

1 例抗菌药物与华法林相互作用的病例分析

谭娜², 蔡佳³, 谭昀杜熙^{1*}

(1. 西双版纳傣族自治州人民医院, 云南 西双版纳 666100; 2. 湖北民族学院附属民大医院药学部, 湖北 恩施 445000; 3. 北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

【摘要】目的:通过临床药师参与1例感染性心内膜炎抗感染治疗期间华法林剂量调整的药学实践, 探讨其在临床治疗中发挥的作用。**方法:**临床药师依靠药学知识尤其是药动学优势, 抗菌药物治疗期间与医师一起共同参与药物治疗监测及制定华法林给药剂量方案。**结果:**经过反复调整华法林剂量, 最终达到满意抗凝目标值。**结论:**临床药师参与临床治疗实践, 有利于提高药物治疗水平。

【关键词】感染性心内膜炎; 利福平; 华法林; 相互作用

【中图分类号】 R969.2; R978.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0085-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.021

One case analysis of antibacterials interaction with Warfarin

TAN Na², CAI Jia³, TANYUN Du-xi^{1*}

(1. The people's Hospital of Xishuangbanna Dai Nationality Autonomons Preecture, Xishuangbanna 666100, China; 2. Department of Pharmacy, Minda Hospital, Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, Hubei, China; 3. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China;)

【Abstract】Objective: To explore the role of clinical pharmacists in clinical treatment by adjusting the dose of warfarin during the period of anti-infective treatment in a patient with infective endocarditis. **Methods:** The clinical pharmacists collaborated with clinicians monitored drug therapy and adjusted the dose of warfarin during the period of anti-infective treatment utilizing their pharmaceutical knowledge, especially pharmacokinetic knowledge. **Results:** After repeatedly adjusted the dose of warfrin, and eventually reached a satisfactory target value of anticoagulation. **Conclusion:** Clinical pharmacists involvement in clinical practice is helpful for improving the level of drug treatment.

【Keywords】 infective endocarditis; rifampicin; warfarin; interaction

华法林是广泛使用的抗凝剂, 是一种合成的香豆素类口服抗凝药物, 主要用于预防和治疗血栓相关性疾病, 其结构与维生素 K 相似, 作用机理是在体内竞争性抑制维生素 K 依赖性凝血因子的合成而发挥抗凝血的作用。华法林的作用可受到很多食物及药物的影响, 出现相互作用, 进而影响其抗凝效果, 导致临床治疗失败, 因此临床常需要对华法林用量进行调整, 也需要临床药师积极关注和参与, 给予药学监护。本案例即为一感染性心内膜炎患者抗感染治疗过程中表现出华法林与抗菌药物明显相互作用的典型案例。

1 病例介绍

患者田某, 女性, 58岁, 9d前无明显诱因出现发热, 体温最高38.8℃, 有畏寒, 无寒战, 多于下午出现, 伴咳嗽、咳痰, 夜间明显, 为白色泡沫痰。血常规提示: WBC $13.78 \times 10^9/L$, NEU% 77.2%。左氧氟沙星 0.2 g bid po 2 d, 0.4 g qn po 5 d, 体温峰值降至38℃, 复查血常规: WBC $9.80 \times 10^9/L$, Neu% 76.5%。CRP 89 mg/L。胸片示感染不排除。为进一步诊治入院。发病以来患者精神欠佳, 胃纳不佳, 二便如常, 9d来体重下降近2 kg。患者既往有胆囊结石病史8年, 近期无明显恶心、呕吐、

[收稿日期] 2015-02-02

[作者简介] 谭娜, 女, 硕士, 临床药师, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0718) 8301101, E-mail: tanna77777@163.com

[通讯作者] * 谭昀杜熙, 女, 硕士, 临床药师, 主管药师, 研究方向: 抗感染药物, Tel: (010) 88325752, E-mail: yanmu-tanyun@163.com

腹痛、腹泻。50年前患有风湿性心脏病，38年前患急性心内膜炎，8年前行二尖瓣金属瓣膜置换术+房颤射频消融术，长期服用华法林3 mg qn 抗凝治疗。48年前曾行双侧扁桃体切除术。38年前曾行鼻中隔切除术。既往曾应用庆大霉素致耳鸣，已有好转；青霉素皮试阳性，既往应用曾出现全身皮疹，自诉吃中药2月后皮疹消退；曾使用氯霉素出现眩晕的不良反应。曾行皮肤接触试验，对10余种物质过敏，具体不详。

患者入院诊断肺部感染、感染性心内膜炎，因青霉素皮试阳性，庆大霉素过敏，遂予去甲万古霉素0.8 g q12h联合左氧氟沙星0.4 g qd静滴抗感染。去甲万古霉素第1次静滴约10 min后患者出现视觉障碍，考虑可能与用药相关，改头孢曲松联合左氧氟沙星抗感染治疗。后于头孢曲松联合左氧氟沙星抗感染治疗过程中出现心率减慢及II° 2:1或II° II型房室传导阻滞。考虑左氧氟沙星引起的可能，停用左氧氟沙星，换用利福平0.45 g晨起顿服联合头孢曲松抗感染。经上述治疗，患者症状明显好转。至患者体温正常5周时，于4月21日停止静脉用头孢曲松。考虑患者血沉仍较高，继续经口服头孢呋辛酯片至血沉正常，患者出院。住院期间用药情况见表1。

患者系换瓣病人，按专科医师要求国际标准化比值(international normalized ratio, INR)需维持在1.8~2.2，抗感染治疗期间，患者INR波动幅度较大，临床频繁调整华法林用量，尤其是利福平用药期间及停药后较长一段时间，具体情况见图1。

2 讨论

华法林钠属香豆素类抗凝药，通过抑制维生素K依赖的凝血因子II、VII、IX及X的合成发挥作用，是目前临床上应用最广泛的口服抗凝药物之一。华法林制剂为S-及R-对映异构体组成的消旋混合物，

表1 患者住院期间用药情况

药品名称剂量	用药起始时间	用药结束时间
	年-月-日	
左氧氟沙星注射液 0.4 g qd ivgtt	2014-3-11	2014-3-19
去甲万古霉素 0.8 g q12h ivgtt	2014-3-13	2014-3-13
头孢曲松粉针 2 g qd ivgtt	2014-3-14	2014-4-21
利福平胶囊 0.45 g qd po	2014-3-20	2014-4-14
头孢呋辛片 0.25 g tid po	2014-4-23	2014-5-8

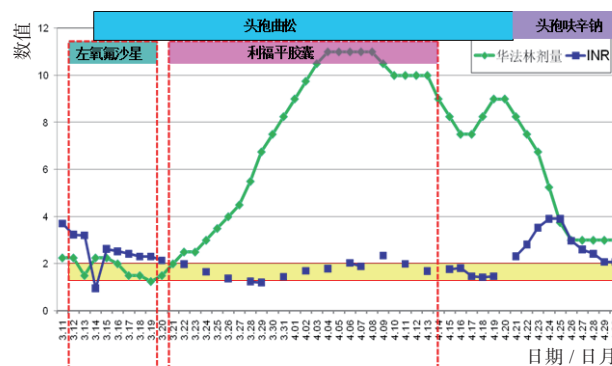


图1 华法林剂量及INR情况

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^[1]。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、遗传因素以及合并用药等很多因素的影响^[2]。

2.1 利福平与华法林

已有研究^[3]发现，利福平为细胞色素P450酶系及P-糖蛋白系统的强效诱导剂，它能显著诱导CYP2C19、CYP2B6的表达，增加CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9的表达。据上述华法林代谢特征，利福平与华法林合用时，利福平的酶诱导作用将加速华法林的代谢(对S-华法林的作用更强)，从而将降低华法林的抗凝治疗作用。通过本案例来看，利福平与华法林的药物相互作用十分明显，其作用结果对华法林的用药剂量有着显著的影响。

临床监测到本例患者于开始接受利福平治疗后的第3天INR值即较前下降(第2天未测)，在患者INR下降过程中，华法林剂量每次以约5%~30%的剂量递增，治疗INR值始终难以达到。直至利福平用药的第16天，华法林剂量调整至11 mg·d⁻¹时，患者INR值方基本达治疗INR值。临床医师表示以往未曾用过如此高剂量，临床药师积极查阅文献资料解除医师疑虑。文献^[4]资料显示，利福平与华法林合用时，有最高用至25 mg的案例报道。维持华法林11 mg·d⁻¹的给药剂量期间(利福平用药的第16天~第20天)，患者INR值基本维持在治疗范围内(1.79~2.03)。当利福平治疗结束后，临床考虑利福平的肝酶诱导作用将逐渐被消除，于最后一次给入利福平当日即经验性开始对华法林进行减量，减药速度为0.75 mg·d⁻¹，减量至7.5 mg·d⁻¹后监测到INR迅速下降至1.42，后又对华法林进行

增量处理,最终又增至 $9\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。于利福平停药后第7天,患者 INR 值升高至 2.31,临床又以 $8\%\sim 28\%$ 的幅度对华法林进行减量,至减量至患者入院时的给药剂量 $3\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 时仍不能达治疗剂量。医师询问临床药师是否应继续减量。临床药师认为华法林半衰期较长(S-华法林钠清除半衰期为 $18\sim 35\text{ h}$ 、R-华法林钠为 $20\sim 70\text{ h}$),频繁调整药物不利于达到稳态血药浓度,建议观察 3d 后再决定。后于继续维持 $3\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量给药的第4天(利福平停药后第15天)患者 INR 值降至 2.07,次日所测 INR 值相同,显示 INR 稳定,患者出院。临床药师提醒患者 INR 值达目标值时间仍短,出院后仍需继续频繁监测 INR 值一段时间,持续平稳一段时间后再延长监测间隔。

本案例显示,临床治疗过程中剂量调整应谨慎,频繁调整剂量会使 INR 波动,一次轻度升高或降低(幅度不超过 INR 值目标范围上下 0.5)可不急于改变剂量,而应寻找原因^[5]。利福平用药期间及用药结束后很长一段时间的用量调整主要应借助于密切监测到的 INR 值,经验性地于利福平用药初期给予较高剂量的华法林、停用利福平后经验性减低及频繁减低华法林用量不值得推荐,上述做法通常不能有效地将 INR 值控制在治疗范围内。

2.2 其他药物与华法林

该病例也表现出华法林与左氧氟沙星的药物相互作用,其作用结果使得华法林药效增强,患者 INR 值增高。产生相互作用的机制与两者竞争性结合血浆蛋白、左氧氟沙星减少肠道维生素 K 的产生及减少华法林的代谢有关^[6]。

理论上讲,头孢曲松与华法林因血浆蛋白结合率均高,竞争性结合血浆蛋白产生一定的相互作用。有研究结果示这种作用可使血浆游离华法林从 0.99% 增加至 2.2%(增加 122%)。本病例治疗期间有头孢曲松与华法林用药时间重叠,但同时有使用其他与华法林相互作用更明显的药物利福平,临床未能直观地观察到两者间的相互作用

情况。查阅相关文献显示^[7],头孢曲松一般仅致 INR 略升高,统计学上无意义,但其中也有引起 INR 明显升高的病例报道^[8],临床仍需注意监测及调整华法林用量。

3 结语

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,抗菌药物中部分品种尤其是利福平可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,需密切监测患者凝血功能,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,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] Holbrook A M, Pereira J A, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(10):1095-1106.
- [3] 贺敏,黄仁彬,刘曦.利福平对细胞色素 P450 超家族及其相关药物的作用[J].中国药房,2006,17(21):1664-1666.
- [4] 中华心血管病杂志编辑委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林临床应用中国专家共识[J].中华全科医师杂志,2013,12(10):783-787.
- [5] Kristin C. Krajewski. Inability to achieve a therapeutic INR value while on concurrent warfarin and rifampin[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(6):710-713.
- [6] Jones C B, Fugate S E. Levofloxacin and warfarin interaction[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(10):1554-1557.
- [7] 聂艳霞,张志彪,李娟,等.影响华法林抗凝作用的因素[J].血栓与止血学,2007,13(4):170-172.
- [8] Clark T R, 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.