

# 华法林对非瓣膜性房颤不同国际标准化比值的疗效比较

陈婉婉 葛可法 蒋洁 潘宏仪 任栋兵 徐承红 吴苏振 虞忠东

**[摘要]** 目的 探讨华法林对非瓣膜性房颤不同国际标准化比值(INR)的疗效影响,进一步了解华法林用量的治疗窗。方法 采集100例非瓣膜性房颤者,随机分成治疗组和对照组各50例。治疗组目标值INR2.0~2.5,对照组目标值INR1.6~1.9。根据INR结果调整华法林口服剂量。观察并比较两组患者临床终点事件与不良反应等结果。结果 两组均未有脱落、偏移等情况发生。对照组的终点事件发生率明显高于治疗组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.54$ ,  $P<0.05$ )。两组均未出现药物过敏反应,治疗组共出现4例出血不良反应、1例其他不良反应,对照组共出现3例出血不良反应,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.14$ ,  $P>0.05$ )。结论 非瓣膜性房颤华法林治疗INR值控制在2.0~2.5之间疗效优于INR1.6~1.9。

**[关键词]** 非瓣膜性房颤; 华法林; 国际标准化比值; 疗效

**Effects of warfarin on different international normalized ratios of non-valvular atrial fibrillation** CHEN Wanwan, GE Kefa, JIANG Jie, et al. Department of Cardiology, Pujiang County People's Hospital, Pujiang 322200, China

**[Abstract] Objective** To investigate the effects of warfarin on different international normalized ratios (INR) of non-valvular atrial fibrillation and further understand the treatment window of warfarin dosage. **Methods** Totally 100 patients with non-valvular atrial fibrillation were collected and randomized into the treatment group and the control group with 50 cases in each. The target INR value of the treatment group was 2.0~2.5 and the control group was 1.6~1.9. The oral dose of warfarin was adjusted according to the INR results. The clinical endpoints and adverse reactions rate of the two groups were observed and compared. **Results** No missing or deviation was found in both groups. The incidence of end points in the control group was significantly higher than that in the treatment group ( $\chi^2=4.54$ ,  $P<0.05$ ). No drug allergy occurred in two groups. The 4 cases of hemorrhagic adverse reactions, 1 case of other adverse reactions were occurred in the treatment group, and the 3 cases of hemorrhagic adverse reactions occurred in the control group. The difference in total incidence rate of adverse reactions between two groups was not statistically significant ( $\chi^2=0.14$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The value of INR maintains 2.0 to 2.5 in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation is better than that of INR maintains 1.6 to 1.9.

**[Key words]** nonvalvular atrial fibrillation; warfarin; international normalized ratio; efficacy

房颤是最常见的持续性心律失常<sup>[1]</sup>。Framingham研究发现,随着年龄增大,房颤的发生率逐渐增加从0.5%增加到8.8%,年满60岁之后发生率增加更加明显,以平均每10年增加1倍的速度增长<sup>[2]</sup>。实际上,

房颤已成为了一种新的流行病,随着老龄化社会的进展,房颤的发生率和房颤患者数逐年增加,其危害也相应增加。房颤严重影响患者的预后,可导致全因死亡、心力衰竭以及卒中风险增加。房颤主要增加血管栓塞的风险,房颤患者发生脑卒中的风险是非房颤患者的5倍<sup>[3]</sup>。有研究显示,房颤是脑卒中发生的高危因素,大约有15%的脑卒中的发生诱因为房颤,在75~84岁的研究对象中,房颤的发生率

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.05.010

基金项目:浦江县委科技计划项目(16W06)

作者单位:322200 浙江浦江, 浦江县人民医院心血管内科

已达到了25%，房颤并发血管栓塞的发生率随年龄增加逐年升高<sup>[4]</sup>。非瓣膜病性房颤(non-valve atrial fibrillation, NVAf)在房颤患者中所占比例远高于瓣膜病性房颤,是房颤研究的重点<sup>[5]</sup>。非瓣膜病性房颤患者的缺血性脑卒中年发生率5%,是无房颤患者的2~7倍<sup>[6]</sup>。因此,对非瓣膜性房颤患者进行卒中预防具有重要意义。

华法林能显著降低房颤患者缺血性脑卒中的发生率<sup>[7]</sup>,但是华法林因严重的出血副作用、独特的药代动力学和易受多因素影响等特点,导致其治疗窗窄,目前对合适安全的剂量范围还有争议。最小的抗凝强度出血的风险最小,通过低强度的抗凝治疗、更仔细地调整华法林剂量从而调整国际标准化比值(international normalized ratio, INR),既保证抗凝强度又降低出血风险。本次研究进一步了解华法林用量的治疗窗,为以后的临床工作提供一些帮助和指导。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料 采集2015年5月到2016年11月期间

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)	PT/s	INR	TTR/s	合并疾病/例
治疗组	50	65.78 ± 5.84	25/25	12.78 ± 1.36	1.16 ± 0.38	66.32 ± 4.64	5
对照组	50	67.23 ± 5.61	27/23	12.46 ± 1.41	1.19 ± 0.37	65.86 ± 4.12	8

1.2 方法 治疗组:服药前查INR值,给予华法林片(由山东齐鲁制药生产)口服,开始剂量1.5~2.5 mg,每天一次,监测INR,服药连续4周,目标值INR2.0~2.5。先每3天监测1次,之后每2个星期监测一次,稳定后(连续2次在治疗的目標范围)每月复查INR,根据INR结果调整华法林口服剂量。对照组:给予华法林片口服,开始剂量1.5~2.5 mg,每天一次,监测INR,连续4周,目标INR1.6~1.9。先每3天监测1次,之后2个星期监测一次,稳定后(连续2次INR在治疗的目標范围)每月复查INR,根据INR结果调整华法林口服剂量。

1.3 疗效观察 ①观察患者是否发生死亡、栓塞、

在金华市浦江县人民医院出院后门诊随访病人及门诊随诊病人,共100例。其中男性52例、女性48例;年龄45~80岁,平均年龄(66.48 ± 4.27)岁。纳入标准:①经心电图、动态心电图、心超检查确诊为非瓣膜性房颤者;②非瓣膜性心房颤动患者脑卒中危险评分<sup>[8]</sup>>2分。③年龄45~80岁。④能定期随访。排除标准:①心脏瓣膜病及换瓣术后患者;②甲亢患者;③心功能IV级患者;④严重肝肾功能不全患者;⑤血液系统疾病患者;⑥有明确的出血性疾病及脑出血的患者;⑦脑卒中史小于3个月患者;⑧房颤出血评分系统<sup>[9]</sup>出血风险积分>2分的患者。本次研究患者均签署知情同意书。100例入选患者随机分成两组,治疗组和对照组各50例,两组均未有脱漏、偏移等情况发生,主要合并疾病为2型糖尿病、高血压病、甲状腺功能低下等。两组在年龄、性别、血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、INR、INR达到治疗范围内的时间(time in therapeutic range, TTR)、合并疾病等方面见表1。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

血栓、TIA发作等临床终点事件;②观察不良反应,包括鼻出血、皮下出血、牙龈出血、黑便、痔疮出血及其他不良反应;③观察药物过敏反应情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行分析。临床终点事件、不良反应发生率以例(率)表示,两组间临床终点事件、不良反应发生率的比较使用 $\chi^2$ 检验;年龄、PT、INR等以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床终点事件发生率和总发生率的比较见表2

表2 两组临床终点事件发生率的比较/例(%)

组别	n	死亡	脑栓塞	外周血管栓塞	左房附壁血栓	TIA 发作	总发生率
治疗组	50	0	0	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	4(8.00)*
对照组	50	1(2.00)	2(4.00)	3(6.00)	3(6.00)	4(8.00)	13(26.00)

注:\*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,对照组的终点事件发生率明显高于治疗组,差异具有统计学意义( $\chi^2=4.54, P < 0.05$ )。

2.2 不良反应发生率的比较 治疗组与对照组患者均有出现不良反应,及时复查INR后调整华法林剂量,两组出血等不良反应均有所好转,未出现严

重大出血及药物过敏反应的情况,肝肾功能及电解质未出现异常。两组不良反应发生率的比较见表3。

表3 两组不良反应发生率的比较/例(%)

组别	n	出血不良反应					其他不良反应	总发生率
		鼻出血	皮下出血	牙龈出血	黑便	痔疮出血		
治疗组	50	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	0	1(2.00)	5(10.00)
对照组	50	1(2.00)	0	1(2.00)	1(2.00)	0	0	3(6.00)

由表3可见,治疗组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.14, P>0.05$ )。

### 3 讨论

非瓣膜性房颤患者发生死亡或残疾等的主要是由缺血性脑卒中引起,因此,预防缺血性脑卒中的发生可显著改善患者的预后。抗凝与抗血小板聚集治疗是预防非瓣膜性房颤患者缺血性脑卒中发生的常用治疗方法。专家共识认为:非瓣膜性心房颤动患者脑卒中危险评分 $\geq 2$ 分的房颤患者均应长期口服华法林,而非瓣膜性心房颤动患者脑卒中危险评分为1分者,目前也主张给予华法林治疗<sup>[10]</sup>。

华法林为口服中效抗凝剂,是目前临床运用最广泛的抗凝药物,它通过同维生素K竞争以抑制竞争性对抗作用,抑制凝血因子II、VII、IX和X在肝脏内的合成,从而阻止凝血因子与纤维蛋白的合成<sup>[11]</sup>,同时它还能够降低凝血酶诱导的血小板聚集,具有抗凝和抗血小板聚集的功能。

国外预防脑血管栓塞的常用药物为华法林。相关实验提示,适量的控制INR值可保证华法林得抗凝效果与安全。波士顿地区抗凝试验<sup>[12]</sup>发现,当INR值为2~3之间时,华法林的抗凝治疗的临床效果佳,患者的出血危险未明显增加,且患者病死率有所降低。有研究表明,当INR值在2.0~2.6之间时,患者发生脑卒中的和出血的风险最低,在此区间之外的患者出血的风险显著增加<sup>[13]</sup>。本次研究显示,治疗组(INR2.0~2.5)TIA发作、新发脑栓塞、外周血管栓塞、左房附壁血栓等终点事件发生率均低于对照组(INR1.6~1.9)( $P<0.05$ ),治疗组终点事件总发生率为8.00%,远低于对照组(INR1.6~1.9)的26.00%( $P<0.05$ )。与国外其他学者研究相一致。

华法林的抗凝强度不稳定的特点是导致其在临床难以大范围使用的主要原因,也是易诱发患者发生血栓栓塞和不良反应的重要原因。含维生素K的食物、与其他药物的相互作用、患者肝功能不全

等因素均可导致华法林抗凝有效强度不稳定。因此,在华法林的应用过程中,应注意检测INR值的变化,并根据其大小及时调整华法林的用量。本研究中,治疗组INR为2.0~2.5时,共发生5例不良反应,其中鼻出血、皮下出血、牙龈出血、黑便及其他不良反应各1例,不良反应总发生率为10.00%;对照组INR为1.6~1.9时,共出现3例出血不良反应,鼻出血、牙龈出血、黑便各1例,不良反应总发生率为6.00%,提示华法林在INR为2.0~2.5的抗凝强度下的出血风险高于INR为1.6~1.9的抗凝强度,但两者之间差异并不明显。因此,根据华法林的药物特点,为了使其对患者的风险与疗效达最大化,华法林的适宜剂量为使INR维持在2.0~3.0。可见,治疗的INR临界值控制在2.0~2.5之间是比较安全的,这与马云青等<sup>[14]</sup>的研究相一致。

华法林在应用过程中会引起出血等不良反应,但通过对病人INR的密切检测可在一定程度上预防不良反应的发生,因此在华法林的治疗过程中需对INR值进行严密监测,结合本研究结果,建议将INR值控制在2.0~2.5之间,及时调整剂量,以保证华法林有效的抗凝强度和最大的安全性。

### 参考文献

- 1 胡大一.心血管内科学高级教程[M].北京:人民军医出版社,2013.8,215.
- 2 Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study[J]. Stroke, 1983, 14(5):664-667.
- 3 杨跃进, 王伟.阜外心血管内科手册[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2013.8,328-330.
- 4 赵水平, 胡大一.心血管病诊疗指南解读[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008.10,160-161.
- 5 Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation [J].Stroke, 1990, 21(1):4-13.
- 6 Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006

- guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary [J]. *Circulation*, 2006, 114 (7): 700–752.
- 7 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 366.
  - 8 Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263–272.
  - 9 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.
  - 10 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[S]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1): 76–82.
  - 11 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093–2104.
  - 12 The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(22): 1505–1511.
  - 13 Benavente O, Hart R, Koustaal P, et al. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2): CD001927.
  - 14 马青云, 郑泽琪. 不同抗凝强度的华法林对非瓣膜病性房颤抗栓的疗效和安全性 [J]. *江西医学院学报*, 2007, 47(5): 59–61.

(收稿日期 2017-06-17)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 508 页)

- (14): 10–12.
- 3 黄伟, 夏明月, 李明丽, 等. 急性腹泻患儿血清 25-羟维生素 D 与炎性细胞因子水平的关系 [J]. *山东医药*, 2017, 57(10): 58–59.
  - 4 方鹤松, 魏承毓. 中国腹泻病诊断治疗方案 [J]. *中国实用儿科杂志*, 1998, 13(6): 381–384.
  - 5 李静. 蒙脱石散与金双歧片联合治疗小儿急性腹泻的临床疗效分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(4): 741–743.
  - 6 Karim R, Ramdahin P, Boodoo JR. Community pharmacists' knowledge and dispensing recommendations for treatment of acute diarrhoea in Trinidad, West Indies [J]. *IJCP*, 2013, 58(3): 264–267.
  - 7 于海芳, 纪福利, 李晓惠, 等. 葡萄糖酸锌联合脂溶性维生素 I 支持治疗小儿迁延性腹泻病疗效观察 [J]. *河北医学*, 2014, 20(5): 784–786.
  - 8 卢灵莉, 张伟锋, 陈华林. 小儿腹泻与 T 淋巴细胞亚群、血清维生素 D3 水平的关系 [J]. *临床医学工程*, 2016, 23(3): 331–332.
  - 9 张文婷, 陈昌斌, 陈志勇, 等. 儿泻停联合蒙脱石散治疗小儿急性腹泻病的临床疗效分析 [J]. *中国医师杂志*, 2014, 16(11): 1568–1570.
  - 10 刘艳荣, 王娜, 张晓茹. 健脾按摩法配合口服酪酸梭菌活菌散剂对小儿非感染性急性腹泻的干预效果 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(7): 71–74.
  - 11 李海园, 刘志伟. 维生素 D 的免疫调节作用与儿童疾病 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(8): 792–794.
  - 12 Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function [J]. *Nutrients*, 2013, 5(7): 2502–2521.
  - 13 李金萍, 雷敏刚. 嗜酸乳杆菌片联合小儿腹泻贴对小儿急性腹泻患儿血清心肌酶、同工酶水平的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(6): 176–178.
  - 14 卢灵莉. 维生素 D、T 淋巴细胞亚群与小儿腹泻相关性的研究 [J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(23): 3107–3109.
  - 15 Cantorna MT, Mc Daniel K, Bora S, et al. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease [J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239(11): 1524–1530.

(收稿日期 2017-07-30)

(本文编辑 蔡华波)