

华法林药物利用评价标准的构建及运用研究

冯晓俊,邓明影,李宇,汪国玉,赵晓晓,张蕾

(中国科学技术大学附属第一医院药剂科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 建立华法林药物利用评价(DUE)标准,用于评价华法林临床使用的合理性,为临床合理使用华法林提供参考。方法 参考华法林药品说明书、国内外华法林临床应用指南及专家共识,并按照 DUE 标准基本框架的构建原则,构建华法林 DUE 标准基本框架,结合专家咨询法,对标准进行修订完善,建立华法林 DUE 标准。设计调查表,按照排除和纳入标准收集使用的华法林病例资料,评估华法林使用情况。**结果** 建立的华法林评价标准主要包括用药指征、用药过程、用药结果、不良反应及处理等 4 个方面及 11 个二级指标。应用结果显示某三甲医院使用华法林适应证选择基本合理,住院患者华法林给药频次较合理,为每天一次给药(用法、用量符合标准),未出现配伍禁忌。用药不合理主要表现为用药过程中患者的初始剂量的选择较少个体化给药(基因型检测占比仅为 6.67%),服用华法林 2~3 d 后检测国际标准化比值(INR)的患者比例为 41.67%,以及 INR 值基本达到目标范围(2~3 d)比例 36.67%。**结论** 建立的华法林 DUE 标准,在实践中可用于发现临床用药过程中存在的问题和不足,具有很强的实用性,可为华法林的临床应用提供有益参考。

关键词:华法林;药物利用评价;标准;专家咨询法

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.056

Establishment and application of drug use evaluation standard of warfarin

FENG Xiaojun, DENG Mingying, LI Yu, WANG Guoyu, ZHAO Xiaoxiao, ZHANG Lei

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China)

通信作者:张蕾,女,副主任药师,硕士生导师,研究方向为药物基因组学和中药药理学,E-mail:76zhanglei@126.com

此外,应根据发生皮疹的严重程度分层治疗;对于 MPE 患儿,给予 H₁受体拮抗药和外用药对症治疗,药师在临床中也发现含有芳香环结构 H₁受体拮抗药可能会加重皮疹反应,因此在选择 H₁受体拮抗药时,应引起高度关注;对于 SCARs 的 DHS,应及时静滴糖皮质激素治疗,对于更严重的患者可给与丙种球蛋白冲击治疗。此外,合理有效的支持疗法及皮肤的护理对防止及减少并发症的发生也是极为重要的。

参考文献

- [1] 郭丽丽,黄志,吴惧.奥卡西平超说明书用药治疗 2 岁以下婴幼儿部分发作性癫痫临床观察[J].儿科学杂志,2014,20(4):18-20.
- [2] 彭静,汪洋,张华年.奥卡西平不良反应 53 例文献分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(4):322-326.
- [3] 王旭,张庆. HLA 基因与芳香族抗癫痫药物诱发皮肤不良反应相关性研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(4):373-375.
- [4] 中华人民共和国卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[R].2011-05-04.
- [5] SCHMIDT D, ELGER CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs[J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(5):627-635.

- [6] PAVLOS R, MALLAL S, PHILLIPS E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(11):1285-1306.
- [7] HUNG SI, CHUNG WH, LIU ZS, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(3):349-356.
- [8] MOON J, KIM TJ, LIM JA, et al. HLA-B*40:02 and DRB1*04:03 are risk factors for oxcarbazepine-induced maculopapular eruption[J]. Epilepsia, 2016, 57(11):1879-1886.
- [9] CHUNG WH, HUNG SI. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis[J]. J Dermatol Sci, 2012, 66(3):190-196.
- [10] ALVESTAD S, LYDERSEN S, BRODTKORB E. Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs[J]. Epilepsy Res, 2008, 80(2,3):194-200.
- [11] 袁立,张顺芝,何鸽飞,等.25 例奥卡西平致药疹文献分析[J].中南药学,2016,14(2):206-209.
- [12] 刘宁,齐晓涟.奥卡西平致皮疹 7 例分析[J].医药导报,2010,29(7):959-961.
- [13] 国家食品药品监督管理总局.诺华公司警告奥卡西平的严重皮肤反应[EB/OL]. [2005-07-06]. http://www.cdr.gov.cn/xwdt/200508/t20050804_3701.html.
- [14] 李瑞瑞,盛晓燕,马凌悦,等.儿童癫痫患者奥卡西平群体药动学模型验证[J].中国新药杂志,2016,25(6):668-673.

(收稿日期:2017-03-10,修回日期:2017-03-27)

Abstract: Objective To establish the drug use evaluation (DUE) of warfarin to evaluate the rationality of the clinical use of warfarin and provide a reference for the rational clinical use of warfarin. **Methods** We constructed the basic framework of DUE standard for warfarin by consulting warfarin dispensatory, domestic and overseas clinical application guidelines of warfarin and expert consensus. Then, combined with expert consultation results, we revised the standard, and established the DUE standard of warfarin. Questionnaires were designed and warfarin case data were collected according to the exclusion and inclusion criterion and the use of warfarin was assessed. **Results** The established warfarin evaluation criteria mainly included four categories and 11 secondary indicators, which covered drug indication, medication process, drug use results, and adverse reactions and treatment. The application results showed that the choice of warfarin in a tertiary hospital was basically reasonable. The frequency of administration of warfarin in hospitalized patients was reasonably once a day (usage and dosage met the standard), and no incompatibility was observed. The irrational use was mainly characterized by the fact that the initial dose of the patient was seldom individualized (genotype detection accounted for only 6.67%), and the proportion of patients who had the international normalized ratio (INR) value detected after 2 to 3 days of taking warfarin was 41.67%, and the INR being in the target range (2 to 3 days) was 36.67%. **Conclusion** The established DUE standard of warfarin can be used to find the problems and shortcomings during clinical treatment, which has a strong practicability and can be a useful reference for the clinical application of warfarin.

Key words: Warfarin; Drug use evaluation; Standard; Expert consultation

华法林(Warfarin)是世界上应用最广泛的维生素K拮抗剂,在临床使用超过60年。华法林主要用于静脉血栓栓塞性疾病的一级和二级预防、房颤血栓栓塞的预防、瓣膜病和心腔内血栓形成等^[1-2]。作为重要的香豆素类口服抗凝药仍然是需要长期抗凝治疗患者的主力军,但由于华法林治疗窗较窄[有效治疗浓度(2.2 ± 0.4) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$]、个体间剂量差异较大(可达10~20倍)、药物起效和失效缓慢、需要频繁检测国际标准化比值(INR)并调整剂量,因此治疗效果和出血风险很难把握,大大限制了华法林的临床使用。由于特殊的药理特性使得华法林的使用具有很多特殊性,华法林的药效发挥不仅受到遗传因素的影响还受其他因素如药物、饮食、各种疾病状态的影响。因此,本研究拟建立华法林药物利用评价(DUE)标准,以期为临床华法林合理使用提供参考,改进华法林用药模式,促进华法林的临床合理用药。

1 DUE标准的建立

1.1 DUE标准基本框架的构建 通过查阅国内外有关华法林和DUE标准建立的文献资料^[3-4],明确了华法林药物使用合理性评价的内涵,在满足美国医院药剂师协会(ASHP)基本要求的基础上,在华法林合理性评价指标的设计上,遵循了指标设计的科学性、实用性、代表性、合理性及可操作性的原则,构建华法林DUE标准基本框架。本研究经中国科学技术大学附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 专家咨询法完善确定评价标准 按照构建的DUE标准内容的层次,评价指标的定义,必需的填

表说明,设计专家咨询表格,邀请药学、医学、护理学、医院管理学等方面的专家对本研究组初步构建的评价标准提出修改意见,以确定指标体系选择的科学性、合理性及可操作性,以及指标的选择是否能够用来发现临床华法林使用中存在的问题等。根据所收集的专家意见,对初稿进行修订,形成试用于临床的DUE标准。

2 DUE标准的应用

2.1 设计患者使用华法林调查表 根据华法林DUE标准,对华法林临床应用病例进行监测和数据收集,设计使用华法林病例调查表内容有患者情况、用药目的、手术情况、华法林药物基因检测情况、用药前后与用药期间INR、凝血酶原时间(PT)监测情况、治疗前后与治疗期间肾功能和肝功能、INR异常和(或)出血时的处理、药品不良反应(ADR)监测、同时使用其他药物及更换药品的情况及配伍禁忌情况等。

2.2 华法林合理性评价标准应用情况 采用回顾性的调查方法,抽取安徽某三甲医院2015年全年使用华法林的住院患者60例填写调查表,对抽取的病例资料进行数据的收集和统计,根据建立的评价标准对使用华法林的病例进行合理性评价分析。

病例抽取方法:在医院病例系统中导出2015年整个一年内有使用华法林的出院患者的病例,共计806例,随机进行排列,运用系统抽样法,从中抽取病例60例。病例纳入标准:(1)2015年内出院的患者;(2)患者基本情况记录齐全;(3)有使用华法林的医嘱和详细的用药记录;(4)用药期间至少监测2

次 INR 值;(5)患者用药信息等不完整或无法评价的病例予以剔除。

3 结果

3.1 华法林 DUE 标准 制定的华法林 DUE 标准主要是由用药指征、用药过程、ADR 及处理、用药结果 4 个部分组成。用药指征包括:华法林的适应证、联合用药、管理指标等。用药过程包括:华法林剂量与疗程、特殊人群和特殊情况下的处理、药物的配伍禁忌和联合用药等方面的内容。ADR 和处理的内容有不良反应的类型和表现、不良反应的预防及处理措施、INR 异常和(或)出血时的处理等。用药结果包括:华法林用药后实验室检查如 INR 是否达目标值(2.0~3.0)、INR 值的监测频率和其他临床症状等指标及体征的变化。

3.2 病例基本情况统计结果 60 例使用华法林的住院患者中,无华法林过敏史者且无一例发生不良反应。

3.2.1 一般资料比较 60 例患者中男性 25 例,女性 35 例,具体的一般资料见表 1。

表 1 不同年龄段患者一般资料比较

年龄	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	住院时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
13~65 岁	37	14	23	48.98 $\pm$ 11.29	17.48 $\pm$ 6.94
>65~90 岁	23	11	12	75.78 $\pm$ 6.35	13.17 $\pm$ 6.16

3.2.2 用药科室分布情况 60 例使用华法林住院患者共涉及 15 个临床科室,其中外科住院患者 27 例,另外 33 例为内科住院患者,具体分布见表 2。

表 2 使用华法林患者的住院科室分布($n=60$)

科室	例数	构成比/ %	科室	例数	构成比/ %
急诊重症监护病房	1	1.67	内分泌科	1	1.67
神经内科	2	3.33	重症医学科	1	1.67
心脏外科	12	20.00	普外科	9	15.00
介入病区	2	3.33	心血管内科	17	28.33
胸外科	1	1.67	冠心病监护病房	4	6.67
消化内科	2	3.33	血管外科	1	1.67
急诊内科	4	6.67	干部病区	1	1.67
综合内科	1	1.67			

3.2.3 用于治疗或预防的华法林使用情况 华法林可用于治疗也可用于预防,本调查中 45 例患者使用华法林为治疗用药,主要用于治疗血栓栓塞性疾病,15 例使用华法林为预防用药。具体分布见表 3。

表 3 华法林用于治疗血栓栓塞性疾病分布情况

科室	例数	疾病分布(例数)
外科	16	下肢静脉血栓(10);肺栓塞(4);人工瓣膜置换术后(11)
内科	29	下肢深静脉血栓(3);肺栓塞(1);人工瓣膜置换术后(8)

3.2.4 INR 值监测情况 本次调查发现 INR 达到目标值(2.0~3.0)的仅 22 例,达标给药剂量和达标 INR 值分别为(3.15 $\pm$ 1.53) mg 和(2.28 $\pm$ 0.22) mg。

3.2.5 INR 异常时的剂量调整 患者服用华法林后出现 INR 值异常,具体表现为 INR 值超出目标范围。60 例患者中 INR 值异常的有 6 例,占总比重的 10%。而当 INR 值出现异常时,临床医生都有做相应的剂量调整。具体表现为暂停用华法林,或调整为原剂量的 5%~20%,并注意监测 INR 值。

3.2.6 华法林药物基因检测情况 患者心脏瓣膜置换术后华法林用药剂量与基因型有关。华法林实验室检测的基因为:CYP2C9 和 VKORC1 基因型。60 份病历中进行华法林检测的仅 4 例,基因型检测占比仅为 6.67%,其结果分布见表 4。

表 4 华法林基因检测结果

基因检测结果 CYP2C9 VKORC1	基因 监测 时机	初始 INR 值	达标 INR 值	初始 给药 剂量	达标 给药 剂量	达标 天数 /d	INR 监 测值 频率
				/mg	/mg		
*1*1 GG	用药后	1.15	—	2.500	—	—	间隔 4 d
*1*1 AA	用药后	1.14	—	5.000	—	—	无规律
*1*1 AA	用药前	1.25	—	3.125	—	—	间隔 4 d
*1*1 GA	用药前	1.11	2.03	1.875	4.00	5	无规律

注:“—”为未达到目标值

3.2.7 华法林在特殊人群使用情况 2013 年《华法林临床应用中国专家共识(基础版)》^[5]及华法林说明书指出:(1)华法林能通过胎盘并造成流产、胚胎出血和胚胎畸形,在妊娠最初 3 个月华法林相对禁忌;(2)哺乳:乳汁中分泌少量的华法林,对婴儿影响较小。(3)老年人(65 周岁以上)应慎用,应适当减少并个体化;(4)儿童:应该个体所需调整;(5)肝肾功能损害、凝血功能障碍伴出血倾向、活动性溃疡、严重高血压、外伤、先兆流产、近期手术者禁用。

本调查患者 60 例,其中特殊人群 30 例,65 岁以上老年人 23 例(35.00%),严重高血压患者 5 例(8.33%),肝肾功能损害 2 例(3.30%)。

3.2.8 华法林联合用药情况 60 例中单用华法林的 11 例,与其他抗凝药物合用的有 49 例。华法林

不宜合用的药物有盐酸肾上腺素、阿米卡星、维生素 B₁₂、盐酸万古霉素等。调查的 60 份病历中,有 2 份存在不合理用药情况,即 1 份合用盐酸万古霉素,另 1 份合用盐酸肾上腺素。60 份病历中,使用对华法林的抗凝作用有影响的药物的病历有 24 例,其中主要的药物有丹参酮 2A 磺酸钠注射液、盐酸胺碘酮注射液(片)、阿司匹林肠溶片、注射用奥美拉唑钠等。

3.3 华法林合理性评价标准应用结果 运用所建立的华法林 DUE 标准,实施华法林的药物利用评价,评价结果见表 5。

表 5 华法林 DUE 标准应用结果($n=60$)

评价项目	名称	符合标准患者数/例	符合标准率/%
用药指征	符合用药指征中任何一项	49	81.67
	有禁忌证	0	0.00
用药过程	服用华法林 2~3 d 后每日或隔日测 INR 值	25	41.67
	肝功能监测	58	96.67
	用法、用量符合标准	58	96.67
	给药途径符合标准	60	100.00
	药物相互作用符合标准	60	100.00
	联合用药符合标准	58	96.67
	ADR 监测符合标准	60	100.00
用药结果	INR 达标值	22	36.67
	用药后患者医疗记录显示临床症状改善明显	60	100.00

4 讨论

4.1 华法林 DUE 标准建立方法分析 本研究主要采用了文献复习法和专家咨询法,在评价体系理论研究的基础上,按照 DUE 建立的原则,从临床用药的角度,考虑临床用药每个环节,从用药指征、用药过程、ADR 和 ADR 的处理和用药结果设定评价指标的基本框架,制定的评价指标框架关注到临床使用华法林每个关键步骤,可从关键环节查找问题,减少不合理使用的发生率。建立的指标体系分为一级指标和二级指标,二级指标体现一级指标包含的所有环节,简单易懂。

华法林评价指标体系从构想、指标的提出、筛选、确定均采用了专家咨询法,因此,建立的华法林评价指标具有较好的科学性,专家咨询法是一种主观评价的预测方法^[6],它不仅可用于预测领域而且可广泛用于各种评价指标体系的建立^[7]。

专家咨询法在解决主观、复杂和有争论的问题时有独特的优点:(1)集思广益取各专家之长;(2)与专家的沟通以发送邮件的方式,专家有较多时间

进行思考,自由发表意见^[8]。因华法林的药品特性使其评价涉及的内容多、影响因素多、指标多。其指标的筛选将直接影响评价的结果,因此采用较为客观、综合、系统、可靠的专家咨询法来筛选指标是比较适合华法林合理性评价这一影响因素较多的药物。

4.2 华法林合理性评价分析 本次调查评价发现华法林临床使用过程中存在许多不合理的共性问题,比如华法林的使用普遍未个体化给药,INR 值监测频率无规律,剂量调整不规范,INR 值不达标或达标时间过长,用药指征把握不严等问题。

4.2.1 华法林个体化给药欠佳 随着药物基因组学的发展,发现很多药物基因与华法林代谢密切相关,华法林遗传多态性在大样本的全基因组关联研究(GWAS)^[9]和大量临床研究中均表明可影响华法林的稳定剂量。*CYP2C9* 基因 *2, *3 等位基因型和 *VKORC1* 基因 *G-1639A* 基因型与华法林抗凝疗效密切相关,基因型是决定华法林达到最佳抗凝效果的关键变量^[10-12]。实践证实,依据药物基因型指导的华法林个体化给药与传统模式给药相比,能够更快使患者达到华法林的稳定剂,可减少患者因服用华法林所致出血或栓塞的风险。调查结果显示所选病例中一般在口服华法林前开始检测 INR 和 PT 值,华法林的初始给药剂量多按半片或 1 片给药,甚至 2 片给药,病例中也很难体现能够在华法林的使用方面综合考虑患者个体化的因素,例如身高、体质量、出血或血栓的高危因素。美国食品药品监督管理局(FDA)早在 2007 年修改了华法林的使用说明书,在警示部分标明 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 遗传差异影响华法林的抗凝作用,建议在使用华法林前进行基因分型。2010 年 FDA 修订华法林的处方信息,提供了基于 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因分型的推荐剂量表。国际华法林药物基因组学联合会(IWPC)共搜集四大洲 5 700 例使用华法林治疗的患者(其中包括华人在内的亚洲人 1 634 例),证实依据基因检测信息推荐的个体化剂量优于常规统一的 5 mg 起始剂量^[13]。目前, IWPC 建立了华法林剂量公益网站(www.warfarindosing.org),此网站内含计算华法林剂量的方法,向其中输入患者基因型和临床信息后会自动计算出华法林的给药剂量。此外,该机构还发布了单机版的 Excel 计算表^[14]。近年来也有许多文献报道基于中国人群构建的华法林剂量预测模型^[15-16]。因此,在开始应用华法林时对患者进行基因型检测可以降低不良事件的发生率,提高华法林使用的合理性。本研究中有 4 例

患者进行了基因检测,但初始给药剂量并未按照基因检测的结果进行给药,因此,CYP2C9 和 VKORC1 基因的多态性对华法林药效的影响需要进一步对临床医师进行宣传。尽管基因的多态性影响华法林的抗凝作用得到广泛的研究,但文献[17]中指出对维生素 K 拮抗剂使用前进行基因检测的获益不大,推荐级别Ⅲ。因此,临床药师在临床不仅要关注最新的研究进展也要结合临床个体化情况与医生一起制定合适的个体化治疗方案。

4.2.2 华法林的剂量调整不规范,INR 监测无规律 华法林的抗凝效应在不同个体有很大差异,因此必须密切监测。华法林抗凝强度主要通过 PT 和 INR 监测。调查发现病例中 INR 的监测无规律,部分病例仅监测一次,多数病例多间隔 3~5 d 监测一次,而无法达到中华医学会心血管病学分会发布的《华法林临床应用中国专家共识(基层版)》^[5]推荐的“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。”治疗过程中剂量调整应谨慎,频繁调整剂量会使 INR 波动,而本次调查中华法林剂量的调整极少按照指南的推荐调整。

4.3 DUE 标准的适用性 DUE 是一个持续发展的方案,它可以通过计划、实施、检查、处置(PDCA)循环的原理(找出问题制定解决方案,按计划进行实施,评估结果,对解决方案进行标准化)不断的改进,完善 DUE 的标准,达到提高患者治疗质量的目的^[18-19]。本文制定的华法林 DUE 标准是结合我国抗凝药物专家共识等资料及华法林在医院应用的具体情况制定的一套评价标准,主要用于评价华法林临床使用过程中的合理性。评价标准也要在临床用药评价中不断使用和完善,也可供相近状况的机构借鉴参考。调查中发现医疗机构在临床使用华法林中存在很多不合理的地方,因此仍需加强其合理应用宣传培训,不断规范用药行为,使华法林临床应用更加规范和合理。

综上所述,本研究探索性建立的华法林药物合理性评价标准包含华法林临床应用过程涉及各个环节。可以使医护人员明确华法林临床合理使用的关键环节,可从华法林使用的每个关键点把关,及时发现、解决华法林合理使用问题,对华法林临床应用的合理性进行综合评价,不断提高华法林的临床合理应用水平,提升医疗质量。

参考文献

[1] 项海燕,唐燕华.华法林抗凝治疗的临床应用概述[J].重庆医

学,2012,41(16):1652-1654.

- [2] 郑必龙,刘俊.华法林抗凝血作用及影响因素分析[J].安徽医药,2013,17(11):1975-1977.
- [3] 胡静,朱君荣,于锋.华法林抗凝个体化治疗研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(05):591-596.
- [4] 袁浩宇,林勇,胡明,等.药物利用评价标准建立的方法探讨及实践[J].中国药房,2010,21(22):2101-2104.
- [5] 中华心血管病杂志编辑委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林临床应用中国专家共识(基层版)[J].中华全科医师杂志,2013,12(10):783-787.
- [6] 陈英耀,倪明,胡献之,等.公立医疗机构公益性评价指标筛选——基于德尔菲专家咨询法[J].中国卫生政策研究,2012,5(1):6-10.
- [7] 卫萍,任建萍,张琪峰,等.德尔菲法在医学科技计划绩效评价指标体系构建中的应用[J].卫生经济研究,2013(4):52-54.
- [8] HART LM, BOURCHIER SJ, JORM AF, et al. Development of mental health first aid guidelines for Aboriginal and Torres Strait Islander people experiencing problems with substance use: a Delphi study[J]. BMC Psychiatry, 2010, 10: 78.
- [9] CHA PC, MUSHIRODA T, TAKAHASHI A, et al. Genome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(23): 4735-4744.
- [10] 都丽萍,梅丹,刘昌伟,等.CYP2C9 及 VKORC1 基因多态性对华法林剂量和抗凝效果的影响[J].中国药学杂志,2010,45(21):1628-1633.
- [11] LIMDI NA, BROWN TM, YAN Q, et al. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors[J]. Blood, 2015, 126(4): 539-545.
- [12] STERGIOPOULOS K, BROWN DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(8): 1330-1338.
- [13] KLEIN TE, ALTMAN RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753-764.
- [14] JOHNSON JA, GONG L, WHIRL-CARRILLO M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 90(4): 625-629.
- [15] 刘俊,栾家杰,徐文科,等.中国汉族人群基于临床特征和基因型华法林个体化给药模型的研究[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(3):284-290.
- [16] LI S, ZOU Y, WANG X, et al. Warfarin dosage response related pharmacogenetics in Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0116463. DOI:10.1371/journal.pone.0116463.
- [17] 马长生,姚艳.2011 年 ACCF/AHA/HRS 心房颤动防治指南解读[J].心血管病学进展,2011,32(4):487-490.
- [18] 张建堂,李国秀,王志太.药剂科管理中 PDCA 循环的应用及实践做法分析[J].中国医药科学,2016,6(6):90-93.
- [19] 郭雪玲,汤松,张万智.应用 PDCA 循环管理用药错误风险的效果评价[J].实用药物与临床,2016,19(9):1189-1192.

(收稿日期:2017-02-15,修回日期:2017-04-04)