

• 临床检验研究论著 •

阿奇霉素对华法林抗凝效果的影响*

吴 薇^{1,2}, 李 艳^{1,2Δ}, 鲁志兵³

(武汉大学人民医院:1. 检验科;2. 临床分子诊断中心;3. 心内科,湖北武汉 430060)

摘要:目的 探讨阿奇霉素对长效抗凝剂华法林抗凝效果的影响。方法 选择长期服用华法林的血栓栓塞性疾病患者 116 例,拟服用阿奇霉素的 58 例作为实验组,未服用阿奇霉素的 58 例作为对照组。应用国际标准化比值(INR)监测患者治疗后凝血功能的变化。结果 实验组患者服用阿奇霉素 5 d 后 INR 显著增高(用药前 1.9 ± 0.3 ,用药后 2.1 ± 0.5 , $P < 0.05$),有 8 例(13.8%)患者 INR > 2.5 的,其中 6 例为老年患者。对照组患者治疗前、后 INR 比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿奇霉素增强华法林抗凝作用,尤其是老年患者。

关键词:抗凝药; 华法林; 国际标准化比值; 阿奇霉素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)23-3125-02

Influence of azithromycin on anticoagulant effect of warfarin*

Wu Wei^{1,2}, Li Yan^{1,2Δ}, Lu Zhibing³

(People's Hospital of Wuhan University/Hubei Provincial People's Hospital: 1. Department of Clinical Laboratory; 2. Clinical Center for Molecular diagnosis; 3. Department of Cardiology, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To investigate influence of azithromycin on effect of long-term anticoagulant warfarin. Methods 116 patients with thromboembolic disease who needed long-term warfarin medication were enrolled, 58 patients who needed combination with azithromycin served as experimental group, and the other 58 patients who did not use azithromycin as control group. International normalized ratio(INR) was employed to monitor the changes of coagulation function of patients after treatment. Results After 5 d of azithromycin treatment, INR of patients was significantly increased (treatment before: 1.9 ± 0.3 , treatment after: 2.1 ± 0.5 , $P < 0.05$), INR > 2.5 was found in 8(13.8%) patients, and 6 of them were elderly patients. Compared INR of patients in control group between treatment before and after, difference was not statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion Azithromycin enhances anticoagulant effect of warfarin, especially in elderly patients.

Key words: anticoagulants; warfarin; international normalized ratio

华法林是香豆素类口服抗凝药,是目前国际上最常用的长效抗凝剂之一,其通过抑制维生素 K 在肝脏细胞内合成凝血因子 II、VII、IX、X,延长凝血酶原活化时间,从而达到抗凝的目的。华法林的有效剂量范围狭窄,剂量过小不能达到满意的抗凝效果,剂量过大可能会导致致命性出血。通常,临床使用标准化的凝血酶原时间(PT),即国际标准化比值(INR)来调整华法林的用药剂量使 INR 维持在 1.6~2.5 的有效区间内。临床上华法林还容易受到饮食、药物的影响^[1]。本院心内科医生在使用华法林的过程中发现,抗凝效果容易受到大环内酯类抗菌药——阿奇霉素的影响,近期国外已有文献报道^[2],但国内尚缺乏相关研究。本文比较 2009~2013 年本院 58 例服用华法林的患者在服用阿奇霉素前、后的 INR,并与未服用阿奇霉素的 58 例对照组患者比较,探讨阿奇霉素对华法林抗凝效果的影响,为临床更加安全、合理地应用华法林提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月至 2013 年 4 月本院门诊或住院的需长期服用华法林的血栓栓塞性疾病患者共 116 例。排除:肝、肾功能异常,INR 超标(> 2.5)或未达标(< 1.6),患血液系统疾病,凝血功能障碍及甲状腺功能不全,同时服用非甾体消炎镇痛类影响华法林剂量的药物者。其中,拟服用阿奇霉素的 58 例作为实验组,未服用阿奇霉素的相似患者 58 例作为对照组,具体临床资料见表 1。所有患者长期服用华法林

片,INR 稳定在 1.6~2.5 的有效范围内。实验组患者在服用华法林的同时,因确定支原体感染而使用或经验性使用阿奇霉素 0.5 g,每天 1 次,口服或静脉滴注,疗程 3~5 d。所有纳入研究的患者在实验观察期间均未改变剂量。所有临床资料及标本均在取得患者知情同意后采集。

表 1 研究对象的临床特点

指标	实验组(n=58)	对照组(n=58)	P
男/女(n/n)	36/22	31/27	0.45
年龄(岁)	55.0 ± 14.0	53.0 ± 18.0	0.51
<45(n)	15	18	—
45~<60(n)	25	24	—
≥60(n)	18	16	—
射血分数(%)	37.0 ± 9.0	36.0 ± 7.0	0.87
左室舒张末内径(mm)	60.0 ± 9.0	59.0 ± 9.0	0.69
血肌酐(mg/dL)	58.0 ± 11.0	60.0 ± 14.0	0.78
血钾(mmol/L)	4.1 ± 0.4	3.9 ± 0.3	0.61
谷丙转氨酶(U/L)	31.0 ± 11.0	29.0 ± 9.0	0.42
阿奇霉素疗程(d)	3.5 ± 0.2	3.3 ± 0.3	0.55
INR	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.4	0.72

—:此项目无数据。

1.2 INR 检测 实验组患者在使用阿奇霉素前和使用后 5 d 分别抽取外周血查 INR,对照组患者亦间隔 5 d、分 2 次查外周

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81200389);教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20120141120077);教育部中央高校基本科研业务专项基金资助项目(121069)。 作者简介:吴薇(出生年~),女,博士,主管技师,主要从事血药浓度监测研究。 Δ 通讯作者, E-mail: yanlitf@yahoo.com.cn。

血 INR, 确保实验组和对照组在服用华法林后的同一间隔时间点采集。

1.2.1 INR 的计算 采用 Sysmex CA 7000 全自动凝血仪(日本)检测 PT。用凝血活酶所测得的参比血浆与正常血浆的 PT 比值, 即 PT 比率(PTR), 及所用试剂标出的国际敏感度指数(ISD)计算 INR。INR 计算公式: $INR = PTR^{ISI}$ 或 $INR = \text{anti-log}(ISI \times \lg PTR)^{[3]}$ 。

1.2.2 方法 取 400 μ L 待测患者血浆置入样品架, 检验步骤由仪器在 20 min 内完成。

1.2.3 结果判断 以 INR 1.6~2.5 为华法林有效治疗范围; >2.5 为华法林出血范围。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用配对 χ^2 检验, 组间比较用 t 检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验组应用阿奇霉素前、后对比 实验组 58 例, 服用阿奇霉素前, INR 为 1.9 ± 0.3 , 所有患者 INR 在 1.6~2.5 之间, 口服或静脉滴注阿奇霉素 3~5 d 后, INR 平均升高 2.1 ± 0.5 ($P < 0.05$), INR > 2.5 的患者 8 例(13.8%)。8 例患者中有 1 例(男, 65 岁, 慢性心房颤动)出现牙龈出血不止, 停用华法林并局部止血后好转; 1 例(男, 79 岁, 慢性心房颤动)出现鼻出血, 停用华法林后好转, 未出现颅内出血、消化道出血等严重并发症。

2.2 年龄因素在阿奇霉素与华法林相互作用中的影响 将实验组患者按年龄大、小分为 3 个亚组: 年龄小于 45 岁为青年患者, 45~59 岁为中年患者, ≥ 60 岁为老年患者。将这 3 个亚组的数据进一步分析发现: 老年患者应用阿奇霉素后, INR 升高最为明显(用药前 INR: 1.8 ± 0.4 , 用药后 INR: 2.2 ± 0.4 , $P < 0.01$), 且应用阿奇霉素后, INR > 2.5 的 8 例患者中, 老年患者 6 例(75%), 而青年和中年患者中仅见轻、中度升高(P 值分别为 0.19、0.07)。

表 2 实验组不同年龄段应用阿奇霉素后对 INR 的影响

组别	<45 岁	45~60 岁	≥ 60 岁
应用阿奇霉素前	2.0 ± 0.4	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.4
应用阿奇霉素后	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.4
P	0.19	0.07	0.003

2.3 其他因素在阿奇霉素与华法林相互作用中的影响 将性别、射血分数、左室舒张末内径、肌酐浓度、血钾浓度、谷丙转氨酶水平等因素分类或分层计算, 未发现这些因素与 INR 升高有关。

2.4 实验组患者平均 INR 与对照组对比 对照组 58 例研究对象中, 入选时平均 INR 为 1.8 ± 0.4 , 各项指标与实验组比较无统计学差异($P > 0.05$)。对照组间隔 5 d 后再次检测 INR 与 5 d 前检测的 INR 比较, 差异无统计学意义(用药前 1.8 ± 0.4 , 用药后 1.7 ± 0.3 , $P > 0.05$), 但显著低于实验组应用阿奇霉素后的 INR ($P < 0.05$)。

3 讨 论

华法林抗凝作用易受其他药物影响, 在临床经常遇到服用华法林的患者在合并使用其他药物后导致 INR 升高, 严重者甚至可导致出血与死亡^[4-6]。近期美国 Mergenhagen 等^[2]发表的研究结果显示阿奇霉素的使用会大大提高华法林的抗凝效果, 但国内尚缺乏相关研究。本研究中笔者分析了阿奇霉素对华法林抗凝效果的影响。实验组 58 例患者使用阿奇霉素后导致 INR 显著升高。影响华法林药效的原因可能来自 2 个方

面: 其一维生素 K 循环被阻断^[7]; 其二参与药物代谢的细胞色素 P450(CYP450)酶活性发生改变^[8]。阿奇霉素作为大环内酯类广谱抗菌药可杀灭人体肠道内产生维生素 K 的肠道菌群, 减少维生素 K 的摄入量。华法林通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶而阻止维生素 K 在肝脏内合成凝血因子, 从而发挥其抗凝作用^[9]。因此, 阿奇霉素的应用会增强华法林的抗凝效果。另外, 阿奇霉素在肝脏内主要经 CYP3A4 代谢^[10], 华法林含 2 种异构体, S 型经肝脏内 CYP2C9 酶代谢, R 型由 CYP3A4 等酶代谢^[11], 因此, 两药合用可能产生竞争性代谢抑制作用。

更为重要的是, 阿奇霉素对华法林的影响在老年患者中最为突出, 本文观察到 INR > 2.5 的 8 例患者中, 老年患者 6 例(75%), 尽管没有观察到严重出血并发症, 但风险大大增加。这与文献报道中老年人 INR 变化更明显一致^[12], 其原因可能是老年人药物代谢率低, 虽然本研究排除了肌酐升高的肾功能不全患者, 但由于老年患者肾脏功能下降, 即使在肌酐水平正常的前提下, 其对药物的清除能力已不如年轻患者, 因此, 服用华法林的老年患者联用阿奇霉素后更易发生 INR 升高甚至出血的现象。因此, 对老年患者, 应密切观察, 如有可能, 应尽可能避免同时服用这两类药物, 或在阿奇霉素治疗期间考虑下调华法林剂量。

阿奇霉素作为一种普遍使用的大环内酯类抗菌药, 与华法林同时服用时, 会导致患者, 尤其是老龄患者的 INR 升高, 增加患者出血的风险。建议在同时服用阿奇霉素和华法林期间考虑出血风险, 在保证临床疗效的同时, 减少出血事件的发生。

参考文献

[1] 于景荣, 马腾云. 华法林的临床应用[J]. 吉林医学, 2008, 29(20): 1811-1812.

[2] Mergenhagen KA, Olbrych PM, Mattappallil A, et al. Effect of azithromycin on anticoagulation-related outcomes in geriatric patients receiving warfarin[J]. Clin Ther, 2013, 35(4): 425-430.

[3] 蒋琳, 唐建国, 秦晓光. 临床生物化学检验的概念及常用技术[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(1): 114-116.

[4] 郑策, 梅丹. 影响华法林抗凝血作用的有关因素[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(4): 256-261.

[5] Pinson GM, Beall JW, Kyle JA. A review of warfarin dosing with concurrent acetaminophen therapy[J]. J Pharm Pract, 2013, 26(5): 518-521.

[6] Martins MA, Reis AM, Sales MF, et al. Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: a case report and review of the literature[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2013, 14: 27.

[7] Yu HC, Chan TY, Critchley JA, et al. Factors determining the maintenance dose of warfarin in Chinese patients[J]. QJM, 1996, 89(2): 127-135.

[8] 姜敏, 熊玉卿. 细胞色素氧化酶 P450A4 与药物代谢[J]. 实用临床医学, 2006, 7(11): 199-201.

[9] Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges[J]. Pharmacogenomics J, 2007, 7(2): 99-111.

[10] 苏平菊, 王岳. 阿奇霉素药理毒理研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(8): 1295-1296.

[11] Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin[J]. Pharmacol Ther, 1997, 73(1): 67-74.

[12] Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults[J]. Am J Med, 2012, 125(2): 183-189.