

# 心脏瓣膜置换术后影响华法林抗凝达标的相关因素分析

罗赛赛 郑巧伟 王陶陶 高春侠 安梦娜 尤海生 封卫毅

(西安交通大学第一附属医院药学部 西安 710061)

**摘要** **目的:**探讨心脏瓣膜置换术后使用华法林抗凝患者的国际标准化比值(INR)达标相关影响因素。**方法:**应用回顾性分析方法,随机抽取某三甲教学医院2018年1~12月瓣膜置换术后使用华法林患者病例资料100份,根据出院时INR值达标情况分为达标组与未达标组,采用单因素分析及二元Logistic回归模型,对INR达标情况及其影响因素进行分析。**结果:**INR值达标组39例,未达标组61例。Logistic回归分析结果显示,术后联用阿司匹林患者的INR值达标可能性低于未联用患者[ $OR=0.220, 95\%CI(0.063, 0.772)$ ],术后联用贝那普利患者较未联用患者的INR值更可能达标[ $OR=2.541, 95\%CI(1.026, 6.295)$ ],监测INR值次数 $>5$ 较监测次数 $\leq 5$ 的患者INR值更可能达标[ $OR=7.701, 95\%CI(2.037, 29.112)$ ]。**结论:**联用阿司匹林、联用贝那普利、监测INR值次数( $>5$ )是影响心脏瓣膜置换术后华法林抗凝INR值达标的主要因素,应结合相关影响因素,为临床药师指导个体化使用华法林提供初步的参考依据。

**关键词** 华法林;心脏瓣膜置换术;国际标准化比值;影响因素

**中图分类号:**R973<sup>+</sup>.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)08-0507-04

## Analysis of Related Factors Affecting Warfarin Anticoagulation after Cardiac Valve Replacement

Luo Saisai, Zheng Qiaowei, Wang Taotao, Gao Chunxia, An Mengna, You Haisheng, Feng Weiyi

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Medical College, Xi'an 710061, China

**ABSTRACT** **Objective:** To discuss the influencing factors for reaching the target range of international normalized ratio(INR) in patients with warfarin after heart valve replacement. **Methods:** In retrospective study, 100 patients with warfarin after valve replacement were extracted at random in a third eaching hospital from January to December 2018. According to the INR value, it was divided into the attainment group and the non-attainment group. Analysis of related factors by univariate analysis and binary logistic regression analysis. **Results:** There were 39 patients in the attainment group and 61 patients in the non-attainment group. Binary logistic regression analysis showed that, People given in combination with aspirin than non-combination aspirin had lower likely to reach the target range of INR ( $OR=0.220, 95\%CI 0.063$  to  $0.772$ ), and people given in combination with benazepril than non-combined benazepril had more likely to reach the target range of INR ( $OR=2.541, 95\%CI 1.026$  to  $6.295$ ), and people monitored the number of INR values  $>5$  than the number  $\leq 5$  had more likely to reach the target range of INR ( $OR=7.701, 95\%CI 2.037$  to  $29.112$ ). **Conclusion:** Combined aspirin or benazepril, and monitor the number of INR values ( $>5$ ) were the main affecting warfarin anticoagulation for reaching the target range of INR after cardiac valve replacement. It should provide a preliminary reference for clinical pharmacists to guide individualized use of warfarin.

**KEY WORDS** Warfarin; Cardiac valve replacement; International normalized ratio; Influencing factor

心脏瓣膜病(heart valve disease, HVD)是由于炎症、退行性改变、先天性畸形及缺血性坏死等原因引起的单个或多个瓣膜结构异常,导致瓣膜狭窄和(或)关闭不全。研究表明我国HVD的发病率为2.34%~2.72%,估算已经接受或将行瓣膜手术的患

者高达200余万<sup>[1]</sup>。瓣膜置换手术是目前治疗中重度HVD主要手术方式,在瓣膜手术中占比超过80%。人工心脏瓣膜有机械瓣膜和生物瓣膜两种,心脏机械瓣膜置换术后必需终身抗凝治疗,以防血栓形成或栓塞发生。若不能及时有效地进行抗凝治

基金项目:陕西省自然科学研究计划项目(编号:2018JM7053),西安交通大学第一附属医院院基金项目(编号:2018MS-21)

通讯作者:封卫毅 Tel:(029)85323240 E-mail: fengweiyi@mail.xjtu.cn

疗,可导致血栓栓塞或出血等并发症,严重影响患者的生活质量。口服华法林用于瓣膜置换术后抗凝治疗已得到广泛临床验证,但是其治疗窗窄,不良反应发生率较高,且临床上影响华法林抗凝疗效的因素有很多。

对于影响出院长期使用华法林患者抗凝作用的研究较多<sup>[2,3]</sup>,而对心脏瓣膜置换术后住院期间使用华法林抗凝治疗患者,影响其抗凝达标的相关因素分析的研究较少。本文采用回顾性分析方法,随机抽取 2018 年某三甲医院心脏瓣膜置换术后住院期间使用华法林抗凝治疗患者的资料,统计分析患者的一般特征、术后合并用药、瓣膜类型等因素与国际标准化比值(international normalized ratio, INR)达标的相关性,旨在促进华法林用药安全、有效,为其在临床上的合理使用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

从医院 HIS 系统导出 2018 年 1~12 月某三甲教学附属医院心血管外科心脏瓣膜置换术后患者病历资料 463 份,采用随机数字法选择住院期间使用华法林抗凝治疗患者病历资料 100 份。依据《中国血栓性疾病防治指南》对于瓣膜置换术后抗栓策略的推荐意见,建议机械瓣或生物瓣置换者术后使用华法林抗凝,INR 值目标范围为 1.5~2.5<sup>[4]</sup>,根据患者出院时 INR 值达标情况,INR 值在目标范围为达标组,INR 值不在目标范围为未达标组。

### 1.2 资料收集

采用回顾性调查方法,从电子病历中收集患者以下资料:一般特征(性别、年龄、住院天数)、术后辅助检查(血常规、肝功能)、术后药物使用情况(是否合并使用降压药、降糖药、抗菌药物等)、瓣膜类型、出院时 INR 值等。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。单因素分析:分类变量用例数和率表示,采用 $\chi^2$ 检验进行比较;连续性变量符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验进行比较,不符合正态分布用中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验进行比较。多因素分析:将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量进行二元 Logistic 逐步回归分析,纳入回归方程的水准为 0.05,剔除水准为 0.10,计算相关因素的比值比(OR)及 95%的可信区间(CI), $P<0.05$ 表示差异有统计学意义,即变量与

INR 值达标之间存在相关性。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

达标组 39 例,男 22 例(56.41%),平均年龄( $57.08\pm 11.40$ )岁;未达标组 61 例,男 30 例(49.18%),平均年龄( $54.54\pm 11.35$ )岁。达标组与未达标组术后白细胞计数分别为( $16.48\pm 5.24$ ) $\times 10^9\cdot L^{-1}$ ,( $17.10\pm 6.01$ ) $\times 10^9\cdot L^{-1}$ ,术后血小板计数分别为( $118.74\pm 46.82$ ) $\times 10^9\cdot L^{-1}$ ,( $125.41\pm 56.06$ ) $\times 10^9\cdot L^{-1}$ 。两组差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 2.2 患者出院时 INR 值分布情况

达标组 39 例患者的 INR 值范围为 1.5~2.5,平均值( $1.87\pm 0.24$ );未达标组 61 例患者 INR 值均小于 1.5,平均值( $1.21\pm 0.15$ )。两组 INR 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组 INR 值分布情况见图 1。

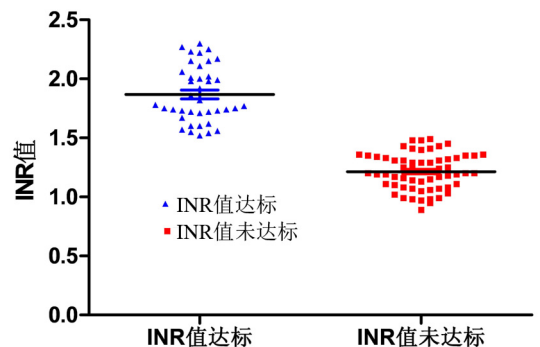


图 1 100 例患者的 INR 值分布特征

### 2.2 单因素分析

两组患者术前住院天数基本一致,住院天数的差异几乎全部来自于术后住院天数。单因素分析结果显示,术后住院天数、监测 INR 值次数( $>5$ )是 INR 值达标的影响因素( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.3 多因素分析

通过单因素分析,将 $P<0.1$ 的危险因素,即术后住院天数、术后联用阿司匹林、联用贝那普利、监测 INR 值次数( $>5$ )纳入 Logistic 回归模型。二元 Logistic 回归分析采用向后条件法,因变量赋值:INR 值达标为 1,INR 值未达标为 0。最终结果显示,术后联用阿司匹林患者的 INR 值达标可能性低于未联用患者 [ $OR=0.220, 95\%CI(0.063, 0.772)$ ],术后联用贝那普利的 INR 值较未联用者更可能达标 [ $OR=2.541, 95\%CI(1.026, 6.295)$ ],监测 INR 值次数 $>5$ 的患者较监测次数 $\leq 5$ 患者的 INR 值更可能达标 [ $OR=7.701, 95\%CI(2.037, 29.112)$ ]。见表 2。

表1 INR 值达标的单因素分析 [ $M(P_{25}, P_{75}), n(\%), \bar{x} \pm s$ ]

危险因素	INR 值达标 ( $n=39$ )	INR 值未达标 ( $n=61$ )	$Z/\chi^2/t$	$P$
一般特征				
年龄(岁)	60.00(48.00,65.25)	55.00(46.00,64.00)	1.213	0.225
性别(男)	22(56.41)	30(49.18)	1.337	0.480
住院天数(d)	21.00(18.00,26.00)	18.00(14.00,25.00)	1.893	0.058
术前住院天数(d)	6.00(3.00,8.25)	6.00(3.00,9.00)	0.755	0.450
术后住院天数(d)	15.00(12.75,19.00)	13.00(11.00,18.00)	2.154	0.031
术后检查				
白细胞计数( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	16.49(11.78,19.17)	15.98(12.60,20.02)	-0.177	0.860
血小板计数( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	110.50(84.75,152.5.00)	115.00(94.00,144.00)	-0.389	0.697
血小板压积(%)	0.13(0.10,0.16)	0.14(0.11,0.16)	-0.723	0.470
血红蛋白( $g \cdot L^{-1}$ )	125.37 $\pm$ 11.09	124.66 $\pm$ 12.77	0.524	0.601
ALT( $U \cdot L^{-1}$ )	23.00(17.00,32.25)	26.00(18.00,38.00)	-1.220	0.222
AST( $U \cdot L^{-1}$ )	69.00(57.50,97.00)	67.00(49.00,91.00)	0.721	0.471
总胆红素( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	22.00(15.75,35.00)	23.00(18.00,33.00)	-0.838	0.402
直接胆红素( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	7.10(5.48,11.00)	7.90(4.80,12.80)	-0.410	0.682
白蛋白( $g \cdot L^{-1}$ )	40.30 $\pm$ 4.54	40.67 $\pm$ 4.39	-0.566	0.573
术后药物使用情况				
阿司匹林	4(10.26)	15(24.59)	0.035	0.075
氯吡格雷/替格瑞洛	3(7.69)	4(6.56)	1.188	0.828
美罗培南	13(33.33)	26(42.62)	0.673	0.353
美托洛尔	25(64.1)	39(63.93)	1.007	0.986
贝那普利	25(64.1)	27(44.26)	2.249	0.053
厄贝沙坦	2(5.13)	6(9.84)	0.495	0.397
阿托伐他汀钙	11(28.21)	21(34.43)	0.748	0.515
单硝酸异山梨酯缓释片	32(82.05)	41(67.21)	2.230	0.103
胺碘酮	13(33.33)	23(37.7)	0.826	0.657
瓣膜类型(生物瓣)	16(41.03)	31(50.82)	0.673	0.338
监测 INR 值次数(>5)	36(92.31)	40(65.57)	6.300	0.002
初始华法林剂量(mg)	2.5(1.25,2.5)	2.5(1.25,2.5)	1.571	0.116

表2 INR 值达标的二元 Logistic 回归分析

危险因素	OR	95%CI	P
术后是否联用阿司匹林			
是	0.220	(0.063,0.772)	0.018
否	1.000		
术后是否联用贝那普利			
是	2.541	(1.026,6.295)	0.044
否	1.000		
监测 INR 值次数			
>5	7.701	(2.037,29.112)	0.030
$\leq 5$	1.000		

### 3 讨论

华法林是传统的抗凝药物,在过去的半个多世纪里,华法林一直是经典口服抗凝药物的代表,广泛用于血栓栓塞性疾病、心房纤颤、人工心脏瓣膜置换术后等领域。但随着达比加群酯、利伐沙班等单靶点新型口服抗凝药物的上市,以安全、方便、不用频繁监测等优点逐渐替代华法林的应用<sup>[5]</sup>。然而2017年欧洲心脏病学会(ESC)与欧洲心胸外科学会(EACTS)联合颁布了《ESC/EACTS 瓣膜性心脏病管理指南》<sup>[6]</sup>、2017年美国心脏协会(AHA)的

《心脏瓣膜病患者的管理指南》<sup>[7]</sup>、2012年美国胸科医师学会(ACCP)第9版《抗栓治疗及预防血栓形成指南》<sup>[8]</sup>,均推荐机械瓣置换术后只能选择华法林抗凝,生物瓣置换术后对于低缺血风险患者除华法林外可考虑选择阿司匹林,但相关推荐强度较弱。

RE-ALIGN 试验拟比较机械瓣置换术后使用达比加群酯或者华法林的效果<sup>[9]</sup>,但因血栓和出血事件增多,基于伦理学提前终止<sup>[10]</sup>。因此接受机械瓣膜置换术的患者更倾向使用华法林。随着研究的进展,经导管主动脉瓣置换术(TAVR)后使用利伐沙班的报道逐渐出现<sup>[11,12]</sup>,但结果不一,需要更多的循证证据支持。2018年《中国血栓性疾病防治指南》<sup>[4]</sup>对于瓣膜置换术后抗栓策略的推荐意见,建议机械瓣或生物瓣置换者术后使用华法林抗凝,INR 值目标范围为1.5~2.5。因此,为保证华法林的INR 达标率,提高患者依从性,抗凝临床药师的介入对华法林的质控显得尤为重要。

本文通过对100例瓣膜置换术后患者使用华法林INR 值达标情况的观察,以期对相关工作的开展提供参考依据。单因素分析结果显示患者住院天

数、术后住院天数、监测 INR 值次数 (>5) 是 INR 值达标的影响因素。二元 Logistic 回归分析显示术后联用阿司匹林、联用贝那普利、监测 INR 值次数 (>5) 为 INR 值达标的独立影响因素。患者住院时间越长,接受相关检查越多,监测 INR 值次数越多,华法林剂量调整次数较多,INR 值达标率可能越高。提示抗凝药师指导患者用药期间,适时调整华法林剂量,以快速实现 INR 达标。瓣膜置换术后使用阿司匹林的患者,多合并有冠心病或冠状动脉旁路移植术,其在发挥抗血小板作用的同时,可影响整个凝血系统,一定程度会影响使用华法林患者 INR 值的达标<sup>[13]</sup>。贝那普利属于血管紧张素转化酶抑制剂,是一种前体药,在肝脏水解后成活性物质贝那普利拉,抑制血管紧张素转换酶,阻止血管紧张素 I 转化成血管紧张素 II<sup>[14]</sup>,该药在体内很少经过 CYP450 酶系的代谢,较少发生药动学的相互作用。但是其作用机制包括激活某些细胞因子或信号传导途径,从而改变血流动力学,可能影响华法林抗凝作用。本研究初步探索在无临床药师参与、无相关抗凝指标评估情况下,影响患者 INR 值达标的因素,为抗凝临床药师参与提供相关工作的参考。通过分析临床药师可通过进行术前抗凝评估、结合相关影响因素进行术后用药教育、根据患者 INR 值变化、合并用药及时调整患者华法林用药剂量。

本文也存在一定的不足,由于影响华法林抗凝作用的影响因素太多,收集的资料不够全面。未考虑患者的本身疾病等因素的影响,比如高血压、糖尿病等,还有患者基因多态性对华法林抗凝作用的影响。在今后的研究工作中,应该更进一步扩大研究的样本量,纳入更多相关因素分析对华法林抗凝作用的影响。

随着医药改革的不断深入,临床药师越来越多的参与到患者用药中。针对心脏瓣膜置换患者,由于临床医生日程繁忙,临床药师寻找合适的切入点,联合医生、护士为患者提供全方位的抗凝监护。通过本文的初步探寻,为我院抗凝药师参与工作提供了一定的参考依据。

参 考 文 献

- 1 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study [J]. *Lancet*, 2006, 368(9540): 1005-1011
- 2 王晓武, 徐博, 蒋书云, 等. 心脏瓣膜置换术患者口服华法林依从性的分布特征及影响因素 [J]. *心脏杂志*,

- 2018, 30(04): 418-422
- 3 何帆, 任荣, 刘关键, 等. 机械瓣置换术后早期患者华法林稳定剂量的影响因素分析 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24(5): 363-368
- 4 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(36): 2861-2888
- 5 张路. 华法林的发现史: 从灭鼠药到救命药 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9(2): 190-192
- 6 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(36): 2739-2791
- 7 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC-focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 252-289
- 8 Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e576S-e600S
- 9 Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (REALIGN) [J]. *Am Heart J*, 2012, 163(6): 931-937
- 10 Duraes AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, et al. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA Pilot Study [J]. *Drugs R D*, 2016, 16(2): 149-154
- 11 Windecker S, Tijssen J, Giustino G, et al. Trial design: rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: rationale and design of the GALILEO study [J]. *Am Heart J*, 2017(2): 81-87
- 12 Duraes AR, Bitar YSL, Lima MLG, et al. Usefulness and safety of rivaroxaban in patients following isolated mitral valve replacement with a mechanical prosthesis [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(6): 1047-1050
- 13 中国药典临床用药须知 [S]. 2005 年版. 化学药和生物制品卷. 375-376
- 14 王晓萍, 吴蔚. 贝那普利和氯沙坦联合用药对慢性肾脏病高血压和肾功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(11): 2638-2639

(2019-03-15 收稿 2019-06-18 修回)