

基于最佳抗凝质量联动管理的全程化心房颤动抗凝管理新模式的建立与实践[△]

潘忙忙^{1*}, 张弛¹, 沈琰², 孔令聰², 双田², 王新华², 沈慧³, 沙婧婧⁴, 林厚文^{1#2}, 顾智淳^{1#1} (1. 上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海 200127; 3. 上海市浦东新区花木社区卫生服务中心, 上海 201204; 4. 上海市浦东新区金杨社区卫生服务中心, 上海 200136)

中图分类号 R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1149-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.025



摘要 目的: 探讨抗凝团队提供基于最佳抗凝质量联动管理(BAQLS)的全程化心房颤动患者抗凝管理的工作模式和应用实践。方法: 创新探索循证背景下的BAQLS全程化抗凝管理新模式; 通过构建微信小程序的方式, 开展新模式下同质化的三级医院-社区-患者联动的抗凝药学服务。收集2019—2022年上海交通大学医学院附属仁济医院及2家社区卫生服务中心接受抗凝治疗的心房颤动患者, 对符合入组标准的679例患者开展BAQLS全程化抗凝管理, 考察患者用药依从性和抗凝满意度, 评价药学服务模式的应用价值。结果: 通过对心房颤动患者开展BAQLS全程化抗凝管理, 构建了制定最佳策略→优化依从性工具→标化质量控制→实现自我管理→建立联动方式的全程化抗凝管理模式, 并制定了相关工作制度及流程。679例心房颤动患者中, 使用华法林的患者185例, 使用非维生素K拮抗剂口服抗凝药(NOAC)的患者494例; 平均随访时间为(372±173)d; 血栓发生率为0.74%(5/679), 出血发生率为15.02%(102/679)。使用华法林患者的抗凝治疗窗内时间百分比为(70.5±16.5)%。使用华法林和使用NOAC患者的平均用药依从性评分分别为(24.69±0.79)和(24.89±0.46)分; 从基线到3个月, 使用华法林和使用NOAC的患者对负担和获益的满意度均有所改善。结论: 基于BAQLS的全程化心房颤动患者抗凝管理模式的建立, 通过三级医院-社区-患者联动的科学性、标准化的管理模式, 可有效提高心房颤动患者抗凝治疗的依从性和满意度, 提升心房颤动患者的抗凝效果及生活质量。

关键词 抗凝管理; 华法林; 非维生素K拮抗剂口服抗凝药; 抗凝依从性; 满意度

Establishment and Practice of New Model of Full-Process Anticoagulation Management for Atrial Fibrillation Based on Best Anticoagulation Quality Linkage Management[△]

PAN Mangmang¹, ZHANG Chi¹, SHEN Long², KONG Lingcong², SHUANG Tian², WANG Xinhua², SHEN Hui³, SHA Jingjing⁴, LIN Houwen¹, GU Zhichun¹ (1. Dept. of Pharmacy, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Dept. of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Shanghai Pudong New Area Huamu Community Health Service Center, Shanghai 201204, China; 4. Shanghai Pudong New Area Jinyang Community Health Service, Shanghai 200136, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the working mode and application practice of anticoagulation team providing full-process anticoagulation management based on best anticoagulation quality linkage management (BAQLS) for atrial fibrillation (AF) patients. **METHODS:** A new model of full-process anticoagulation management based on BAQLS was innovatively explored under the background of evidence-based medicine. A standardized three-level-community-patient linkage anticoagulant pharmacy service was performed under the new model through the construction of WeChat mini-program. A total of 679 AF patients receiving anticoagulation treatment in Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine and two community health service centers from 2019 to 2022 were collected, full-process anticoagulation management based on BAQLS was conducted for patients meeting the inclusion criteria, and the medication adherence and anticoagulation satisfaction of patients were investigated to evaluate the application value of pharmaceutical care model. **RESULTS:** Through the full-process anticoagulation management based on BAQLS for AF patients, a full-process anticoagulation management model of formulating the best strategy → optimizing adherence

△ 基金项目: 上海市“药品临床综合评价与药物治疗路径”研究项目(No. SHYXH-ZP-2021-001); 上海申康医院发展中心项目(No. SHDC2022CRS035); 上海交通大学医学院附属仁济医院临床科研创新培育基金项目(No. RJPY-LX-008)

* 主管药师。研究方向: 循证药学和临床药学。E-mail: mangmang0400@163.com

通信作者 1: 副主任药师。研究方向: 循证药学和医院药学。E-mail: guzhichun213@163.com

通信作者 2: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: franklin67@126.com

tools → standardizing quality control → realizing self-management → establishing linkage mode was performed, and related work systems and processes were formulated. A total of 679 AF patients were included, of which 185 were warfarin patients and 494 were non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) patients. The average follow-up time was (372±173) d, the thrombosis rate was 0.74% (5/679), and the bleeding rate was 15.02% (102/679). The percentage of time within the anticoagulant window of warfarin patients was (70.5±16.5)%. The average medication adherence scores of warfarin group and NOAC group were (24.69±0.79) points and (24.89±0.46) points, respectively. From baseline to 3 months, the satisfaction of burden and benefit of warfarin group and NOAC group patients was improved. CONCLUSIONS: The establishment of full-process anticoagulation management based on BAQLS for AF patients and the scientific and standardized management model of three-level-community-patient linkage, effectively improves the adherence and satisfaction of anticoagulation treatment of AF patients, and enhances the anticoagulation and quality of life of AF patients.

KEYWORDS Anticoagulation management; Warfarin; Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; Anticoagulation adherence; Satisfaction

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是一种常见的慢性心律失常,目前我国有超过1 000万例的AF患者^[1]。与非AF患者相比,AF患者的脑卒中风险增加超过5倍^[2]。口服抗凝血药包括华法林或非维生素K拮抗剂口服抗凝血药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC),可有效预防AF患者脑卒中的发生^[3-6]。尽管抗凝治疗已成为AF治疗的重要方法,但其依从性不佳一直是困扰临床医师的难题。抗凝治疗需要长期用药,如患者不能严格按照医嘱用药,容易出现血栓的形成和其他并发症。此外,抗凝血药具有较高的出血风险,必须掌握正确的用药方法和剂量,在保证治疗效果的同时减少不良反应。目前,国内已有多种临床药师主导的抗凝管理模式,对患者进行药学监护和用药指导,能为抗凝治疗的患者带来临床获益^[7-9]。这些管理模式多针对使用华法林的患者,而NOAC因无需频繁监测、使用方便等优势,逐渐取代华法林,成为AF患者脑卒中预防的一线用药。但NOAC循证证据的相对缺乏导致临床无法制定最佳的个体化抗凝策略,且该类药物使用的适宜性、患者的依从性和满意度也同样影响抗凝治疗的有效性和安全性。

本研究构建了基于最佳抗凝质量联动管理(best anticoagulation quality level service, BAQLS)全程化的AF患者抗凝管理模式。针对如何建立循证性和标准化的抗凝管理模式,拟基于前期循证评价结果,通过制定最佳决策、优化依从性工具、标化质量控制、建立联动方式、实现自我管理的手段,创新探索循证背景下的BAQLS全程化抗凝管理新模式;通过构建微信小程序的方式开展新模式下同质化的三级医院-社区-患者联动的抗凝药学服务,以期提高AF抗凝管理效能,完善分级诊疗体系,减轻疾病负担。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象为2019—2022年于上海交通大学医学院附属仁济医院(以下简称“我院”)、上海市浦东新区金杨社区卫生服务中心和上海市浦东新区花木社区卫生服务中心接受抗凝治疗的AF患者。纳入标准:接受抗凝治疗,年龄≥18岁的AF患者。排除标准:妊娠期患者;在过去6个月中出现过严重出血并发症者;严重肾功能不全(肌酐清除率≤20 mL/min)、严重肝功能不全(Child-Pugh评分≥10分)、严重心力衰竭(纽约心功能分

级为IV级及以上)、严重感染和呼吸衰竭者;不能遵守研究要求者。本研究已获得我院医学伦理委员会批准(批准文号:KY2022-105-B),并获得患者知情同意。

本研究共纳入679例患者。其中使用华法林的患者185例(华法林组),使用NOAC的患者494例(NOAC组);平均随访时间为(372±173)d;72.75%的患者为男性(494例);平均年龄为73岁。华法林组中,77.84%(144例)的患者为持续性AF;平均脑卒中风险评分(CHA2DS2-VASc评分)为(3.2±1.5)分;平均出血风险评分(HAS-BLED评分)为(1.3±1.1)分。NOAC组中,60.12%(297例)的患者为阵发性AF;平均CHA2DS2-VASc评分为(3.3±0.8)分;平均HAS-BLED评分为(1.4±1.3)分。

1.2 BAQLS全程化AF抗凝管理模式

本研究构建的BAQLS全程化AF抗凝管理模式包括以下5个方面:最佳策略、依从性工具、质量控制、自我管理和联动方式。(1)最佳策略:通过GRADE循证评价对抗凝核心问题进行证据评级,结合数据库检索和随机对照研究以及真实世界研究进行系统评价,制作具有临床操作性的抗凝个体化应用循证表单,获得最佳循证下的个体化抗凝策略,并搭载基于微信小程序的抗凝管理工具“爱抗凝”。(2)依从性工具:根据前期药物使用流行病学调研结果和小样本研究结果,找出患者不依从的具体障碍,为患者提供个体化和多元化的依从性优化措施。包括线下和线上2个方面,提供抗凝宣传手册、抗凝尺、药物咨询、一对一访谈、抗凝讲堂、抗凝俱乐部、在线用药咨询、定时用药提醒、抗凝网络讲堂、抗凝患者网上社区等工具。(3)质量控制:为每例患者建立标准化的电子用药及随访档案;采用用药依从性评分[药物使用依从性量表(MARS-5)]^[10]、用药满意度评分[抗凝治疗满意度量表(ACTS)]^[11]定期评估患者对于抗凝药物治疗管理的依从性和满意度;采用抗凝治疗窗内时间(TTR)百分比评价患者抗凝达标率。(4)联动方式:建立多方联动,提高药物管理效率。(5)自我管理:鼓励患者实行药物治疗自我管理。

1.3 研究设计

本研究采用前瞻性队列研究设计,招募接受抗凝治疗的AF患者,对符合入组标准的患者开展BAQLS全程化抗凝管理,考察患者用药依从性和抗凝满意度,评价该药学服务模式

的应用价值。研究期间,将收集患者的临床资料,包括年龄、性别、病史、实验室检查结果、抗凝治疗方案、抗凝血药使用依从性、抗凝满意度(在基线、随访1个月和随访3个月时评估)、血栓发生率和出血发生率等。

1.4 模式评价

本研究采用多维度的模式评价,评估BAQLS全程化AF患者抗凝管理模式的应用价值。包括抗凝血药使用依从性、抗凝满意度、血栓发生率和出血发生率等。抗凝血药使用依从性采用MARS-5进行评估,抗凝满意度采用ACTS进行评估。出血事件及程度按国际血栓与止血委员会相关标准定义^[12]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示;计数资料以频数和百分比表示,计量资料采用 t 检验、秩和检验方法进行组间比较,计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行组间比较,用以分析华法林组与NOAC组患者之间的差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗凝血药使用依从性

参与本研究的AF患者自我报告的药物使用依从性均较高,华法林组和NOAC组患者的平均用药依从性评分分别为(24.64±0.81)和(24.89±0.46)分;与华法林组相比,NOAC组患者在“我忘了带抗凝血药”“我改变了抗凝血药的剂量”和“我服用的量比医师嘱咐要少”3个方面的依从性更好,总体而言,NOAC组患者的用药依从性优于华法林组,见表1。

表1 华法林组与NOAC组患者的用药依从性比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 1 Comparison of anticoagulation adherence between warfarin group and NOAC group ($\bar{x}\pm s$, points)

项目	华法林组 (n=185)	NOAC组 (n=494)	P
条目1“我忘了带抗凝血药”评分	4.90±0.30	4.96±0.19	0.002 1
条目2“我改变了抗凝血药的剂量”评分	4.85±0.40	4.97±0.18	<0.05
条目3“我停止服用抗凝血药一段时间”评分	4.98±0.15	4.99±0.07	0.238 8
条目4“我决定少吃一剂”评分	4.97±0.16	4.98±0.13	0.403 5
条目5“我服用的量比医师嘱咐的要少”评分	4.94±0.24	4.98±0.15	0.006 5
总分	24.64±0.81	24.89±0.46	<0.05

2.2 抗凝满意度

从基线到随访3个月,华法林组和NOAC组患者对负担和获益的满意度均有所改善,总体而言,NOAC组患者的抗凝满意度高于华法林组,见表2。

表2 华法林组与NOAC组患者的抗凝满意度比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of anticoagulation satisfaction between warfarin group and NOAC group ($\bar{x}\pm s$, points)

时间	项目	华法林组(n=185)	NOAC组(n=494)	P
基线	负担评分	24.57±2.67	15.83±2.45	<0.05
	获益评分	17.82±1.44	19.55±0.95	<0.05
随访1个月	负担评分	23.96±2.61	14.21±1.98	<0.05
	获益评分	18.65±1.33	19.63±0.88	<0.05
随访3个月	负担评分	18.65±1.75	13.92±1.56	<0.05
	获益评分	19.44±0.76	19.83±0.51	<0.05

2.3 不良事件发生率

华法林组3例患者(占1.62%)、NOAC组2例患者(占0.40%)发生血栓栓塞事件(短暂性脑缺血发作),两组患者血

栓栓塞事件发生率的差异无统计学意义($P=0.127 8$)。华法林组患者的出血事件发生率为20.00%(37例),高于NOAC组的13.16%(65例),差异有统计学意义($P=0.03$);所有的出血事件均较轻微,包括牙龈出血、鼻出血、眼内出血、血尿、瘀斑和微咯血等。华法林组患者的TTR百分比为(70.5±16.5)%,高于随机对照研究报告的结果(约65%)^[3,6]。

2.4 典型案例

1例64岁女性患者,体重85 kg,因非瓣膜性AF、心功能不全于我院AF抗凝联合专科门诊就诊。患者既往有糖尿病病史2年,高血压病史多年,脑梗死病史2年。肝肾功能检查结果显示,白蛋白32.4 g/L,丙氨酸转氨酶55 U/L,天冬氨酸转氨酶27 U/L,血肌酐274 μmol/L。将患者基本信息录入“爱抗凝”小程序后,评估患者的CHA2DS2-VASc评分6分,HAS-BLED评分为2分,计算其肌酐清除率约24.52 mL/min。“爱抗凝”小程序的抗凝决策模块推荐患者使用利伐沙班15 mg,1日1次口服抗凝治疗,医师接受建议,并为患者开具抗凝药物处方。抗凝临床药师利用“爱抗凝”管理程序及抗凝宣传手册,对患者进行AF疾病及抗凝治疗等相关内容宣教,为患者建立电子档案,并利用问卷模块对患者的药物使用依从性和满意度进行评估。根据患者居住地,将患者转诊至上海市浦东新区金杨社区卫生中心。嘱患者在用药期间关注自身血栓及出血情况,若有不适,及时于医院就诊。社区医院规律随访中,对患者进行抗凝血药使用依从性和满意度再次评估,MARS-5评分为25分;ACTS中的负担评分为33分,获益评分为10分。后在长期随访中,患者病情平稳,未有出血和血栓事件发生。

3 讨论

3.1 BAQLS全程化抗凝管理模式可保证AF患者抗凝效果和安全性

AF患者因心脏节律紊乱,心房内血流紊乱,心房内易产生血栓,而血栓的脱落可导致各类血栓事件^[13]。其中,脑卒中是致死、致残的主要并发症。有效的抗凝血药使用是降低AF患者相关脑卒中并发症发生率的重要方法。但抗凝血药使用不适宜的情况仍普遍存在。一项流行病学Meta分析纳入了23项研究,涉及162 474例AF患者,结果显示,NOAC超说明书剂量的总体流行率为24%,其中20%使用了超说明书的低剂量,5%使用了超说明书的高剂量^[14]。相关研究结果证实,超说明书剂量使用抗凝血药与不良临床结局显著相关^[15]。同时,我国基层医疗机构疾病管理人员相对不足,多数患者在实行转诊后缺乏持续的治疗管理和随访。本研究构建了基于BAQLS全程化抗凝管理模式,搭载了“爱抗凝”小程序平台。三级医院及社区医疗机构医师均能通过“爱抗凝”小程序记录患者基本信息,并获得患者脑卒中和出血风险评分,以及每种抗凝策略的净获益;同时,可获得当前国内外指南对疾病的推荐和意见,有利于合理制定抗凝方案,保障抗凝血药使用的安全性和有效性。

3.2 BAQLS全程化抗凝管理模式提高AF患者的抗凝治疗依从性及抗凝满意度

抗凝血药的出血顾虑是抗凝决策的最大障碍,患者对抗

凝治疗风险及获益的认知在其抗凝治疗依从性方面发挥了重要作用,因此,提高患者对抗凝知识的认知有助于提高患者抗凝治疗依从性及抗凝满意度^[16]。临床药师通过 AF 抗凝联合门诊的形式参与全程化抗凝管理,对患者开展抗凝知识宣教,指导药物剂量调整、漏服处理方式等,提高患者的抗凝认知度。本研究通过 BAQLS 全程化抗凝管理模式,患者的抗凝血药使用依从性均较高,华法林组和 NOAC 组患者的平均用药依从性评分分别为(24.69±0.79)和(24.89±0.46)分。经过三级医院-社区医疗机构持续性的抗凝管理,与基线相比,患者的抗凝负担评分及抗凝获益评分在随访3个月时均有所改善。

综上所述,基于 BAQLS 全程化 AF 患者抗凝管理模式,通过科学性、标准化的抗凝管理,实现了患者在三级医院获得最佳治疗策略和标准化管理的基础上,转诊至基层医疗机构后继续得到持续高效的抗凝管理。BAQLS 全程化抗凝管理模式可有效提高 AF 患者抗凝治疗的依从性和满意度,提升 AF 患者的抗凝疗效及生活质量,值得在临床推广。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.

[2] WOLF P A, ABBOTT R D, KANNEL W B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke; the Framingham study[J]. Stroke, 1991, 22(8): 983-988.

[3] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151.

[4] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 981-992.

[5] 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.

[6] GIUGLIANO R P, RUFF C T, BRAUNWALD E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2093-2104.

[7] ZHOU S, SHENG X Y, XIANG Q, et al. Comparing the effectiveness of pharmacist-managed warfarin anticoagulation with other models; a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(6): 602-611.

[8] WU C W, WU C C, CHEN C H, et al. The impact of pharmacist-managed service on warfarin therapy in patients after mechanical valve replacement[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022: 1617135.

[9] 戴梦飞, 李舒悦, 王宝彦, 等. 基于 Triangle 理论的华法林抗凝患者分级管理模式的建立与实践[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(21): 1800-1804.

[10] CHAN A H Y, HORNE R, HANKINS M, et al. The medication adherence report scale: a measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(7): 1281-1288.

[11] CANO S J, LAMPING D L, BAMBER L, et al. The anti-clot treatment scale (ACTS) in clinical trials: cross-cultural validation in venous thromboembolism patients [J]. Health Qual Life Outcomes, 2012, 10: 120.

[12] SCHULMAN S, KEARON C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(4): 692-694.

[13] 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.

[14] SHEN N N, ZHANG C, HANG Y, et al. Real-World prevalence of direct oral anticoagulant off-label doses in atrial fibrillation: an epidemiological meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 581293.

[15] YU H T, YANG P S, JANG E, et al. Label adherence of direct oral anticoagulants dosing and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(12): e014177.

[16] SERRAO A, LUCANI B, ASSANTO MANFREDI G, et al. Satisfaction, quality of life and therapy adherence assessment in real life patients transitioning from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50(3): 718-723.

(收稿日期:2023-02-23 修回日期:2023-04-04)

(上接第 1148 页)

[21] 黄献川, 陈宜锋, 杨李娜, 等. 静脉用药调配中心前置审核与干预的不合理用药医嘱分析[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(1): 31-36.

[22] 刘永红, 段美博, 于荣. 我院静脉用药调配中心常见差错分析与防范措施[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(18): 3222-3224.

[23] 卢圆圆, 李腾, 唐芳, 等. 处方前置审核系统中的药物相互作用规则优化[J]. 中国药师, 2021, 24(1): 105-108.

[24] 张勇, 王桂梅. 基于 PDCA 理论的提升药师审方能力导向管理模式研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(18): 181-183.

[25] 黄巧彩, 何伟珍. 时辰药理学与最佳给药时间[J]. 海峡药学, 2007, 19(5): 104-106.

[26] 黄康. 浅谈时辰药理学对临床合理用药的指导应用[J]. 人人健康, 2020(11): 285.

[27] 邱季, 邓婷婷, 陈晨, 等. 静脉用药集中调配输液顺序智能提醒调控方法探讨[J]. 中华医院管理杂志, 2018, 34(8): 674-676.

[28] 邱季, 潘爱红, 杨樟卫, 等. 输液顺序智能调控对促进静脉合理用药的效果分析[J]. 中国药房, 2020, 31(4): 495-499.

(收稿日期:2022-09-27 修回日期:2023-01-13)