**华法林钠**

文章版本号：5

最后发布时间：2014-4-15 9:47:02

**【特别警示】**

本药可能会引起严重或致命性出血，对所有使用本药的患者应定期监测国际标准化比值(INR)，药物、食物及其他因素的改变可影响INR水平。(FDA药品说明书-华法林钠片、粉针剂)

**【药物名称】**

中文通用名称：华法林钠

英文通用名称：Warfarin Sodium

其他名称：苄丙酮香豆素钠、可密定、酮苄香豆素钠、Coumadin、Marevan、Panwarfin、Warfarin Natricum、Warfilone、Warnerin。

**【药理分类】**

血液系统用药>>抗凝血药>>香豆素类

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

适用于需长期持续抗凝的患者。

1.用于治疗血栓栓塞性疾病，可防止血栓的形成和发展。

2.用于治疗手术后或创伤后的静脉血栓形成，并可作心肌梗死的辅助用药。

3.对曾有血栓栓塞病患者及有术后血栓并发症危险者，可作为预防性用药。

**其他临床应用参考**

1.用于经皮冠状动脉成形术。

2.用于预防短暂性脑缺血发作复发。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·血栓栓塞性疾病、静脉血栓形成、预防血栓并发症

1.口服给药  避免冲击治疗。第1-3日，一日3-4mg(年老体弱及糖尿病患者半量即可)，3日后可给维持量一日2.5-5mg(可参考凝血时间调整剂量使INR值达2-3)。本药起效缓慢，治疗最初3日内，由于血浆抗凝蛋白细胞被抑制，可能存在短暂高凝状态，如需立即产生抗凝作用，可在开始同时应用肝素，待本药充分发挥抗凝效果后再停用肝素。

·深静脉血栓(DVT)或肺栓塞(PE)

1.口服给药  避免冲击治疗。开始2日，一日3-4.5mg，第3日根据凝血酶原时间(PT)调整剂量或使用维持量。维持量一日2-8mg。每月测定PT 1-2次，使抗凝强度达到实验室监测的INR要求：DVT、PE治疗使INR值达2-3，复发性DVT及复发性PE使INR达3-4。

急性期先用全量肝素，后改为本药抗凝；若口服抗凝药有禁忌或不方便，也可用肝素皮下注射[最初72小时使给药间歇期的活化部分凝血活酶时间(APTT)延长1.5倍，使用3个月]。有患者以低剂量肝素皮下注射6周，与口服本药治疗小腿静脉血栓同样有效，但固定低剂量肝素治疗不足以治疗近端DVT。

本药也用于预防高危患者如骨科手术(选择性全髋置换术、膝关节置换或髋骨骨折)或外科手术后长期卧床患者发生DVT或PE。预防DVT包括高危者进行外科手术，口服抗凝使INR达2-2.5；全髋置换或骨折手术INR需达2-3。

·左房室瓣病或心房颤动伴栓塞

1.口服给药  先以全量肝素治疗，随后口服抗凝药可减少慢性房颤或左房室瓣膜病患者血栓栓塞发生率。采用低剂量本药抗凝使INR为1.5-3。阵发性房颤或年龄大于60岁伴心脏病(充血性心力衰竭、冠心病)及房颤电转复期者为缺血性脑卒中高危人群，也应采用本药抗凝，比低剂量阿司匹林更有效。年轻心房颤动患者因脑栓塞并发率低，一般不需应用本药。长期口服抗凝药的安全性和有效性，特别与阿司匹林比较，尚需更详细的资料加以阐明。

·缺血性脑血栓形成或一过性脑缺血发作(TIA)

1.口服给药  全量肝素继之以本药(使INR达2-3)抗凝减少TIA发作，但不减低与TIA相关的死亡率，故这类患者不宜采用本药作为长期治疗。对进展性缺血性脑卒中患者采用抗凝治疗必须个体化。

◆老年人剂量

老年患者应减量并制定个性化剂量。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·预防和治疗血栓栓塞引起的心房颤动、预防心肌再梗死、经皮冠状动脉成形术、预防和治疗人工瓣膜栓塞、预防和治疗肺栓塞、预防心肌梗死后血栓形成、预防和治疗静脉血栓形成

1.口服给药  初始剂量为一次2-5mg，一日1次。随后根据INR结果调整剂量，常用维持剂量为一次2-10mg，一日1次。

2.静脉给药  同“口服给药”。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者无需调整剂量。

◆肝功能不全时剂量

美国胸科医师协会指南推荐肝功能不全者的初始剂量小于或等于5mg，随后根据INR结果调整剂量。

◆老年人剂量

老年人应降低初始和维持剂量。

◆透析时剂量

腹膜透析后无需补充剂量。

◆其他疾病时剂量

1.近期大手术患者、充血性心力衰竭患者、体弱患者：美国胸科医师协会指南推荐此类患者的初始剂量小于或等于5mg，随后根据INR结果调整剂量。

2.细胞色素P450(CYP) 2C9和VKORC1遗传变异者：此类患者的维持剂量见下表。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| CYP 2C9和VKORC1遗传变异时维持剂量表 | | | |
| CYP 2C9 | VKORC1(GG) | VKORC1(AG) | VKORC1(AA) |
| \*1/\*1 | 5-7mg | 5-7mg | 3-4mg |
| \*1/\*2 | 5-7mg | 3-4mg | 3-4mg |
| \*1/\*3 | 3-4mg | 3-4mg | 0.5-2mg |
| \*2/\*2 | 3-4mg | 3-4mg | 0.5-2mg |
| \*2/\*3 | 3-4mg | 0.5-2mg | 0.5-2mg |
| \*3/\*3 | 0.5-2mg | 0.5-2mg | 0.5-2mg |

此外，CYP 2C9\*1/\*1、\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3患者可能需要更长的治疗期(2-4周)，直至INR达到最大值。

3.产褥期妇女：一项回顾性病例分析提示，此类患者应使用更高的剂量。

4.吸烟者：由于烟草不改变本药的药代动力学，故此类患者无需调整剂量。

**【禁忌症】**

1.严重过敏者。

2.近期手术及手术后3日内，脑、脊髓及眼科手术者。

3.凝血障碍疾病(如血友病、血小板减少性紫癜、真性红细胞增多症、白血病等)患者。

4.肝肾功能损害，肝脏或泌尿生殖系统出血患者。

5.活动性溃疡患者。

6.脑血管出血及动脉瘤患者。

7.外伤患者。

8.心包炎、心包积液、亚急性细菌性心内膜炎、血管炎患者。

9.多发性关节炎患者。

10.内脏肉瘤、出血性肉芽肿患者。

11.严重高血压患者。

12.维生素C或维生素K缺乏患者。

13.先兆流产者。

14.妊娠期妇女。

**【慎用】**

1.恶病质、衰弱或发热者。

2.慢性酒精中毒(如嗜酒)者。

3.活动性肺结核患者。

4.充血性心力衰竭患者。

5.月经过多者。

6.精神病患者。

7.急性感染或胃肠道正常菌群遭破坏的患者(国外资料)。

8.甲状腺疾病患者(国外资料)。

9.月经期妇女。

10.老年患者。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童应按个体所需调整剂量。

**老人**

发生出血并发症的风险与年龄增长相关，故老年人应慎用。

**妊娠期妇女**

1.本药易通过胎盘，可致胎儿畸形，妊娠期妇女用药后，流产或死胎率均高达16%-17%。妊娠早期接受本药，可致“胎儿华法林综合征”(表现为严重鼻发育不全、骨骺分离、视神经萎缩、小头畸形、智力发育迟缓)，也可导致胎儿心、胃肠道或(和)肝脏畸形等。妊娠晚期应用，可引起母体及胎儿出血、死胎。因此妊娠期妇女禁用本药。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为D级(人工瓣膜者)和X级(其他)。

**哺乳期妇女**

少量本药可随乳汁排泄，但乳汁及乳儿血浆中药物浓度极低，对乳儿影响较小。但对于乳儿，仍需谨慎观察有无出血症状。

**特殊疾病状态**

甲状腺疾病患者：此类患者应慎用本药，并在用药过程中严密监测。

**【不良反应】**

1.泌尿生殖系统  偶见肾病。

2.肝脏  可见丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、碱性磷酸酶升高、胆红素升高等。

3.胃肠道  不常见恶心、呕吐、腹泻。

4.血液  出血是主要不良反应(可为轻微局部淤斑至大出血)，最常见的为鼻出血，此外有齿龈、胃肠道、泌尿生殖系统、脊髓、大脑、心包、肺、肾上腺或肝脏出血，其中部分原因是用药过量或PT延长。若PT没有超过治疗允许范围而发生出血者，可能存在隐性病灶。也可以表现为偏瘫，头、胸、腹、关节或其他部位的疼痛，呼吸急促，呼吸困难，吞咽困难，不能解释的水肿或休克等。

5.皮肤  不常见瘙痒性皮疹。

6.过敏反应  不常见过敏反应。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.阿司匹林、水杨酸钠、高血糖素、奎尼丁、吲哚美辛、保泰松、奎宁、依他尼酸、甲苯磺丁脲、甲硝唑、别嘌醇、红霉素、氯霉素、某些氨基糖苷类抗生素、头孢菌素类、苯碘达隆、西咪替丁、氯贝丁酯、右旋甲状腺素、对乙酰氨基酚：

结果：合用可增强本药的抗凝作用。

2.水合氯醛：

结果：合用可增强本药的药效和毒性。

处理：合用应减量慎用。

3.链激酶、尿激酶：

结果：合用易导致危重出血。

处理：应避免合用。

4.苯妥英钠、巴比妥类、口服避孕药、雌激素、考来烯胺、利福平、维生素K类、氯噻酮、螺内酯、扑米酮、皮质激素等：

结果：合用可降低本药的抗凝作用。

5.肾上腺皮质激素：

结果：合用既可增强，也可减弱本药的抗凝作用，有导致胃肠道出血的危险。

处理：不可合用。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.不同患者对本药的反应不一，用量务必个体化。种族、年龄、体重、生理状态、同时服用的药物、食物、环境等多种因素都能改变机体对抗凝药物的反应性。延长PT的药物能加强抗凝药效果而增加出血危险。(1)抗凝期增加出血倾向的因素包括：维生素K1摄入减少、小肠菌群改变、吸收不良、维生素C缺乏病、体重过低、体质衰弱、营养不良、恶病质、肝功能不全、中度以上的肾功能不全、高代谢状态(如发热、甲亢、感染、肿瘤)、胶原病、充血性心力衰竭、腹泻、胆道梗阻、月经期、月经紊乱、放射治疗和低凝血酶原血症初期等。(2)减弱抗凝药效或使PT缩短的因素包括：肠道摄入维生素K过多、抗凝药肠道摄入减少、水肿、糖尿病、高脂血症、甲状腺功能减退、内脏肿瘤。(3)此外，有两种抗凝药耐药状态：抗凝药-维生素K受体部位变异，呈家族性常染色体显性遗传，药物吸收利用及代谢均正常，需用10-20倍超常规剂量才能获得抗凝效果，对维生素K的解毒效果敏感。另一种耐药状态是由于药物代谢或排出加速。

2.依据PT而调整用量，一般维持正常对照值的1.5-2.5倍或以INR值作为监控，将INR值控制于2-3之间。

3.由于本药系间接作用的抗凝药，半衰期长，给药5-7日后疗效才可稳定，故维持量的足够与否必须观察5-7日后才能判断。

4.减少不必要的手术操作，避免过度劳累和易致损伤的活动；抗凝期需肌内注射时应延长局部压迫时间；碱性尿者口服抗凝药期间尿色可呈红色至橘红色；当酸化尿液至pH4以下时，若颜色消失即可排除血尿。

**不良反应的处理方法**

1.如发生明显不良反应，如衰弱、寒战、发热、咽痛、白细胞减少或高敏反应、皮疹时，应停药。

2.若出现坏疽应立即停药，并给予维生素K1及肝素抗凝。

3.反复家族性血栓或遗传性家族性蛋白C(PC)缺乏症者，应及时检查并合并肝素治疗数日。

4.当PT已显著延长至正常的2.5倍以上或发生少量出血倾向时，应立即减量或停药；当PT超过正常的2.5倍(正常值为12秒)、凝血因子Ⅱ活性降至正常值的15%以下或出现出血时，也应立即停药。严重时可用维生素K1口服(4-20mg)或缓慢静脉注射(10-20mg)，用药后6小时PT可恢复至安全水平；也可输入冷冻血浆沉淀物、新鲜全血、血浆或凝血因子Ⅱ复合物。某些患者发生大出血，但又不能停用抗凝药，则最好单独采用凝血因子替代性输注，不给予维生素K1。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.用药期间应定期测定INR、PT(应保持25-30秒)，凝血因子Ⅱ活性至少应为正常值的25%-40%(不能用凝血时间或出血时间代替上述二指标)，并严密观察是否有口腔黏膜、鼻腔黏膜或皮下出血。

2.疗程中应定期检查血常规及肝肾功能；应随访检查大便潜血及尿潜血等。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：口腔溃疡和味觉改变。

2.本药可能引起出血，牙科操作时应注意其对出血和止血的影响。

**精神状况信息**

对精神障碍治疗的影响：(1)本药可能会引起白细胞减少，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。(2)巴比妥类药物和卡马西平可能降低本药的抗凝效应。(3)水合氯醛、酒精、双硫仑和选择性5-羟色胺再摄取抑制药可增强本药的抗凝效应。

**护理注意事项**

1.监测患者有无任何部位的出血、皮疹、荨麻疹、肠胃不适、腹痛、腹泻或过敏反应。

2.实验室检查：监测凝血酶原时间(理想范围控制在正常对照组的1.5-2倍)、血细胞比容、INR(标准治疗的理想值为2-3，大剂量治疗的理想值为2.5-3.5)，若可能应在治疗开始前监测CYP 2C9和VKORC1的基因型。

**【药物过量】**

**过量的表现**

本药过量易致出血，早期表现有淤斑、紫癜、牙龈出血、鼻出血、伤口出血经久不愈、月经过多等。出血可发生于任何部位，特别是泌尿道和消化道。肠壁血肿可致亚急性肠梗阻，也可见硬膜下颅内血肿和穿刺部位血肿。偶见不良反应有恶心、呕吐、腹泻、瘙痒性皮疹，过敏反应及皮肤坏死。大量口服甚至出现双侧乳房坏死，微血管病或溶血性贫血及大范围皮肤坏疽。

**过量的处理**

本药过量应根据INR结果、是否出血以及临床情况选择治疗方法，可通过停药逆转本药的抗凝效应，必要时可口服或胃肠外给予维生素K1。若需要紧急逆转本药效应，可考虑使用凝血酶原复合物、新鲜冰冻血浆、活化的凝血因子Ⅶ。但这些药物仅在特殊或危及生命的出血时用作二线治疗。

**【药理】**

**药效学**

本药为间接作用的香豆素类口服抗凝药，通过抑制维生素K在肝脏细胞内合成凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ，从而发挥抗凝作用。肝脏微粒体内的羧基化酶能将上述凝血因子的谷氨酸转变为γ-羧基谷氨酸，后者再与钙离子结合，才能发挥其凝血活性。本药的作用是抑制羧基化酶，对已经合成的上述因子并无直接对抗作用，必须待这些因子在体内相对耗竭后，才能发挥抗凝效应，所以本药起效缓慢，仅在体内有效，停药后药效持续时间较长(直到维生素K依赖性因子逐渐恢复到一定浓度后，抗凝作用才消失)。此外，本药尚能诱导肝脏产生维生素K依赖性凝血因子前体物质，并使之释放入血，该物质抗原性与有关凝血因子相同，但并无凝血功能，反而具有抗凝血作用，并能降低凝血酶诱导的血小板聚集反应。因此，在本药作用下，凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、蛋白S和蛋白C合成减少，而“假凝血因子”亦即“维生素K拮抗药诱导蛋白质”增多，达到抗凝效应。

本药的药动学参数较稳定，优于其他口服抗凝药(如茴茚二酮、苯丙羟香豆素和双香豆素等)。只有当患者对本药不耐受时，才选用其他口服抗凝药。在非风湿性心房颤动患者预防脑卒中时，本药疗效明显优于阿司匹林。在治疗或预防妊娠患者血栓或栓塞形成时，皮下或静脉注射肝素疗效则优于本药(因肝素易通过胎盘)。

**药动学**

本药由胃肠道迅速吸收(个体间差异较小)，进食对吸收无影响，生物利用度为100%。口服后12-24小时起效，抗凝血的最大效应时间为72-96小时，抗血栓形成最大效应时间为6日。单次给药的持续时间为2-5日，多次给药则为4-5日。蛋白结合率为99.4%，分布容积为0.11-0.2L/kg。主要在肝脏代谢，代谢产物有醇类(活性最小)、羟基类(无活性)。S-华法林表现出的抗凝血活性约为R-对映异构体的2-5倍。母药消除半衰期为20-60小时，R-华法林对映异构体的半衰期为20-89小时，S-华法林对映异构体的半衰期为18-43小时。急性病毒性肝炎不会影响本药的半衰期。本药可以无活性的形式通过乳汁排泄，对所喂养婴儿的凝血酶原时间(PT)无影响；也可以无活性的代谢产物排泄入胆汁，再被重吸收，随尿排出。

**【制剂与规格】**

华法林钠片  (1)2.5mg。(2)3mg。(3)5mg。

注射用华法林钠  5mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光、密封保存。

粉针剂：遮光，于室温(15-30℃)密封保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 96094 版本 1.0