

用药教育对肾病综合征患者使用华法林抗凝治疗效果的影响

谭丽蓉^{1*}, 万波^{2#}, 劳海燕², 张晓荧³, 冯国灿⁴(1.江门市中心医院药学部, 广东江门 529030; 2.广东省人民医院药学部, 广州 510000; 3.吉林大学白求恩第一医院药剂科, 长春 130021; 4.开平市中心医院药剂科, 广东开平 529300)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2626-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.12

摘要 目的: 探讨用药教育对肾病综合征(NS)患者使用华法林抗凝治疗效果的影响。方法: 将153例NS患者分为治疗组(108例)和对照组(45例), 两组患者均预防性使用华法林抗凝治疗, 其中临床药师对治疗组患者进行用药教育。比较两组患者的抗凝疗效、国际标准化比值(INR)的监测频率、用药依从性和出血事件发生率。结果: 治疗组和对照组患者抗凝达标率分别为19.4%和6.7%, 出院后平均INR监测频率分别为(20.7±8.4)d和(32.5±3.5)d, 对照组患者用药不依从情况较治疗组显著增多, 两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者轻微出血事件的发生率相当, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 对使用华法林抗凝治疗的NS患者进行用药教育可提高抗凝效果和患者的用药依从性。

关键词 华法林; 用药教育; 肾病综合征; 抗凝治疗

Effects of Medication Education on Warfarin Anticoagulation Therapy for Patients with Nephrotic Syndrome

TAN Li-rong¹, WAN Bo², LAO Hai-yan², ZHANG Xiao-ying³, FENG Guo-can⁴(1.Dept. of Pharmacy, Jiangmen Central Hospital, Guangdong Jiangmen 529030, China; 2.Dept. of Pharmacy, Guangdong Province People's Hospital, Guangzhou 510000, China; 3.Dept. of Pharmacy, Bethune First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 4.Dept. of Pharmacy, Kaiping Central Hospital, Guangdong Kaiping 529300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of medication education on warfarin anticoagulation therapy for patients with nephrotic syndrome (NS). METHODS: 153 NS patients were divided into treatment group (108 cases) and control group (45 cases). Both groups were given warfarin anticoagulation therapy, and in treatment group clinical pharmacists provided medication education for patients. The anticoagulant effect, the average monitoring frequency of INR, drug compliance and the incidence of bleeding were compared between 2 groups. RESULTS: The success rates of anticoagulation were 19.4% and 6.7% in treatment group and control group; the average monitoring frequency of INR were (20.7±8.4)d and (32.5±3.5) d. Compared with treatment group, the medication incompliance of control group were increased significantly, and there was significant difference between 2 groups ($P<0.05$). The incidence of mild bleeding in 2 groups were similar to each group, there was no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The medical education of warfarin can improve the anticoagulant effect and the patients compliance.

KEY WORDS Warfarin; Medication education; Nephrotic syndrome; Anticoagulation therapy

响,酸性较强(pKa=4.17),采用维生素C经阴道给药,可从根本上纠正阴道不正常的酸碱度、恢复阴道内正常生态环境和菌群系统,对抑制杂菌生长及防止治疗后复发有积极意义。

维生素C阴道缓释片已在国内外临床上得到广泛应用,而我国尚未有相关研究报道。Petersen EE等^[9]为评价维生素C阴道缓释片治疗BV的有效性及其安全性进行了随机双盲安慰剂对照研究,结果治疗后对照组35.7%的患者仍有感染的症状,治疗组仅14.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。阴道分泌物镜检结果也表明维生素C阴道缓释片治疗有效,治疗组线索细胞消失率为79%,安慰剂只有53%;细菌消失率分别为77%和54%;乳酸杆菌再现率分别为79.1%和53.3%;停止治疗7d后,治疗组阴道pH值 ≥ 4.7 的患者比例显著低于对照

组(16.3%vs.38.6%)。

本研究结果显示,在停药7、30d时3组患者的有效率相近,但C组停药60、90、120d复发率显著低于A、B组。可见,维生素C阴道缓释片联合甲硝唑阴道泡腾片治疗复发性BV短期效果与单独用药相当,但其长期疗效稳定持久、复发率低,能从根本上纠正阴道酸碱度,抑制杂菌生长,且用药安全。

参考文献

- [1] 樊尚荣,张慧萍,编译.2010年美国疾病预防控制中心阴道炎治疗指南[J].中国全科医学,2011,14(38):821.
- [2] 乐杰.妇产科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2004:261-262.
- [3] Petersen EE, Paola M. Efficacy and safety of Vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis A randomised, double blind, placebo-controlled study[J]. *Eur J of Obstet Gyneco and Reprod Biol*, 2004, 117(1):70.

(收稿日期:2012-07-04 修回日期:2012-12-25)

* 副主任药师,本科。研究方向:临床药学。电话:0750-3165994。E-mail: Lion.1122@yahoo.com.cn

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:肾内科临床药学。电话:020-83827812-36066。E-mail: Jiaoxue3716@sina.com

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)患者因存在高凝状态,常需要进行预防性抗凝治疗,长期用药首选华法林。但华法林用药剂量个体差异大,干扰因素多,容易引起出血。为此,笔者参考房颤患者使用华法林的用药教育工作模式,自2012年开始在广东省人民医院肾内科开展NS患者使用华法林的用药教育,为促进NS患者抗凝治疗的规范性和安全性提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年1—11月在广东省人民医院肾内科就诊的年龄>14岁、诊断为原发性或继发性NS、存在高凝状态需要使用华法林预防抗凝的患者。排除失访、不愿意接受用药指导、既往已使用过华法林和用药前B超、CT或核磁共振断层扫描(MR)确诊存在栓塞的患者。共纳入患者165例,将符合要求的患者分为治疗组(108例)和对照组(45例),排除12例脱落病例。两组患者在年龄、性别、疾病类型等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较(例)

项目	内容	治疗组	对照组
性别	男性	67	28
	女性	41	17
年龄,岁	15~45	75	35
	46~65	30	18
	66~85	3	2
	合计	108	45
疾病类型	原发性NS		
	膜性肾病	44	15
	微小病变性肾病	21	12
	局灶节段性肾小球硬化	16	7
	膜增生性肾小球肾炎	12	5
	系膜增生性肾小球肾炎	3	2
	继发性NS		
	狼疮性肾炎	9	5
	其他	3	1
	合计	108	45

1.2 研究终点

国际标准化比值(INR)监测频率和抗凝达标率统计至用药后1个月;出血事件的发生率和用药依从性观察至停用华法林(至2012年12月31日未停药者以此时间为研究终点);栓塞的发生情况观察至2012年12月31日。

1.3 用药教育内容

对照组患者仅接受医师诊疗和管理,临床药师只记录相应信息,不进行任何干预;治疗组患者除接受医师诊疗和管理外,还由临床药师依据华法林用药教育工作模式进行管理,内容包括药学评估、对患者进行用药教育、随访记录等。

药学评估内容包括:了解患者的既往用药史和用药习惯,评价患者的用药知识,评估患者的用药依从性,并建立患者信息库用以管理及随访。用药教育内容包括:华法林的药理作用、规格、剂量、华法林的用途,如何服用华法林,INR监测的重要作用和监测频率,临床常见出血症状和栓塞症状,服用华法林的注意事项,食物和药物相互作用,漏服对策,药物贮存等;向患者重点强调要加强INR的监测、自我观察出血症状、保持饮食习惯的稳定等。随访记录包括:患者INR监测时间和数值、华法林剂量调整、联合用药的改变、是否发生栓塞或出血、有

无其他不良反应、生活方式是否改变等情况。

利用广东省人民医院信息数据库查阅患者门诊或住院随访的情况,不齐全的信息通过电话随访补充,首月每周1次,之后每4周1次。

1.4 观察指标

NS患者预防性抗凝治疗的INR目标值定为1.8~2.5^[1],抗凝达标拟定为1个月内至少1次INR在目标范围。INR监测频率以时间(d)为单位,计算患者出院后平均INR的监测频率。栓塞事件包括体循环或肺循环栓塞,通过B超、CT或MR确诊。出血事件包括轻微出血和严重出血,轻微出血指无需医疗处理,如牙龈出血、鼻出血、皮肤瘀斑、镜下血尿、痔疮出血和月经量多等;严重出血指颅内、致死性、需要输血 ≥ 2 个单位或涉及关键解剖部位的出血^[2]。用药依从性以患者自行停药或1个月内漏服药物次数超过3次的病例数的比例评价。

1.5 统计学方法

采用SPSS 14.0统计学软件,组间计数资料采用 χ^2 检验;组间计量资料比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组和对照组患者抗凝达标率分别为19.4%(21/108)和6.7%(3/45),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。出院后平均INR监测频率治疗组和对照组患者分别为(20.7 \pm 8.4)d和(32.5 \pm 3.5)d,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。用药依从性方面,对照组患者自行停药或1月内漏服药物次数超过3次等不按医嘱服药的比例较治疗组明显增多,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者轻微出血事件的发生率相当,两组间差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。对照组有1例患者自行停药后发生肺栓塞,1例女性患者因月经过多致晕厥入院;治疗组未见栓塞和严重出血病例。

表2 两组患者用药依从性和轻微出血事件发生率的比较[例(%)]

项目	内容	治疗组	对照组
服药依从性	自行停药	3(2.8)	5(11.1)
	1月内漏服次数超过3次	3(2.8)	3(6.7)
轻微出血事件	牙龈出血	3(2.8)	2(4.4)
	月经过多	2(1.9)	2(4.4)
	痔疮出血	1(0.9)	0
	鼻出血	0	1(0.9)
	镜下血尿	1(0.9)	0

3 讨论

3.1 NS患者华法林抗凝的强度确定

华法林治疗的安全性和有效性主要依赖于INR是否维持在安全、有效的治疗范围内。因此,需要寻求最佳疗效和最小风险的抗凝强度。目前认为,华法林的最佳抗凝强度为INR 2.0~3.0,此时出血和血栓栓塞的危险性均最低。一般静脉血栓和房颤等患者均推荐此抗凝强度。但NS患者预防治疗的抗凝强度如何,目前还缺乏循证医学证据。王海燕等^[3]推荐NS患者预防抗凝的INR为1.8~2.0,但此范围太窄,难以操作。胡大一等^[4]的研究资料显示,我国患者华法林抗凝治疗中INR上限的最佳值应为2.5,INR最高警戒点为3.0,控制在2.5以下时抗凝治疗中可避免或减少出血并发症的发生。因此,

本研究将NS患者华法林抗凝治疗的强度定为INR 1.8~2.5。

3.2 INR 监测的频率

华法林抗凝治疗的中国专家共识推荐,INR 监测频率应根据患者的出血风险和医疗条件进行调整。住院患者口服华法林2~3 d后开始每日或隔日监测INR,直到INR达到治疗目标并维持至少2 d。此后,根据INR结果的稳定性数天至每周监测1次,根据情况可延长,出院后可每4周监测1次。门诊患者剂量稳定前应数天至每周监测1次,当INR稳定后,可以每4周监测1次。如遇到出血或其他可能影响INR水平的情况,应随时监测。目前,NS患者出院后INR监测的频率远远低于要求,多数患者未系统监测INR,这与NS患者栓塞的风险不如房颤等患者高、服用华法林的剂量一般较小、患者和临床医师均对INR监测的重视程度不够有关。本研究发现,通过临床药师的用药教育,部分患者对华法林的出血风险认识增加,甚至可以做到主动返院复查INR。

3.3 出血事件发生率

出血事件随抗凝强度的增加而增加。INR值从2.0~2.9升至3.0~4.4时,出血发生率增加1倍;INR值在4.5~6.9时,出血危险性增加4倍;INR>7.0时,出血概率增加5倍^[5]。华法林导致出血事件的发生率也因不同治疗人群而不同,非瓣膜病心房颤动患者INR目标值为2.0~3.0时严重出血的发生率为每年1.40%~3.40%^[6]。NS患者INR目标值为1.8~2.5时轻微出血和严重出血的发生率尚不清楚。本研究中两组患者轻微出血事件发生率相当,可能与大部分患者INR保持在无效的低水平(1.0~1.5)有关。对照组有1例患者长期不监测INR,多次出现月经过多也没有就诊,最后导致晕厥入院。通过药师教育,患者可及时了解出血症状、及时就诊,避免严重出血的发生。

3.4 患者用药依从性

在肾内科,华法林用药依从性差主要源于患者对出血事件的担忧和近期疗效不突出。对照组有1例患者因自行停药而导致肺栓塞。通过临床药师的教育,患者对华法林的作用认识加深,自行停药或减量的现象明显减少。

3.5 针对不同人群教育的侧重点

老年患者栓塞和出血的风险均较年轻人高,同时由于老年患者华法林清除减少,合并其他疾病或合并用药较多,因此教育的重点在于加强INR的监测和出血症状的观察;青少年

男性由于比较好动,重点在于教育其避免外伤;育龄妇女应注意华法林引起的月经过多。国外“改善全球肾病预后基金会(KDIGO)指南”^[7]建议,特发性膜性肾病表现为NS的患者,若伴显著性血清白蛋白<25 g/L和存在额外血栓的危险(如尿蛋白>10 g/d、体质量指数≥35 kg/m²、既往有血栓史、有遗传倾向的家族血栓史、最近有腹部或骨科手术史、长期卧床者),更要加强栓塞症状观察和用药依从性的教育。合并出血病史、肿瘤、肝肾功能不全、卒中、酗酒,合用抗血小板药物、非甾体抗炎药或大剂量青霉素等是出血的高危患者,也要加强INR监测和出血症状观察的教育。

本研究通过对使用华法林抗凝治疗的患者进行用药教育,患者服药的依从性提高,对出血症状的认识加深,抗凝疗效得到进一步保证,也减少了严重出血并发症的发生。因此,临床药师应积极参与临床用药监测,以保证患者的用药安全。

参考文献

- [1] 肖荣冬,翁国星,谢维泉,等.中国南方人机械瓣置换术后口服抗凝药标准的临床研究[J].中国综合临床,2004,20(12):1126.
- [2] 刘媛,余细勇,钟诗龙,等.心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗的单中心临床应用调查[J].南方医科大学学报,2011,30(10):2242.
- [3] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:952.
- [4] 心房颤动抗栓研究协作组.华法林对非瓣膜病心房颤动抗栓的安全性和有效性研究[J].中华内科杂志,2006,45(10):800.
- [5] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2002,347(13):969.
- [6] Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2012,172(8):623.
- [7] Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney International Supplements*, 2012,2(6):139.

(收稿日期:2013-02-16 修回日期:2013-04-01)

国家卫生和计划生育委员会副主任王培安出席华夏基金会30周年庆典活动并考察香港医疗卫生体制

本刊讯 2013年6月6-9日,国家卫生和计划生育委员会副主任王培安率团出席了在香港举办的华夏基金会30周年庆典活动,期间,王培安礼节性会见了中央驻香港联络办公室主任张晓明、香港食物与卫生局局长高永文及香港医院管理局董事局主席胡定旭。

在港期间,王培安访问了香港医院管理局,参观了九龙医院及养和私立医院,考察了香港公私医院并立、满足不同层次人员需求的医疗体系,并听取了香港医院管理局对于香港公立医院管理体制的介绍。

华夏基金会是在香港特别行政区注册成立的非营利性慈善机构,由中央驻香港联络办公室、教育部、国家卫生和计划

生育委员会共同管理,致力于推动国家教育和医疗卫生事业的发展,该会名誉赞助人为全国政协副主席董建华先生,主席是中央驻港联络办公室副主任殷晓静。国家卫生和计划生育委员会是华夏基金会的组建单位和信托委员会成员单位,长期从事和参与该会工作。30年来,在国家卫生和计划生育委员会积极参与下,华夏基金会为内地卫生领域开展了多个医学教育项目,主要包括为中、西部地区培养基层卫生人才、改善中等职业卫生院校的教学条件等,已累计出资1亿多人民币,资助项目学校120多所,对内地基层卫生人员培养和卫生事业做出了突出贡献。