

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.03.013

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

杨培民¹ 索贞² 宋燕¹(¹ 淄博市市立医院临床药理学室, 淄博 255400; ² 山东省戴庄医院药学部, 济宁 272051)

摘要 目的 探讨非瓣膜性房颤患者在口服华法林的过程中临床药师参与抗凝管理对抗凝效果的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 9 月于我院收治的非瓣膜性房颤患者 132 例, 随机抽取 66 例作为观察组, 由临床药师、护士和住院医师联合抗凝管理, 另外 66 例作为对照组, 由住院医师、主管护士在住院期间进行常规抗凝管理。探究两组间华法林抗凝管理的效果和安全。**结果** 观察组患者的 INR (国际标准化比值) 达标率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.19, P < 0.05$); 观察组患者服用华法林的依从性 (89.39%) 优于对照组 (57.56%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 17.94, P < 0.001$); 出血性事件发病率观察组 (9.09%) 则低于对照组 (31.82%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.59, P < 0.05$)。**结论** 临床药师参与抗凝管理可以显著提升非瓣膜房颤患者抗凝效果与安全, 应当加强临床药师对抗凝防治的监护管理。

关键词 非瓣膜房颤; 华法林; 抗凝剂; 药物治疗效果

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2024)06-226-04

To investigate the effect of clinical pharmacists participating in anticoagulation management on oral warfarin anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation

YANG Peimin¹, SUO Zhen², SONG Yan¹(¹ Clinical Pharmacy, Zibo Municipal Hospital, Zibo 255400, China;² Pharmaceutical Department, Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272051, China)

Abstract: Objective To explore the effect of clinical pharmacists' participation in anticoagulation management on the anticoagulation effect of oral warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Methods** From 132 patients with non-valvular atrial fibrillation admitted to our hospital from January 2019 to September 2020, 66 cases were randomly selected as the observation group, receiving joint anticoagulation management by clinical pharmacists, nurses and residents. The other 66 cases were selected as the control group, receiving routine anticoagulation management by residents and nurses during hospitalization. The intervention of anticoagulant drug monitoring by clinical pharmacists was conducted to explore the effect and safety of warfarin anticoagulation management. **Results** The INR compliance rate of the observation group patients is higher than that of the control group, and the difference is statistically significant ($\chi^2 = 8.19, P < 0.05$); The compliance of patients taking warfarin in the observation group (89.39%) was better than that in the control group (57.56%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 17.94, P < 0.001$); The incidence rate of bleeding events in the observation group (9.09%) was lower than that in the control group (31.82%), with a statistically significant difference ($\chi^2 = 4.59, P < 0.05$). **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in anticoagulation management service can significantly improve the efficacy and safety of anticoagulation in patients with NVAf. Therefore, it is necessary to strengthen the monitoring and management service of clinical pharmacists for anticoagulation prevention and treatment.

Keywords: Non-valvular atrial fibrillation; Warfarin; Anticoagulation drug

心房颤动(简称房颤)是一类典型的快速心律失常,其特点是心室电活动变化迅速而不规则,这种疾病可能会导致患者患上血栓栓塞等严重疾病,进而危及患者的生命安全^[1]。而房颤患者发生脑卒中的风险是正常人群的 5 倍,其导致的住院率和病死率大幅提高^[2]。老年人更容易患上这种疾病,而且伴随着年龄的不断增长,其发病率也会增加,80 岁以上的老年人患病率甚至达到了 9%^[3]。抗凝治疗是治疗心房颤动方案中降低卒中及死亡率的关键步骤,在目前的抗凝药物品种选择中,华法林作为一种传统抗凝药物依然是循证医学证据充分、经济可得、应用广泛的品种。传统的抗凝管理模式中医生对患者缺乏密切、持续的监护及系统的用药教育,使抗凝治疗整体呈“抗凝率低、知晓率低、达标率低”的“三低”现象^[4]。临床药师通过用药教育、个性化用药监护和专业的用药指导,可减轻医师的工作量,提高患者的用药依从性,降低抗凝药物不良反应的发生率^[5]。为研究临床药师参与抗凝管理对提高抗凝治疗依从性的影响,我们将对 2019 年 1 月至 2020 年 9 月我院非瓣膜 AF 住院患者的华法林抗凝管理情况进行详细报告。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日在我院心血管内科就诊的 132 名接受华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者。随机分为对照组 66 例和观察组 66 例。纳入标准:1) 自愿接受华法林抗凝治疗,并能理解问题且回答问题的患者;2) CHADS₂ 评分 ≥ 2 分且出血风险 HAS-BLER 评分 ≤ 5 分;3) 诊断为非瓣膜性房颤且符合永久性非瓣膜性房颤诊断标准。排除标准:1) 治疗期间过渡至其他抗凝药的患者;2) 华法林过敏及其他原因不适合临床试验者;3) 临床资料不完整的患者;4) 瓣膜性心房颤动患者;5) 放弃华法林抗凝治疗的患者。本研究经淄博市市立医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 抗凝管理 对照组由医生和护士一起开展抗凝治疗服务,住院医师收集患者出院以来/上次随访之后的疾病情况,评估患者的原发疾病进展情况,开具相应的检查及实验室检查项目,根据检查结果处方相应的治疗药物。护士根据医生医嘱执

行用药;观察组则由住院医师、护士和临床药师共同参与,并由临床药师负责用药教育、院内和院外随访等全程抗凝管理监护服务。在对照组的基础上,临床药师给患者设计专用的表格并给予抗凝管理监护,并为观察组的患者创建监护档案,采取多种方法:如住院期间监测、门诊复诊、电话或微信回访等和患者沟通,监护记录患者抗凝情况。要求患者每天固定时间服用华法林,通常在两餐中间,并且尽量延长与进食的间隔时间,降低食物对华法林的影响。华法林服用方法:起始剂量为 3mg,对于年龄 >75 岁的老年人及出血高危者应从 2mg 开始,每日 1 次口服。所有患者用药前应测定抗凝治疗的目标值即国际标准化比值(INR),治疗开始后,每日或隔日监测 INR。根据 INR 值,调整华法林给药剂量,参照赵新华^[6]的用药方法。

1.2.2 观察指标 1) 治疗有效性。本研究设定非瓣膜性心房颤动患者 INR 2.0~3.0 为达标,在第一次达标稳定后每 2 周测 1 次。连续稳定达标 2 次后,每 4 周测 1 次。如用药过程中出现皮下淤青、黑便、咯血及鼻腔出血等,及时沟通联系查找原因,根据情况动态调整华法林剂量,必要时注射维生素 K₁。出院后共随访 5 次包括(最初 1 月每周随访 1 次、1 个月随访、3 个月随访、6 个月随访)。记录用药治疗有效性、依从性和用药不良反应。2) 患者用药依从率。使用中文修订版 Monsky 服用依从性测量(MMAS-8 表)^[7]对患者的药物可靠性做出评价。总分 0~8 分,分值越高,依从性越好。其中 6 分表示患者服用依从性差,6~8 分表示患者服用依从性中等,8 分表示患者服用依从性好。本研究该量表 Cronbach's α 为 0.713。3) 并发症发生率。在安全性评估中,我们记载了两组患者治疗过程中药物相关性出血性不良事件的概率。这些出血性事件包括皮下淤青或血肿、镜下或肉眼血尿、黑便、鼻出血、口腔(牙龈)出血、月经延长等^[8]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS22.0 软件完成统计数据分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 时,表示具有显著的统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况

观察组 66 例,男性 33 例,女性 33 例,年龄 28

~83 岁;对照组 66 例,男性 36 例,女性 30 例,年龄 31~86 岁。两组间性别、年龄及 INR 差异无统计学意义,研究具有可比性。

2.2 两组治疗有效性分析

治疗 6 个月后,观察组患者的 INR 达标率($2.0 < \text{INR} \leq 3.0$)显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.19, P = 0.004$)。见表 1。

表 1 两组 INR 达标率比较[n(%)]

	例数	INR 未达标	INR 达标
观察组	66	12(18.18)	54(81.81)
对照组	66	27(40.91)	39(59.09)
χ^2		8.19	
P		0.004	

2.3 两组用药依从性

观察组患者依从性好 32 人(48.48%),依从性中等 27 人(40.91%),观察组依从率明显优于对照组,差别具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组用药依从率比较[n(%)]

	例数	依从性好	依从性中等	依从性差	依从率
观察组	66	32(48.48)	27(40.91)	7(10.61)	59(89.39)
对照组	66	17(25.75)	21(31.81)	28(42.42)	38(57.56)
χ^2					17.94
P					<0.001

2.4 两组治疗并发症发生率

观察组患者发现 3 例皮下瘀斑、1 例黑便、1 例牙龈大出血、1 例轻微鼻出血和 0 例血尿,总发生率 9.09%;而对照组患者发生了 6 例皮下瘀斑、3 例球黑便、7 例牙龈出血、4 例轻微鼻出血和 1 例血尿,总发生率 31.82%,两组之间的差异显著($\chi^2 = 4.59, P = 0.032$)。见表 3。

表 3 两组并发症发生率比较[n(%)]

	例数	皮下瘀斑	黑便	牙龈出血	轻微鼻出血	血尿	发生率
观察组	66	3(4.55)	1(1.52)	1(1.52)	1(1.52)	0(0.00)	6(9.09)
对照组	66	6(9.09)	3(4.55)	7(10.60)	4(6.06)	1(1.52)	21(31.82)
χ^2							4.59
P							0.032

3 讨论

非瓣膜性心房颤动患者有中风和全身栓塞的风险,这种风险可以通过调整剂量的华法林来降

低。由于华法林的治疗指数较窄,人们一直对其不可预测的结果和出血风险表示担忧,需要至少每月进行一次实验室监测^[9-10]。在本研究中,临床药师参与非瓣膜性房颤患者口服华法林抗凝管理的有效性主要体现在 INR 值的达标率,观察组中的治疗有效性明显优于对照组,分析与临床药师在抗凝管理监护过程中有针对性地开展用药监护、用药教育、及时分不同时间段进行随访等方式,并在监护过程中帮助患者分析不达标的原因,及时将随访结果与主治医师沟通分析,并提供调整华法林的剂量的合理建议给主治医师进行参考有关。

在本项研究中,临床药师采用 Monsky 问卷这种形式,更加便捷地评价患者的服药依从性,该问卷可以让患者自主回忆服药状况并作出回答,这种方式体现了医患双方协同合作的诊疗模式,有利于更好地评价患者近期的用药状况,可以显著提高患者的依从性。一项关于房颤卒中预防指南中关于依从性的描述,患者的依从性逐渐改善,但依从性仍然较低^[11]。根据李玲玲^[12]的研究结果,在老年人心房颤动患者中,抗凝疗法的比例高达 14%,而在欧洲一些地区,这一比例更高甚至达到 20%~34%^[13]。此外,通过专业的健康宣教,可以有效提升患者对抗凝治疗的依从性^[14]。临床药师经过住院期间的抗凝监控、门诊复诊、来电或微信回复等多种方式,对患者的用药依从性开展了全面的调查,记录了药品不良反应,并且给予患者用药指导,提醒他们遵守规范。观察组的依从率为 89.39%,显著高于对照的依从率 57.56%,这也与相关研究一致,临床药师主导的抗凝管理监护服务可显著提高患者选择适宜药物和剂量的依从性,患者在随访期间坚持服药率可达 91.8%(118/129),显著提高服药依从性^[15]。

在本研究中,观察组出血事件的发生率为 9.09%,与对照组出血事件发生率 31.82%有统计学差异。分析患者在口服华法林进行治疗的过程中,对于出现抗凝起效慢导致栓塞或由药量蓄积轻微出血时,会出现恐慌,从而怀疑治疗效果,在自己不经过医师同意时停用华法林治疗,导致院外抗凝治疗依从性差,出血等不良反应发生率较高,这与缺乏专业抗凝管理监护团队对房颤患者进行随访指导有关。

综上所述,通过组建有临床药师参与的抗凝团队进行全程抗凝管理,不仅提高了患者的满意度和

依从性,还增强了房颤患者对疾病的认识和防治意识,从而大大提高了房颤患者抗凝治疗的成功率。而临床药师对于纳入病例的全程化用药监护管理和用药教育,能够持续监护患者口服华法林抗凝治疗,从而进一步提高患者口服华法林抗凝治疗的依从性,降低抗凝药物的不良反应的发生率,减少各种原因导致的停药现象。这也是医疗机构临床药师开展抗凝管理监护服务新模式的探索,使患者能够得到更优质、更安全的医疗服务,也可推广到各种慢病管理中。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 孟迪. 高龄非瓣膜性心脏病伴房颤患者应用利伐沙班抗凝的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2022, 17(2): 114-116. DOI: 10. 14163/j. cnki. 11-5547/r. 2022. 02. 042.
- [2] 郭豫涛. 中国老年心房颤动临床流行病学和抗栓管理现状及变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(9): 988-990. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2017. 09. 024.
- [3] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study[J]. JAMA, 2001, 285(18): 2370-2375. DOI: 10. 1001/jama. 285. 18. 2370.
- [4] 宋果, 李朝梅, 杨雅清, 等. 国外华法林抗凝管理模式现状及对我国抗凝管理的启示[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(3): 222-225. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1439. 2018. 03. 004.
- [5] Lee T, Davis E, Kielly J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review of the literature[J]. Integr Pharm Res Pract, 2016, 26(5): 53-63. DOI: 10. 2147/IPRP. S93312.
- [6] 赵新华. 临床药师的监护指导对非瓣膜性房颤患者华法林抗凝管理的效果分析[J]. 中国处方药, 2020, 18(12): 50-52. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-945X. 2020. 12. 025.
- [7] Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. J Clin Hypertens, 2008, 10(5): 348-354. DOI: 10. 1111/j. 1751-7176. 2008. 07527. x.
- [8] Schulman S, Angeräs U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(1): 202-204. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2009. 03678. x.
- [9] Kim K, Duarte JD, Galanter WL, et al. Pharmacist-guided pharmacogenetic service lowered warfarin-related hospitalizations[J]. Pharmacogenomics, 2023, 24(6): 303-314. DOI: 10. 2217/pgs-2023-0014.
- [10] Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, et al. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Heart, 2008, 94(12): 1607-1613. DOI: 10. 1136/hrt. 2007. 135657.
- [11] Gebreyohannes EA, Salter S, Chalmers L, et al. Non-adherence to thromboprophylaxis guidelines in atrial fibrillation: a narrative review of the extent of and factors in guideline non-adherence[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2021, 21(4): 419-433. DOI: 10. 1007/s40256-020-00457-3.
- [12] 李玲玲. 临床药师开展全程化华法林抗凝治疗药学服务的理论与实践探索[D]. 北京: 北京协和医学院中国医学科学院, 2016.
- [13] Arnot I, Metv C, Walter PN, et al. The 8-item morisky medication adherence scale translated in german and validated against objective and subjective polypharmacy adherence measures in cardiovascular patients[J]. J Eval Clin Pract, 2015, 21(2): 271-277.
- [14] 郑晓圆, 沈琬, 韦兆玲, 等. 抗凝团队在房颤患者围术期抗凝宣教中的作用和价值[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 287-290. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-049X. 2019. 02. 024.
- [15] Ashjian E, Kurtz B, Renner E, et al. Evaluation of a pharmacist-led outpatient direct oral anticoagulant service[J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(7): 483-489. DOI: 10. 2146/ajhp151026.

(收稿日期 2023-09-18)

(本文编辑: 甘慧敏)