

· 老年人心律失常专栏 ·

老年心房颤动患者的抗凝策略与抗凝强度评价

吴书林*, 薛玉梅

(广东省人民医院, 广东省心血管病研究所, 广州 510100)

【摘要】 房颤是一个严重的临床问题, 随着年龄增长, 其发病率逐渐增高。房颤所导致的血栓栓塞并发症高, 致死、致残率高, 未经治疗的房颤患者脑卒中发生率平均为 5%。在临床工作中, 年龄是房颤患者血栓栓塞危险分层及指导抗凝策略的重要因素, 对 75 岁以上、肾功能异常、高血压未能良好控制者在抗凝治疗中应加强监测, 可考虑适当降低抗凝强度, 以防止出血并发症。

【关键词】 心房颤动; 老年人; 抗凝

【中图分类号】 R541.7+5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00053

Anticoagulation strategy and anticoagulation intensity evaluation in elderly patients with atrial fibrillation

WU Shulin*, XUE Yumei

(Institute of Geriatrics in Guangdong Province, Guangdong General Hospital, Guangzhou 510000, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is a serious clinical problem and its incidence increases with age. Embolism caused by atrial fibrillation can lead to a lot of complications with high mortality and disability rate. One-year incidence of stroke in patients with atrial fibrillation who receive no therapy is 5%. In clinical practice, age is an important factor for risk stratification of embolism and guidance of anticoagulation in atrial fibrillation patients. Anticoagulation intensity should be decreased appropriately to prevent hemorrhage in patients who are ≥ 75 years old, have abnormal kidney function and/or poorly controlled blood pressure.

【Key words】 atrial fibrillation; elderly; anticoagulation

心房颤动(房颤)是一个严重的临床问题, 随着年龄增长, 其发病率逐渐增高, 75 岁以上的人群中房颤患病率约 12%, 而所有房颤患者中有 53% 在 75 岁以上。房颤所导致的血栓栓塞并发症高, 致死、致残率高, 未经治疗的房颤患者脑卒中发生率平均为 5%, 其中 50~59 岁年龄段房颤患者脑卒中风险为 1.5%, 而 80~90 岁年龄段房颤患者脑卒中风险高达 23.5%。因此老年房颤患者的抗凝治疗非常关键。

1 年龄是房颤患者血栓栓塞危险分层及指导抗凝策略的重要因素

房颤患者抗凝治疗方案的选择以血栓栓塞危险因素分层为依据, 年龄始终是各种危险分层方案的一个重要因素。2006 年美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC)、美国心脏学会

(American Heart Association, AHA) 和欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 的房颤指南^[1]中关于房颤患者血栓栓塞危险分层中年龄 ≥ 75 岁为一个中危因素, 该指南推荐存在一项以上中危因素或任一项高危因素的患者应使用华法林。中华医学会心电生理和起搏分会心房颤动治疗专家工作组 2006 年制定的“心房颤动: 目前的认识和治疗建议(二)”对房颤引起脑卒中的危险因素分层中年龄 ≥ 75 岁且伴有高血压、糖尿病或血管病变是一个高危因素, 建议华法林抗凝治疗[国际标准化比 (international normalized ratio, INR) 目标值 2.0~3.0], 阿司匹林仅应用于对华法林有禁忌证或脑卒中中低危患者^[2]。

以往较普遍应用的 CHADS₂ 方案是一种积分方案, 即充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病各为 1 分, 脑卒中或短暂性缺血性脑病 2 分。年

龄 ≥ 75 岁的老年人常常同时合并有高血压、糖尿病、心力衰竭等疾病, 因此其 CHADS₂ 积分常常 ≥ 2 分, 是脑卒中的高危人群。2008 年 ACC/AHA/内科医师协会共同推出了非瓣膜性房颤及房扑的临床工作指标评价共识^[3](以下简称“共识”), 也推荐以 CHADS₂ 评分作为非瓣膜性房颤患者长期抗凝治疗的依据。CHADS₂ 评分为 1 分时可选择使用阿司匹林或者华法林; CHADS₂ 评分 ≥ 2 分时则推荐使用华法林。使用华法林时 INR 应维持在 2.0~3.0, 对于华法林禁忌的患者, 可以使用阿司匹林 (81~325 mg/d)。共识指出, 是否选用华法林抗凝治疗, 取决于卒中的绝对风险与出血的相对风险的各自权重, 应结合患者的临床特征及患者的意愿, 制定个体化的抗凝措施。

2009 年, Birmingham 危险分层方案增加了血管疾病、年龄 65~74 岁、女性 3 个因素, 而将原来 CHADS₂ 积分方案中年龄 ≥ 75 岁定义为 2 分, 即 CHA₂DS₂-VAS_C 评分方案。2010 年 ESC 房颤指南^[4]更新的重要内容之一, 就是纳入新的房颤患者卒中危险分层方案, 即 CHA₂DS₂-VAS_C 方案, 并将“年龄 ≥ 75 岁”定义为房颤患者卒中的主要危险因素, 与“卒中史或一过性脑缺血发作”等同分值 (2 分), 而年龄 65~74 岁计 1 分。ESC 2010 指南建议直接根据危险因素选择抗栓治疗策略, 存在一个主要危险因素或两个以上临床相关的非主要危险因素, 即 CHA₂DS₂-VAS_C 积分 ≥ 2 分者需服用口服抗凝药物 (oral anticoagulants, OAC); 存在一个临床相关的非主要危险因素, 即 CHA₂DS₂-VAS_C 积分为 1 分者, 服 OAC 或阿司匹林均可, 但优先推荐 OAC; 无危险因素, 即 CHA₂DS₂-VAS_C 积分 0 分者, 可服用阿司匹林或不进行抗栓治疗, 不抗栓治疗优先。因此, 老年房颤需要 OAC 治疗的患者占相当比例。

CHA₂DS₂-VAS_C 积分是基于欧洲人的资料, 而亚洲和欧洲人的卒中类型存在差异, 因此 CHA₂DS₂-VAS_C 积分能否应用于我国房颤诊疗的临床实践尚不明确。考虑我国的医疗现状和 CHA₂DS₂-VAS_C 积分尚待进一步评估, CHA₂DS₂-VAS_C 积分仅可作为房颤卒中危险评估的参考。

2 高龄房颤患者抗凝治疗中的出血风险

所有抗凝药物治疗过程中都有出血风险, 主要包括与治疗过程相关的因素及与患者某些特点相关的因素, 比如服用华法林过程中, 与治疗相关的因素包括抗凝强度、INR 监测质量、开始华法林治疗

的时间。抗凝强度越高、INR 监测质量越差、开始华法林治疗的时间越短 (特别是开始治疗的前 3 个月), 患者发生出血的风险越高; 与患者相关的因素则更为复杂, 包括人种、基因、年龄、饮食习惯、性格、社会环境因素、合并疾病及合并用药等, 年龄 > 75 岁, 出血并发症危险性增高 (13%)。以往对房颤患者抗凝过程中出血风险的评估比较模糊, 而在 2010 ESC 指南中, 量化了出血风险评估, 即 HAS-BLED 方案, 包括高血压、肝肾功能损害、卒中、出血史、INR 波动、老年 (如年龄 > 65 岁)、药物 (如联用抗血小板药或非甾体类抗炎药) 或嗜酒, 评价房颤患者抗凝出血风险, 积分 ≥ 3 分时提示出血“高危”。出血高危患者无论接受华法林还是阿司匹林治疗, 均应谨慎, 并在开始抗栓治疗之后加强复查。HAS-BLED 评分是基于欧洲心脏调查房颤研究 3978 例患者的资料, 积分 ≥ 3 , 1 年内严重出血发生率为 3.74%, 积分=5, 则高达 12.5%^[5]。对房颤患者口服凝血酶抑制剂预防脑卒中 (Stroke Prevention by Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation, SPORTIF) 和两项临床试验中共 7329 例房颤患者的资料分析^[6]显示, HAS-BLED 评分能很好地预测房颤患者出血的风险, HAS-BLED ≥ 3 较 HAS-BLED = 0 的患者出血风险比值为 8.56 (3.86~18.98)。HAS-BLED 也反映了出血和血栓具有很多相同的危险因素, 在考虑抗凝治疗的同时也要平衡其出血的风险。对于出血高危的患者服用抗栓药物应加强监测。HAS-BLED 评分是否可以推广应用到欧洲以外的地区, 特别是我国, 尚无相关研究。我国专家建议^[7], 国内尚缺乏简单有效的出血风险评估方法, HAS-BLED 评分具有一定的借鉴意义。HAS-BLED ≥ 3 出血风险增加, 在出血风险高的患者进行抗栓治疗过程中应加强监测。

3 老年房颤患者抗凝强度评价

高龄是房颤患者发生缺血性脑卒中的危险因素, 同时也是应用华法林抗凝出血的独立危险因素。胡大一等通过前瞻性研究观察华法林抗凝的非瓣膜病房颤患者发生血栓栓塞和出血事件的关系, 结果分析显示, 抗凝出血的独立危险因素为年龄 > 75 岁、收缩压 ≥ 160 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、血肌酐升高、INR 大于 3.0; 中国人非瓣膜病房颤应用华法林抗凝治疗, INR 维持在 2.0~3.0 是安全有效的, 但应避免超过 3.0 以最大限度减少出血并发症。但是, 以往大多数房颤患者抗凝治疗研究较少纳入高龄患

者,关于房颤患者口服抗凝药物与安慰剂对照研究的荟萃分析提示,患者平均年龄 69 岁,而关于华法林与阿司匹林对比研究的荟萃分析患者平均年龄 72 岁。正是因为高龄房颤患者抗凝治疗循证医学证据不足,一些指南中关于这部分患者的治疗方案也不十分明确,比如 2006 年 ACC/AHA/ESC 的房颤指南中指出,≥ 75 岁的老年房颤患者,考虑到其出血风险较高,推荐华法林治疗控制 INR 目标值 1.6~2.5^[4] 似乎是合理的。临床工作中医务人员由于顾虑到出血并发症,常常选择了相对“安全”的阿司匹林。

2007 年发表在《柳叶刀》杂志上的白明汉老年房颤治疗研究 (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA) 是一项基于社区高龄房颤患者抗凝治疗的随机对照研究,入选 923 例 ≥ 75 岁的患者,平均年龄 81.5 岁,随机分到华法林组(目标值 INR 2.0~3.0)和阿司匹林组(75 mg/d),平均随访 2.7 年^[8]。结果显示,两组患者缺血性脑卒中分别为 0.8% 和 2.5% ($P=0.003$),出血性脑卒中和其他颅内出血、颅内出血无显著差异^[8]。该研究认为,年龄本身不是抗凝治疗的禁忌,没有其他抗凝治疗禁忌证,能配合监测的老年房颤患者应该接受华法林治疗。ESC 2010 指南建议服用华法林抗凝 INR 的靶目标为 2.0~3.0,老年人抗凝强度亦为 2.0~3.0,不建议 INR < 2.0。ACC/AHA/ESC 2006 年房颤指南建议年龄 ≥ 75 岁的患者,服用华法林做为血栓栓塞事件的一级预防,因担心出血的风险增加,可以考虑将 INR 的靶目标定为 1.6~2.5 (b, C)。ESC 2010 指南认为 2006 年房颤指南的这一建议是基于专家意见,缺乏相关的循证医学证据。而已有研究显示 INR 目标如为 1.5~2.0,则卒中风险增加 2 倍。鉴于老年房颤患者服用华法林获益,ESC 2010 指南不建议将老年人的抗凝强度调整为 INR < 2.0,亦不建议阿司匹林替代华法林。

但是老年患者肝功能减低,多合并低体重、心力衰竭、肾功能不全,急性疾病期间血浆白蛋白水平变化明显;记忆力减退、痴呆发病率增加而使服药依从性下降,可能发生过量服用华法林的现象;合并用药多,特别是非甾体类抗炎药物应用可增加华法林的抗凝效果;行动不便不能按医嘱定期监测 INR;咀嚼能力下降,饮食结构中绿色蔬菜等富含维生素 K 的食物摄入量减少,也造成了老年人对华法林相对敏感;易发生摔倒,增加了应用华法林的风险。因此,老年人房颤抗凝应该权衡利弊,小剂量开始应用,注意调整剂量,严密监测 INR。

因为缺乏循证医学证据,中国人服用华法林的抗凝强度一直参考欧美国家的建议。但是,欧美国家的建议可能并不适用于中国人,因为:(1) 中国人卒中的类型与欧美国家有差异,出血性卒中的比例较高;(2) 研究显示,亚裔人群服用华法林颅内出血的风险较白种人增加。同为东亚国家,日本房颤指南亦参考 ACC/AHA/ESC 2006 年房颤指南的建议,INR 的靶目标建议为 2.0~3.0 (a, A),但对于年龄 ≥ 70 岁的患者建议 INR 1.6~2.6 (a, C)^[9]。我国专家建议,老年房颤患者 (≥ 70 岁) 服用华法林的 INR 目标范围为 1.6~2.5。

依贝沙坦和氯吡格雷预防房颤血管事件 (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE)-W 研究对比了合用阿司匹林和氯吡格雷与单用华法林预防房颤血栓栓塞并发症的效果,早期结果即显示华法林组血栓栓塞并发症显著低于合用阿司匹林和氯吡格雷组,两组出血并发症相似,因此该研究提前终止。而 ACTIVE-A 研究对不适合或不愿意接受华法林治疗的房颤患者进行研究,分为两组,比较单用阿司匹林和联合应用氯吡格雷预防房颤患者心脑血管事件,结果显示联合用药比单用阿司匹林显著减少心脑血管事件约 11%,减少脑卒中 28%,但出血风险轻度增加。这一研究结果提示,对于部分不适合或不愿意接受华法林治疗的房颤患者,联合应用氯吡格雷和阿司匹林可能是另一种选择^[10]。

在实际工作中确定房颤患者的抗凝治疗药物和治疗强度应以指南为标准,但对 75 岁以上、肾功能异常、高血压未能良好控制者应该适当降低抗凝强度,以防止出血并发症。由于华法林的抗凝作用易受机体及外界因素的影响,个体差异较大,应用过程中应严密监测 INR,避免抗凝不足或过度。

【参考文献】

- [1] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation[J]. JACC, 48(4), 2006, e149-246.
- [2] 黄从新, 马长生, 杨延宗, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(二)[J]. 中华心律失常学杂志, 2006, 10(3): 167-197.
- [3] Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement

- (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1101-1120.
- [4] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, *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.
- [5] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [6] Lip GY, Frison L, Halperin JL, *et al.* Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 173-180.
- [7] 马长生, 郭继鸿, 黄从新, 等. 解读欧美心房颤动指南更新内容 - 中国专家建议 2011[C]. 中国生物医学工程学会心律分会 2011 年会.
- [8] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, *et al.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9586): 493-503.
- [9] JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version[J]. *Circ J*, 2010, 74(11): 2479-2500.
- [10] Connolly S, Pogue J, Hart R, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 367(9526): 1903-1912.
- (编辑: 任开环)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于 2002 年,由王士雯院士任总编辑。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器管疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事心脏病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室,北京中科期刊出版有限公司

电话: 010-66936756; 010-59790736-8087

传真: 010-59790736-8092

电子邮箱: mode@mail.sciencep.com

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>