

不同强度华法林抗凝与阿司匹林联合氯吡格雷对高龄心房颤动患者疗效与安全性比较

黄芳芳 汤云霞 张继丰 陈璐

心房颤动是老年人常见的心律失常^[1]。心房颤动患者血栓栓塞并发症是使其致残、致死的主要原因,华法林抗凝是目前主要治疗预防手段。但抗凝治疗增加出血风险,特别是老年患者。具有高出血风险的老年心房颤动患者是否应该使用华法林,并将国际标准化比值(international normalized ratio, INR)控制在多大范围合适,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。随着老年心房颤动患者的增多,对于此类患者的抗栓治疗方案目前仍有争论。本次研究主要观察180例老年心房颤动患者使用不同强度抗凝剂量华法林与阿司匹林联合氯吡格雷24个月,其出血、死亡及血栓栓塞事件的发生率以及安全性的比较。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年6月至2016年6月德清县人民医院心内科收治的高龄心房颤动患者180例

作为研究对象,入选标准:①年龄>75岁;②永久性心房颤动或持续性心房颤动病程超过3个月,用药物转复失败或不能长期维持窦性心律;③栓塞风险评估法(CHA2D2S-VASC)^[4]评分2~6分;④出血风险评估法(HAS-BLED)评分均在2分以上。所有患者均签署知情同意书。剔除有:①严重出血、血小板减少、对抗血小板或抗凝药物有禁忌证者;②半年内有脑梗塞、颅内出血、活动性消化性溃疡、血液系统及其他出血性疾病者;③长时间服用非甾体类炎药物者;④实施人工瓣膜置换术者;⑤患有严重肝肾疾病者;⑥华法林或阿司匹林过敏,依从性差者。其中男性90例、女性90例;年龄75~84岁,平均年龄(78.39±2.41)岁;合并高血压者85例、糖尿病12例、心衰30例、冠心病33例。所有患者分成三组,各60例。三组患者的性别、年龄和合并症比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 三组一般临床资料的比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄/岁	合并疾病/例			
				高血压	糖尿病	心衰	冠心病
低强度华法林组	60	31/29	78.13 ± 2.70	27	5	11	9
标准强度华法林组	60	29/31	78.62 ± 2.91	25	6	10	13
阿司匹林+氯吡格雷组	60	30/30	78.41 ± 2.62	33	6	9	11

1.2 方法 低强度华法林组入选后服用华法林片(由芬兰奥利安公司生产)1.5 mg口服,每日一次,开始服药后每3天测1次INR。根据INR值调整华法林用量,每次调整剂量后3~5 d复查INR,直到INR连续2次稳定在目标范围1.5~2.0内。此后每月测1~2次INR,监测时间为2年。标准强度华法林抗凝组应用方法同低强度华法林组,使得INR稳

定在目标范围2.0~3.0。阿司匹林联合氯吡格雷组采用阿司匹林片(由德国拜耳公司生产)100 mg口服,每日一次,联合氯吡格雷片(由深圳信立泰公司生产)75 mg口服,每日一次。三组患者中若出现严重出血事件则立即停药,轻度出血者在严密监测下继续用药。观察治疗期间患者血栓栓塞事件发生率及出血等不良反应发生率。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.06.023

作者单位:313216 浙江德清,德清县人民医院心内科

料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗期间血栓形成、栓塞事件及栓塞发生率 低强度华法林抗凝治疗组患者中,出现短暂性脑缺血发作1例,2年内出现脑栓塞2例,出现外周动脉栓塞1例,共4例,血栓栓塞率为6.67%。标准强度华法林抗凝治疗组患者中,出现短暂性脑缺血发作2例,2年内出现脑栓塞2例,出现外周动脉

栓塞1例,共5例,血栓栓塞率为8.33%。阿司匹林联合氯吡格雷治疗组患者中,2年内出现脑栓塞和外周动脉栓塞分别为8例与5例,血栓栓塞率为21.67%。两组不同强度华法林抗凝之间的血栓栓塞率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.12, P > 0.05$),但均低于阿司匹林与氯吡格雷抗血小板组,差异有统计学意义(χ^2 分别=5.55、4.14, P 均 < 0.05)。

2.2 三组患者治疗期间出血事件及出血发生率见表2

表2 三组出血事件发生情况

组别	皮肤出血/例	牙龈出血/例	泌尿系出血/例	消化道出血/例	脑出血/例	出血发生率/%
低强度华法林组	1	0	1	1	0	5.00*
标准强度华法林组	4	2	2	2	1	18.33
阿司匹林+氯吡格雷组	3	2	0	1	1	11.67

注: *:与标准强度华法林组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,低强度华法林抗凝组出血发生率明显低于标准强度华法林治疗组,差异有统计学意义($\chi^2=5.17, P < 0.05$),与阿司匹林联合氯吡格雷组患者比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.71, P > 0.05$),标准强度华法林治疗组的出血发生率与阿司匹林联合氯吡格雷组比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.05, P > 0.05$)。

2.3 并发症 三组患者出现的轻度出血并发症均在严密监测下对症处理并继续用药,约1周左右症状消失。标准强度华法林组及阿司匹林+氯吡格雷组因各有1例患者发生脑出血,予停用抗栓药物。

3 讨论

心房颤动是常见的心律失常,其发病率正在逐渐上升。除了引起明显的症状负担之外,心房颤动还会增加卒中风险,导致相关并发症及死亡风险增加。近年来,应用CHA2D2S-VASC评分^[2](充血性心衰、高血压、年龄 ≥ 75 岁、性别、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作等)进行评估卒中风险,成为了国际心房颤动指南中预测卒中风险的重要工具。同时新指南建议应用HAS-BLED^[3]评价心房颤动患者的出血风险。在美国和欧洲,心房颤动患者华法林的使用率为68%~70%^[4],而在中国,2014年全球房颤抗凝剂登记研究中国亚组分析发现,CHA2D2S-VASC评分 ≥ 2 分的患者抗凝率为28.3%,而高龄者更低^[5]。国内外多项随机对照研究证实,口服华法林能明显降低心房颤动患者脑卒中风险,但对于高龄患者,存在高栓塞风险往往出血风险也相对较高。老年心房颤动患者拒绝服用华法林抗凝的原

因是担心其导致出血并发症及频繁监测INR带来的不便。有研究显示,阿司匹林与华法林相比较,心房颤动患者发生栓塞的危险明显增加,相比上升约30%~49%。氯吡格雷+阿司匹林或华法林预防房颤血管事件(ACTIVE-W)试验研究显示,针对普通人群心房颤动患者,阿司匹林+氯吡格雷组和华法林组相比,华法林组的总卒中率要明显低于阿司匹林+氯吡格雷组^[6]。此外,本次研究发现阿司匹林+氯吡格雷组和标准强度华法林组的出血率相当。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。年龄不仅是卒中的高危因素,也是出血的独立危险因素。而本次研究旨在调查研究针对高龄患者,比较应用低强度华法林抗凝与标准强度华法林抗凝以及联合抗血小板治疗的疗效与安全性。由于华法林的治疗窗口很窄^[7],小剂量变化也会引起血栓或出血。当INR < 1.5 时,华法林抗血栓效果明显降低,易发生血栓栓塞事件。而当INR > 3.0 时,出血率明显增高,尤其针对高龄、脑卒中史、胃肠道出血史、肝肾功能不全的患者。所以,华法林抗凝治疗期间应严密监测INR。华法林导致的出血并发症原因复杂,与是否规律服药、华法林的敏感性及食物和药物干扰等有关,但主要与抗凝强度及病人的基础疾病有关。一些学者认为,老年患者应用华法林治疗时宜采用较低的INR目标值(1.8~2.5),但这一观点缺乏大型临床研究证据。2012年中国专家共识没有对老年心房颤动患者应用华法林抗凝作出特别规定,仅推荐老年患者与一般成年人采取相同的INR

目标值(2.0~3.0)。因此,在本次研究中尝试对≥75岁心房颤动患者予以低强度华法林抗凝治疗,并将INR控制在1.5~2.0,与INR控制在2.0~3.0的心房颤动相比,栓塞率略有增加,但差异无统计学意义,而出血风险却明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明低强度华法林抗凝组血栓栓塞发生率与标准强度华法林抗凝组疗效相当,且优于阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板组,而出血风险相对较小。

综上所述,应用低强度华法林抗凝治疗在高龄心房颤动患者中是安全、有效的,值得临床推广应用。当然,老年心房颤动患者抗凝治疗目前仍是一个挑战,但随着新型抗凝药物^[8]的推广及使用,将会为心房颤动抗凝治疗带来曙光。本次研究的不足之处在于未与新型抗凝药物作分组研究对照,且存在样本量小,研究时间短等方面欠缺。故对老年心房颤动患者抗凝治疗研究仍有待进一步深入。

参考文献

1 王尹曼,钱菊英.新型口服抗凝药在老年人非瓣膜性心房颤动卒中预防中的应用[J].中华心律失常学杂志,2016,20(5):444-447.

- 2 向伟,王禹川,刘芳,等.CHADS2评分与CHA2DS2-VASc评分优劣性比较[J].中华心血管病杂志,2014,42(5):389-391.
- 3 何水波,郁水华,孟锐,等.华法林预防老年非瓣膜性心房颤动患者缺血性脑卒中及出血风险的临床对照研究[J].中国心血管杂志,2013,18(4):268-271.
- 4 中华医学会心血管病学分会,中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会.非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识[S].中华心律失常学杂志,2014,18(5):321-329.
- 5 孙艺红,胡大一.非瓣膜病心房颤动患者抗凝不足状况及原因分析[J].中华心血管病杂志,2013,41(11):931-934.
- 6 Tanislav C, Milde S, Schwartzkopff S, et al. Baseline characteristics in stroke patients with atrial fibrillation: clinical trials versus clinical practice[J]. BMC Res Notes, 2015, 8(8): 262.
- 7 邓文宁,马长生.临床规范使用新型抗凝药物[J].中国循环杂志,2013,28(6):404-407.
- 8 中华心血管病杂志血栓循证工作组.非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议[J].中华心血管病杂志,2014,42(5):362-369.

(收稿日期 2017-02-27)

(本文编辑 蔡华波)

·经验交流·

柴苓汤治疗原发性IgA肾病的效果评估

倪俏锋 姚书东 沈霞菁

免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)肾病是常见的原发性肾小球疾病,15%~40%的IgA肾病患者在10~20年后进展为终末期肾病^[1]。IgA肾病在亚洲地区的发病率远高于北美、欧洲等地,占该地区原发性肾小球肾炎病例的30%~50%,欧洲为

10%~25%,美国为5%~10%。有研究显示,亚裔IgA肾病患者更易进展至终末期肾脏病,IgA肾病已经成为导致该地区人群发生终末期肾脏病最主要的原发性肾小球疾病^[2]。反复发作性血尿和/或蛋白尿是IgA肾病的主要临床特点,现代医学对IgA肾病的治疗主要采取以降低患者的血压和蛋白尿的对症支持治疗为主,对于病理类型为新月体肾炎的IgA肾病,虽然有大量的观察性研究支持免疫抑制治疗^[3,4],但目前尚无随机对照试验结果对新月体IgA

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.06.024

作者单位:313000 浙江湖州,浙江中医药大学附属湖州中医院肾内科(倪俏锋、姚书东);湖州市吴兴区中西医结合医院(沈霞菁)