

## · 用药指南 ·

## 抗凝门诊华法林联合抗癫痫 药物 2 例分析及文献回顾

丁征<sup>1</sup>, 陈星伟<sup>1</sup>, 张宜梅<sup>1</sup>, 曾丽华<sup>2</sup>, 郑英丽<sup>1</sup>

(中国医学科学院阜外医院 1. 药剂科; 2. 心外科, 北京 100037)

**摘要** **目的** 探讨抗癫痫 药物卡马西平、奥卡西平对华法林抗凝作用的影响和作用机制及处理方法。**方法** 1 例 78 岁老年女性患者开始服用华法林后出现抵抗, 根据患者用药情况判断为卡马西平导致的华法林抵抗, 逐渐增加剂量后国际标准化比值(INR)稳定在治疗范围内; 另 1 例女性患者长期服用稳定维持剂量的华法林抗凝治疗, 因需联合使用奥卡西平向抗凝门诊咨询, 根据药师建议按照原剂量服用并加强 INR 值监测, INR 值未有波动。**结果** 卡马西平通过诱导华法林的代谢导致华法林代谢增加, 所需剂量增加; 奥卡西平的代谢不通过诱导型的肝细胞酶, 因此不会影响 INR 值的波动。**结论** 卡马西平可能会降低华法林的药效, 奥卡西平作为抗癫痫 药物在某些方面优于卡马西平, 特别是与华法林联合用药时。

**关键词** 华法林; 卡马西平; 奥卡西平; 相互作用

中图分类号 R973.2; R971.6; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)08-0923-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.019

## Interaction Between Antiepileptic Drug and Warfarin from Anticoagulation Clinic: A Two-case Report and Review of Literature

DING Zheng<sup>1</sup>, CHEN Xingwei<sup>1</sup>, ZHANG Yimei<sup>1</sup>, ZENG Lihua<sup>2</sup>, ZHENG Yingli<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy; 2. Cardial Surgery Department, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

**ABSTRACT** **Objective** To explore the interaction between warfarin and antiepileptic drugs such as carbamazepine and oxcarbazepine. **Methods** A 78-year-old woman suffered from warfarin resistance after initial warfarin dosing for several days. Based on her medication review, clinical pharmacist found that the warfarin resistance resulted from co-administered carbamazepine. Her warfarin dosage was increased, and the international normalized ratio (INR) increased to the target range. Another woman had been taking warfarin therapy for long time with a stable maintenance dose. She consulted clinical pharmacist for the influence of co-administered oxcarbazepine on warfarin. The patient was advised to maintain the dose and monitor her INR more closely. Her INR did not fluctuate. **Results** Carbamazepine induced warfarin metabolism. As a result, the patient needed increased dosage of warfarin to maintain the INR in the therapeutic target range. Oxcarbazepine does not induce liver enzymes, and therefore the INR did not fluctuate. **Conclusion** Carbamazepine may reduce the efficacy of warfarin. Oxcarbazepine offers a clinical advantage over carbamazepine, especially when co-administration of warfarin is required.

**KEY WORDS** Warfarin; Carbamazepine; Oxcarbazepine; Interaction

华法林为目前使用最广泛的口服抗凝药, 其治疗窗窄, 个体化差异大, 与药物和食物相互作用多, 需要频繁监测凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 和国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 来调整剂量。长期服用华法林的患者在一些特定的临床情况下需要联用其他药物, 新开始使用或停止使用某种联合用药后, 有可能引起 INR 值波动, 甚至导致严重的

不良事件。为了规避这些药物可能对华法林产生的影响, 需要及早了解两种相互作用药物的作用机制、影响程度、解决方案。抗凝门诊药师需根据患者的具体情况, 评估可能发生的药物相互作用并采取适当措施, 最大程度地降低可能发生的不良事件。

### 1 病例概况

例 1, 女, 78 岁, 身高 151 cm, 体质量 43.5 kg, 体质指数  $19.0 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 。因阵发性房颤服用华法林抗凝治疗, 于普通心内科门诊调整华法林剂量, 25 d 后剂量调整至 5 mg 时, INR 仍为 1.01; 接诊医师怀疑该患者华法林遗传性抵抗, 建议患者进行华法林相关药物基因检测, 检测结果示 VKORC1-1639AA 型, CYP2C9 \* 1/\* 1 型, 即为非抵抗基因型, 医师推荐患者至抗凝门诊就诊。患者诉服药依从性好, 饮食均衡

收稿日期 2016-05-19 修回日期 2016-06-24

**作者简介** 丁征 (1987-), 女, 河南人, 药师, 硕士, 研究方向: 抗栓治疗。电话: 010-88398289, E-mail: 409883075@qq.com。

**通信作者** 郑英丽 (1971-), 女, 内蒙古人, 主任药师, 硕士, 研究方向: 药事管理。电话: 010-88398665, E-mail: zhengyl1625@sina.com。

规律,未服用膳食补充剂,经临床药师问诊得知患者自 50 岁起因癫痫服用卡马西平片 100 mg,每晚 1 次;为预防卡马西平可能导致的白细胞减少和(或)血小板计数降低同时服用利可君片 10 mg,每晚 1 次;维生素 C 片 100 mg,每天 1 次;维生素 B<sub>2</sub>片 5 mg,每天 1 次。考虑到卡马西平为华法林代谢酶 CYP2C9 的诱导剂,临床药师判断该患者为卡马西平导致的华法林抵抗,因患者年龄较大,出血风险高,建议谨慎增加华法林剂量,经过 49 d,其 INR 值接近目标范围,剂量调整至 8.75 mg并维持治疗。见表 1。

例 2,女,44 岁,身高 159 cm,体质量 55 kg,体质量指数 21.7 kg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>。5 年前因风湿性心脏瓣膜病行二尖瓣机械瓣置换术,术后长期服用华法林抗凝治疗,INR 维持在 1.8~2.5 之间,稳定维持剂量为 2.25 mg,无出血或血栓栓塞病史。近 1 个月因有癫痫发作就诊神经内科,医师建议开始服用奥卡西平片,患者就诊抗凝门诊咨询药物相互作用。因奥卡西平说明书及相关文献中未显示其有诱导 CYP2C9 酶的作用,因此予暂不调整华法林剂量,加强监测 INR 值的处理。患者服用 1 周后 INR 值仍维持在目标范围,因此建议按原剂量服用。

表 1 患者服用华法林期间的 INR 值和剂量调整方案  
Tab.1 INR value and dosage adjustment regiments of the patients taking warfarin

日期	INR 值	剂量/ mg	服用时间/ d
2015 年 10 月 30 日	1.02	2.5	4
2015 年 11 月 3 日	1.00	2.5	3
2015 年 11 月 6 日	1.02	3.125	5
2015 年 11 月 11 日	1.05	3.75	6
2015 年 11 月 17 日	1.01	5.0	7
2015 年 11 月 24 日	1.12	6.25	7
2015 年 12 月 1 日	1.24	6.875	7
2015 年 12 月 8 日	1.26	7.5	7
2015 年 12 月 15 日	1.01	8.125	15
2015 年 12 月 30 日	1.65	8.75	13
2016 年 1 月 12 日	1.94	8.75	30
2016 年 2 月 13 日	1.72	8.75	-

2 讨论

第 1 例患者开始服用华法林后,随着剂量的增加 INR 值仍然徘徊在低值,曾怀疑为遗传性华法林抵抗,但基因检测显示非遗传性抵抗。排除患者漏服药物、摄入过多含有维生素 K 的食物、服用膳食补充剂、检验错误等因素,根据问诊情况临床药师判断其为卡马

西平导致的抵抗。根据国际华法林药物基因组学联盟(international warfarin pharmacogenetics consortium, IWPC)发布的华法林剂量公式纳入患者的年龄 78 岁、身高 151 cm、体质量 43.5 kg、VKORC1 和 CYP2C9 基因型(VKORC1-1639AA 型,CYP2C9 \* 1/\* 1)、种族(Asian)、是否服用酶诱导剂(Yes)、是否服用胺碘酮(No)信息,得出患者的华法林周剂量应为 25 mg(平均每日 3.57 mg),但患者的 INR 值远未达标,遂谨慎增加剂量直至 INR 值达标<sup>[1]</sup>。由此可见,对于联合服用酶诱导剂的患者,根据 IWPC 公式计算的剂量可能并不准确。

第 2 例患者因需服用奥卡西平特来咨询,根据奥卡西平的药动学特点和相关的文献检索未见有相互作用的报道,剂量保持并增加监测频率后也未发现 INR 值的波动。

3 文献回顾

卡马西平在临床广泛应用于预防和控制癫痫发作以及治疗三叉神经痛,其主要通过氧化代谢消除,重复给药可诱导细胞色素 P<sub>450</sub> 酶家族 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP3A4。这种作用不仅加速卡马西平和其他抗癫痫

药物的代谢,也加速了经过同一肝药酶家族代谢的药物代谢,例如华法林。华法林为消旋异构体 R 型和 S 型的混合物,其中 S 型华法林抗凝强度是 R 型华法林的 5 倍,因此药物相互作用中干扰 S 型华法林的代谢影响更明显,S 型华法林是通过 CYP2C9 代谢消除,R 型华法林主要通过 CYP1A1/CYP1A2/CYP3A4 代谢消除。因此卡马西平同时诱导了 R 型和 S 型华法林的代谢,造成华法林浓度大大降低,需要更高的剂量和更频繁的 INR 监测以维持在治疗水平。相反,当卡马西平剂量减小或停药时,华法林抗凝效果的突然增加可能会带来潜在的出血风险。曾报道 1 例患者在停用卡马西平后,出现抗凝效果增强的现象(之前稳定服用卡马西平和华法林),使得华法林剂量显著降低<sup>[2]</sup>。PARRISH 等<sup>[3]</sup>报道了 1 例老年女性因房颤规律服用稳定剂量的华法林,因三叉神经痛开始服用卡马西平片 200 mg·d<sup>-1</sup>,之后患者 INR 值降低了 60%,华法林周剂量增加 80%后 INR 又维持在目标范围,当患者停用卡马西平后,INR 增至 3.6,遂逐渐降低剂量至服用卡马西平前的稳定剂量。该个案报道使用 Naranjo 不良反应可能性评分评估,由卡马西平引起的相互作用为很可能。使用 Lexicomp online 医药信息数据库查询卡马西平与华法林的相互作用,已证实卡马西平可降低华法林血浆浓度(约 50%),对凝血酶原时间的降低幅度也接近 50%<sup>[4-8]</sup>。

尽管奥卡西平和卡马西平化学结构相似,两者代谢途径是不同的。奥卡西平是一种前体药物,几乎完全降解为有药理活性的代谢产物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平(monohydroxycarbamazepine,MHD)而发挥作用,随后大部分的 MHD 在 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的作用下与葡萄糖醛酸发生结合反应形成葡萄糖醛酸苷,小部分则被氧化成无药理活性的反式二醇卡马西平。根据奥卡西平的药动学特点,预计比卡马西平引起的药物相互作用更少,因为奥卡西平的还原代谢需要非诱导型的肝细胞还原酶,在与华法林联合用药时,这可能是一个优点。KRAMER 等<sup>[9]</sup>研究了奥卡西平对华法林抗凝效果的影响,10 个健康男性志愿者重复给药并获得稳态华法林剂量后,予单次(600 mg)和多次服用奥卡西平(450 mg,bid,持续 1 周),通过测定 PT 值评估其影响,结果显示奥卡西平对华法林的抗凝效果没有任何影响。使用 Lexicomp online 医药信息数据库查询奥卡西平与华法林也未显示二者有相互作用。

#### 4 结束语

很多情况下,基于细胞色素 P<sub>450</sub> 诱导作用的药物相互作用鲜有临床意义,但对于治疗窗狭窄的药物,诱导作用有可能严重降低药效,甚至导致致命的后果。诱导华法林代谢酶的药物包括巴比妥类、利福平、卡马西平等。目前已明确卡马西平会加速华法林的代谢,最终降低抗凝效果;另一方面,卡马西平停药或降低剂量会导致凝血酶原时间延长的风险增加,因此在一些临床情况下需要及早干预可能发生的不良事件。例如长期服用稳定剂量华法林的患者,若有需要开始服用卡马西平,需要及时增加华法林剂量并加强监测 INR 值;对于长期服用卡马西平的患者,若有需要开始服用

华法林,应考虑到所需的华法林剂量可能增大。奥卡西平作为抗癫痫治疗当需要与华法林联合用药时优于卡马西平。

#### 参考文献

- [1] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, KLEIN T E, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. N Engl J Med, 2009, 360 (8): 753-764.
- [2] DENBOW C E, FRASER H S. Clinically significant hemorrhage due to warfarin-carbamazepine interaction [J]. South Med J, 1990, 83 (8): 981.
- [3] PARRISH R H, PAZDUR D E, O'DONNELL P J. Effect of carbamazepine initiation and discontinuation on antithrombotic control in a patient receiving warfarin: case report and review of the literature [J]. Pharmacotherapy, 2006, 26 (11): 1650-1653.
- [4] ROSS J R, BEELEY L. Interaction between carbamazepine and warfarin [J]. Br Med J, 1980, 280 (6229): 1415-1416.
- [5] KENDALL A G, BOIVIN M. Warfarin-carbamazepine interaction [J]. Ann Intern Med, 1981, 94 (2): 280.
- [6] MASSEY E W. Effect of carbamazepine on coumadin metabolism [J]. Ann Neurol, 1983, 13 (6): 691-692.
- [7] PENRY J K, NEWMARK M E. The use of antiepileptic drugs [J]. Ann Intern Med, 1979, 90 (2): 207-218.
- [8] HANSEN J M, SIERSBOEK-NIELSEN K, SKOVSTED L. Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man [J]. Clin Pharmacol Ther, 1971, 12 (3): 539-543.
- [9] KRAMER G, TETTENBORN B, KLOSTERSKOV JENSEN P, et al. Oxcarbazepine does not affect the anticoagulant activity of warfarin [J]. Epilepsia, 1992, 33 (6): 1145-1148.

## 《医药导报》对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学动物管理实施细则》,《医药导报》杂志对论文中有关实验动物的描述,要求描述以下事项:①品种、品系及亚系的确切名称;②遗传背景或其来源;③微生物检测状况;④性别、年龄、体质量;⑤质量等级及合格证书编号;⑥饲养环境和实验环境;⑦健康状况;⑧对动物实验的处理方式。医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体 (SPF) 级;四级为无菌级 (包括悉生动物)。