

- 129.
- [26] Barbhaiya CR, Michaud GF. Jump for perimitral conduction block[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(7):737-738.
- [27] Maurer T, Metzner A, Ho SY, et al. Catheter ablation of the superolateral mitral isthmus line: a novel approach to reduce the need for epicardial ablation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(10): pii: e005191.
- [28] Nishiyama T, Kimura T, Fujisawa T, et al. Mitral isthmus ablation using a circular mapping catheter positioned in the left atrial appendage as a reference for conduction block[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):52724-52734.
- [29] Matsuo S, Yamane T, Date T, et al. Completion of mitral isthmus ablation using a steerable sheath: prospective randomized comparison with a nonsteerable sheath[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(12):1331-1338.
- [30] Gay HC, Baldrige AS, Huffman MD. Feasibility, process, and outcomes of cardiovascular clinical trial data sharing: a reproduction analysis of the SMART-AF trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12):1375-1379.
- [31] Berrueto A, Bisbal F, Fernández-Armenta J, et al. Transcatheter epicardial ablation of mitral isthmus for treatment of recurrent perimitral flutter[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1):26-33.
- [32] Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1812-1822.

收稿日期: 2019-08-29

## 心房颤动患者口服抗凝药物依从性的研究进展

史展<sup>1</sup> 孙雪荣<sup>1</sup> 田颖<sup>1,2</sup> 刘兴鹏<sup>1,2</sup>

(1. 首都医科大学第三临床医学院, 北京 100009; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心, 北京 100020)

**【摘要】** 心房颤动是临床上最常见的心律失常, 80 岁以上人群心房颤动的患病率约为 10%。心房颤动可使卒中风险增加 5 ~ 17 倍, 口服抗凝剂可有效预防心房颤动相关的血栓栓塞性脑卒中发生。所以, 提高心房颤动患者口服抗凝药物治疗的依从性至关重要。现针对药物依从性的影响因素、评估方法、依从性现状和改善策略进行综述。

**【关键词】** 口服抗凝药物; 药物依从性; 心房颤动

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.006

## Drug Adherence to Oral Anticoagulant Therapy among Patients with Atrial Fibrillation

SHI Zhan<sup>1</sup>, SUN Xuerong<sup>1</sup>, TIAN Ying<sup>1,2</sup>, LIU Xingpeng<sup>1,2</sup>

(1. The Third Clinical Medical School, Capital Medical University, Beijing 100009, China; 2. Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100023, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation (AF) is the most common type of cardiac arrhythmia and the AF prevalence of people over 80 years of age is about 10%. Patients with AF have 5 to 17 times elevated risk of ischemic stroke, which can be effectively prevented by oral anticoagulation. Thus, it is essential to improve the drug adherence to oral anticoagulation therapy in patients with AF. This paper reviews the influencing factors, evaluation methods, status quo and improvement strategies of drug adherence.

**【Key words】** Oral anticoagulation; Drug adherence; Atrial fibrillation

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常, 其患病率随年龄增长呈上升趋势, 80 岁以上人群房颤的患病率约为 10%<sup>[1]</sup>。因房颤导致的缺血性脑卒中占卒中比例的 15% ~ 20%, 80 ~ 89 岁房颤患者中卒中的

发病率为 36%<sup>[2]</sup>。房颤引起的缺血性脑卒中具有较高的致死率和致残率<sup>[3]</sup>, 口服抗凝剂可有效预防房颤患者血栓形成<sup>[4]</sup>。Yao 等<sup>[5]</sup>研究证实, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分的卒中高危患者中, 超过 6 个月未遵医嘱

按时、按量服用抗凝药物与卒中风险显著升高有关 ( $HR$  2.73, 95%  $CI$  1.76 ~ 4.23), 而良好的药物依从性可减少住院次数、死亡率和医疗费用。由于口服抗凝剂在用药后 12 ~ 24 h 抗凝作用将大大减低, 故一次或几次漏服就可能会引起严重后果<sup>[6]</sup>。因此, 提高房颤患者服用抗凝药物的依从性对改善抗凝治疗的效果至关重要。

药物依从性是指患者遵照医嘱及医务人员的用药指导, 实际服药情况与医嘱一致的程度。除此之外, 药物依从性不仅针对于服药剂量, 还包括服药时间、服药次数和摄入量三者均严格遵照医嘱进行<sup>[7]</sup>。依从性良好是指 80% 以上的时间均遵照医嘱服用药物<sup>[7]</sup>。国内尚无评价口服抗凝剂依从性的大型随机对照试验及依从性现状的相关数据。

## 1 影响抗凝药物依从性的因素

### 1.1 人口统计学数据

人口统计学数据包括年龄、性别和经济水平等。几乎所有相关研究均显示, 年龄是药物依从性的影响因素之一, 但年龄对于依从性的影响并不是单纯的线性相关, 不同研究对于年龄的预测作用所得结论不尽相同。尽管大部分研究认为患者年龄与依从性成正相关, 但亦有研究表明, 中年患者因常常忘记携带或服用药物, 其服药依从性相对老年患者较差<sup>[8]</sup>。如 Fang 等<sup>[9]</sup>的研究发现, 65 ~ 85 岁老年患者比 85 岁以上老年人群依从性低 33% ( $HR$  1.33, 95%  $CI$  1.03 ~ 1.72)。Beyer-Westendorf 等<sup>[10]</sup>的研究亦得出了类似结论。同时, 该研究发现, 男性 ( $OR$  3.5, 95%  $CI$  1.5 ~ 8.2)、经济条件较差 ( $OR$  6.4, 95%  $CI$  1.9 ~ 21.9) 的患者药物依从性更差。

### 1.2 对于疾病的认知水平

患者对于服药的态度以及其对疾病的认知情况也对抗凝药物依从性有着巨大影响。Devereaux 等<sup>[11]</sup>对 63 名心内科专科医生和 61 例口服华法林的患者进行访谈, 发现患者对于诸如“抗凝药物导致出血”或“导致自身健康状况下降”等片面或错误的认知会导致服用抗凝药物的依从性下降。除此之外, 患者对抗凝药物药效产生质疑也会导致药物依从性降低<sup>[12]</sup>。

### 1.3 多药疗法

多药疗法为患者在治疗过程中, 为达到治疗效果, 日均服用 5 种或以上药物进行治疗的情况。2014 年意大利药品管理局的数据显示: 超过 600 万 (占 50%) 的 65 岁以上老年患者长期服用至少 5 种药物, 其中, 近 140 万例患者日均服用 10 种以上药物<sup>[13]</sup>。所以, 多药疗法在老年患者中十分常见。Proietti 等<sup>[14]</sup>回顾性分析了 4 056 例房颤患者的用药处方数据, 研究发现 40% 的患者采用了多药疗法, 且

多药疗法与心血管事件死亡独立相关 ( $RR$  1.30, 95%  $CI$  1.03 ~ 1.64)。同时, 药物数量的线性增加亦与心血管事件死亡显著相关。除此以外, 由于多药疗法导致药物间相互作用的发生率增加, 患者服药的负担加重, 亦可能间接影响药物的依从性<sup>[15]</sup>。例如, 肾功能不全患者应慎用甚至禁用抗凝药物, 这对肝硬化及肾功能不全患者造成了负担, 另外, 新型口服抗凝药物通过 CYP3A4 途径代谢, 与此代谢途径相同的药物或此途径的诱导剂及抑制剂可能会对抗凝药物造成影响。

### 1.4 医生的知识水平

使用抗凝药物预防房颤患者发生缺血性脑卒中的适应证是肯定的, 但对于既往出现过严重出血事件的患者, 启动抗凝治疗后再出血的概率可能进一步加大。所以, 医生对于应用抗凝药物时机的选择十分重要。Obamiro 等<sup>[16]</sup>研究发现, 相对于心脏专科医生, 全科医生常高估抗凝剂的出血风险而忽视未抗凝带来的栓塞风险, 因此, 全科医生处方华法林的比例远低于心脏专科医生。

同时, 研究人员归纳了全科医生处方华法林比例较低的原因: 尽管大多数医生认为使用华法林治疗符合治疗指征, 但大部分医生认为使用华法林治疗时出血风险相对来讲也会增加, 为警惕其安全性, 超过 90% 的医生不会为酒精成瘾史的患者开具华法林治疗, 同时, 医生认为跌倒高危风险患者不应选择抗凝治疗。另外, 少部分医生认为频繁监测凝血功能会加大患者的医疗负担, 故而减少了华法林的处方比例<sup>[17]</sup>。

### 1.5 给药频率

长期以来, 研究人员普遍认为降低给药频率可提高药物依从性。Laliberté 等<sup>[18]</sup>分析了 10 697 例房颤联合应用降糖、降压药物 (钙离子拮抗剂或利尿剂) 患者的药物依从性, 结果显示, 每日 1 次给药的治疗方案药物依从性显著高于每日 2 次给药的治疗方案。但有学者对此提出了不同意见, 其理由是: 评价药物依从性还需考虑血药浓度、药代动力学水平及药物间相互作用的因素。Scirica 等<sup>[19]</sup>在著名的“抑制血小板与患者结局”试验中也证实: 相较于每日服用 1 次氯吡格雷, 每日服用 2 次替格瑞洛可在不影响出血比率的情况下显著降低急性冠脉综合征患者心血管事件的再发生率, 除此以外, 替格瑞洛还可降低心血管事件的死亡和总病死率。

对于抗凝药物来讲, 新型口服抗凝药物的半衰期取决于患者的年龄和肾功能, 肾功能正常的年轻患者半衰期为 9 ~ 14 h, 对于中度或重度肾功能不全的患者, 达比加群的半衰期为 28 h。尽管不同药物存在变

异性,但几乎所有新型口服抗凝药物均可被迅速吸收。但 Vrijens 等<sup>[6]</sup>的研究发现,相比于每日服用 1 次的新型口服抗凝药物,每日服用 2 次的达比加群服药后的浓度-时间曲线变异度较小。所以,虽然每日 1 次给药的治疗方案更加简化,且更易被患者接受,但此种治疗方案需更严格的药物依从性才能实现其预期的药效和临床结果,每日 2 次给药方案对偶尔漏服药物导致血药浓度的波动及药物依从性更加“宽容”。

## 2 抗凝药物依从性的评估方法

目前药物依从性的评估方法主要分为自我报告和非自我报告两方面,前者主要包括面询法、回顾性问卷和服药日记等,后者主要有直接测量、处方及药物数据库收集、药物监测系统(Medication Event Monitoring System, MEMS)等。尽管用于测量患者依从性的方法及量表有多种,但迄今仍无一种方法成为“金标准”而得到普遍认同。下面简要对各个方法的优缺点做一综述。

### 2.1 自我报告法

1986 年, Morisky 提出了测量高血压患者药物依从性的问卷,并将其命名为 Morisky 问卷<sup>[20]</sup>,后来,该问卷逐渐被用于高血压、心力衰竭和糖尿病等多种疾病药物依从性的评估。世界卫生组织也对 Morisky 问卷的信度及效度作出了肯定<sup>[21]</sup>。目前,此量表亦广泛用于评估抗凝药物依从性。

该问卷简便、快捷,可由患者自主回忆服药情况并作答,体现了医生-患者相互协同的诊疗模式,有助于评估近期的药物使用情况。但自我报告法用于评估较长时间段内的药物依从性时,易出现回忆偏移<sup>[22]</sup>,即调查对象常因时间间隔久远,难以准确回忆而使回答不准确,可能会导致过高的依从性结果<sup>[23]</sup>。

### 2.2 直接测量法

直接测量法包括测量血药浓度和药丸芯片法。血药浓度法虽然结果准确、便于测量,但在预约实验室检查的前期,患者的服药依从性会大大提高,导致血药浓度法的测量结果较真实情况更高,此现象称为“白大衣依从”现象<sup>[24]</sup>。药丸芯片法是指提前将药丸中安放电子芯片,并在患者皮肤上佩戴收集电子信号的特制贴片。当服下药丸后,芯片会与胃液产生离子电位差,微小的电位差可通过皮肤上的贴片收集,最终转化为信号上传至医生终端。此方法的成本较高,且芯片的稳定性较差,故目前仅用于临床研究,并未普及。

### 2.3 处方及药物数据库收集

在国外的大型依从性调查研究中,多数使用处方数据库收集法评估患者依从性。该方法可直接从药物数据库中得到患者购买药物的信息,并根据医嘱

剂量及开具天数计算患者规定时间内的服药情况,从而计算患者服药天数所占比例。该方法虽然数据客观,但不能提供患者实际服药时间及服用剂量信息,且因中国目前的医保系统不能查到患者自行前往药房购买药物的情况,故此法不适宜中国使用。

## 2.4 MEMS

MEMS 是指多种形状(PVC 泡罩包装<sup>[25]</sup>、吸入器<sup>[26]</sup>、注射器<sup>[27]</sup>和瓶盖<sup>[28]</sup>等)的智能包装,包装上特制的电子芯片可在患者每次服药时记录其准确的服药时间和服药剂量,并通过电子集成系统向医生终端发送报告。Desteghe 等<sup>[28]</sup>纳入了 48 例服用利伐沙班及阿哌沙班进行抗凝治疗的房颤患者,使用 MEMS 监测 3 个月后,两种药物依从性分别为 97.4% 和 93.8%。

MEMS 安全、方便、记录时间持久,所得的数据可靠、详细,已被广泛用于临床试验,为评估依从性的较好方法。但该方法仍有一定的局限性,因 MEMS 需依托在上述特定包装下,故一些需特殊包装或不可拆除原包装的药物(如达比加群)不能使用。

## 3 抗凝治疗的依从性现状

到目前为止,中国国内尚无大型临床试验评估抗凝药物依从性的相关数据,但就国外数据而言,服用抗凝药物的依从性普遍较低。下面就中国目前上市的 3 种抗凝药物依从性现状做一综述。

### 3.1 达比加群

迄今,已有多项研究探讨了单独使用达比加群的依从性,其中, Schulman 等<sup>[29]</sup>的小样本量研究( $n = 139$ )依从性最高(99.7%),另外其余研究报道达比加群的依从性为 56.5% ~ 76.8%。

与华法林相比,达比加群的药物依从性相对较高。Tsai 等<sup>[30]</sup>纳入了初始服用达比加群、华法林及长期服用两种药物的共 17 691 例患者,持续随访 180 d 后,达比加群组初始服药患者依从性为 62.6%,长期服药患者依从性为 71.2%,华法林组初始服药患者依从性为 56.5%,长期服药患者依从性为 67.4%。

### 3.2 利伐沙班

Hecker 等<sup>[31]</sup>纳入 1 204 例服用利伐沙班进行抗凝治疗的患者,中位随访 796.2 d 后,得出结论:患者服用利伐沙班的依从性为 78.8%,停药的最常见原因为出血及其并发症。另外,每日服用 15 mg 利伐沙班( $n = 384$ )抗凝治疗的患者,其治疗率高于每日服用 20 mg 利伐沙班( $n = 820$ )( $RR 0.27, 95\% CI 1.6 \sim 4.2, P = 0.02$ )。

与华法林相比,利伐沙班仍表现出较高的依从性。Nelson 等<sup>[32]</sup>研究发现,与接受华法林抗凝治疗的患者相比,接受利伐沙班进行治疗的患者依从性更高

(77.1% vs 57.8%)、耐受性更强 ( $aHR$  0.63, 95%  $CI$  0.59 ~ 0.68)、停药率更低 ( $aHR$  0.54, 95%  $CI$  0.49 ~ 0.58)。

### 3.3 华法林

华法林作为最早期的抗凝药物,其价格低廉、高效和作用维持时间较长,成为了中国抗凝治疗的一线用药,然而,相对于新型口服抗凝药物,华法林的药物依从性亦相对较低。Alberts 等<sup>[33]</sup>纳入 38 868 例抗凝治疗的患者,随访 1 年后发现,使用华法林抗凝治疗的患者依从性最低,频繁监测凝血功能、不良反应较多和治疗时间窗较窄为患者停药的常见原因。

## 4 改善药物依从性的策略

### 4.1 规范化随访

患者与医护人员建立稳定的联系可提高其药物依从性。2015 年欧洲心律协会非瓣膜性房颤新型口服抗凝药物指南建议:在固定时间点进行随访(如治疗启动时、第 1、3、6 个月),完成“患者治疗卡”(包括患者一般情况、口服药物信息、生化指标、合并症及合并症用药等),并通过定期随访记录相关信息可提高患者的药物依从性<sup>[34]</sup>。所以,建立包括医生和专业护士在内的随访团队至关重要,而护士在抗凝治疗中的核心作用正在逐步显现。Hendriks 等<sup>[35]</sup>研究纳入了 712 例房颤患者,由专业护士对其进行管理,平均随访 22 个月后,患者的住院率和死亡率相较传统护理组均明显降低。

### 4.2 患者宣教

在患者就诊、住院期间及出院后对疾病情况、处方药物的药效及优缺点进行宣教,是提高药物依从性和实现医护人员与患者之间相互信任的重要基础。以书面形式(手册、问卷、应用程序、软件和网站等)进行疾病治疗和术后护理等方面的管理对提高依从性获益更大<sup>[36]</sup>。

Wu 等<sup>[37]</sup>研究纳入了 444 例接受多药疗法治疗的患者,将其分为电话指导组和对照组,平均 24 个月随访后发现,医护工作人员(药师和专业护士等)电话指导可将患者死亡风险降低 41% ( $RR$  0.59, 95%  $CI$  0.35 ~ 0.97,  $P=0.039$ )。

### 4.3 智能工具辅助

随着现代科技的发展,为提高患者药物依从性,诸多手机软件和服药提醒装置应运而生。Morawski 等<sup>[38]</sup>选用涵盖提醒、报告和相互督促功能的 MediSafe App 软件改善血压控制不佳的高血压患者药物依从性,研究使用 Morisky 问卷对依从性进行评估,结果显示:12 周后即显著改善服药依从性,干预组较未使用软件的对照组问卷评分提高 0.4 ( $RR$  0.4, 95%  $CI$  0.1 ~ 0.7,  $P=0.01$ )。

## 5 小结

口服抗凝药物在预防房颤患者血栓栓塞中起关键作用,而预防不良事件发生的关键在于良好的药物依从性。药物依从性主要与人口统计学、患者对疾病认知及医生的治疗水平有关。目前,评估患者药物依从性的方法已相对成熟,建立随访团队、实施教育计划及采用易于使用的工具管理是提高患者口服抗凝药物依从性的核心。

## 参考文献

- [1] Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Europace*, 2012, 14 (10):1385-1413.
- [2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74 (12):1359-1469.
- [3] Smet L, Heggermont WA, Goossens E, et al. Adherence, knowledge and perception about oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at high risk for thromboembolic events after radiofrequency ablation [J]. *J Adv Nurs*, 2018, 74 (11):2577-2587.
- [4] Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, et al. The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective [J]. *J Manag Care Pharm*, 2013, 19 (4):302-316.
- [5] Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (2):e003074.
- [6] Vrijens B, Heidebuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence [J]. *Europace*, 2015, 17 (4):514-523.
- [7] Ewen S, Rettigewen V, Mahfoud F, et al. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy [J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103 (3):173-182.
- [8] 陈静, 李兴德. 冠心病患者服药依从性的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2015, 36 (6):728-731.
- [9] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3 (6):624-631.
- [10] 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.
- [11] Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study [J]. *BMJ*, 2001, 323 (7323):1218-1222.
- [12] Manzoor BS, Lee TA, Sharp LK, et al. Real-world adherence and persistence with direct oral anticoagulants in adults with atrial fibrillation [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37 (10):1221-1230.
- [13] Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA) [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69 (4):430-437.
- [14] Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, et al. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105 (5):412-420.
- [15] Giardini A, Martin MT, Cahir C, et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: position paper [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28 (3):371-381.
- [16] Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A summary of the literature evaluating

- adherence and persistence with oral anticoagulants in atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16(5):349-363.
- [17] Garkina SV, Vavilova TV, Lebedev DS, et al. Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(9):807-810.
- [18] Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients[J]. *Adv Ther*, 2012, 29(8):675-690.
- [19] Scirica BM, Bansilal S, Davoudi F, et al. Safety of ticagrelor in patients with baseline conduction abnormalities: A PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) analysis[J]. *Am Heart J*, 2018, 202:54-60.
- [20] 邹川, 吴柏杨, 廖晓阳. 高血压服药依从性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(1):131-134.
- [21] Awwad O, Akour A, Al-Muhaissen S, et al. The influence of patients' knowledge on adherence to their chronic medications: a cross-sectional study in Jordan[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(3):504-510.
- [22] Arnet I, Metaxas C, Walter PN, et al. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polyparmacy adherence measures in cardiovascular patients[J]. *J Eval Clin Pract*, 2015, 21(2):271-277.
- [23] Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the morisky medication adherence scale[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4):727-731.
- [24] McRae-Clark AL, Baker NL, Sonne SC, et al. Concordance of direct and indirect measures of medication adherence in a treatment trial for cannabis dependence[J]. *J Subst Abuse Treat*, 2015, 57:70-74.
- [25] Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS)—a new technology for measuring adherence[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4:26.
- [26] Chan AH, Reddel HK, Apter A, et al. Adherence monitoring and e-health: how clinicians and researchers can use technology to promote inhaler adherence for asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1(5):446-454.
- [27] Lugareshi A. RebiSmart™ (version 1.5) device for multiple sclerosis treatment delivery and adherence[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(2):273-283.
- [28] Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, et al. Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16):1394-1403.
- [29] Schulman S, Shortt B, Robinson M, et al. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(7):1295-1299.
- [30] Tsai K, PharmD, Erickson SC, et al. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate[J]. *Am J Manag Care*, 2013, 19(9):325-332.
- [31] Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5):939-949.
- [32] Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(12):2461-2469.
- [33] Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215:11-13.
- [34] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15(5):625-651.
- [35] Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21):2692-2699.
- [36] Timmers L, Boons CC, Verbrugge M, et al. Supporting adherence to oral anti-cancer agents: clinical practice and clues to improve care provided by physicians, nurse practitioners, nurses and pharmacists[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):122.
- [37] Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2006, 333(7567):522-525.
- [38] Morawski K, Ghazizadeh R, Krumme A, et al. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: the MedISAFE-BP randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(6):802-809.

收稿日期:2019-03-25

## STAT3 信号通路在心房颤动中的机制研究

向杰 刘明鑫 黄从新

(武汉大学人民医院心血管内科, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】** STAT3 是 STATs 家族中重要成员之一, 参与调控机体内各种生物学过程, 近期有研究表明心房颤动发生后 STAT3 信号通路被大量激活, STAT3 可通过血管紧张素 II、miRNA、炎性因子和生长因子等在介导心房颤动发生的心肌纤维化、炎症和细胞凋亡等方面发挥重要作用, 因此 STAT3 可能是心房颤动进展过程中的关键调节因素。现就 STAT3 信号通路与心房颤动这一疾病间的关联及在此基础上的调控机制做一综述, 以期更深入地理解心房颤动的发生机制, 为心房颤动的治疗提供更加全面的理论基础。

**【关键词】** 心房颤动; STAT3; 信号通路

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.007