

不同等级医院缺血性脑血管病二级预防药物依从性研究

姜悦^{1a}, 王晨^{1b*}, 李子孝^{1c}, 杨晓萌^{1c}, 潘岳松^{1c,2}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院 a. 医务处; b. 全科医疗科; c. 神经病学中心, 北京 100070; 2. 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京脑重大疾病研究院脑卒中研究所, 北京 100070)

【摘要】目的:探讨不同层级医疗机构急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 和短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 患者二级预防药物依从性的差异, 以期探讨改善药物依从性的方法。**方法:**全国 219 家医疗机构急性缺血性卒中和短暂性脑缺血发作的住院患者 25 018 例, 在发病后 3、6 及 12 个月对患者药物依从性及预后进行随访。使用 logistic 回归分析对影响药物依从性进行多因素分析。**结果:**最终 16 489 例 AIS 和 TIA 患者完成 12 个月的随访。经多因素分析, 二级医院就诊的卒中患者 6 个月药物总体依从性优于三级医院就诊的患者, 校正 OR 为 1.185 (95% CI: 1.030~1.363), 3 个月和 12 个月时差异无统计学意义。**结论:**二级医院在维持缺血性卒中/TIA 患者二级预防药物依从性方面发挥了积极的作用。

【关键词】缺血性脑卒中; 短暂性脑缺血发作; 二级预防; 药物依从性

【中图分类号】 R741

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)08-0035-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.009

Compliance of secondary preventive drugs for ischemic cerebrovascular disease in hospitals of different grades

JIANG Yue^{1a}, WANG Chen^{1b*}, LI Zi-xiao^{1c}, YANG Xiao-meng^{1c}, PAN Yue-song^{1c,2}

(1. a. Medical Department; b. General Medical Department; c. Neurology Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. National Clinical Medicine Center of Neurological Diseases, Stroke Research Institute, Beijing Institute of Cerebral Major Diseases, Beijing 100070, China)

【Abstract】 Objective: To explore the compliance differences of patients with acute ischemic stroke (AIS) or transient ischemic attack (TIA) in hospitals of different grades, so as to improve the drug compliance. **Methods:** Totally 25 018 patients with AIS or TIA from 219 hospitals were enrolled voluntarily. Drug compliance and prognosis were followed up 3, 6 and 12 months after AIS or TIA onset. Multivariable logistic regression model was used to analyze the factors affecting drug compliance. **Results:** Finally, 16 489 AIS and TIA patients were followed up for 12 months. Multivariate analysis showed that the overall compliance of stroke patients in secondary hospitals was better than that in tertiary hospitals after 6 months, and the adjusted OR was 1.185 (95% CI: 1.030-1.363). There was no significant difference between 3 months and 12 months. **Conclusion:** The secondary hospitals play a positive role in maintaining the compliance of secondary preventive drugs in patients with AIS/TIA.

【Key words】 ischemic stroke; transient ischemic attack; secondary prevention medicine persistence

脑卒中是目前世界范围内第二大死亡原因。在我国脑卒中的亚型中, 近 70% 的患者为缺血性脑卒中。其中急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 和短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 是最常见的缺血性脑卒中的类型^[1]。有

效的二级预防措施如控制血压、血糖, 提高抗血小板药物、抗凝药物和他汀类药物使用的依从性可降低缺血性卒中的复发和死亡率^[2]。本研究旨在探讨不同层级医疗机构间缺血性脑卒中/TIA 二级预防药物依从性的差异、原因, 继而探索解决策略。

[收稿日期] 2019-07-08

[基金项目] “十三五”国家重点研发计划 (2017YFC1310901)

[作者简介] 姜悦, 女, 副主任医师; 研究方向: 全科医学; Tel: (010)59978100; E-mail: jiangyuetty@139.com

[通信作者] *王晨, 男, 主任医师、博士生导师; 研究方向: 全科医学与信息化建设; Tel: (010)59978009; E-mail: wangchen-tr2002@163.com

1 资料与方法

1.1 资料

本文资料来源于中国国家卒中登记Ⅱ，研究对象为国内各省（自治区、直辖市）的二级、三级医院自2012年6月至2013年1月从医生处或急诊室直接收入院的主要诊断明确为急性缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者。纳入标准：①年龄>18周岁；②诊断采用世界卫生组织的标准^[3]，头部CT或MR中有明确依据；③脑卒中事件发生的时间距就诊日期在7d内。排除标准：①无症状及体征的静止性脑梗死；②原因不明的脑卒中；③住院期间或研究期间死亡的患者；④无出院带药；⑤失访人群；⑥拒绝参与登记调查者。

1.2 方法

收集符合上述标准的患者人口学信息、文化程度、健康保障类型、既往史、卒中前自理能力、入院美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）评分、疾病类型（脑梗死、短暂性脑缺血发作）、入出院时改良Rankin量表（mRS）评分等临床特点、住院医院的信息，以及患者出院时诊断和出院带药信息。通过受过培训的第三方人员对患者出院后3、6及12个月药物依从性及预后进行随访。通过比较患者出院带药情况来判断病人是否停用药物、有无卒中复发事件、死亡及功能评价。本研究中采用的药物依从性是指患者出院开始到随访期间持续按医嘱服药者，被认定为具有药物依从性，否则认定为不具依从性。

1.3 统计分析

采用SAS 9.3统计分析软件。连续变量用中位数（四分位间距）表示；分类变量用百分比（%）表示；组间比较采用Wilcoxon秩和检验；组间比较

使用 χ^2 检验。采用多变量logistic回归模型评价人口学特点、临床特点等对二级预防药物依从性的影响。所有检验为双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

国内省（自治区、直辖市）共219家医疗机构参与，其中三级医院151家，二级医院68家。共有16489例完成12个月的随访，其中就诊于二级医院的为5294例，就诊于三级医院的为11195例。

2.2 二级医院和三级医院患者的基本情况

二级医院和三级医院就诊的患者在年龄（二级医院及三级医院患者年龄中位数均为56岁）、高血压病史、TIA病史、卒中前自理能力（mRS≤2）以及出院时的严重程度（mRS≤2）差异无统计学意义（ P 均<0.01）。与二级医院相比，三级医院的男性患者比例和汉族患者比例更高；高中及以上文化程度者和基本医疗医保比例更多；糖尿病患者、房颤患者、有心肌梗死病史的、严重卒中患者以及入院情况较严重的患者比例更高；高脂血症患者、有脑卒中病史的患者、吸烟、饮酒的患者比例偏低。详见表1。

2.3 二、三级医院出院患者的缺血性脑卒中二级预防药物依从性单因素分析

缺血性卒中二级预防药物的总体依从情况见表2，二级医院和三级医院3、6个月依从性无统计学差异，但二级医院就诊患者12个月时的药物依从性显著高于三级医院患者（36.3% vs. 34.2%， $P = 0.009$ ）。但是其中的影响分析因素很多。

表1 二、三级医院患者的基本情况[n(%)]

变量	总体(n=16489)	二级医院(n=5294)	三级医院(n=11195)	P值
性别(男)	10543(63.94)	3308(62.49)	7235(64.63)	0.0075
民族(汉)	15988(96.96)	5052(95.43)	10936(97.69)	<0.0001
文化程度				<0.0001
高中及以上	5463(33.13)	1504(28.41)	3959(35.36)	
初中	3905(23.68)	1299(24.54)	2606(23.28)	
小学及以下	7121(43.19)	2491(47.05)	4630(41.36)	
健康保障类型				<0.0001
基本(社会)医疗保险	8666(52.56)	1918(36.23)	6748(60.28)	

续表 1 二、三级医院患者的基线情况[$n(\%)$]

变量	总体($n=16\ 489$)	二级医院($n=5294$)	三级医院($n=11\ 195$)	P 值
新型农村合作医疗	6368(38.62)	3054(57.69)	3314(29.60)	
商业保险	52(0.32)	9(0.17)	43(0.38)	
自支付	1403(8.51)	313(5.91)	1090(9.74)	
既往史				
高血压	10 693(64.85)	3475(65.64)	7218(64.48)	0.1434
糖尿病	3392(20.57)	995(18.79)	2397(21.41)	0.0001
高脂血症	2088(12.66)	768(14.51)	1320(11.79)	<0.0001
心房颤动	937(5.68)	272(5.14)	665(5.94)	0.0378
心肌梗死	376(2.28)	100(1.89)	276(2.47)	0.0206
冠心病	1819(11.03)	607(11.47)	1212(10.83)	0.2210
TIA	923(5.60)	274(5.18)	649(5.80)	0.1050
卒中	4842(29.37)	1651(31.19)	3191(28.50)	0.0004
吸烟	7400(44.88)	2523(47.66)	4877(43.56)	<0.0001
饮酒史	5058(30.67)	1846(34.87)	3212(28.69)	<0.0001
卒中前自理能力($mRS\leq 2$)	15 148(91.87)	4882(92.22)	10 266(91.70)	0.2578
入院 NIHSS 评分(分)				<0.0001
0~4	11 111(67.38)	3710(70.08)	7401(66.11)	
5~14	4717(28.61)	1436(27.13)	3281(29.31)	
≥ 15	661(4.01)	148(2.80)	513(4.58)	
疾病类型				0.0002
脑梗死	14 862(90.13)	4705(88.87)	10 157(90.73)	
短暂性脑缺血发作	1627(9.87)	589(11.13)	1038(9.27)	
出院时病情严重程度				0.7885
$mRS>3$	2978(18.08)	963(18.19)	2015(18.02)	
$mRS\leq 2$	13 496(81.92)	4330(81.81)	9166(81.98)	

表 2 不同时间二、三级医院出院患者的缺血性脑卒中二级预防药物依从性(%)

药物	3 个月			6 个月			12 个月		
	二级医院	三级医院	P 值	二级医院	三级医院	P 值	二级医院	三级医院	P 值
抗血小板药物	68.47	67.25	0.1258	66.77	65.13	0.0427	59.37	56.72	0.0016
华法林	53.13	66.45	0.1523	137.50	54.19	0.0854	31.25	47.74	0.0877
降压药	69.94	71.89	0.0624	68.56	69.84	0.2292	63.60	61.10	0.0258
他汀类药物	38.23	38.13	0.9379	36.26	35.44	0.4983	26.35	23.33	0.0052
降糖类药物	65.82	76.01	<0.0001	63.57	73.97	<0.0001	58.51	66.04	<0.0001
合计	46.64	47.13	0.5557	44.64	44.45	0.8215	36.32	34.25	0.0090

抗血小板类药物在患者出院后 3 个月时, 二级医院与三级医院之间没有差异。但是在患者出院后 6、12 个月时二级医院出院的患者药物依从性明显优于三级医院出院, 12 个月时二级医院出院患者的依从性表现出显著性统计学差异。合并心房颤动患者华法林二、三级医院之间没有差异, 仅有三级医院略好的趋势。降压类药物和他汀类药物的依从性

在变化趋势上相同, 在患者出院 3、6 个月时二、三级医院之间没有差异, 但是 12 个月时二级医院出院患者的药物依从性优于三级医院, 差异有统计学意义。其中, 二级医院出院的患者对他汀类药物依从性表现出显著统计学差异。降糖类药物三级医院出院患者的依从性在 3、6 及 12 个月时均明显优于二级医院, 3 个时间节点均有显著性统计学差异。

表3 二级医院与三级医院缺血性脑卒中二级预防用药总体依从性多因素分析

不同时间节点的依从性	未校正 OR	95% CI	P 值	校正 OR	95% CI	P 值
3 个月	0.981	0.918 ~ 1.047	0.5558	1.115	0.970 ~ 1.281	0.1270
6 个月	1.008	0.943 ~ 1.076	0.8215	1.185	1.030 ~ 1.363	0.0175
12 个月	1.095	1.023 ~ 1.173	0.0090	1.118	0.967 ~ 1.292	0.1326

注:OR 校正:年龄、性别、民族、文化程度、家庭平均收入、健康保障类型、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、心肌梗死、冠心病、TIA、卒中、吸烟、饮酒史)、卒中前自理能力、入院 NIHSS 评分、疾病类型(脑梗死、短暂性脑缺血发作)、住院医院的级别、医院的地域分布、医院总床、神经内科床位、医院有卒中单元、医院有卒中门诊

2.4 二、三级医院缺血性脑卒中二级预防用药总体依从性多因素分析

如表3所见,当校正了年龄、性别、民族、文化程度、家庭平均收入、健康保障类型、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、心肌梗死、冠心病、TIA、卒中、吸烟、饮酒史)、卒中前自理能力、入院 NIHSS 评分、疾病类型(脑梗死、短暂性脑缺血发作)等混杂因素后,二级医院就诊卒中患者3个月时、12个月的药物依从性无统计学差异,但是6个月时缺血性卒中二级预防药物总体依从性优于三级医院就诊患者,6个月时校正 OR 值为 1.185 (95% CI: 1.030 ~ 1.363, $P = 0.01875$), 提示差异有统计学意义。

3 讨论

3.1 不同层级医疗机构患者缺血性脑卒中二级预防药物依从性的差异及原因

3.1.1 与患者病情严重程度及合并症有关 与二级医院相比,三级医院的男性患者比例、合并糖尿病、房颤和心肌梗死病史的比例更高,严重卒中患者比例更高。陈艳雪等^[4]研究发现,患者年龄越高、女性、有糖尿病史、卒中程度越严重是影响缺血性卒中/TIA 患者二级预防药物依从性的独立因素。冀瑞俊等^[5]研究发现药物依从性与服用药物的种类和频次成反比。故当患者合并症较多,服用药物种类和频次较多时药物的依从性将下降。而三级医院患者病情较重、合并症多、服药的种类较多,与药物依从性较差可能有关。

3.1.2 与抗血小板药物的联合应用有关 CHANCE 研究^[6]指出,对发病 24 h 之内的急性轻型卒中或 TIA 患者,应用氯吡格雷联合阿司匹林治疗,与阿司匹林单独治疗比较,3 个月后新发卒中(缺血性或出血性卒中)的风险降低 32%,而出血风险并未

增加。故近年来,出院开具氯吡格雷或氯吡格雷联合阿司匹林治疗的处方较前增加。与二级医院相比,三级医院开具的氯吡格雷以及氯吡格雷 + 阿司匹林更多,可能是导致三级医院出院患者抗血小板类药物依从性低于二级医院的原因。

3.1.3 与医务人员对认识不足以及宣教不足有关

急性缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作的患者应用二级预防药物有助于减少疾病复发和改善患者预后。如果医务人员对疾病的认识不足,对患者宣教不足,将导致二级预防药物的依从性不高。我国总体的缺血性脑卒中二级预防药物应用的比例较国外的研究相比均偏低^[7],特别是在房颤患者华法林的应用上差距很大。另外,我国 TIA 的诊治领域“低估、误判”现象严重,TIA 占脑血管病住院构成比仅为 6%,远低于发达国家 30% 左右的比例^[8]。中国成人 TIA 流行病学研究显示,中国成人的 TIA 知晓率仅为 3.12%,远低于 10 年前美国成人调查 8.7% 的知晓率^[9]。二级医院房颤患者使用华法林的比例及 TIA 患者的占比低于三级医院,可能导致药物依从性的差异。

3.2 发挥全科医师在提高药物依从性方面的作用

本研究发现二级医院在维持药物依从性方面作用优于三级医院。三级医院患者流动性较大,患者复诊随访较困难,导致药物依从性下降。而二级医院就诊的患者多为本区域的患者,流动性较小,医患关系相对固定和可靠,复诊相对稳定,有助于保持药物的依从性。AVAIL 研究中发现到家庭医师处进行预约复诊的患者较在神经内科医师处复诊的患者药物依从性显著增加 72% ($OR = 1.72$, 95% CI: 1.12 ~ 2.52, $P = 0.006$)^[10]。同时,研究也发现,患者的经济条件、受教育程度、对疾病的认识都是影响药物依从性的因素。Gumbinger 等^[11]认为患者对药物不良反应及依赖性的担心会影响患者的依从性。

全科医学的主旨是强调以人为中心、以家庭为单位、以社区为范围、以整体健康的维护与促进为方向的长期综合性、负责式照顾。全科医师除了了解患者疾病情况以外,也了解患者的经济、教育、文化的情况。全科医师复诊的方便程度高,都是提高患者药物依从性的有利条件,将在提高缺血性脑血管病二级预防药物依从性和改善患者预后方面发挥重要作用。

【参考文献】

- [1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010; findings from the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882):1987-2015.
- [2] Ford E S, Ajani U A, Croft J B, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000[J]. N Engl J Med, 2007, 356(23):2388-2398.
- [3] Aho K, Harmsen P, Hatano S, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study[J]. Bull World Health Organ, 1980, 58(1):113-130.
- [4] 陈艳雪,姜悦,李子孝,等.中国急性缺血性卒中及短暂性脑缺血发作二级预防药物依从性的现状[J].中国卒中杂志, 2018, 13(7):686-690.
- [5] Ji R J, Liu G, Shen H, et al. Persistence of secondary prevention medications after acute ischemic stroke or transient ischemic attack in Chinese population; data from China National Stroke Registry[J]. Neurol Res, 2013, 35(1):29-36.
- [6] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2013, 369(1):11-19.
- [7] Furie K L, Kasner S E, Adams R J, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack; a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2011, 42(1):227-276.
- [8] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events; design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. Int J Stroke, 2011, 6(4):355-361.
- [9] Johnston S C, Fayad P B, Gorelick P B, et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults[J]. Neurology, 2003, 60(9):1429-1434.
- [10] O'Carroll R, Whittaker J, Hamilton B, et al. Predictors of adherence to secondary preventive medication in stroke patients[J]. Ann Behav Med, 2011, 41(3):383-390.
- [11] Gumbinger C, Holstein T, Stock C, et al. Reasons underlying non-adherence to and discontinuation of anticoagulation in secondary stroke prevention among patients with atrial fibrillation[J]. Eur Neurol, 2015, 73(3-4):184-191.

(本文编辑:杨昕)

(上接第34页)

- [3] National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1998, 22(2):49-66.
- [4] Driscoll D F. Total nutrient admixtures; theory and practice[J]. Nutr Clin Pract, 1995, 10(3):114-119.
- [5] Boullata J I, Gilbert K, Sacks G, et al. A. S. P. E. N. clinical guidelines; parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(3):334-377.
- [6] American Society of Hospital Pharmacist. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures[J]. Am J Health Syst Pharm, 2000, 57(14):1343-1348.
- [7] Rich D S, Fricker M P Jr, Cohen M R, et al. Guidelines for the safe preparation of sterile compounds; results of the ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit of October 2011[J]. Hosp Pharm, 2013, 48(4):282-294.
- [8] Cohen M R. Safe practices for compounding of parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(2 Suppl):S14-S19.
- [9] United States Pharmacopeial Convention. USP 38-NF 33 the United States Pharmacopeia and National Formulary 2015; main edition plus supplements 1 and 2; Deutscher Apotheker Verlag, 2014[M]. Maryland: United States Pharmacopeial Convention, 2015.
- [10] 中华医学会肠外肠内营养学分会药学协作组. 规范肠外营养液配制[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(4):39-50.
- [11] Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. Safe practices for parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2004, 28(6):39-70.
- [12] Swaminathan V, Kildsig D O. Polydisperse powder mixtures; effect of particle size and shape on mixture stability[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28(1):41-48.
- [13] Ribeiro D O, Pinto D C, Lima L M, et al. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use[J]. Nutr J, 2011, 10:47.
- [14] Proot P, De Pourcq L, Raymakers A A. Stability of ascorbic acid in a standard total parenteral nutrition mixture[J]. Clin Nutr, 1994, 13(5):273-279.
- [15] Turmezei J, Jávorszky E, Szabó E, et al. Effect of storage temperature on the stability of total parenteral nutrition admixtures prepared for infants[J]. Acta Pol Pharm, 2015, 72(5):843-849.
- [16] Allwood M C, Martin H. Stability of cocarboxylase in parenteral nutrition mixtures stored in multilayer bags[J]. Clin Nutr, 1998, 17(5):231-234.
- [17] Sforzini A, Bersani G, Stancari A, et al. Analysis of all-in-one parenteral nutrition admixtures by liquid chromatography and laser diffraction; study of stability[J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 24(5/6):1099-1109.

(本文编辑:杨昕)