

· 临床药师与用药监护 ·

服用华法林患者抗凝治疗现状调查及质量评价

熊彩虹 万建伟 陈敏 刘晓庆 李玉姝

(上海健康医学院附属周浦医院药剂科 上海 201318)

摘要 目的:对我院服用华法林抗凝治疗患者开展回顾性分析,评价其抗凝治疗质量,为探索提高华法林抗凝质量的连续性药学服务工作模式提供参考。**方法:**收集2015年1月~2018年12月在我院服用华法林并定期监测国际标准化比值(INR)的患者,根据纳入与排除标准筛选入组患者,调查其抗凝现状,采用线性内插法计算INR在治疗范围内的时间百分比(TTR),对结果进行统计分析。**结果:**华法林用量呈逐年增长趋势,服用华法林进行抗凝治疗的患者数亦逐年增加。患者就诊科室中,心血管内科所占比例最大,为59.76%;患者数最多的抗凝适应证为心房颤动,其次包括心脏瓣膜置换、静脉栓塞、肺栓塞等。患者TTR的总体平均值为(66.27±16.35)%;2015年TTR>70%的患者占比为42.03%,2016年为43.36%,2017年为47.01%,2018年为56.55%。**结论:**我院患者服用华法林治疗质量可以接受,INR达标率逐年增高,积极开展连续性药学服务具有重要意义。

关键词 华法林;抗凝治疗;国际标准化比值;时间百分比;药学服务

中图分类号:R973⁺.2 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)05-0332-05

Investigation and Quality Evaluation of Anticoagulant Therapy in Patients Taking Warfarin

Xiong Caihong, Wan Jianwei, Chen Min, Liu Xiaoqing, Li Yushu

Department of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences Affiliated Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

ABSTRACT Objective: To analysis the retrospective data of patients with warfarin anticoagulant therapy in our hospital, evaluate the quality of anticoagulant therapy in patients taking warfarin, explore a working model that provides continuous pharmaceutical services for warfarin anticoagulant patients, and improve the anticoagulant effect. **Methods:** Collecting patients' information who took warfarin in our hospital from January 2015 to December 2018 and regularly monitored the INR values through information system, screening for enrollable patients based on inclusion and exclusion criteria, investigation and quality evaluation of anticoagulant therapy in those patients. **Results:** Warfarin dosage has been increasing year by year, and the number of patients taking warfarin for anticoagulation has also increased year by year. Among the department patients visited, the cardiovascular department accounted for the largest proportion, which was 59.76%. Warfarin was mainly used for patients with fibrillation, and heart valve replacement, vein thromboembolism, pulmonary embolism and so on. The average TTR calculated by the frequency in therapeutic range for all patients was (66.27±16.35)%. The number of patients with TTR >70% (the best quality of anticoagulant therapy) in 2015 accounted for 42.03%, 43.36% in 2016, 47.01% in 2017, and 56.55% in 2018. **Conclusion:** The quality of warfarin treatment in our hospital is acceptable, and the rate of INR compliance has increased year by year. It's of great significance to actively carry out the continuous pharmaceutical services.

KEY WORDS Warfarin; Anticoagulant therapy; INR; TTR; Pharmaceutical care

随着人口老龄化的进程,心脑血管疾病的发病率逐年上升,抗凝药物临床应用越来越广泛,抗凝药物治疗的安全性也越来越受到重视^[1]。作为迄今为止使用最多的、防治血栓性疾病的口服抗凝药,华法林如同一把双刃剑,一方面,其疗效确切、作用时间长、服用方便、价格低廉,在预防及治疗深静脉血栓、肺栓

塞、心房颤动(房颤)、瓣膜性心脏病、人工瓣膜置换术后、心肌梗死等引发的血栓栓塞并发症等方面发挥着举足轻重的作用;另一方面,其治疗窗窄,疗效易受患者年龄、体质、饮食习惯、服用药物和基因亚型等诸多因素影响,个体差异大,需要规律的监测凝血功能和反复调整剂量才能达到预期治疗效果^[2-4]。目前公

基金项目:上海市浦东新区卫生系统重要薄弱学科建设项目(编号:PWZbr2017-17),上海市临床药学重点专科建设项目(区属)(编号:沪卫药政(2018)9号)

通讯作者:陈敏 Tel:18121216080 E-mail: 13817058298@163.com

认的评价患者抗凝治疗质量的指标是国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在治疗范围内的时间百分比(time in therapeutic range, TTR), 欧洲心脏病学会心房颤动管理指南指出, 当 TTR>70%时, 华法林抗凝治疗质量最佳, 对于服用华法林的患者需要加强管理才能获得较好的治疗效果^[5-7]。本研究通过回顾性分析, 了解我院服用华法林患者的抗凝情况, 评价抗凝治疗质量, 为探索提高抗凝质量的连续性药学服务工作模式提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料来源

通过医院信息系统收集 2015 年 1 月~2018 年 12 月在我院接受华法林抗凝治疗的患者资料。病例纳入标准: ①服用华法林天数>30 d 者; ②非住院期间于我院监测 INR 次数>3 次者。排除标准: ①非住院期间历次 INR 测量时间相距>90 d 者; ②资料不完整或不足以完成本调查研究者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料整理 对入组患者的病历资料进行回顾性分析, 全面收集患者抗凝相关信息, 包括患者年龄、性别、科室等基本信息, 记录患者服用华法林的时间、适应证、非住院期间于我院监测 INR 次数、INR 目标范围、历次 INR 值等信息。

1.2.2 质量评价标准 采用 TTR 评价华法林抗凝治疗质量^[8], TTR 的计算方法采用线性内插法, 计算 TTR 过程中用到的 INR 目标范围采用病历资料中所记载的, 若未提及, 则根据《华法林抗凝治疗临床药师指导手册》及相关文献资料选取 INR 目标范围^[9-12]。根据相关文献制定华法林抗凝治疗质量评价标准^[8]: TTR>70%, 华法林抗凝治疗质量最佳; 58%≤TTR≤70%, 华法林抗凝治疗质量可接受; TTR<58%, 华法林抗凝治疗质量较差。

1.3 数据统计

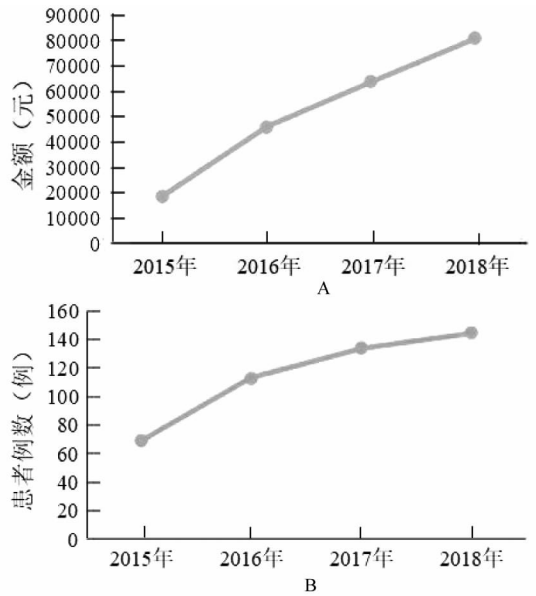
数据采集后对使用华法林患者数、用药金额、占比等进行统计, 使用 Excel 2016 软件进行数据分析, 并绘制折线图。

2 结果

2.1 华法林使用患者数与用药金额变化趋势

2015~2018 年, 我院服用华法林抗凝治疗的患者数逐年增加, 2015 年为 69 例, 2016 年为 113 例, 2017 年为 134 例, 2018 年达到 145 例。结果表明, 虽然近年来新型口服抗凝药物发展迅速, 用量逐年增

加^[13], 但华法林目前仍是大部分抗凝治疗患者的选择, 使用量逐年增加, 见图 1。



A. 华法林用药金额 B. 每年服用华法林抗凝治疗的患者数

图 1 华法林抗凝治疗患者数总体趋势及华法林用药金额变化趋势

2.2 入组患者基本信息

根据纳入和排除标准, 本次研究共收集 328 例患者(63 例患者服用华法林超过 1 年, 20 例患者服用华法林超过 2 年, 10 例患者服用华法林超过 3 年), 其中男性 190 例(57.93%), 女性 138 例(42.07%); 患者年龄范围 15~90 岁, 平均年龄为(69.81±12.74)岁; 患者就诊科室中, 心血管内科占比 59.76%; 患者数最多的抗凝适应证为心房颤动, 占比 54.57%。患者基本信息见表 1。

表 1 患者基本信息[n(%), $\bar{x}\pm s$, n=61]

基本特征	结果
年龄(岁)	69.81±12.74
性别	
男	190(57.93)
女	138(42.07)
科室	
心血管内科	196(59.76)
呼吸内科	52(15.85)
神经内科	23(7.01)
其他	57(17.38)
抗凝适应证	
心房颤动(AF)	179(54.57)
肺栓塞(PE)	47(14.33)
静脉栓塞(VTE)	46(14.02)
心脏瓣膜置换(HVR)	24(7.32)
其他	32(9.76)

2.3 患者服用华法林时间及非住院期间 INR 监测次数

收集病例中服用华法林时间最短的是 31 d,最长 1 360 d,所有患者连续服用华法林平均时间为 (358.34±320.02) d,见表 2。患者非住院期间 INR 监测次数最少的为 3 次,最多的为 48 次,患者非住院期间平均 INR 监测次数为 (12.54±9.67) 次,见表 3。统计患者平均两次 INR 监测间隔时间,发现间隔时间最短为 5 d,最长为 85 d,见表 4。

表 2 患者服用华法林时间分布

服用时间(d)	例数	构成比(%)
30≤n<180	133	40.55
180≤n<360	102	31.10
n≥360	93	28.35
合计	328	100.00

表 3 患者非住院期间 INR 监测次数

监测次数	例数	构成比(%)
3≤n<10	157	47.87
10≤n<20	105	32.01
n≥20	66	20.12
合计	328	100.00

表 4 患者平均两次 INR 监测间隔时间

监测间隔时间(d)	例数	构成比(%)
n<15	59	16.48
15≤n<30	145	44.21
n≥30	124	37.80
合计	328	100.00

2.4 患者 INR 目标范围

华法林的有效性和安全性同其抗凝效应密切相关,而剂量-效应关系在不同个体间有很大差异,因此必须密切监测防止过量或剂量不足^[14,15]。国内外指南推荐华法林最佳的抗凝强度为 INR 值 2.0~3.0,在此范围内出血风险小且抗凝效果较好,然而有研究提示亚裔人群服用华法林颅内出血的风险可能较白种人高^[11]。日本房颤指南建议抗凝强度 INR 值 2.0~3.0,但对于年龄≥70 岁的老年患者,建议 INR 值 1.6~2.6^[12]。我院医生在临床实践中发现,心房颤动(atrial fibrillation, AF)、静脉栓塞(vein thromboembolism, VTE)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)患者的 INR 控制在 2.0~3.0 的范围较好,但若患者年龄大于 70 岁或者发生过出血事件,则应降低 INR 目标范围至 1.8~2.5,甚至部分患者需调整 INR 目标范围至 1.6~2.0。我国《华法林抗凝治疗中国专家共识》推荐二尖瓣置换术后 INR 目标为 2.5~3.5,植入两个瓣膜的患者,建议 INR 目标为 2.5~3.5。另外专家指出,当华法林与氯吡格雷和(或)阿司匹林联合应用时应加强凝血

功能监测,并将 INR 调控在 2.0~2.5 之间^[9,10]。然而,我院医生根据实践经验发现,瓣膜置换术后 INR 控制在 2.5~3.5 之间的患者发生出血事件概率较高,故根据患者的年龄、适应证、联合用药等信息,一般设定其 INR 目标范围为 1.6~2.5,若患者年龄大于 70 岁或者发生过出血事件,则降低 INR 目标范围至 1.6~2.0。因此,对于患者 INR 目标范围的设定不仅需参考相关指南与文献,更应该根据患者的年龄、适应证、联合用药等个体化信息设定个体化的 INR 目标范围,才能达到最佳的抗凝质量。根据结果共选取 4 组 INR 目标范围,见表 5。

表 5 患者 INR 目标范围

INR 目标范围	例数	构成比(%)
1.6≤INR<2.0	48	14.63
1.6≤INR<2.5	39	11.89
1.8≤INR<2.5	206	62.80
2.0≤INR<3.0	35	10.67

2.5 患者抗凝治疗质量评价

TTR 作为公认的华法林抗凝治疗质量评价的指标^[8],常用的算法有 3 种:(1)计算某一时间段内,INR 处于目标范围内的次数百分化;(2)横断面法,计算某一时间点,INR 处于目标范围内的个数百分比;(3)线性内插法,计算某一时间段内,INR 处于目标范围内的时间百分比。线性内插法综合考虑了某段时间内患者 INR 的检查频率和检查值,较前两种方法更有效反映华法林抗凝治疗质量,故本文选择线性内插法计算 TTR。结果显示,所有患者 TTR 平均值为 (66.27±16.35)%,其中 46.65% 的患者 TTR>70%,抗凝治疗质量最佳,32.62% 的患者 58%≤TTR≤70%,治疗质量可以接受,20.73% 的患者 TTR<58%,抗凝治疗质量较差。见表 6。

表 6 患者抗凝治疗质量

TTR(%)	例数	构成比(%)
TTR<58	68	20.73
58≤TTR≤70	107	32.62
TTR>70	153	46.65
合计	328	100.00

我院 2017 年 5 月开设抗凝药学门诊,针对抗凝患者开展用药监护,包括对患者进行用药教育,建立用药档案,制作并发放《华法林用药须知宣传手册》,开展华法林用药知识宣教,并定期对患者用药依从性进行调查分析,对用药依从性较差的患者设置提醒活动,同时电话定期随访、药学门诊定期随访、线上实时咨询为患者提供全程化连续性药学服务。统计 2015~2018 年华法林抗凝治疗质量 TTR 的变化趋势发现,TTR>70% 的患者占比逐年增高,

2015年 TTR>70%的患者例数占比 42.03%,2016年为 43.36%,2017年为 47.01%,2018年为 56.55%。结果表明,针对抗凝患者开展用药监护后(2017~2018年) TTR>70%的患者例数占比增长较多(见图2),提示积极开展针对抗凝患者的连续性药学服务具有重要意义。

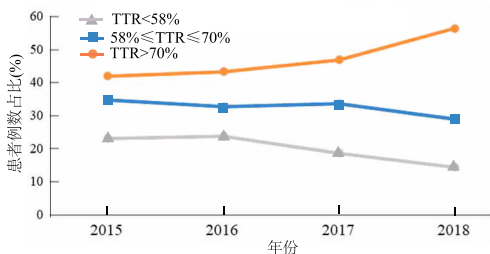


图2 华法林抗凝治疗质量变化趋势

3 讨论

既往研究表明,华法林治疗窗窄、剂量变异性大,服用华法林患者的抗凝治疗质量较差,加强抗凝治疗管理至关重要^[16],然而华法林抗凝治疗质量变化趋势的研究相对较少。本研究收集 2015~2018年共 328 例患者的信息,采用线性内插法计算 TTR,评价华法林抗凝治疗质量,并分析其抗凝治疗质量变化趋势。研究发现我院服用华法林患者抗凝治疗质量逐年好转,考虑可能的原因:一方面我院开展针对抗凝患者的全程化连续性药学服务,包括建立用药档案,用药教育,宣传资料制作与发放,开展华法林用药知识宣教等,增加了患者对用药知识的了解,提高了用药依从性。既往单因素回归分析研究表明,年龄、是否同服抗血小板药物、住院期间是否有抗凝临床药师驻科是影响华法林抗凝控制质量的相关因素^[17]。本研究则通过回顾性调查分析初步验证了开展全程化连续性药学服务对提高患者抗凝治疗质量具有重要意义。另一方面,利伐沙班、达比加群酯等新型口服抗凝药的应用逐渐增多^[13],其药效及药动学不易受食物药物的影响,不需调整用量,也不需要常规抽血监测血凝指标,因此部分服用华法林抗凝治疗质量较差的患者转而选择服用的利伐沙班、达比加群酯等新型口服抗凝药^[18],故服用华法林患者整体的抗凝治疗质量逐年好转。

本次研究共收集 328 例患者中,服用华法林天数小于 180 d 的患者 133 例,所占比例为 40.55%,相较于前两年其他医院的研究结果较高^[16],可能的原因在于,我院是上海市最早开展经皮左心耳封堵术预防房颤脑卒中的医院之一,业务水平居全市前列,并且近年来我院其他心脏介入诊疗如射频导管

消融术、冷冻球囊消融术等诊疗手段日益发展完善,更多患者选择左心耳封堵、射频消融或冷冻球囊消融等手术方式进行诊疗。在心脏介入诊疗术后,一般只需服用华法林 3 个月左右的时间,因此本研究中服用华法林天数<180 d 的患者所占比例较高。

本研究也存在局限性与不足之处,回顾性调查分析初步验证了开展全程化连续性药学服务对提高患者抗凝治疗质量的重要意义,但存在单中心,样本小,非随机设计等局限性,回顾性全样本统一分析,未进行药学服务干预前后的对照研究。后续将开展随机对照实验,系统介绍连续性药学服务的详细模式与方法,从而进一步探究提高华法林抗凝质量的工作模式。

TTR 作为公认的华法林抗凝治疗质量评价的指标^[8],本研究采用线性内插法计算本研究中的 TTR,计算结果显示所有患者 TTR 平均值为(45.92±25.40)%,其中 46.65%的患者 TTR>70%,11.48%的患者 58%≤TTR≤70%,68.85%的患者 TTR<58%。另外,我院从 2017 年开设抗凝药学门诊,为抗凝患者提供专业的治疗管理。全方位的药学服务,可以改善患者的用药依从性和抗凝治疗知晓度,减少出血并发症等不良反应的发生,提高患者的抗凝治疗质量^[19],2015~2018 年我院 TTR>70%的患者占比呈逐年增加趋势,且 2017~2018 年的增加幅度更大。

综上所述,我院服用华法林患者的抗凝治疗质量一般,但明显呈逐年提高趋势。本研究在调研我院华法林抗凝治疗达标率现状的基础上,结合我院开设药学门诊、药师提供专业抗凝指导等实际情况,为进一步探索华法林抗凝治疗连续性药学服务的模式提供可能。

参 考 文 献

- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): 7S-47S
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e152S-184S
- Rasmussen MA, Skov J, Bladbjerg EM, et al. Multivariate analysis of the relation between diet and warfarin dose[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(3): 321-328

- 4 Zhang W, Zhang WJ, Zhu J, et al. Genetic polymorphisms are associated with variations in warfarin maintenance dose in Han Chinese patients with venous thromboembolism [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(3): 309-321
- 5 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385-1413
- 6 Sander R. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *Nurs Older People*, 2017, 29(6): 11
- 7 Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range[J]. *Circulation*, 2008, 118(20): 2029-2037
- 8 Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e44S-e88S
- 9 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1): 76-82
- 10 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2015[J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(5): 321-384
- 11 Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 309-315
- 12 Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, et al. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version [J]. *Circ J*, 2010, 74(11): 2479-500
- 13 宋锦, 应苗法, 俞振伟, 等. 国内 5 个城市住院患者口服抗凝药的使用趋势与现状研究[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(8): 671-674
- 14 Huang SW, Chen HS, Wang XQ, et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(3): 226-234
- 15 冯频频, 彭文星, 石秀锦, 等. 基因多态性对华法林剂量影响的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(11): 1581-1584
- 16 李玲玲, 李莹, 都丽萍, 等. 我院服用华法林患者抗凝治疗质量评价[J]. *中国药房*, 2016, 27(15): 2032-2034
- 17 赵琳, 赵莉, 翟振国. 华法林抗凝治疗质量评价及影响因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(12): 1269-1273
- 18 赵焯, 王庆亚, 惠杰. 90 岁及以上老年心房颤动患者口服抗凝药的安全性和有效性分析[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(06): 512-516
- 19 杨锦艳, 姬丽刚, 贾晋生. 临床药师参与对华法林抗凝治疗管理的效果研究[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(14): 2451-2453

(2019-09-17 收稿 2020-02-13 修回)