

药师干预对华法林抗凝治疗质量的影响

都丽萍¹, 李莹¹, 李玲玲¹, 保芸², 尤国皎³, 任爽⁴, 张波¹, 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. 甘肃省人民医院药剂科, 兰州 730000; 3. 空军军医大学西京医院药剂科, 西安 710032; 4. 北京积水潭医院药剂科, 北京 100035)

摘要:目的 评价临床药师开展的药学服务对华法林抗凝治疗质量的影响及产生的效果。**方法** 2016.9~2017.9期间临床药师纳入我院血管外科及心内科因血栓栓塞性疾病的预防或治疗而需要口服华法林抗凝治疗的患者,按设定的药学服务流程进行管理,同时调取我院信息系统中2013.7~2015.7期间服用华法林的患者作为基线对照组,记录两组患者的INR(国际标准化比值)变化情况、华法林稳态剂量、达稳态时间等,并计算患者的TTR(达标时间百分比),对两组的指标变化情况进行统计分析。**结果** 与对照组相比,临床药师干预的患者TTR明显升高[(63.65±32.00)% vs. (50.80±22.32)%, $P=0.003$],高质量抗凝治疗的患者比例明显提高(47.89% vs. 20.09%, $P<0.001$),达稳态时间明显缩短[(22.81±14.91) vs. (46.14±80.79), $P=0.003$],INR监测次数明显增多[(11.7±4.8) vs. (6.0±3.5), $P<0.001$];药师用药教育后患者的抗凝认知评分较用药教育前大幅升高[(16.78±0.92) vs. (6.93±3.77), $P<0.001$]。**结论** 临床药师参与抗凝药物治疗管理可显著改善患者华法林抗凝治疗的质量。

关键词: 临床药师;华法林;达标时间百分比;抗凝治疗管理

doi:10.11669/cpj.2019.09.014 中图分类号:R969.3 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)09-0749-04

The Impact of Clinical Pharmacy Services on the Quality of Warfarin Anticoagulation Therapy Management

DU Li-ping¹, LI Ying¹, LI Ling-ling¹, BAO Yun², YOU Guo-jiao³, REN Shuang⁴, ZHANG Bo¹, MEI Dan^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Department of Pharmacy, Air Force Medical University Xijing Hospital, Xi'an 710032, China; 4. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT;OBJECTIVE To evaluate the effects of clinical pharmacy services in patients with warfarin and highlight the important role of clinical pharmacists. **METHODS** Patients in need of warfarin were enrolled as intervention group during 2016.9-2017.9 to receive standard anticoagulation management and follow-up provided by clinical pharmacists, and clinical data of patients who meet the inclusion criteria during 2013.7-2015.7 as control group was analyzed retrospectively. International normalized ratio(INR) values, maintenance doses, time to achieve therapeutic range, and etc. were recorded and TTRs (time in therapeutic range) were calculated to compare the outcomes of each group. **RESULTS** TTRs in intervention group were significantly higher than those in control group [(63.65±32.00)% vs. (50.80±22.32)%, $P=0.003$], and so was the percentage of patients with the best quality of warfarin therapy(47.89% vs. 20.09%, $P<0.001$). Time to achieve therapeutic range was shorter[(22.81±14.91) vs. (46.14±80.79), $P=0.003$] and the frequency of INR test was higher [(11.7±4.8) vs. (6.0±3.5), $P<0.001$] in intervention group compared with those in control group. Patients' cognitive scores of warfarin therapy were substantially increased after pharmacist's education [(16.78±0.92) vs. (6.93±3.77), $P<0.001$]. **CONCLUSION** Anticoagulation therapy management provided by clinical pharmacists could significantly improve the quality of warfarin therapy.

KEY WORDS: clinical pharmacist; warfarin; time in therapeutic range; anticoagulation therapy management

华法林是临床使用时间最长、使用范围最广泛的经典口服抗凝药,虽然近年来达比加群、利伐沙班等新型口服抗凝药已上市,但华法林因疗效确切、价格低廉,仍然是血栓栓塞性疾病患者最常用的长期口服

抗凝药物^[1-2]。由于华法林治疗窗窄、个体差异大、需要定期监测凝血指标、药物食物相互作用多,无论对于医务工作者,还是患者本人,华法林的治疗管理都是一项艰巨的任务。要获得全面、良好的华法林抗凝

基金项目:北京药学会临床药学研究项目资助

作者简介:都丽萍,女,硕士 研究方向:临床药学 * 通讯作者:梅丹,女,主任药师,硕士生导师 研究方向:医院药学 Tel:(010) 69156533 E-mail:meidanpunch@163.com

治疗效果,应取决于合理的抗凝方案、有规律的随访体系、可靠的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)监测以及良好的医患沟通^[3-4]。临床药师作为药学专业服务的提供者,理应为医生和患者提供良好的抗凝药学服务。国外已有多项研究证实临床药师在提升华法林抗凝质量中的重要作用^[5-6],而国内目前尚缺乏相关研究。本研究通过我院临床药师对服用华法林患者开展标准化药学服务及规律随访,试图了解药师的干预对华法林抗凝效果的影响,为国内药师开展抗凝药学服务提供相应数据。

1 研究对象与方法

1.1 对象

本研究根据临床药师干预前后设置对照组和干预组。通过我院信息系统回顾性收集 2013 年 7 月~2015 年 7 月在我院住院期间服用华法林且出院后继续用药的患者作为基线对照组^[7],患者纳入标准:①非住院期间于我院监测 INR 次数 ≥ 5 次;②服用华法林 ≥ 90 d。排除标准:①年龄 < 18 岁;②非住院期间相邻两次 INR 监测时间 > 90 d;③病历信息不完整。干预组为 2016 年 9 月~2017 年 9 月期间我院血管外科及心内科因血栓栓塞性疾病的预防或治疗而需要口服华法林抗凝治疗的患者,纳入标准:①服用华法林 ≥ 90 d;②随访时间 ≥ 90 d。排除标准:①年龄 < 18 岁;②抗凝药物预计服用疗程 < 3 个月;③患者拒绝配合。

1.2 方法

1.2.1 试验设计 对纳入对照组患者的病历资料进行回顾性分析,记录患者性别、年龄、体重、身高、医保情况等基本信息及服用华法林时间、适应证、INR 目标范围、出院后于我院检测 INR 次数、历次 INR 等信息。同时,临床药师与医生合作,纳入需要服用华法林抗凝治疗的门诊或住院患者,对符合入组条件的患者,由医生确定好目标 INR 范围及初始剂量之后,药师采用预先设计好的抗凝药学服务流程,进行充分的患者抗凝认知评分、华法林药物/食物相互作用筛查、患者用药教育及药物咨询,并在入组后按固定的频率和内容进行随访。记录患者性别、年龄、体重、身高等基本信息、华法林剂量、INR 监测值、合并用药、干预组出血或血栓事件等。

整个研究不干预医生的诊疗工作,仅对干预组的患者有计划地开展药学服务及随访。该研究已通过中国医学科学院北京协和医院伦理委员会的审批,干预组所有患者均经过知情同意。

1.2.2 抗凝治疗评价指标 采用达标时间百分比(time in therapeutic range, TTR)作为评价华法林抗凝治疗质量的主要指标。计算 TTR 的方法采用达标天数百分比(percent of days in range)^[8],即结合患者数次 INR 值的变化来推算其在抗凝治疗期间可能的达标 INR 天数所占的百分比,使用 HKU AF CAL 软件(University of Hong Kong and Heartisans Limited, 2015)计算。对照组中 INR 目标范围采用病历资料中所记载的,若未提及,则根据《华法林抗凝治疗临床药师指导手册》^[9]设定 INR 目标范围;干预组中 INR 目标范围由医生决定。根据相关文献^[10-14]制定华法林抗凝治疗质量评价标准:TTR $> 70\%$,华法林抗凝治疗质量最佳;58% \leq TTR $\leq 70\%$,华法林抗凝治疗质量可以接受;TTR $< 58\%$,华法林抗凝治疗质量欠佳。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数及百分比表示,组间比较采用卡方检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

从我院信息系统中调取 2013 年 7 月~2015 年 7 月服用华法林的患者共 1 841 例,根据纳入标准筛选出 214 例患者作为对照组,平均服药时间(321.64 \pm 189.50)d。干预组于 2016.9~2017.9 共计纳入符合条件的华法林抗凝患者 89 例,其中失访/停药/换药 18 例,实际随访人数 71 例,平均随访时间(98.27 \pm 26.79)d。两组的患者基本信息见表 1。

2.2 患者 TTR 情况

根据患者历次 INR 及 INR 目标范围计算 TTR。对照组中患者 TTR 最小 0%,最大 96%,平均(50.80 \pm 22.32)%;干预组中患者 TTR 最小 0%,最大 100%,平均(63.65 \pm 32.00)% ,两者有统计学差异($P = 0.003$)。患者的 TTR 分布见表 2。

表 1 对照组与干预组的患者基本信息

患者信息	对照组($n = 214$)	干预组($n = 71$)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	61.07 \pm 17.21	53.09 \pm 14.70	0.007
性别(例,%)			0.57
男	114(53.3%)	42(59.2%)	
女	100(46.7%)	29(40.8%)	
静脉血栓栓塞症患者(例,%)	49(22.9%)	21(29.6%)	0.059
合并用药种类	5.77 \pm 3.76	4.03 \pm 2.90	< 0.001
INR ^[1] 年监测次数	6.0 \pm 3.5	11.7 \pm 4.8	< 0.001

注:^[1]INR - 国际标准化比值

2.3 患者华法林稳态剂量及达稳态时间

本研究设定的达稳态时间指的是患者服用华法林后连续 2 次测定 INR 在目标范围内所需的时间,此时的剂量为稳态剂量。对照组因为回顾性数据分析,214 例患者中分别有 135 例无法获得稳态剂量、85 例无法获得达稳态时间,另有 3 例一直未达稳态,故统计稳态剂量和达稳态时间时分别纳入 76 例和 126 例。干预组中 71 例患者中有 6 例在随访期间一直未达稳态,故纳入 65 例进行分析。对于入组时已达稳态的患者(对照组 8 例,干预组 14 例),统计达稳态时间时不计入。两组患者的华法林稳态剂量及达稳态时间见表 3。

2.4 干预组患者的华法林抗凝认知评分

根据试验设计,本研究对干预组患者在入组时由临床药师先进行抗凝知识评分,再进行详细的用药教育及其他药学服务,之后在第一次随访时再进行一次同样的评分,比较前后两次评分的差异,以评价临床药师对患者实施抗凝治疗教育的效果。评分表为临床药师结合国外相关文献[15-16]和临床经验自行设计,包含 17 道主观题,内容涉及对华法林药品、凝血监测、可能出现的不良反应及处理、药物食物的影响、感冒或接受操作时的处理等方面的患者认知。每答对 1 题计 1 分,答错或答“不知道”计 0 分。因干预组中有 14 例患者入组时已服用一段时间的华法林且 INR 已达标,理论上对药物已有一定的认识,可能与其他患者基线评分不一样,故作为亚组单独计算。评分结果见表 4。

表 2 对照组与干预组的患者 TTR 分布

TTR ¹⁾ 范围	对照组(n=214)	干预组(n=71)	P 值
TTR < 58%	128(59.82%)	23(32.39%)	<0.001
58% ≤ TTR ≤ 70%	43(20.09%)	14(19.72%)	
TTR > 70%	43(20.09%)	34(47.89%)	

注:1)TTR - 达标时间百分比

表 3 对照组与干预组的患者华法林稳态剂量及达稳态时间

	对照组	干预组	P 值
稳态剂量/mg · d ⁻¹	3.25 ± 1.25(n=76)	3.63 ± 1.28(n=65)	0.079
达稳态时间/d	46.14 ± 80.79(n=118)	22.81 ± 14.91(n=51)	0.003

表 4 干预组患者接受用药教育前后抗凝认知评分

抗凝认知评分	用药教育前	用药教育后	P 值
所有患者(n=71)	6.93 ± 3.77	16.78 ± 0.92	<0.001
入组时已达稳态的患者(n=14)	6.76 ± 3.43	16.54 ± 0.76	<0.001

3 讨论及小结

华法林在血栓栓塞性疾病的抗凝治疗领域积累了大量的临床证据,目前全球有数百万患者在使用华法林。西方发达国家的房颤患者华法林使用率高达 50% ~ 60% 以上^[17],相比之下,国内房颤患者住院人群华法林使用率不超过 10%^[18],非住院人群不超过 3%^[19],这与发达国家完善的华法林治疗管理密切相关。国外研究表明,药师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)^[5-6],起到了非常显著的改善抗凝质量的作用。现阶段国内医疗体制及药师的职能及专业水平与国外仍存在不小的差异,药师参与的华法林抗凝治疗管理还处于摸索发展阶段。随着医改的不断深入、医院药师的加速转型,我国的临床药学服务体系已初见成效^[20-21],为患者提供专业的药学服务已具备了较成熟的条件。本研究通过临床药师对华法林抗凝患者的动态治疗管理,比较药学服务前后患者抗凝治疗质量的差异,以此来体现临床药师的专业服务所起到的重要作用。

本研究采用线性内插法计算 TTR,以此作为评价华法林抗凝治疗质量的主要指标,这也是欧美的权威指南^[1,10]所推荐的。欧洲指南^[10]认为当 TTR > 70% 时华法林抗凝治疗质量最佳;Connolly 等^[14]建立的群体平均值模型认为 TTR < 58% 时华法林较抗血小板药难以获益,故本研究以 TTR > 70% 判断为华法林抗凝治疗质量最佳,58% ≤ TTR ≤ 70% 为华法林抗凝治疗质量可接受,TTR < 58% 为华法林抗凝治疗质量欠佳。研究结果显示,临床药师干预后,患者的平均 TTR 水平较对照组大幅提高了 12.85%,差异有统计学意义(P = 0.03)。此外,从患者的 TTR 分布可见,对照组中约六成的患者(59.82%)TTR < 58%,抗凝治疗较差,仅 20% 左右的患者 TTR > 70%,属抗凝质量最佳;而干预组有近一半的患者(47.89%)TTR 超过了 70%,即经过药师的管理,近半数患者的抗凝质量达到最佳,只有 32.39% 的患者 TTR < 58%。卡方分析显示,两组患者的 TTR 分布具有统计学差异(P < 0.001),证明药师对患者开展的药学服务可明显改善华法林抗凝治疗的质量,具有非常重要的临床价值。

临床药师对干预组进行随访时,会提醒督促患者定期监测 INR 并及时将监测结果和用药后的症状体征反馈给临床药师,药师再根据患者个体情况指导合理的给药方案,保证华法林治疗的安全性和有效性,因此干预组的达稳态时间较对照组明显缩

短 $[(22.81 \pm 14.91) \text{ vs. } (46.14 \pm 80.79)]$, $P=0.003$, 年均 INR 监测次数也明显多于对照组 $[(11.7 \pm 4.8) \text{ vs. } (6.0 \pm 3.5)]$, $P < 0.001$ 。越快达到稳态表明华法林的最佳抗凝作用越快得到发挥, 而 INR 监测次数越多也能反映出患者的用药依从性越好, 华法林剂量调整的越及时。这些都从侧面反映出药师的干预可有效提高患者华法林治疗的安全性及有效性。

临床药师对干预组的患者在刚入组进行用药教育前, 和第一次随访时各进行一次华法林抗凝认知评分, 前后 2 次的评分结果差异巨大 $[(6.93 \pm 3.77) \text{ vs. } (16.78 \pm 0.92)]$, $P < 0.001$, 说明用药教育后, 患者对华法林抗凝相关知识的了解有显著增长。出乎意料的是, 14 例入组时已在服用华法林且 INR 已达标的患者, 在药师进行用药教育以前, 对华法林抗凝的认识并不比新服药患者深刻, 可以说之前的服药经验并没有帮助患者更好地了解抗凝治疗。在接受药师专业详细的用药教育后, 所有患者的评分都有了明显提高, 这从一定程度上反映出临床药师的专业服务对患者的用药依从性产生积极的影响。

由于本研究时间不长, 纳入的干预组样本量较小, 故统计分析的结果出现偏倚的风险较大。对照组与干预组的患者基线信息有统计学差异, 如对照组患者年龄偏大、合并用药种类偏多, 这些都可能导致结果的偏倚; 且对照组为回顾性数据收集, 因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, 无法与干预组进行对比; 由于样本量所限, 亚组分析例数过少难以开展。之后我们会加大样本量, 进一步完善本研究, 使研究结果更有说服力, 使经典老药充分发挥其效用, 使更多的患者获益。

REFERENCES

[1] AGENO W, GALLUS A S, WITTKOWSKY A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 suppl):44-88.

[2] Chinese Society of Cardiology, Committee of Cardiocerebrovascular Diseases of Gerontological Society of China. China consensus of warfarin anticoagulation therapy[J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2013, 52(1):76-82.

[3] ANSELL J, HIRSH J, DALEN J, et al. Managing oral anticoagulant therapy[J]. *Chest*, 2001, 119(suppl):22S-38S.

[4] SPYROPOULOS A C. Managing oral anticoagulation requires expert experience and clinical evidence[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(1):91-94.

[5] GUPTA V, KOGUT S J, 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):249-255.

[6] GARWOOD C L, DUMO P, BARINGHAUS S N, 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):20-26.

[7] LI L L, LI Y, DU L P, et al. Quality evaluation of anticoagulant therapy in patients who taking warfarin in our hospital[J]. *J China Pharm(中国药房)*, 2016, 27(15):2032-2034.

[8] ROSENDAAL F R, CANNegiETER S C, VAN DER MEER F J, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy[J]. *Thromb Haemost*, 1993, 69(3):236-239.

[9] GE W H. *Handbook of Warfarin Anticoagulation Therapy for Clinical Pharmacist(华法林抗凝治疗临床药师指导手册)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 9-64.

[10] CAMM A J, LIP G Y, 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 Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21):2719-2747.

[11] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12):1139-1151.

[12] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883-891.

[13] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981-992.

[14] CONNOLLY S J, 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):2029-2037.

[15] BAKER J W, PIERCE K L, RYALS C A. INR goal attainment and oral anticoagulation knowledge of patients enrolled in an anticoagulation clinic in a veterans affairs medical center[J]. *J Manag Care Pharm*, 2011, 17(2):133-142.

[16] JOSHUA J K, KAKKAR N. Lacunae in patient knowledge about oral anticoagulant treatment: results of a questionnaire survey [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2015, 31(2):275-280.

[17] CHEN L, YE S W, JIANG Y H, et al. The management mode of warfarin anticoagulation clinic [J]. *Her Med(医药导报)*, 2015, 34(2):281-283.

[18] HU D, SUN Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52:865-868.

[19] ZHOU Z Q, HU D Y, CHEN J, et al. An epidemiological survey of atrial fibrillation in China[J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2004, 43(7):491-494.

[20] XI X Y, YAO D N, HUANG Y K, et al. National survey on clinical pharmacy services of tertiary hospitals in China; Part 1. Introduction of survey and basic conditions of clinical pharmacy service provision[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2017, 52(19):1746-1752.

[21] CUI L, XI X Y, YAO D N, et al. National survey on clinical pharmacy services of tertiary hospitals in China; Part 3. Status quo of clinical pharmacy service provision[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2018, 53(10):837-842. (收稿日期:2018-11-27)