

真实世界非瓣膜性房颤患者口服抗凝药物的使用研究

丁征, 杨敏, 王莹, 于欢, 莎兰, 郑英丽* (中国医学科学院阜外医院药剂科, 北京 100037)

摘要: 目的 探索抗凝门诊非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)患者使用口服抗凝药物(oral anticoagulants, OAC)的情况, 为真实世界研究指导临床实践提供数据支持。方法 对于2014—2019年抗凝门诊接受OAC治疗的NVAf患者的情况进行回顾性分析。结果 选择服用华法林者551人, 达比加群酯者83人, 利伐沙班者48人, 符合口服OAC适应证(CHA₂DS₂-VASc评分男性 ≥ 1 分、女性 ≥ 2 分)者分别占89.7%, 94.0%和93.8%; 卒中低危患者中约50%为复律或射频消融前3周或后4周抗凝治疗; 使用新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOACs)患者的平均年龄和既往有卒中史的比例高于华法林的患者。由于NOACs使用的方便性, 临床实践中华法林转换为NOACs最为常见; 仍有相当多的抗凝药物不依从的情况, 其中1例患者因自行停用达比加群酯3 d导致短暂性脑缺血发作。结论 临床指南推荐NVAf患者优先选择NOACs, 但真实世界使用华法林者占绝大多数, 而NOACs较多用于高龄或既往卒中的患者, 可能由于医师对于华法林的使用经验更为丰富和NOACs的价格较高等原因导致; 药师对于不同抗凝药物之间转换的监护以及改善患者服药依从性是提高抗凝质量的重要举措。

关键词: 抗凝门诊; 华法林; 新型口服抗凝药物

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)18-2264-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.018

引用本文: 丁征, 杨敏, 王莹, 等. 真实世界非瓣膜性房颤患者口服抗凝药物的使用研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2264-2268.

Study on Usage of Oral Anticoagulants in Real World with Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients

DING Zheng, YANG Min, WANG Ying, YU Huan, SHA Lan, ZHENG Yingli* (Department of Pharmacy, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the use of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation(NVAf) in a anticoagulation clinic, and to provide data support for real world research to guide clinical practice. **METHODS** Situation of NVAf patients treated with oral anticoagulants(OAC) in anticoagulation clinics from 2014 to 2019 were retrospectively analyzed. **RESULTS** The number of patients treated with warfarin, dabigatran and rivaroxaban were 551, 83 and 48 respectively. The percentage of NVAf patients with CHA₂DS₂-VASc scores(≥ 1 in males or ≥ 2 in females) who were treated the 3 anticoagulants were 89.7%, 94.0% and 93.8% respectively. About 50% of low stroke risk patients on anticoagulants were therapeutic anticoagulation for 3 weeks prior or 4 weeks after cardioversion or catheter ablation. The average age of patients and the proportion of patients with previous stroke history who received new oral anticoagulants(NOACs) were higher than that of warfarin. Due to ease of use of NOACs, the conversion of warfarin to NOACs was the most common in clinical practice. There were still considerable cases of non-compliance with anticoagulants, one of the patients suffered from transient ischemic attack after 3 days of self-deactivation of dabigatran. **CONCLUSION** The clinical guidelines recommend that patients with NVAf prefer NOACs, whereas warfarin is widely used in the real world and NOACs are mostly used in patients who were elderly or previous stroke. It can be due to doctors' more experienced use of warfarin and higher prices of NOACs. Focusing on the conversion between different anticoagulants and improving the compliance of taking anticoagulants by pharmacists are important measures to improve the quality of anticoagulation.

KEYWORDS: anticoagulation clinic; warfarin; new oral anticoagulants

心房颤动(房颤)导致的脑卒中及体循环栓塞事件, 常可危及生命并严重影响患者的生存质量。预防房颤相关脑卒中已成为房颤患者综合管理策略中的主要内容。血栓栓塞中高危风险的房颤患者应用华法林或新型口服抗凝药物(new oral

anticoagulants, NOACs)抗凝可明显减少血栓栓塞事件, 改善患者预后^[1]。我国与欧美国家相比, 在口服抗凝治疗普及率、NOACs使用率方面差距仍较大, 抗凝治疗现状依然不容乐观, 抗凝治疗质量的优化刻不容缓。

作者简介: 丁征, 女, 主管药师 Tel: 18612452371 E-mail: 409883075@qq.com.
13661057711 E-mail: zhengyl1625@sina.com.

*通信作者: 郑英丽, 女, 主任药师 Tel:

抗凝门诊模式在很多国家的发展日趋成熟。相较于普通门诊,抗凝门诊通过医师和药师的系统管理,提高抗凝药物的使用率、有效性、安全性和依从性,降低了栓塞和出血并发症的发生率,降低医疗费用和急诊就诊的次数,提高了患者满意度;另外,药师可以为患者提供直接而详细的用药指导,提高了患者对药物的理解程度和依从性。抗凝治疗决策通常是由抗凝门诊的医师和药师综合评估非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)患者的栓塞和出血风险、根据口服抗凝药物(oral anticoagulants, OAC)相应的适应证和特点、同时考虑患者意愿而作出的。

本研究基于中国医学科学院阜外医院医师与药师联合的抗凝门诊所接诊的患者信息,分析目前 NVAF 患者抗凝药物使用情况,为改善抗凝治疗现状和抗凝质量水平提供一定的参考。

1 资料与方法

收集整理 2014 年 11 月—2019 年 1 月抗凝门诊因诊断为 NVAF,拟开始服用或正在服用抗凝药物华法林/达比加群酯/利伐沙班的患者随访信息,包括人口统计学信息(年龄、性别)和临床信息(诊断、实验室检查、CHA2DS2-VASc 评分、使用的抗凝药物、合并用药、抗凝药物之间的转换及原因、服药依从性等)。

CHA2DS2-VASc 评分内容包括充血性心力衰竭(1 分)、高血压(1 分)、年龄 ≥ 75 岁(2 分)、糖尿病(1 分)、既往卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)/血栓栓塞史(2 分)、血管疾病(1 分)、65~74 岁(1 分)、女性(1 分)。

采用 SPSS 软件分析抗凝门诊接诊的 NVAF 患者的随访数据。描述性分析以频率、百分比、平均值和 SD 表示。

2 结果

抗凝门诊自 2014 年 11 月—2019 年 1 月就诊的 NVAF 患者中,接受 OAC 治疗者 764 例,其中选择服用华法林者 551 例,达比加群酯者 83 例,利伐沙班者 48 例,其余患者为接受阿司匹林抗血小板治疗或未进行抗凝治疗。

本研究服用华法林、达比加群酯和利伐沙班的患者中,符合口服 OAC 适应证(CHA2DS2-VASc 评分男性 ≥ 1 分、女性 ≥ 2 分)者分别占 89.7%(494/551)、94.0%(78/83)和 93.8%(45/48)。其中接受华法林、达比加群酯和利伐沙班抗凝治疗且卒中风险低危(CHA2DS2-VASc 评分男性 0 分、女性 ≤ 1

分)者分别占 10.3%(57/551)、6.0%(5/83)和 6.3%(3/48),但这些患者中分别有 49.1%(28/57)、60.0%(3/5)和 33.3%(1/3)的患者是因为房颤射频消融或心脏复律常规的前 3 周或后 4 周抗凝治疗而使用抗凝药物。结果见表 1。

表 1 抗凝门诊 NVAF 患者的抗凝药物使用情况

Tab. 1 Use of anticoagulants in patients with NVAF in anticoagulation clinic

项目	华法林	达比加群酯	利伐沙班	符合抗凝条件但未抗凝	其他原因需暂停抗凝
总数/例	551	83	48	22	7
男	298	50	33	8	2
女	253	33	15	14	5
平均年龄/岁	62 $\pm$ 10	70 $\pm$ 11	70 $\pm$ 10	74 $\pm$ 8	75 $\pm$ 12
合并阿司匹林/氯吡格雷/例(%)	18(3.3)	1(1.2)	2(4.2)	0	0
合并癌症/例(%)	13(2.4)	5(6.0)	0	0	0
合并肥厚型心肌病/例(%)	13(2.4)	7(8.4)	0	0	0
充血性心力衰竭/例(%)	10(1.8)	0	0	0	0
高血压/例(%)	300(54.4)	52(62.7)	36(75)	17(77.3)	3
年龄 ≥ 75 岁/例(%)	138(25.0)	22(26.5)	16(33.3)	9(40.9)	4
糖尿病/例(%)	112(20.3)	18(21.7)	11(22.9)	8(36.4)	1
既往卒中/TIA/血栓栓塞/例(%)	125(22.7)	20(24.1)	13(27.1)	5(22.7)	2
血管疾病/例(%)	38(6.9)	5(6.0)	9(18.8)	0	1
年龄 65~74/例(%)	203(36.8)	26(31.3)	16(33.3)	10(45.5)	0
CHA2DS2-VASc 评分					
0 分	34(18*)	3(1*)	2(1*)	0	0
1 分	71(24*)	12(6*)	5(1*)	0	1
2 分	127(19*)	24(3*)	11(1*)	5	0
3 分	140(6*)	15(3*)	10(1*)	6	3
4 分	84(3*)	15(2*)	11(0*)	6	0
5 分	77	11	6	5	1
6 分	10(1*)	3(0*)	3(0*)	0	2
7 分	8	0	0	0	0

注: *房颤复律或射频消融前 3 周或后 4 周时期接受抗凝药物治疗。

Note: * Patients with atrial fibrillation received anticoagulant therapy 3 weeks before or 4 weeks after cardioversion or ablation.

21 例患者服用 OAC 同时合并抗血小板药物(阿司匹林/氯吡格雷),其中 18 例患者合并冠心病,2 例患者合并缺血性脑卒中,1 例患者同时合并冠心病和缺血性脑卒中。符合抗凝条件但未进行抗凝者 22 例,通常为因担心出血风险而不愿意接受抗凝治疗;需要暂停抗凝者 7 例,一般是由于卒中急性期、大出血或需要进行其他有创性的操作或手术而导致抗凝治疗的中断。

抗凝门诊的 NVAf 患者接受抗凝药物的随访过程中,可能出现由一种抗凝药物转换为另一种抗凝药物的情况,其中为华法林转换为 NOACs 者较多,结果见图 1。不同抗凝药物之间转换的原因见表 2。

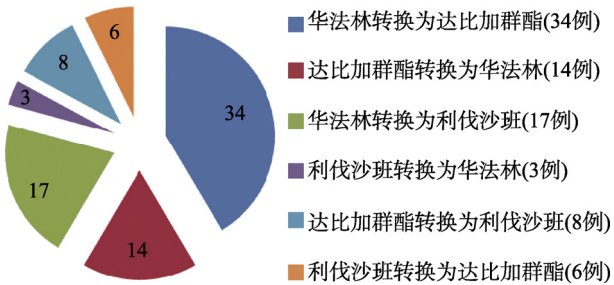


图 1 NVAf 患者长期抗凝治疗期间不同抗凝药物之间转换的人数

Fig. 1 Number of patients with NVAf who switched between different anticoagulants during long-term anticoagulant therapy

表 2 NVAf 患者不同抗凝药物的转换和转换原因分析
Tab. 2 Analysis of the conversion of different anticoagulants and the reasons for the conversion in patients with NVAf

药物转换	原因分析
达比加群酯→华法林	服用达比加群酯的胃肠道不适
华法林→达比加群酯	①患者不方便频繁监测 INR 值; ②为避免华法林的食物、药物相互作用
利伐沙班→华法林	利伐沙班价格高, 换用更为便宜的华法林
华法林→利伐沙班	①为避免华法林可能的药物相互作用; ②INR 波动大; ③患者意愿: 不愿长期监测; ④服用华法林期间脑卒中/脑出血
达比加群酯→利伐沙班	①达比加群酯的消化道不适症状; ②考虑利伐沙班每日 1 次服药更方便; ③服用达比加群酯期间出现不同程度的出血情况
利伐沙班→达比加群酯	①服用利伐沙班期间不同程度的出血; ②患者自行要求

长期抗凝治疗的过程中,依从性对于治疗的安全性和有效性起着至关重要的作用。真实世界中仍有相当多的服用抗凝药物不依从的情况。NOACs 半衰期短,漏服可能使血栓栓塞风险增加,其中 1 例患者因自行停用达比加群酯 3 d 导致 TIA 的发生,1 例服用利伐沙班的患者因反复便潜血自行停药半年,结果见表 3。

3 讨论

医师和药师通常在评估 NVAf 患者抗凝治疗的风险与获益后,基于患者意愿决策抗凝治疗药物,但在真实世界中,患者选择 OAC 首先考虑的大多是价格和医保因素,以及方便性(是否需要频

表 3 抗凝门诊不同抗凝药物不依从情况分析

Tab. 3 Analysis of different anticoagulants in anticoagulation clinic

不依从情况	华法林 (n=2 869)	达比加群酯 (n=158)	利伐沙班 (n=75)
自行减量/加量/停药	11	1	0
因小出血自行停药*	7	0	1
漏服	16	0	0
错服,例如服药剂量理解错误	4	0	0
随访时间间隔过长	3	0	0

注: n 为不同药物的总随访次数; *小出血包括皮肤黏膜出血、牙龈出血、鼻出血、月经量大/时间延长、便潜血、尿潜血。

Note: n meant total number of follow-up visits; *minor bleeding included skin or mucosa bleeding, gingival bleeding, hemorrhagia, hypermenorrhea or menostaxis, fecal occult blood, urine occult blood.

繁监测)和安全性(是否有拮抗剂)。华法林作为传统的口服抗凝药物,治疗窗窄,个体化差异大,需要定期监测 INR 值,食物药物相互作用多,但价格便宜且有充足的循证证据支持。而 NOACs 固定剂量服药,无需定期监测凝血功能,食物药物相互作用少,但价格较高,医保限定报销条件,由于半衰期短而对服药依从性的要求更高。

本研究中需要接受 OAC 治疗的 NVAf 患者,选择华法林、达比加群酯和利伐沙班者分别占总体人群的 80.79%, 12.17%和 7.04%。Lee 等^[2]对于专门的房颤门诊使用抗凝药物情况的 1 项真实世界研究显示,符合 OAC 治疗的患者首选 NOACs 抗凝治疗,只有不能使用 NOACs 者(例如肌酐清除率低)才考虑选择华法林。该研究的药物决策与国际指南中的推荐相一致,而本研究中华法林在 NVAf 患者的 OAC 决策中占主导地位,除了达比加群酯和利伐沙班的日均费用远高于华法林外,医务人员对于药物的熟悉程度、药物不同适应证的批准时间也是影响处方的因素之一。

2018 年美国胸科医师学会发布的房颤抗栓治疗指南推荐对于 NVAf 患者使用 CHA₂DS₂-VASc 评分评估患者的栓塞风险,以确定患者是否有 OAC 治疗的指征;评分为 0 分的男性或≤1 分的女性可不进行抗凝治疗;评分≥1 分的男性或≥2 分的女性可以优先考虑 NOACs 抗凝治疗,如果需要使用华法林抗凝,应保证 INR 在治疗范围内的时间(time in therapeutic range, TTR)≥65%^[3]。本研究中 CHA₂DS₂-VASc 评分为卒中低危的 NVAf 患者占 9.5%,但这些低危患者中约 50%为复律或射频消融前 3 周或后 4 周抗凝治疗,因此只有 4.7%卒中低危但使用口服抗凝治疗的患者,根据指南

推荐可不使用抗凝药物。使用 3 种抗凝药物的患者所具有的 CHA₂DS₂-VASc 评分中相关风险因素的比例高低表现出高度的一致性,分别是高血压、年龄 65~74 岁、年龄≥75 岁、既往卒中/TIA/血栓栓塞、糖尿病和血管疾病,而女性性别在无其他卒中危险因素存在时不增加脑卒中风险^[4]。有研究表明,无论抗凝与否,亚裔房颤患者均较非亚裔患者更易于发生缺血性脑卒中,同时出血性脑卒中发生风险亦较高^[5],这一结果也与本研究中结论相一致。

高龄房颤患者出血风险更高,但是与年轻人相比,高龄患者有效抗凝治疗可带来更大的获益。本研究中使用 NOACs 的患者平均年龄为 70 岁,高于使用华法林患者的平均年龄为 62 岁。由于高龄患者出血风险增加、肝肾功能减退、合并多种治疗药物等因素可能影响华法林抗凝的稳定性,NOACs 在 NVAF 患者中的 III 期临床研究中显示其在降低大出血方面显著优于华法林^[6-7];有研究显示与华法林相比,NOACs 降低≥75 岁老年患者的缺血性卒中和出血事件更多^[8],因此在高龄患者中成为一种更优的选择。

同时,本研究中使用 NOACs 患者合并既往卒中史的比例(达比加群酯为 24.1%,利伐沙班为 27.1%)高于华法林组(22.7%)。在 4 项评价 NOACs 的 III 期临床研究的亚组分析显示,亚洲人群应用 NOACs 降低脑卒中及体循环栓塞的幅度优于非亚洲人群^[9]。

对于所有房颤患者,笔者建议在每次随诊时进行出血风险评估,并应首先关注潜在可纠正的出血危险因素,包括未控制的高血压、不稳定的 INR(服用维生素 K 拮抗剂的患者)、过量饮酒、抗凝的同时使用非甾体类抗炎药物或阿司匹林等^[10]。临床上通常使用 HAS-BLED 评分评估房颤患者抗凝的出血风险,但本研究中未详细计算 HAS-BLED 分值,因为真实世界回顾性研究难以全面获得门诊患者的相关信息,例如准确的肝肾功能信息和患者饮酒量等;另外,HAS-BLED 评分是动态变化的,每次随访均需要根据患者合并用药的改变、INR 的稳定情况等进行动态评估。但临床实践中,只要患者具备抗凝治疗的适应证,仍应进行抗凝治疗,而不应将 HAS-BLED 评分增高视为抗凝治疗的禁忌证。

长期抗凝治疗过程中有时可能面临不同抗凝

药物之间的转换,这时确保抗凝治疗的延续性,同时尽量减少出血风险是非常重要的。本研究中以华法林转换为 NOACs 的情况最为常见;达比加群酯转换为华法林者也较多,一部分原因是患者服用达比加群酯后发生胃肠道不适。长期抗凝治疗随机评估研究 (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy, RE-LY) 研究中观察到达比加群酯致腹痛、腹泻、消化不良和恶心为常见的不良反应(≥1/100, <1/10)。Yap 等^[11]报道了一项回顾性分析共纳入 2010 年—2013 年在马来西亚国立卫生研究院接受达比加群酯治疗的 510 例房颤患者,其中 158 例患者是由华法林治疗转换为达比加群酯治疗,提示当存在更多抗凝选择时,患者会为了方便使用而倾向于选择达比加群酯治疗。达比加群酯转换为利伐沙班的患者,一方面由于利伐沙班不会导致过多的胃肠道不适症状,另一方面利伐沙班每日 1 次的服药频次也便于提高患者依从性。

即便选择了最佳的抗凝治疗药物,对依从性差的患者来说也会降低疗效,导致不良事件的发生。本研究对于 NVAF 患者的服药依从性进行了分析,发现真实世界抗凝药物服药依从性差强人意,除了常见的因干扰性小出血而自行停药的患者外,由于患者理解错误或为逃避监测的麻烦而自行调整药物剂量都会导致错服药物。因此有必要由药师通过反复宣教和知识测试等方式提高患者的服药依从性。虽然有证据表明 NOACs 的停药率较华法林明显减低,但停药率依然是个问题^[12-13],例如,本研究中 1 例患者因自行停用达比加群酯 3 d 而出现 TIA,显现了 NOACs 因半衰期短而对依从性的要求更高。

真实世界门诊房颤患者抗凝治疗策略对于指南依从性略有欠缺,抗凝药物所致的出血事件仍是需要重点关注的问题,药师应加强抗凝药物在有效性和安全性方面的药学监护,从而改善目前的房颤抗凝治疗现状。

REFERENCES

- [1] 钱方毅. 心房颤动口服抗凝药进展[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(6): 473-475.
- [2] LEE S I, SAYERS M, LIP G Y H, et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: Insights from a specialist atrial fibrillation clinic [J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(11): 1341-1348.

- [3] LIP G Y H, BANERJEE A, BORIANI G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1121-1201.
- [4] CHIANG C E, OKUMURA K, ZHANG S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Arrhythmia*, 2017, 33(4): 345-367.
- [5] CAMM A J, KIRCHHOF P, LIP G Y H, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369-2429.
- [6] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [7] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [8] RUFF C T, GIUGLIANO R P, BRAUNWALD E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [9] INVESTIGATORS A F. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13): 1449-1457.
- [10] STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA T S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330-1393.
- [11] YAP L B, RUSANI B I, UMADEVAN D, et al. A single centre experience of the efficacy and safety of dabigatran etexilate used for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38(1): 39-44.
- [12] BEYER-WESTENDORF J, EHLKEN B, EVERS T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2016, 18(8): 1150-1157.
- [13] ZHOU M, CHANG H Y, SEGAL J B, ALEXANDER G C, SINGH S. Adherence to a novel oral anticoagulant among patients with atrial fibrillation [J]. *J Manag Care Spec Pharm* 2015, 21(11): 1054-1062.

收稿日期: 2019-08-28

(本文责编: 曹粤锋)