

非瓣膜性心房颤动患者华法林抗凝质量的临床研究

徐风燕 孙龙飞

(新疆医科大学附属中医医院心血管内科, 新疆 乌鲁木齐 831100)

【摘要】目的 分析心房颤动(房颤)患者服用华法林抗凝治疗情况及影响抗凝质量的因素。**方法** 选择 2017 年 8 月—2019 年 8 月于新疆医科大学附属中医医院定期检测国际标准化比值(INR)的房颤患者 197 例纳入研究。统计 INR 检测情况,计算抗凝治疗范围内时间百分比(TTR)。TTR \geq 65% 的患者纳入高质量抗凝组,TTR $<$ 65% 的患者纳入非高质量抗凝组。分别采取单因素分析和二元 logistic 回归分析方法,分析华法林高抗凝质量的危险因素。**结果** 患者平均 TTR 为(31.74 \pm 11.02)%,其中高抗凝质量(TTR \geq 65%)患者 24 例(12.18%),45% \leq TTR $<$ 65% 的患者 35 例(17.77%),25% \leq TTR $<$ 45% 的患者 51 例(25.89%),TTR $<$ 25% 的患者 87 例(44.16%)。采用 χ^2 检验分析影响抗凝质量的相关因素时发现,高质量抗凝组与非高质量抗凝组的年龄、合并症数量 $>$ 2 个和脑卒中史比较存在显著性差异($P<$ 0.05),其他因素分析未发现显著性差异($P>$ 0.05)。Logistic 分析得到脑卒中史(OR 4.878)、年龄 \leq 60 岁(OR 3.398)及合并症数量 $>$ 2 个(OR 3.160)是患者高抗凝质量的危险因素($P<$ 0.05)。**结论** 房颤患者华法林抗凝质量较差,医护人员需对有脑卒中史和年龄 \leq 60 岁的房颤患者重点关注,保持合理 INR 检测频率,及时调整服药剂量,提高患者抗凝质量。

【关键词】 心房颤动;华法林;危险因素;抗凝质量;治疗范围内时间百分比

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.021

Logistic Regression Analysis of Anticoagulation Quality Associated with Oral Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients

XU Fengyan, SUN Longfei

(Department of Cardiology, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 831100, Xinjiang, China)

【Abstract】Objective To analyze anticoagulation therapy of warfarin in atrial fibrillation (AF) patients and influencing factors of anticoagulation quality. **Methods** A total number of 197 AF patients with international normalized ratio (INR) regular detection in our hospital from August 2017 to August 2019 were collected as a research object. The detection of INR was counted, and the time in therapeutic range (TTR) was calculated. Patients with TTR \geq 65% were included in high-quality anticoagulation group, and the patients with TTR $<$ 65% were included in non-high-quality anticoagulation group. Single factor analysis and binary logistic regression analysis were used to analyze risk factors of high-quality anticoagulation associated with oral warfarin. **Results** The mean TTR of patients was (31.74 \pm 11.02)%. 24 cases (12.18%) enjoyed high-quality anticoagulation (TTR \geq 65%), and the remaining patients included 35 cases with 45% \leq TTR $<$ 65%, 51 cases with 25% \leq TTR $<$ 45% and 87 cases with TTR $<$ 25%. The chi square test was used to analyze the relevant factors affecting the anticoagulation quality, which found significant differences in age, number of complications $>$ 2 and stroke history between high-quality anticoagulation group and non-high-quality anticoagulation group ($P<$ 0.05), and no significant difference was found in other factors analysis ($P>$ 0.05). Logistic regression analysis showed stroke history (OR 4.878), age \leq 60 years (OR 3.398) and number of complications $>$ 2 (OR 3.160) were the risk factors of high-quality anticoagulation ($P<$ 0.05). **Conclusion** The patients with AF had poor anticoagulation quality of warfarin. The medical staff should pay more attention to the patients with stroke history and age \leq 60 years, keep reasonable INR detection frequency, adjust dosage in time, in order to improve the anticoagulation quality of patients.

【Key words】 Atrial fibrillation; Warfarin; Risk factors; Anticoagulation quality; Time in therapeutic range

华法林作为一种口服抗凝药物,是心房颤动(房颤)患者抗凝治疗的优选^[1-2],但是华法林易受多种因素影

响造成浓度较大波动,无法平衡疗效及安全性。多项研究表明,高质量抗凝控制可有效保证华法林的疗效,提升安全性^[3-4],即口服华法林的抗凝患者定期检测国际标准化比值(international normalized ratio, INR),并尽可能长时间维持在 2.0~3.0^[5]。目前,临床多推荐采用 INR 在抗凝治疗范围内时间百分比(time in therapeutic range, TTR)评价华法林的抗凝质量,TTR>65% 即视为高抗凝质量,可保证房颤患者抗凝疗效,有效预防并发症^[6-7],但是在临床中,华法林的 INR 控制效果并不理想,因此关于 TTR 影响因素的研究也相继开展,然而关于高抗凝质量的危险因素尚无定论。本研究通过 INR 检测值计算 TTR 以评价服用华法林患者的抗凝质量,并分析高抗凝质量的危险因素,以期为临床房颤患者抗凝管理或更优的抗凝方案提供一定参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择 2017 年 8 月—2019 年 8 月于新疆医科大学附属中医医院定期检测 INR 的 197 例房颤患者纳入研究。其中,男性 108 例,女性 89 例,年龄 47~81 岁,平均年龄(65.78±10.13)岁。纳入标准:(1)符合非瓣膜性房颤诊断标准^[8],即非风湿性二尖瓣狭窄、机械/生物瓣膜、二尖瓣修复情况下发生的房颤;(2)持续性房颤:不能自动转复,持续时间>7 d^[9];(3)长期服用 3 mg/片华法林钠片(Orion Corporation, 国药准字 H20171095);(4)INR 检测>3 次。排除标准:(1)恶性肿瘤或严重肝、肾、肺疾病;(2)患者出血风险高,如出血性疾病或血小板减少,近 3 个月内有心肺复苏、手术和穿刺史等,或近 1 年内有消化道或泌尿道出血史等;(3)有肺栓塞或深静脉血栓病史;(4)合并使用其他影响凝血功能的药物;(5)患有严重的精神障碍。

1.2 TTR 计算及标准

TTR 采用 NICE 指南推荐的 Rosendaal 线性内插法^[10]计算,TTR 为在随访时间段内患者在目标 INR 范围内的时间占随访时间的比值^[11]。INR 2.0~3.0 是华法林抗凝治疗的有效范围。TTR≥65% 表明患者抗凝质量较高,纳入高质量抗凝组;TTR<65% 表明患者抗凝质量较差,纳入非高质量抗凝组。

1.3 相关资料收集

影响因素包括:性别、年龄、合并症数量、合并症、合并用药、既往手术史、CHA₂DS₂-VASc 评分、房颤出血评分系统(HAS-BLED)评分、吸烟史、饮酒史、INR 检测次数和 INR 检测间隔。患者资料通过电子病历、患者主诉或门诊检测等方式收集。

上述因素经多重共线性诊断发现不存在共线性

自变量,可以进入二元 logistic 回归分析,采用逐步回归法。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,患者抗凝质量与相关因素的关系采用 χ^2 分析或 *t* 检验,进一步采用二元 logistic 回归分析确定高质量抗凝的危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者抗凝质量

患者平均 TTR 为(31.74±11.02)%,其中高抗凝质量(TTR≥65%)患者 24 例(12.18%),45%≤TTR<65% 的患者 35 例(17.77%),25%≤TTR<45% 的患者 51 例(25.89%),TTR<25% 的患者 87 例(44.16%),见图 1。

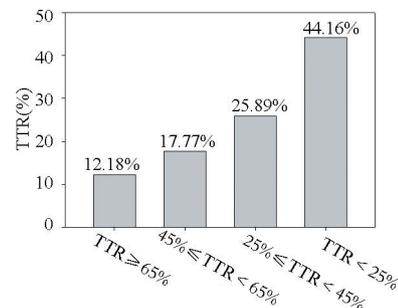


图 1 房颤患者研究期间 TTR 分布情况

2.2 影响患者抗凝质量的单因素分析

采用 χ^2 检验分析影响抗凝质量的相关因素时发现,高质量抗凝组与非高质量抗凝组的年龄、合并症数量>2 个和脑卒中史比较,存在显著性差异($P<0.05$),其他因素分析未发现显著性差异($P>0.05$),见表 1。

2.3 影响患者抗凝质量的相关因素二元 logistic 回归分析

脑卒中史(OR 4.878)、年龄≤60 岁(OR 3.398)及合并症数量>2 个(OR 3.160)是患者高抗凝质量的危险因素($P<0.05$),见表 2。

3 讨论

3.1 房颤患者华法林治疗抗凝质量较差

本研究采用 TTR 评价房颤患者服用华法林抗凝控制质量,TTR 越短,华法林抗凝疗效越差,并发症风险越高。本研究发现患者平均 TTR 为(31.74±11.02)%,高抗凝质量患者占 12.18%,远低于有效抗凝水平,与既往研究结果^[12-13]相似。相较于国外房颤患者,中国的华法林抗凝质量更差,例如加拿大 TTR 为 57.10%^[14],土耳其 TTR 为 68.8%^[15]等,分析原因:一方面可能是中国房颤患者接受抗凝治疗率低,

中国急诊房颤注册研究显示:服用华法林抗凝治疗的急诊房颤患者占 19%,瓣膜性房颤患者及 CHADS₂ ≥ 2 分非瓣膜性房颤患者服用华法林抗凝治疗的比例分别为 42% 和 14%^[16];另一方面是医生出于对出血患者的担心而不再建议抗凝治疗,且有研究指出,亚洲

人群采用华法林抗凝治疗颅内出血的风险会增加 1.5 ~ 3.9 倍^[17-18];此外还存在种族的差异,据研究指出,白种人比其他种族更容易获得高抗凝质量^[13]。因此,急需分析影响房颤患者高抗凝质量的危险因素,为提高华法林抗凝控制质量提供依据。

表 1 影响患者抗凝质量的单因素分析结果

| 筛选因素 | 高质量抗凝组 (n=24) | 非高质量抗凝组 (n=173) | χ^2/t | P 值 |
|--|------------------|--------------------|------------|-------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 12 (50.00%) | 96 (55.49%) | 0.257 | 0.612 |
| 女 | 12 (50.00%) | 77 (44.51%) | | |
| 年龄 | | | | |
| ≤60 | 4 (16.67%) | 70 (40.46%) | 5.088 | 0.024 |
| >60 | 20 (83.33%) | 103 (59.54%) | | |
| 合并症数量 | | | | |
| ≤2 | 20 (83.33%) | 106 (61.27%) | 4.450 | 0.035 |
| >2 | 4 (16.67%) | 67 (38.73%) | | |
| 合并症 | | | | |
| 高血压 | 13 (54.17%) | 73 (42.20%) | 1.228 | 0.268 |
| 糖尿病 | 2 (8.33%) | 30 (17.34%) | 1.257 | 0.262 |
| 冠心病 | 5 (20.83%) | 32 (18.50%) | 0.075 | 0.784 |
| 血管疾病 | 3 (12.50%) | 7 (4.05%) | 3.126 | 0.077 |
| 心力衰竭 | 9 (37.50%) | 76 (43.93%) | 0.355 | 0.551 |
| 脑卒中史 | 2 (8.33%) | 50 (28.90%) | 4.589 | 0.032 |
| 合并用药 | | | | |
| 地高辛 | 2 (8.33%) | 21 (12.14%) | 0.296 | 0.586 |
| 胺碘酮 | 4 (16.67%) | 39 (22.54%) | 0.427 | 0.514 |
| β受体阻滞剂 | 2 (8.33%) | 24 (13.87%) | 0.565 | 0.452 |
| 既往手术史 | | | | |
| 射频消融术 | 7 (63.64%) | 55 (55.00%) | 0.067 | 0.795 |
| 瓣膜置换术 | 4 (36.36%) | 45 (45.00%) | 0.985 | 0.321 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | | | | |
| ≤2 | 6 (25.00%) | 50 (28.90%) | 0.158 | 0.691 |
| >2 | 18 (75.00%) | 123 (71.10%) | | |
| HAS-BLED | | | | |
| ≤3 | 20 (83.33%) | 110 (63.58%) | 3.663 | 0.056 |
| >3 | 4 (16.67%) | 63 (36.42%) | | |
| 吸烟史 | | | | |
| 是 | 2 (8.33%) | 46 (26.59%) | 3.812 | 0.051 |
| 否 | 22 (91.67%) | 127 (73.41%) | | |
| 饮酒史 | | | | |
| 是 | 2 (8.33%) | 12 (6.94%) | 0.062 | 0.803 |
| 否 | 22 (91.67%) | 161 (93.06%) | | |
| INR 检测次数 | 7±1.05 | 8±1.21 | 1.173 | 0.237 |
| INR 检测间隔 (d) | 27±1.95 | 23±2.16 | 0.961 | 0.364 |

表 2 影响患者抗凝质量的相关因素二元 logistic 回归分析结果

| 影响因素 | β | SE | Wald | P | OR(95% CI) |
|----------------|---------|-------|-------|-------|-----------------------|
| 脑卒中史 | 1.585 | 0.755 | 4.408 | 0.036 | 4.878 (1.111, 21.418) |
| 年龄 ≤ 60 岁 | 1.223 | 0.569 | 4.618 | 0.032 | 3.398 (1.114, 10.369) |
| 合并症数量 > 2 个 | 1.151 | 0.570 | 4.082 | 0.043 | 3.160 (1.035, 9.650) |

3.2 华法林高抗凝质量的危险因素

华法林抗凝质量的影响因素众多,包括基因多态性、中西药、饮食生活习惯、年龄、疾病和病理状态等^[19-21]。本研究选取其中年龄、部分生活习惯及患者的病理状态作为切入点,探究影响华法林抗凝质量的影响因素。本研究采用单因素分析发现,高质量抗凝患者与非高质量抗凝患者的年龄、合并症数量 > 2 个和脑卒中史比较存在显著性差异($P < 0.05$),提示抗凝质量可能与上述因素有关。进一步采用二元 logistic 回归分析发现,脑卒中史、年龄 ≤ 60 岁及合并症数量 > 2 个是患者高抗凝质量的危险因素($P < 0.05$)。

本研究显示,脑卒中史是房颤患者华法林高抗凝质量的危险因素,即脑卒中史患者的抗凝质量更差,与伍珊珊等^[13]的研究结果一致。具有脑卒中史的患者伴随着行动迟缓,难以做到规律的 INR 检测频率,直接影响华法林口服剂量的调整,导致低质量抗凝效果,提示临床药师需加强对脑卒中史患者的关注,做到规律检测 INR。此外,对于脑卒中史非瓣膜性房颤患者,若经济状况良好,建议服用新型口服抗凝药物,新型口服抗凝药物具有无需检测凝血功能、安全性高和并发症风险低的优势^[22-23],但半衰期短,患者需按时按量服药,保持良好用药依从性。

本研究显示年龄 ≤ 60 岁是房颤患者华法林高抗凝质量的危险因素,即 < 60 岁的患者抗凝质量更差,分析出现这一结论的原因可能是退休年龄较晚(男性 60 岁,女性 55 岁),工作期间因工作繁忙和生活饮食不规律导致 INR 检测的依从性较差,降低华法林的抗凝作用,这提示医护人员多关注 ≤ 60 岁的患者,通过多种沟通方式提醒患者按时监测 INR,及时调整华法林剂量,提高房颤患者华法林抗凝质量。

此外,合并症数量 > 2 个亦是患者高抗凝质量的危险因素。实际上,多病共存本身就是身体衰弱的信号,房颤患者与衰弱常同时存在交叉的危险因素(共病状态、炎症过激等),身体衰弱也是导致房颤患者难以持续抗凝治疗的重要原因之一^[24]。此外,多病共存患者的营养状态、认知状况等也会间接影响抗凝治疗。

综上所述,房颤患者华法林抗凝质量较差,医护

人员需对脑卒中史和年龄 ≤ 60 岁房颤患者重点关注,保持合理 INR 检测频率,及时调整服药剂量,提高患者抗凝质量。鉴于本研究是回顾性分析且样本数有限,会对结果造成一定影响,因此需要大数据分析房颤患者抗凝治疗现状,探究抗凝质量欠佳的原因,寻求更适合的抗凝方案。

参考文献

- [1] Zhou Y, Ma J, Zhu W, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation across BMI categories: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drug*, 2019, 20(1): 51-60.
- [2] Goriacko P, Veltri KT. Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(5): 488-493.
- [3] Yoshida Y, Watarai M, Fujii K. Comparison of uninterrupted anticoagulation with dabigatran etexilate or warfarin in the periprocedural period for atrial fibrillation catheter ablation: results of the Japanese subgroup of the RE-CIRCUIT trial[J]. *J Arrhythm*, 2018, 34(2): 148-157.
- [4] Pratt NL, Ramsay E, Kalisch Ellett LM, et al. Comparative effectiveness and safety of low-strength and high-strength direct oral anticoagulants compared with warfarin: a sequential cohort study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e026486.
- [5] 陈文文, 党和勤, 耿涛, 等. 影响房颤患者华法林抗凝控制质量的因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(24): 2191-2194.
- [6] Inoue H, Atarashi H, Kodani E, et al. Regional differences in frequency of warfarin therapy and thromboembolism in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation—Analysis of the J-RHYTHM Registry[J]. *Circ J*, 2016, 80(7): 1548-1555.
- [7] Makar-Außerger K, Krželj K, Lovrić Benčić M, et al. Warfarin dosing according to the genotype-guided algorithm is most beneficial in patients with atrial fibrillation: a randomized parallel group trial[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(3): 362-368.
- [8] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2015, 29(5): 377-434.
- [9] 苏轮, 薛俊仙, 胡超, 等. 436 例老年心房颤动病人的临床特点分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(20): 2616-2618.
- [10] Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy[J]. *Thromb Haemost*, 1993, 69(3): 236-239.
- [11] 何帆, 任荣, 刘关键, 等. TTR 及 FTTR 评价机械瓣置换术后早期患者的抗凝治疗质量[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24(2): 110-117.
- [12] Chan PH, Hai JJ, Chan EW, et al. Use of the SAME-TT2R2 score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150674.
- [13] 伍珊珊, 黄远平, 王耀利, 等. 房颤患者服用华法林抗凝质量的影响因素[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(11): 9-12.

[14] Mcalister FA, Wiebe N, Hemmelgarn BR. Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice: a retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta, Canada [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (1): e016980.

[15] Killig S, Soner Kemal H, Yüce E İ, et al. Comparison of warfarin use in terms of efficacy and safety in two different polyclinics [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18 (5): 328-333.

[16] 杨艳敏, 张晗, 朱俊, 等. 中国急诊心房颤动注册研究: 基线资料及治疗情况分析 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 23 (1): 12-17.

[17] 闫静静, 秦明照. 中国老年心房颤动患者抗凝治疗现状及分析 [J]. *中国全科医学杂志*, 2018, 21 (27): 3285-3289.

[18] Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111 (5): 789-797.

[19] 王启鑫, 任澎. 基因多态性对指导华法林应用的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39 (3): 479-482.

[20] 钱正月, 翟振国, 赵莉. 华法林个体化基因检测临床应用分析 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (3): 433-436.

[21] 裴豆豆, 贾锋鹏. 心房颤动合并慢性肾脏病患者抗凝治疗现状及研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (2): 168-173.

[22] Hosohata K, Oyama S, Niinomi I, et al. Comparison of safety profiles of new oral anticoagulants with warfarin using the Japanese spontaneous reporting database [J]. *Clin Drug Invest*, 2019, 39 (7): 665-670.

[23] Patel PA, Zhao X, Fonarow GC, et al. Novel oral anticoagulant use among patients with atrial fibrillation hospitalized with ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015, 8 (4): 383-392.

[24] Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation [J]. *Clin Chem*, 2017, 63 (1): 152-164.

收稿日期: 2020-03-16

《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全表、省表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格则表序编为表 1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释 P 值是不够的,应将检验方法、计算结果及 P 值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。

本刊编辑部