维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)04－0618－03

华法林在老年非瓣膜性房颤的抗凝研究

李骊华,陈运贞,邓国兰

(重庆医科大学附属第一医院心内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究适宜剂量的华法林对老年非瓣膜性房颤的中国人群血栓栓塞事件的影响及确定合适的 INR 值范围。方法:37 例老年非瓣膜性房颤患者,采用华法林进行抗凝治疗,随访和定期监测 INR 值。结果:华法林每日剂量在 2.11mg～2.41mg 时,INR 值在 2.0～2.5;华法林剂量在 2.41mg～2.70mg 时,INR 值在 2.5～3.0。所有患者均未出现与房颤相关性血栓栓塞及严重出血事件。增减不同剂量的华法林达到目标 INR 值所需天数不同。结论:采用华法林抗凝治疗,可有效预防老年非瓣膜性房颤脑卒中的发生,华法林剂量为 2.11～2.41mg,INR 值范围在 2.0～2.5 时,安全性较好。

【关键词】华法林;心房颤动;血栓栓塞;抗凝治疗

【中国图书分类法分类号】R972 【文献标识码】B 【收稿日期】2005－01－25

The study of anticoagulation in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation

LI Lihua, et al

(*Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the optimal intensity of warfarin therapy for prevention of thromboembolism in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation and to determine the safe range of INR. *Methods*: Warfarin was used for anticoagulant therapy for thirty－seven patients with nonvalvular atrial fibrillation. The patients were followed up and INRs were measured regularly. *Results*: When the dosage of warfarin changed from 2.11 milligram to 2.41 milligram, the range of INR was between two and two point five (2.0～2.5). When the dosage changed from 2.41 milligram to 2.70 milligram, the INR was between two point five and three (2.5～3.0). No atrial fibrillation related thromboembolism and major hemorrhage occurred in all patients. It required different number of days to reach the safe INR limits by raising or lowering the dosage of warfarin in the patients. *Conclusion*: Warfarin is effective in preventing stroke in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation. The optimal intensity of warfarin ranges from 2.11 milligram to 2.41 milligram and the safe range of INR is between two and two point five (2.0～2.5).

【Key words】Warfarin; Atrial fibrillation; Thromboembolism; Anticoagulation

心房颤动(简称房颤,AF)是最常见的心律失常之一。老年人房颤的发生率较高,75 岁以上的房颤患者约占房颤总数的一半[1]。Framingham 研究表明房颤是脑卒中的独立危险因素[2]。房颤并发栓塞,尤其是脑栓塞,是房颤致死及致残的最主要原因之一,因此加强房颤病人中风的预防具有很大的医学和社会效益。

根据国外文献报道,房颤病人抗凝治疗能够预防缺血性中风,但应选择适宜剂量的抗凝剂,以保证房颤中风既得到预防,同时避免不必要的出血,因此确定合适的抗凝强度具有重要的价值。目前国内尚缺少这方面的研究资料,本文就应用适宜剂量华法林预防中风及 INR 值范围的确定进行了研究。

作者介绍:李骊华(1970－),女,主治医师,硕士,主要研究方向:冠心病的诊断和治疗。

1 对象与方法

1.1 对象

选择非瓣膜性房颤患者 37 例,其中男 16 例,女 21 例,年龄 52～77(平均 65.8)岁。其中高血压性心脏病 20 例,冠心病 8 例,孤立性房颤 5 例,甲亢性心脏病 4 例,高血压合并糖尿病 2 例。所有患者经体检、超声心动图证实无心脏瓣膜病。慢性房颤诊断通过 2 次心电图证实(相隔≥1 月),高血压患者血压控制在≤140/90mmHg。除外既往颅内出血、消化道出血、血液病及其他出血性疾病。血常规、出凝血时间、肝肾功能均正常。

1.2 方法

1.2.1 剂量的选择和 INR 监测

维普资讯 http://www.cqvip.com

用华法林治疗,用药前必须测定 INR,从小剂量开始,推荐起始剂量 1.5mg～3mg,每日 1 次。开始服药时每天测定凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR),至 INR 稳定在目标范围 2.0～3.0,根据患者耐受性和 INR 调整剂量,保持 INR 值连续 2 天在目标范围 2.0～3.0 以后的 2 周每周测定 3 次 INR。如果 INR 稳定,测定的次数可减少,但两次的间隔不超过 4 周。如果需调整剂量,再多测几次直到重新获得一个稳定的剂量。

1.2.2 随访时间

37 例患者,分别随访 0.5～3.8 年,平均 1.7 年。随访 12～52 次不等,平均 25 次。

1.3 统计学处理

采用 SAS 6.12 统计软件,进行相关回归分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义,$P<0.01$ 为差异有显著性统计学意义。

2 结 果

华法林剂量为 1.5mg/d～3.75(2.51±0.26) mg/d,INR 保持在 2.0～3.0(2.25±1.3)。除 1 例有少量鼻出血外,其余患者均未出现与房颤相关性血栓栓塞及出血事件。

华法林剂量与凝血指标的相关、回归分析结果显示:华法林剂量与 INR、PT、APTT 呈正相关,与活动度呈负相关,均有显著性意义(表 1)。

华法林剂量与 INR 的回归方程为 C=0.93+0.59INR。华法林剂量在 2.11mg/d～2.41mg/d 时,INR 在 2.0～2.5;华法林剂量在 2.41mg～2.70mg/d 时,INR 在 2.5～3.0。

表 1 华法林剂量与凝血指标的相关、回归分析结果

凝血指标	相关系数(γ)	回归方程	F 值
INR	0.46**	C=0.93+0.59·INR	51.14**
PT	0.48**	PT=13.45+3.85·C	20.86**
活动度	0.59**	活动度=96.07-19.30·C	51.49**
APTT	0.28**	APTT=33.00+8.32·C	6.44**

*$P<0.05$ **$P<0.01$ C 代表华法林剂量

表 2 增减不同剂量的华法林达到目标 INR 值与天数的关系

增减华法林剂量(mg/d)	回归方程	F 值
+1	INR=1.28±0.02·d	7.07*
+2	INR=1.34±0.03·d	7.82*
-0.5	d=57.38-14.99·INR	4.86*
-1	d=65.63-24.38·INR	7.82*

注:*$P<0.05$,d 代表天数

增减不同剂量华法林时,INR 与天数密切相关,差异有显著性,并得到不同的回归方程。从回归方程计算出:增加华法林 1mg/d 时,INR 从 1.5 到 2 约需 23 天;从 1.5 到 2.5 约需 47 天。增加华法林 2mg/d 时,INR 从 1.5 到 2 约需 17 天;从 1.5 到 2.5 约需 34 天。减小华法林 0.5mg/d 时,INR 从 3 降到 2.5 约需 20 天;从 3 降到 2 约需 27 天。减小华法林 1.0mg/d 时,INR 从 3 降到 2.5 约需 5 天;从 3 降到 2 约需 17 天(表 2)。

3 讨 论

房颤是最常见的心律失常之一,它几乎见于所有的器质性心脏病,在非器质性心脏病也可发生。房颤可引起心力衰竭和动脉栓塞等严重并发症。其发病率在老年人中较高,并且随年龄增长而增加[3]。房颤是脑卒中独立的危险因素。房颤所致脑栓塞好发于颈内动脉系统,尤其是它的主干大脑中动脉,引起的神经系统损害重,大多致死或致残,预后差。房颤栓塞并发症的危险因素主要包括:年龄>65 岁,脑卒中史、TIA 史、体循环栓塞史、心脏瓣膜病、高血压、糖尿病、心力衰竭、心肌梗死及左房增大(>50mm),超声心动图发现左房血栓或有自发性烟云样回声。

口服抗凝药物可预防和降低脑卒中的发生。许多研究报道华法林效果优于阿司匹林[4,5]。欧美国家多项研究的 Meta 分析表明,华法林能使高危人群脑卒中降低 68%,而严重出血并发症并不增加[6]。华法林主要是通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成,从而防止血栓形成。口服后 4h 血药浓度达高峰,抗凝作用发生在 24h 内,其有效抗凝时间为 72～96h,单剂华法林的作用时间为 2～5 天。国外研究报道,INR 值在 2.0 以下脑中风危险直线上升,<1.7 比 2.0 脑中风危险增高 2 倍,<1.5 增高 3 倍,<1.3 则增高 7 倍以上;并认为房颤病人缺血性中风抗凝治疗的合理强度 INR 值应为 2.0～3.0[7,8]。也有报道>75 岁房颤病人一级预防 INR 适宜值为 2.0(1.5～2.1),而较为年轻的房颤病人一级预防和所有年龄的房颤病人二级预防 INR 适当值为 2.5(2.0～3.0)[9,10]。澳大利亚华法林抗凝指南提出,75 岁以上病人接受华法林抗凝时目标 INR 值定为 1.5～2.0[11]。INR 增高是出血的独立危险因素[12]。INR>3.0 时出血事件增加,

维普资讯 http://www.cqvip.com

>5.0 时出血事件急剧增加[8,13]。

本研究结果显示随华法林剂量的增加，PT、INR、APTT 均增加。每日华法林剂量在 2.11mg～2.70mg 时，INR 值在 2.0～3.0。华法林剂量均值为(2.5±0.26)mg/d，INR 均值为 2.25±1.3。本研究结果 INR 均值为 2.25，介于 2.0～2.5 之间，与以上文献报道类似。在此治疗目标范围内所有患者均无血栓栓塞事件及较严重出血事件发生。因此，INR 在 2.0～2.5 之间为治疗有效且相对安全范围。

本研究结果另显示当每日分别增加华法林剂量 1mg 和 2mg 时，INR 值从 1.5 达到目标范围 2.0～2.5 时所需的时间；分别减小华法林剂量 0.5mg 和 1mg 时，INR 值从 3 降至目标范围 2.0～2.5 时所需的时间。该结果可供临床医师在调整华法林剂量及选择监测 INR 的时间方面作参考。然而因样本量小，仍需作进一步大样本、长时间的随访研究。

国内目前尚无大规模临床试验指导实践，故临床上华法林应用率很低。主要原因有 3 个：对房颤致脑卒中重视不够；担心华法林的安全性，害怕出血；监测 INR 的不便。因此，许多临床医师更偏爱较安全的阿司匹林。国外报道的华法林处方率也只有 46%[14]。

至于何时开始抗凝及抗凝治疗持续多久，目前尚无定论，有研究表明，抗凝治疗应尽可能长的时间，除非有禁忌症或严重出血并发症[15]。所以，应加强临床医生对房颤致脑卒中的充分认识和足够的重视，进一步加强华法林对老年非瓣膜性房颤的研究以指导临床治疗。

参 考 文 献

[1] Furnberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study)[J]. Am J Cardiol, 1994; 74(3): 236－241.

[2] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study [J]. Stroke, 1991; 22(8): 983－988.

[3] Maskstaller LL, Alpert JS. Atrial fibrillation review of mechanism etiology and therapy[J]. Clin Cardiol, 1997; 20(7): 640.

[4] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in chronic atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation II study[J]. Lancet, 1994; 343(8899): 687.

[5] Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with nonrheumatic atrial fibrillation [J]. BMJ, 2001; 322 (7282): 321－326.

[6] Hart R G, Bena vent O, Me Bride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta－analysis[J]. Ann Intern Med, 1999; 131(7): 492－501.

[7] Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation[J]. N Eng J Med, 1996; 335(8): 540－546.

[8] Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management [J]. Eur Heart J, 1998; 19(9): 1294－1320.

[9] Yamaguchi T, M. D. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation Embolism secondary prevention cooperative study group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. Stroke, 2000; 31(4): 817－821.

[10] Naga T, Hamamoto M, Nagayama H, et al. Low－intensity anticoagulant therapy in elderly cardioembolic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Cerebrovasc Dis, 1996; 6(suppl 2): 147. Abstract.

[11] Gallus As, Baker RI, Chong BH, et al. Consensus guidelines for warfarin therapy－recommendations from the Australian Society of Thrombosis and Haemostasis[J]. MJA, 2000; 172(12): 600－605.

[12] Gullov AL, Koefoed BG, Petersec F. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. The AFASAK 2 study, Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation[J]. Arch Intern Med, 1999; 159(12): 1322.

[13] Lip GYH, Hart RG, Gonway DSG. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation[J]. BMJ, 2002; 325(7371): 1022－1025.

[14] Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation[J]. Stroke, 2000; 31(4): 822－827.

[15] Caro JJ, Groome PA, Flegel KM. Atrial fibrillation and anticoagulation from randomized trials to practice[J]. Lancet, 1993; 43(8857): 1381－1384.