

我院华法林与抗肿瘤药物及辅助用药相互作用的医嘱分析

范丽萍^{1,2*}, 焦园园¹, 王睿晴^{1,2}, 张艳华^{1#} (1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 北京大学医学部临床药学与药事管理系, 北京 100191)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1616-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.10

摘要 目的: 分析和总结华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物的相互作用, 为临床安全用药提供参考。方法: 采用回顾性分析的方法, 通过医院信息管理系统调取2006年1月—2015年12月我院住院患者使用华法林的医嘱, 提取患者基本信息、适应证、华法林用法用量、国际标准化比值(INR)等, 并依据MICROMEDEX 2.0数据库中的药物相互作用评价标准予以总结, 并查阅相关文献予以确证。结果: 共纳入72条医嘱, 合计56例患者, 其中14条医嘱在抗肿瘤治疗过程中华法林的用药剂量有调整, 推断可能发生了相互作用。MICROMEDEX 2.0评价共有17种药物与华法林存在相互作用, 等级为“严重”的有厄洛替尼、氟尿嘧啶、卡培他滨、依托泊苷、卡铂、长春新碱、布洛芬。结论: 华法林与多种抗肿瘤药物和相关辅助药物存在相互作用。临床在华法林与肿瘤化疗药物和相关辅助药物联用时, 应严密监测患者INR值, 做好预防措施, 保障患者的用药安全。

关键词 华法林; 抗肿瘤药物; 辅助用药; 相互作用

Medical Orders' Analysis of Drug Interaction of Warfarin with Antitumor Drugs and Adjunctive Medication in Our Hospital

FAN Liping^{1,2}, JIAO Yuanyuan¹, WANG Ruiqing^{1,2}, ZHANG Yanhua¹ [1. Dept. of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research/Key Lab of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze and summarize the drug interaction of warfarin with antitumor drugs and adjunctive drugs, and to provide reference for safety of clinical drug use. **METHODS:** By retrospective analysis, medical orders of inpatient receiving warfarin were collected from hospital information system during Jan. 2006—Dec. 2015. General information of patients, indications, usage and dosage of warfarin, INR values were extracted and summarized according to drug interaction evaluation criteria of MICROMEDEX 2.0 database, and then confirmed by reviewing related literatures. **RESULTS:** Totally 72 medical orders were included, involving 56 patients. Dosage of warfarin in 14 medical orders had adjusted in antitumor treatment. MICROMEDEX 2.0 evaluation involved drug interaction of 17 drugs with warfarin. Among them, erlotinib, fluorouracil, capecitabine, etoposide, carboplatin, vincristine and ibuprofen would seriously interact with warfarin. **CONCLUSIONS:** Warfarin interacts with a variety of antitumor drugs and adjunctive drugs. When warfarin combine with antitumor drugs and adjunctive drugs, medical workers should closely monitor INR values, and complete the prevention measures to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS Warfarin; Antitumor drug; Adjunctive medication; Drug interaction

早在19世纪60年代, 人们就认识到恶性肿瘤易并发静脉血栓性疾病。据报道, 15%左右的恶性肿瘤患者会出现静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE), 约为非肿瘤患者的4~7倍, 进而导致肿瘤患者的死亡风险增加2~6倍^[1]。华法林为一种香豆素类口服抗凝药, 可用于预防和治疗VTE, 包括深静脉血栓形成(Deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(Pulmonary embolism, PE)及心脏瓣膜置换术、人工血管移植术、心

房颤动导致的血栓形成。国内相关指南指出, 治疗静脉血栓的方案为低分子肝素联合华法林至国际标准化比值(International normalized ratio, INR)维持在2~3时停用低分子肝素, 华法林维持治疗1年以上或至肿瘤稳定^[2]。然而在临床实践过程中发现, 华法林的治疗窗窄(用药剂量不足易发生血栓栓塞, 使抗凝治疗失败; 用药过量则导致出血, 严重者将危及生命), 治疗时个体差异大, 易受基因、代谢过程及其他药物等多种因素的影响, 因此需严格控制用药剂量, 定期监测INR值, 避免发生药物相互作用。近年来国内也有研究报道, 恶性肿瘤患者在同时服用华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物时会发生相互作用, 进而影响华法林的抗凝作用^[3-6]。因

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学、肿瘤药物。电话: 010-88196338。E-mail: fanliping28@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 010-88196206。E-mail: zyh8812@163.com

此,本研究通过回顾性分析的方法总结了华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物联用的医嘱,依据美国 Thomson Healthcare 按临床应用需求制作的综述型事实数据库 (MICROMEDEX 2.0) 制定的“药物相互作用”判定标准,并查阅相关文献确定这些药物之间是否可能发生相互作用,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从医院信息管理系统(HIS)调取我院2006年1月—2015年12月住院患者使用华法林的医嘱,提取患者的基本信息、适应证、华法林用法用量、INR 检查结果、其他用药情况(包括抗肿瘤药物及抑酸、保肝、止吐、镇痛等辅助药物)等信息,采用Excel软件对数据进行统计分析。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①经病理诊断确诊为恶性肿瘤,性别与年龄不限,肿瘤类型和分期不限;②患者在住院期间服用华法林的同时也使用了抗肿瘤药物(包括肿瘤化疗药物和靶向药物)治疗;③抗肿瘤药物的给药方式为静脉注射或口服。排除标准:①非肿瘤患者;②华法林用药期间未进行肿瘤化疗药物或靶向药物治疗的患者;③胸、腹腔灌注等进行局部抗肿瘤治疗的患者;④仅采用中药注射剂治疗的患者。

1.3 评价指标

根据美国国立综合癌症网络(National comprehensive cancer network, NCCN)肿瘤相关静脉血栓栓塞症指南^[7],应用华法林最佳的抗凝强度为INR 2.0~3.0。因此,在查阅病历期间,若发现患者化疗或靶向治疗过程中INR值不在上述范围(INR<2.0或者INR>3.0),且华法林用药剂量进行了相应的调整,则怀疑此患者应用华法林期间发生了药物相互作用。

MICROMEDEX 2.0中对药物相互作用有明确的评价标准,包括对药物相互作用相关文献证据等级的评价以及对药物相互作用严重性的评价,详见表1。

2 结果

2.1 患者基本信息

本次调取的全院使用华法林的医嘱共计263条,通过筛选,符合纳入标准的医嘱有72条,合计56例患者。患者的年龄分布主要为60~69岁(35.71%),肿瘤类型以肺癌多见(33.93%),肿瘤患者服用华法林的原因不同,多以静脉血栓和PE为主,详见表2、表3、表4。

2.2 与华法林存在相互作用的药物

72条医嘱中,有14条医嘱在抗肿瘤治疗过程中华法林的用药剂量有调整记录,且患者INR<2.0或INR>3.0。提取有效信息并分类整理,怀疑与华法林存在相互作用的药物有靶向药物、化疗药物、抗酸药和镇痛药,详见表5。

2.3 华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物的相互作用

表1 MICROMEDEX 2.0中对药物相互作用的评价标准

Tab 1 Evaluation standard of drug interactions in MICROMEDEX 2.0

项目	分类	描述
文献证据等级	卓越	对照研究明确确立了相互作用的存在
	良好	文献强烈建议相互作用的存在,但缺乏良好对照研究
	一般	可用文献不佳,但从药理作用角度考虑引导临床医师怀疑相互作用的存在性;或从药理学讲,可很好地使用类似的药物
药物相互作用严重性	未知	未知
	禁止	禁止同时使用这些药物
	严重	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
	中等	这种相互作用可能导致加重患者的病情和/或需要在治疗中发生改变
	较少	这种相互作用将限制临床效果,表现可能包括增加副作用的频率或严重程度,但一般不需要在治疗中作重大改变
尚不明确	未知	

表2 患者年龄分布

Tab 2 Age distribution of patients

年龄,岁	例数	构成比,%
20~29	3	5.35
30~39	0	0
40~49	8	14.29
50~59	16	28.57
60~69	20	35.71
70~79	8	14.29
80~89	1	1.79
合计	56	100

表3 患者肿瘤类型

Tab 3 Types of patients

肿瘤类型	例数	构成比,%
肺癌	19	33.93
肠癌	7	12.50
肾癌	6	10.71
淋巴瘤	5	8.93
胃癌	3	5.35
食管癌	3	5.35
胸腺癌	3	5.35
尿路上皮癌	2	3.57
乳腺癌	2	3.57
宫颈癌	1	1.79
前列腺癌	1	1.79
胰癌	1	1.79
黑色素瘤	1	1.79
鼻咽癌	1	1.79
膀胱癌	1	1.79
合计	56	100

表4 华法林用药原因

Tab 4 Reasons for using warfarin

原因	例数	构成比/%
静脉血栓	34	60.71
PE	13	23.22
心房颤动	3	5.35
风湿性心脏病	1	1.79
心脏瓣膜置换术后	1	1.79
人工血管移植术后	1	1.79
未提及	3	5.35
总计	56	100

表5 与华法林存在相互作用的药物

Tab 5 Drugs interacted with warfarin

药品分类	药物名称
靶向药物	厄洛替尼
化疗药物	依托泊苷、顺铂、长春新碱、吉西他滨、卡培他滨、环磷酰胺
抗酸药	奥美拉唑、泮托拉唑
镇痛药	布洛芬

将72条医嘱中与华法林同时使用的抗肿瘤药物和相关辅助药物归纳整理,输入MICROMEDEX 2.0中,查看这些药物是否与华法林存在相互作用,以及相互作用的严重程度。结果发现,共有17种药物与华法林理论上存在相互作用,其中7种抗肿瘤药物和1种辅助药物(布洛芬)与华法林存在严重的相互作用,详见表6、表7。

表6 华法林与抗肿瘤药物的相互作用关系

Tab 6 Drug interaction between warfarin and anti-tumor drugs

药物	与华法林相互作用程度	文献证据等级	结论
厄洛替尼	严重	良好	可能导致出血风险增加
氟尿嘧啶	严重	卓越	可能导致出血风险增加
卡培他滨	严重	卓越	可能导致出血风险增加
依托泊苷	严重	良好	可能导致INR值升高以及出血风险增加
环磷酰胺	严重	良好	可能导致INR值升高以及出血风险增加
卡铂	严重	良好	可能导致INR值升高以及出血风险增加
长春新碱	严重	良好	可能导致INR值升高以及出血风险增加
吉西他滨	中等	良好	可能导致出血风险增加
顺铂	中等	良好	可能导致INR值升高
曲妥珠单抗	中等	良好	可能导致出血风险增加
索拉菲尼	中等	良好	可能导致出血风险增加
吉非替尼	中等	卓越	可能导致凝血酶原时间延长和INR值升高以及出血风险增加

表7 华法林与抗肿瘤相关辅助药物的相互作用关系

Tab 7 Drug interaction between warfarin and anti-tumor adjunctive drugs

种类	药物	与华法林相互作用程度	文献证据等级	结论
抑酸药	西咪替丁	中等	良好	可能导致出血风险增加
抑酸药	奥美拉唑	中等	良好	可能导致INR值升高以及抗凝效果增强
抑酸药	泮托拉唑	中等	良好	可能导致凝血酶原时间延长和INR值升高
镇痛药	曲马多	中等	良好	可能导致凝血酶原时间延长以及出血风险增加
镇痛药	布洛芬	严重	一般	可能导致出血风险增加

3 讨论

3.1 患者基本信息分析

从患者的基本信息可以看出,年龄40~79岁的伴有恶性肿瘤的患者应用华法林进行抗凝治疗的较多,在这种情况下往往需要联合多种药物治疗,从而增加了药物发生相互作用的机会,因此临床需要严密监测患者情况。另外,此次研究的患者中肺癌患者居首位,其次是肠癌、肾癌患者,这可能与肿瘤本身的发病率有关。华法林的用药原因主要为静脉血栓(60.71%)和PE

(23.22%),二者是由肿瘤高凝状态引起的;其他应用华法林的原因可能与患者的其他疾病相关。

3.2 华法林与抗肿瘤药物和相关辅助药物的相互作用分析

华法林有R型和S型两种异构体,其中S型是消旋华法林片剂的主要成分,85%的S型通过肝药酶CYP2C9代谢,而R型经过肝药酶CYP1A2和CYP3A4代谢。因此,能够影响上述酶活性的药物均可影响华法林的代谢进而影响其抗凝作用,导致出血风险或血栓栓塞风险增高。另外,与华法林竞争结合血浆蛋白也是其他药物影响华法林作用的途径之一,华法林与血浆蛋白的结合率高达98%~99%。因此,与血浆蛋白结合率高的药物,可以竞争性地抑制华法林与血浆蛋白结合,从而使血浆中游离的华法林增加,进而凝血作用增强,甚至引起出血风险。

MICROMEDEX 2.0中药物相互作用评价结果显示,大部分抗肿瘤药物与华法林理论上存在相互作用,尤其是厄洛替尼、氟尿嘧啶、卡培他滨、依托泊苷、环磷酰胺、卡铂、长春新碱等,这类药物与华法林存在严重的相互作用;而相关辅助药物中除了布洛芬为严重相互作用外,其余药物(包括西咪替丁、奥美拉唑、泮托拉唑、曲马多)的相互作用程度均为中等。文献证据等级分类多为良好或卓越,可见这些药物的相互作用证据较为可靠。药物相互作用的评价结果显示,大部分为INR值升高和/或出血风险增加,因此在用药过程中应密切监测患者的INR值以及出血相关症状。

查阅相关文献发现,文献中早有关于肿瘤患者应用华法林的过程中分别与卡培他滨^[8]、厄洛替尼^[9]、依托泊苷^[10]、卡铂^[11]、非甾体抗炎药^[12]等药物发生相互作用导致INR值异常升高甚至出现皮疹和出血的报道。分析华法林与上述药物发生相互作用的机制发现,目前各类药物相互作用机制均尚未明确:Camidge R等^[8]认为,华法林与卡培他滨发生相互作用,可能与卡培他滨在肝脏代谢的过程中可抑制华法林的代谢酶CYP2C9的活性有关;而对于华法林和厄洛替尼,可能是由于二者的血浆蛋白结合率都很高,分别为99%、92%~95%,厄洛替尼竞争华法林的蛋白结合位点,使血浆中游离的华法林浓度增加,进而使抗凝作用增强,发生出血等不良反应^[9];而铂类药物可能是由于与华法林竞争蛋白质的结合位点,引起INR值升高有关^[11];Juel J等^[12]认为,非甾体抗炎药本身具有抑制血小板凝集的作用,加之布洛芬和华法林都是通过CYP2C9代谢,因此加剧了患者的出血

风险。

尽管 MICROMEDEX 2.0 和相关文献都指出某些抗肿瘤药物与华法林存在相互作用,但在本研究的部分医嘱中这些药物同时使用时并没有发生理论上的相互作用。72 条医嘱中共有 14 条医嘱(19.44%) INR 值出现异常升高,可能出现相互作用,而调整华法林剂量后并没有发生威胁生命的不良反应,可见这些相互作用的发生还受其他因素的影响,尚需进一步研究。

由于华法林用药后个体差异较大,与其他药物的相互作用较多,加之肿瘤患者的化疗药物本身毒副作用大,使患者身体虚弱、免疫力降低,且肿瘤患者化疗过程中往往合用多种药物(包括肿瘤化疗药物、肿瘤辅助药物、基础疾病用药等),最终导致肿瘤患者发生相互作用的风险更高。因此,在化疗前临床药师应该查阅相关资料对多种药物可能存在的相互作用及不良反应进行预判:华法林若与厄洛替尼、氟尿嘧啶、卡培他滨、依托泊苷、环磷酰胺、卡铂、长春新碱、布洛芬等药物合用时,发生严重相互作用的可能性较大,需及时与医师沟通,必要时协助医师对用药方案进行调整。同时,在华法林用药过程中,也应密切监测患者的 INR 值,避免严重不良反应的发生。

此外,本研究还存在以下不足:(1)本研究为回顾性分析,提取的数据和信息全都来自医嘱,有一定的局限性,可能因为种种原因导致这些信息与实际情况略有出入;(2)本研究只分析了纳入的医嘱中存在的抗肿瘤药物,可能有其他抗肿瘤药物未涉及到。

综上所述,华法林与多种抗肿瘤药物和相关辅助药物存在相互作用。临床在华法林与肿瘤化疗药物和相关辅助药物联用时,应严密监测患者 INR 值,做好预防措施,保障患者的用药安全。

参考文献

[1] Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, *et al.* Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(2):190-194.

[2] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. *中国内科杂志*, 2013, 52(1):76-82.

[3] 郭丽,侯娟,刘宇,等.埃克替尼与华法林药物相互作用 1 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(7):551-552.

[4] 蒋青伟,李剑,陈书长.卡培他滨并用华法林致严重出血 1 例和文献复习[J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(1):47-49.

[5] 郭芮彤,于锋,徐航,等.质子泵抑制剂对华法林抗凝效果影响的研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(5):479-483.

[6] 何碧珊,林子超,黄红兵,等.氟尿嘧啶类抗肿瘤药物与华法林相互作用研究现状[J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(4):232.

[7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease[EB/OL]. (2016-07-28)[2016-08-20]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.

[8] Camidge R, Reigner B, Cassidy J, *et al.* Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21):4719-4725.

[9] Thomas KS, Billingsley A, Amarshi N, *et al.* Elevated international normalized ratio associated with concomitant warfarin and erlotinib[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(17):1426-1429.

[10] Okada N, Watanabe H, Kagami S, *et al.* Ifosfamide and etoposide chemotherapy may interact with warfarin, enhancing the warfarin induced anticoagulant response[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(1):58-61.

[11] Le AT, Hasson NK, Lum BL. Enhancement of warfarin response in a patient receiving etoposide and carboplatin chemotherapy[J]. *Ann Pharmacother*, 1997, 31(9):1006-1008.

[12] Juel J, Pedersen TB, Langfrits CS, *et al.* Administration of tramadol or ibuprofen increases the INR level in patients on warfarin[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(2):291-292.

(收稿日期:2016-06-17 修回日期:2017-02-13)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅