

## · 药物与临床 ·

## 1 例胺碘酮致华法林抗凝作用增强病例分析

钱 皎, 王 卓, 曹爱霖 (第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433)

**[摘要]** **目的** 探讨临床药师在华法林抗凝治疗时联用胺碘酮引起国际标准化值(INR)异常升高的处理方法及药学监护。**方法** 通过对照华法林与其他药物相互作用的情况,确定引起 INR 值异常波动的药物,及时调整华法林剂量,加强凝血功能的监测,并从华法林与胺碘酮的作用机制、相互作用、两药联用后抗凝作用与两药的剂量、浓度相关性等方面阐述胺碘酮对华法林抗凝作用的影响。**结果** INR 异常波动为华法林与胺碘酮联用所致,两药联用可增强华法林的抗凝作用,增加出血风险,通过停用华法林 3 d, INR 恢复到目标值范围,继续给予华法林抗凝治疗,患者情况控制平稳,顺利出院。**结论** 临床药师通过对患者有效的药学监护,可协助临床及时发现药物治疗相关问题。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,一方面要充分了解药物合用时的药理学及药动学变化,另一方面要加强监测,以便及时调整用药方案,提高临床用药的安全性和合理性,更好地为患者提供药学服务。

**[关键词]** 华法林;胺碘酮;药物相互作用;药学监护

**[中图分类号]** R972.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)06-0566-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.023

## A case study : amiodarone enhanced warfarin anticoagulation effects for post heart value replacement

QIAN Jiao, WANG Zhuo, CAO Ailin (Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the role of clinical pharmacists in analyzing and dealing with abnormal INR value fluctuations caused by the drug interaction of warfarin and amiodarone in a post heart valve replacement patient. **Methods** By comparing interactions between warfarin and other drugs, we investigated the drugs the patient was using, found the cause of unusual INR value fluctuations, and regulated warfarin dosage in time. After that, we intensified the monitoring of coagulation function and offered detailed pharmaceutical care to the patient. In addition, we studied the possible reasons for the phenomenon from the following aspects such as the drug action mechanisms of warfarin and amiodarone; the interaction mechanisms of the two drugs; the correlation of anticoagulation effects of warfarin, the dosage and concentration of combined use of these two drugs. **Results** The reason for unusual INR value fluctuations was identified as the drug interaction between warfarin and amiodarone. Amiodarone can enhance the anticoagulant effects of warfarin, increase the risk of bleeding. By stopping warfarin for 3 days, INR value was restored to the target range. Then we continued the anticoagulant therapy, and the condition of the patient was controlled steadily, and he was discharged smoothly. **Conclusion** Clinical pharmacists can help doctors find out problems related to drug therapy in time by providing effective pharmaceutical care to patients, so doctors may adjust the treatment in time. When using the drugs interacted with warfarin, we have to consider the those drug effects on anticoagulant therapy. In order to adjust regimens in time, we must understand the pharmacology and pharmacokinetics of the drugs we used at the same time; as well, we must intensify monitoring. Therefore, we can improve the safety and rationality of clinical medication, and also can provide better pharmaceutical care for patients.

**[Key words]** warfarin; amiodarone; drug interaction; pharmaceutical care

瓣膜性心脏病患者行机械瓣膜置换术后需终生服用华法林抗凝治疗,华法林目前仍是世界范围内

一线口服抗凝药物,对于瓣膜性心脏病患者至今尚无替代品种。它可用于预防血栓形成及循环栓塞的发生,并已得到临床的广泛验证。部分患者术后需在服用华法林抗凝治疗的同时合并服用胺碘酮,胺碘酮作为一种高效、安全的抗心律失常药物,已被广泛应用于心脏病患者术后控制心室率的临床治

**[基金项目]** 上海医院药学科研基金(No.2012-YY-02-08)

**[作者简介]** 钱 皎,主管药师.E-mail:qianjiaosmmu@163.com

**[通讯作者]** 王 卓,副主任药师.E-mail:wangzhuo088@163.com

疗。既往研究表明,对于稳定抗凝治疗阶段合并服用胺碘酮可以增强华法林的抗凝效果,从而延长凝血酶原时间(PT)和国际标准化值(INR),同时会增加出血事件的发生,提示由于两药的药理特性各异,合用时,胺碘酮可使华法林浓度增加,因此应相应减少华法林的用量,才能保证抗凝作用的稳定<sup>[1-3]</sup>。为此,笔者通过对1例胺碘酮致华法林抗凝作用增强的病例观察,分析两药联用时的相互作用机制,为临床药师开展相关药学监护提供参考。

## 1 病例资料

患者,男,72岁,2011年10月20日入院。主诉:活动后心慌、胸闷1年,加重半月余。现病史:1年前无明显诱因逐渐出现活动后心慌、胸闷、头晕乏力,体力活动轻度受限,症状多次发作,感冒及天气寒冷时症状加重。在当地医院就诊,行心脏超声检查示:风湿性心脏病,二尖瓣狭窄,主动脉瓣狭窄伴关闭不全,予强心、利尿处理后好转。近半月来,上述症状逐渐加重,活动能力受限明显。病程中无发热,无关节疼痛,无声音嘶哑,无头晕昏厥,无咳嗽,无咯血,无乏力倦怠,无夜间阵发性呼吸困难,无端坐呼吸,无腹胀,无双下肢水肿。为进一步治疗,赴第二军医大学附属长海医院就诊,门诊以“风湿性心脏病,二尖瓣狭窄伴关闭不全”收入院。近日患者精神可,食纳、睡眠可,大、小便正常,体重无明显变化。

## 2 临床检查与诊断

**2.1 体格检查** 结果示:体温(T) 36.8℃,脉搏(P) 80次/min,心率(R) 16次/min,血压(BP) 120/88 mmHg,神志清,精神可,颈静脉无怒张,气管居中。两肺呼吸音清,未闻及干、湿啰音。专科检查:R 84次/min,律不齐,第一心音强弱不等,心前区可及舒张期中度吹风样杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,双下肢无水肿,无杵状指、趾。

**2.2 辅助检查** 超声心动图示:左心房扩大,主动脉瓣反流,主动脉瓣中度狭窄,二尖瓣中度狭窄,肺动脉压增高,左室EF 60%。

**2.3 临床诊断** ①风湿性心脏病;二尖瓣狭窄;主动脉瓣关闭不全;三尖瓣关闭不全。②心房颤动。

## 3 诊治过程

患者入院后完善各项术前常规检查,排除手术禁忌证。于2011年10月24日在全麻、低温体外循环下行“主动脉瓣(生物瓣)置换+二尖瓣(生物瓣)

置换+三尖瓣成形+单极射频消融”术,手术过程顺利。术后常规给予极化液强心、呋塞米利尿、华法林抗凝及其他对症支持治疗,凝血指标目标范围:1.8~2.2。患者于术后第1天开始口服华法林2.5 mg/d进行抗凝治疗,第4天患者出现心律不齐,故加用胺碘酮(900 mg, iv gtt, qd 和 200 mg, po, bid)复律,并且当日将华法林的剂量调至3.75 mg/d进行抗凝治疗,继续监测凝血功能,但患者术后第10天凝血指标 INR 突然增至 2.94,高于目标值上限,药学查房发现患者无出血症状及体征。患者目前病情无法解释为何 INR 骤升,由药物引起的可能性增加。临床药师针对患者目前所用药物,分别从药物的相互作用、不良反应等方面进行排查,认为是胺碘酮与华法林相互作用引起患者 INR 值异常升高,建议停用。医生评估患者病情,决定停用华法林,继续使用胺碘酮维持复律,患者 INR 值开始缓慢下降至 1.8~2.2,属正常范围。华法林停药 3 d, INR 回落至 1.69,继续给予华法林 2.5 mg/d 进行抗凝治疗,并监测凝血指标。患者恢复顺利,切口愈合良好。复查心脏超声:主动脉瓣、二尖瓣活动良好。心电图未见异常,准予出院。

## 4 分析与讨论

华法林是房颤及胸心外科瓣膜置换术后患者的常规抗凝药。它是S和R-对映体的消旋混合物,通过抑制维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X的活化而发挥抗凝作用。S和R-对映体在肝内代谢有立体选择性,分别被细胞色素P<sub>450</sub>同工酶2C9、2C19、1A2及3A4所代谢<sup>[4,5]</sup>。主要影响外源性凝血系统,对已合成的凝血因子无作用,必须等已合成的上述凝血因子耗尽以后才能发挥作用,所以本药起效缓慢,停药后药效维持时间较长<sup>[6]</sup>。华法林给药后12~24 h出现抗凝作用,1~3 d作用达高峰,持续2~5 d。口服胃肠道吸收迅速而完全,生物利用度高达100%,半衰期( $t_{1/2}$ )为37 h。

华法林易受联用药物影响,使其血药浓度增加,特别是急症时同时使用胺碘酮<sup>[7]</sup>。胺碘酮属III类抗心律失常药物,能使心房和心室的肌纤维动作电位时程延长,从而达到抗心律失常作用。该药口服吸收迟缓且不规则,生物利用度约为50%,长期服药 $t_{1/2}$ 为13~30 d。常用作房颤患者复律及维持窦性心律治疗,也是电复律前准备用药。两药均有较高的血浆蛋白结合率。胺碘酮在血浆中62.1%与血浆蛋白结合,华法林与血浆蛋白结合率为98.1%~99.56%。两药合用时可导致华法林的抗凝作用增

强,其原因可能与胺碘酮竞争华法林蛋白受体,使血中游离的华法林浓度增高有关。因此,两药合用时需减少华法林剂量 $1/3\sim 1/2$ 。

患者行主动脉瓣和二尖瓣置换术,术后抗凝治疗的目的是使患者 INR 值尽快达到所需抗凝强度,减少血栓等并发症的发生。术后首次达到治疗窗的时间越短,标志着患者达到所需抗凝强度的时间越短,其发生并发症的可能性越小。对于 INR 值已处于稳定状态的患者,加用胺碘酮后,在最初的 2 周内,患者的 PT 期延长了 44%,减少华法林剂量 25%~50% 才能使 INR 值处于治疗窗。两药联合使用时,胺碘酮及其代谢产物使肝内代谢的立体选择性改变,抑制了 R-华法林在体内的还原以及 R-和 S-华法林的氧化过程<sup>[8]</sup>。胺碘酮作为肝药酶的代谢底物,可以抑制 CYP1A2、2C9、2D6、3A4、3A5 及 3A7<sup>[8,9]</sup>,通过抑制 CYP2C9 和 CYP1A2 活性,抑制 S-华法林不能转化成其主要代谢产物 S-7-羟基华法林,导致血中 S-华法林浓度增高。另外,胺碘酮还可引起 S-华法林和 R-华法林清除率降低,减慢华法林在体内的代谢,从而增强华法林的抗凝作用,使 PT 及 INR 升高,出血概率增加<sup>[8]</sup>。

谢爽等<sup>[10]</sup>对心脏瓣膜置换术后患者华法林初始服药 1 周内合用胺碘酮后抗凝效果的研究显示,合用胺碘酮不影响心脏瓣膜置换患者华法林初始服药 1 周内的抗凝效果,但在该研究中,合用胺碘酮采用了口服给药方式,而胺碘酮口服吸收迟缓且不规则,生物利用度约为 50%,因此在合用初期(5 d 内),胺碘酮尚未完全发挥其药理学特性。而在本病例中,复律时胺碘酮的给药方式为静脉滴注加口服,也是为了缩短胺碘酮的起效时间,尽快发挥其抗心律失常的作用;并且该研究提出未进入治疗窗抗凝目标值范围为 INR 1.5~2.6 的患者中,合用组与单用组存在统计学差异( $P<0.05$ ),且结果显示合用组华法林累积剂量较小。从这一点看,笔者发现不同的抗凝目标值对其也有影响,因此抗凝治疗以此为目标值的患者在初期合用胺碘酮时需要注意调整华法林的剂量,才能保证用药的安全、有效。

Sanoski 等<sup>[3]</sup>对 43 例华法林和胺碘酮合用患者进行为期 1 年的观察,发现两药相互作用的高峰出现在第 7 周,华法林用量平均最大降幅为 44%。胺碘酮每日维持剂量为 400、300、200 和 100 mg 时,华法林每日剂量降幅分别约为 40%、35%、30% 和 25%。研究表明,两药联合应用增强抗凝作用与两种药物的剂量、浓度呈显著相关性。并且随着胺碘酮剂量增大,华法林需要量逐渐减小,两药剂量呈显

著的负相关性。由于胺碘酮在稳定抗凝阶段可增加华法林的抗凝作用,且该作用自两药联用后 4~6 d 持续至停药后数周或数月。两药合用时应减少华法林的用量,并应密切监测凝血酶原时间的变化。

## 5 小结

胺碘酮与华法林合用时,抗凝作用明显增强,使患者 PT 及 INR 升高,出血概率增加,因此临床医生必须认识到:①两药合用会使患者出血概率增高,存在风险;②两药合用时抗凝作用的增强与药物的剂量、浓度呈显著相关性,应当根据胺碘酮的用量减少华法林的用量;③胺碘酮的半衰期长,个体差异大,两药合用时需要长期随访并监测 INR。胺碘酮停药后,其增强华法林的抗凝作用可持续至停药后数周或数月。因此,应根据 INR,缓慢增加华法林用量。两药联用时应增加 INR 的监测频率,同时密切观察患者是否有出血,以便及时采取措施。

影响华法林抗凝作用的药物有很多,说明书及大多数相关文献只是列出涉及药物的种类,并未对影响程度进行分级。美国胸内科医师学会(ACCP)发布的抗栓和溶栓指南(2012 版)列出了常见口服抗凝药物对华法林抗凝作用的影响程度分级<sup>[11]</sup>,分为增强作用和减弱作用,按作用强弱分为较强、强、弱、较弱 4 个等级。临床药师在进行华法林抗凝时,除了监测凝血功能对华法林剂量进行调整外,还应注意其药物相互作用,对于合用影响程度大的药物,应及时调整剂量并密切监测凝血指标,注意观察患者有无出血;对于影响程度小的,无须调整剂量,但应密切监测凝血指标,以便及时采取措施。同时,应充分了解药物合用时的药理学及药动学变化,加强监测,在权衡利弊的同时,对使用药物的剂量作相应调整,以便在抗凝工作中能更快地将患者的凝血指标稳定控制在目标范围内。

## 【参考文献】

- [1] Watt AH, Stephens MR, Buss DC, *et al*. Amiodarone reduces plasma warfarin clearance in man[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1985, 20(6): 707.
- [2] Cheung B, Lam FM, Kumana CR. Insidiously evolving, occult drug interaction involving warfarin and amiodarone[J]. *BMJ*, 1996, 312(7023): 107.
- [3] Sanoski CA, Bauman JL. Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction[J]. *Chest*, 2002, 121(1): 19.
- [4] Breckenridge A, Orme M. Kinetics of warfarin absorption in man[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1973, 14(6): 955.
- [5] Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin

- in man[J]. Clin Pharmacol Ther, 1974, 15(4): 424.
- [6] 岳林峰. 抗凝药物华法林的安全应用[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(5): 397.
- [7] Habib G, Nashashibi M, Khateeb A, et al. Excessive prolongation of prothrombin time among patients treated with warfarin and admitted to the emergency room [J]. Eur J Intern Med, 2009, 19: 129.
- [8] Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans [J]. Clin Pharmacol Ther, 1992, 51(4): 398.
- [9] Ohshima K, Nakajima M, Suzuki M, et al. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of (in vivo) drug interactions [J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 49(3): 244.
- [10] 谢爽, 刘红, 娄莹, 等. 胺碘酮对心脏瓣膜置换患者华法林初始服药1周内抗凝效果的研究[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(8): 593.
- [11] Walter A, Alexander SG, Ann W, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141: e44S.
- [收稿日期] 2013-10-12 [修回日期] 2014-07-01  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第485页)

新策略的出现和应用为复杂寡糖的合成开拓了广阔前景。实现炭疽四糖的大规模合成指日可待。由于炭疽四糖及其衍生物结构的极大差异性和复杂性, 各种合成过程中的分离方法还难以达到令人满意的效果。因此, 不断完善有效的炭疽四糖及其衍生物的合成方法仍是当前的迫切需求。

## 【参考文献】

- [1] Mock M, Fouet A. Anthrax [J]. Annu Rev Microbiol, 2001, 55: 647-671.
- [2] Nicholson WL, Munakata N, Horneck G, et al. Resistance of *Bacillus endospores* to extreme terrestrial and extraterrestrial environments [J]. MMBR, 2000, 64(3): 548-572.
- [3] Bouzianas DG. Current and future medical approaches to combat the anthrax threat [J]. J Med Chem, 2010, 53(11): 4305-4331.
- [4] Turnbull PC. Current status of immunization against anthrax: old vaccines may be here to stay for a while [J]. Curr Opin Infect Dis, 2000, 13(2): 113-120.
- [5] Roy R. New trends in carbohydrate-based vaccines [J]. Drug Discov Today: Techn, 2004, 1(3): 327-336.
- [6] Hecht ML, Stallforth P, Silva DV, et al. Recent advances in carbohydrate-based vaccines [J]. Curr Opin Chem Biol, 2009, 13(3): 354-359.
- [7] Schofield L, Hewitt MC, Evans K, et al. Synthetic GPI as a candidate anti-toxic vaccine in a model of malaria [J]. Nature, 2002, 418(6899): 785-789.
- [8] Verez-Bencomo V, Fernandez-Santana V, Hardy E, et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against *Haemophilus influenzae* type b [J]. Science, 2004, 305(5683): 522-525.
- [9] Daubenspeck JM, Zeng H, Chen P, et al. Novel oligosaccharide side chains of the collagen-like region of BclA, the major glycoprotein of the *Bacillus anthracis* exosporium [J]. J Biol Chem, 2004, 279(30): 30945-30953.
- [10] Wong CH. Carbohydrate-based drug discovery [M]. New York: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2003: 45-50.
- [11] Werz DB, Seeberger PH. Total synthesis of antigen Bacillus anthracis tetrasaccharide-creation of an anthrax vaccine candidate [J]. Angew Chem Int Edit, 2005, 44(39): 6315-6318.
- [12] Adamo R, Saksena R, Kovac P. Synthesis of the beta anomer of the spacer-equipped tetrasaccharide side chain of the major glycoprotein of the *Bacillus anthracis* exosporium [J]. Carbohydr Res, 2005, 340(17): 2579-2582.
- [13] Adamo R, Saksena R, Kovac P. Studies towards a conjugate vaccine for anthrax: synthesis of the tetrasaccharide side chain of the *Bacillus anthracis* exosporium [J]. Helv Chim Acta, 2006, 89(6): 1075-1089.
- [14] Guo H, O'Doherty GA. De novo asymmetric synthesis of the anthrax tetrasaccharide by a palladium-catalyzed glycosylation reaction [J]. Angew Chem Int Edit, 2007, 46(27): 5206-5208.
- [15] Guo H, O'Doherty GA. De novo asymmetric synthesis of anthrax tetrasaccharide and related tetrasaccharide [J]. J Organ Chem, 2008, 73(14): 5211-5220.
- [16] Crich D, Vinogradova O. Synthesis of the antigenic tetrasaccharide side chain from the major glycoprotein of *Bacillus anthracis* exosporium [J]. J Organ Chem, 2007, 72(17): 6513-6520.
- [17] Wang Y, Liang X, Wang PF. Concise synthesis of *Bacillus anthracis* exosporium tetrasaccharide via two-stage activation of allyl glycosyl donor strategy [J]. Tetrahedr Lett, 2011, 52(30): 3912-3915.
- [18] Milhomme O, Dhénin SG, Djedaini-Pilard F, et al. Synthetic studies toward the anthrax tetrasaccharide: alternative synthesis of this antigen [J]. Carbohydr Res, 2012, 356: 115-131.
- [19] Milhomme O, Kohler SM, Ropartz D, et al. Synthesis and immunochemical evaluation of a non-methylated disaccharide analogue of the anthrax tetrasaccharide [J]. Organ Biomol Chem, 2012, 10(42): 8524-8532.
- [收稿日期] 2014-04-03 [修回日期] 2014-07-11  
[本文编辑] 李睿旻