

非诺贝特与华法林相互作用致血尿 1 例及文献复习

丁征^a, 曾丽华^b, 张宜梅^a, 郑英丽^{a*} (中国医学科学院阜外医院, a.药剂科; b.心外科 9 病区, 北京 100037)

摘要: 目的 探讨非诺贝特对华法林抗凝作用的影响、作用机制和处理方法。方法 1 位 78 岁老年男性患者长期稳定服用华法林抗凝治疗, 在服用非诺贝特 2 周后出现咳血、血尿和左下肢疼痛, 急诊查 INR 值为 5.9, 予停用华法林、肌注维生素 K1 10 mg 处理后出院, 随后根据 INR 值调整华法林周剂量下降 40% 后 INR 值达到稳定, 半个月后患者因肌痛停用非诺贝特, INR 值连续 2 周持续下降, 调整华法林剂量至接近服用非诺贝特前。结果 患者在稳定的华法林治疗剂量基础上加用非诺贝特后, 增加了华法林的抗凝效果。非诺贝特蛋白结合率高, 可能把与白蛋白结合的华法林置换下来, 导致抗凝效果增强; 非诺贝特也是轻到中度的 CYP2C9 抑制剂, CYP2C9 为 S 型华法林的代谢酶。这 2 种作用合起来可增强华法林的药效。结论 在长期华法林稳定抗凝治疗的情况下加用非诺贝特后, 建议连续监测 INR 值并考虑经验性降低华法林剂量 20%, 之后根据 INR 值继续调整剂量至稳定。

关键词: 华法林; 非诺贝特; 相互作用

中图分类号: R994.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0934-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.024

Interaction Between Fenofibrate and Warfarin Experienced Hematuria: Case Report and Review of the Literature

DING Zheng^a, ZENG Lihua^b, ZHANG Yimei^a, ZHENG Yingli^{a*} (Fuwai Cardiovascular Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, a. Department of Pharmacy; b. Cardiac Surgery the Ninth Ward, Beijing 100037, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the interaction between fenofibrate and warfarin as well as the mechanism of action. **METHODS** The case of 78-year-old man received stable warfarin therapy before initiation of fenofibrate. After 1 week, the patient experienced hemoptysis and hematuria. On admission to the emergency department, the INR was 5.9, so warfarin was discontinued and using vitamin K1 administered intramuscularly. Adjusted the dosage of warfarin based on the INR after discharge and warfarin dose was reduced by 40%. Half month later he discontinued fenofibrate because of myalgia and INR declined for two consecutive weeks. The dosage of warfarin was adjusted and the patient's INR remained stable. **RESULTS** The addition of fenofibrate on stable and therapeutic doses of warfarin increased the anticoagulant response to warfarin. Fenofibrate was highly protein bound, with the potential to displace warfarin from its binding protein, leading to an enhanced anticoagulant effect. Fenofibrate was also a mild to moderate inhibitor of CYP2C9, the enzyme was responsible for S-warfarin metabolism. The combination of the two effects may increase the anticoagulant response to warfarin. **CONCLUSION** It is suggested that serial monitoring of INR and consider an empiric 20% reduction in warfarin dosage when fenofibrate is initiated when patient on stable and therapeutic dose of warfarin.

KEY WORDS: warfarin; fenofibrate; interaction

华法林是心房颤动、静脉血栓栓塞、瓣膜性心脏病、人工心脏瓣膜置换术和心腔内血栓形成的长期抗凝治疗药物。但是华法林的使用比较复杂, 因其治疗窗窄, 需要定期监测凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 和国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 调整剂量; 个体化差异大, 与众多的食物、药物和疾病有相互作用。临床上服用华法林的患者可能合并高脂血症, 在各类调脂药物中, 贝特类药物是研究证据最多、疗效可靠的降甘油三酯药物, 同时也在一定

程度上降低心血管事件风险^[1], 需要警惕的是华法林与贝特类药物之间的相互作用。

1 病例报告

患者为 78 岁的老年男性, 因咳血、血尿和左下肢疼痛急诊入院, 患者为人工主动脉瓣置换术后 5 年, 服用芬兰华法林 (规格: 3 mg) 抗凝治疗且剂量稳定为 $4.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 合并高血压、血脂异常等代谢综合征。入院后怀疑左侧大腿皮下水肿, 结合血尿、咳血病史, 急查凝血功能显示 INR 值为 5.9, 考虑华法林抗凝过度, 予肌注维生素 K1 10 mg

作者简介: 丁征, 女, 硕士, 药师 Tel: (010)88398289 E-mail: 409883075@qq.com
(010)88398665 E-mail: zhengyl1625@sina.com

*通信作者: 郑英丽, 女, 硕士, 主任药师 Tel:

处理,嘱患者停药当日华法林。患者及其家属否认患者最近饮酒、饮食、身体状况(充血性心衰、甲亢、甲减)发生变化。2周前因甘油三酯升高将辛伐他汀换为非诺贝特 200 mg·d⁻¹ 降脂治疗,因此考虑非诺贝特与华法林相互作用导致抗凝过度。患者病情平稳后出院,根据 INR 值调整剂量至 2.25 mg 和 3 mg 交替服用,后患者因肌痛停用非诺贝特,INR 值下降至 1.58,增加华法林剂量后 INR 值继续下降至 1.20,调整华法林剂量至接近服用非诺贝特前水平。

表 1 患者的凝血功能监测和华法林剂量调整以及合并用药变化

Tab. 1 Anticoagulation parameter, warfarin dosage adjustment and drug combination

日期	INR	华法林剂量调整	治疗药物变化
8.9	5.9	既往服用华法林 4.5 mg·d ⁻¹ , 今日停药并肌注维生素 K1 10 mg	2 周前开始将辛伐他汀换为非诺贝特 200 mg·d ⁻¹
8.10	4.81	停药	
8.11	2.51	开始以 3 mg·d ⁻¹ 服用 (每周 21 mg)	
8.14	1.81	每周 21 mg	
8.18	2.13	调整为 3.75 mg·d ⁻¹ (每周 26.25 mg)	
8.25	2.72	调整为 3 mg·d ⁻¹ (每周 21 mg)	
9.1	2.41	每周 21 mg	
9.8	2.73	调整为 2.25 mg·d ⁻¹ (每周 15.75 mg)	
9.15	1.91	调整为 2.25 mg 和 3 mg 交替服用 (每周 18.75 或 18 mg)	
9.29	2.05	每周 18.75 或 18 mg	停用非诺贝特
10.13	1.58	调整为 3 mg·d ⁻¹ (每周 21 mg)	
10.27	1.20	调整为 4 mg·d ⁻¹ (每周 28 mg)	
11.6	2.12	建议继续服用 4 mg·d ⁻¹	

2 文献回顾

搜索万方和 MEDLINE-PubMed 数据库中 1970 年到 2015 年发表的相关文献,搜索关键词为“药物相互作用”、“华法林”、“非诺贝特”。

Ascah 等^[2]报道了 2 例长期服用华法林的患者在开始服用非诺贝特 5~10 d 后发生抗凝过度的病例。其中 1 例为 47 岁男性房颤患者,服用华法林剂量稳定在 12.5 mg·d⁻¹ 和 15mg·d⁻¹,当患者开始非诺贝特 200 mg·d⁻¹ 治疗 1 周后,出现侧腹部疼痛和血尿,检测 INR 值为 8.5,停用非诺贝特后 INR 恢复至基线,与患者签署知情同意后重新开始使用非诺贝特以验证药物相互作用,每 1~2 d 监测一次 INR 值和维生素 K 依赖的凝血因子,发现 13 d

后 INR 增至 5.0,再次停用非诺贝特,随后继续服用非诺贝特但华法林剂量降至 10 mg·d⁻¹;第 2 个病例的患者拒绝再次服用非诺贝特^[2]。

Westergren 等^[3]报道了 1 例 79 岁男性房颤患者服用华法林剂量稳定在 6 mg·d⁻¹,在开始服用非诺贝特 67 mg tid 4 周后突发晕厥和血便,急诊入院查 INR 值为 18,血压为 70/40 mmHg;停用非诺贝特后并留院观察 5 d,非诺贝特换为辛伐他汀 20 mg·d⁻¹ 降脂治疗,接下来 6 个月患者服用华法林 6 mg·d⁻¹ 并保持 INR 值稳定。

Kim 等^[4]报道了 2 例非诺贝特与华法林发生相互作用。其中 1 例患者为 71 岁女性,接受华法林抗凝治疗剂量稳定在每周 24 mg,开始非诺贝特 200 mg·d⁻¹ 降脂治疗 1 周后 INR 值升至 6.7,降低华法林剂量至每周 23 mg 后 INR 继续升至 7.51,随后降低华法林剂量至每周 21 mg,2 周后 INR 升至 8.0,继续降低华法林剂量至每周 14 mg,INR 稳定在 1.7~3.0 之间,研究者估测在加用非诺贝特后华法林周剂量需要降低 37%~41%。另外 1 例患者为 80 岁女性,接受华法林抗凝治疗剂量稳定在每周 20 mg,当患者开始服用非诺贝特 160 mg·d⁻¹ 时,经验性地降低华法林剂量至每周 18 mg(减少 10%),尽管采取了预防措施,2 周后 INR 值升至 4.6,继续降低华法林剂量至每周 13~14 mg 后,INR 值稳定在 2.1~3.2,与前一个病例相似,华法林周剂量最终降低了 35%。

国内吴文静等^[5]报道了一例因华法林合并氯沙坦、非诺贝特和别嘌醇而发生黑便的患者,入院时患者 INR 值为 6.1,但该病例未具体说明患者何时开始合并用药,也未具体分析 INR 异常升高是由哪种药物造成。

3 讨论

华法林抗凝治疗的复杂性大多与其个体间差异相关,很多因素可影响华法林的药代动力学和药效动力学,包括年龄、遗传因素、饮食状况、药物相互作用、合并疾病状况、是否饮用酒精或酒精饮料,患者依从性等。华法林是 S 型和 R 型的消旋体,其中 S 型华法林抗凝强度是 R 型的 5 倍,因此 S 型华法林的代谢酶细胞色素 P450 2C9(CYP2C9)可影响华法林的作用,CYP2C9 酶受酶诱导剂或抑制剂影响,可增强或减弱华法林的代谢。

非诺贝特属纤维酸衍生物类降脂药物,其蛋

白结合率为 99%，半衰期接近 19.6~26.6 h。其作为前体药物水解为活性代谢产物非诺贝特酸，而非诺贝特酸和非诺贝特是 CYP2C19 和 CYP2A6 的弱抑制剂，是 CYP2C9 轻到中度的抑制剂。非诺贝特与华法林相互作用的机制没有完全明确。有人认为纤维酸类衍生物(如吉非贝齐、氯贝丁酯)可将华法林从白蛋白上置换出来，增强华法林的抗凝效果；但是这一观点遭到一些学者反驳，因为通常认为蛋白结合置换的相互作用是瞬时的，增加的非结合药物很容易被代谢或消除^[6]。有证据显示非诺贝特可通过直接抑制维生素依赖凝血因子 II 和 VII 的浓度，在开始服用非诺贝特的患者中测定血浆中凝血因子的浓度，发现凝血因子浓度下降伴有 INR 值的升高^[2]。

本例老年患者在加用非诺贝特之前长期稳定服用华法林抗凝治疗，加用非诺贝特 2 周后出现血尿现象，查 INR 值显示为 5.9，患者及其家属否认有饮食和身体状况的变化，2 次的 INR 检测结果排除了实验室检查错误，且有非诺贝特与华法林有相互作用的相关报道，因此高度怀疑该患者血尿是由非诺贝特引起的药物相互作用。调整华法林剂量直至 INR 值稳定，此时华法林日剂量需求下降了 40%，后停用非诺贝特 INR 值下降，调整华法林至原剂量。使用 Naranjo 不良反应可能性评分^[7]评估该病例中由非诺贝特引起的不良反应(adverse drug reaction, ADR)为 5 分，即为很可能(probable)。针对临床上有可能加用与华法林发生相互作用的药物，临床药师的处理原则如下：①如果有相应的同类药物且不与华法林发生相互作用，最好使用该同类药物替代；②如果没有可替

代的药物而必须使用时，可在服用新的药物之后 3~5 d 检查 INR 值，如果 INR 值有升高或降低的趋势，可调整华法林的剂量；③对于一些常见的可能会发生相互作用的药物，在加用这些药物前可根据相互作用影响的强度经验性地适当增减华法林的剂量。

4 结论

非诺贝特血浆蛋白结合率高，可将华法林从白蛋白上置换下来导致抗凝作用瞬时增强，同时，非诺贝特可轻到中度抑制 S 型华法林的代谢酶 CYP2C9，二者联合起来从而增强了华法林的抗凝作用。对于长期服用华法林达到稳定的患者，如果开始服用非诺贝特，建议在服用初期经验性地降低华法林剂量 20%，并频繁监测 INR 值，至少每周 3 次。

REFERENCES

- [1] 赵水平, 陈雅琴. 非他汀类调脂药物应用地位评价[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(4): 284-287.
- [2] ASCAH K J, ROCK G A, WELLS P S. Interaction between fenofibrate and warfarin [J]. Ann Pharmacother, 1998, 32(7/8): 765-768.
- [3] WESTERGREN T, JOHANSSON P, MOLDEN E. Probable warfarin-simvastatin interaction [J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(7): 1292-1295.
- [4] KIM K Y, MANCANO M A. Fenofibrate potentiates warfarin effects. Ann Pharmacother, 2003, 37(2): 212-215.
- [5] 吴文静, 柯元南. 华法林与氯沙坦、非诺贝特及别嘌醇伍用致上消化道出血[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(1), 59-60.
- [6] MILLER D B, SPENCE J D. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives(fibrates) [J]. Clin Pharmacokinet, 1998, 34(2): 155-162.
- [7] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

收稿日期: 2015-11-02

神经外科重型颅脑损伤患者肺部感染鲍曼不动杆菌的危险因素和耐药性分析

牟娜¹, 李洁¹, 牟佳², 陈赫军¹, 脱鸣富³, 狄小园³(1.哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000; 2.衡水市妇幼保健院, 河北 衡水 053000; 3.平凉市人民医院, 甘肃 平凉 744000)

摘要: **目的** 探讨神经外科患者重型颅脑损伤患者肺部感染鲍曼不动杆菌的危险因素和耐药状况, 为临床预防和治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月—2015 年 12 月神经外科收治的 101 例脑术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌患者的临床资料, 调查相关危险因素, 并采用纸片扩散法测定菌株对抗菌药物的敏感性, 数据采用 SPSS 20.0 软件进行

作者简介: 牟娜, 女, 主管检验师 Tel: 13731357840 E-mail: mumuxy998@126.com