

· 综 述 ·

衰弱对于老年心房颤动患者抗凝决策的影响

吴怡婷, 邢云利*, 孙颖

(首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科, 北京 100050)

【摘 要】 心房颤动(简称房颤)是老年患者最常见的心律失常,房颤患者的衰弱率随着年龄增长而增加,表现为躯体储备功能下降和并发症增加,影响抗凝治疗的安全性。老年房颤患者栓塞风险较高,除了进行栓塞评分外,还应进行衰弱评估,个体化地选择抗凝方案。衰弱的老年房颤患者不应拒绝抗凝治疗,使用新型口服抗凝药物会有更多获益。本文就衰弱对老年房颤患者的抗凝决策进行论述。

【关键词】 老年人;心房颤动;衰弱;抗凝

【中图分类号】 R541.7;R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.12.216

Effect of frailty on anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation

WU Yi-Ting, XING Yun-Li*, SUN Ying

(Department of Geriatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the elderly patients. The incidence of frailty in patients with atrial fibrillation increases with age as manifested by decreased physical functional reserve, increased complications, and effect on the safety of anticoagulation therapy. Considering the high risk of embolization in elderly patients with atrial fibrillation, it is necessary, in addition to assessment of embolism, to assess frailty and individualize anticoagulation regimen. Anticoagulation should not be refused for the elderly with frailty, and the gains might be better with new oral anticoagulants. This article reviews the anticoagulation strategies in elderly patients with atrial fibrillation.

【Key words】 aged; atrial fibrillation; frailty; anticoagulation

This work was supported by Special Funding for Clinical Medicine of Hospital Administration of Beijing Municipality (ZYLX201838), Beijing Health Care Research Fund (J 19-8), and Initiative Programs of Beijing Friendship Hospital (yyqdk2017-6).

Corresponding author: XING Yun-Li, E-mail: xingyunli1976@126.com

心房颤动(简称房颤)是老年患者最常见的心律失常,其患病率随着年龄增大而增加。衰弱是老年房颤患者中常见的临床现象,表现为躯体储备功能下降,抗打击能力变差,并发症增加。研究发现衰弱的老年房颤患者抗凝治疗率较低^[1]。患者的衰弱状态会对临床医师的诊疗决策产生影响^[2]。

老年房颤患者需进行老年综合评估明确是否存在衰弱。衰弱是心血管和全因死亡率的独立预测因子($RR=4.549$, $95\%CI\ 2.756\sim7.509$; $P<0.001$)^[3]。一项荟萃分析显示,衰弱与房颤患者的脑卒中发病率、全因死亡率、合并症严重程度、住院时间长短、口服抗凝药使用率有关^[4]。另有研究发现,房颤患者较无房颤患者的身体机能明显下降^[5],房颤是衰弱的危险因素,有必要关注房颤患者的衰弱状态。

1 衰弱影响抗凝治疗

Oqab 等^[1]对 3 个研究进行了系统分析,入选 1 204 例年龄(85 ± 6)岁的住院患者,结果发现房颤患者的衰弱率为 39%,口服抗凝药物比例仅为 57%左右,衰弱与抗凝药物使用减少相关($RR=0.49$, $95\%CI\ 0.32\sim0.74$)。高龄、跌倒风险、认知功能障碍等是衰弱的危险因素^[2],也是不进行抗凝的重要原因^[6]。高龄是影响抗凝决策的常见因素^[7]。老年人跌倒风险很高,跌倒后易出现大出血,甚至需要输血或手术,严重影响抗凝治疗的安全性^[8]。一项 ENGAGE AF-TIMI 48 试验入选了 900 例有跌倒风险的衰弱房颤患者,发现有跌倒风险的患者大出血的危险性增加 2.4%^[9]。Kim 等^[3]研究发现老年房

收稿日期: 2020-01-01; 接受日期: 2020-03-01

基金项目: 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(ZYLX201838);北京市保健课题(京 19-8);北京友谊医院启动课题(yyqdk2017-6)

通信作者: 邢云利, E-mail: xingyunli1976@126.com

颤患者的衰弱指数与 HAS-BLED 评分呈正相关,衰弱时出血风险的确较正常状态升高。认知功能障碍的患者普遍存在多重用药,药物之间的相互作用,患者依从性低,出现漏服、随便停药的行为等,进一步增加了患者发生不良事件和死亡的风险^[10]。欧洲一项预防房颤血栓事件的注册研究(PREvention of Thromboembolic Events European Registry in Atrial Fibrillation, PREFER in AF)发现,生活不能自理的老年房颤患者抗凝药使用率低^[11],说明医师担心患者无法保证服用药物。这种患者往往在进食、个人护理、活动等方面需要更多的帮助。衰弱程度越高,抗凝率越低。D Lefebvre 等^[12]采用临床衰弱量表评估患者的衰弱状态,涵盖患者日常生活能力、使用工具 1~6 级力和疾病相关症状,分为 1~9 级;≥5 级即为衰弱;5 级为轻度衰弱;6 级为中度衰弱;7 级为严重衰弱;8 级为非常严重的衰弱;9 级为终末期。结果发现非衰弱至中度衰弱房颤患者也接受抗凝治疗的可能性是严重衰弱房颤患者的 3.5 倍。

然而,Gullón 等^[13]认为这些研究未同时评估功能状态、认知能力和共病状态,未明确哪种情况与抗凝处方更相关,需进一步研究。他们采用 FRAIL 量表评估老年房颤的衰弱状态,进行前瞻性多中心研究,发现衰弱不影响老年房颤患者抗凝策略的选择(单因素分析 $OR=0.74$, $95\%CI$ 0.51~1.07;多因素分析 $OR=0.93$, $95\%CI$ 0.55~1.57),但衰弱评分每增加 1 分,患者出院时抗凝率降低 0.89 ($95\%CI$ 0.77~1.03)倍。同时也发现衰弱不是房颤并发症的预测因素(衰弱组和非衰弱组脑卒中率 2.7%和 3.2%, $P=0.79$;出血率 7.5%和 8.1%, $P=0.84$),但入组患者的基线特征显示衰弱患者的共病指数、脑卒中和出血风险高,功能、认知状况差,住院期间和随访 1 年后有更高的死亡率,这与之前的研究一致^[12,14],考虑可能因为评估衰弱的工具量表侧重点不同,产生了不完全相同的结果。尽管衰弱与抗凝药物使用率降低的相关性存在争议,但衰弱状态下老年患者的不抗凝仍被广为接受。

2 衰弱增加脑卒中风险

高龄增加房颤患者血栓事件的发生风险。高龄是房颤患者血栓事件的独立预测因素之一^[15]。年龄≥75 岁的房颤患者与<65 岁的房颤患者相比,血栓并发症的发生率提高了 2 倍^[16]。有数据显示高龄(≥85 岁)房颤患者卒中或周围性血栓发生率均高于<85 岁的任一年龄阶段的房颤患者(4.8%和 4.0%)^[11];年龄每增加 10 岁脑卒中相对风险增加

1.5 倍^[17]。值得注意的是,与 75~84 岁的房颤患者相比,≥85 岁出血倾向并没有增加^[11]。另一项研究采用 Cox 回归模型分析了 12 项试验的数据,发现随着房颤患者年龄增长,抗血小板药物对脑卒中的保护作用会降低,而抗凝药物不会^[7]。

衰弱会进一步增加脑卒中风险。Kim 等^[3]入选 365 例房颤患者(≥65 岁),随访 22.9 个月,评估其衰弱状态,发现衰弱状态与 CHA2DS2-VASc 评分呈正相关。Perera 等^[14]对 220 例年龄≥70 岁的住院患者进行了一项前瞻性研究,其中 140 例(64%)存在衰弱,发现衰弱患者较少接受华法林治疗(华法林口服率为 10.7%和 6.3%);随访 6 个月后衰弱组脑卒中发生率较高($RR=3.5$, $95\%CI$ 1.0~12.0; $P<0.05$),大出血风险增加并不明显($RR=1.5$, $95\%CI$ 0.7~3.0; $P=0.29$)。Pulignano 等^[2]的研究也得到了相同的结果。

3 衰弱患者的抗凝药物选择

研究表明老年房颤患者的抗凝治疗益处大于出血风险^[10],因此老年房颤患者的衰弱状态不应被视为抗凝治疗的禁忌证,甚至应该在高龄房颤患者中使用口服抗凝药(oral anticoagulant, OAC)预防血栓栓塞事件的发生^[8,18]。尽管如此,衰弱的老年房颤患者抗凝方案仍需谨慎考量,选取合适的药物。目前,临床上常用的口服抗凝剂有维生素 K 拮抗剂,如华法林;非维生素 K 拮抗剂即新型口服抗凝药(new oral anticoagulant, NOAC),如达比加群、利伐沙班、依度沙班、阿哌沙班。因顾虑出血,衰弱的老年房颤患者使用 NOAC 的剂量较小,而针对患者风险状况进行调整的最新数据清楚地表明,降低 NOAC 的剂量会减弱其对血栓事件的防护作用^[11]。NOAC 的Ⅲ期临床研究已证明 NOAC 与华法林相比至少具有相同的疗效,而且颅内出血的发生率较低^[18],衰弱的房颤患者从中获益更多。一项荟萃分析发现,≥75 岁的房颤患者使用 NOAC(利伐沙班,阿哌沙班和达比加群;依度沙班的数据不足)比华法林有更好的疗效,且不会出血过多^[19]。在各项独立研究中,一项老年房颤患者的大型回顾性队列研究显示,与华法林相比,达比加群 150 mg,每日 2 次可减少缺血性卒中($HR=0.80$, $95\%CI$ 0.67~0.96)、颅内出血($HR=0.34$, $95\%CI$ 0.26~0.46)和死亡($OR=0.86$, $95\%CI$ 0.77~0.96)的发生风险,但消化道出血风险增加($HR=1.28$, $95\%CI$ 1.14~1.44)^[20]。ROCKET-AF 试验分析显示利伐沙班相较于华法林,在减少脑梗死、大出血和死亡率等方面具有更大

的临床效益,老年房颤和既往脑卒中患者比年轻的、没有发生过脑卒中的患者利伐沙班获益更明显^[21]。Pulignano 等^[2]对长期口服抗凝药物的患者进行随机实验研究发现,≥75 岁的房颤患者中,达比加群、利伐沙班相较于华法林引起脑卒中和全身血栓的发病率要少(1.4%/年和 2.1%/年; 2.3%/年和 2.8%/年)。Martinez 等^[22]对 2011 年 11 月至 2016 年 12 月美国 MarketScan 数据进行观察性研究,入选 2 700 例衰弱的房颤患者,比较使用华法林和阿哌沙班后发生卒中/全身性血栓、大出血的比例,结果显示阿哌沙班的栓塞发生率($HR=0.78, 95\%CI\ 0.46\sim1.35$)及大出血发生率($HR=0.72, 95\%CI\ 0.49\sim1.06$)与华法林相似。ARISTOTLE 试验发现老年房颤患者中阿哌沙班相较于华法林,出血发生率减少得更多(1.24%和 0.80%),在高出血风险组(HAS-BLED 评分≥3 分)中使用阿哌沙班后颅内出血的减少率比低出血风险组(HAS-BLED 评分≤2 分)高 2 倍以上(78%和 34%)^[23]。Pfeilschifter 等^[24]对小鼠进行的研究也发现,和阿哌沙班相比,经华法林治疗的小鼠脑出血发生率更高[10%(1/10)和 29%(4/14)]^[24]。有跌倒风险的房颤患者,依度沙班相对于华法林而言益处更大,颅内出血减少($HR=0.16, 95\%CI\ 0.04\sim0.71$),出现致命出血的风险降低了 6 倍^[9]。January 等^[25]认为,对于衰弱老年人,特别是跌倒风险较高的患者,NOAC 的作用效果可能会优于华法林,且不会增加颅内出血的风险。现有证据表明,NOAC 具有更好的安全性,与华法林相比,能更好地降低血栓、出血(包括大出血和颅内出血)发生风险^[26],是衰弱房颤患者的首选抗凝剂^[18],尤其在有跌倒风险、出血风险高等不良事件的衰弱患者中,NOAC 可以成为华法林的替代品。

衰弱房颤患者的一些危险因素会影响 NOAC 的使用。低白蛋白血症、营养不良与房颤患者的衰弱状态相关,利伐沙班和阿哌沙班对蛋白质的结合力高(分别为 93%和 87%),而依度沙班和达比加群对蛋白质的结合力较低(分别为 50%和 35%)^[18],生物利用度不同。老年房颤患者多重用药可能会增加出血的风险^[10]。所以老年患者使用 NOAC 时应要进行老年综合评估,包括合并症、认知功能、跌倒风险、营养状况、抑郁、综合药物治疗和社会环境等。

4 相关研究的局限性

关于老年衰弱房颤患者的临床研究也有一定的局限性。Patti 等^[18]在关于口服抗凝药安全性的综述中提到,临床试验人群中的衰弱患者通常依从性

较高,与临床中的实际情况不同,可能存在偏倚。Wilkinson 等^[4]的荟萃分析也发现,进行衰弱评估需要患者配合,大多数研究会剔除患有重度认知障碍和重症患者,且多数研究都是基于医院数据系统,关于社区房颤患者的研究较少,无法完全代表整个老年房颤群体的真实情况。在关于衰弱的老年房颤患者研究中,普遍存在 NOAC 试验中断的报道,尽管其比例低于研究华法林的比例^[14]。每项 NOAC 的Ⅲ期随机试验基线人群的风险特征不同,目前没有随机对照试验来直接比较不同的 NOAC,因此无法对这 4 种药物进行直接比较。

总之,衰弱状态可以预测老年房颤患者的预后,所有的老年房颤患者均应进行老年综合评估判断是否存在衰弱。对于衰弱患者除了积极纠正其衰弱状态外,还应在 CHA2DS2-VASc 评分、HAS-BLED 评分基础上,合理评估抗凝利弊,采取抗凝措施,管理方案因人而异。新型口服抗凝药物更有优势。当然统一高效的评估工具是基础^[7]。

【参考文献】

- [1] Oqab Z, Pourmazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis[J]. J Atrial Fibrillation, 2018, 10(6): 1870-1870. DOI: 10.4022/jafib.1870.
- [2] Pulignano G, Del Sindaco D, Tinti MD, et al. Atrial fibrillation management in older heart failure patients: a complex clinical problem[J]. Heart Int, 2016, 11(1): e41-e49. DOI:10.5301/heartint.5000230.
- [3] Kim SW, Yoon SJ, Choi JY, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation[J]. Archives Gerontol Geriatr, 2017, 70: 1-7. DOI:10.1016/j.archger.2016.12.001.
- [4] Wilkinson C, Todd O, Clegg A, et al. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis[J]. Age Ageing, 2019, 48(2): 196-203. DOI: 10.1093/ageing/afy180.
- [5] Magnani JW, Wang N, Benjamin EJ, et al. Atrial fibrillation and declining physical performance in older adults: the health, aging, and body composition study[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016, 9(5): e003525. DOI:10.1161/CIRCEP.115.003525.
- [6] Mcgrath ER, Go AS, Chang Y, et al. Use of oral anticoagulant therapy in older adults with atrial fibrillation after acute ischemic stroke[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(2): 241-248. DOI: 10.1111/jgs.14688.
- [7] Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators[J]. Stroke, 2009, 40(4): 1410-

1416. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.526988.
- [8] Mostaza JM, Jimenez MJR, Laiglesia FJR, *et al.* Clinical characteristics and type of antithrombotic treatment in a Spanish cohort of elderly patients with atrial fibrillation according to dependency, frailty and cognitive impairment[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(4): 268–274. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.004.
- [9] Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, *et al.* Edoxaban *versus* warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(11): 1169–1178. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.034.
- [10] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Annals Intern Med*, 2007, 146(12): 857–867. DOI:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- [11] Patti G, Lucerna M, Pecun L, *et al.* Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: a sub-analysis from the PREFER in AF (*PRE*vention of *F* Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7). DOI:10.1161/JAHA.117.005657.
- [12] D Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, *et al.* The effect of bleeding risk and frailty status on anticoagulation patterns in octogenarians with atrial fibrillation: the FRAIL-AF study[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(2): 169–176. DOI:10.1016/j.cjca.2015.05.012.
- [13] Gullón A, Formiga F, Díez-Manglano J, *et al.* Influence of frailty on anticoagulant prescription and clinical outcomes after 1-year follow-up in hospitalised older patients with atrial fibrillation[J]. *Int Emerg Med*, 2019, 14(1): 59–69. DOI:10.1007/s11739-018-1938-3.
- [14] Perera V, Bajorek BV, Matthews S, *et al.* The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation[J]. *Age Ageing*, 2009, 38(2): 156–162. DOI:10.1093/ageing/afn293.
- [15] Friberg L, Hammar N, Ringh M, *et al.* Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study) [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(16): 1954–1964. DOI:10.1093/eurheartj/ehl146.
- [16] Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, *et al.* Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9): 1153–1161. DOI:10.1002/ehfj.595.
- [17] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Neurology*, 2007, 69(6): 546. DOI:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
- [18] Patti G, Mantione L, Bressi E, *et al.* Efficacy and safety of oral anticoagulant therapy in frail patients with atrial fibrillation[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2018, 88(2): 958. DOI:10.4081/monaldi.2018.958.
- [19] Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, *et al.* New oral anti-coagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Am Geriatr Society*, 2014, 62(5): 857–864. DOI:10.1111/jgs.12799.
- [20] Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, *et al.* Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2015, 131(2): 157–164. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
- [21] Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) [J]. *Circulation*, 2014, 130(2): 138–146. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- [22] Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, *et al.* Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban *versus* warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(8): pii: e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
- [23] Halvorsen S, Atar D, Yang H, *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(28): 1864–1872. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046.
- [24] Pfeilschifter W, Steintraesser T, Paulus P, *et al.* Risk of long-term anticoagulation under sustained severe arterial hypertension: a translational study comparing warfarin and the new oral anti-coagulant apixaban [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(3): 855–865. DOI:10.1177/0271678X16642443.
- [25] January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): e199–267. DOI:10.1161/CIR.0000000000000041.
- [26] Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, *et al.* Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1304–1312. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.004506.