

我院华法林临床应用分析

徐丙发*,林绪芳,孔薇,范鲁雁[#](安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院药学部,合肥 230061)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0318-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.11

摘要 目的:了解我院住院患者华法林的应用情况,为规范其临床应用提供参考。方法:调取我院2013年1月—2014年6月应用华法林的住院病历267份,对华法林临床应用的适应证、用药剂量、国际标准化比值(INR)监测、出血并发症等进行系统的回顾性调查分析。结果:我院华法林主要应用于深静脉血栓、脑梗死、风湿性心脏病及肺栓塞患者等;住院患者华法林用量范围为0.625~6.875 mg,平均日剂量 (2.15 ± 0.72) mg;INR<1.8的病例占52.8%,INR在1.8~3.0(达标)的病例占31.8%,INR>3.0的病例占15.4%;华法林总不良反应发生率为5.6%,主要为皮下淤点(淤斑)和尿潜血,严重出血(脑出血)发生率为0.7%。结论:目前华法林临床应用仍不够规范,INR达标率偏低,积极开展华法林用药干预和临床药学监护具有重要意义。

关键词 华法林;临床应用;国际标准化比值;调查分析;药学监护

Analysis of Clinical Application of Warfarin in Our Hospital

XU Bingfa, LIN Xufang, KONG Wei, FAN Luyan (Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei 230061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical application of warfarin in inpatients of our hospital, and provide reference for standardized application in clinic. METHODS: Totally 267 inpatients records used warfarin in our hospital from Jan. 2013 to Jun. 2014 were investigated to retrospectively analyze the indications, dosage, international normalized ratio (INR) monitoring and bleeding complications of warfarin. RESULTS: Warfarin was mainly used for patients with deep vein thrombosis, cerebral infarction, rheumatic heart disease and pulmonary embolism in our hospital; the dosage of inpatients was in the range of 0.625-6.875 mg with average daily dosage of (2.15 ± 0.72) mg; the INR lower than 1.8 accounted for 52.8%, the INR in the range of 1.8-3.0 (reaching the standard) accounted for 31.8% and INR higher than 3.0 accounted for 15.4%; incidence of adverse reactions was 5.6%, mainly subcutaneous blood spots (petechiae) and urine occult blood, and incidence of severe hemorrhage (intracerebral hemorrhage) was 0.7%. CONCLUSIONS: At present, the clinical application of warfarin is still deficient, and qualified rate of INR is still low. It's important to actively carry out medication intervention and clinical pharmaceutical care.

KEYWORDS Warfarin; Clinical application; International normalized ratio; Investigation and analysis; Pharmaceutical care

华法林(Warfarin)是需长期抗凝治疗(包括静脉血栓栓塞性疾病的一级和二级预防、房颤血栓栓塞的预防、瓣膜病、人工瓣膜置换术和心腔内血栓形成等)患者的最常用口服药物,其作为VitK拮抗药,通过抑制VitK及其2,3-环氧化物的相互转化,使含有谷氨酸残基的凝血因子II、VII、IX、X停留在没有抗凝血生物活性的前体阶段,从而产生抗凝作用。目前,华法林临床广泛应用于多种疾病的预防和抗凝治疗,如治疗深静

脉血栓、房颤、肺栓塞和用于心脏瓣膜置换术后抗凝等^[1]。由于华法林治疗指数狭窄,代谢存在基因多态性,且其与许多药物、食物、疾病状态在各个环节均可发生相互作用,使其临床疗效和不良反应(ADR,如出血并发症)个体差异很大,剂量很难掌握,一定程度上限制了其临床应用。本课题组通过对我院住院患者华法林应用情况进行回顾性调查分析,总结临床用药经验,发现存在问题与不足,为下一步开展个体化基因检

- [6] 周育苗,刘小利,吴炯,等.重组人粒细胞刺激因子治疗急性脑梗死患者的疗效及对脑CT灌注成像的影响[J].中国新药与临床杂志,2014,33(6):459.
- [7] Gjerde G, Naess H. Risk factor burden predicts long-term mortality after cerebral infarction[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(3):173.
- [8] Frank MS, Roland M, Barbara S, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience Letters*, 2014, 570

- (6):81.
- [9] Alessandro T, Laura V, Roberto M, et al. C-reactive protein and aetiological subtypes of cerebral infarction[J]. *Neurological Sci*, 2008, 29(4):245.
- [10] Debendranath D, Sunetra C, Nitin A, et al. Inhibition of LPS-induced TNF- α and no production in mouse macrophage and inflammatory response in rat animal models by a novel ayurvedic formulation, BV-9238[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(10):1479.
- [11] 刘泰,周军,段志刚,等.疏血通胶囊对颈总动脉血栓大鼠血浆纤维蛋白降解产物及D-二聚体的影响[J].中医学杂志,2014,55(1):61.

* 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0551-62183192。E-mail:zcandxbf@163.com

[#] 通信作者:主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:0551-62183226。E-mail:hfyyxb@163.com

(收稿日期:2015-03-08 修回日期:2015-10-23)
(编辑:刘明伟)

测及临床药师干预和药学监护奠定基础,由此更好地发挥华法林的治疗作用,减少其ADR的发生。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统(HIS)调取我院2013年1月—2014年6月住院患者中服用华法林超过6 d并进行国际标准化比值[INR, INR=患者凝血酶原时间(PT)/平均正常PT]监测的病历,对华法林的临床适应证、用药剂量、INR监测、其他凝血指标监测、出血并发症、合并用药等进行调查分析。

1.2 INR评价

《华法林抗凝治疗的中国专家共识(2013)》推荐华法林最佳的抗凝强度为INR 2.0~3.0,此时出血和血栓栓塞的危险均最低,且大规模的病例对照研究提示INR<2.0时房颤并发卒中的危险明显增加^[2]。另外,人工机械心脏瓣膜置换术后患者华法林INR安全范围为1.8~2.5^[3],也有报道认为机械瓣膜置换术后患者INR目标维持在1.60~2.20比较安全^[4];非瓣膜性心房颤动患者华法林INR安全范围为2.0~3.0,老年患者应用华法林治疗时宜采用较低的INR目标值(1.8~2.5)^[5-6];其他适应证患者华法林INR安全范围按照华法林说明书为2.0~3.0。综合以上各标准,本课题组采用INR目标值1.8~3.0作为是否达标的评价标准。患者出院前最后一次INR测定值在安全范围内为“达标”,未达到安全范围值下限或超过安全范围值上限者为“未达标”。

1.3 ADR监测

按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准3.0版对相关ADR进行监测和评估。

1.4 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。不符合正态分布数据以中位数(最小值,最大值)表示,服用华法林后INR达标率的组间比较采用 χ^2 检验,达标剂量、达标天数、达标前调整剂量次数的组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入分析患者的基本资料

共收集到符合标准的病历267份,其中男性患者162例,女性患者105例;年龄最小38岁,最大92岁,平均年龄为(64.3±10.6)岁。患者常用的合并用药有低分子肝素、肝素、氯吡格雷、阿司匹林及活血化瘀中成药等。

2.2 华法林的临床适应证

我院服用华法林患者主要为心内科、肝胆血管外科和神经内科的患者,合计占67.5%(各科室用药例数及比例见图1)。按病种分析,我院华法林主要应用于深静脉血栓、脑梗死、风湿性心脏病及肺栓塞患者,合计占70%以上(临床各适应证用药例数及比例见图2)。

2.3 华法林用药剂量及INR监测

住院患者华法林用药剂量范围为0.625~6.875 mg,平均日剂量(2.15±0.72)mg。INR波动于0.97~7.31。以INR 1.8~3.0为达标范围,患者总体达标率为31.8%;INR<1.8的为52.8%,INR>3.0的为15.4%,其中有4.5%的患者INR达到5.0以上(见表1)。各适应证患者使用华法林后INR达标率从高到低依次为:肺栓塞>深静脉血栓>风湿性心脏病>脑梗死;达标剂量各适应证患者比较接近;达标天数平均为11.4 d,从高到低依次为:脑梗死>风湿性心脏病>深静脉血栓>肺栓塞;达标前调整剂量次数为1~5次,平均2.35次,以上各适应证组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$,见表2)。

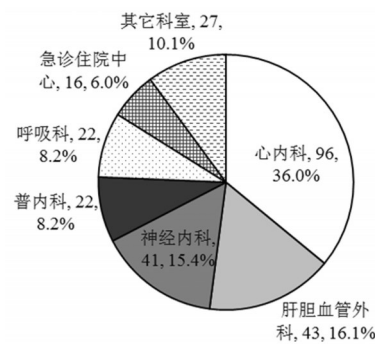


图1 各科室用药例数及比例

Fig 1 Cases and the proportion of each department

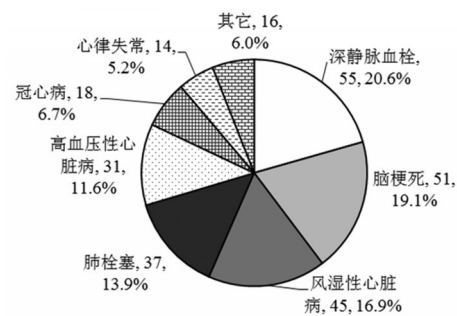


图2 临床各适应证用药例数及比例

Fig 2 Cases and proportion of patients with clinical indications

表1 华法林INR监测情况

Tab 1 INR monitoring of warfarin

INR	n	百分率, %
<1.8	141	52.8
1.8~3.0	85	31.8
>3.0~5.0	29	10.9
>5.0	12	4.5
合计	267	100

表2 各适应证患者INR达标情况比较

Tab 2 Comparison of INR qualified rate of patients with different indications

适应证	达标例数	百分率, %	达标剂量, mg	达标天数, d	达标前调整剂量次数
深静脉血栓	23	41.8	2.75±0.85	9.1±3.1	1.88±0.85
脑梗死	13	25.5	2.89±0.81	13.5±3.8	2.51±0.71
风湿性心脏病	16	35.6	2.49±0.79	11.2±4.2	2.69±0.69
肺栓塞	19	51.4	2.56±0.95	8.7±3.6	2.13±0.67

2.4 华法林的ADR发生情况

在服用华法林的住院患者中,发生ADR总例数为15例(已排除在服用华法林前已出现相关ADR的病例,如入院时尿常规示尿潜血微量或阳性的病例排除),总ADR发生率为5.6%,主要ADR为皮下淤点(淤斑)和尿潜血,严重出血(脑出血)发生率为0.7%(见表3)。

表3 华法林ADR发生情况

Tab 3 Occurrence of adverse reactions of warfarin

ADR类型	n	百分率, %
尿潜血	5	1.9
脑出血	2	0.7
皮下淤点(淤斑)	8	3.0
无	252	94.4
合计	267	100

3 讨论

目前,国内外对华法林应用的合理性较关注,尤其是对房颤和心脏瓣膜置换术患者的华法林应用有很多深入研究,这些研究均肯定了华法林作为一线抗凝药物的重要作用,提出了不同情况下华法林的合理剂量范围及监测调整方案^[3-4]。华法林的抗凝效果主要通过监测INR来确定,同时也根据INR值来调整其剂量。本课题组根据众多的指南和专家共识确定了达标范围为1.8~3.0,比1.8~2.5、2.0~3.0范围稍宽泛,主要是考虑不同的病种要求不一样,而且人体个体差异也较大,范围稍大更具有可操作性,也有利于后期进行个体化基因检测的疗效评价。

本研究显示,我院应用华法林的临床适应证主要为深静脉血栓、脑梗死、风湿性心脏病及肺栓塞,科室主要集中在心血管内科、神经内科及肝胆血管外科。但因临床医师对血栓形成可能性和危害重视程度不一样,导致其使用华法林的INR达标率和达标天数有差异。我院INR总体达标率为31.8%,与文献报道相似^[7]。仍有52.8%的患者INR<1.8和15.4%的患者INR>3.0,其中有4.5%的患者INR达到5.0以上。这部分患者存在发生血栓栓塞事件或出血并发症的风险。

按照适应证分析,我院肺栓塞患者INR达标率最高(51.4%),其次为深静脉血栓(41.8%)。这两种适应证的患者主要来自于呼吸科和肝胆血管外科,这两个科室配有专职临床药师,临床药师对每位使用华法林的患者都进行重点药学监护,根据INR监测结果随时进行风险评估,提醒临床医师调整华法林剂量,并关注其他药物和饮食的影响。风湿性心脏病患者的达标率较低(35.6%),脑梗死患者达标率最低,仅为25.5%。我院心内科和神经内科无专职临床药师,因此有必要对相关科室医护人员进行专题讲座,同时会同医务部门加强督导,增强其对华法林治疗及INR监测重要性的认识。我院应用华法林达标的患者INR达标天数为7~14 d,平均为11.4 d;剂量调整1~5次,平均2.35次。提示在用药的最初一两周内应增加INR监测频率,并根据INR值不断调整剂量。

随着分子生物学的快速发展,相关研究已发现多个与华法林使用剂量有关的基因,其中研究较多的是CYP2C9基因和VKORC1基因^[8-10]。美国心脏病学会(ACC)和美国心脏病学院(AHA)指南中建议华法林初始剂量为5~10 mg,但是与西方人比较,亚洲人华法林肝脏代谢酶存在较大差异,华法林用量低于西方人^[11]。VKORC1基因型分为野生型(GG型)和突变型(GA型和AA型),国内外研究发现VKORC1 GG基因型的患者华法林日剂量比GA型和AA型高,分别为GA型的1.56倍和AA型的2.47倍^[7,12,13]。AA基因型频率在华人和高加索人之间的分布不同,华人中AA纯合子基因型占绝大多数(82.1%),因此华人的华法林用药剂量相对较低。本研究显示,住院患者华法林用药剂量范围为0.625~6.875 mg,平均日剂量(2.15±0.72)mg,与以上报道相符。提示临床应用华法林时宜从小剂量(2.5~3 mg)开始,以避免增加其出血的风险。

本研究发现,华法林的出血并发症发生率为5.6%,主要表现为皮下淤点和尿潜血,低于文献报道^[11]。这可能是因为临床医师对其ADR关注不够,或者是ADR较轻而病历未记录所致。因此,临床医护人员应关注使用华法林患者出现出血ADR的风险,并随时根据INR调整剂量,以减少ADR的发生。

总之,本研究发现我院华法林在临床应用中存在不足,如INR的达标率偏低、剂量调整不规范、患者用药依从性差等。作为药学部门,应将华法林临床应用现状及存在的问题上报

医务管理部门,并会同管理部门制定相应的整治和督导措施,以规范华法林的临床应用。同时,对于临床药师而言,应充分发挥其对药物作用机制、药动学、药物相互作用、ADR方面的专业优势,结合个体化基因检测技术,积极参与制订并优化华法林治疗方案,开展药学监护,与临床医师和护士一起铸造安全、经济、有效的华法林用药体系。

参考文献

- [1] 许俊堂,胡大一.华法林的临床应用[J].中国医刊,2004,39(10):43.
- [2] 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.
- [3] 顾永丽,葛卫红,于锋.心脏瓣膜置换术后患者华法林抗凝治疗的药学监护[J].中国医院药学杂志,2013,33(11):911.
- [4] 肖锡俊,刘关键,梁茂植,等.机械瓣置换术后患者目标INR 1.60~2.20及以每周为单位华法林剂量调整合理性的初步评价[J].中国循证医学杂志,2014,14(1):16.
- [5] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123(1):104.
- [6] 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,中国生物医学工程学会心律分会,等.心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J].中华内科杂志,2012,51(11):916.
- [7] 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.
- [8] McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: an explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(6):1 337.
- [9] Scott SA, Patel M, Martis S, et al. Copy number variation and warfarin dosing: evaluation of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, GGCX and CALU[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 12(3):297.
- [10] Gage BF, Leskol J. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinic issues[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 25(1):45.
- [11] 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.
- [12] Tham LS, Goh BC, Nafziger A, et al. A warfarin dosing model Asians that use single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(4):346.
- [13] Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen[J]. *Blood*, 2005, 106(7):2 329.

(收稿日期:2015-01-03 修回日期:2015-12-07)

(编辑:周 簪)