

· 老年人心律失常专栏 ·

低强度华法林抗凝治疗高出血风险房颤患者的有效性及安全性临床研究

李 然^{1,2}, 曹雪滨¹, 马永娜¹, 崔英凯¹, 解亚楠¹, 杨 梅¹, 王冬颖¹

(¹解放军第252医院全军老年心血管病中心, 保定 071000; ²保定市第二中心医院心内科, 保定 072750)

【摘要】目的 应用2010年欧洲心脏病学会(ESC)房颤新指南提出的新的评分系统卒中危险评分(CHA2DS2-VASc)和首次推出的出血风险评分法(HAS-BLED), 观察CHA2DS2-VASc积分 ≥ 1 分且HAS-BLED出血风险积分 ≥ 3 分时, 低强度华法林抗凝治疗高出血风险房颤患者的抗栓疗效和安全性。**方法** 2011年1月至2012年1月我院非瓣膜性房颤患者99例, 其CHA2DS2-VASc卒中危险评分 ≥ 1 分且HAS-BLED出血风险积分 ≥ 3 分。全部病例分成两组, 标准强度华法林治疗组[2.0<国际标准化比值(INR) ≤ 3.0]和低强度华法林治疗组(1.6 $\leq$ INR ≤ 2.0)。观察两组患者的血栓栓塞率及出血发生率。**结果** 卡方检验结果显示, 两组患者的血栓栓塞率差异无统计学意义($P > 0.05$); 标准强度华法林治疗组的出血发生率高于低强度华法林治疗组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CHA2DS2-VASc卒中危险评分 ≥ 1 分且HAS-BLED出血风险积分 ≥ 3 分的高出血风险的房颤患者可以采用低强度华法林抗凝, 能有效减少血栓栓塞事件的发生, 同时不增加严重出血事件, 使用安全可靠。

【关键词】 心房颤动; 华法林; 国际标准化比

【中图分类号】 R541.75; R973.2; R446.11

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00004

Low-intensity warfarin therapy for anticoagulation in atrial fibrillation patients with high risk of hemorrhage: a clinical trial on efficiency and safety

LI Ran^{1,2}, CAO Xue-Bin^{1*}, MA Yong-Na¹, CUI Ying-Kai¹, XIE Ya-Nan¹, YANG Mei¹, WANG Dong-Ying¹

(¹Center of Geriatric Cardiology, Chinese PLA Hospital No. 252, Baoding 071000, China; ²Department of Cardiology, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, China)

【Abstract】Objective To determine the safety and availability of anticoagulation of low-intensity warfarin therapy in atrial fibrillation (AF) patients with high risk of stroke and bleeding applying stroke risk score (CHA2DS2-VASc) and bleeding risk score (HAS-BLED) (CHA2DS2-VASc ≥ 1 and HAS-BLED ≥ 3) proposed by 2010 European Society of Cardiology Guideline. **Methods** A total of 99 AF patients who had the stroke risk scoring CHA2DS2-VASc ≥ 1 and HAS-BLED score ≥ 3 admitted in our hospital from January 2011 to January 2012 were selected randomly, and then divided into 2 groups. One group was treated by a standard intensity warfarin therapy of 2.0<International Normalized Ratio (INR) ≤ 3.0 , and the other group was given a low-intensity warfarin therapy (1.6 $\leq$ INR ≤ 2.0). The incidence of stroke and bleeding events of the two groups were compared. **Results** Chi-square test indicated that there was no statistical difference in the incidence of stroke and bleeding between these 2 groups ($P > 0.05$). The incidence of bleeding was significantly higher in standard-intensity Warfarin group than in low-intensity Warfarin group ($P < 0.05$). **Conclusion** AF patients with high bleeding risk (CHA2DS2-VASc ≥ 1 and HAS-BLED score ≥ 3) should be treated by low-intensity warfarin anticoagulation. The therapy is safe and reliable, with advantages of suppressing thrombosis and embolism events and not increasing serious hemorrhage.

【Key words】 atrial fibrillation; warfarin; International Normalized Ratio

Corresponding author: CAO Xue-Bin, E-mail: caoxb252@163.com

慢性心房颤动(简称房颤)患者血栓栓塞并发症是其致残、致死的主要原因,多数都需要华法林抗凝治疗。但是抗凝治疗增加了出血风险,特别是老年患者。具有高出血风险的老年房颤患者是否应该使用华法林,应用过程中国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)控制在多大范围合适,是否会增加出血风险,一

直是困扰临床医师的难题,因此也限制了华法林的临床应用。2010年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)房颤新指南提出了卒中风险评分(CHA2DS2-VASc)和出血风险积分(HAS-BLED)^[1],为房颤患者的栓塞及出血风险分层提供了依据。本研究旨在通过新的评分系统,探讨低强度华法林抗凝治疗高

出血风险房颤患者的抗栓疗效和安全性,为华法林的合理使用提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2011年1月至2012年1月在解放军252医院门诊及住院的持续性房颤患者,并排除了合并恶性肿瘤、风湿性心脏瓣膜病、其他栓塞性疾病,CHA₂DS₂-VASc卒中危险评分 ≥ 1 分且HAS-BLED出血风险积分 ≥ 3 分,共99例,根据INR分为两组:标准强度华法林治疗组($2.0 < \text{INR} \leq 3.0$)和低强度华法林治疗组($1.6 \leq \text{INR} \leq 2.0$)。

1.2 研究方法

入选患者口服华法林(2.5mg/片,齐鲁制药有限公司,国药准字H37021314),起始量均为2.5mg,并与低分子肝素合用3~5d,前两周每2~3d监测1次INR,根据INR调整华法林用量,直至达到目标INR并相对稳定,以后每个月监测1次INR,监测1年,将稳定后所测的INR取平均值。如有血栓和出血等不良反应,随时监测INR和调整华法林用量。

1.3 观察指标

患者入院之初均要化验血常规、大小便潜血、肝肾功能、血糖、血脂,做心脏彩超除外左心房血栓。同时记录患者年龄、性别、体质量、房颤的基础病、房颤发病时间、是否曾服用抗栓药物、服用的是阿司匹林还是华法林、既往是否有出血或栓塞病史,以及是否合并其他疾病(高血压、糖尿病等)。INR稳定后每月监测INR、血常规(红细胞及血红蛋白)、大小便潜血、有无血栓形成、栓塞及出血事件。血栓形成主要是指左心房血栓形成。栓塞事件包括脑栓塞和外周动脉栓塞(肢体动脉栓塞、肠系膜栓塞等)。出血事件包括牙龈出血、非创伤性皮肤黏膜淤斑、消化道出血、肾出血、脑出血等。记录华法林更改后的剂量、发生不良事件时的INR和华法林剂量。如发生严重出血(为可能致命的或威胁生命的出血,需要输血或手术干预抢救治疗)及缺血性脑卒中(包括短暂性脑缺血发作、脑梗死、脑栓塞)和体循环栓塞或任何原因导致的死亡患者均终止此项试验。

1.4 评价指标

记录两组患者经治疗后华法林用量、INR稳定值、血栓栓塞率及出血发生率的情况。

1.5 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行数据处理,计量资料采

用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料间两两比较采用卡方检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

标准强度华法林治疗组($2.0 < \text{INR} \leq 3.0$)共45例,其中男性24例,女性21例,年龄47~78岁,平均年龄62.18岁,合并高血压者27例,合并冠心病者9例,合并糖尿病者5例;低强度华法林治疗组($1.6 \leq \text{INR} \leq 2.0$)共54例,其中男性28例,女性26例,年龄45~78岁,平均年龄62.83岁,合并高血压者33例,合并冠心病者11例,合并糖尿病者6例。两组患者治疗前的年龄、合并症(高血压、冠心病、糖尿病)及卒中风险等情况差异无统计学意义,具有可比性(表1)。

表1 两组间一般临床资料的比较
Table 1 Comparison of general clinical data between two groups

Index	Low intensity warfarin group (n = 54)	Standard intensity warfarin group (n = 45)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	62.83 $\pm$ 7.3	62.18 $\pm$ 7.9
Gender[n(%)]		
Male	28 (51.8)	24 (53.3)
Female	26 (48.2)	21 (46.7)
Hypertension[n(%)]	33 (61.1)	27 (60.0)
Coronary heart disease [n(%)]	11 (20.3)	27 (60.0)
Diabetes mellitus[n(%)]	6 (11.1)	5 (11.1)
AF time(months, $\bar{x} \pm s$)	17.5 $\pm$ 15.9	21.7 $\pm$ 16.2

AF: atrial fibrillation

2.2 两组患者治疗期间血栓形成、栓塞事件及栓塞发生率

标准强度华法林治疗组患者中,出现脑栓塞和外周动脉栓塞各1例,血栓栓塞率为4.4%。低强度华法林治疗组患者中,出现短暂性脑缺血发作1例,出现脑栓塞2例,出现外周动脉栓塞1例,共4例,血栓栓塞率为7.4%。两组血栓栓塞率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组患者治疗期间出血事件及出血发生率

标准强度华法林治疗组患者中,出现皮肤出血2例,牙龈出血5例,泌尿系出血1例,以上均为轻微出血;出现消化道出血2例,脑出血1例。以上共计11例,出血发生率为24.4%。低强度华法林治疗组患者中,出现皮肤出血1例,牙龈出血3例,以上均为轻微出血;出现消化道出血1例,未出现脑出血事件。以上共计5例,出血发生率为9.3%。标准强度华法林治疗组的出血发生率高于低强度华法林治疗组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

表2 两组间治疗效果的比较
Table 2 Comparison of anticoagulant results between two groups

Group	n	First standard-reaching time (d, $\bar{x} \pm s$)	Stable INR ($\bar{x} \pm s$)	Warfarin maintenance dose (mg/d, $\bar{x} \pm s$)	Thromboembolism rate (%)	Bleeding rate (%)
Low intensity warfarin	55	11.78 $\pm$ 3.47	1.86 $\pm$ 0.07	2.55 $\pm$ 0.11	7.4	9.3
Standard intensity warfarin	45	13.07 $\pm$ 4.00	2.48 $\pm$ 0.19	3.08 $\pm$ 0.25	4.4	24.4*

INR: International Normalized Ratio. Compared with low intensity warfarin group, * $P < 0.05$

3 讨 论

房颤是临床最常见的心律失常,而房颤患者存在非常高的栓塞风险。非瓣膜性房颤患者缺血性卒中的年发生率是非房颤患者的2~7倍,严重致残率升高50%,死亡率增加2倍。因此,国内外临床合理用药建议与共识^[2-3]指出,除孤立性房颤与存在禁忌证外,建议所有的房颤患者都应当进行抗栓治疗。目前华法林仍是临床上公认的首选抗栓药物^[4-6]。大量的科学研究证实,对于卒中高风险的患者,抗凝药物的合理应用能明显减少缺血性卒中的发生率。

但是存在高栓塞风险的患者往往出血风险也相对较高,高出血风险患者在选择华法林治疗时,均要慎重。ESC于2010年正式颁布了《欧洲心房颤动诊疗指南》,提出了新的CHA₂DS₂-VASc积分评分系统,此积分系统具有更好的卒中及血栓栓塞预测价值,积分>1分时,推荐使用华法林。同时新指南建议应用HAS-BLED出血风险积分评价房颤患者的出血风险,欧洲心脏调查-房颤(Euro Heart Survey-AF)研究显示,积分 ≥ 3 分时,患者1年内严重出血的发生率为3.74%,积分=5分时,为12.5%^[7]。所以对于高出血风险的房颤患者,使用华法林抗凝治疗的同时也要更加关注出血风险的发生。由于缺乏循证医学依据,我国长期以来一直借鉴欧美国家服用华法林的抗凝强度建议。但欧美国家的建议并不一定适合中国人^[8]。研究表明,亚洲人与白种人相比,服用华法林颅内出血的风险增加。在本试验中标准强度华法林的出血率为24.4%,与Euro Heart Survey-AF的3.74%的出血率有较大差别,但是Euro Heart Survey-AF研究统计的是严重出血率,而本研究的出血率没有区分轻微出血和严重出血,如果只统计严重出血(消化道出血及脑出血),则出血率为6.6%(3/45),略高于Euro Heart Survey-AF研究结果。日本的房颤指南也参考了2006年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏联合会(American Heart Association, AHA)/ESC房颤指南的建议,INR维持在2.0~3.0之间,但对于年龄 ≥ 70 岁的患者则降低了抗凝强度,建议INR控制在1.6~2.6^[9]。我国曾在房颤

患者脑卒中的二级预防试验中报道,标准抗凝强度组(INR2.0~3.0)和低抗凝强度组(INR1.5~2.1)相比,缺血性脑卒中的发生率差异无统计学意义^[10]。

我国房颤患者中绝大多数为老年人,而年龄既是单独的卒中危险因素,同时也是出血危险因素,对于老年人使用华法林一定要慎重。本试验首次应用了2010年ESC会发布的指南,选择CHA₂DS₂-VASc卒中危险评分 ≥ 1 分且HAS-BLED出血风险积分 ≥ 3 分的房颤患者为研究对象。研究显示INR控制在1.6~2.0与INR控制在2.0~3.0的房颤患者相比,栓塞率略有增加,但差异没有统计学意义,而出血的风险却明显降低,有统计学意义。轻微出血和严重出血考虑低强度华法林治疗老年房颤更适合我国的国情。

本试验结果显示,将INR控制在1.6~2.0能有效减少老年房颤患者血栓事件的发生率,同时有效减少严重出血事件,是一种相对安全有效的治疗策略。但是还有待进一步的大样本研究证实。

【参考文献】

- [1] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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.
- [2] Huang CX, Ma CS, Yang YZ, et al. Current knowledge and management recommendations of atrial fibrillation (II)[J]. Chin J Card Arrhythmias, 2006, 10(3): 167-197. [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] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th ed)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): S546-S592.
- [4] Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation[J]. Chest, 1998, 114(5 Suppl): 579S-589S.
- [5] Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare

- professionals from the Stroke Council of the American Heart Association[J]. Circulation, 2001, 103(1):163-182.
- [6] Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, *et al.* Atrial fibrillation: current knowledge and recommendation for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 1998, 19(9): 1294-1320.
- [7] 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
- [8] Ma CS. Drug selection and monitoring of antithrombotic therapy for atrial fibrillation[J]. Chin J Pract Intern Med, 2008, 28(6): 427-428. [马长生. 心房颤动抗栓治疗的药物选择及监测[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(6): 427-428.]
- [9] JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version[J]. Circ J, 2010, 74(11): 2479-2500.
- [10] Li J, Shen YX, Yuan JJ, *et al.* Changes in coagulation and anti-coagulation indices in patients with permanent atrial fibrillation and effects of warfarin on them[J]. Chin J Cardiol, 2004, 32(3): 31-32. [李江, 沈玉祥, 袁建军, 等. 持续性心房颤动患者凝血和抗凝指标的变化及华法林对其影响的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(3): 31-32.]
- (编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《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, 月刊。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, 老年两个以上器官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。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志, 我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhlnmqg@mode301.cn

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