

临床药师用药指导下华法林的抗凝效果与安全性研究

许蔡艳,曹莺,严佳栋,曹剑波

(张家港市第一人民医院药剂科,江苏 张家港 215600)

摘要:**目的** 探讨临床药师参与华法林抗凝治疗的效果与安全性的影响。**方法** 2017年1—12月收治的需华法林抗凝治疗的116名患者,采用随机数字表法将患者分成临床药师指导华法林抗凝治疗组61例(观察组)和非临床药师指导华法林抗凝治疗组55例(对照组)。对照组由医师指导用药剂量,护士进行华法林教育,观察组患者在对照组的基础上由2名心血管内科的临床药师进行用药宣教。**结果** 两组患者年龄、性别构成、血小板计数及功能、肝肾功能、饮酒史、高血压史、既往出血史、既往卒中史均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。观察组与对照组INR达标率分别为57.31%和38.92%;有效抗凝率分别为40.98%和14.54%;抗凝不足率分别为27.87%和38.67%;抗凝过度率分别为8.70%和12.81%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组与对照组分别有3和4例患者出现出血事件,观察组有1例出现在抗凝达标后出现脑梗死,观察组不良反应发生率(4.92%)低于对照组(7.27%),但差异无统计学意义。**结论** 临床药师参与华法林抗凝治疗可提高INR达标率和有效抗凝率,降低抗凝不足率和抗凝过度率,有助于提高华法林治疗的有效性和安全性。

关键词:华法林;随机对照试验;临床药师

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.054

The study on anticoagulation effect and safety of warfarin under the guidance of clinical pharmacists

XU Caiyan, CAO Ying, YAN Jiadong, CAO Jianbo

(Department of Pharmacy, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China)

Abstract:**Objective** To explore the effect and safety of clinical pharmacist-participated anticoagulant therapy of warfarin. **Methods** From January to December in 2017, 116 cases of patients with need for warfarin anticoagulant therapy were divided into clinical pharmaceutical guidance group of 61 cases (trial group) and non-pharmaceutical guidance group of 55 cases (control group) by using the random number table. The patients in the control group received warfarin dosage following the visiting doctor's advice and nurse's warfarin education. The patients in the trial group were taught about warfarin anticoagulant education by two cardiovascular clinical pharmacists on the basis of the control group. **Results** There were no statistically significant differences between the two groups in age, gender composition, platelet count and function, liver and kidney function, history of alcohol consumption, history of hypertension, previous bleeding history, and previous stroke history. (all $P>0.05$). The INR compliance rates in the trial group and the control group were 57.31% and 38.92%, respectively. The effective anticoagulation rates were 40.98% and 14.54%. The anticoagulant deficiency rates were 27.87% and 38.67% and the excessive anticoagulation rates were 8.70% and 12.81%, respectively ($P<0.05$). There were 3 and 4 patients developed bleeding events in trial group and control group. In the trial group, 1 case had cerebral infarction after anticoagulant compliance. The incidence rate of adverse reactions in the trial group (4.92%) was lower than that in the control group (7.27%), however, the difference was not significant. **Conclusion** The clinical pharmacist-participated warfarin anticoagulant therapy may increase the INR compliance rate and the effective anticoagulation rate, decrease the anticoagulant deficiency rate and the excessive anticoagulation rate, which contribute to increase the effectiveness and safety of warfarin treatment.

Key words: Warfarin; Randomized controlled trial; Clinical pharmacist

华法林是在静脉血栓栓塞性疾病的一级预防和二级预防、房颤患者血栓栓塞的预防和治疗、人工瓣膜置换术后、心腔内血栓中被临床广泛应用的口服抗凝药。但由于其治疗窗较窄,易受患者年

龄、体质量、日常饮食、自身疾病状态、联合药物、基因等^[1]影响,需要个体化调整剂量及定期监测INR值来达到预期效果。尽管其疗效明确^[2],价格低廉,但患者的用药依从性较差,为此,我院开展了临床药师对收治的华法林抗凝治疗患者实行用药宣教,旨在提高患者的认知,促进其对治疗的配合。现通过随机对照研究方法,观察临床药师对华法林

通信作者:曹剑波,男,副主任医师,研究方向为医院药学,E-mail:

363359859@qq.com

抗凝治疗的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为2017年1—12月在张家港市第一人民医院接受华法林治疗的患者。纳入标准:(1)诊断为心房颤动、肺栓塞;(2)意识清醒,交流无障碍;(3)出院后服用华法林时间>6个月;(4)患者出院后6个月内INR检测次数≥3次(在我院监测)。排除标准:(1)患者未规范抗凝时间达6个月者;(2)存在严重肝、肾功能不全,不适宜华法林抗凝治疗者;(3)对华法林过敏者;(4)在外院监测不能采集INR值的治疗者;(5)华法林抗凝目标非INR 2.0~3.0的患者;(6)其他情况不适合应用华法林抗凝治疗者。

1.2 方法 将入组的患者分成观察组和对照组,对照组由医师指导用药剂量,护士进行华法林教育,观察组患者在对照组的基础上由2名心血管内科的临床药师进行用药宣教。用药宣教方法:在患者出院前通过采用通俗易懂的语言进行健康指导教育,同时发放《华法林抗凝治疗宣教单》,向患者及家属讲解长期服用抗凝药华法林的目的及重要性,讲解出院规律监测INR的重要性,使患者INR值维持在2.0~3.0之间,并进行饮食指导、讲解药物影响、不良事件发生情况等并电话回访的教育指导,督促、指导患者规律服药,既能正确评估抗凝药的剂量是否正确,又能增加患者对疾病的认识,增加服药的依从性,降低不良事件的发生率。

1.3 抗凝疗效评价指标 (1)INR达标率:INR在2.0~3.0为抗凝达标;抗凝达标率(%)=INR达标次数/INR监测总次数×100%;(2)抗凝不足率:抗凝不足率(%)=INR<1.8^[3]次数/INR监测总次数×100%;(3)抗凝过度率:抗凝过度率(%)=INR>3.0次数/INR监测总次数×100%;(4)有效抗凝率:患者INR达标次数≥INR监测总次数的2/3为有效抗凝,有效抗凝率(%)=有效抗凝患者例数/患者总例数×100%。

1.4 安全性评价指标 以抗凝治疗过程中出现栓

塞或出血事件作为安全性评价指标,栓塞事件按发生程度分为严重(致死性、致残性事件)、轻微(非致死性、致残性事件)事件。严重栓塞事件:缺血性卒中、肺栓塞、肢体瘫痪、剧烈腹痛等;轻微栓塞事件:四肢麻木、头晕、可恢复的肢体活动障碍等^[3-5]。出血事件按发生程度分为严重、轻微事件。轻微出血包括鼻出血、牙龈出血、皮肤黏膜淤斑、月经过多等;严重出血可表现为肉眼血尿、消化道出血,最重为颅内出血^[6]。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验。计数资料采用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本临床资料比较 共116例患者纳入本研究并完成数据分析。观察组年龄范围为33~88岁,对照组年龄范围为39~93岁。两组患者年龄、性别构成、血小板计数及功能、肝肾功能、饮酒史、高血压史、既往出血史、既往卒中史均差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。见表1。

2.2 两组患者抗凝疗效比较 观察组患者出院后6个月内监测INR 3~20次,61例患者共监测506例次;对照组患者出院后6个月内监测INR 3~23次,55例患者共监测406例次,观察组的抗凝达标率、有效抗凝率均高于对照组,抗凝不足率和抗凝过度率均低于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 6个月的随访期间,观察组发生1例脑梗死且INR值2.77已达标,对照组未发生严重栓塞事件;对照组发生1例严重出血事件,消化道出血加失血性休克,经抢救治疗后好转。观察组有1例患者出现牙龈出血和1例咳痰带血;对照组出现牙龈出血2例、粪隐血阳性1例、消化道出血1例,出现出血事件后两组

表1 两组患者基本临床资料比较

组别	例数	女/例 (%)	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	血小板计数 偏低/例(%)	肝功能不 全/例(%)	肾功能不 全/例(%)	饮酒史/ 例(%)	高血压 史/例(%)	既往出血 史/例(%)	既往卒中 史/例(%)
对照组	55	26(47.3)	69.05±11.221	6(10.9)	5(9.1)	0(0)	9(16.4)	40(72.7)	1(1.8)	5(9.1)
观察组	61	28(45.9)	67.38±11.450	3(4.9)	4(6.6)	5(8.2)	8(13.1)	38(62.3)	0(0.0)	4(6.6)
$\chi^2(t)$ 值		0.022	(-0.793)	-	-	-	0.244	1.429	-	-
P 值		0.882	0.428	0.305	0.734	0.059	0.621	0.232	0.474	0.734

注:-表示使用确切概率法,无统计量

表 2 两组接受华法林治疗患者的抗凝效果比较

组别	例数	INR 达标/ 次(%)	有效抗 凝/例(%)	抗凝不 足/次(%)	抗凝过 度/次(%)
对照组	55	158(38.92)	8(14.54)	157(38.67)	52(12.81)
观察组	61	290(57.31)	25(40.98)	141(27.87)	44(8.70)
χ^2 值		30.502	9.932	11.953	4.044
P 值		0	0.002	0.001	0.044

仅各有 1 例继续服用华法林,其余选择停用华法林或转服新型口服抗凝药。观察组和对照组不良反应发生率分别为 4.92% (3/61) 和 7.27% (4/55), 组间差异无统计学意义 (Fisher 精确检验, $P = 0.706$)。

3 讨论

心房颤动是最常见的心律失常之一,血栓栓塞性疾病是导致心房颤动致死的主要原因。非瓣膜性心房颤动患者的缺血性卒中发病率是非房颤患者的 2 至 7 倍^[7]。当用于非瓣膜血栓预防时,华法林可将血栓栓塞事件的发生率降低 64%^[8]。

3.1 抗凝效果差异的原因 华法林对房颤和静脉血栓栓塞的最佳抗凝强度为 INR2.0 ~ 3.0^[9],有国内学者认为,INR 为 1.8 是最低有效抗凝剂强度^[3],因此本研究将 INR < 1.8 设定为抗凝不足,INR > 3.0 设为抗凝过度,抗凝不足或过量会增加出血和栓塞等不良事件的风险。本研究结果显示,华法林治疗组患者的 INR 达标率和有效抗凝率均高于对照组,抗凝不足率和抗凝过度率均比对照组低,差异有统计学意义。该结果说明没有临床药师参与的抗凝治疗尚有不足,考虑到有以下几个原因:(1) 医师工作繁重,缺乏时间进行医患沟通;(2) 医患沟通中医师用自己的专业语言或者只简单交代两句;(3) 医师不重视饮食方面等综合因素的影响,发现 INR 值偏高或偏低,仅通过调整华法林剂量来解决;(4) 老年患者记忆力或理解力较差,难以准确执行医嘱;(5) 患者轻视或过度重视不良反应,无意识违背医嘱;(6) 患者离开医院后,随着时间的推移,对医嘱逐渐淡忘,依从性降低。这几点正是临床药师的切入点,一方面可以减轻医生的工作负担,另一方面通过对患者以及患者家属用药教育,同时结合护士同期开展的华法林教育,从多方面正确引导和教育患者正确执行治疗医嘱,保障治疗方案的有效性,体现临床药师的工作价值,更收获了医患双方的满意和信任。

3.2 临床药师参与过程 个体化用药指导,包括以下几个方面:(1) 发放宣教资料:内容涵盖华法林

治疗的适应证,INR 值的监测频率以及目标治疗窗,华法林的影响因素,不良反应的观察以及发生出血情况的处理措施。(2) 介绍有关知识:介绍相关疾病、华法林治疗的目的,可能存在的不良反应及处理措施等。此次入组的对照组中 1 例消化道出血就是由于该患者两天前黑便一次,未予重视及时就医而导致失血性休克。(3) 指导患者及家属学会自主监测并记录 INR 值。(4) 指导患者的饮食和药物:不必特意偏食或禁食某种食物,只需保持正常饮食习惯,谨慎服用会影响华法林的药物,慎服保健品,如需服用建议咨询医生。(5) 服药时间:告知患者华法林的服药时间以 20:00 是合适的,不但可以降低漏服事件发生的概率,并且患者的血流速度通常在夜间比较缓慢,当药物效应充分发挥时,它 also 具有很高的安全性^[10]。(6) 生活习惯:戒烟,戒酒。同时建立抗凝档案,并开展电话随访管理,随访内容主要包括:健康教育咨询,行为干预和生活方式指导。询问华法林剂量调整情况,是否存在出血,督促患者定期监测 INR 值,及时服药,并严格遵医嘱。INR 值不在 2 ~ 3 范围内要求来院复诊。同时临床药师对患者进行华法林抗凝治疗知识的评估,并辅以对薄弱环节的补充讲解,以加强患者的记忆力并提高对抗凝治疗的依从性。

3.3 安全性问题 我院是一所三级乙等医院,此次开展临床药师华法林宣教活动对象主要为心内科的老年患者,由于家庭、交通等因素,有很大部分患者选择就近的基层医院监测 INR 值,导致本次样本量有限,观察组 4.92% (3/61) 和对照组 7.27% (4/55) 不良反应发生率差异无统计学意义。

此次研究中观察组出现 1 例 INR 达标后的脑梗,该患者有脑梗史数年,未遗留明显后遗症,CHA₂DS₂-VASc 评分 6 分,属于栓塞高风险患者,予华法林 1.25 mg 服用 1 d 后出院,出院时 INR 值为 1.01,10 d 后来院复查 INR 为 2.43,出院 22 d 后出现右侧肢体乏力,并抬起费力、持物不稳,并跌倒一次来院就诊,复查 INR 当时为 2.77。分析造成该情况有以下几个可能原因:(1) 该患者可能之前房颤就产生了血栓,华法林的有效抗凝时间估算大约 2 周左右,有效抗凝时间太短,并不能使血栓消失,血栓一旦发生脱落造成脑梗。(2) 华法林的抗凝效果受多方面因素影响,INR 值不容易稳定,在平时当患者受到降低华法林抗凝效果因素影响时有可能导致抗凝不足而产生血栓并脱落造成脑梗。尽管在安全控制范围 INR 2.0 ~ 3.0 内,仍有出血^[11]和血栓栓塞性疾病的发生,提示临床高度重视。如果患者

在服用抗凝剂期间发生卒中或 TIA,应考虑转换为另一种抗凝剂^[5]。临床药师力求用专业的药学服务,主要从药物相互作用、饮食以及合并疾病等影响因素着手来控制 INR 值的峰谷,减少波动度,提高华法林的抗凝有效率并减少不良反应,从而提高患者的依从性。

4 小结

通过开展临床药师参与病房抗凝治疗活动为基础,在此过程中通过病例积累,并进行华法林抗凝强度影响因素的探讨^[12],比如此次研究中发现患者腹泻初期华法林 INR 值较往常偏低,考虑腹泻影响华法林的吸收导致,与田薇薇等^[13]、黎赛和郑萍^[14]报道腹泻的应激状态及腹泻可导致肠道菌群失调,引起维生素 K 吸收减少,从而增高 INR 值不符;华法林用药监护模型的探索^[15],药师能够更系统学习掌握抗凝相关的知识与技能;增强与医、护、患交流沟通的能力等,为将来开展抗凝门诊^[12,16]打下基础,提供全程化的临床药师服务。

参考文献

- [1] VANASSCHE T, VERHAMME P, WELLS PS, et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: An analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial [J]. Thrombosis Research, 2018, 162: 7-14.
- [2] MICHALCOVÁ J, BULIKOVÁ A, ZAVŘELOVÁ J, et al. The current role of warfarin [J]. Vnitr Lek, 2018, 63(12): 957-966.
- [3] 李峥嵘, 王凌, 石增成, 等. 临床药师参与抗凝管理服务对经皮球囊二尖瓣成形术后心房颤动患者华法林抗凝效果和安全性影响的随机对照试验 [J]. 药物不良反应杂志 2016, 18(1): 26-30.

- [4] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(27): 2092-2096.
- [5] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. European heart journal, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [6] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范 [J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(1): 17-30.
- [7] 胡大一, 郭艺芳. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识 [J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(3): 173-177.
- [8] 黄从新, 张澍, 黄德嘉. 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.
- [9] 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林临床应用中国专家共识 [J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(10): 783-787.
- [10] 林润好. 药师干预对华法林抗凝患者治疗认知的影响分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(16): 217-219.
- [11] 李洁, 姚冲, 杨阳. 华法林片 INR 安全范围内致脑出血 1 例并文献分析 [J]. 中国乡村医药, 2017, 24(17): 36 + 47.
- [12] ABDEL-AZIZ MI, ALI MA, HASSAN AK, et al. Factors influencing warfarin response in hospitalized patients [J]. Saudi Pharm J, 2015, 23(6): 642-649.
- [13] 田薇薇, 余自成, 郑运思, 等. 临床药师在抗凝药物治疗管理中的作用 [J]. 中国临床药学杂志, 2014, 23(6): 385-388.
- [14] 黎赛, 郑萍. 1 例口服华法林患者 PT-INR 异常升高的病例分析和药学监护 [J]. 中南药学, 2016, 14(12): 1376-1379.
- [15] ENTEZARI-MALEKI T, DOUSTI S, HAMISHEHKAR H, et al. A systematic review on comparing 2 common models for management of warfarin therapy: pharmacist-led service versus usual medical care [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(1): 24-38.
- [16] 张喆, 罗梦林, 田敏, 等. 华法林抗凝患者的抗凝现状调查及分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(2): 127-130.

(收稿日期: 2018-05-21, 修回日期: 2018-07-09)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如 $t = 2.26$, $\chi^2 = 4.48$, $F = 8.89$ 等), 应尽可能给出具体 P 值 (如 $P = 0.032$); 当涉及到总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。