内，未发生出血和卒中事件。老年稳定型冠心病合并心房颤动，单用华法林（INR 1.5~2.5）应能提供满意的抗血栓治疗^[7]。

2.2 华法林过量出血的原因

华法林的治疗剂量根据 PT 及 INR 调整，其抗凝作用受多种药物及饮食等因素影响，该患者服用华法林近 2 年时间，INR 稳定在 1.6~2.5。INR 异常升高前患者饮食结构基本没有变化，而氢氯噻嗪和螺内酯入院后及此前多次间断使用，未致 INR 异常变化，其他药物

长期服用，剂量没有改变。仅有头孢氨苄为新增药物，采用 Horn 药物相互作用可能性量表（DIPS）^[8]：有合理的时间顺序，符合头孢类药物与华法林之间已知的相互作用^[8]，有 INR 升高、皮肤瘀斑等，停用头孢氨苄后 INR 下降，基本可排除其他原因，评分结果为 5 分，可能性评价为很可能，因此考虑头孢氨苄与华法林之间发生了药物相互作用，导致患者 INR 异常升高。

尚未见头孢氨苄致华法林抗凝作用增强的个案报道。一些回顾性研究及病例对照研究、病例队列研究中发现二者之间存在相互作用，但是对相互作用的强度评价并不一致^[9-10]。Micromedex 循证医学数据库对二者相互作用评价为“严重的”，即这种相互作用可能危及生命和（或）需要医疗干预以尽量减少或避免严重的不良影响^[9-10]。头孢菌素类药物与华法林合用致 INR 升高的个案报道，可见于头孢曲松、头孢哌酮以及美国食品药品监督管理局（FDA）新批准上市的头孢洛林酯等^[11-14]。

头孢氨苄增强华法林抗凝作用的机制，可能与抑制肠道合成维生素 K 的细菌生长有关。文献^[14]中阐述的头孢菌素类药物影响华法林抗凝机制的其他几个理论均不适用于头孢氨苄。

2.3 华法林过量的处理

本例患者 INR 突然升高至 11.72 后，即停用华法林。除因家属拖拽致右上臂瘀斑外，无明显出血倾向。入院后静脉滴注 10mg 维生素 K₁，当日 INR 迅速降至 2.6。2d 后复查 INR 降至 1.26，恢复使用华法林，初始剂量为 $1.5 mg \cdot d^{-1}$ ，3d 后 INR 为 1.85，进入目标范围。第 9 天复查 INR 为 2.01，第 10d 患者出院。嘱其 2 周后复查 INR，如 INR 仍然平稳，可每月监测 1 次。至今多次随访患者，未再出现出血或 INR 异常情况。

如果 INR ≥ 9.0 且没有明显出血，应停用 1~2 次华法林，如果希望在 24~48h 内将 INR 降至正常，可口服 2.5 ~ 5 mg 维生素 K₁；如果有严重出血且 INR 升高的患者，无论升高水平

如何, 推荐停用华法林, 并根据病情紧急程度, 静脉缓慢推注维生素 K₁ 注射液 10 mg, 输注新鲜冰冻血浆或凝血因子复合物, 如果 INR 持续升高, 每 12h 可重复给予维生素 K₁ (IC 级)^[10]。本例为高龄患者, INR 异常升高, 为避免发生严重出血, 建议静脉给予维生素 K₁ 10 mg, 此时, 静注速度不能超过 $1\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$, 速度过快, 可引起面部潮红、出汗、低血压等不良反应。建议将维生素 K₁ 注射液溶于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中, 缓慢静脉滴注。

2.4 患者的用药教育

临床药师应对患者进行有针对性的宣传教育和用药指导, 以减少患者的出血风险。患者高龄, 宜提供纸质资料, 并需多次交流, 确认患者已正确掌握这些信息。首先说明本次住院的原因, 主要是因为使用华法林的同时再服用头孢氨苄, 两药有相互作用导致了 INR 及出血风险增高。并告知患者影响华法林作用的药物很多, 提醒患者以后如药物有增减变化时, 要密切监测 INR。其次, 患者应学会观察不良反应, 注意观察皮肤、黏膜、鼻腔、牙龈、血尿、黑便等, 以便及时发现出血倾向。

医生对患者宣教时, 告知某些食物也会影响华法林的作用, 详细询问患者服用华法林 2 年来, 食用胡柚的情况, 患者每年 11 月至次年 4 月在胡柚上市季节, 每日至少吃 3~4 个胡柚, 每月监测 INR 没有明显变化, 并提供了门诊病历。与医生沟通后, 告知患者如果再食胡柚, 一定要在开始食用 2d 后查 INR, 如果没有异常变化, 就可以放心食用。并建立写有临床药师联系电话的联系卡。

随访患者 10 个月, 患者 INR 控制满意, 没有出血倾向。

综上所述, 临床工作中对头孢氨苄等头孢菌素类药物和华法林的相互作用应予以高度重视。由于部分头孢菌素可在院外自行服用, 对合并使用华法林的患者, 容易出现潜在出血风险, 为避免因华法林过量导致严重出血事件发生, 使用头孢菌素类药物期间需要密切监测 PT

和 INR, 华法林的剂量应根据不同患者进行个体化调整。

【参考文献】

- [1] Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomized controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over .The SAFE study [J]. Health Technol Assess , 2005, 9(40): 1-90.
- [2] 刘英明, 杨晔, 李田昌. 口服抗凝药物预防心房颤动患者脑卒中的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17 (3) : 231-233.
- [3] 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.
- [4] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2Suppl) : e152S-84S.
- [5] Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions[J]. J Manag Care Pharm, 2006, 12 (8) : 640-648.
- [6] 李小鹰. 老年人心房颤动诊治中国专家建议(2011) [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32 (4) : 260-270.
- [7] 李小鹰. 如何预防老年心房颤动患者应用华法林的出血风险[J]. 岭南心血管病杂志, 2011, 17 (3) : 165-168.
- [8] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41 (4) : 674-680.
- [9] Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults[J]. Am J Med, 2012, 125 (2) : 183-189.
- [10] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists * : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133 (6 Suppl) : 160S-198S.
- [11] 孟菲. 华法林的药物相互作用案例分析[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5 (23) : 88-89.
- [12] Clark TR, Burns S. Elevated international normalized ratio values associated with concomitant use of warfarin and ceftriaxone[J]. Am J Health Syst Pharm, 2011, 68 (17) : 1603-1605.
- [13] Bohm NM, Crosby B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46 (7-8) : e19.
- [14] Strom BL, Schinnar R, Gibson GA, et al. Risk of bleeding and hypoprothrombinemia associated with NMTT side chain antibiotics: using cefoperazone as a test case[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1999, 8 (1) : 81-94.