

## 华法林抗凝门诊成效分析与评价<sup>①</sup>

陈莉,叶少武,邓涛,蒋永红,卢谦,李军,陈海斌

(广西梧州市人民医院,右江民族医学院附属梧州医院,广西 梧州 543000)

E-mail:lilichen678@126.com)

**摘要:**目的 探讨华法林抗凝门诊对患者抗凝达标率及依从性方面的影响。方法 研究对象为2014年7月—2016年12月在梧州市人民医院心血管内科、肾内科以及门诊接受华法林抗凝治疗,并且随访期(6个月)内仍需持续服用华法林的50例患者。按实验设计的随机化分组,分为随访组( $n=25$ )和对照组( $n=25$ )。对随访组患者采取门诊约定随访为主,电话随访为辅,建立随访记录表用以记录药师随访干预情况;对照组患者仅观察记录INR值、不良事件等指标,不进行药师随访。结果 监测周期内,随访组抗凝达标的例数(18例)高于对照组(10例)( $P<0.05$ );随访组从未达到稳定剂量到连续监测两次国际标准化比值(INR)均达标所需时间 $[(49.0\pm 43.9)\text{d}]$ 短于对照组 $[(99.0\pm 63.8)\text{d}]$ ( $P<0.05$ );随访组未按医嘱服药(包括失联、非医嘱停药、服药未按时复查INR)的例数(6例)少于对照组(13例)( $P<0.05$ );随访组与对照组均发生1例严重出血不良反应,需门诊注射维生素 $K_1$ 注射液,两组不良反应比较差异无统计学意义。随访期间,所有患者均未出现因血栓栓塞再次住院的不良事件。结论 华法林抗凝门诊,对患者的用药依从性和抗凝达标率起到积极作用,临床药师主动监测用药合理性和安全性,提供药学干预或许有助于降低药物不良反应的发生率。

**关键词:** 华法林;抗凝门诊;随访;依从性

中图分类号: R973.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)03-0250-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.03.012

### Analysis and evaluation of the effectiveness of warfarin anticoagulation clinic

Chen Li, Ye Shaowu, Deng Tao, Jiang Yonghong, Lu Qian, Li Jun, Chen Haibin

(People's Hospital of Wuzhou City, Wuzhou Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, Wuzhou 543000, Guangxi, China E-mail:lilichen678@126.com)

**Abstract: Objective** To explore the effects of warfarin anticoagulation clinic on the international normalized ratio (INR) target achievement rate and patients compliance during anticoagulation treatment. **Methods**

The objects of this study were 50 patients who received warfarin anticoagulant therapy from July 2014 to December 2016 in Cardiovascular, Nephrology and Outpatient Departments of People's Hospital of Wuzhou City and continued to use warfarin during the follow-up period (6 months). Patients were randomly divided into a follow-up group ( $n=25$ ) and a control group ( $n=25$ ) according to the experimental design. The patients in the follow-up group were mainly followed up by outpatient appointment and supplemented with telephone follow-up. The follow-up record forms were established for recording the clinical pharmacist intervention outcomes. For the patients in the control group, only the indexes such as INR value and adverse events were observed and recorded, and the follow-up by pharmacist was not performed. **Results** During the monitoring period, more patients reached to the INR target achievement in the follow-up group (18 cases) than the control group (10 cases) ( $P<0.05$ ). For the follow-up group the required time from not reaching a stable dose to reaching the of INR target achievement for two consecutive monitoring was  $(49.0\pm 43.9)\text{d}$  that was shorter than that of the control group  $(99.0\pm 63.8)\text{d}$  ( $P<0.05$ ). The number of patients in the follow-up group (6 cases) who did not take the prescribed medicine (including missing, stopping the medicine without doctor's advice, taking medicine but failing to review INR on time) was lower than that of the control group (13 cases)

<sup>①</sup> 基金项目:梧州市科学研究与技术开发计划项目(201402079)

( $P < 0.05$ )。One case of severe haemorrhage adverse event occurred in both the follow-up group and the control group and the injection of Vitamin K1 injection was required in clinic, and the difference was not statistically significant. During the follow-up period, none of the patients were re-hospitalized due to the adverse event of thromboembolism. **Conclusion** Warfarin anticoagulation clinic plays a positive role in patients' drug compliance and (INR) target achievement rate. Clinical pharmacists actively monitor the rationality and safety of drug use and provide pharmacological interventions that may help reduce the occurrence rate of drug adverse events.

**Key words:** Warfarin; anticoagulation clinic; follow-up; compliance

华法林(warfarin)为香豆素类口服抗凝血药,在体内干扰维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X的羧化,而达到抗凝的目的。华法林安全治疗窗窄,与许多药物存在相互作用;另外,富含维生素K的食物、疾病往往会影响其抗凝效果。血栓栓塞性疾病在临床的发病特点呈高发且不分年龄段,华法林为目前临床上最常用的口服抗凝血药物,疗效确切,但有效治疗剂量存在个体差异,血栓或出血等不良事件的发生主要是由于抗凝不达标导致,定期监测国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)实行个体化给药,是唯一解决上述难题的方法。多篇文献报道<sup>[1-2]</sup>,服用华法林患者住院期间INR能达标的仅占30.9%,面对不容乐观的抗凝治疗现状,作者均认为在出院后应采取强有力的措施进行综合干预,规范患者的抗凝治疗。2013年颁布的《华法林抗凝治疗的中国专家共识》对于华法林的临床应用做了规范性描述<sup>[3]</sup>,但在医疗单位中跟国外对比缺乏专职人员来管理,使得我国华法林使用量远远低于国外,特别是房颤患者<sup>[4]</sup>。针对上述情况,我院临床药师在2014年7月—2016年12月收集50例服用华法林的患者,探讨由临床药师为患者建立随访记录单,协助医师制定给药方案的新模式,评估华法林抗凝治疗效果、物药安全性、患者依从性,为日后成立抗凝门诊提供数据支持。

## 1 对象与方法

1.1 对象 入组者:2014年7月—2016年12月在梧州市人民医院心血管内科和肾内科住院期间、在门诊就诊时,因病情需要服用华法林至少6个月的患者。入选标准:凡符合诊疗指南诊断为心房纤颤、风湿性心脏病、肺栓塞、瓣膜病换瓣术后、深静脉血栓栓塞、慢性肾功能不全等疾病且自愿接受华法林抗凝治疗的患者。排除标准:抗凝治疗过程中出现以下新情况,被迫放弃抗凝治疗者:①严重肝功能不全及肝硬化;②颅内出血、不能控制的高血压;③憩室病或肿瘤;④传染性心内膜炎、心包炎或心包积液。分组情况:按实验设计的随机化分组,分为随访组( $n=25$ )和对照组( $n=25$ )。临床医师在6个月的观察期内对随访组患者进行定期随访,并根据随访情况联合临床医师为患者提供个体化的治疗方案,而对照组患者仅接受临床医师

治疗。

### 1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集两组患者性别、年龄、身高、体重等基本信息,饮食习惯、烟酒史等生活方式,原发疾病、合并疾病以及并用药品等临床数据。

1.2.2 随访组药学服务内容 临床药师对随访组的患者定期通过电话、门诊预约复诊等方式进行随访。电话随访时间周期为:INR值不达标者( $<2.0$ 或 $>3.0$ )3~5d随访一次并提前告知复诊时间,INR值首次达标( $2.0\sim3.0$ )者7d随访一次并提前告知复诊时间,INR值( $2.0\sim3.0$ )连续两周达标稳定者2周随访一次并提前告知复诊时间,INR值( $2.0\sim3.0$ )持续达标稳定者1个月随访一次并提前告知复诊时间。电话随访内容包括对患者服药依从性的评价、预约门诊复诊的时间提醒患者注意遵医嘱复查INR、药物不良反应的监测,不做药物剂量的调整。门诊预防复诊时临床药师协助医师为患者制定个体化给药方案,诊疗结束后临床药师对患者进行用药教育和饮食指导发放用药宣传手册,在随访记录表中登记患者体重变化、烟酒嗜好、饮食规律、疾病状态、服用药物的品种、INR值、不良事件等数据,并让患者建立起遇见问题随时咨询药师的意识。

1.2.3 对照组处理 对照组不予临床药学服务。每例患者观察6个月,观察结束后向医生收集患者的INR值、不良事件等数据。

1.3 观察指标 ①患者依从性;②INR达标时间;③不良反应发生率;因血栓栓塞再次住院率。不良反应监测,分为一般和严重,一般的如轻度鼻牙龈出血、尿常规提示红细胞、轻度皮肤瘀斑等不需要维生素K拮抗;严重的如消化系统出血:呕血、血便,泌尿系统出血:肉眼血尿,呼吸系统出血:咯血等需要就治疗干预。记录所有患者自入组开始至抗凝治疗达标的的时间。抗凝治疗达标的标准是连续2次(时间间隔超过1周),复查INR值能在 $2.0\sim3.0$ 范围内。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理和分析。定量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;定性资料以百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般情况 两组各纳入 25 例患者,临床基本情况、原发疾病以及合并症等数据的比较差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 1、表 2、表 3。

表 1 两组患者临床基本情况比较

组别	例数	年龄	体重	BMI	吸烟 饮酒	
	(男/女)	( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	( $\bar{x}\pm s$ ,kg/cm <sup>2</sup> )	(n)	(n)
随访组	10/15	57.48±14.31	58.40±6.81	22.90±2.40	4	4
对照组	15/10	58.84±10.49	61.86±9.26	23.07±2.88	5	1
$\chi^2/t$	2.000	0.383	1.505	0.227	0.000	0.889
$P$	0.157	0.703	0.139	0.822	1.000	0.346

表 2 两组患者原发疾病比较 (n)

组别	n	原发疾病					
		风湿性心脏病	心房颤动	深静脉血栓	心脏血栓	心脏瓣膜病	慢性肾功能不全
随访组	25	6	7	6	2	4	0
对照组	25	8	6	6	2	2	1

注: $\chi^2=2.029, P=0.845$

表 3 两组患者合并症比较 (n)

组别	n	合并症					
		冠心病	高血压	糖尿病	脑梗死	高脂血症	甲状腺功能减退
随访组	25	4	5	2	5	1	2
对照组	25	4	4	2	3	1	0

注: $\chi^2=1.897, P=0.863$

2.2 随访干预对出院患者抗凝治疗依从性的影响 6 个月的监测周期内,随访组抗凝达标的例数高于对照组( $P<0.05$ );随访组从未达到稳定剂量到连续监测两次 INR 均达标所需时间短于对照组( $P<0.05$ );随访组未按医嘱服药(包括失联、非医嘱停药、服药未按时复查 INR)的例数少于对照组( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 定期随访对两组患者华法林用药依从性的影响

组别	n	达到稳定剂量者(n)	达标时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)	未按医嘱服药(n)
		随访组	25	18
对照组	25	10	99.0±63.8	13
$\chi^2$		5.195	3.228	4.160
$P$		0.023	0.002	0.041

2.3 随访干预对出院患者抗凝疗效和安全性的影响

随访组与对照组均发生 1 例主要出血不良反应,需门诊注射维生素 K<sub>1</sub> 注射液,差异无统计学意义。随访期间,所有患者均未出现因血栓栓塞再次住院的不良事件。

## 3 讨论

华法林在很长时间内仍是我国抗凝治疗的一线用药,提高用药安全性和抗凝疗效的关键点在于将 INR 值维持在 2.0~3.0 的中等强度抗凝治疗上。调查发现房颤患者普遍存在对抗凝治疗的认识度低、抗凝治疗达标率低、联合用药比例高等问题<sup>[5-6]</sup>,还有华法林剂量的个体差异性体现在受饮食、药物相互作用、服药依从性、烟酒嗜好、合并疾病和遗传等因素影响,都给华法林的临床应用带来困难。在大多数的基层医院,很难实现为服用华法林抗凝治疗的患者进行检测基因分型来估算华法林稳定治疗的剂量。所以有必要建立抗凝门诊让临床药师介入患者的抗凝治疗,综合患者病情、合并药物、饮食等多方面因素,开展药学干预及饮食建议,给他们提供一个持续的监护,从而提高依从性,使抗凝强度稳定在安全有效范围。在美、韩等国家和香港地区,为了强化口服抗凝药的管理,使患者能够得到长久安全有效的抗凝治疗,阻止不良反应发生,均建立起了抗凝门诊来管理抗凝药的使用<sup>[7-8]</sup>。

加州大学圣地亚哥医疗中心,组建有药师参与的多学科团队,查阅文献,收集华法林治疗、用药教育、华法林与肝素重叠的治疗方案等内容,整合后嵌入到医生开具处方的系统里,当医生为患者开具抗凝药物时提供参考信息<sup>[9]</sup>。广东省药学会考虑到医院设立药师抗凝门诊,对预防和治疗血栓栓塞性疾病以及提高抗凝药物使用的规范性有重要意义,在 2017 年 3 月 9 日发布《药师与医师抗栓治疗协议推荐文本》<sup>[10]</sup>,为规范医院相关抗栓治疗,保障患者治疗的安全有效,解决药师对患者进行剂量调整时的处方权问题,制订了七大治疗方案,作为药师抗凝门诊的参考。

本研究结果显示,6 个月的监测周期内,随访组抗凝达标的例数高于对照组;随访组自未达到稳定剂量到连续监测两次 INR 均达标所需时间短于对照组;随访组未按医嘱服药(包括失联、非医嘱停药、服药未按时复查 INR)的例数少于对照组。这证实我们探索建立的抗凝门诊模式(见图 1),能提高患者的抗凝治疗达标率和用药依从性。原因如下:①随访中能及时了解患者 INR 的复查情况,结合 INR 值交待患者遵医嘱配合治疗。②通过随访能对患者进行用药干预和饮食宣教,降低药物不良反应的发生率。③随访中发现,个别患者出院后因感冒发烧自行在药店购买广谱抗菌药物服用,导致门诊复诊时出现抗凝异常。通过随访可指导患者当出现身体不适时,应随时咨询临床药师正确选择药物,疾病康复后及时复查 INR,避免抗凝强度异常波动带来的不良事件发生风险<sup>[11]</sup>。

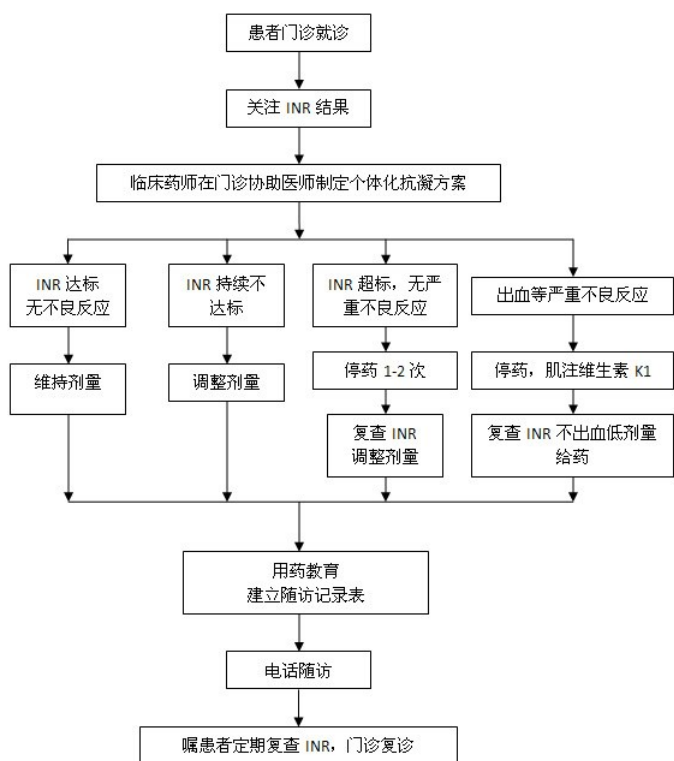


图1 门诊患者华法林抗凝治疗药学服务模式

本研究结果还显示,随访组与对照组均发生1例主要出血不良反应,需门诊注射维生素K<sub>1</sub>注射液,差异无统计学意义。但从临床实际情况考虑,我们认为抗凝门诊模式的建立能及时判断出血是否因为服用华法林导致,提供药学干预或许有助于降低出血药物不良反应的发生率。

由于本研究的随访周期短,随访期间,所有患者均未出现因血栓栓塞再次住院的不良事件。因此本文难以评估,抗凝门诊模式对血栓栓塞发生的风险。今后

可通过延长随访时间、涉及更多病种及科室、收集更多患者等方式调查抗凝门诊模式的建立对血栓发生的影响。

#### 参考文献:

- [1] 王长江,费爱丽,朱航,等. 我院非瓣膜性房颤患者抗凝治疗现状调查分析[J]. 中国药房,2017,28(11):1459-1462.
- [2] 郑必龙,刘俊. 某三甲医院心房颤动患者华法林规范化抗凝治疗现状调查分析[J]. 药学与临床研究,2016,24(4):332-335.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管专业委员会. 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.
- [4] 朱国旺. 我国房颤抗凝治疗极低[J/OL]. 中国医药报,2013-11-7.
- [5] 尤国皎,都丽萍,陈跃鑫,等. 我国已上市新型抗凝药物的特点及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(1):1-7.
- [6] 杜晓明,陈闯,秦炎寒,等. 非瓣膜性房颤患者华法林应用调查分析[J]. 中国药理学杂志,2015,50(22):2000-2003.
- [7] 柳亚敏,葛卫红. 美国抗凝治疗及药师角色[J]. 药学服务与研究,2009,9(6):425-427.
- [8] BOUNDA Guy-Armel,郝智慧,葛卫红,等. 世界各地抗凝门诊简介及其对中国内地抗凝管理的启示[J]. 中国临床药学杂志,2010,19(4):257-262.
- [9] Maynard G, Humber D, Jenkins I. Multidisciplinary initiative to improve inpatient anticoagulation and management of Venous thromboembolism [J]. Am J Health Syst Pharm,2014,71(4):305-310.
- [10] 广东省药学会. 药师与医师抗栓治疗协议推荐文本[J]. 今日药学,2017,27(4):217-224.
- [11] 丁征,王莹,潘文斐,等. 抗凝门诊模式的建立和展望[J]. 临床药物治疗杂志,2016,14(2):40-43.

收稿日期:2018-04-09;修回日期:2018-06-15

(上接第229页)

综上所述,淋巴结转移、肿瘤远处转移与PAGE4蛋白表达下调有关,Gleason分级及临床分期与PAGE4蛋白表达上调有关,其高表达与患者预后不良有关,可作为前列腺癌预后判断的潜在生物标志物。

#### 参考文献:

- [1] 张强,尚东浩,陈博君,等. 直肠超声引导下经会阴24针前列腺饱和穿刺活检术在PSA 4~10μg/L前列腺癌患者筛查中的作用研究[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(3):218-221.
- [2] Gjerstorff MF, Ditzel HJ. An overview of the GAGE cancer/testis antigen family with the inclusion of newly identified members[J]. Tissue Antigens,2008,71(3):187-192.
- [3] Rajagopalan K, Qiu R, Mooney SM, et al. The Stress-re-

sponse protein prostate-associated gene 4, interacts with c-Jun and potentiates its transactivation[J]. Biochim Biophys Acta,2014,1842(2):154-163.

- [4] 蓝天,陈丽华,庄然,等. PAGE-4单克隆抗体的制备及表达分布[J]. 第四军医大学学报,2004,25(23):2117-2120.
- [5] Prakash Kulkarni, A Keith Dunker, Keith Weninger, et al. Prostate-associated gene 4 (PAGE4), an intrinsically disordered cancer/testis antigen, is a novel therapeutic target for prostate cancer[J]. Asian Journal of Andrology,2016,18(5):695-703.
- [6] Takumi S, Naoki T, Zeng Y, et al. Cancer/Testis antigens as potential predictors of biochemical recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy[J]. Journal of Translational Medicine,2011,9(1):1-9.

收稿日期:2018-04-24;修回日期:2018-06-21