

高龄非瓣膜性心房颤动患者华法林抗凝质量的影响因素研究

Study of factors influencing the quality of warfarin anticoagulation in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation

李睿^{1,2a}, 潘芒芒^{2a}, 张弛^{2a},
沈琬^{2b}, 孔令聰^{2b}, 双田^{2b},
王新华^{2b}, 顾智淳^{2a,3}, 王娜⁴,
林厚文^{2a}

(1. 上海海洋大学 食品学院, 上海 201306 ;
2. 上海交通大学 医学院 附属仁济医院, a. 药剂科; b. 心内科, 上海 200127; 3. 上海交通大学 医学院 附属仁济医院 浦南分院 药剂科, 上海 201203; 4. 重庆医科大学 第二附属医院 药剂科, 重庆 400010)

LI Rui^{1,2a}, PAN Mang-mang^{2a},
ZHANG Chi^{2a}, SHEN Long^{2b},
KONG Ling-cong^{2b},
SHUANG Tian^{2b},
WANG Xin-hua^{2b}, GU Zhi-chun^{2a,3},
WANG Na⁴, LIN Hou-wen^{2a}

(1. School of Food Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 2. a. Department of Pharmacy; b. Department of Cardiology, Renji Hospital, Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Department of Pharmacy, Punan Branch of Renji Hospital, Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201203, China; 4. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

基金项目: 上海市科学技术委员会基金资助项目(23Y11902800); 上海市浦东新区卫生健康委员会卫生科技基金资助项目(PW2023D-10); 上海申康医院发展中心基金资助项目(SHDC2022CRS035)

作者简介: 李睿(1999-), 女, 硕士研究生, 主要从事循证药理学和临床药理学方面的研究

通信作者: 林厚文, 主任药师, 博士生导师
Tel: (021) 68385652
E-mail: linhouwen@renji.com

摘要:目的 探讨高龄非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者华法林抗凝治疗质量的影响因素, 并评估医师-药师联合门诊模式对改善抗凝质量的效果。方法 本研究将接受华法林治疗的高龄 NVAF 患者分为医师-药师联合门诊组和普通门诊组, 以评估不同抗凝管理策略对患者的影响。在此基础上, 进一步将患者依据其国际标准化比值(INR)在治疗目标范围内的时间百分比(TTR)分为良好抗凝质量组(TTR $\geq$ 60%)和差抗凝质量组(TTR $<$ 60%), 分析2组患者的临床预后及发生的不良事件。结果 医师-药师联合门诊组患者的平均TTR为(64.00 $\pm$ 24.40)%, 显著高于普通门诊组的(42.10 $\pm$ 30.20)% ($P<0.05$)。多因素逻辑回归分析表明, 合并症数量 $\geq$ 4种是抗凝质量不佳的独立风险因素(OR: 0.44, 95% CI: 0.23~0.87, $P<0.05$), 而医师-药师联合门诊模式显著提高了华法林的抗凝质量(OR: 3.50, 95% CI: 1.85~6.60, $P<0.05$)。尽管在血栓栓塞和出血事件的发生率上2组均无显著性差异, 但医师-药师联合模式在管理复杂患者方面显示出潜在优势。结论 医师-药师联合门诊模式通过提供个性化的抗凝治疗方案及药物管理服务, 有效改善了高龄 NVAF 患者的抗凝治疗质量, 尤其对于合并症较多的患者具有积极影响, 展现了该模式在临床实践中的重要价值。

关键词: 华法林; 高龄非瓣膜性心房颤动; 抗凝质量; 医师-药师联合门诊; 血栓栓塞与出血

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.022

中图分类号: R97 文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2025)04-0556-05

Abstract: Objective To investigate the factors affecting the quality of warfarin anticoagulation therapy in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) and to assess the effect of the combined physician-pharmacist outpatient model on improving the quality of anticoagulation.

Methods In this study, elderly NVAF patients treated with warfarin were divided into combined physician-pharmacist outpatient group and general outpatient group to assess the impact of different anticoagulation management strategies on patients. On this basis, patients were further classified into good anticoagulation quality group (TTR $\geq$ 60%) and poor anticoagulation quality group (TTR $<$ 60%) based on the percentage of time (TTR) that their international normalised ratio (INR) was within the therapeutic target range, and the clinical prognosis and adverse events that occurred in both groups were analysed. **Results** The mean TTR of patients in the combined physician-pharmacist outpatient group was

(64.00 ± 24.40)%, which was significantly higher than that of the general outpatient group, which was (42.10 ± 30.20)% ($P < 0.05$). Multifactorial logistic regression analysis showed that the number of comorbidities ≥ 4 was an independent risk factor for poor anticoagulation quality (OR: 0.44, 95% CI: 0.23 – 0.87, $P < 0.05$), whereas the combined physician – pharmacist outpatient clinic model significantly improved the anticoagulation quality of warfarin (OR: 3.50, 95% CI: 1.85 – 6.60, $P < 0.05$). Although there were no significant differences between the two groups in the incidence of thromboembolic and bleeding events, the model showed potential advantages in the management of complex patients. **Conclusion** The combined physician – pharmacist outpatient model effectively improves the quality of anticoagulation therapy in elderly patients with NVAf by providing personalized anticoagulation treatment plans and medication management services. This model has a particularly positive impact on patients with multiple comorbidities, demonstrating its significant value in clinical practice.

Key words: warfarin; elderly non – valvular atrial fibrillation; anticoagulant quality; combined physician – pharmacist outpatient; thromboembolism and bleeding

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床常见的心律失常,尤其在老年人群中,其患病率随着年龄增长而显著上升^[1]。高龄非瓣膜性心房颤动 (non – valvular atrial fibrillation, NVAf) 患者面临着更高的缺血性脑卒中和全身栓塞风险,因此,有效的抗凝治疗显得尤为重要^[2]。尽管近年来新型口服抗凝药物 (novel – oral – anticoagulants, NOACs) 的应用日益广泛,但是华法林因其成本效益在一些地区和患者群体中仍为首选。华法林作为一种经典的口服抗凝药物,用药期间的抗凝强度与出血或血栓并发症密切相关,密切监测华法林的抗凝作用至关重要。国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 是评价华法林抗凝疗效的重要指标,研究表明,抗凝强度为 INR 2.0 ~ 3.0 时,华法林的出血和血栓栓塞风险均最低^[3-4]。高龄 NVAf 患者的生理特点及多重用药情况,华法林的抗凝质量控制面临挑战。本研究旨在探讨影响高龄 NVAf 患者华法林抗凝质量的因素,并评估医师 – 药师联合门诊对改善患者抗凝治疗效果的潜在影响,以期临床提供个性化的抗凝治疗策略,提高华法林的抗凝质量并降低相关并发症的发生率。

资料与方法

1 病例选择

2019 年 1 月至 2022 年 12 月以上海交通大学医学院附属仁济医院与重庆医科大学第二附属医院就诊且接受华法林抗凝治疗的高龄 NVAf 患者入选为研究对象。本研究数据经上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会的审查和批准公开 (伦理批号:KY2022 – 105 – B)。

入选标准 ①年龄 ≥ 70 岁;②确诊为 NVAf;

③口服华法林进行抗凝治疗;④治疗时间 ≥ 3 个月;⑤提供完整的治疗记录和相关信息。

排除标准 ①恶性肿瘤、心力衰竭或者其他需要长期抗血栓治疗的疾病、妊娠等;②肝肾功能异常或者血小板计数低于正常范围;③未能提供完整的治疗记录和相关信息。

2 试验分组与研究方法

为评估不同管理模式对患者抗凝治疗质量的影响,研究将患者分为医师 – 药师联合门诊组和普通门诊组。医师 – 药师联合门诊组的患者由临床医师和药师共同管理,双方借助研究团队前期设计并开发了微信小程序“爱抗凝”^[5],对患者的卒中和出血风险进行综合评估。双方共同讨论肝/肾功能不全、冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD)、围手术期或抗凝药物类型切换等情况下的抗凝策略,最终制定个体化的华法林用药方案。医师负责为患者开具华法林及相关药物的处方,并进行实验室检查;药师则向患者提供关于 AF 的相关知识,包括病因、症状、并发症等,以增强患者对 AF 的认知。药师详细介绍 AF 的药物治疗方案,包括药物的作用机制、用药时间及剂量等,确保患者正确用药。在随访过程中,药师记录和反馈药物使用过程中的药物不良反应,以便临床医师及时调整治疗方案。同时,在每次随访时,药师会更新患者治疗信息,包括调整药物剂量、INR、INR 在治疗目标范围内的时间百分比 (time in therapeutic range, TTR)、INR 不稳定的原因、抗凝期间发生的血栓栓塞/出血事件等变化的临床特征。普通门诊组的患者则接受常规的门诊服务,药师不直接参与。此外,依据 INR 在治疗目标范围内的 TTR,将患者进一步分为良好抗凝质量组 (TTR $\geq 60\%$) 和差抗凝质量组 (TTR $< 60\%$),以探讨抗凝治疗质量对患者临床预

后的影响^[6]。

研究数据包括患者的基本信息(如年龄、性别、身高、体质量)、疾病情况(如 AF 类型、合并疾病、并发症)、药物治疗情况(如华法林用药时间、剂量、INR 值、合并用药情况)以及参加医师-药师联合门诊情况。所有数据均通过电子病历系统回顾性收集,并由研究团队成员进行验证。

3 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。用 *t* 检验或方差分析对不同因素对抗凝质量的影响进行单因素分析;用 Logistics 分析探究不同因素对抗凝质量的综合影响;用卡方检验等方法探究不同因素之间的关系。

结 果

1 一般资料

入组 214 例患者,男性 102 例、女性 112 例;平均年龄(76.40 ± 5.00)岁;既往病史中高血压(66.36%)和冠心病(37.85%)是最常见的合并症,其中有 41.12% 的患者合并症 ≥ 4 种;AF(92.99%)和瓣膜性心脏病(11.21%)是华法林使用的主要适应证;β-受体阻滞药(50.00%)、他汀类药物(40.65%)、血管紧张素转换酶抑制药/血管紧张素 II 受体阻滞药(angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers, ACEI/ARB, 39.72%)是合并使用较多的药物。患者详细情况见表 1。

2 华法林的抗凝质量

所有患者的平均 TTR 为(51.70 ± 29.80)%。其中,TTR < 20% 的患者为 41 例(占 19.16%),TTR 在 20% ~ 39%、40% ~ 59% 及 60% ~ 79% 区间内的患者分别为 37 例(占 17.29%)、37 例(占 17.29%)和 54 例(占 25.23%)。此外,仅有 45 例患者(占 21.03%)的 TTR ≥ 80%。本研究显示,只有 46.26% 的患者(99 例)达到良好的抗凝质量。在医师-药师联合门诊组中,患者的 TTR 为(64.00 ± 24.40)%,显著高于普通门诊组的(42.10 ± 30.20)%(*P* < 0.05)。

3 与抗凝质量相关的潜在预测因子

在单变量回归分析中,结果显示女性患者、接受医师-药师联合门诊管理以及合并症数量 ≥ 4 种与抗凝治疗质量存在显著关联。进一步的多变量逻辑回归分析表明,接受医师-药师联合门诊管理(OR:3.50,95% CI:1.85 ~ 6.60,*P* < 0.05)被

认定为影响抗凝治疗质量的独立保护因素;而合并症数量 ≥ 4 种(OR:0.44,95% CI:0.23 ~ 0.87,*P* < 0.05)则被识别为抗凝治疗质量的独立危险因素,见表 2。

4 不良事件的发生情况

在随访期间,共有 28 例患者(占 13.09%)出现了华法林治疗相关的血栓栓塞事件或出血事件。良好抗凝质量组与抗凝质量差组的血栓栓塞事件发生率分别为 3.03% 与 6.09% (*P* > 0.05),而出血事件的发生率则为 8.08% 与 8.70% (*P* > 0.05),2 组之间并无显著差异。血栓栓塞事件主要以缺血性卒中、心肌梗

表 1 患者基本情况

Table 1 Basic patient information

Item	Entire population (<i>n</i> = 214)	Good anticoagulant quality (<i>n</i> = 99)	Poor anticoagulant quality(<i>n</i> = 115)
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	76.40 ± 5.00	76.60 ± 5.20	76.20 ± 4.80
Female(<i>n</i> , %)	112(52.34)	44(44.44)	68(59.13)*
Combined physician-pharmacist outpatient(<i>n</i> , %)	94(43.93)	62(62.63)	32(27.83)*
TTR($\bar{x} \pm s$, %)	51.70 ± 29.80	78.90 ± 10.90	28.40 ± 19.70*
Complication(<i>n</i> , %)			
Coronary heart disease	81(37.85)	32(32.32)	49(42.61)
Hypertension	142(66.36)	68(68.69)	74(64.35)
Diabetes mellitus	34(15.89)	15(15.15)	19(16.52)
Heart failure	38(17.76)	14(14.14)	24(20.87)
History of stroke	41(19.16)	22(22.22)	19(16.52)
History of bleed	5(2.34)	4(4.04)	1(0.87)
Myocardial infarction	5(2.34)	4(4.04)	1(0.87)
Medication(<i>n</i> , %)			
Antiplatelet drugs	25(11.68)	7(7.07)	18(15.65)
Statins	87(40.65)	40(40.40)	47(40.87)
Amiodarone	14(6.54)	4(4.04)	10(8.70)
Beta blockers	107(50.00)	52(52.53)	55(47.83)
ACEI/ARB	85(39.72)	35(35.35)	50(43.48)
CCB	68(31.78)	33(33.33)	35(30.43)
Digoxin	30(14.02)	17(17.17)	13(11.30)
Chinese patent drug	55(25.70)	23(23.23)	32(27.83)
≥4 types of complications(<i>n</i> , %)	88(41.12)	27(27.27)	61(53.04)*
Indications for anticoagulation(<i>n</i> , %)			
Atrial fibrillation	199(92.99)	93(93.94)	106(92.17)
Deep vein thrombosis	2(0.93)	1(1.01)	1(0.87)
Mechanical heart valve	10(4.67)	5(5.05)	5(4.35)
Valvular heart disease	24(11.21)	8(8.08)	16(13.91)

Compared good anticoagulant quality with poor anticoagulant quality at the same time, * *P* < 0.05; ACEI/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers; CCB: Calcium channel blockers; TTR: Time in therapeutic range.

表 2 与抗凝质量良好 (TTR ≥60%) 相关的风险因素分析

Table 2 Analysis of risk factors associated with good quality anticoagulation (TTR ≥60%)

Item	One – way analysis of variance		Multifactorial analysis	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Female	0.55	0.32 – 0.95 *	0.75	0.41 – 1.40
Combined physician – pharmacist outpatient	4.35	2.44 – 7.73 *	3.50	1.85 – 6.60 *
Complication				
Coronary heart disease	0.64	0.37 – 1.13	1.07	0.55 – 2.10
Hypertension	1.22	0.69 – 2.15		
Diabetes mellitus	0.90	0.43 – 1.89		
Heart failure	0.62	0.30 – 1.29		
History of stroke	1.44	0.73 – 2.86		
History of bleed	4.80	0.53 – 43.60	3.18	0.23 – 44.30
Myocardial infarction	4.80	0.53 – 43.60	4.41	0.33 – 59.40
Medication				
Antiplatelet drugs	0.41	0.16 – 1.03	0.57	0.20 – 1.61
Statins	0.98	0.57 – 1.70		
Amiodarone	0.44	0.13 – 1.46	0.40	0.11 – 1.50
Beta blockers	1.21	0.70 – 2.07		
ACEI/ARB	0.71	0.41 – 1.24		
CCB	1.14	0.64 – 2.03		
Digoxin	1.63	0.75 – 3.54		
Chinese patent drug	0.78	0.42 – 1.46		
≥4 types of complications	0.33	0.19 – 0.59 *	0.44	0.23 – 0.87 *
Follow – up interval > 30 days	0.68	0.40 – 1.17	0.84	0.45 – 1.56
Indications for anticoagulation				
Atrial fibrillation	1.32	0.45 – 3.84		
Deep vein thrombosis	1.16	0.07 – 18.80		
Mechanical heart valve	1.17	0.33 – 4.17		
Valvular heart disease	0.54	0.22 – 1.33	0.57	0.21 – 1.57

This factor is significantly associated with good anticoagulation quality (TTR ≥60%), * $P < 0.05$; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

死及心室内血栓为主。经历出血事件的 18 例患者均为轻微出血,表现为鼻出血、结膜下出血、尿液潜血及皮肤瘀斑等。

讨 论

本研究结果显示,医师 – 药师联合门诊模式对于提升高龄 NVAf 患者华法林抗凝治疗质量具有显著的积极作用。这一发现提示,医师 – 药师联合门诊模式在优化华法林抗凝治疗管理中可能发挥重要作用,为高龄 NVAf 患者的治疗提供了新的视角和策略。

在中国,由于医疗资源的不均衡分布及工作量的限制,传统医院门诊服务往往无法为接受华法林治疗的患者提供充分的个体化指导和监测。这种情况可能导致治疗的不连续性,增加患者 INR 偏离目标范围

的风险,从而影响治疗的效果与安全性。药师的参与被证明能够显著提升患者的用药依从性^[7-8],而医师 – 药师联合门诊模式通过提供更加精细化的管理,有助于改善患者的抗凝治疗质量^[9]。在这一模式下,药师的作用不仅提高了药物管理的专业水平,还通过增强患者教育与促进药物依从性来进一步改善治疗效果。此外,药师在监测和调整 INR 值方面扮演了关键角色^[10-11],有助于及时识别并纠正治疗偏差,提高治疗的稳定性。国际上,药师主导的抗凝门诊已被证实能显著提升患者的依从性与治疗质量^[12]。一些中国医疗机构也已开始实施医师 – 药师联合门诊模式并取得了积极的成果,这表明通过医师和药师的紧密合作,可以显著提高患者的 TTR,进而提升华法林的抗凝效果。本研究的分析结果进一步证实了医师 – 药师联合门诊模式在提升高龄 NVAf 患者华法林抗凝治疗质量中的积极作用,与普通门诊相比,医师 –

药师联合门诊组患者的 TTR 显著提高,这强调了该模式在临床实践中的潜在价值。

此外,本研究表明,具有 4 种或以上合并症的患者在抗凝治疗质量方面构成了独立的风险因素,这可能与多种因素相关。首先,多合并症患者通常需要同时使用多种药物,这增加了药物相互作用的风险,从而可能影响华法林的抗凝效果。其次,多合并症可能影响患者的整体健康状况和生活质量,进而影响其对治疗的依从性。此外,合并症的存在可能使得患者的抗凝治疗方案更加复杂,需进行更为精细的调整和监测。在这种情况下,医师-药师联合门诊模式通过医师与药师的协同合作,能够为这些患者提供更为个性化和综合的治疗方案,从而提高治疗的合理性和依从性。

本研究结果显示,良好抗凝质量组与差抗凝质量组在血栓栓塞和出血事件的发生率上未表现出显著差异,提示抗凝治疗质量可能只是影响临床事件的众多因素之一。患者的整体健康状况、合并症的存在以及生活方式等因素均可能对临床结果产生重要影响。因此,未来的研究应当考虑这些多种因素之间的交互作用,以更全面地理解抗凝治疗质量与临床事件之间的关系。

医师-药师联合门诊模式通过提供个性化的抗凝治疗策略和药物管理服务,显著提升了高龄 NVAf 患者的华法林抗凝治疗质量。这种模式的成功实施为临床提供了一种有效的策略,以改善患者的治疗效果和临床预后。

参考文献:

- [1] WILKINSON C, TODD O, CLEGG A, *et al.* Management of atrial fibrillation for older people with frailty: A systematic review and meta-analysis [J]. *Age Ageing*, 2019, 48(2):196—203.
- [2] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, *et al.* 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):373—498.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6):572—618.
- [4] HART R G, PEARCE L A, AGUILAR M I. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12):857—867.
- [5] PAN M M, ZHANG C, SHEN L, *et al.* A novel shared decision-making (SDM) tool for anticoagulation management in atrial fibrillation: Protocol for a prospective, cluster randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2023, 24(1):623.
- [6] QIU S, WANG N, ZHANG C, *et al.* Anticoagulation quality of warfarin and the role of physician-Pharmacist collaborative clinics in the treatment of patients receiving warfarin: A retrospective, observational, single-center study [J/OL]. *Front pharmacol*, 2021, 11:605353. 2021-01-14 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519468/>.
- [7] GARWOOD C L, DUMO P, BARINGHAUS S N, *et al.* Quality of anticoagulation care in patients discharged from a pharmacist-managed anticoagulation clinic after stabilization of warfarin therapy [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(1):20—26.
- [8] GUPTA V, KOGUT S J, THOMPSON S. Evaluation of differences in percentage of international normalized ratios in range between pharmacist-led and physician-led anticoagulation management services[J]. *J Pharm Pract*, 2015, 28(3):249—255.
- [9] 郑英丽, 丁征, 于欢, 等. 阜外医院医师和药师协作规范化抗凝管理的回顾性分析[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(10):951—955.
- [10] VIQUEZ-JAIKEL A, VICTORIA HALL-RAMIREZ, RAMOS-ESQUIVEL A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention [J]. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39(1):41—44.
- [11] MARCATTO L R, SACILOTTO L, TAVARES L C, *et al.* Pharmaceutical care increases time in therapeutic range of patients with poor quality of anticoagulation with warfarin [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1052. 2018-09-21 [2024-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298004/>.
- [12] 杨培民, 索贞, 宋燕. 临床药师参与抗凝管理对非瓣膜性房颤患者口服华法林抗凝效果的影响[J]. *济宁医学院学报*, 2024, 47(3):226—229.

(收稿日期 2024-08-15)