

# 我院2013年1—6月住院患者华法林应用情况分析

母光妍<sup>1,2\*</sup>, 向倩<sup>1</sup>, 周颖<sup>1</sup>, 崔一民<sup>1,2#</sup> (1.北京大学第一医院药剂科, 北京 100034; 2.北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100083)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1108-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.19

**摘要** 目的:为提高华法林的临床合理用药水平提供参考。方法:统计2013年1—6月我院住院患者服用华法林的情况,分析使用华法林的患者的疾病状态及合并用药对华法林作用的影响。结果:2013年1—6月,我院住院患者中共有179例服用华法林,分布于全院13个科室、24个病房;应用华法林的适应证共14项;本调查中涉及的可能与华法林存在相互作用的合并用药共56种。结论:华法林广泛应用于我院多个科室的住院病房,应用华法林的患者多数病情复杂、合用多种药物。临床在应用华法林时需要综合患者疾病和用药情况,密切监测患者的出、凝血情况,给予患者个体化的华法林用药方案。

**关键词** 华法林;影响因素;相互作用;合理用药

## Analysis of the Application of Warfarin in the Inpatients in Our Hospital from Jan. to Jun. in 2013

MU Guang-yan<sup>1,2</sup>, XIANG Qian<sup>1</sup>, ZHOU Ying<sup>1</sup>, CUI Yi-min<sup>1,2</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2.Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the improvement rational use of warfarin in the clinic. METHODS: Analyzing statistically the use of warfarin in the inpatients in our hospital from Jan. to Jun. in 2013 and discussing the effect of morbid state and concomitant medication on warfarin. RESULTS: From Jan. to Jun. in 2013, a total of 179 inpatients received warfarin in our hospital from 24 different wards of 13 different clinical departments. The use of warfarin involved 14 indications and 56 concomitant medications may have drug interaction with warfarin. CONCLUSIONS: Warfarin is widely used in various wards of our hospital. Due to complex disease in most of patients receiving warfarin, we should consider both disease and drug use comprehensively, pay more attention to bleeding events so as to give individualized warfarin regimen to patients.

**KEYWORDS** Warfarin; Influential factors; Interactions; Rational drug use

华法林是目前临床上最常用的长效抗凝药,适用于需要长期持续抗凝的患者,可有效地预防和治疗血栓的形成和发展。但是,由于华法林的治疗指数低、个体差异大,容易受饮食、药物和疾病影响,在使用华法林时极易发生不良反应。应用华法林的患者多数病情复杂,治疗时需要同时合并多种其他药物,也会影响华法林的抗凝效果,甚至引发不良反应。为进一步探讨影响华法林疗效和引发不良反应的因素,提高华法林的临床合理用药水平,笔者通过回顾性分析,对我院2013年1—6月住院患者服用华法林的情况进行了调查研究。

## 1 资料与方法

将2013年1—6月我院服用华法林的全部住院患者纳入本研究。统计应用华法林的病例数、用量、适应证及所属科室;同时,对各科室使用华法林的患者常用的合并用药进行归纳、总结,分析合并用药对华法林疗效及安全性的影响。

## 2 结果

### 2.1 应用华法林的科室分布

2013年1—6月,我院住院患者中共有179例服用华法林,华法林使用总量为9 263片,均为芬兰奥立安集团生产的华法

林钠片,规格:3 mg/片。患者分布于心内科、肾内科、心外科、呼吸科、血管外科等13个科室、24个病房,详见表1。

表1 应用华法林的科室分布

Tab 1 Application of warfarin in different clinical departments

序号	科室	病例数	所占比例, %
1	心内科	75	41.90
2	肾内科	33	18.44
3	心外科	20	11.17
4	呼吸科	16	8.94
5	血管外科	10	5.59
6	神内科	8	4.47
7	风湿免疫科	7	3.91
8	消化科	4	2.23
9	血液科	2	1.12
10	普通外科	1	0.56
11	内分泌科	1	0.56
12	骨科	1	0.56
13	感染科	1	0.56
合计		179	100.00

### 2.2 患者应用华法林的适应证分布

本研究中,我院患者应用华法林的适应证共14项,除说明书中标明的预防及治疗深静脉血栓及肺栓塞,预防心肌梗死后的血栓栓塞并发症(卒中或体循环栓塞),预防房颤、心瓣膜

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: ninamu@126.com

# 通信作者:主任药师,教授,博士研究生导师。研究方向:临床药学与临床药理。电话:010-66110987。E-mail: cuiymzy@126.com

疾病或人工瓣膜置换术后引起的血栓栓塞并发症(卒中或体循环栓塞)等适应证外,还包括处于高凝血状态如肾病综合征、低白蛋白血症、抗心磷脂综合征、动静脉内瘘血管成形术后高凝状态等同样具有使用华法林抗凝的指征的情况,详见表2。

表2 患者应用华法林的适应证分布

Tab 2 Distribution of indications of warfarin

序号	适应证	病例数	所占比例, %
1	房颤	68	37.99
2	肺栓塞(肺动脉高压)	34	18.99
3	心脏瓣膜置换	17	9.50
4	下肢静脉血栓	14	7.82
5	肾病综合征、低白蛋白血症	13	7.26
6	脑梗死	8	4.47
7	房扑	6	3.35
8	下肢动脉血栓	4	2.23
9	下肢动脉硬化闭塞	4	2.23
10	肾静脉血栓	3	1.68
11	头颈上肢静脉血栓	3	1.68
12	心脏血栓	2	1.12
13	动静脉内瘘血管成形术后高凝状态	2	1.12
14	抗心磷脂综合征	1	0.56
合计		179	100.00

### 2.3 可能与华法林存在相互作用的常见合并用药

本调查中,患者使用的可能与华法林存在相互作用的合并用药共56种,涉及种类繁多,包括抗感染药物、心血管系统用药、非甾体抗炎药(NSAIDs)、消化系统用药、免疫抑制剂、中枢神经系统用药、中成药等。根据合并用药对华法林作用的影响,笔者将可能存在相互作用的常见合并用药进行归类,详见表3。

表3 可能与华法林存在相互作用的常见合并用药

Tab 3 Drug combination which may be interacted with warfarin

药物类别	增强华法林作用或增加出血风险	减弱华法林作用
抗感染药物	左氧氟沙星,莫西沙星,甲硝唑,头孢哌酮/舒巴坦,哌拉西林/舒巴坦,头孢克洛,阿奇霉素	
心血管系统用药	低分子肝素,氯吡格雷,阿替普酶,普罗帕酮,地高辛,胺碘酮,阿托伐他汀,辛伐他汀,氟伐他汀,瑞舒伐他汀,非诺贝特,硝苯地平	螺内酯,氢氯噻嗪,托拉塞米,呋塞米,布美他尼,氯沙坦/氢氯噻嗪,厄贝沙坦/氢氯噻嗪,缬沙坦/氢氯噻嗪,呋达帕胺
NSAIDs	阿司匹林,布洛芬,曲马多,氨基比林	
消化系统用药	奥美拉唑,埃索美拉唑	雷贝拉唑
内分泌系统用药	阿卡波糖,二甲双胍,格列美脲,格列吡嗪,格列喹酮,瑞格列奈,那格列奈,别嘌醇,左甲状腺素钠	甲巯咪唑
中枢神经系统用药	帕罗西汀,丙戊酸钠	
中成药	丹参滴丸	
其他	酚酞片,沙美特罗氟替卡松,甲泼尼龙,泼尼松	甲泼尼龙,泼尼松,碳酸氢钠,碳酸钙,维生素K,维生素C

## 3 讨论

本研究发现,华法林广泛应用于我院多个科室、多种疾病的血栓栓塞预防和治疗方案中。除了血栓栓塞患者,更多患

者服用华法林是为了预防主要疾病继发的血栓风险。这些患者所患疾病的病理状态会对华法林的作用产生影响,同时其合并治疗药物又可能与华法林产生相互作用,从而增强或减弱华法林的抗凝效果。笔者结合近年来国内、外的相关研究进展,对本研究中涉及的可能影响华法林作用的因素进行分析和探讨。

### 3.1 特殊疾病状态对华法林作用的影响

华法林通过口服吸收,在体内分布时与血浆蛋白结合率高达99%,经肝、肾代谢失活,无活性的代谢产物通过尿液和粪便排出体外<sup>[1]</sup>。因此,当患者存在吸收障碍、血清白蛋白低、机体高代谢、肝肾功能异常等疾病状态时,极易导致华法林疗效的改变。

3.1.1 心衰 心内科是使用华法林抗凝的主要科室,其中房颤又是使用华法林预防血栓形成的主要适应证,而房颤患者中常见合并心衰的情况。合并心衰的患者心输出量减少且有体循环淤血,这会对华法林的药动学过程产生很大的影响:一方面,合并心衰的患者胃肠道黏膜水肿、灌注不足,对华法林的吸收降低;另一方面,心衰造成的肝脏淤血可导致肝脏代谢功能紊乱,使得华法林的分解代谢降低、抗凝作用增强;同时,心衰时肾脏灌注不足、排泄功能减退,华法林的清除减少,有可能导致体内华法林浓度升高,增加出血风险。Zhang K等<sup>[2]</sup>对服用华法林的患者其出血风险相关的药物和疾病因素进行研究,发现合并心衰[OR=1.559,95%CI(1.373,1.770)]是服用华法林的患者出血风险增加的主要影响因素之一。因此,对于心衰患者应更加警惕华法林出血事件的发生,适当降低华法林剂量,并注意密切监测国际标准化比值(INR)变化。

3.1.2 低白蛋白血症 肾病综合征的患者白蛋白大量从尿液中丢失,肝脏代偿性增加,白蛋白合成不足以弥补丢失或分解的白蛋白,从而导致血清白蛋白水平低下。由于华法林的蛋白结合率很高,血清白蛋白减少时结合型华法林减少,游离型华法林浓度会大大增加,肾功能减退的患者未结合型华法林浓度可能达到正常者的2倍<sup>[3]</sup>。对于因腹部肿瘤或肝硬化等合并腹水的患者,抽掉大量腹水后白蛋白丢失,也会导致血清白蛋白水平降低。以上情况都使得华法林的抗凝效果增强。因此,对于合并低白蛋白血症的患者,也应适当降低华法林剂量。

3.1.3 甲状腺功能异常 在动物实验中发现,灌胃华法林后甲状腺功能亢进(以下简称为“甲亢”)的大鼠凝血酶原时间(PT)显著增加,而甲状腺功能低下的大鼠PT显著减少<sup>[4]</sup>,这是由于甲状腺素/左旋甲状腺素可以增加维生素K依赖的抗凝因子的分解代谢,当甲状腺功能低下时维生素K依赖的凝血因子的分解代谢则会降低。

Kellett HA等<sup>[5]</sup>研究发现,华法林对甲亢患者抗凝血因子II和VII的作用效果强,其用药后凝血酶原时间比值 PTR)和白陶土部分凝血活酶时间(PTT-K)增加均高于甲状腺功能正常者。因此,当患者合并甲亢时,需要注意适当降低华法林的用量,从而降低出血风险。

Stephens MA等<sup>[6]</sup>报告的1例伴有甲状腺功能低下的肺栓塞患者服用华法林抗凝治疗的病例中,患者为中年黑人女性,予华法林起始剂量10 mg, qd治疗时不能有效抗凝,逐渐加量

至 27.5 mg, qd 后患者的抗凝水平方达标。可见,当患者合并甲状腺功能低下时,华法林抗凝效果减弱,需要适当增加华法林剂量才能使抗凝水平达标。

3.1.4 呕吐、腹泻 呕吐可能导致华法林吸收障碍,从而出现华法林作用效果不佳或抵抗的情况。有许多关于呕吐导致华法林抗凝效果减弱的病例报告,报告中口服华法林抗凝效果不佳的患者在改用静脉注射华法林后,INR 均在较短时间内升高至达标<sup>[7-8]</sup>,但仅限于持续时间较短、发作频率较低的呕吐患者。尽管食物不影响华法林的吸收程度,但是胃肠道内的食物会降低华法林的吸收速率。因此,当患者由于长期频繁呕吐而不能或不愿进食时,除了由于进食减少而导致的维生素K的摄入减少外,华法林的吸收速率也会有所增加,这都增强了华法林的作用效果,可能引起INR的升高<sup>[9]</sup>。因此,对于呕吐的患者,应教育其记录自己每天呕吐发作的频率和进食情况的变化并及时告知医师或药师,并加强对此类患者INR的监测,综合上述情况调整华法林用量。

维生素K主要在肠道吸收,腹泻可能导致维生素K的吸收减少,从而使得华法林的作用增强,导致INR升高并可能发生出血。Smith JK等<sup>[10]</sup>报道了1例服用华法林的患者多次出现腹泻后INR升高情况的病例。该患者之前INR控制稳定,用药期间并无感染、肝功能异常和吸收障碍等情况,也没有华法林剂量变化和新处方合并用药。但是,患者先后6次在发生急、慢性腹泻后出现INR升高。此外,该患者腹泻期间饮食摄入明显减少。综合上述情况分析,基本可以确定患者INR的升高是由于腹泻导致维生素K吸收减少、华法林作用效果增强造成的。因此,当患者服用华法林期间出现腹泻症状时,应注意更密切地监测其INR变化,并适当调整其华法林用量。

3.1.5 发热 当患者出现发热症状时,机体代谢水平较高,维生素K依赖的凝血因子代谢失活增加,同时体温升高可能使华法林的代谢和蛋白结合率降低,游离型华法林的浓度升高,从而导致华法林抗凝作用增强<sup>[11-12]</sup>。

### 3.2 药物相互作用对华法林作用的影响

多数药物与华法林间的相互作用都是由于改变了肝药酶代谢水平或血浆蛋白结合率而发生的。药物对CYP2C9、CYP1A2和CYP3A4同工酶的诱导或抑制很大程度影响了华法林的治疗效果,药物竞争性结合血浆蛋白也有一定的影响。改变机体凝血功能、血小板功能或凝血因子清除的药物也会影响华法林的疗效或者增加出血风险。此外,一些中成药也会对华法林的作用产生影响<sup>[13]</sup>。

3.2.1 心血管疾病常用合并用药 心血管疾病常用药物中可能引起华法林作用效果增强的药物主要是抗心律失常药物、抗血小板药物和降脂药。

服用华法林的房颤患者通常都会合并使用胺碘酮。华法林由两种具有光学活性的同分异构体S型和R型等比例构成。胺碘酮及其代谢产物去乙基胺碘酮(MDEA)可抑制S-华法林在肝脏的代谢,使得华法林作用效果增强。一项为期15年的大型队列研究显示,长期服用华法林的患者若合并使用胺碘酮,患者在胺碘酮治疗开始30 d内因出血事件而住院的风险增加了2倍多<sup>[14-15]</sup>。因此,对于长期服用华法林抗凝的房颤患者,加用胺碘酮后应当密切监控其INR变化,并嘱患者关

注出血表现,必要时也可通过监测胺碘酮代谢产物的血药浓度来预测出血风险,调整华法林用药剂量。

房颤患者若为经皮冠状动脉介入(PCI)术后、患有冠心病或存在冠心病风险的情况,需要在使用华法林的同时联合应用抗血小板药物进行冠心病的一级或二级预防,有时甚至必须进行双联抗血小板治疗,这都加大了患者的出血风险。有研究表明,服用口服抗凝药合用单种抗血小板药物时出血风险增加了50%,如果合用双联抗血小板药物治疗风险则会加倍<sup>[16]</sup>。因此,对于拟用华法林联合抗血小板药物治疗的房颤患者,应充分权衡抗凝与抗血小板联合方案的收益与风险,适当降低华法林剂量,尽量使用单种抗血小板方案,并密切监控患者的出血情况。

患者由于血脂异常或冠心病二级预防需要稳定斑块时通常会使用降脂药物,临床常用他汀类药物控制胆固醇水平,贝特类药物控制甘油三酯水平。降脂药物可能通过抑制华法林代谢、竞争性结合白蛋白、降低纤维蛋白原水平等作用增加有效华法林的浓度,从而引起INR升高,造成出血风险<sup>[17]</sup>。尤其是经CYP3A4代谢的非诺贝特、吉非贝齐、氟伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀,均可能通过抑制R-华法林的代谢而增加胃肠道出血风险<sup>[18]</sup>。

降压药物中可能抑制华法林抗凝作用的主要是利尿药及含有利尿药的复方降压药物。利尿药在心衰患者的治疗中是不可或缺的,常用的利尿药有呋塞米、托拉塞米、螺内酯、氢氯噻嗪和布美他尼。其中,氢氯噻嗪又常单独或作为复方成分用于高血压患者的血压控制。利尿后患者的血容量降低、血中凝血因子浓度升高,同时由于肝脏淤血症状减轻后肝功能改善,肝脏合成的凝血因子数量也有所增加,因此会造成华法林的抗凝效果减弱<sup>[19]</sup>。

3.2.2 皮质类固醇激素 皮质类固醇激素是慢性肾病和肾病综合征患者的常规治疗药物,其对华法林作用的影响可能是增强的也可能是抑制的,其作用机制尚不明确。服用华法林的患者合用高剂量的甲基泼尼松龙可引INR升高,而加用维生素K或停用甲基泼尼松龙后INR升高可逆转,因此考虑甲基泼尼松龙可能通过抑制维生素K拮抗药华法林的代谢而增强其抗凝作用<sup>[20]</sup>。但是另一方面,皮质类固醇激素又可能增加血液的凝固性,从而对华法林的抗凝作用起抑制作用。如果为了避免皮质类固醇激素引起INR升高,而经验性地降低合用时的华法林剂量,则有可能使得抗凝效果不达标<sup>[21]</sup>。因此,需要在联合应用华法林和皮质类固醇激素时,根据患者INR变化时时调整华法林用量。

3.2.3 内分泌疾病合并用药 阿卡波糖广泛应用于我国糖尿病患者。阿卡波糖本身不被吸收,但合用时可能增加华法林的吸收,从而增强华法林的抗凝效果<sup>[22]</sup>。格列美脲、格列本脲等磺脲类降糖药经CYP2C9代谢,竞争性抑制S-华法林的代谢,增加活性华法林的浓度<sup>[23]</sup>。那格列奈、瑞格列奈等非磺脲类胰岛素促泌剂主要通过置换蛋白结合的华法林,抑制华法林的肝脏代谢和影响华法林在体内的药动学过程,虽然其影响并不显著,但仍要警惕联合用药可能引起的出血风险<sup>[24]</sup>。

如前文所述,甲亢患者应用华法林效果可能会增强,但是抗甲亢药物与华法林的相互作用,可能引起抗凝作用的改

变。甲巯咪唑是甲亢患者的常用治疗药物,服用甲巯咪唑的患者甲状腺素水平降低,会引起维生素K依赖的凝血因子代谢降低,从而降低华法林的疗效,因此需要密切监测患者INR变化并调整华法林用量<sup>[25]</sup>。

3.2.4 抗感染药物 抗感染药物对华法林作用效果的影响因素有很多。广谱抗菌药对革兰阴性菌的抑制作用可能减少消化道上皮产维生素K<sub>2</sub>的菌群数量,从而使得肝脏内维生素K<sub>2</sub>浓度减少,使得维生素K依赖的凝血因子合成减少<sup>[26]</sup>。也有证据显示,华法林是肝细胞中P糖蛋白的作用底物,一些头孢类抗菌药物可抑制P糖蛋白活性,从而引起华法林在靶细胞中的浓度增高,由此提高患者对华法林的敏感性<sup>[27]</sup>。而一些抗菌药物存在腹泻的副作用,也造成了维生素K摄入减少,或者与华法林竞争性结合白蛋白导致游离华法林浓度升高,这些因素都有可能对华法林作用效果的增强。

Zhang K等<sup>[2]</sup>对药物-药物及药物-疾病相互作用与华法林出血风险的关系研究中发现,甲硝唑和头孢类抗菌药物均显著增加了华法林的出血风险,其相关性明显高于胺碘酮、贝特类降脂药及NSAIDs等。其中,关于甲硝唑与华法林相互作用造成出血事件的病例报告较为常见。由于甲硝唑抑制了S-华法林的代谢,导致华法林血药浓度升高,抗凝作用增强,从而发生皮肤瘀斑、鼻出血、脑出血等出血事件<sup>[28]</sup>。头孢类抗菌药物除了抑制肠道菌群产生维生素K的作用外,其中多数头孢类药物人血浆白蛋白的结合位点与华法林相近,从而可能置换出游离华法林,引起出血倾向<sup>[29]</sup>。

Ghaswalla PK等<sup>[30]</sup>研究了阿莫西林、阿奇霉素、头孢氨苄、环丙沙星、左氧氟沙星及莫西沙星等抗菌药物对长期稳定华法林治疗的老年患者INR水平的影响。结果发现,上述抗菌药物可显著增加患者的INR,但并未引起出血或住院事件的发生,其中仅对服用3种氟喹诺酮类抗菌药物的患者中INR升高的部分患者调整了华法林的使用剂量。该研究还发现,患者的感染类型对INR升高也有影响,这可能与患者抗感染治疗开始前的自身出血风险因素相关。对于初始服用华法林、INR尚未控制平稳或不易平稳的患者,联合使用抗菌药物也可能增加出血事件的发生。

3.2.5 NSAIDs NSAIDs是肝药酶CYP2C9的底物,可能干扰S-华法林的氧化代谢,使得活性华法林药物浓度增高。非环氧化酶(COX)选择性NSAIDs会抑制COX-1生成血栓素A<sub>2</sub>,从而削减血小板的聚集<sup>[31]</sup>。此外,传统的NSAIDs可能导致胃侵蚀,进一步增加消化道出血的风险。因此,服用华法林的患者合并使用NSAIDs时上消化道出血风险会明显增高。Battistella M等<sup>[32]</sup>对98 821名长期服用华法林的老年患者的上消化道出血情况进行了研究,其中361名患者在研究期间因发生上消化道出血而入院治疗。这些患者中有24名合并使用了非选择性NSAIDs,23名使用了COX-2选择性NSAIDs塞来昔布,25名使用了COX-2选择性NSAIDs罗非昔布,表明上消化道出血风险在华法林联用选择性和非选择性NSAIDs的患者中均有显著增加。

3.2.6 中成药 许多中成药会影响华法林的抗凝作用,但机制尚不明确。含有丹参、三七、当归成分的药物可能增加服用华法林患者的INR。丹参和三七均有抗凝、抗血栓作用,但机

制尚未知,与华法林合用可能存在协同作用。丹参提取物通过CYP3A4代谢,可能通过抑制华法林的代谢而增强其抗凝作用<sup>[33]</sup>。当归的作用为补血、活血、止痛,多用于月经不调、痛经、闭经等妇科疾病,在女性患者中使用较多。有报道1名长期服用华法林的女性房颤患者,INR控制已较为稳定,但加用当归1.5个月后PT和INR均增高至稳定时的2倍,在停用当归1个月后INR恢复至治疗范围内<sup>[34]</sup>。而人参、西洋参则可能使INR降低,这可能与其所含的人参皂苷类成分增加了肝药酶的活性导致华法林代谢增加有关,具体机制不详。在Yuan CS等<sup>[35]</sup>的研究中,加用西洋参2周后华法林的抗凝作用显著降低;而在Jiang X等<sup>[36]</sup>的研究中,高丽参与华法林的相互作用则不显著,人参对S-华法林的尿液排出率有影响,而对其肝脏代谢影响不大。

#### 4 小结

综上所述,华法林广泛应用于我院多个科室的住院病房,服用华法林的患者多数病情复杂、合并多种用药。许多药物与华法林相互作用的机制尚未明确,作用效果也不肯定,有待进一步的观察研究。因此,临床在应用华法林时,应当综合患者的疾病和用药情况,密切监测患者出、凝血情况和INR水平,及时调整华法林用量,给予患者个体化的华法林用药方案,以保障其用药安全。

#### 参考文献

- [1] Khalili H, Nikvarz N, Najmeddin F, et al. A probable clinically significant interaction between warfarin and cloxacillin: three case reports[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(3):721.
- [2] 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):686.
- [3] Bachmann K, Shapiro R, Mackiewicz J. Influence of renal dysfunction on warfarin plasma protein binding[J]. *J Clin Pharmacol*, 1976, 16(10 Pt 1):468.
- [4] Lowenthal J, Fisher LM. The effect of thyroid function on the prothrombin time response to warfarin in rats[J]. *Experientia*, 1957, 13(6):253.
- [5] Kellett HA, Sawers JS, Boulton FE, et al. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism[J]. *Q J Med*, 1986, 58(225):43.
- [6] Stephens MA, Self TH, Lancaster D, et al. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation[J]. *South Med J*, 1989, 82(12):1585.
- [7] Sabol BJ, Basa RR, Wilkins CE. Malabsorption-associated warfarin resistance[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(17):1548.
- [8] Lara LF, Delgado LL, Frazee LA, et al. A subtherapeutic international normalized ratio despite increasing doses of warfarin: could this be malabsorption?[J]. *Am J Med Sci*, 2000, 320(3):214.
- [9] Reaves AB, Clarke CJ, Tillman EM. Supratherapeutic in-

- ternational normalized ratio due to reduced vitamin K intake secondary to prolonged vomiting in a patient on warfarin[J]. *Ann Pharmacother*, 2013,47(6):e28.
- [10] Smith JK, Aljazairi A, Fuller SH. INR elevation associated with diarrhea in a patient receiving warfarin[J]. *Ann Pharmacother*, 1999,33(3):301.
- [11] Shedlofsky SI, Israel BC, McClain CJ, et al. Endotoxin administration to humans inhibits hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism[J]. *J Clin Invest*, 1994,94(6):2209.
- [12] Oester YT, Keresztes-Nagy S, Mais RF, et al. Effect of temperature on binding of warfarin by human serum albumin[J]. *J Pharm Sci*, 1976,65(11):1673.
- [13] Brauer VF, Paschke R. Pathophysiologic basis for prevention and pharmacotherapy of benign cold thyroid nodules[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2003,128(44):2324.
- [14] McDonald MG, Au NT, Wittkowsky AK, et al. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of (u)/K(I,u) for amiodarone and its plasma metabolites[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012,91(4):709.
- [15] Lam J, Gomes T, Juurlink DN, et al. Hospitalization for hemorrhage among warfarin recipients prescribed amiodarone[J]. *Am J Cardiol*, 2013,112(3):420.
- [16] Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial[J]. *Circulation*, 2013,127(5):634.
- [17] Aldridge MA, Ito MK. Fenofibrate and warfarin interaction[J]. *Pharmacotherapy*, 2001,21(7):886.
- [18] Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk[J]. *Am J Med*, 2010,123(2):151.
- [19] Laizure SC, Madlock L, Cyr M, et al. Decreased hypoprothrombinemic effect of warfarin associated with furosemide[J]. *Ther Drug Monit*, 1997,19(3):361.
- [20] Kaufman M. Treatment of multiple sclerosis with high-dose corticosteroids may prolong the prothrombin time to dangerous levels in patients taking warfarin[J]. *Mult Scler*, 1997,3(4):248.
- [21] Dowd MB, Vavra KA, Witt DM, et al. Empiric warfarin dose adjustment with prednisone therapy. A randomized, controlled trial[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011,31(4):472.
- [22] Morreale AP, Janetzky K. Probable interaction of warfarin and acarbose[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997,54(13):1551.
- [23] Iwakawa S, Miyashita K, Hashimoto Y, et al. Effect of glimepiride and glibenclamide on S-warfarin 7-hydroxylation by human liver microsomes, recombinant human CYP2C9.1 and CYP2C9.3[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006,29(9):1983.
- [24] Anderson DM, Shelley S, Crick N, et al. No effect of the novel antidiabetic agent nateglinide on the pharmacokinetics and anticoagulant properties of warfarin in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2002,42(12):1358.
- [25] Akin F, Yaylali GF, Bastemir M, et al. Effect of methimazole on warfarin anticoagulation in a case of Graves' disease[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008,19(1):89.
- [26] Conly J, Stein K. Reduction of vitamin K2 concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials[J]. *Clin Invest Med*, 1994,17(6):531.
- [27] Wadelius M, Sorlin K, Wallerman O, et al. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors[J]. *Pharmacogenomics J*, 2004,4(1):40.
- [28] Howard-Thompson A, Hurdle AC, Arnold LB, et al. Intracerebral hemorrhage secondary to a warfarin-metronidazole interaction[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2008,6(1):33.
- [29] Tawara S, Matsumoto S, Mastsumoto Y, et al. Structure-binding relationship and binding sites of cephalosporins in human serum albumin[J]. *J Antibiot: Tokyo*, 1992,45(8):1346.
- [30] Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, et al. Slattum. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012,10(6):352.
- [31] Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis[J]. *J Clin Pharmacol*, 1995,35(3):209.
- [32] Battistella M, Mamdami M, Juurlink DN, et al. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors[J]. *Arch Intern Med*, 2005,165(2):189.
- [33] 易丹,罗晓波,陆向红,等.复方丹参滴丸对华法林在人体内药动学和药效学的影响[J]. *中国药物警戒*, 2013,10(2):65.
- [34] Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai[J]. *Pharmacotherapy*, 1999,19(7):870.
- [35] Yuan CS, Wei G, Dey L, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial[J]. *Ann Intern Med*, 2004,141(1):23.
- [36] Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004,57(5):592.

(收稿日期:2013-09-22 修回日期:2014-02-10)