

某三甲医院门诊华法林的使用现状

杨昭毅, 刘斌

(安徽医科大学附属省立医院药剂科, 合肥 230001)

摘要 目的 了解医院门诊华法林的使用情况, 探讨其用药合理性。方法 对安徽省立医院 2015 年 4—6 月门诊使用华法林的处方进行调查, 统计分析患者性别、年龄、用药科室、临床诊断、用法用量以及联合用药情况。结果 共抽取处方 866 张, 男 461 例、女 405 例, 平均年龄 (57.52 ± 13.68) 岁。处方共涉及 14 个科室和 29 种临床诊断。联合用药涉及 187 种药品, 共有 25 种用法用量。在联合使用的药物中, 共有西药 52 个, 中成药(含中草药) 20 个可影响华法林的抗凝作用, 占联合用药总品数的 38.5%。结论 应规范使用华法林处方的适应证、用药频次, 加强国际标准化比值的监测, 关注其他药物与华法林之间的相互作用, 以提高门诊患者华法林抗凝治疗的安全性和有效性。

关键词 华法林; 处方分析; 相互作用; 药物; 临床药师

中图分类号 R973.2; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)12-1411-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.12.020

华法林是目前临床上用于防治血栓栓塞性疾病, 如深静脉血栓及肺栓塞、心脏瓣膜置换术后引起的血栓栓塞、房颤等疾病的常用药物之一。但由于其治疗窗较窄, 个体间差异大, 易发生药物/食物相互作用, 常见华法林引起出血等不良反应, 因此规范华法林的使用十分必要。我院每年有近 4 000 例门诊患者接受华法林抗凝治疗, 笔者通过对我院 2015 年 4—6 月份门诊患者使用华法林的处方进行统计分析, 发现临床使用华法林存在的问题, 为规范门诊华法林的合理使用提供参考。

1 资料与方法

通过 PASS 临床用药管理系统, 将我院 2015 年 4 月—6 月份使用华法林的门诊处方全部纳入。根据处方信息, 分别对患者的基本资料、临床诊断、用法用量、联合用药等项目进行统计分析。

2 结果

2.1 一般资料 2015 年 4—6 月, 我院门诊患者应用华法林的处方共计 866 张, 均为上海信谊生产的华法林钠片, 规格: 每片 2.5 mg。866 张处方中, 男 461 例, 女 405 例。年龄 9~95 岁, >75 岁 95 例, 平均 (57.52 ± 13.68) 岁。处方共涉及 14 个科室和 29 种临床诊断。患者用药科室及临床诊断分布见表 1。我院门诊使用华法林的患者主要集中在心脏外科、心血管内科和简易门诊等, 相应的疾病主要集中在心脏疾病和血栓栓塞性疾病。866 张处方中, 进行国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 监测 458 例, 占

52.89%。其中 INR 最高为 4.95, 最低为 0.87; INR <2 共 257 例, 占 56.11%; INR 在 2~3 之间共 169 例, 占监测 INR 处方的 36.9%; INR >3 共 32 例, 占 6.99%。共有 14 例进行肾功能测定, 15 例进行肝功能测定, 结果均在正常范围内。

2.2 用法用量 866 张处方中, 有 5 张剂量超常规处方(单日剂量 >25 mg), 其余 861 张处方中, 单次剂量最小为 0.625 mg, 最大为 15 mg, 其中以 2.5 mg 为最多, 占 82.79%。同时, 在 866 张处方中, 有 11 张为每天 2 次给药, 11 张为每天 3 次给药, 1 张为每 4 h 一次给药, 其余均为每天 1 次给药。用法用量分布见表 2。

2.3 联合用药 866 张处方中, 未联合用药处方 326 张, 占 37.64%, 其余均联合使用一种及以上药物, 联合用药品种数见表 3。合并药品共涉及 11 大类、187 种, 参考《新编药理学》(第 17 版)^[1] 将联合用药进行药物分类, 分类见表 4。联合用药主要集中在心血管系统药物、激素及其有关药物、中枢神经系统药物以及中成药(含草药)。

2.4 药物相互作用 与华法林产生相互作用的药物可分为抗凝作用增强、抗凝作用减弱和抗凝作用增强或者减弱 3 种情况。查阅相关文献, 确定在联合使用的 187 个药物中, 共有化学药品 52 个和中成药(含中草药) 20 个可影响华法林的抗凝作用, 占联合用药总品数 38.5%^[1-4]。其中增强华法林抗凝作用的药物共 47 种, 占与华法林产生相互作用的药物的 65.3%; 使华法林抗凝作用减弱的药物有 26 种, 占 36.1%; 抗凝作用增强或者减弱的药物有 1 种, 占 1.4%, 具体结果见表 5, 6。

3 讨论

3.1 适应证 本调查发现华法林应用于我院门诊多个科室, 主要集中在心脏外科、心血管内科和简易门

收稿日期 2016-06-23 修回日期 2016-10-13

作者简介 杨昭毅(1982-), 男, 安徽合肥人, 主管药师, 博士, 主要研究方向: 临床药学。E-mail: young2382@163.com。

通信作者 刘斌(1975-), 男, 安徽合肥人, 副主任药师, 硕士, 主要研究方向: 临床药学。E-mail: liubinhf@sina.com。

表 1 使用华法林的科室和临床诊断分布及比例

科室	临床诊断(数)	合计(例数)	占比/%
门诊神经内科	脑梗死(7)	7	0.81
门诊痔瘘科	内痔(1)	1	0.12
门诊心脏外科	二尖瓣置换术后(116)、结核性心包炎(1)、三尖瓣置换术后(2)、慢性心力衰竭(1)、下肢深静脉血栓形成(6)、心脏瓣膜置换术后(155)、心脏术后(10)、主动脉瓣置换术后(46)	337	38.91
门诊血液病科	多发性骨髓瘤(1)	1	0.12
门诊心血管内科	病态窦房结综合征(2)、二尖瓣狭窄(1)、肺动脉高压(1)、肺栓塞(1)、风湿性联合瓣膜病(15)、风湿性心脏病(24)、高血压(118)、冠心病(34)、甲亢(1)、扩张型心肌病(15)、慢性左心功能不全(2)、室性早搏(2)、心房颤动(9)、心肌病(1)、心悸待查(10)、心绞痛(1)、心力衰竭(17)、心律失常(42)、胸闷待查(1)、阵发性心房颤动(5)、主动脉瓣关闭不全(1)、椎-基底动脉供血不足(2)	305	35.22
门诊神经外科	脑膜瘤(1)	1	0.12
门诊普外科	下肢深静脉血栓形成(29)、未写诊断(2)	31	3.58
门诊内分泌科	甲亢(1)、绝经期综合征(1)、糖尿病(11)	13	1.50
门诊泌尿外科	肾移植术后(2)	2	0.23
门诊呼吸内科	肺栓塞(4)、慢性阻塞性肺疾病并发感染(3)	7	0.81
门诊风湿病科	干燥综合征(3)、关节痛(1)、抗心磷脂综合征(1)、类风湿关节炎(2)、皮炎(3)、系统性红斑狼疮(23)	33	3.81
简易门诊	肝损伤(1)、高血压(5)、冠心病(44)、结膜炎(1)、慢性胃炎(3)、上呼吸道感染(2)、肾移植术后(1)、糖尿病(9)、系统性红斑狼疮(1)、哮喘(2)、胸闷(29)、银屑病(1)、未写诊断(10)、水肿待查(1)	110	12.70
干部门诊	风湿性心脏病(1)、冠心病(1)、高血压(3)、糖尿病(3)、	8	0.92
防保科	上呼吸道感染(1)、高血压(5)、冠心病(2)、健康体检(2)	10	1.15
合计		866	100.00

诊,用于下肢深静脉血栓、肺栓塞等血栓栓塞患者的治疗和预防房颤、瓣膜置换术后等疾病继发的血栓风险。但仍存在较多没有应用华法林的适应证或诊断不全的处方,主要表现在诊断为高血压、慢性左心功能不全、糖尿病、甲亢、慢性胃炎、上呼吸道感染等。同时本调查发现,华法林用药人群年龄分布广。不同年龄段、不同病理生理情况的患者在使用华法林时会造成抗凝效果的差异。华法林的抗凝效果主要通过监测 INR 来确定,并根据 INR 结果来调整剂量。而在本次调查中,仅有 52.89%进行了 INR 的测定。目前,中外指南均推荐 INR 在 2~3 范围内为最佳^[4-5],在本次调研进行 INR 监测的患者中仅 36.9%达标,仍有 56.11%患者 INR<2,6.99%患者 INR>3。这部分患者仍存在发生血栓栓塞事件或出血的风险。华法林无论是在美国用药安全研究所(Institute for Safe Medication Practices, ISMP)的高警示药品目录还是我国《高警示药品推荐目录 2015 版》中,均被列为高警示药品。临床医生在开具处方、药师在进行处方审核时,应严格把握其适应证。同时应加强对患者凝血指标的监测,及时调整药物剂量,以达到最佳的抗凝效果。

3.2 用法用量 华法林的清除半衰期为(37±15) h,

因此,1 天服药 1 次即可。在本次调查中,有 2.88%处方用药频次为每天 2 次、每天 3 次或每 4 h 一次,属于用法不适宜。因疾病、年龄、遗传、药物/食物等不同因素的影响,华法林在不同患者中的给药剂量存在差异,目前关于华法林给药初始剂量和维持剂量的预测模型研究较多,但仍缺乏适应性更广的统一的给药剂量预测公式。在影响剂量的遗传因素的方面,CYP2C9 和 VKORC1 的基因多态性是华法林剂量差异大的主要因素,同时对于 18 岁以下患者的用药剂量除了遗传因素外,还应该着重考虑年龄和体质量的影响^[6]。由于亚洲人在华法林肝脏代谢酶与高加索人存在较大差异,中国人的平均剂量低于西方人,在我国《2012 年华法林中国专家共识》中初始剂量推荐 1~3 mg,维持剂量大约在 3 mg^[4]。而在本次调查中,华法林的单次剂量范围跨度较大,从 0.625 到 15 mg。药师应加强对抗凝效果的监测,避免发生消化道出血等严重的不良反应;并可针对门诊患者开展 CYP2C9 和 VKORC1 的检测,有助于医师和抗凝药师更加精确的进行剂量调整。同时对于一些超常规的处方,应加强监控,避免出现。

3.3 药物相互作用 服用华法林抗凝治疗的患者常患有不同的基础疾病,往往需要同时服用其他药物治

表 2 华法林用法用量分布及比例

单次剂量/ mg	给药频次	例数	占比/ %
0.625	每天 1 次	2	0.23
1.25	每天 1 次	9	1.04
1.5	每天 1 次	1	0.12
1.875	每天 1 次	6	0.69
2	每天 1 次	4	0.46
2.5	每天 1 次	717	82.79
	每天 2 次	2	0.23
	每天 3 次	2	0.23
	每 4 h 一次	1	0.12
3.125	每天 1 次	10	1.15
3	每天 1 次	1	0.12
3.75	每天 1 次	17	1.96
5	每天 1 次	14	1.62
	每天 2 次	9	1.04
	每天 3 次	6	0.69
5.5	每天 1 次	1	0.12
6	每天 1 次	2	0.23
6.125	每天 1 次	1	0.12
6.25	每天 1 次	1	0.12
7.5	每天 1 次	39	4.50
8.75	每天 1 次	1	0.12
10	每天 1 次	11	1.27
	每天 3 次	2	0.23
15	每天 1 次	2	0.23
	其他	5	0.58
合计		866	100

表 3 华法林联合用药品种数及比例

联合用药/种	例数	比例/%
0	326	37.64
1	111	12.82
2	107	12.36
3	118	13.62
4	93	10.74
5	58	6.70
>5	53	6.12
合计	866	100.00

表 4 华法林联合用药分类及比例

分类	品种	比例/%
抗感染药物	10	5.35
中枢神经系统药物	17	9.09
心血管系统药物	45	24.06
呼吸系统药物	7	3.74
消化系统药物	12	6.42
影响血液及造血系统的药物	3	1.60
激素及其有关药物	19	10.16
影响变态反应和免疫功能的药物	6	3.21
抗肿瘤药物	3	1.60
维生素类、营养类药物以及调节电解质、电解质、酸碱平衡的药物	13	6.95
中成药(含中草药)	52	27.81
合计	187	100.00

表 5 华法林与化学药品药物相互作用品种及比例

作用结果	药品(例次)	药品品种数	占联合用药率/%
抗凝作用增强	阿卡波糖片(14)、阿奇霉素片(1)、阿托伐他汀钙片(3)、奥美拉唑肠溶片(8)、阿司匹林肠溶片(29)、苯溴马隆片(4)、别嘌醇片(1)、丙酸氟替卡松鼻喷雾剂(1)、丙戊酸钠片(2)、地高辛片(145)、非诺贝特胶囊(1)、氟伐他汀钠缓释片(3)、格列喹酮片(1)、格列美脲胶囊(3)、格列齐特片(3)、枸橼酸铋雷尼替丁胶囊(2)、雷贝拉唑钠肠溶片(1)、利伐沙班片(1)、硫酸氢氯吡格雷片(1)、氯诺昔康片(1)、米氮平片(1)、瑞格列奈片(8)、瑞舒伐他汀钙片(2)、他克莫司胶囊(3)、头孢地尼胶囊(2)、维生素 E 软胶囊(1)、辛伐他汀片(25)、盐酸胺碘酮片(27)、盐酸二甲双胍片(17)、盐酸帕罗西汀片(2)、盐酸普罗帕酮片(3)、盐酸普萘洛尔片(2)、伊曲康唑胶囊(1)	34	18.18
抗凝作用减弱	阿维 A 胶囊(1)、醋酸地塞米松片(1)、醋酸泼尼松片(27)、厄贝沙坦氢氯噻嗪片(19)、呋塞米片(67)、环孢素软胶囊(1)、甲泼尼龙片(4)、硫酸喹唌呤片(4)、柳氮磺吡啶肠溶片(1)、螺内酯片(143)、氢氯噻嗪片(93)、沙美特罗替卡松粉吸入剂(1)、碳酸氢钠片(6)、维生素 C 片(3)、注射用环磷酰胺(1)、复方利血平氨苯蝶啶片(含氢氯噻嗪)(4)、复方硫酸双肼屈嗪片(含氢氯噻嗪)(16)	17	9.09
抗凝作用增强或减弱	多维元素片(维生素 C、维生素 E)(3)	1	0.53
合计		52	27.81

表 6 华法林与中成药药物相互作用品种及比例

作用结果	药品(例次)	药品品种数	占联合用药率/%
抗凝作用增强	郁金银屑片(含当归)(1)、柏子养心片(含甘草)(1)、参松养心胶囊(丹参)(14)、川黄口服液(含丹参、当归)(2)、复方川芎胶囊(含当归)(1)、复方丹参滴丸(含丹参)(21)、枸杞子(1)、清开灵颗粒(含猪去氧胆酸)(5)、肾衰宁片(含红花,丹参)(2)、通塞脉片(含甘草)(5)、心脑血管胶囊(含甘草)(1)、血脂康胶囊(含红曲)(5)	12	6.42
抗凝作用减弱	感冒灵颗粒(含对乙酰氨基酚)(2)、麝香保心丸(含人参)(5)、生脉胶囊(含人参)(4)、通心络胶囊(含人参)(8)、血栓心脉宁片(含人参)(3)、养心氏片(含人参)(12)、养心氏片(含人参)(12)、益气复脉胶囊(含人参)(4)	8	4.28
合计		20	10.70

疗。因此应当密切关注其他药物与华法林之间的相互作用。联合使用能使华法林抗凝作用增强的药物可导致出血的发生率升高,而联合使用能使华法林抗凝作用减弱的药物是导致血栓栓塞发生的重要因素^[7]。本次调查中,就有 62.37%患者联合使用了一种以上的其他药物。可对华法林产生药物相互作用的药物主要集中在心血管系统药物和中成药(含草药)。多数药物与华法林产生相互作用是由于改变了 CYP 酶的代谢水平或者影响血浆蛋白结合率。已经明确的对华法林药效产生影响的药物包括 CYP 酶的抑制药和诱导药、血浆蛋白结合率高的药物等^[8]。同时改变机体凝血功能、血小板功能的药物也会影响华法林的疗效或者增加出血风险。心血管系统药物中可能引起华法林作用效果增强的药物主要是抗心律失常药物、抗血小板药物和降脂药^[9]。房颤患者在服用华法林时常联合服用胺碘酮,胺碘酮及其代谢产物去乙基胺碘酮通过抑制 S-华法林在肝脏的代谢而增强华法林的作用^[10]。随着人口老龄化、慢性疾病增多,患有冠心病或存在冠心病风险的人数不断增加,需要在使用华法林的同时联合应用抗血小板药物进行冠心病的一级或二级预防,必要时还需要双联抗血小板治疗,这都增加了出血的风险。冠心病二级预防需要使用降脂药物以稳定斑块,降脂药物可通过抑制华法林代谢、竞争性结合白蛋白等作用增加华法林的浓度,从而引起 INR 升高,增加出血风险。利尿药及含有利尿药成分的复方药物是目前较为广泛的应用于心力衰竭、控制血压的治疗药物。该类药物可降低患者血容量,升高血中凝血因子浓度而造成华法林的抗凝效果减弱^[9]。

本次调查中,联合使用的中成药达 52 种,占联合用药的 27.81%,其中多为治疗心脑血管类的药物。很多中成药都会影响华法林的抗凝作用,但机制尚不明确。目前研究显示,含有丹参、当归、红花、甘草等成分

的药物会对华法林的抗凝血作用产生增强效果;含有人参、贯叶连翘等成分的药物会使华法林的抗凝作用减弱^[11]。

参考文献

[1] 陈新谦.新编药理学[M].17 版.北京:人民卫生出版社,2011:536.

[2] 李大魁.马丁代尔药物大典[M].37 版.北京:化学工业出版社,2014:1368-1376.

[3] 葛卫红.抗凝治疗临床药师指导手册华法林手册[M].北京:人民卫生出版社,2009:93-97.

[4] 中华医学会心血管病学分会.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.

[5] American College of Chest Physicians.2012 ACCP antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J].Chest,2012,141(2 suppl):419-494.

[6] BISS T T,KAMALI F.Warfarin anticoagulation in children: is there a role for a personalized approach to dosing? [J].Pharmacogenomics,2012,13(11):1211-1214.

[7] 王志宏,齐伟,谭玲,等.2013 年北京医院门诊老年患者华法林处方不合理用药分析[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(1):92-94.

[8] 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.

[9] 母光妍,向倩,周颖,等.我院 2013 年 1-6 月住院患者华法林应用情况分析[J].中国药房,2014,25(12):1108-1112.

[10] MCDONALD M G,AU N T,WITKOWSKY A K,et al. Warfarin amiodarone drug-drug interactions: determination of [1]_u/K_{1,u} for amiodarone and its plasma metabolites[J]. Clin Pharmacol Ther,2012,91(4):709-717.

[11] 张彦丽,王景红,顾媛媛,等.华法林与中草药的相互作用[J].中国药物警戒,2011,8(1):41-45.