

药品质量控制视域下在深静脉血栓中预防性应用不同抗凝血药的合理性分析[△]

马亮英^{1*}, 蒋磊², 侯彦杰³(1. 新疆医科大学第二附属医院药学部, 乌鲁木齐 830028; 2. 新疆医科大学附属肿瘤医院药学部, 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学第二附属医院骨科, 乌鲁木齐 830028)

中图分类号 R969.3;R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-1004-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.024



摘要 目的: 探析药品质量控制视域下在深静脉血栓(DVT)中预防性应用低分子肝素、华法林、阿司匹林3种不同类型抗凝血的合理性。方法: 采用回顾性分析方法, 随机抽样选择2021年新疆医科大学第二附属医院300例骨科手术患者作为研究对象。基于医院信息系统, 收集患者性别、年龄、手术类型、处方开具情况等相关信息, 记录抗凝血药使用情况, 分析不同特征患者预防用药情况, 比较各类抗凝血药预防DVT的情况, 并评估抗凝血药的使用合理性。结果: 300例骨科手术患者中, 287例预防性使用抗凝血药, 预防性使用率为95.67%。287例预防性使用抗凝血药的患者中, 单纯使用低分子肝素125例(占43.55%), 低分子肝素与华法林联合应用65例(占22.65%), 低分子肝素与阿司匹林联合应用34例(占11.85%), 单纯使用华法林34例(占11.85%), 单纯使用阿司匹林29例(占10.10%); 男性、女性患者分别为156例(占54.36%)、131例(占45.64%); ≤40、>40~60、>60~75和>75岁患者分别为35例(占12.20%)、103例(占35.89%)、139例(占48.43%)和10例(占3.48%); 全髋关节置换术、全膝关节置换术和髌骨骨折手术患者分别为209例(占72.82%)、29例(占10.10%)和49例(占17.07%)。单纯使用华法林、单纯使用低分子肝素预防DVT的效果优于单纯使用阿司匹林, 但差异无统计学意义($P>0.05$); 而低分子肝素与华法林联合应用、低分子肝素与阿司匹林联合应用预防DVT的效果远高于单纯使用阿司匹林, 差异有统计学意义($P<0.05$)。低分子肝素、华法林、阿司匹林的不合理使用率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 其中低分子肝素、华法林的不合理使用率低于阿司匹林, 阿司匹林存在显著不合理用药情况。不合理用药主要涉及品种选择、给药方案和会诊权限不合理, 其中具体原因主要为特殊人群用药错误、用法与用量错误、配伍用药错误、用药疗程错误、特殊会诊记录及病程记录缺失。结论: 临床抗凝血药预防性使用率较高, 主要使用的药物类型为低分子肝素, 主要用药人群为高龄、全髋关节置换术患者; 预防性抗凝血药联合用药策略预防DVT的效果较单一用药更理想; 但目前仍存在阿司匹林不合理使用事件, 应给予高度重视, 减少不合理用药。

关键词 药品质量控制; 预防性用药; 抗凝血药; 深静脉血栓; 合理用药

Rationality Analysis of Preventive Use of Different Anticoagulants in Deep Vein Thrombosis from the Perspective of Drug Quality Control[△]

MA Liangying¹, JIANG Lei², HOU Yanjie³(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 3. Dept. of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the rationality of preventive use of anticoagulants, low molecular weight heparin, warfarin and aspirin in deep vein thrombosis (DVT) based on the perspective of drug quality control. **METHODS:** Retrospective analysis method was used to randomly extracted 300 patients with orthopaedic surgery in the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University in 2021 as the research objects. Based on information system of the hospital, relevant information such as gender, age, surgical type and prescription issuance were collected. The use of anticoagulants was recorded, the preventive medication of patients with different characteristics was analyzed, the prevention of DVT by various anticoagulants was compared, and the use rationality of anticoagulants was evaluated. **RESULTS:** Of the 300 patients with orthopaedic surgery, 287 cases used preventive anticoagulants, with the usage rate of 95.67%. Among the 287 patients receiving preventive anticoagulants, 125 cases (43.55%) were treated with low molecular weight heparin alone, 65 cases (22.65%) were treated with low molecular weight heparin combined with warfarin, 34 cases (11.85%) were treated with low molecular weight heparin combined with aspirin, and 34 cases (11.85%) were treated with warfarin alone, 29 cases (10.10%) were treated with aspirin

△ 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2019D01C236)

* 主任药师。研究方向: 临床药学质量管理。E-mail: 759963090@qq.com

alone. There were 156 male patients (54.36%) and 131 female patients (45.64%). Patients ≤ 40 , >40 to 60, >60 to 75 and >75 years old were 35 cases (12.20%), 103 cases (35.89%), 139 cases (48.43%) and 10 cases (3.48%), respectively. Among different surgical types, total hip arthroplasty, total knee arthroplasty and hip fracture surgery were used in 209 cases (72.82%), 29 cases (10.10%), and 49 cases (17.07%), respectively. The efficacy of warfarin alone and low molecular weight heparin alone in preventing DVT was better than that of aspirin alone, yet the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The efficacy of low molecular weight heparin combined with warfarin and low molecular weight heparin combined with aspirin in preventing DVT was better than that of aspirin alone, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was statistical significance in irrational use rate of low molecular weight heparin, warfarin and aspirin ($P<0.05$). Among them, the irrational use rate of low molecular weight heparin and warfarin was lower than that of aspirin, and there was significant irrational use of aspirin. The distribution of irrational use of three anticoagulants is mainly based on variety selection, administration regimen and consultation authority. The specific reasons were mainly medication errors, usage and dosage errors, compatibility medication errors, medication course errors, and missing special consultation records and disease course records for special populations. **CONCLUSIONS:** The use rate of preventive anticoagulants in clinical practice is relatively high, and the main type of medication used is low molecular weight heparin. The main user group is elderly patients undergoing total hip replacement surgery. The strategy of combining preventive anticoagulants is more effective in preventing DVT compared with single medication. However, there are still incidents of irrational use of aspirin, which should be given high attention and reduced.

KEYWORDS Drug quality control; Preventive medication; Anticoagulants; Deep vein thrombosis; Rational use of drug

深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)属于临床常见疾病,也是常见的潜在破坏性并发症,由于深静脉内血液异常凝结,导致静脉血液回流障碍,引起血管内皮损伤或高凝状态等,该病可发生于任何深静脉,其中下肢深静脉最为常见^[1]。有文献报道,DVT患病率呈现逐渐升高趋势,且高龄、心脏疾病、基础疾病(高血压、糖尿病)和手术史等均为发生DVT的危险因素^[2]。若不及时预防DVT的发生,将可能对患者生活质量造成严重威胁^[3]。预防性用药是一种根据患者疾病情况、危险发生因素评估预防必要性的策略,低分子肝素^[4]、华法林^[5]、阿司匹林^[6]均为临床常用DVT预防药物。随着《药品生产质量管理规范》等准则的出台,医疗机构对于药品质量控制也愈发重视,不仅在制药生产、药品采购及储存领域,在临床合理用药领域也进行了质量控制,通过加强药事质量监管,提高合理用药水平^[7-9]。本研究基于药品质量控制视域,分析低分子肝素、华法林和阿司匹林3种不同类型抗凝血药在DVT中预防性应用的合理性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究采用回顾性分析方法,于2021年新疆医科大学第二附属医院骨科手术患者中随机抽样选择300例作为研究对象。300例骨科手术患者中,男性161例,女性139例;年龄23~80岁,平均(54.37±10.25)岁;手术类型:全髋关节置换术214例,全膝关节置换术32例,髌骨骨折手术54例。纳入标准:进行骨科手术者。排除标准:临床资料不完整;合并多种疾病者;中途转换为其他抗凝血药治疗者。

1.2 方法

基于医院信息系统,收集患者的性别、年龄、手术类型、处方开具情况(抗凝血药名称、规格、用法与用量)等相关信息。采用Excel软件录入相关病例信息,由2名经验丰富的药师负

责处方点评,当意见不一致时,需沟通讨论,得出最终结果。其中处方点评结果分为合理与不合理(评价为不合理,需要标注具体原因)。参照《中华人民共和国药品管理法》和《处方管理办法》等制定抗凝血药临床应用评价标准。抗凝血药包括阿司匹林、华法林和低分子肝素。

(1)记录骨科手术患者抗凝血药使用情况:计算抗凝血药预防性使用病例数及使用率;并对预防性使用抗凝血药患者的用药类型进行统计。(2)分析不同特征患者预防用药情况:包括不同性别、年龄段、手术类型患者预防用药分布情况。(3)各类别抗凝血药预防DVT情况:计算预防性使用各类别抗凝血药后DVT发生率。DVT诊断标准需符合《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》^[10],患者典型症状表现为患肢突发性肿胀、疼痛、肤温增高、肢体内侧压痛等,同时近期有手术、骨折、长期卧床等病史,经彩色多普勒超声等技术检查证实为DVT。(4)抗凝血药使用合理性评价:计算低分子肝素、华法林、阿司匹林3种不同类型抗凝血药的不合理使用率(包括联合用药情况),并记录不合理原因;主要从品种选择(特殊人群用药错误)、给药方案(用法与用量、用药配伍、用药疗程)以及会诊权限等维度评价。

1.3 统计学方法

将数据纳入SPSS 23.0软件中分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨科手术患者抗凝血药使用情况

300例骨科手术患者中,287例预防性使用抗凝血药,预防性使用率为95.67%。287例预防性使用抗凝血药的患者中,单纯使用阿司匹林29例(占10.10%),单纯使用华法林34例(占11.85%),单纯使用低分子肝素125例(占43.55%),低分子肝素与华法林联合应用65例(占22.65%),

低分子肝素与阿司匹林联合应用 34 例(占 11.85%)。

2.2 不同特征患者预防用药情况

287 例预防性使用抗凝血药的患者中,男性、女性患者分别为 156 例(占 54.36%)、131 例(占 45.64%);≤40、>40~60、>60~75 和>75 岁患者分别为 35 例(占 12.20%)、103 例(占 35.89%)、139 例(占 48.43%)和 10 例(占 3.48%);全髋关节置换术、全膝关节置换术和髌部骨折手术患者分别为 209 例(占 72.82%)、29 例(占 10.10%)和 49 例(占 17.07%)。

2.3 不同抗凝血药用药策略预防 DVT 的效果比较

不同抗凝血药用药策略 DVT 预防效果比较,差异有统计学意义($P<0.05$);相较于单纯使用阿司匹林,单纯使用华法林、单纯使用低分子肝素预防 DVT 的效果更优,但差异无统计学意义($P>0.05$);而低分子肝素与华法林联合应用、低分子肝素与阿司匹林联合应用预防 DVT 的效果远高于单纯使用阿司匹林,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.4 抗凝血药的使用合理性评价结果

低分子肝素、华法林和阿司匹林的不合理使用率分别为

表 1 不同抗凝血药用药策略预防 DVT 的效果比较

Tab 1 Comparison of effect of different anticoagulants strategies in preventing DVT

抗凝血药用药策略	发生 DVT/例	DVT 发生率/%
单纯使用阿司匹林($n=29$)	9	31.03
单纯使用华法林($n=34$)	7	20.59
单纯使用低分子肝素($n=125$)	25	20.00
低分子肝素与华法林联合应用($n=65$)	6	9.23*
低分子肝素与阿司匹林联合应用($n=34$)	2	5.88*
χ^2		6.694
P		0.035

注:与单纯使用阿司匹林比较,* $P<0.05$ 。

Note:vs. aspirin alone, * $P<0.05$.

4.91%(11/224)、5.05%(5/99)和 15.87%(10/63),三者的差异有统计学意义($\chi^2=10.241, P=0.006$),其中低分子肝素、华法林的不合理使用率低于阿司匹林,阿司匹林存在显著不合理用药情况。3 种抗凝血药的不合理使用以品种选择、给药方案和会诊权限不合理为主,其中具体原因主要为特殊人群用药错误、用法与用量错误、配伍用药错误、用药疗程错误、特殊会诊记录及病程记录缺失,见表 2。

表 2 抗凝血药的使用合理性评价结果

Tab 2 Evaluation of use rationality of anticoagulants

不合理因素	具体原因	使用低分子肝素 ($n=224$)/例	使用华法林 ($n=99$)/例	使用阿司匹林 ($n=63$)/例	合计/例	占预防性使用抗凝血药 总病例数的比例/%
品种选择 给药方案	特殊人群用药错误	3	0	1	4	1.39
	用法错误	1	0	2	3	1.05
	配伍用药错误	2	0	1	3	1.05
	用量错误	2	3	3	8	2.79
	用药疗程错误	1	1	2	4	1.39
会诊权限	特殊会诊记录及病程记录缺失	2	1	1	4	1.39
合计		11	5	10	26	9.06

3 讨论

目前,在 DVT 形成的病因方面,得到认可的主要有血流缓慢、静脉壁损伤和血液高凝 3 种因素,DVT 的发病机制与抗凝血酶 III 缺乏、抗凝与凝血功能失衡以及炎症反应促进血液凝聚有着密切关联性^[11]。同时,一旦发生 DVT 且未采取有效措施,栓子极易脱落并随血流流动到肺,进而发生肺栓塞,导致高致死率,因此,临床认为有必要重视 DVT 的风险评估及预防^[12]。使用抗凝血药是 DVT 的基本治疗策略,可以有效抑制血栓蔓延,促进血栓自溶及管腔再通,继而降低病死率。随着临床对药品质量管理的重视程度不断提高,药品使用管理也逐渐规范。但目前临床预防 DVT 的口服抗凝血药品类较多,其有效性、出血风险存在较大差异;同时,为了进一步提高药物疗效,药物治疗处方配伍也日益复杂,抗凝血药致不良反应及不良结局的发生风险也不断升高^[13-14]。临床认为应加强用药合理性分析,在确保药物合理应用前提下,尽可能选择疗效更高的药物或配伍处方是有必要的^[15]。

华法林是一种口服抗凝治疗药物,属于维生素 K 拮抗剂,其可通过有效抑制维生素 K 参与的凝血因子(如 II、VII、IX、X)等的合成,继而降低由凝血酶诱导的血小板聚集反应,发挥抗凝功效,可以安全、有效地预防静脉血栓形成或复

发^[16-17]。但该药的治疗剂量范围较窄,个体差异较大,且药效易受到食物及其他药物干扰,且其不适用于妊娠期妇女,对胎儿有损害。低分子肝素是由普通肝素加工形成,可以有效降低 DVT 发生率,其可通过与凝血因子 Xa 结合,刺激机体血管内皮组织释放纤溶酶原激活物,加速纤维蛋白溶解,预防血液高黏滞状态继而发挥抗凝功效,同时可以有效抑制体内、外血栓和动静脉血栓的形成,不易影响血小板、血管通透性等组织及功能,出血危险性较低,但其不适合肾功能不全者^[18-19]。阿司匹林属于抗血小板聚集药,其可通过与环加氧酶活性部分丝氨酸产生乙酰化反应,有效抑制花生四烯酸代谢,继而直接抑制血栓素 A2 途径,对血小板聚集及其功能产生较强抑制功效,该药具有较高经济学优势^[20]。但阿司匹林不适用于高血压、肾功能不全、心血管疾病风险较高者。此外,有研究指出,单纯使用阿司匹林无法有效预防术后 DVT 形成^[21]。

本研究结果显示,临床抗凝血药预防性使用率较高,低分子肝素为主要用药策略,且高龄患者、全髋关节置换术患者使用频率更高;低分子肝素、华法林、阿司匹林的用药策略中,联合用药策略较单一用药预防 DVT 的效果更理想;阿司匹林存在显著不合理用药,且抗凝血药不合理应用的原因主要为特殊人群用药错误、用法与用量错误、配伍用药错误、用药疗程错

误、特殊会诊记录及病程记录缺失。针对上述问题,基于抗凝血药应用现状,提出合理用药对策:(1)完善药物服务设施。在医院内部配置药品检验、药物监测等一系列精密仪器设备,加强患者用药不良反应监测,以适应现代药学发展需求。(2)配置合理药师队伍。开具药物处方过程中,应由临床医师及药师共同完成处方开具,确保处方开具准确无误;同时,对药师队伍进行定期考核,保证其专业素质及水平。(3)规范用药制度。将抗凝血药使用禁忌证、适应证纳入用药制度中,并要求临床医师、药师掌握相关知识,拒绝主观选择用药策略,应基于用药制度合理用药。

综上所述,抗凝血药不合理预防性使用率较高,且不合理用药原因主要为特殊人群用药错误、用法与用量错误、配伍用药错误、用药疗程错误、特殊会诊记录及病程记录缺失。应基于不合理用药原因,加强药事管理,提高用药合理性。

参考文献

[1] OLAF M, COONEY R. Deep venous thrombosis[J]. Emerg Med Clin North Am, 2017, 35(4): 743-770.

[2] 孙明利, 冯亚平, 黄俊, 等. 住院患者深静脉血栓形成的临床特征[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(12): 914-918.

[3] 张爽, 鲁楠, 张志军, 等. 风险分级护理对膝关节镜手术患者术后深静脉血栓形成及生命质量的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2022, 38(8): 573-579.

[4] 蒋蕾, 李聪, 郁瑞平, 等. 围术期应用低分子肝素预防孕产妇深静脉血栓形成的疗效研究[J]. 河北医药, 2018, 40(20): 3105-3108, 3112.

[5] 王育强, 卢兰涛, 谷顺通. 复方丹参注射液、尿激酶联合华法林预防髋关节置换术后患者下肢深静脉血栓形成的临床疗效[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(24): 82-85.

[6] 寻芳妮, 薛燕. 阿司匹林对妇科腹腔镜术后患者深静脉血栓形成的预防作用[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(6): 1030-1031.

[7] 文煜. 浅谈药品质量控制在职务药品管理中的应用[J]. 中南药学, 2017, 15(7): 1013-1016.

[8] 刘秀兰, 付伟, 刘东, 等. 2020年湖北省二级以上医疗机构药事管理质量控制指标实施现状调研[J]. 中国药师, 2022, 25(4): 682-687.

[9] 干小红, 周后凤, 郭远新, 等. 加强药事监管促进合理用药实

践探索[J]. 中华医院管理杂志, 2019, 35(z1): 52-54.

[10] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.

[11] 陈智彬, 李梦帆, 钟美慧, 等. 下肢深静脉血栓形成发病机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 143-146.

[12] 徐姝娟. 深静脉血栓风险评估与预防护理研究进展[J]. 护理学杂志, 2017, 32(7): 110-112.

[13] MORAIS Q C D, SANTOS M S. Multi-criteria model for evaluating drugs to prevent deep venous thrombosis associated with orthopedic surgery: a hospital-based case study[J]. Value Health Reg Issues, 2020, 23: 105-111.

[14] 运乃茹, 徐亚洁. 医院药品质量管理探索[J]. 中华医院管理杂志, 2019, 35(z2): 32-34.

[15] 吴颖其, 马宇辰, 杨昭毅, 等. 妇科抗凝药物治疗深静脉血栓的合理性评价标准的构建与应用[J]. 中南药学, 2019, 17(10): 1793-1797.

[16] 于艺伟, 孙波, 曹广信, 等. 利伐沙班与华法林在下肢深静脉血栓形成后综合征腔内治疗的抗凝疗效对比[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2020, 12(4): 327-330.

[17] FERRO J M, COUTINHO J M, DENTALI F, et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(12): 1457-1465.

[18] 肖苑玲, 潘石蕾, 李欣然, 等. 低分子肝素对高危妊娠孕产妇深静脉血栓形成的预防效果分析[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(3): 263-266.

[19] ZEE A A, VAN LIESHOUT K, VAN DER HEIDE M, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8(8): CD006681.

[20] 应志敏, 严世贵. 阿司匹林预防全髋或全膝置换术后深静脉血栓形成的循证医学进展[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(2): 111-117.

[21] WOON C Y L, SHAH R R, PARDI B M, et al. Aspirin alone is not enough to prevent deep venous thrombosis after total joint arthroplasty[J]. Orthopedics, 2019, 42(1): 48-55.

(收稿日期:2022-09-18 修回日期:2023-04-21)

(上接第 1003 页)

[17] ZHANG P F, GUO Y T, SHEN J, et al. Efficacy and safety of tirofiban therapy in patients receiving endovascular treatment after large vessel ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Neurosci, 2020, 80: 112-120.

[18] 李耀鹏, 赵鑫, 朱晓临. 替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的系统评价[J]. 临床荟萃, 2020, 35(5): 396-403.

[19] 张利军, 惠鑫, 刘基, 等. 替罗非班治疗急性缺血性卒中安全性及有效性的 Meta 分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(7): 594-599.

[20] 李海洋, 李建红, 马艳茹, 等. 盐酸替罗非班在急性缺血性脑卒中应用的 Meta 分析[J]. 宁夏医学杂志, 2020, 42(8): 695-698.

[21] 王蕾, 周小莉. 替罗非班治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国药物评价, 2020, 37(4): 310-315.

[22] GUO Y J, LIN Y P, TANG Y F, et al. Safety and efficacy of early antiplatelet therapy in acute ischemic stroke patients receiving endovascular treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Neurosci, 2019, 66: 45-50.

[23] 黄昌恒, 于耀宇, 姚自同. 急性缺血性脑卒中机械取栓术中应用替罗非班效果的 Meta 分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(9): 527-530.

[24] 于东东, 曹珊珊, 邵义泽. 盐酸替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的 Meta 分析[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2018, 20(4): 299-305.

(收稿日期:2022-04-28 修回日期:2022-12-01)