

2016年江苏盛泽医院住院患者华法林用药调查

沈晓岚¹, 朱小芬^{2*}, 张蕾¹, 姜桐桐³

1. 江苏盛泽医院(江苏省人民医院盛泽分院)药学部, 江苏 苏州 215228

2. 江苏盛泽医院(江苏省人民医院盛泽分院)心内科, 江苏 苏州 215228

3. 南京医科大学康达学院, 江苏 连云港 222000

摘要: **目的** 调查2016年江苏盛泽医院住院患者接受华法林治疗情况, 了解该药的实际情况和用药误区, 寻找监护要点。**方法** 通过医院HIS系统及电子病历系统收集2016年1月1日—12月31日于江苏盛泽医院住院期间使用华法林患者的病例信息, 分析其人口学资料、检验指标、用药诊断、合并用药、不良反应发生情况。**结果** 江苏盛泽医院服用华法林患者群以房颤、老年患者最多, 肝肾功能异常的患者占有一定比例, 但华法林并未造成肝肾功能继续恶化。**结论** 该院华法林使用较为合理, 用药监护的重点对象为房颤、老年、肝肾功能异常患者。

关键词: 华法林; 抗凝; 合并用药; 不良反应; 用药监护

中图分类号: R972.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)01-0147-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.028

Investigation of warfarin use in patients of Jiangsu Shengze Hospital in 2016

SHEN Xiaolan¹, ZHU Xiaofen², ZHANG Lei¹, JIANG Tongtong³

1. Deptment of Pharmacy, Jiangsu Province Shengze Hospital /Shengze Branch of Jiangsu Province Hospital, Suzhou 215228, China

2. Deptment of Cardiovascular Medicine, Jiangsu Province Shengze Hospital /Shengze Branch of Jiangsu Province Hospital, Suzhou 215228, China

3. Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, China

Abstract: objective To Investigate inpatients of Jiangsu Shengze Hospital with the treatment of warfarin in 2016 and understand the actual application and misunderstanding of warfarin, looking for the main points of drug monitoring in warfarin use. **Methods** Through HIS system and EMR system, the use of warfarin in the inpatients case information from January 1 to December 31 in 2016 was collected. Moreover, demographic data, test index, diagnosis, combination medication, and adverse reactions were analyzed. **Results** Most patients used warfarin are patients with atrial fibrillation, advanced age, and the number of patients with abnormal liver and kidney function account for a certain percentage in Jiangsu Shengze Hospital. **Conclusions** The future work of drug monitoring in warfarin use mainly focus on the patients with atrial fibrillation, advanced age and abnormal liver and kidney function.

Key words: warfarin; anticoagulation; combination medication; adverse reactions; drug monitoring

华法林是一种双香豆素类抗凝药, 有抗血小板聚集和抗凝的作用, 是临床使用最普遍、循证证据最充分的口服抗凝药物, 也是目前抗凝治疗的首选药品^[1]。但华法林临床用药中存在治疗窗窄、剂量变异性大的问题^[2], 又因该药易与其他药品和食品发生相互作用, 其使用中的剂量须依赖凝血时间(PT)及国际标准化比值(INR)的监测结果进行调

整。临床医生常常高估华法林的出血危险, 因此在适应症的选择、减少出血不良反应、剂量的选择与调整、INR异常升高的处理、处理与抗血小板药物联合用药以及围手术期的处理等实际问题存在一定的误区, 以致用华法林时顾虑太多而有所限制^[3]。

有文献报道^[4], 临床药师通过协助医师进行专门的用药教育、帮助患者建立自我监测意识, 关注

收稿日期: 2017-06-16

基金项目: 吴江区卫生局“科教兴卫”研究项目(WWK201413)

第一作者: 沈晓岚, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: (0512) 63097280 E-mail: shengzms@sohu.com

*通信作者: 朱小芬, 副主任医师, 研究方向为心血管内科。Tel: (0512) 63091053 E-mail: 13912715965@163.com

影响华法林抗凝作用的相关因素、药品不良反应的发生等途径,可以提高患者的用药依从性、INR的定期监测率,最终减少华法林的剂量调整时间、药物不良反应的发生率。本文回顾性分析 2016 年 1 月—12 月江苏盛泽医院收治的口服华法林患者信息,通过调查分析华法林的实际应用情况及存在的主要问题,以寻找华法林临床用药监护要点,为合理用药、减少不良反应提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过医院 HIS 系统及先联电子病历系统,检索 2016 年 1 月 1 日—2016 年 12 月 31 日在江苏盛泽医院住院并使用华法林的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 对所选患者病历资料进行阅读整理,分别提取以下信息录入 Excel 2013 表格。

- (1) 人口学资料:姓名、年龄、性别。
- (2) 住院信息:出院、入院日期,联系方式。
- (3) 病情记录及诊断。
- (4) 华法林使用情况:用药诊断、是否首次用药、给药剂量。
- (5) 检验指标:采用 Beckman BX 800 全自动生化分析仪检测肝功能[天门冬氨酸氨基转移酶(ASL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)]、肾功能[肌酐(CR)、尿素氮(BUN)],采用 CA 7000 全自动血凝仪检测凝血指标[INR 是否达标、检测周期]。
- (6) 合并用药情况:统计药品种类、药品名称。
- (7) 药物不良反应(ADR)情况:记录 ADR,并分为无出血、轻微出血、严重出血、血栓栓塞 4 个级别。

1.2.2 用药指征 华法林抗凝治疗用药依据主要以病例诊断为参考,或患者既往病史资料中有明确的依据。包括:(1)房颤;(2)换瓣术后;(3)下肢血栓;(4)其他疾病。

1.2.3 抗凝指标 目前较为一致的观点是中强度抗凝标准,INR 应在 2.0~3.0^[5]。

1.2.4 合并用药分类 根据病历记录,将合并用药分为 21 类:(1)高血压药、(2)糖尿病药、(3)调血脂药、(4)抗心律失常药、(5)抗心衰药、(6)抗抑郁药、(7)激素类药、(8)抗感染药、(9)利尿药、(10)维生素类药、(11)解热镇痛药、(12)抗血小板药、(13)中药、(14)呼吸系统药、(15)胃肠道药、(16)镇静催眠药、(17)神经系统药、

(18)血液系统药、(19)内分泌药、(20)泌尿系统保肾药、(21)抗肿瘤药。

1.3 统计学方法

将研究数据采用 Excecl 2013 软件进行统计分析,计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述。

2 结果

2.1 患者基本情况

共收集研究期间使用华法林的住院患者 190 人(共计 246 人次)病历资料。

患者平均年龄(71.95±10.55)岁。将患者划分为<65岁、65~75岁、>75岁3个年龄组,其中<65岁的有43人,65~75岁的有59人,>75岁的有88人,各年龄组构成比分别为22.63%、31.05%、46.32%。>65岁患者达77.37%(按照世界卫生组织规定65周岁以上为老年^[6]),可见老年患者居多。其中男性患者94人、女性96人,男女构成比分别为49.47%、50.53%。其中首次用药患者78人,非首次用药患者112人,构成比分别为41.05%、58.95%。

2.2 肝肾功能 and 凝血指标

2.2.1 肝肾功能 入院时,患者 ASL 的检测均值为(32.85±44.23)U/L,与标准值(0~38)U/L比较,达标率84.74%;ALT的检测均值为(28.09±50.13)U/L,与标准值(0~40)U/L比较,达标率87.4%;CR的检测均值为(91.82±49.44)μmol/L,与标准值(44~120)μmol/L比较,达标率85.77%;尿素氮(BUN)的检测均值为(7.80±7.07mmol/L),与标准值(2.5~7.4mmol/L)比较,达标率67.07%,见表1。

表 1 入院时肝肾功能检测结果

Tabel 1 Results of liver and kidney function

检测指标	参考值	人次	占比/%
ASL/U·L ⁻¹	≤38.00	161	84.74
	>38.00	29	15.26
ALT/U·L ⁻¹	≤40.00	166	87.37
	>40.00	24	12.63
CR/μmol·L ⁻¹	<44.00	1	0.53
	44.00~120.00	163	85.79
	>120.00	26	13.68
BUN/mmol·L ⁻¹	<2.50	0	0.00
	2.50~7.40	127	66.84
	>7.40	63	33.16

入院时肝肾功能正常患者,在出院前再次检测两项指标的较少,所以对入院时肝肾功能异常患者的4项指标进行比对,均 $P>0.05$,结果显示华法林并未引起肝肾功能异常,见表2。

表2 肝肾功能异常患者出院前检测结果
Tabel 1 Results of liver and kidney function

检测时间	肝功能/(U·L ⁻¹)	
	ASL/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)
入院时	55.86±16.79	61.18±17.78
出院前	56.07±10.84	62.27±24.07

检测时间	肾功能	
	CR/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
入院时	161.43±54.80	11.41±6.40
出院前	170.79±75.25	13.00±14.35

2.2.2 凝血指标 患者入院后第1次检测的INR均值为(1.79±1.27),INR达标范围2.00~3.00,达标率为21.28%(1人次INR值无法测出,10人次入院时未测,入院后第1次监测总人次为235);患者出院前最后1次检测的INR均值为(1.92±0.86),达标率为33.74%(排除10人次入院未测,3人次未进行第2次监测,出院前最后1次监测INR的为163人次),见表2。可见患者住院期间的抗凝治疗成效不够显著。

表3 INR监测结果
Tabel 3 Results of INR

观察时间	INR	监测结果	
		人次	占比/%
入院后第1次	<2.0	160	68.09
	2.00~3.00	50	21.28
	>3.0	25	10.64
出院前最后1次	<2.0	92	56.44
	2.00~3.00	55	33.74
	>3.0	16	9.82

2.3 用药指征

对患者病程记录进行统计分析,根据诊断用药,用药指征分为4大类,其中房颤136人(占71.58%),换瓣术后维持治疗14人(占7.37%),下肢血栓2人(占1.05%),其他(肺栓塞、深静脉血栓等)38人(占23.16%)。可见抗凝治疗中使用华法林用药频率最高的是房颤患者。

2.4 华法林合并用药情况

合并用药总人次为246,其中出院带药15人次,

最后研究了231人次的合并用药。对231人次的长期用药医嘱信息进行统计分析,将合并用药分为21类,平均每位患者合并使用5.57大类13.72种药品。21类合并用药的情况分别为:(1)高血压药占44.16%;(2)糖尿病药占15.15%;(3)调血脂药占33.33%;(4)抗心律失常药占71.43%;(5)抗心衰药占26.41%;(6)抗抑郁药占0.43%;(7)激素类药占17.32%;(8)抗感染药占35.50%;(9)利尿药占52.81%;(10)维生素类药占16.88%;(11)解热镇痛药占14.72%;(12)抗血小板药占24.24%;(13)中药占66.23%;(14)呼吸系统药占26.42%;(15)胃肠道药占38.53%;(16)镇静催眠药占10.39%;(17)神经系统药占21.65%;(18)血液系统药占15.15%;(19)内分泌药占1.73%;(20)泌尿系统保肾药占14.72%;(21)抗肿瘤药占9.96%。可见合并用药频率由高至低依次为抗心律失常药(71.43%)、中药(66.23%)、利尿药(52.81%)、高血压药(44.16%)等,详见表3。

表4 合并用药情况(n=231)
Tabel 4 Results of combination medication (n=231)

药品类别	人次	占比/%
抗心律失常药	165	71.43
中药	153	66.23
利尿药	122	52.81
高血压药	102	44.16
消化系统药	89	38.53
抗感染药	82	35.50
调血脂药	77	33.33
抗心衰药	61	26.41
呼吸系统药	61	26.41
抗血小板药	56	24.24
神经系统药	50	21.65
激素类药	40	17.32
维生素类药	39	16.88
血液系统药	35	15.15
糖尿病药	35	15.15
解热镇痛药	34	14.72
泌尿系统保肾药	34	14.72
镇静催眠药	24	10.39
抗肿瘤药	23	9.96
内分泌药	4	1.73
抗抑郁药	1	0.43

2.5 不良反应情况

对患者病程记录进行统计分析,将用药过程中出现的 ADR 情况依据出血程度分为 3 大类^[7]。(1) 轻微出血:①牙出血,②鼻血,③皮下出血点,④眼结膜出血,⑤月经时间延长或月经量增多,⑥大小便隐血。(2) 严重出血:①鼻血不止,②皮肤大面积瘀斑、变黑、坏死,③小便出血、消化道出血,④脑出血,⑤腹腔出血,⑥死亡。(3) 血栓栓塞:①四肢麻木,②头晕,③下肢瘫痪,④中风,⑤剧烈腹痛。

调查结果显示,因华法林发生 ADR 入院的患者有 3 人,2 人为小便出血,1 人为消化道出血,3 人均均为严重出血,占总用药人数的 1.58%。可见,ADR 总发生率相对较少。

3 讨论

3.1 特殊人群患者较多

华法林主要经由肝脏代谢,肝脏药物代谢能力的降低会引起半衰期($t_{1/2}$)延长,升高血药浓度,增强抗凝作用^[8]。此外,华法林主要经由肾脏排出体外,肾脏清除能力的减退可导致药物蓄积,增强抗凝效应,甚至产生毒性。患者肝、肾功能检查结果出现异常,则提示机体对药物的代谢能力及清除效率下降^[9],因此,使用华法林的剂量的调整需要更加谨慎。而此次调查显示江苏盛泽医院肝肾功能异常患者占华法林使用患者的 28.42%,老年患者特别是 75 岁以上的高龄患者占华法林使用患者的 46.32%,所以在华法林临床使用中更需要密切监测 INR,谨慎调节华法林的治疗剂量。

3 例 ADR 患者中有 1 例 98 岁老年女性为预防栓塞,先给予低分子量肝素钠进行抗凝治疗,第 5 天加用华法林,用药 2 天后即出现粪便隐血阳性的消化道出血症状,该患者除高龄外、肌酐清除率为 25.78 mL/min,根据有关文献^[10]提示肾功能严重下降,药物容易在体内蓄积,增加出血风险,故在强化抗凝的治疗下即使采用常规剂量,仍很快发生了 ADR。

3.2 INR 达标率、检测频率低

江苏盛泽医院使用华法林治疗后患者 INR 达标率 33.74%,与其他研究报道相近^[11],但仍有 56.44%低强度抗凝患者和 9.82%高强度抗凝(未发生不良反应)患者。此次调查分析的患者多大多为中老年人,文化水平普遍不高,对抗凝治疗缺乏明确的认识,而且缺乏主动配合 INR 监测的意识。3

例 ADR 病例中有 2 例是由于华法林使用过量入院,患者平时都没有定期监测 INR。因此,老年患者使用华法林更应谨慎,还应定期监测 INR。

3.3 药物相互作用复杂

临床上用华法林治疗房颤较多,而且多合并其他药物^[12],就增加了药物的相互作用。本次调查显示使用华法林的老年患者居多,因其本身基础疾病复杂,平常服用的药物种类较多,再服用华法林,则多种药物合用,则药物相互作用更加复杂。本次研究中有 1 位 62 岁患者同时患有风湿性心脏病、心房颤动、肺部感染、脑梗死后遗症、2 型糖尿病、肾功能不全、高脂血症 7 种疾病,用药涵盖了 10 大类药物,总计 21 种药品,可见用药监护的复杂程度。

通过分析具体的 ADR 案例可知,在患者与华法林同服的众多药品中,有几个因素可间接导致华法林抗凝作用增强。(1) 美托洛尔片缓释片:有研究表明,华法林与血浆蛋白结合时会受该药竞争性抑制,增加游离华法林的浓度,使抗凝作用增强,出血风险增加^[13];(2) 螺内酯是一种肝药酶诱导剂,与华法林合并用药时,华法林在体内代谢加速,抗凝效果减弱^[14];(3) 低分子量肝素钠:同为抗凝药,与华法林药效叠加^[15];(4) 氨溴索:可竞争性抑制华法林与血浆蛋白结合,使游离华法林浓度增加^[16];(5) 比阿培南:可能会使机体出现维生素 K 缺乏症状,增加抗凝效果^[17]。

同时也要注意过度拮抗华法林抗凝作用后出现的华法林抵抗现象^[18]。其中 1 例 ADR 患者入院时 INR 明显偏高,予停用华法林及肌注维生素 K₁ 30 mg 治疗后,入院第 3 天 INR 明显降低后,INR 一直处于低标状态,后虽加量至原来口服剂量,出院前 INR 仍未达到标准值。

3.4 今后工作的重点

本次调查结果显示,江苏盛泽医院服用华法林的患者以特殊人群居多,且存在 INR 达标率低、检测频率少,医师在治疗中忽视药物间相互作用的影响等问题,说明临床药师参与用药监控的重要性与必要性。

另外,本次调查发现入院时肝肾功能正常的患者,出院前再次检测肝肾功能的较少。究其原因,一方面可能因为医师不够重视;另一方面可能因为患者嫌麻烦,不愿意配合检查。说明向医生和患者宣教保护肝肾功能,预防药物引起肝肾损伤的重要

性, 本院这部分工作需要加强。

本研究由于条件有限, 患者的食物因素尚未纳入调查, 但多种食物会影响华法林的疗效, 其对华法林抗凝作用的影响不可忽视^[19]。为患者合理饮食提供指导并强调用药注意事项已成为临床药师的一项重要工作内容。

临床药师应该首先关注患者的病情, 还应结合药物、饮食等因素的影响, 开展药学服务和教育, 需要格外注意合并用药对华法林抗凝效果的影响。3例ADR案例均提示, 告知患者定期监测INR(至少每月监测1次^[20])的重要性, 在联合使用引起INR升高的药物或食物时尤其应该高度重视。根据患者自身的个体情况, 随时监测INR以调节使用剂量, 并谨慎选择合并用药。

临床药师的对华法林用药患者进行全程的药学监护, 指导用药知识, 是华法林治疗监护中不可或缺的一环。首先建议该院对临床医师进行用药知识的宣教, 提高他们对特殊患者用药的重视, 不随意增减华法林用量和合并用药的种类。其次, 保持临床药师与患者的密切联系, 通过网络咨询、电话、智能手机等沟通方式, 随时指导患者合理用药。最后, 建议该院建立抗凝专科门诊等措施集中管理华法林患者, 提高患者INR检测意识和重视程度。只有医院、医生、患者、药师都积极行动起来, 才能有效地规避药物不良反应。

参考文献

- [1] 慕旭琴. 影响华法林疗效的原因分析及护理 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(9): 216-217.
- [2] 周庆, 伍三兰, 韩勇. 华法林导致皮下严重出血的药学监护 [J]. 医药导报, 2016, 35(4): 427-428.
- [3] 郭雪原, 马长生. 心房颤动治疗: 现状与未来 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(1): 7-9.
- [4] 向栋, 韩勇. 临床药师参与华法林个体化抗凝治疗的药历分析 [J]. 医药导报, 2016, 33(5): 682-683.
- [5] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133(S6): S160-S198.
- [6] 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [7] 侯爱军, 许俊堂, 郭继鸿, 等. 华法林抗凝治疗中出血和血栓栓塞性不良反应及相关因素探讨 [J]. 中国实用内科杂志: 临床前沿版, 2006, 26(2): 133-135.
- [8] 李彦萍. 多药联用致华法林抗凝作用增强的病例分析和药学监护 [J]. 海峡药学, 2014, 26(9): 107-108.
- [9] 单海燕, 刘鹭, 何旖旎, 等. 老年人用药合理及安全性 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(35): 4362-4364.
- [10] Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions [J]. J Manag Care Pharm, 2006, 12(8): 640-648.
- [11] 刘俊, 栾家杰, 徐文科, 等. 中国汉族人群基于临床特征和基因型华法林个体化给药模型的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(3): 284.
- [12] 王观华, 胡增敏. 参松养心胶囊联合华法林治疗心房颤动的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(11): 1716-1720.
- [13] 陈燕红, 曹雅楠, 范颖超, 等. 合并用药与非遗传因素对华法林稳定剂量的影响 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17(1): 14-17.
- [14] 王佩贤, 陈国仕. VK1 用于治疗华法林过度抗凝的剂量调整 [J]. 医学信息, 2013, 26(9): 309.
- [15] 苏恒海, 母光妍, 向倩, 等. 心血管内科患者华法林与其他药物联用相关的出血发生情况分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(1): 15-21.
- [16] 袁锁中, 赵志刚, 王爱国, 等. 临床药师案头工作手册丛书/葛卫红, 方芸, 王东进. 华法林抗凝治疗临床药师指导手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 59-77.
- [17] 张瑜, 游鹏程, 郑秋山. 115例华法林临床应用调查分析 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(9): 524-527.
- [18] 刘俊, 徐文科. 心脏瓣膜置换术后伴甲状腺功能减退患者华法林抗凝治疗1例分析 [J]. 药学与临床研究, 2013, 21(3): 284-285.
- [19] 王梓凝, 向倩, 周颖, 等. 抗凝专业临床药师工作模式及临床实践 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(2): 84-87.
- [20] 杜西锋. 华法林用于治疗房颤的临床疗效观察 [J]. 中国实用医学, 2012, 7(1): 180-181.