

我院服用华法林患者抗凝治疗质量评价[△]

李玲玲^{1*}, 李莹¹, 都丽萍¹, 李雯², 梅丹^{1#}(1.中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院药剂科, 北京 100730; 2.中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院信息管理处, 北京 100730)

中图分类号 R973.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2032-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.05

摘要 目的:评价服用华法林患者的抗凝治疗质量,为加强服用华法林患者的管理提供数据支持。方法:回顾性分析符合纳入标准的214例服用华法林患者的相关临床资料。结果:所有患者服用华法林的平均时间为(321.64±189.50)d,非住院期间于我院检测国际标准化比值(INR)的平均次数为(12.01±7.03)次;抗凝治疗期间INR<2.0的占51.96%,2.0≤INR≤3.0的占39.13%,INR>3.0的占8.91%;INR目标值≤2.0的占45.33%,INR目标值=2.5的占38.32%,INR目标值≥3.0的占0.93%;平均目标范围内的时间百分比(TTR)为(50.80±22.32)%;不同年龄及不同疾病患者的TTR比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:部分服用华法林患者抗凝治疗质量较差,需加强抗凝治疗质量的管理,使抗凝安全、有效。

关键词 华法林;抗凝治疗;目标范围内时间百分比;国际标准化比值;质量评价

Quality Evaluation of Anticoagulant Therapy in Patients Who Taking Warfarin in Our Hospital

LI Lingling¹, LI Ying¹, DU Liping¹, LI Wen², MEI Dan¹(1.Dept. of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2.Dept. of Information Management Service, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality of anticoagulant therapy in patients who took warfarin and provide data supporting for strengthening the management of these patients. METHODS: A retrospective analysis of related clinical data of 214 patients who meet the inclusion criteria was performed. RESULTS: The average time for patients took warfarin was (321.64 ± 189.50) d, average times for tested INR was (12.01 ± 7.03) times in clinic; when anticoagulant therapy, INR<2.0 accounted for 51.96%, 2.0≤INR≤3.0 accounted for 39.13%, and INR>3.0 accounted for 8.91%; patients with target INR≤2.0 accounted for 45.33%, target INR=2.5 accounted for 38.32%, and target INR≥3.0 accounted for 0.93%; the average TTR was (50.80 ± 22.32)%; and there was no statistical significance in the TTR of different ages and diseases (P>0.05). CONCLUSIONS: The anticoagulant therapy in some patients who took warfarin shows poor quality, it needs strengthening the quality management to make it safe and effective.

KEYWORDS Warfarin; Anticoagulant therapy; Time in therapeutic range; International normalized ratio; Quality evaluation

尽管达比加群酯、利伐沙班等新型口服抗凝药已经问世,但华法林仍是最常见的口服抗凝药,特别是对于行瓣膜置换等手术后新型口服抗凝药不适用的患者。华法林治疗窗窄、剂量变异性大、需要定期监测国际标准化比值(International normalised ratio, INR),将INR控制在有效抗凝目标范围内,并且利用INR处于目标范围内的时间百分比(Time in therapeutic range, TTR)来进一步监测和评估患者的抗凝治疗质量。2012年《欧洲心脏病学会心房颤动管理指南》^[1]指出,当TTR>70%时,才能体现出华法林抗凝治疗的最佳效果,对于服用华法林的患者应加强管理以期获得高TTR。为此,在本

研究中笔者回顾性分析了本院服用华法林患者的相关抗凝情况,以为加强患者用药管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统收集2013年7月—2015年7月本院住院期间服用华法林(芬兰奥立安集团,规格:3 mg/片,进口药品注册证号:H20110108)且出院后继续服用华法林的患者1 841例,根据纳入与排除标准筛选出214例患者,其中男性114例,女性100例;汉族197例,少数民族17例;年龄15岁~89岁,平均年龄(61.07±17.21)岁;所有患者排名前三的疾病类型为:心房颤动105例、静脉血栓/肺栓塞49例、瓣膜置换/瓣膜成形术37例。采用回顾性分析的方法对患者服用华法林的时间、

本栏目协办

成都市术源文化传媒有限公司

地址:四川省成都市高新区天府大道北段28号茂业中心B座
电话:028-66562719 邮编:610000

△基金项目:国家临床重点专科建设项目(No.国卫办医函[2013]54号)

*硕士研究生。研究方向:医院药学。电话:010-69156537。

E-mail: 13552583797@163.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药事管理。电话:010-69156527。E-mail: meidanpumch@163.com

INR检测次数、INR目标值、INR值、抗凝治疗质量、不同年龄及疾病因素对TTR的影响等进行分析。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)服用华法林 ≥ 90 d者;(2)非住院期间于我院监测INR次数 ≥ 5 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)资料不完整不足以完成本研究者。

1.3 质量评价标准

采用TTR评价华法林的抗凝治疗质量,TTR的计算采用线性内插法^[2]。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,若未提及者则根据《华法林抗凝治疗临床药师指导手册》^[3]选取INR目标范围。根据相关文献^[4-7]制订华法林抗凝治疗质量评价标准:TTR $> 70\%$ 为华法林抗凝治疗质量最佳;58% \leq TTR $\leq 70\%$ 为华法林抗凝治疗质量可以接受;TTR $< 58\%$ 为华法林抗凝治疗质量略差。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有患者服用华法林的时间

214例患者中,服用华法林最短90 d,最长737 d,平均(321.64 \pm 189.50)d,详见表1。

表1 所有患者服用华法林的时间

Tab 1 The time of anticoagulant therapy for all patients took warfarin

项目	时间,d			合计
	90~<180	180~<360	≥ 360	
例数	69	66	79	214
构成比,%	32.24	30.84	36.92	100

2.2 所有患者非住院期间INR检测次数

214例患者中,非住院期间于我院检测INR最多45次,平均(12.01 \pm 7.03)次,详见表2。

表2 所有患者非住院期间INR检测次数

Tab 2 The times of INR tested for all patients in clinic

项目	检测次数,次			合计
	5~<10	10~<20	≥ 20	
例数	94	91	29	214
构成比,%	43.93	42.52	13.55	100

2.3 所有患者INR检测结果情况

所有患者INR检测结果见表3。

表3 所有患者INR检测结果

Tab 3 Results of INR testing for all patients

项目	INR			合计
	< 2.0	2.0~3.0	> 3.0	
INR检测次数,次	2 045	1 540	351	3 936
构成比,%	51.96	39.13	8.91	100

2.4 所有患者的INR目标值

所有患者的INR目标值见表4。

2.5 所有患者的抗凝治疗质量

214例患者中,TTR最小0,最大96%,平均(50.80 \pm 22.32)% ,详见表5。

表4 所有患者的INR目标值

Tab 4 Target INR values for all patients

项目	INR目标值			合计
	≤ 2.0	2.5	≥ 3.0	
例数	97	82	2	214
构成比,%	45.33	38.32	0.93	100

表5 所有患者的抗凝治疗质量

Tab 5 Anticoagulant therapy quality for all patients

项目	抗凝质量			合计
	质量略差	质量可以接受	质量最佳	
例数	128	43	43	214
构成比,%	59.82	20.09	20.09	100

2.6 不同年龄因素对TTR的影响

不同年龄段患者TTR比较,差异无统计学意义($F = 1.922, P = 0.149$),详见表6。

表6 不同年龄因素对TTR的影响

Tab 6 Effects of different ages on TTR

年龄,岁	例数	TTR均值,%	TTR标准差,%
< 60	74	46.99	23.03
60~74	88	51.80	21.97
≥ 75	52	54.56	21.45

2.7 不同疾病因素对TTR的影响

排名前三的心房颤动、静脉血栓/肺栓塞、瓣膜置换/瓣膜成形术患者TTR比较,差异无统计学意义($F = 0.495, P = 0.611$),详见表7。

表7 不同疾病因素对TTR的影响

Tab 7 Effects of different diseases on TTR

疾病类型	例数	TTR均值,%	TTR标准差,%
心房颤动	105	52.11	20.75
静脉血栓/肺栓塞	49	48.53	23.24
瓣膜置换/瓣膜成形术	37	52.32	24.28

3 讨论

根据2012年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南^[1],认为TTR $> 70\%$ 时,华法林抗凝治疗质量最佳;在达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班与华法林的比较研究中发现,服用华法林组患者的TTR分别为64%、55%和62%^[4-6];Connolly SJ等^[7]建立的群体平均值模型认为TTR $< 58\%$ 时,口服抗凝药较抗血小板药难以获益。为此,本研究以TTR $> 70\%$ 为华法林抗凝治疗质量最佳,58% \leq TTR $\leq 70\%$ 为华法林抗凝治疗质量可以接受,TTR $< 58\%$ 为华法林抗凝治疗质量略差。

本研究结果显示,所有患者在平均(321.64 \pm 189.50)d的抗凝治疗时间内,非住院期间于我院平均检测INR(12.01 \pm 7.03)次,待INR稳定后,基本上每个月检测1次INR,以保证患者用药期间的有效性和安全性。所有患者抗凝治疗期间共检测3 936次INR,其中51.96%的INR < 2.0 ,39.13%的2.0 \leq INR ≤ 3.0 ,8.91%的INR > 3.0 。结合2013年《华法林抗凝治疗的中国专家共识》^[8]和临床医师的处置措施,可知导致INR < 2.0 所占比例较高的原因可能是临床医师对如何应用华法林存

在顾虑,往往高估了华法林的出血风险,忽略了足量抗凝的重要性,与有82例患者(占总例数的38.32%)的INR目标值被设定在2.5相同。这说明,无论是患者资料中的INR目标值还是检测出的INR值均偏低。

本研究结果显示,所有患者TTR范围为0~96%,平均值为(50.80±22.32)%,仅有20.09%的患者为华法林抗凝治疗质量最佳,20.09%的患者为华法林抗凝治疗质量可以接受,59.82%的患者为华法林抗凝治疗质量略差。这说明,我院部分服用华法林患者抗凝治疗质量不理想,需加强管理。目前,华法林抗凝治疗比较成功的管理模式是开设抗凝门诊,该门诊由医师、药师、护士组成多学科小组,共同管理患者的抗凝治疗^[9]。国外多项研究表明,由药师参与管理的抗凝门诊能将抗凝达标率从48%~50%提高到58%~76%($P<0.001$)^[10-11];将抗凝相关的不良事件从23.43%降低至8.00%($P<0.0001$)^[12];将急诊就诊次数降低78%($P<0.002$)^[13];将医疗支出每年节省726 470美元^[12]。

本研究结果还显示,随着年龄增长,不同年龄段患者的平均TTR增加;静脉血栓/肺栓塞患者的平均TTR略低于心房颤动和瓣膜置换/瓣膜成形术患者,但不同年龄因素、不同疾病因素的TTR比较,差异无统计学意义。

本研究纳入的214例患者仅占收集到的1 841例抗凝患者的11.62%,间接反映外地患者较多,且说明能在本院长期规律抗凝的患者比例较少,而华法林抗凝治疗质量的管理对于降低血栓栓塞概率、减少出血并发症发生具有重要意义。在本研究中,部分服用华法林患者的TTR略低,抗凝治疗质量不理想,需加强管理。若能成立专门的抗凝门诊,对服用华法林的患者加强管理,如由药师对患者进行华法林的用药教育、协助医师为患者调整华法林剂量,培训患者定期监测和有用药相关问题咨询药师的意识,以可增加TTR,提高抗凝治疗质量,改善患者用药结局。

由于本研究纳入的样本量较小,故分组分析时,难以得到差异有统计学意义的结果;本研究为回顾性分析,因受检索路径和时间所限,也无法完整获得服药过程中不良事件如出血或栓塞等安全性指标的数据。本研究所选数据来源于我院临床,虽管窥一斑,但也可代表抗凝治疗质量的情况,提示了管理抗凝的重要作用和临床药师的工作方向,如能多中心参与且扩大样本,来评估华法林在我国抗凝治疗的效果与治疗质量,可使华法林充分发挥其效用,使更多的患者获益。

参考文献

[1] 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 Asso-

ciation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2 719.

[2] Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van Der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy[J]. *Thromb Haemost*, 1993, 69(3): 236.

[3] 葛卫红. 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: 9-64.

[4] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1 139.

[5] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883.

[6] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981.

[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): 2 029.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Gupta V, Kogut SJ, Thompson S. Evaluation of differences in percentage of international normalized ratios in range between pharmacist-led and physician-led anticoagulation management services[J]. *J Pharm Pract*, 2015, 28(3): 249.

[11] Garwood CL, Dumo P, Baringhaus SN, et al. Quality of anticoagulation care in patients discharged from a pharmacist-managed anticoagulation clinic after stabilization of warfarin therapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(1): 20.

[12] Hall D, Buchanan J, Helms B, et al. Health care expenditures and therapeutic outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service versus usual medical care[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(7): 686.

[13] Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(4): 330.

(收稿日期: 2015-10-30 修回日期: 2016-03-24)

(编辑: 陈 宏)