

非瓣膜性房颤患者抗凝治疗影响因素分析

夏宗玲¹, 韩学诚², 夏军^{3*} (1.常州市第一人民医院, 江苏 常州 213000; 2.南京医科大学附属常州二院, 江苏 常州 2130003; 常州市武进人民医院, 江苏 常州 213000)

摘要: 目的 调查住院非瓣膜性房颤患者抗凝治疗情况, 分析可能影响抗凝治疗的因素, 探讨临床药师在抗凝管理中发挥的作用。方法 收集常州市第一人民医院住院非瓣膜性房颤患者 238 例, 对抗凝药物选择、剂量、国际标准化比值(international standardized ratio, INR)、凝血功能监测频率、合并用药、基础疾病、出血并发症、用药教育等进行回顾性分析。结果 非瓣膜性房颤患者卒中风险评分(CHA₂DS₂-VASc 评分)≥2 分者规范抗凝覆盖率 48.8%, 年龄和合并冠心病会影响临床抗凝药物选择, 临床药师为患者提供用药教育对患者抗凝治疗接受度影响具有显著统计学意义($P<0.01$)。出院前 INR 在目标值范围内的患者仅占 38.16%(29/76), TTRs 平均值为(49.57±3.68)%。年龄、性别、华法林初始剂量、出血风险、合并用药等不影响 INR 达标情况, 合并疾病中仅消化道疾病与 INR 达标间存在统计学意义($P=0.027$), 住院期间患者凝血功能监测频率也影响患者 INR 达标率($P=0.038$)。结论 目前住院非瓣膜性房颤患者的规范抗凝覆盖率仍较低, 临床药师可充分利用自身专业知识, 开展患者抗凝药物用药教育, 积极参与到抗凝管理中, 提高抗凝期间凝血功能监测频率, 提高抗凝达标率, 促进卒中防治效果。

关键词: 非瓣膜房颤; 抗凝治疗; 影响因素; 用药教育; 监测频率

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)17-2124-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.014

引用本文: 夏宗玲, 韩学诚, 夏军. 非瓣膜性房颤患者抗凝治疗影响因素分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2124-2128.

Factors Analysis of Anticoagulant Treatment of Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation

XIA Zongling¹, HAN Xuecheng², XIA Jun^{3*} (1.The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, China; 2.Changzhou No.2 People's Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China; 3.Changzhou Wujin People's Hospital, Changzhou 213000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the application of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation, analyze the factors that may affect anticoagulation therapy, and explore the role of clinical pharmacists in anticoagulation management. **METHODS** Two hundred thirty eight patients with non-valvular atrial fibrillation who were admitted to The Third Affiliated Hospital of Soochow University were collected for retrospective analysis of anticoagulant drug selection, dosage, international standardized ratio(INR), monitoring frequency of coagulation function, combined medication, basic diseases and hemorrhagic complications, medical education. **RESULTS** The standardized anticoagulant coverage rate was 48.8% in the patients with non-valvular atrial fibrillation with stroke risk score(CHA₂DS₂-VASc score)≥2, age and combining with coronary heart disease might affect the clinical anticoagulant drugs selection, and clinical pharmacists provided medication education for patients had significant statistical significance($P<0.01$) whether patients accepted anticoagulant therapy. Before discharge, only 38.16%(29/76) of the patients in the target range were treated, and the average TTRs was(49.57±3.68)%. Age, gender, initial dose of warfarin, bleeding risk, drug combination did not affect the INR meeting to treatment standard, only combined with digestive tract disease had statistical significance($P=0.027$). Monitoring frequency of coagulation function in patients also affects INR success rate($P=0.038$). **CONCLUSION** At present coverage rate of anticoagulant therapy of hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation is still low, clinical pharmacists can make full use of their own professional knowledge, provide medical education for patients who need anticoagulant therapy, actively involve in the anticoagulation management, improve monitoring frequency of coagulation function during the anticoagulation and improve the anticoagulation success rate, promote the control effect of stroke.

KEYWORDS: non-valvular atrial fibrillation; anticoagulant treatment; influence factors; medical education; monitoring frequency

抗凝治疗可降低非瓣膜性房颤患者卒中发生率^[1], 维生素 K 拮抗剂如华法林作为抗凝药已使

用了二十多年, 但由于治疗窗窄, 需要定期监测凝血功能国际标准化比值(international

基金项目: 常州市科技局科技计划(应用基础研究)指导性项目(2017328)

作者简介: 夏宗玲, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0519)68870873 E-mail: lysaxia@163.com *通信作者: 夏军, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (0519)81167250 E-mail: 1476225@qq.com

standardized ratio, INR), 新型口服抗凝药如达比加群、利伐沙班为非瓣膜房颤的卒中预防提供了新选择^[2], 但其价格昂贵, 患者依从性低, 致使非瓣膜性房颤患者抗凝治疗率低。近年来抗凝专业临床药师逐步参与到患者抗凝治疗管理中, 旨在提高患者的抗凝安全性、依从性和合理性。本研究通过调查非瓣膜性房颤患者接受抗凝治疗情况, 分析临床可能影响抗凝治疗的因素, 探讨临床药师在抗凝管理中发挥的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2018 年常州市第一人民医院房颤住院患者总计 252 例, 其中严重贫血(血红蛋白 $<80\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)7 例, 瓣膜性房颤 4 例, 华法林初始剂量未知或身高体重未知 3 例, 故纳入分析共 238 例。对以上 238 例患者进行回顾性分析, 收集的信息包括患者性别、年龄、临床诊断、基础疾病、合并用药、是否应用华法林、是否用药教育、卒中风险评分(CHA₂DS₂-VASc 评分)、非瓣膜性房颤患者抗凝出血风险评分(HAS-BLED 评分)、INR 监测情况(包括华法林初始或维持剂量、达标时间、出血并发症、出院前在目标值范围的情况)等。

1.1.1 入选标准 ①年龄 ≥ 18 岁; ②入院诊断为房颤, 包括阵发性、持续性或永久性房颤。

1.1.2 排除标准 ①心胸外科手术、甲亢、心肌炎等疾病导致的一过性房颤或可逆性房颤; ②病史和超声心动图证实存在心脏瓣膜病(中重度狭窄或反流, 或曾行瓣膜置换术)或静脉血栓栓塞; ③导管射频消融术后 3 个月无持续 $>30\text{ s}$ 的房性心律失常; ④存在严重贫血^[3]、凝血障碍或持续出血, 以及抗凝药物使用禁忌证, 或预期寿命 <1 年; ⑤资料不全无法统计分析的病例。

1.2 抗凝治疗规范性的评价标准

以 CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分为准, 具体分值见表 1。

表 1 CHA₂DS₂-VASc 评分

Tab. 1 CHA₂DS₂-VASc score

字母代号	临床特征	分值
C	充血性心力衰竭/左心室功能不全	1
H	高血压病	1
A ₂	年龄 ≥ 75	2
D	糖尿病	1
S ₂	缺血性脑卒中、短暂脑缺血发作、外周动脉栓塞	2
V	血管疾病	1
A	年龄 65~74 岁	1
Sc	女性	1

1.3 统计分析

以例数、百分比、 $\bar{x} \pm s$ 等来表述非瓣膜房颤患者病例资料和临床抗凝治疗情况, 采用 SPSS 24.0 统计软件中 χ^2 检验、Logistic 多因素回归分析模块统计分析影响入选的非瓣膜性房颤患者药物选择和影响华法林 INR 达标的相关因素, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义, 以 $P<0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

238 例非瓣膜性房颤患者中, 男性 130 例(54.62%), 女性 108 例(45.38%); 年龄 38~95 岁, 平均 68.74 ± 10.53 岁, 详见表 2。

表 2 非瓣膜性房颤患者年龄及性别分布

Tab. 2 Age and gender distribution of patients with non-valvular atrial fibrillation

年龄/岁	例数	男	女
≥ 90	1	0	1
80~89	37	16	21
70~79	83	47	36
60~69	67	31	36
50~59	39	27	12
40~49	8	6	2
30~39	3	3	0
总计	238	130	108

2.2 卒中、出血风险评分与抗凝用药情况

非瓣膜性房颤患者中 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的患者共 177 例, 9 例未进行抗凝治疗(因手术、更换起搏器、院外应用华法林有牙龈出血等情况), 剩余 168 例中应用华法林进行抗凝治疗的为 58 例, 达比加群者 22 例, 利伐沙班 1 例, 低分子肝素钠注射液 1 例, 阿司匹林或氯吡格雷 84 例, 单用大株红景天注射液 2 例, 规范抗凝治疗覆盖率仅 48.8%(82/168), 其中应用华法林的覆盖率为 70.73%(58/82)。

CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的患者中 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分的患者为 9 例, 其中 2 例接受了规范的抗凝治疗, 6 例接受单一的抗血小板治疗, 1 例未接受任何抗凝或抗血小板治疗, 结果见表 3。

CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 分的患者 44 例, 其中 HAS-BLED 评分为 0~2 分的患者中, 应用达比加群 14 例, 华法林 10 例, 阿司匹林/氯吡格雷 16 例, 低分子肝素钠注射液 1 例, 单用舒血宁 1 例(因既往应用阿司匹林有出血情况), 未进行抗凝/血小板治疗 1 例, 规范治疗接受率为 59.09%。

表 3 不同 CHA₂DS₂-VASc 和 HAS-BLED 评分下非瓣膜性房颤患者抗凝、抗血小板用药情况

Tab. 3 Anticoagulation and antiplatelet medications in patients with nonvalvular atrial fibrillation under different CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED score

药名	CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分≥2		CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分为 1		CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分为 0	
	HAS-BL ED 评分	HAS-BL ED 评分	HAS-BL ED 评分	HAS-BL ED 评分	HAS-BL ED 评分	HAS-BL ED 评分
	≥3	0~2	≥3	0~2	≥3	0~2
达比加群酯	1	21	0	14	0	5
利伐沙班	0	1	0	0	0	0
华法林	1	57	1	10	0	7
低分子肝素	0	1	0	1	0	0
阿司匹林或氯吡格雷	6	78	0	16	0	5
大株红景天	1	1	0	0	0	0
舒血宁	0	0	0	1	0	0
总计	9	159	1	42	0	17

2.3 影响非瓣膜性房颤患者药物选择的因素分析

病例记录显示 CHA₂DS₂-VASc 评分≥2 分的患者中有 44 例(44/177, 24.8%)患者拒绝使用华法林, 其中 1 例选择应用达比加群酯, 其他 43 例(43/44, 97.7%)选择阿司匹林肠溶片或氯吡格雷进行治疗。

对于 CHA₂DS₂-VASc 评分≥2 分有抗凝治疗指征的患者, 根据是否接受口服抗凝治疗, 将患者分为抗凝治疗组和未抗凝治疗组, 进行 Logistic 多因素回归分析, 校正 2 组患者的基线资料, 结果表明接受用药教育(OR 0.42, 95%CI 0.221~0.796, $P<0.05$)、年龄(OR 0.956, 95%CI 0.916~0.997, $P<0.05$)、冠心病(OR 1.931, 95%CI 1.010~3.692, $P<0.05$)与患者接受口服抗凝治疗间存在统计学差异, 结果见表 4。合并肿瘤的患者仅 8 例, 未作为协变量进行统计。

表 4 CHA₂DS₂-VASc 评分≥2 分的患者口服抗凝治疗的影响因素

Tab. 4 Influence factors of oral anticoagulant therapy in patients with CHA₂DS₂-VASc score two points or more

变量	抗凝治疗例数/ 总例数/%	OR(95%CI)	P
性别(女)	45/94(47.87)	0.914(0.484~1.727)	0.783
年龄(≥75)	32/75(42.67)	0.956(0.916~0.997)	0.037
高血压	60/118(50.84)	0.598(0.301~1.187)	0.142
心功能不全	32/77(41.56)	1.092(0.552~2.158)	0.801
冠心病	33/76(43.42)	1.931(1.010~3.692)	0.047
糖尿病	23/40(57.50)	0.516(0.242~1.102)	0.088
脑血管疾病	18/39(46.15)	0.979(0.453~2.116)	0.958
用药教育	45/78(57.69)	0.420(0.221~0.796)	0.008

2.4 INR 的达标情况与可能影响因素的分析

76 例进行华法林抗凝治疗的房颤患者中, 出院前抗凝治疗达标 29 例, INR 的达标率为 38.16%(29/76), 治疗窗内时间(time in therapeutic range, TTRs)平均值为(49.57±3.68)%。患者华法林应用的初始剂量为 1.25~7.5 mg, 平均 3.79±5.48 mg, 65.79%患者初始剂量为 2.5 mg(推荐初始剂量)。针对住院患者, 华法林疗效受饮食、环境等外界因素的影响较小, 主要考虑为患者基础疾病、华法林剂量与合并用药^[4]的情况。非瓣膜性房颤患者主要的合并用药种类为抗血小板药物(阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷)、活血中成药(丹参多酚酸盐、大株红景天、舒血宁)、利尿剂(螺内酯、氢氯噻嗪)、调脂药(阿托伐他汀、瑞舒伐他汀)、广谱抗菌药物(注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠、注射用美洛西林钠舒巴坦钠、注射用头孢地嗪)、氨茶碱注射液、注射用奥美拉唑、注射用地塞米松磷酸钠、阿卡波糖片等。具体可能影响 INR 达标因素的分布见表 5。

表 5 住院非瓣膜性房颤患者华法林抗凝达标影响因素分析
Tab. 5 Impact factor analysis of warfarin anticoagulation meeting to treatment requirements in hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation

因素	达标数/总例数(%)	OR(95%CI)	P
性别(女)	19/39(48.7)	1.044(0.334~3.269)	0.941
年龄(≥75)	13/23(56.5)	0.933(0.222~3.919)	0.925
合并用药	25/54(46.3)	0.572(0.140~2.341)	0.437
出血风险(≥2 分)	14/26(53.8)	2.485(0.537~11.491)	0.244
初始剂量(≥3.75 mg)	4/9(44.4)	0.839(0.140~5.011)	0.847
脑血管疾病	8/14(57.1)	0.350(0.060~2.059)	0.246
糖尿病	11/16(68.8)	0.301(0.067~1.346)	0.116
高血压	23/44(52.3)	0.733(0.207~2.601)	0.631
心功能不全	15/23(65.2)	0.299(0.076~1.176)	0.084
冠心病	19/32(59.4)	0.324(0.086~1.212)	0.094
消化道疾病	9/12(75.0)	0.131(0.022~0.793)	0.027
甲状腺功能异常	3/4(75)	0.372(0.030~4.675)	0.444
监测频率(平均≤5 d)	19/30(63.3)	0.294(0.092~0.934)	0.038

对年龄、性别、初始剂量、合并用药、出血风险和合并基础疾病进行多因素 logistic 回归分析后发现, 年龄、性别、合并用药、出血风险不影响 INR 达标情况, 以≥3.75 mg 的初始剂量进行分类, 高低初始给药剂量亦不影响 INR 达标($P=0.847$); 合并基础疾病脑血管疾病、糖尿病、高血压^[5]、心功能不全、冠心病、消化道疾病、甲状腺功能异常中, 仅消化道疾病对 INR 达标存在显著

影响($P=0.027$)。另外住院期间患者凝血功能监测频率也影响患者 INR 达标率($P=0.038$)。

3 讨论

3.1 非瓣膜房颤卒中预防规范抗凝覆盖率

通过对 238 例住院非瓣膜性房颤患者分析, CHA₂DS₂-VASc 2 分患者的规范抗凝覆盖率(48.8%)高于全国水平(36.5%)^[6],但仍低于国际水平,本研究采用 CHA₂DS₂-VASc 评分评价房颤卒中风险,相比以前使用的 CHADS₂ 评分, CHA₂DS₂-VASc 积分对卒中低危患者具有更好的血栓预测价值,抗凝适应证更加广泛^[7]。原本 CHADS₂ 评分<2 分的患者使用 CHA₂DS₂-VASc 评分可能达到 2 分,这也可能是抗凝覆盖率低的原因之一。其中华法林应用仍占较大比例(70.73%),达比加群应用率占 26.83%。由于华法林价格便宜,目前仍是符合我国国情的预防卒中抗凝治疗的首选药物,更适合于需要长期抗凝治疗,同时经济条件有限的普通家庭的非瓣膜性房颤患者。新型口服抗凝药达比加群无需常规监测凝血功能,但价格昂贵,目前更多地(90.90%, 20/22)应用于仅需短期抗凝^[8],如拟接受射频消融术治疗的非瓣膜性房颤患者。

3.2 影响非瓣膜性房颤患者规范抗凝的因素

51.2%未接受规范抗凝治疗的患者中 97.67% (84/86)选择使用抗血小板药物阿司匹林或氯吡格雷^[9],这一选择倾向可能与患者具有高动脉粥样硬化性心血管疾病风险等疾病有关,因此将相关因素纳入研究。统计分析结果表明年龄、合并冠心病是影响抗凝药物选择的主要因素,两者均与口服抗凝治疗呈负相关,年龄越高,正规口服抗凝治疗的接受度越低,合并冠心病的患者接受阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗比率高于口服抗凝治疗,与文献报道一致^[10]。一方面由于高龄患者来院就诊不便,无法常规监测凝血功能,且高龄患者多为持续性房颤,需长期服药,选择新型口服抗凝药经济负担重;另一方面对于高龄患者,医生、患者及家属更顾忌出血并发症。虽然国内外急性冠脉综合征合并房颤治疗相关指南和药物治疗建议^[11-13]均推荐急性冠脉综合征患者住院治疗根据血栓和出血风险,选择口服抗凝药联合双联或单一抗血小板治疗,并适时调整为口服抗凝药联合单一抗血小板药物治疗 12 个月,最终选择口服抗凝药终身治疗。但新的治疗指南和原则在临

床实践中的推广和接受需要时间,同时医务人员、患者及家属对合并疾病及出血风险的过度担忧都将影响治疗药物的选择。

统计分析结果表明性别(女)、高血压、心功能不全、糖尿病、脑血管疾病均不是影响患者抗凝药物选择的主要因素,与现有的文献报道结果不同^[10]。从理论上讲性别、高血压、心功能不全、糖尿病、脑血管疾病等均为卒中风险评估的内容,应为影响患者口服抗凝治疗的主要因素。但对于 CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 的患者主治医师均会根据出血与卒中的风险与获益,给予专业的抗凝治疗建议,但患者有权利在了解了各方面的治疗建议后做出偏好性选择^[14],而这种偏好性选择正是影响患者口服抗凝治疗的主要因素,因此本研究将临床药师对患者进行非瓣膜房颤卒中预防抗凝用药教育(以下均简称用药教育)纳入研究,结果表明用药教育显著影响患者口服抗凝治疗的接受度($P<0.05$),多数患者首次获知“房颤、卒中预防、抗凝治疗、出血风险”时本能出现拒绝的反应,医师日常诊疗事务繁忙,无法与患者进行多次详尽解释说明,临床药师主要从事药学服务工作,在病房承担患者用药教育、药学监护等工作,正好弥补医师无暇顾及的不足,发挥促进卒中防治的有效作用,也提高了抗凝治疗的规范性。

3.3 华法林抗凝达标率及影响因素

华法林可以降低房颤患者的卒中风险,但需要持续监测,使 INR 达到 2.0~3.0^[15],并以治疗范围内的 TTRs 来衡量华法林剂量控制效果, TTRs<60%与患者不良事件发生相关^[16]。有证据表明,在高质量的华法林控制下将获得更好的卒中预防,最近的国际指南推荐尽可能使 TTRs>70%^[17]。苏州大学附属第三医院接受华法林抗凝治疗的房颤患者中,出院前 INR 的达标率仅为 38.16% (29/76), TTRs 平均值为(49.57 $\pm$ 3.68)%,与国际要求尚有差距。经统计分析发现,患者年龄、性别、初始用药剂量、住院期间的合并用药种类均不影响患者住院期间 INR 达标情况。但基础疾病中消化道疾病对 INR 达标存在显著影响($P=0.027$),同时在研究中发现,抗凝监测不及时也是导致抗凝不达标的原因之一^[18]。

3.4 临床药师在抗凝管理中发挥的作用

研究结果表明,非瓣膜性房颤患者卒中预防主要存在的问题是规范抗凝治疗覆盖率低,华法

林抗凝治疗 INR 及 TTRs 达标率低,可改善的主要因素是用药教育及凝血功能监测频率,临床药师参与抗凝治疗管理一方面可以通过加强患者疾病知识和用药安全教育,提高患者对抗凝治疗的理解度和接受度,提高规范抗凝治疗的覆盖率,另一方面通过规范的药学监护提高患者住院期间 TTRs 的达标率,提高抗凝药尤其是华法林的治疗安全性。另外,近几年基因检测技术已经成熟,临床药师通过解读基因检测报告为患者精确计算华法林初始用药剂量,缩短 INR 达标时间,有效提高 TTRs,提高非瓣膜性房颤患者卒中预防的有效性。

4 总结

抗凝治疗是非瓣膜性房颤卒中预防最有效的治疗措施之一,非瓣膜性房颤患者规范抗凝覆盖率及 TTRs 达标率均需进一步提高,临床药师可以此作为药学服务的切入点,通过制定规范的抗凝药学服务流程,提高非瓣膜性房颤患者的抗凝治疗效果,为降低此类患者的卒中发病率,改善患者预后及生活质量发挥绵薄之力。

REFERENCES

- [1] WANG M Q, SHI L L, GAO M. Research status of anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation [J]. Chin J Clin Electron Ed(中华临床医师杂志:电子版), 2015, 9(6): 980-984.
- [2] WANG R P, YANG S X. Rivaroxban, dabigatran etexilate and warfarin in anticoagulant treatment of nonvalvular atrial fibrillation patients [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis(中华老年心脑血管病杂志), 2015, 17(12): 1246-1249.
- [3] Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [EB/OL]. Geneva, World Health Organization, 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed [date]
- [4] 张秀杰. 华法林临床应用中的相互作用及其安全性分析[J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25(2): 217-218.
- [5] HU D Y, SUN Y H, ZHOU Z Q, et al. Risk factors for stroke in Chinese with non valvular atrial fibrillation: A case-control study [J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2003, 42(3): 157-161.
- [6] CHANG S S, DONG J Z, MA C S, et al. Current status and time trends of oral anticoagulation use among Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Chinese atrial fibrillation registry study [J]. Stroke, 2016, 47(7): 1803-1810.
- [7] 刘骅, 刘启明. CHADS2 评分与 CHA2DS2-VASC 评分孰优孰劣[J]. 中外医疗, 2014, 33(6): 196-198.
- [8] LI X F, ZHANG H, LIU J, et al. Efficacy and safety of short-term initiation of new oral anticoagulants in perioperative period of ablation for atrial fibrillation [J]. Chin J Cardiovasc Med(中国心血管杂志), 2018, 23(2): 110-114.
- [9] ZHOU Z Q, HU D Y, CHEN J, et al. An epidemiological survey of atrial fibrillation in China [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2004, 43(7): 491-494.
- [10] DONG X, ZHANG H, WANG W P, et al. Deficiency status and influencing factors of oral warfarin anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation [J]. Med Res Educ(医学研究与教育), 2016, 33(2): 40-46.
- [11] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2018, 10(6): 1-130.
- [12] HALVORSEN S, STOREY R F, ROCCA B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: Expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis [J]. Eur Heart J, 2016: ehv454. Doi:10.1093/eurheartj/ehv454.
- [13] LIP G Y H, COLLET J P, HAUDE M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: A joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) [J]. Europace, 2019, 21(2): 192-193.
- [14] American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: A stepwise approach from the American geriatrics society [J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(10): 1957-1968.
- [15] ZHANG S, YANG Y M, HUANG C X, et al. Guideline of stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation [J]. Chin J Cardiac Arrhythm(中华心律失常学杂志), 2015, 19(3): 162-173.
- [16] BERNAITIS N, CHING C K, CHEN L, et al. The sex, age, medical history, treatment, tobacco use, race risk (SAME TT2R2) score predicts warfarin control in a Singaporean population [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(1): 64-69.
- [17] JOHN CAMM A, LIP G Y H, DE CATERINA R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation [J]. Eur Heart J, 2013, 34(10): 790.
- [18] YANG J, MIAO L Y, JIANG W P. The dose requirements of warfarin and the monitor of international normalized ratio [J]. Chin J Postgrad Med, 2008, 31(3): 31-34.

收稿日期: 2019-09-03

(本文责编: 蔡珊珊)