

网络出版时间: 2019-7-15 18:07 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190715.0922.032.html>

基于 ROC 曲线预测华法林治疗患者抗凝强度的研究

刘小畅¹, 顾智淳², 于佳雪¹, 李增³

摘要 探讨华法林治疗患者起始国际标准化比值(INR)预测抗凝强度未达标的的能力。纳入108例华法林治疗患者,予华法林2.5 mg/d治疗2 d后晨起检测起始INR值,并于服药7 d后重复检测稳态INR值,INR < 2 定义为抗凝强度未达标。利用受试者工作曲线(ROC curve)检验起始INR值对华法林抗凝治疗未达标的预测效力。利用起始INR值预测华法林治疗抗凝强度未达标的ROC曲线下面积(AUC)为0.872(95% CI=0.772~0.973, $P < 0.001$)。当最佳临界值(CP)为1.145时,预测抗凝强度未达标的敏感性为82.65%,特异性为80%,阳性预测值为97.59%,阴性预测值为32%。通过起始INR值预测华法林抗凝未达标的效力良好,多数华法林治疗患者在使用2.5 mg/d后,如果起始INR值小于1.145,应考虑积极调整华法林剂量。

关键词 华法林; 抗凝; ROC 曲线

中图分类号 R 972

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)08-1323-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.08.032

华法林是一种双香豆素衍生物,由于其有效的抗凝作用和低廉的价格,至今仍是临床使用最多的口服抗凝药物。但是华法林治疗窗窄,治疗的个体差异大,抗凝治疗初期不易确定华法林的维持剂量,用药不足易发生血栓栓塞,使抗凝治疗失败,而用药过量则导致出血,严重将危及生命^[1]。传统的华法林剂量调整方法是依靠经验反复检测,往往需要耗费数周时间才能使得国际标准化比值(international normalized ratio, INR)达到目标范围。目前研究^[2]显示,华法林基因多态性及临床因素仅能解释40%~60%的剂量差异。因此,合适的初始剂量、并在较短的调整周期内使INR值达标是实现华法林个体化给药的关键。该研究通过测定抗凝患者的起始

INR值和稳态INR值,利用ROC曲线分析起始INR值对稳态INR值是否达标的预测能力,为临床使用华法林快速安全的达到抗凝剂量提供询证医学证据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2015年1~12月在上海交通大学附属仁济医院心内科接受华法林治疗患者共347例。排除标准:非首次服用华法林患者;华法林日剂量大于或小于2.5 mg;未检测服用华法林2 d后或7 d后的INR值;服用华法林起始剂量7 d内调整剂量;同时服用与华法林存在确定药物相互作用的患者。最终纳入符合标准的患者共108例,其中房颤患者69例,肺栓塞患者39例。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方法 所有患者给予华法林(2.5 mg/d)2 d后检测INR值,首剂量服用7 d后,再次检测INR值。入选患者可同时使用与华法林不存在相互作用的药物。将服用华法林2 d后的INR值定义为起始INR(initial INR, IINR)值,给予首剂量后7 d的INR值定义为稳态INR(stable INR, SINR)值,稳态INR < 2 定义为稳态抗凝强度未达标(under target, UT)。

1.2.2 INR值测定方法 使用美国Instrument Laboratory公司的ACL 9000型全自动凝血分析仪和配套凝血活酶试剂的检测系统检测INR值。凝血检测均使用IL公司提供的配套试剂、质控品(正常水平、异常水平)和校准品。重组凝血活酶试剂用于ACL 9000仪器时ISI为0.83。凝血活酶试剂用于ACL 9000仪器时ISI为1.45。全血标本用枸橼酸钠(109 mmol/L)抗凝真空采血管采集,抗凝剂和血浆比例1:9,采集完毕于3 000 r/min离心10 min,4 h内上机完成检测。样本采集、传递和处理参考美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)H 21-A^[3]及H 47-A^[4]文件执行。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行分析。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距)表示。分类变量使用频数(百分比)表示。使用受试者工作

2019-03-25 接收

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(编号: 81302701)

作者单位: ¹ 广东省人民医院珠海医院(珠海市金湾中心医院), 珠海 519110

² 上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200240

³ 安徽医科大学药学院, 合肥 230032

作者简介: 刘小畅, 女, 主管药师;

李增, 男, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: lizeng@ahmu.edu.cn

曲线(ROC 曲线)评价 IINR 对 UT 的预测能力。

2 结果

2.1 患者特征及实验室指标值 共入组 108 例患者,其中男 66 例(61.1%),女 42 例(38.9%),肺栓塞患者 39 例(36.1%),房颤患者 69 例(63.89%)。年龄、疾病、危险因素、是否合并糖尿病、联合用药情况见表 1。

表 1 患者特征资料($n=108$)

项目	例数[n(%)]
基本资料	
女	42(38.9)
男	66(61.1)
肺栓塞	39(36.1)
房颤	69(63.9)
危险因素	
高血压	53(49.0)
高脂血症	8(7.4)
糖尿病	14(13.0)
吸烟	15(13.9)
合并用药	
低分子肝素	85(78.7)
阿托伐他汀	5(8.3)
瑞舒伐他汀	3(2.8)
地高辛	5(4.6)
普罗帕酮	5(4.6)
β -受体阻滞剂	84(77.8)
钙离子拮抗剂	15(13.9)
肾素血管紧张素转化酶抑制剂	21(19.4)
肾素血管紧张素受体拮抗剂	25(23.1)

2.2 IINR 值预测华法林 UT 的效力 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.872(95% CI: 0.772 ~ 0.973, $P < 0.001$)。根据 Youden 指数($Sen + Spe - 1$)计算 IINR 的最佳预测临界值为 1.145。利用预测临界值进行诊断试验,诊断 UT 的敏感度(Sen)为 82.65%,特异度(Spe)为 80%,阳性预测值(PPV)为 97.59%,阴性预测值(NPV)为 32%,准确度(ACC)为 82.4%,见图 1。

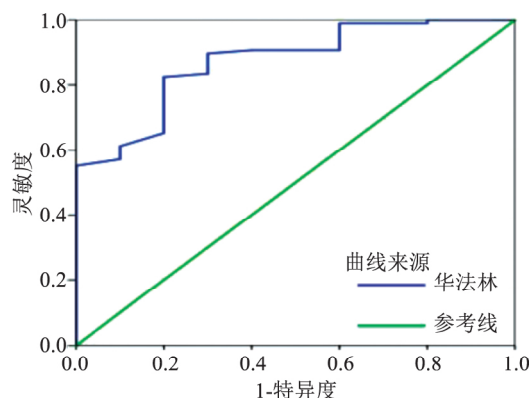


图 1 ROC 曲线分析 IINR 预测 UT 的效力

3 讨论

华法林为临床广泛应用的经典口服抗凝药物,在房颤、静脉血栓栓塞症、人工心脏瓣膜置换患者全身性栓塞的预防等方面发挥着基石作用。华法林导致出血和再栓塞的风险不可忽视,在评估 INR 与华法林不良反应的关系时显示,近乎 50% 出血事件的发生与抗凝过度(INR 过高)有关,而近半血栓栓塞事件则与抗凝不足(INR 过低)有关,因此应用华法林既要保证其抗凝疗效,同时也需平衡出血和再栓塞的风险。本研究纳入的均为房颤和肺栓塞的患者,抗凝强度指标 INR 须维持在 2 ~ 3 最佳治疗范围内。据统计稳定抗凝治疗需要数周到数月的时间,即使稳定 INR 维持在有效范围内的时间只占治疗时间的 40% ~ 60%,余下未达标时间,特别是在初始治疗期间,经历出血或血栓栓塞并发症的风险将会显著增加^[5-7]。因此,在治疗初期使 INR 尽快达标可最大限度地减少并发症的发生。

华法林口服胃肠道吸收迅速而完全,生物利用度高达 100%。吸收后与血浆蛋白结合率达 98% ~ 99%。服药后 12 ~ 18 h 起效,36 ~ 48 h 达抗凝高峰,维持 3 ~ 6 d,半衰期约 37 h,需 2 ~ 7 d 才达到最大药效,华法林个体差异大,影响华法林的因素众多,因此,本研究试图探讨从个体给药后对华法林起始 INR 值的反应差异来判断 7 d 后华法林 INR 值是否达标,以便在给药初期就可迅速调整华法林剂量,使其迅速达标。目前探索华法林达标剂量与相关影响因素的研究主要停留在华法林个体化剂量相关的基因多态性及华法林剂量预测模型,都不能完全解释华法林的个体差异。饮食、用药、疾病都会对华法林产生影响,因此根据个体的起始 INR 值情况来调整华法林剂量,是一个很好的选择,目前国内外暂无此类型的研究。美国胸科医师学会抗栓治疗与血栓预防指南第 9 版(ACCP9)^[8]指出:华法林初始剂量的选择较为灵活,应根据个体对华法林的敏感性、年龄、体质量、伴随治疗及合并症来选择不同的初始剂量。华法林抗凝治疗中国专家共识^[9]指出:因中国人与西方人肝药物代谢酶存在差异性,其华法林平均剂量低于西方人,建议初始剂量为 1 ~ 3 mg,本研究纳入房颤和肺栓塞患者,初始华法林剂量从 2.5 mg 开始。利用 ROC 曲线检验起始 INR 值预测 7 d 后稳态抗凝强度未达标的效力,结果显示 AUC 为 0.872,提示预测效力好。当起始 INR 值的最佳预测临界值为 1.145 时,诊断稳态抗凝强度未达标的

敏感度为 82.65% ,特异度为 80.00% ,阳性预测值为 97.59% ,阴性预测值为 32.00% ,该结果提示,当起始 INR <1.145 时,给予 2.5 mg 华法林口服,每晚 1 次,7 d 后 INR <2 可能性为 97.59%。当起始 INR >1.145 时,给予 2.5 mg 华法林口服,每晚 1 次,7 d 后的稳态 INR >2 可能性为 32.00%。故当患者起始 INR <1.145 时,即可增加华法林剂量。使华法林 INR 值快速安全达标,以减少血栓栓塞风险,增加患者的依从性,减少 INR 的检测次数。

本研究的局限性包括:① 单中心,回顾性研究,研究样本量较少;② 未分析应增加的华法林剂量;③ 未观察研究对象的调整剂量后 INR 值变化;④ 本研究排除了同时服用与华法林存在确定药物相互作用的药物,但心内科患者多存在合并症,需不可避免的合用其他药物,如胺碘酮、奥美拉唑、西咪替丁、环丙沙星、氧氟沙星、伏立康唑、口服避孕药、卡马西平等,由于这些药物会使 INR 值升高或降低^[10],因此 INR 对这类患者 SINR 是否具有预测效应尚不可知。需进行高质量的多中心、大样本、不同合并用药亚组的随机临床研究,以期通过 INR 来指导华法林的剂量调整,使患者快速安全的达到目标 INR 值。

参考文献

- [1] Koga T, Shibata Y, Kawamoto M. Adherence to and issues on our institutional guidelines on heparin administration after withdrawal of warfarin before elective surgery [J]. Masui 2017 66(4):456-62.
- [2] Abohelaika S, Wynne H, Avery P, et al. Effect of genetic and patient factors on warfarin pharmacodynamics following warfarin withdrawal: implications for patients undergoing surgery [J]. Thromb Res 2018, 171:167-70.
- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays; approved guideline-fourth edition [S]. NCCLS, 2H21-A 4, 003.
- [4] National Committee for Clinical Laboratory Standards. One-stage prothrombin time (PT) test and activated partial thromboplastin time (APTT) test; approved guideline [S]. NCCLS, H 47-A, 1996.
- [5] Tyson K, Hutchinson N, Williams S, et al. Identification of clinical factors predicting warfarin sensitivity after cardiac surgery [J]. Ther Adv Drug Saf 2018, 9(8):415-24.
- [6] Weycker D, Li X, Wygant G D, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in U. S. Clinical Practice [J]. Thromb Haemost 2018, 118(11):1951-61.
- [7] De T, Alarcon C, Hernandez W, et al. Association of genetic variants with warfarin-associated bleeding among patients of african descent [J]. JAMA 2018, 320(16):1670-7.
- [8] Holbrook A, Schulman S, Witt D M, et al. Evidence-based management of 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):e152S-e184S.
- [9] 中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志 2013 52(1):76-82.
- [10] Holbrook A M, Pereira J A, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions [J]. Arch Intern Med 2005, 165(10):1095-106.

Critical value of warfarin initial INR for predicting stable INR using receiver operating characteristic curve

Liu Xiaochang¹, Gu Zhichun², Yu Jiaxue¹, et al

(¹Guangdong Provincial People's Hospital Zhuhai Hospital Zhuhai Golden Bay Center Hospital, Zhuhai 519110;

²Dept of Pharmacy Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

Abstract To evaluate critical value of warfarin initial international normalized ratio (INR) for predicting stable INR using receiver operating characteristic curve. A total of 108 patients with warfarin treatment of 2.5 mg/d were enrolled as the subjects, who detected initial INR after two days and detected stable INR after 7 days, INR <2 defined as anticoagulation intensity dissatisfaction. To verify initial INR predicting stable INR using receiver operating characteristic curve. The area under the ROC curve for initial INR to predicting stable INR was 0.872 (95% CI: 0.772~0.973, $P < 0.001$), when cut point was 1.145, the sensitivity was 82.65%, the specificity was 80%. Positive predictive value was 97.59%, negative predictive value was 32%. Through initial INR value prediction of warfarin anticoagulation effect was good, the majority of patients with warfarin therapy after using of 2.5 mg/d, if the initial INR value is less than 1.145, actively adjust the warfarin dose should be taken into account.

Key words warfarin; anticoagulation; ROC curve