

• 临床研究 •

老年非瓣膜病性心房纤颤患者抗血栓治疗现状分析

张晓艳 王建昌 魏璇 李明阳 刘波 张伟

【摘要】 目的 分析空军总医院老年非瓣膜病性心房纤颤(NVAF)患者抗血栓药物治疗现状及未抗凝治疗的原因。方法 调查老年 NVAF 患者 109 例,对其病因、血栓栓塞危险因素、抗血栓药物应用情况及未应用华法林抗凝治疗原因进行分析。应用 CHADS 卒中风险评分表对 NVAF 患者进行血栓栓塞危险评估。结果 91.6% 患者接受了抗血栓治疗。符合抗凝治疗指征患者 68 例,仅 38.2% 接受了华法林治疗,57.4% 进行了抗血小板治疗(阿司匹林剂量为 (87 ± 15) mg/d),4.4% 未进行任何抗血栓治疗。而其中 NVAF 呈阵发性者仅 5.0% 应用了华法林抗凝治疗。未抗凝治疗者 54 例,其中存在抗凝禁忌证 12 例(15.0%);严重出血而停用 1 例(1.3%),不能凝血监测 2 例(2.5%);担心出血拒绝 8 例(10.0%);阵发性心房纤颤未抗凝治疗 20 例(25.0%);冠脉支架术后双重抗血小板治疗而未抗凝治疗 3 例(3.75%);原因不明 9 例(11.3%)。结论 老年 NVAF 患者抗血栓治疗中华法林应用率低,而且阵发性心房纤颤的华法林应用率更低,抗血小板治疗中阿司匹林剂量不足。

【关键词】 心房颤动;纤维蛋白溶解药;华法林;阿司匹林;老年人

Current situation of antithrombotic therapy in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation

ZHANG Xiaoyan, WANG Jianchang, WEI Xuan, et al

Department of geriatrics, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

【Abstract】 Objective To analyze the current situation of antithrombotic therapy in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation(NVAF) and the reasons for absence of anticoagulant therapy. Methods One hundred and nine elderly patients (≥ 60 years old) with NVAF were enrolled. Their etiological factors, thromboembolism risk factors, antithrombotic medications and reasons for absence of anticoagulant therapy were analyzed. The thromboembolism risk was evaluated through CHADS stroke risk scoring system. Results Ninety-one point six percentage NVAF patients received antithrombotic therapy. There were 68 patients who were consistent with the indications of anticoagulant therapy. Only 38.2% received administration of warfarin; 57.4% were submitted to antiplatelet medication, aspirin (87 ± 15) mg/d; 4.4% denied antithrombotic medication. Only 5.0% patients with paroxysmal atrial fibrillation received anticoagulant therapy with warfarin. There were 54 patients who did not receive anticoagulant therapy, of which, 12 (15.0%) were due to anticoagulant contraindication; 1 (1.3%) due to severe hemorrhage; 2 (2.5%) due to unavailable coagulating monitoring; 8 (10.0%) due to worrying about hemorrhage; 20 (25.0%) due to paroxysmal atrial fibrillation; 3 (3.75%) due to previous antiplatelet therapy after coronary stent implantation; 9 (11.3%) due to unknown reason. Conclusion The usage rate of warfarin in antithrombotic therapy for elderly NVAF patients is low, and even lower in patients with paroxysmal atrial fibrillation. The dosage of aspirin for anticoagulant therapy seems not enough.

【Key words】 atrial fibrillation; antithrombotic agents; warfarin; aspirin; aged

心房纤颤(atrial fibrillation, AF),是老年患者常见的心律失常,其发病率约占总人群的1%,在60岁以上人群中可 $>5\%$ ^[1],70岁以上人群发病率高达10%^[2]。AF最大的危害就是使患者发生血栓栓

塞事件的风险增加。非瓣膜病性心房纤颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)患者发生脑卒中的危险性是没有AF者的5~7倍^[3]。评估NVAF的血栓栓塞风险及抗凝治疗导致出血风险,决定是否

收稿日期:2008-05-20

作者单位:100142 北京市,空军总医院干部病房5区。Tel: 010-66928152, E-mail: zhangxiaoyan1024@263.net

需要抗凝治疗,是每一位 NVAf 患者面临的问题。2004 年 ACCP7 指南和 2006 年 ACC/AHA/ESC 房颤指南,规范化了房颤抗血栓治疗标准,但抗血栓治疗实践与指南中存在着较大的差距。因此,笔者总结了近 4 年来老年 NVAf 患者抗血栓治疗现状,并对未抗凝治疗的原因进行了分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 凡 2004—2008 年住空军总医院干部心血管病房治疗且资料完整的老年 NVAf 患者均纳入分析,其间反复住院者只记录首次住院资料,共入选 109 例,年龄 60~94 岁,平均(77±7)岁,其中男 97 例,女 12 例。

1.2 研究方法 详细查阅病历资料,全面收集抗凝相关信息,登记并分析其病因、血栓危险因素、抗血栓药物选择、剂量及抗凝强度[以住院期间最后一次监测的国际标准化比值(INR)为准]、未用华法林抗凝治疗的原因。并将老年 NVAf 患者分为 60~74 岁组、75~84 岁组和 ≥85 岁 3 个组,比较不同年龄组 NVAf 患者抗凝治疗情况。

1.3 抗血栓药物使用适应证 参照 NVAf 卒中风险评估表(cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke, CHADS)对每一例入选患者进行卒中危险分层,脑卒中或一过性缺血发作病史为 2 分,年龄 ≥75 岁、高血压病史、糖尿病病史或近期充血性心力衰竭(射血分数 ≤0.35 或缩短指数 <0.25)每一项 1 分。建议评分 ≥2 分,推荐使用华法林;评分 1 分,推荐阿司匹林或华法林;评分 0 分,推荐阿司匹林^[1]。

1.4 抗凝禁忌证 评估患者是否存在下列抗凝禁忌证,包括 1 年内有活动性溃疡或其他出血倾向、出血性疾病或血小板减少症、颅内出血史、近期(3 个月)手术史、贫血(血红蛋白 <100g/L)、严重肝/肾疾病(任一项生化指标达到正常上限 2 倍

以上)、恶性肿瘤、动静脉畸形、未控制的严重高血压(≥160/100mmHg)、患者依从性差或有精神障碍。

1.5 统计学方法 应用 Excel 软件建立老年 NVAf 患者抗凝治疗资料数据库,采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料数据以例数(百分比或率)表示,两组间对照采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NVAf 患者病因构成 对 109 例住院老年 NVAf 患者合并基础疾病情况进行统计:冠心病 78 例(71.6%),高血压 78 例(71.6%),糖尿病 24 例(22.0%),肺心病 2 例(1.8%),甲状腺疾病 9 例(8.3%),特发性心房颤动 2 例(1.8%)。部分患者同时合并多种疾病,其中同时合并高血压、冠心病 58 例(53.2%),同时合并糖尿病、高血压 16 例(14.7%)。老年人多合并高血压、糖尿病或存在心肌缺血和传导系统退行性变,说明 AF 与多种病因和多因素共同作用有关。

2.2 抗血栓治疗实际应用状况 109 例 NVAf 患者中,存在抗凝禁忌证共 14 例,其余 95 例无抗凝治疗禁忌证。采用抗血栓治疗共 86 例(91.6%)。应用 CHADS 评分对 95 例患者进行卒中风险评估,其中脑卒中或一过性缺血发作病史 36 例(37.9%);年龄 ≥75 岁 64 例(67.4%);高血压病史 67 例(70.5%);心力衰竭 22 例(23.2%);糖尿病 23 例(24.2%)。同时记录抗血栓治疗实际应用情况(表 1)。在 95 例患者中符合华法林抗凝治疗指征的患者共 68 例(71.8%),实际仅 26 例(38.2%)患者进行了抗凝治疗。应用华法林的平均剂量为(2.5±0.8)mg,INR 值平均为(2.0±0.4),见表 2;阿司匹林平均剂量为(87±15)mg/d。

表 1 应用卒中风险 CHADS 评分表评价老年 NVAf 患者卒中风险及抗血栓治疗现状

项目	5 分以上	4 分	3 分	2 分	1 分	0 分
例数(百分比)	10(8.4%)	23(24.2%)	17(17.9%)	18(19.0%)	20(21.1%)	7(7.4%)
年龄(岁)	82±5	79±5	79±7	78±7	72±7	69±4
应用华法林治疗例数(百分比)	6(75.0%)	5(21.7%)	8(47.1%)	7(38.9%)	3(15.0%)	0
华法林用量(mg)	2.6±0.6	2.3±0.6	2.7±0.7	2.3±1.0	3.1±1.1	—
INR 比值	1.9±0.4	2.0±0.3	2.1±0.4	2.1±0.4	1.8±0.3	—
应用阿司匹林治疗例数(百分比)	4(25.0%)	17(73.9%)	7(41.2%)	11(61.1%)	15(75.0%)	5(71.4%)
阿司匹林用量(mg)	90±12	86±15	94±10	84±18	88±17	83±10
无抗血栓治疗例数(百分比)	0	1(4.4%)	2(11.8%)	0	2(10.0%)	2(28.6%)

表 2 不同年龄阶段老年 NVAf 患者卒中风险(CHADS)评分及抗凝状况

组别	例数	建议华法林抗凝治疗 (CHADS 评分≥2 分且无抗凝禁忌证)		华法林抗凝治疗 例数(百分比)	华法林用量 (mg)	INR 比值
		例数(百分比)	CHADS 评分			
60~74 岁组	36	8(22.2%)*	2.9±0.8	2(25.0%)	2.8±0.4	2.3±0.9
75~84 岁组	62	51(82.3%)	3.4±1.1	19(37.3%)	2.4±0.6	2.0±0.3
≥85 岁组	11	9(81.8%)	3.3±0.8	2(22.2%)*	2.6±1.2	2.0±0.3

注:Pearson 卡方检验,与 75~84 岁组比较,* $P<0.05$;与≥85 岁组比较,* $P<0.05$

在不同年龄阶段符合应用华法林适应证的老年 NVAf 患者(表 2),各组间 CHADS 评分差异无显著意义;而应用华法林抗凝治疗比例不同,75~84 岁组抗凝治疗比例高于≥85 岁组($\chi^2=5.409, P<0.05$)。

AF 的不同类型,如持续性 AF 或阵发性 AF,应用华法林抗凝治疗比例不同($\chi^2=14.415, P<0.05$)。有血栓栓塞危险(CHADS 评分≥2 分)而无抗凝禁忌证的老年持续性 NVAf 患者 47 例,25 例(53.2%)应用了华法林抗凝治疗;而 NVAf 呈阵发性者 21 例,仅 1 例(5.0%)应用了华法林抗凝治疗。

2.3 未应用华法林抗凝治疗的原因 入选老年 NVAf 病例 109 例,依据 CHADS 评分≥2 分应建议抗凝治疗患者为 80 例,未能抗凝治疗 54 例。其中存在抗凝禁忌证者 12 例(15.0%);由于严重出血而停用 1 例(1.3%),为颅内陈旧性梗死灶内出血;不能有效凝血监测而停用 2 例(2.5%);医生向患者建议应用华法林治疗而担心出血拒绝应用 8 例(10.0%);因患者为阵发性 AF 而未行抗凝治疗 20 例(25.0%);冠脉支架术后患者应用氯吡格雷和阿司匹林抗血小板治疗而未应用华法林抗凝治疗者 3 例(3.75%);原因不明 9 例(11.3%)。

3 讨论

NVAf 增加脑卒中发生危险 5~6 倍^[5],预防 AF 引起的栓塞事件是前瞻性、随机多中心研究结果比较肯定的治疗策略。在 2004 年 ACCP7 及 2006 年 ACC/AHA/ESC 房颤指南中均提出了对血栓栓塞进行危险评估,并采用相应的抗血栓治疗。但华法林抗凝的实践与指南存在巨大差距,大量研究报道,AF 患者实际采用华法林抗凝的比例不足 50%^[6],而我国仅 64.5% AF 患者进行了抗血栓治疗,长期抗凝治疗比例仅 6.6%^[7]。本研究同样也

表明了目前抗血栓治疗实践与指南存在较大的差距。应用 CHADS 评分对无抗凝禁忌证的 NVAf 患者进行评估,提示华法林抗凝实际应用率较低,仅为 38.2%。虽然有 91.6%老年 NVAf 患者采用抗血栓治疗,但大部分患者(57.4%)应用了阿司匹林抗血栓治疗,且阿司匹林剂量为(87±15)mg/d,远远低于 ACC/AHA/ESC 房颤指南推荐的 325mg/d。阿司匹林抗血栓的临床效果与用药剂量明显相关,应用 325mg/d 与 300mg/d 的阿司匹林分别可使包括栓塞在内的主要心血管事件发生率下降 42%与 28%,而应用 75mg/d 则与安慰剂一样无确切效果^[8]。可见,本研究中阿司匹林剂量平均为 87mg/d,其降低栓塞率的效果会非常有限。

分析目前抗血栓治疗实践较指南差距大的原因与华法林治疗窗较窄,监测比较麻烦,治疗强度控制不当会导致出血或无效抗凝有关。虽然多个研究显示,华法林能降低脑卒中所有危险的 68.0%,增加出血的危险仅 1%,但随着年龄的增加,可能引起抗血栓治疗出血率尤其是严重出血率明显增加^[9],这可能是临床华法林应用率低的原因之一。本研究中应用华法林抗凝治疗时,INR 值控制在 1.6~2.9,平均(2.0±0.4),指南推荐的 INR 值为 2~3,而对华法林耐受差、中度以下栓塞风险或出血风险存在的患者,INR 值可控制在 1.6~2.5。本研究的结果基本符合了老年 AF 患者一级预防 INR 适宜值(2.0)^[10]。说明了在华法林抗凝同时做好 INR 监测,严重出血的风险较低(1.3%)。同时本研究表明,存在同样血栓栓塞风险的情况下,75~84 岁组应用华法林治疗比例相对较高;而对于 85 岁以上高龄老人,由于担心严重出血,除 2 例 85 岁患者应用华法林治疗外,其余≥85 高龄患者均未采用华法林,而是应用阿司匹林抗血栓治疗。但此项观察指标例数偏少,结论尚需商榷。近期公布的 ACTIVE-A 研究结果表明,对华法林不能耐受者,可以阿司匹林

和氯吡格雷联合治疗,其效果优于阿司匹林单用,劣于应用华法林。很多高龄老年人对华法林耐受性差,阿司匹林和氯吡格雷联合治疗可作为华法林的安全替代治疗。

此外,阵发性 AF 是未用华法林的另一重要原因(占 25.0 %),符合抗凝指征的阵发性 AF 患者仅仅 5.0 %应用了华法林抗凝治疗。但前瞻性研究发现,阵发性 AF 与持续性 AF 具有同样的血栓形成及脑卒中的风险^[11],阵发性 AF 与持续性 AF 每年卒中发生率相似(3.2 % vs 3.3 %)^[12]。因此,阵发性 AF 应与持续性 AF 同样依据危险分层而进行有效的抗血栓治疗。

还有部分患者,因为冠脉支架术后应用氯吡格雷和阿司匹林抗血小板治疗,而未应用华法林抗凝治疗。指南建议冠脉支架术后进行双联抗血小板,如符合抗凝指征者应同时加华法林治疗。有抗凝指征的患者应尽量应用裸支架,术后 1 个月后可停氯吡格雷;如应用药物洗脱支架,氯吡格雷要用 3 个月至 1 年,甚至更长时间。一般这种情况下 INR 值控制在 2.0~2.5,同时阿司匹林可适当减量。

总之,本研究显示 NVAf 患者抗血栓治疗现状不容乐观。华法林抗凝的临床实践与指南存在巨大差距,华法林应用率低,而且阵发性 AF 的华法林应用率更低,抗血小板治疗中阿司匹林剂量不足。如何缩小临床实践与指南之间差距,是心血管医生面临的重要问题。鉴于本研究仅为小样本的临床研究,有一定的局限性,研究结果尚需要大规模前瞻性的流行病学研究加以证实。但进一步加强医生有关 AF 患者正确使用华法林抗凝知识的继续教育,严格掌握抗凝适应证与禁忌证,要严格执行指南,并随着对 AF 防治的重视、对 AF 发生及血栓形成机制认识的深入及治疗手段的成熟,对于 NVAf 患者进行规范化、个体化治疗终将使患者获益更多。

参考文献

- [1] Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implication. Arch Intern Med, 1995, 155: 469-473.
- [2] Coodacre S, Irons R. ABC of clinical electrocardiography: atrial arrhythmias. Br Med J, 2002, 324: 594-597.
- [3] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA, 2001, 285: 2370-2375.
- [4] Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 929-934.
- [5] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke, 1991, 22: 983-988.
- [6] Mesas CE, Veloso HH, De Paola AA. Anticoagulation for atrial fibrillation: underutilization in a Brazilian tertiary outpatient clinic. Clin Cardiol, 2004, 27: 592-593.
- [7] 中华医学会心血管病分会. 中国部分地区心房颤动住院病例回顾性调查. 中华心血管病杂志, 2003, 31: 913-916.
- [8] York M, Agarwal A, Ezekowitz M. Physicians' attitudes and the use of oral anticoagulants: surveying the present and envisioning future. J Thromb Thrombolysis, 2003, 16: 33-37.
- [9] Pengo V, Legnani C, Noventa F, et al. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A multicenter inception cohort study. Thromb Haemost, 2001, 85: 418-422.
- [10] Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Stroke, 2000, 31: 817-821.
- [11] Vermaons KN, Takis CE, Geogils K, et al. The Athens stroke registry: results of a five year hospital-based study. Cerebrovasc Dis, 2000, 10: 133-142.
- [12] Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol, 2000, 35: 183-187.