

低强度华法林在非瓣膜性心房颤动脑栓塞高风险患者中的应用

刘宝堂, 敬永强

(汉中市略阳县人民医院心血管内科, 陕西 汉中 724300)

【摘要】 目的 观察低强度华法林在非瓣膜性心房颤动脑栓塞高风险患者中的应用效果和安全性。方法 采用前瞻性研究, 选择 2015 年 1~6 月在我院心内科住院的非瓣膜性心房颤动脑栓塞高风险患者 92 例, 采用数字表随机法分为两组, A 组 46 例给予低强度华法林($1.6 < \text{INR} \leq 2.0$)治疗, B 组 46 例给予标准强度华法林($2.0 < \text{INR} \leq 2.5$)治疗, 患者均随访 12 个月, 观察两组患者的平均 INR 稳定值、平均华法林用量及首次 INR 达标时间, 同时记录其血栓栓塞和治疗期间出血发生率。结果 A 组患者的华法林维持量为 (2.5 ± 0.3) mg/d, 低于 B 组的 (3.1 ± 0.4) mg/d, 平均 INR 稳定值为 (1.8 ± 0.1) , 低于 B 组的 (2.4 ± 0.3) , 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组患者的 INR 首次达标时间为 (13.2 ± 3.1) d, 长于 B 组的 (11.8 ± 2.9) d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组患者的血栓栓塞发生率为 4.35%, 低于 B 组的 8.70%, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组患者的出血发生率为 8.70%, 明显低于 B 组的 21.74%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 低强度华法林对非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的预防作用与标准强度华法林基本相同, 但用量明显减少, 用药安全性明显提高。

【关键词】 强度; 华法林; 非瓣膜性心房颤动; 脑栓塞; 预防; 安全性

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)02-0209-02

Application of low intensity warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation at high risk of cerebral embolism. LIU Bao-tang, JING Yong-qiang. Cardiovascular Internal Medicine, the People's Hospital of Lueyang County, Hanzhong 724300, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the application effect and safety of low intensity warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation at high risk of cerebral embolism. **Methods** Between January 2015 and June 2015, 92 patients with nonvalvular atrial fibrillation at high risk of cerebral embolism in our hospital were randomly divided into two groups: 46 patients of group A for low intensity warfarin treatment (group A, $1.6 < \text{INR} \leq 2.0$), 46 patients of group B for standard intensity warfarin ($2.0 < \text{INR} \leq 2.5$) treatment. The patients were followed up for 12 months. The average INR value, average warfarin dosage and time reaching standard INR for the first time were observed, and the incidence of thromboembolism and bleeding during treatment were recorded. **Results** Warfarin dosage, average INR value in group A were (2.5 ± 0.3) mg/d, (1.8 ± 0.1) , which were significantly lower than (3.1 ± 0.4) mg/d, (2.4 ± 0.3) in group B ($P < 0.05$). Time reaching standard INR for the first time in group A was longer than that in group B, (13.2 ± 3.1) d vs (11.8 ± 2.9) d, $P < 0.05$. The incidence of thromboembolism in group A (4.35%) was slightly lower than that in group B (8.70%), but there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). The hemorrhage rate in group A was 8.70%, significantly lower than 21.74% in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Low intensity warfarin has similar effect as standard intensity warfarin for preventing cerebral embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation, but the dosage was significantly reduced and the security was significantly improved.

【Key words】 Intensity; Warfarin; Nonvalvular atrial fibrillation; Cerebral embolism; Prevention; Security

脑栓塞是心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者致残和致死的主要原因^[1]。调查显示,非瓣膜性AF患者缺血性卒中的发生率约为24.15%。而且非瓣膜性AF患者一旦发生脑卒中,往往预后不佳,其中10%为致死性房颤卒中,严重致残率高达50%^[2]。因此,AF患者的抗凝治疗十分重要。华法林是目前房颤患者抗血栓形成和栓塞的首选药物,2012中国专家共识推荐高危患者应用华法林,以降低血栓栓塞的发生率^[3]。但由于治疗窗口比较窄,影响因素较多,特别是高出血风险患者,在抗凝治疗的同时还应着重考虑降低出血的风险。为此本研究应用低强度华法林抗凝治疗,对血栓栓塞的预防效果和安全性进行观察,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2015年1~6月心内科住院的经超声心动图检查确诊为非瓣膜性心脏病的房颤患者92例,采用数字表随机法分为两组,A组46例,其中男性21例,女性25例,平均年龄 (70.7 ± 12.8) 岁。B组46例,其中男性20例,女性26例,平均年龄 (69.5 ± 11.6) 岁。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入、排除及研究终止标准 本研究经院医学伦理委员会批准,患者知情同意。入选标准:欧洲心脏病学会心房颤动治疗指南评分系统CHA₂DS₂-VASc卒中危险评分 ≥ 1 分,HAS-BLED积分 ≥ 3 分。排除标

准:合并恶性肿瘤患者,甲状腺机能亢进患者,其他病因如急性心肌炎、外科手术等引起的房颤患者,预期生存时间<1年的患者,对华法林过敏患者,下肢静脉血栓等栓塞性疾病需服用华法林的房颤患者。研究终止标准:患者出现致命性出血、缺血性脑卒中或体循环栓塞导致的死亡等终点事件发生。

1.3 方法 由经专业培训的责任护士进行规范化管理,所有患者均给予华法林(上海信谊药厂)口服长期治疗,初始剂量为 1.25~2.5 mg,1次/d,前2周每3d监测一次国际标准化比值(INR),根据 INR 值调整剂量,每次增加或减少 0.625~1.25 mg,直至 A 组患者达到 1.6<INR≤2.0,B 组患者达到 2.0<INR≤2.5 后,维持华法林剂量,每个月监测 INR 值一次,如患者出现血栓或出血等则及时监测 INR 值,并调整华法林用量。

1.4 观察指标 INR 稳定后定期监测,记录每次 INR 检测值、华法林用量,输入 Excel,计算平均数,并记录首次 INR 达标时间,同时记录两组患者的血栓栓塞和治疗期间出血发生率。每月监测血、尿常规、便潜血,观察有无皮肤、牙龈、消化道等出血、脑、外周动脉等血栓栓塞事件。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗相关指标比较 A 组华法林维持量与平均 INR 稳定值均低于 B 组,INR 首次达标时间长于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	INR 首次达标时间(d)	华法林维持量(mg/d)	平均 INR 稳定值
A 组(n=46)	13.2±3.1	2.5±0.3	1.8±0.1
B 组(n=46)	11.8±2.9	3.1±0.4	2.4±0.3
<i>t</i> 值	-2.917	5.263	8.247
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者栓塞和出血等并发症比较 A 组患者发生 1 例脑卒中,1 例脑栓塞,栓塞发生率为 4.35% (2/46),B 组发生 1 例脑卒中,2 例脑栓塞,1 例外周动脉栓塞,栓塞发生率为 8.70% (4/46);两组患者的栓塞发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.279, P>0.05$)。A 组患者皮肤出血 1 例,牙龈出血 2 例,泌尿及消化道出血 1 例,发生率为 8.70%(4/46),B 组皮肤出血 2 例,牙龈出血 5 例,泌尿及消化道出血 3 例,发生率为 21.74% (10/46),两组患者的出血发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=3.829, P<0.05$)。

3 讨论

房颤是最常见的心律失常,是缺血性脑卒中和血栓栓塞性并发症的重要危险因素^[4]。调查显示,约 20%的缺血性脑卒中与房颤有关^[5]。因此,抗凝治疗对

房颤患者十分重要。华法林是 S-对映体和 R-对映体的消旋混合物,通过竞争性抑制肝脏环氧化还原酶,使无活性的维生素 K 活性无法还原,从而阻止凝血因子 II、VII、IV 等维生素 K 依赖性凝血因子合成而达到抗凝的目的^[6]。目前国际上标准强度华法林是 INR 2.0~3.0,是根据欧美等国临床试验结果确定的,但这一标准是否适用于国人还存在争议,首先中国人脑卒中类型不同于欧美等国;其次,患者之间对华法林抗凝治疗存在明显个体差异,其参与华法林代谢的维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚单位 1 基因(VKORC1)和酶细胞色素 P450 酶 2C9 基因(CYP2C9)存在基因多态性。日本的一项研究显示,亚洲人种出血的风险性高于白种人^[7]。国内也有研究显示,东方人华法林的肝脏代谢酶活性与西方人存在较大差异,当 INR 大于 2.5 时,中重度出血的风险明显增加^[8]。因此我们将 B 组患者 INR 控制在 2.0~2.5 是符合我国人种特点的。

本研究纳入欧洲心脏病学会(ESC)心房颤动治疗指南评分系统 CHA2DS2VASc 卒中危险评分大于 1 分的高风险患者作为研究对象,分别给予低强度(A 组)和标准强度华法林(B 组)治疗,治疗后 4 周,两组 TC、TG、PT、APTT 比较差异均无统计学意义,两组栓塞发生率比较差异无统计学意义,但 A 组患者 INR 首次达标时间长于 B 组,华法林维持剂量低于 B 组,平均 INR 稳定值低于 B 组,A 组出血发生率与 B 组比较差异有统计学意义。说明低强度华法林抗凝作用与标准强度华法林基本相当,但出血的风险性明显降低,是更安全的抗凝治疗方案。

我国目前房颤患者抗栓治疗现状并不乐观,许多医生担心出血风险不愿意应用华法林,再加之我国地域广阔,部分地区受医疗条件限制,无法监测 INR,也限制了华法林的应用。本研究结果显示低强度华法林应用于非瓣膜性心房颤动脑栓塞高风险患者是安全、有效的,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张铁梅,吴硕琳,徐秀英,等.低强度华法林在老年非瓣膜性心房颤动卒中高风险患者卒中一级预防中的疗效和安全性观察[J].中国卒中杂志,2015,10(6):483-487.
- [2] 戎立辉,任钦.心房颤动患者院内发生脑栓塞的临床分析[J].现代实用医学,2014,26(12):1488-1489.
- [3] 黄国敏,黄丹丹,邓耀芳,等.非瓣膜性心房颤动脑栓塞早期抗凝的安全性获益[J].中国医学创新,2016,13(13):32-35.
- [4] 胡海东.持续性房颤与阵发性房颤发生急性缺血性脑卒中的临床风险比较[J].海南医学,2012,23(21):26-27.
- [5] 于天霞,马丽丽,杜文贞,等.华法林与阿司匹林对脑梗死伴心房颤动患者二级预防的对比研究[J].中华老年医学杂志,2014,33(5):532-533.
- [6] 方曙静,林征,孙国珍,等.非瓣膜病性心房颤动患者华法林抗凝依从性的调查研究[J].中国实用护理杂志,2011,27(16):18-21.
- [7] 燕兰云,黄琳,沈飞飞,等.华法林在非瓣膜病心房颤动并发脑栓塞患者中的应用[J].江苏医药,2015,41(18):2143-2145.
- [8] 刘敏.达比加群酯在非瓣膜性房颤抗凝治疗中的应用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(6):757-759.

(收稿日期:2016-07-29)