

84例抗凝药物致不良反应的帕累托图分析

马玉^{1,2}, 席宇飞¹, 康雷¹, 李琴¹, 范国荣¹, 熊学惠^{1*} (1. 上海交通大学附属第一人民医院, 上海 201620; 2. 芜湖市第二人民医院药剂科, 芜湖 241000)

摘要 **目的:** 分析抗凝药物不良反应(ADR)发生的规律、特点, 探讨ADR发生与变化的可能原因及影响因素, 为临床应用提供参考。**方法:** 对上海交通大学附属第一人民医院2012年1月-2018年12月上报至国家药品不良反应监测系统的84例抗凝药物所致ADR进行帕累托图分析。**结果:** 84例抗凝药物ADR报告中, 男性比例较高为46例(54.76%); 60岁以上人群ADR发生例次较多, 有62例(73.81%); 新的ADR报告4例(4.76%), 严重的ADR报告19例(22.62%); 发生ADR的抗凝药物共4个种类, 其中低分子肝素类药物最多(41.84%), 其次为维生素K拮抗剂类(27.55%); 以血液系统损害最为常见(74.23%); 以药师上报为主。**结论:** 抗凝药物引发ADR与多种因素有关, 临床用药时应全方位监控, 以减少ADR的发生, 确保用药安全。

关键词: 抗凝药物; 药品不良反应; 帕累托图分析; 用药安全

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)03-0363-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.018

Pareto Chart Analysis of 84 Cases of Adverse Reactions Caused by Anticoagulants

Ma Yu^{1,2}, Xi Yufei¹, Kang Lei¹, Li Qin¹, Fan Guorong¹, Xiong Xuehui^{1*} (1. Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China; 2. Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China)

Abstract Objective: To analyze regularity, characteristics, causes and influence factors of adverse drug reactions (ADRs) of anticoagulants so as to provide references for clinical application. **Methods:** Pareto chart analysis to 84 cases of ADRs caused by anticoagulants from January, 2012 to December, 2018 was reported to the National Adverse Drug Reaction Monitoring System by Shanghai General Hospital affiliated to Shanghai Jiao Tong University. **Results:** Among 84 cases of ADRs reported, 46 cases (54.76%) were male, 62 cases (73.81%) were over 60 years old, 4 cases (4.76%) were new ADRs reports, and 19 cases (22.62%) were serious ADRs reports. Four kinds of anticoagulants were involved, among which low molecular weight heparins accounted for the highest proportion (41.84%), followed by vitamin antagonists (27.55%). The damage of blood system was the most common occurrence (74.23%), and the pharmacists were the main reporters. **Conclusion:** ADRs induced by anticoagulants were related to multiple factors, so we should strengthen monitoring in all aspects in order to reduce the occurrence of ADRs and ensure the safety of medication.

Keywords: anticoagulants; adverse drug reactions; Pareto chart analysis; drug safety

基金项目: 上海交通大学医学院医院药学科科研项目(编号 JDYX2016QN010)

作者简介: 马玉, 硕士, 药师, 主要从事临床药学工作; Tel: (0553) 3907151; E-mail: 849330938@qq.com

通信作者: 熊学惠, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学工作; Tel: (021) 37798317; E-mail: xuehuixiong@126.com

抗凝药物是一类通过影响凝血过程中的不同环节以阻滞血液凝结,从而用来防治血栓形成的药物,临床上被广泛用于多种血栓栓塞性疾病、冠心病、缺血性脑卒中、周围血管病、心脏病换瓣术后、肾病综合征、血液透析和许多外科手术前后等需要使用抗凝药物来防治血栓栓塞形成和复发的患者^[1]。目前常用的抗凝药物包括普通肝素(Unfractionated Heparin, UFH)、低分子量肝素(Low-molecular-weight Heparin, LMWH)、维生素K拮抗剂(Oral Vitamin K Antagonists, VKA)和新型口服抗凝药物(New Oral Anticoagulants, NOACs)。随着抗凝药物在临床上的广泛应用,其不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)也逐渐受到医学界的关注^[2]。本研究通过对上海交通大学附属第一人民医院2012年1月-2018年12月抗凝药物的ADR报告进行回顾性分析,旨在为临床抗凝药物的使用提供科学参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

资料来源于2012年1月-2018年12月上海交通大学附属第一人民医院收集并上报至国家药品ADR监测系统且已被接收的有效ADR报告,提取其中由抗凝药物引起的ADR报告共84例进行统计分析。

1.2 研究方法

回顾分析84例抗凝药物ADR报告,对患者的

性别及年龄、抗凝药物种类、ADR累及系统/器官及临床表现、ADR报告类型、呈报人职业分布及患者转归情况,采用Excel表进行统计分析。为了更直观、简洁和系统地量化引发ADR的药物种类、患者的年龄及其累及系统/器官,特进行帕累托图分析:将影响因素分为3类,A类为关键的少数,为主要因素,其影响程度的累计构成比为0%~80%;B类为次要因素,其影响程度的累计构成比为80%~90%;C类为一般因素,其影响程度的累计构成比为90%~100%。B和C类构成了次要因素的大多数^[3]。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

84例ADR报告中男性46例(54.76%),女性38例(45.24%);患者年龄最大者88岁(1例),最小者23岁(1例)(以ADR发生时的年龄计算);年龄>60岁者为62例(73.81%),详见表1。将抗凝药物所致ADR的不同年龄段患者按发生例数降序排列,并分别计算构成比和累计构成比,以不同年龄段为横坐标,以ADR发生例数为纵坐标作直方图,同时,以累计构成比为纵坐标作折线图,最终绘制出帕累托图。结果显示61~80岁年龄段的患者累计构成比落在了0%~80%的区间,为主要因素,详见图1。

表1 患者性别与年龄分布情况

年龄/岁	男性例数	女性例数	合计例数	构成比/%	累计构成比/%	因素类别
71~80	18	15	33	39.29	39.29	A
61~70	12	10	22	26.19	65.48	A
51~60	10	6	16	19.05	84.53	B
81~90	3	4	7	8.33	92.86	C
41~50	0	3	3	3.57	96.43	C
31~40	2	0	2	2.38	98.81	C
21~30	1	0	1	1.19	100	C
合计	46	38	84	100		

注:因素类别中主要因素为A;次要因素为B;一般因素为C。

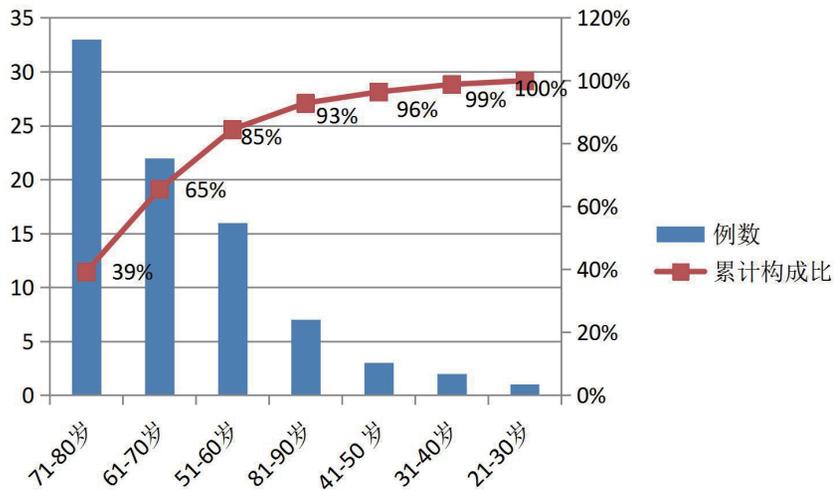


图1 抗凝药物 ADR 与患者年龄的帕累托图

2.2 引发ADR的抗凝药物种类与ADR分布

84例患者ADR报告中，根据《新编药理学》（第17版）对可疑药物类别进行分类，共涉及4类7种抗凝药物，引发患者ADR的药品主要为低分子肝素类（41.84%），其次为维生素K拮抗剂类

（27.55%），详见表2。抗凝药物致ADR与药物种类的帕累托图分析结果显示，LMWH类药与VKA类药物累计构成比落在了0%~80%的区间，为主要因素，详见图2。

表2 引起 ADR 的抗凝药物种类与 ADR 分布

药品种类	药品	ADR 例次	合计例次	构成比 /%	累计构成比 /%	因素类别
低分子肝素类	达肝素钠	1	41	41.84	41.84	A
	依诺肝素钠	29				
	那曲肝素钙	11				
维生素 K 拮抗剂类	华法林	27	27	27.55	69.39	A
新型口服抗凝剂类	利伐沙班	20	25	25.51	94.90	C
	达比加群酯	5				
肝素类	肝素钠	5	5	5.10	100	C
合计		98	98	100		

注：因素类别中主要因素为 A；一般因素为 C。

2.3 ADR累及系统/器官及临床表现

依据WHO药品ADR分类方法，将84例ADR按照ADR累及系统/器官、临床表现及发生例数进行归纳和总结。84例ADR报告中以血液系统损害最为

常见（74.23%），详见表3。抗凝药物所致ADR累及系统/器官的帕累托图显示血液系统损害的累计构成比落在了0%~80%的区间，为主要因素，详见图3。

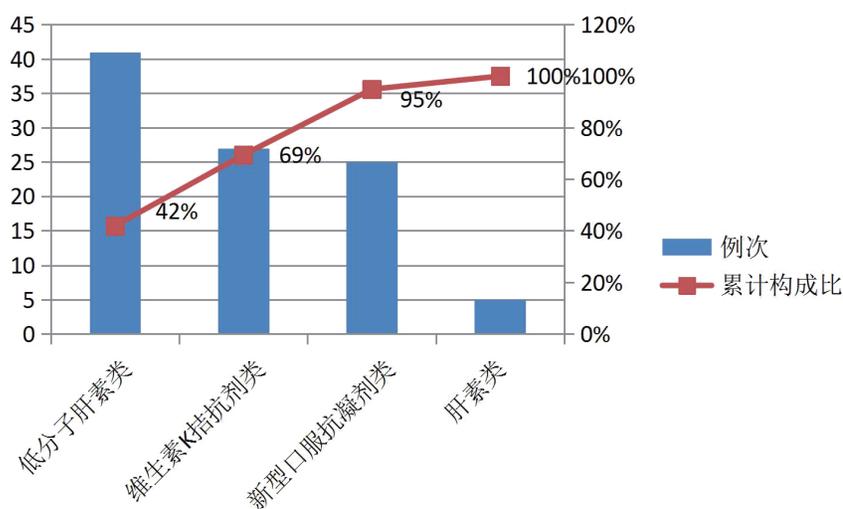


图2 ADR涉及抗凝药物种类的帕累托图分析

表3 ADR累及的系统/器官及临床表现

累及系统/器官	临床表现与发生例次	例次	构成比/%	累计构成比/%	因素类别
血液系统	胃肠道出血/18、血小板减少/8、血尿/8、瘀斑/6、鼻衄/6、紫癜/5、非特异性出血/5、咯血/5、牙龈出血/2、停经后阴道出血/2、脑出血/2、眼出血/2、口腔出血/1、凝血时间延长/1、眼结膜出血/1	72	74.23	74.23	A
皮肤及附件系统	注射部位瘀斑/4、皮疹/5、瘙痒/4	13	13.40	87.63	B
胃肠系统	恶心/3、呕吐/3、腹痛/1、食欲不振/1	8	8.25	95.88	C
肝胆系统	肝酶升高/2	2	2.06	97.94	C
泌尿系统	面部水肿/1	1	1.03	98.97	C
神经系统	头晕/1	1	1.03	100	C
合计		97	100		

注：因素类别中主要因素为A；次要因素为B；一般因素为C。

2.4 ADR的类型及转归

84例ADR患者中，新的、一般ADR报告4例（4.76%），严重的ADR报告19例（22.62%），一般的ADR报告61例（72.62%）。转归：84例患者经及时治疗后好转59例（70.23%），痊愈11例（13.02%），未好转7例（8.33%），7例

（8.33%）患者因自动出院转归情况不详。未出现死亡或致永久的人体伤残或器官功能损伤的病例。

2.5 报告来源

84例抗凝药品ADR报告均来自于住院患者，主要以药师上报为主，共69例（82.14%），并观察呈报人逐年变化趋势，详见表4。

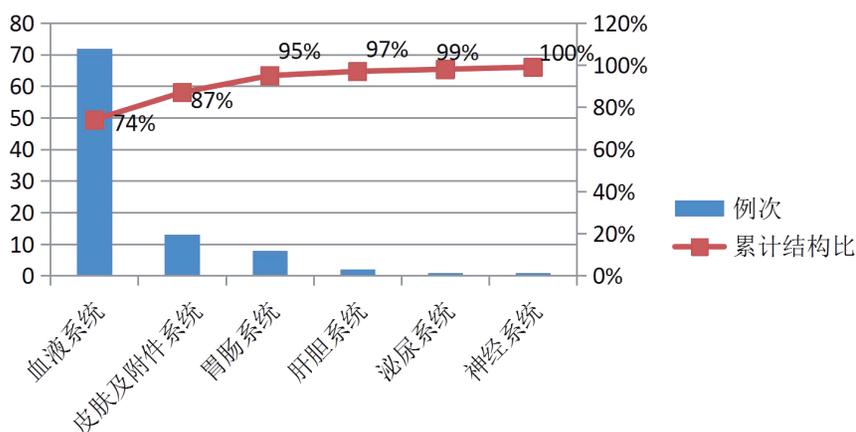


图3 抗凝药物 ADR 累及系统 / 器官的帕累托图

表4 ADR 报告来源

职业	各年 ADR 报告例数							合计	构成比 /%
	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年		
药师	1	4	1	9	17	20	17	69	82.14
医生	0	0	0	0	0	11	4	15	17.86
合计	1	4	1	9	17	31	21	84	100

3 讨论

3.1 性别、年龄与ADR

由表1统计结果可见，84例抗凝药物所致ADR患者中，男性患者与女性患者比例为1.21 : 1，且从51~80岁各年龄段分布均可以看出男性多于女性的趋势，与P Carrasco-Garrido等^[4]连续4年对抗凝血药物ADR研究结果一致：所有年龄组男性均明显高于女性。这可能与男性更易患有心血管疾病而接受抗凝剂治疗有关^[5]。究其原因，一方面女性的雌激素对于心血管系统具有保护作用^[6]；另一方面男性承载的社会和经济压力大，并常伴随吸烟、超重等因素，这些均影响心血管疾病的发病率。

抗凝药物致ADR与患者年龄的帕累托图分析结果显示，61~80岁为ADR发生的主要年龄段。可能原因为与年轻患者相比，老年患者(>60岁)的肝肾功能减弱、凝血因子合成减少、维生素K吸收障碍、血管的病理改变^[7]，加之老年患者具有多种

疾病，需要采取联合用药治疗，从而增加ADR发生率。大于80岁患者中，ADR发生例数又呈现出减少的趋势，这可能与随着年龄增长，该年龄段住院患者减少有关。提示接受抗凝剂治疗的男性、老年患者可能为ADR的高发人群，对于此类患者临床应引起重视，根据其年龄、性别及肝肾功能情况调整药物剂量，尽量要做到个体化给药，加强用药监护，减少及避免ADR的发生^[8]。

3.2 抗凝药物种类与ADR

抗凝药物致ADR与药物种类的帕累托图分析结果显示，在84例报告中，LMWH类药物与VKA类药物累计构成比落在了0%~80%的区间，为主要因素。LMWH是近年来全球应用最广的抗凝药物，对体内、外血栓及动、静脉血栓的形成均有抑制作用^[9]。该院LMWH的使用涉及多个科室多个病种，尤其对于患者住院期间静脉血栓预防、治疗以及房颤患者围手术期的抗凝桥接应用具有普遍性。可见，LMWH引发ADR例数较多与该类

药使用频率及用量密切相关。华法林的使用主要集中在心内科, 27例华法林所致ADR报告中, 21例发生于心内科, 其中19例用药原因为非瓣膜病房颤, 占比70.37%。心内科是该院优势专科, 病人诊治数量居全市领先水平, 华法林作为房颤抗凝治疗的主要药物, 使用的数量也随之升高。此外, 心内科病人具有基础疾病多、合并用药复杂的特点, 而华法林易受药物及食物等多因素影响^[10], 需定期监测抗凝强度, 使得华法林抗凝治疗方案显得比较复杂, 患者的依从性较差, 综合因素导致ADR的发生例数增加。如1例房颤病人, 入院口服华法林抗凝预防血栓形成, 监测国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)并将其维持在2.5左右。9天后因患者心率偏快给予胺碘酮控制心室率, 同时给予辛伐他汀调脂, 第10天患者出现尿隐血(++), 急查凝血常规: INR值3.1、凝血酶原时间13.40 s升高、血浆纤维蛋白原4.47 g·L⁻¹升高, 凝血酶时间15.80 s。药师查阅文献得知胺碘酮、辛伐他汀可增强华法林抗凝作用^[11], 从而导致出血并发症的发生, 遂予华法林减量1/4; 第11天尿隐血阴性, 第12天凝血指标恢复正常。提示对于服用华法林的患者, 应综合患者的疾病状态、合并用药等影响因素, 及时监测INR并调整华法林给药剂量, 为华法林的临床应用提供合理化建议, 并对患者进行用药教育, 从一定程度上保障华法林在临床使用过程中安全、合理和有效^[12]。

值得注意的是, 近年来NOACs因具有起效快、出血风险小、应用方便等优势, 为临床治疗提供了新的选择。NOACs引发的25例ADR报告中, 5例来源于达比加群酯、4例为利伐沙班用于房颤患者卒中的预防, 16例为利伐沙班用于骨科髋关节或膝关节置换术后的静脉血栓栓塞症(Venous Thromboembolism, VTE)预防。骨科大手术后应用抗凝药物防治VTE已有共识^[13], 骨科利伐沙班引发的ADR中, 1例上报于2015年, 15例上报于2016年后, 原因为该院抗凝药师于2016年入驻骨科, 积极推进有适应症的患者合理使用抗凝药物^[14]以及ADR的上报。但是, 抗凝在降低VTE发生率的同时, 也带来了包含出血在内的众多风险和并发症。可见随着人们对这类药物的了解和和使用率的增加, ADR的监测也应被重视起来。

3.3 ADR累及系统/器官及临床表现

抗凝药物致ADR的帕累托图分析结果显示, ADR累及系统/器官主要集中在血液系统; 最为常见的损害表现形式为不同部位的出血, 这与Piazza等^[15]曾进行的一项为期5年的回顾性研究结果一致: 抗凝药物最主要的ADR为出血事件。此类累及系统/器官损伤的临床表现非常明显, 无论是患者自身还是医护人员, 都比较容易察觉或观察到, 且不易与其他ADR相混淆, 临床上易于诊断, 从而使ADR呈报较多。其中最为常见的出血方式为胃肠道出血, 共18例。对18例ADR报告进行整理、对比, 发现有13例患者正在服用抗血小板药或非甾体抗炎药(NSAIDs), 其中有6例接受华法林、3例接受依诺肝素钠以及2例接受利伐沙班抗凝治疗的患者因合并冠心病或脑梗正在服用抗血小板药, 2例接受华法林抗凝治疗的患者因需要解热镇痛正在服用NSAIDs。大量文献已证实联用抗凝、抗血小板药可以增加胃肠道出血的发生率^[16]。《降低抗血小板治疗及应用非甾体类抗炎药物胃肠道风险的专家共识》^[17]也指出, 联合应用阿司匹林和其他NSAIDs的人群是发生上消化道事件的高危人群。提示此类患者在接受抗凝治疗时, 医生应详细询问患者病史、用药史, 纠正影响出血的临床因素, 加强患者用药前和用药期间监护与监测, 确保患者的用药安全。

3.4 ADR报告类型及转归

84例ADR报告中, 新的一般的ADR 4例, 其中依诺肝素钠引起的面部水肿、恶心、咯血各1例, 那曲肝素钙引起的皮疹伴瘙痒1例; 严重的ADR 19例, 以胃肠道出血为主13例。根据WHO的标准, 一个成熟的药品风险评估中心, 其报告的30%应当是新的、严重的ADR^[18]。本次报告中抗凝药物新的和严重的ADR报告共占比27.38%, 稍低于WHO的标准30%, 提示应加强新的、严重的ADR的呈报工作。84例ADR患者中, 给予停药处理及有效的对症处理后, 大多数症状均得到缓解, 痊愈和好转共占81.24%。提示当ADR发生时, 只要及时发现并采取适当的措施抢救, 就会减少对患者身体的损伤。其余患者因住院时间较短以及没有进行有效的随访, 未能跟踪到转归情况。

3.5 报告来源

从ADR呈报的来源看, 以药师为主共69例

(82.14%)。从变化趋势看, 2012-2014年, ADR总体呈报较少; 2015-2017年药师呈报的ADR逐年增多, 医生则在2017年开始上报ADR; 2018年总体有所下降; 护士目前尚未参与ADR的上报。

医护人员以往对ADR报告的重要性认识不足, 对报告ADR心存疑虑, 导致报告的漏报、少报现象严重。自2015年起, 该院逐步推进药学工作模式改革, 使得药师能够参与到临床一线及时发现患者用药情况变化, 第一时间收集ADR的信息, ADR的呈报开始增多。2016年12月, 该院被认定为国家药品ADR监测哨点单位, 哨点医院通过“中国药物警戒系统(CHPS)”实现医疗机构ADR信息的生成、审核、上报、反馈、分析等系统管理功能, 从而改变了现有药品ADR报告上报模式所存在的漏报率高、报告随意性强等局限。随后, 药师对医院相关人员宣传ADR报告的重要性, 并对CHPS的使用和操作进行培训, 医生开始参与ADR的上报。表现在抗凝药物ADR呈报上, 2017年呈报例数是2016年的1.82倍, 医生呈报也从2016年的0例增加到2017年的11例, 占2017年总呈报例数的35.48%。2018年, 意识到目前收到的报告大部分是已知ADR, 其中真正有警戒信号提取意义的数量不足, 新的、严重的ADR呈报率与WHO的标准30%尚有差距。于是, 严格按照《药品不良反应报告和监测管理办法》, 不再呈报上市5年以上药品的一般ADR, 因而报告数量总体有所下降。提示工作中应继续加强对临床医务人员的宣传、培训, 真正将这项工作重视起来, 从而使ADR报告质量得到进一步提高。

4 研究局限性与结论

众所周知, 报告的漏报、少报是药物ADR自发报告中的缺陷之一。由于数据集相对较小, 本研究结果不适用于将ADR的发生率与肝素、华法林及NOACs进行比较, 或得出与各种药物相关的ADR频率和类型的结论。

抗凝药物所致ADR与多种因素有关, 帕累托图可以从众多数据中快速筛选出主要因素, 有助于加强医务人员对抗凝药物安全性的认识, 尽可能减少ADR的发生, 减轻ADR对患者的损害。积极开展抗凝药物ADR监测与上报工作, 对临床合理用药意义重大。因此, 应加强培训、宣传以提高医务人员对抗凝类药物认知以及对ADR的识别和处理能力,

优化抗凝治疗方案, 做好ADR监测工作, 保障临床用药安全。

参考文献:

- [1] 王轶, 孙佩男, 施孝金. 抗凝药物及其不良反应[J]. 上海医药, 2013, 3(4): 19-21.
- [2] Vu TT, Gooderham M. Adverse Drug Reactions and Cutaneous Manifestations Associated With Anticoagulation[J]. J Cutan Med Surg, 2017, 21(6): 540-550.
- [3] 马红, 石杰, 苏家茹. 药品不良反应1140例帕累托图分析[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(6): 810-811.
- [4] Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, et al. Adverse Drug Reactions to Anticoagulants in Spain: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2010-2013) [J]. BMJ Open, 2017, 7(1): e03224.
- [5] Eek AK, Strøm BO, Bakkehøi G, et al. Anticoagulant-associated Adverse Drug Reactions in 2013-15[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2018, 138(12): doi: 10.4045/tidsskr.17.0706.
- [6] Cordero A, Alegria E. Sex Differences and Cardiovascular Risk[J]. Heart, 2006, 92(2): 145-146.
- [7] 吴永佩, 蒋学华, 蔡映云, 等. 临床药物治疗学总论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 61-62.
- [8] 李锐, 李锦玥, 赵曜, 等. 某三甲医院308例药品不良反应报告分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(32): 120-123.
- [9] 刘章, 姬胜利, 王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展[J]. 药物生物技术, 2014, 21(6): 573-578.
- [10] 喻婉莹, 项玉霞, 阳国平. 华法林抗凝过程中不良反应及其影响因素分析[J]. 中南药学, 2015, 13(10): 1058-1061.
- [11] 牟宁波. 华法林抗凝血作用的影响因素分析[J]. 中国处方药, 2016, 14(4): 16-17.
- [12] 许珍珍, 喻俊峰, 张坡, 等. 长期服用华法林抗凝患者的药学监护[J]. 中南药学, 2018, 16(6): 860-862.
- [13] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2009, 3(6): 70-72.

- [14] 肖茜茜. 利伐沙班在普外科深静脉血栓临床应用[J]. 临床合理用药, 2014, 7(3): 111-112.
- [15] Piazza G, Nguyen TN, Cios D, et al. Anticoagulation-associated Adverse Drug Events[J]. Am J Med, 2011, 124(12): 1136-1142.
- [16] 王玲玲, 沈薇. 抗凝和/或抗血小板药物致消化道出血的临床特点及影响因素[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(6): 542-545.
- [17] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for Prevention of NSAID-related Ulcer Complications[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(3): 728-738.
- [18] 中国药业编辑部. 我国药品不良反应报告大幅增加但差距仍很大[J]. 中国药业, 2005, 14(9): 80.

(收稿日期 2019年7月4日 编辑 王雅雯)