

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.003

某院 2012~2014 年老年非瓣膜性房颤合并血栓栓塞并发症患者抗凝治疗现状分析*

董朝会, 郑环杰, 徐嘉蔚, 肖 骅[△]

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

[摘要] **目的** 调查老年非瓣膜性心房颤动(NVAF)住院患者合并血栓栓塞并发症[缺血性脑卒中、短暂性脑缺血(TIA)]的实际抗凝治疗情况。**方法** 采用回顾性病例分析,对 2012~2014 年该院心血管内科的老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症住院患者,分析其住院期间抗凝治疗情况及国际标准化比值(INR)监测情况,用 SPSS20.0 统计软件进行结果分析。**结果** 共纳入 255 例老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症患者,抗凝治疗 66 例,抗凝治疗率 25.88%;抗血小板治疗 157 例(61.57%)。使用华法林抗凝治疗的患者,INR 达标率 15.15%。**结论** 老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症患者抗凝治疗率低,以抗血小板治疗为主,抗凝治疗患者住院期间 INR 达标率较低。

[关键词] 心房颤动;老年;血栓栓塞;抗凝治疗;缺血性脑卒中

[中图分类号] R541.7+5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)16-2167-03

Study on the anti coagulation therapy of non valvular atrial fibrillation elderly patients with thromboembolic complications from 2012 to 2014*

Dong Chaohui, Zheng Huanjie, Xu Jiawei, Xiao Hua[△]

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the present situation of anticoagulant therapy on the elderly non valvular atrial fibrillation (NVAF) hospitalized patients with thromboembolic complications [ischemic stroke, transient ischemic(TIA)]. **Methods** A total of 255 hospital patients in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from 2012 to 2014 were recorded by retrospective case analysis. The basic characteristics, the risk factors of AF, the medical treatment plan and INR monitoring were analyzed respectively with SPSS20.0 statistical software. **Results** A total of 255 patients were enrolled, 66 cases (25.88%) were treated with anticoagulation, and 157 cases (61.57%) were treated by antiplatelet drugs. In patients who were taken anticoagulant drugs, the rate of INR was 15.15%. **Conclusion** In the elderly nonvalvular atrial fibrillation patients with thromboembolic complications, the rate of anticoagulant therapy is lower than expected. More than half patients were treated by antiplatelet drugs. The patient who were treated anticoagulation therapy had a low rate of INR standard rate.

[Key words] atrial fibrillation; aged; thromboembolism; anticoagulation; ischemic stroke

心房颤动(atrial fibrillation, AF)为发病率逐年上升的一种常见快速型心律失常,目前发达国家发病率为 1.5%~2.0%^[1],我国约为 0.77%^[2]。年龄作为 AF 独立危险因素,随着年龄增大,AF 发病率逐渐升高,近 1/3 AF 患者年龄大于 80 岁^[3-5]。在未抗凝或仅使用抗血小板治疗时,约 4.5% 的 AF 患者发生脑卒中事件,导致患者病情加重^[6]。对于已发生血栓栓塞事件的老年 AF 患者,抗凝治疗一直面临着出血风险高与再次卒中风险高的双重考验。笔者对住院老年 AF 合并血栓栓塞并发症患者的实际抗凝治疗现状分析,以期更好指导临床用药,为老年 AF 患者的抗凝治疗提供参考,以提高老年 AF 患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入对象为 2012~2014 年本院心血管内科 AF 住院患者,纳入标准:(1)有记录的体表心电图或动态心电图确诊 AF;(2)老年患者(年龄大于或等于 65 岁);(3)合并血栓栓塞并发症;(4)病历资料齐全。排除标准:(1)病例资料不全(相关辅助检查:血常规、肝肾功、心电图、心脏彩超、大小便

常规等不全者);(2)有其他可逆转因素造成的 AF,如甲状腺功能亢进、围术期;(3)瓣膜性 AF 患者。

AF 住院患者共计 1 768 例。本研究纳入老年非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)合并血栓栓塞并发症者共计 255 例,年龄(78.05±5.64)岁,其中 65~75 岁 70 例(27.45%),≥75 岁 185(72.55%),男 83 例(32.55%),女 172 例(67.45%)。老年 NVAF 患者合并高血压 203 例(79.61%),合并冠心病 170 例(66.67%),合并心力衰竭 124 例(48.63%),合并糖尿病 72 例(28.24%),合并周围血管疾病 22 例(8.63%),合并肾功能不全 10 例(3.92%),CHA₂SD₂-VASc 评分(6.08±1.24)分。

1.2 方法 采集研究对象基础信息并进行出血、卒中评分,记录抗凝治疗情况及国际标准化比值(INR)监测情况。(1)AF 诊断采用 2014 AHA/ACC/HRS AF 管理指南^[1]诊断标准,以记录到的 AF 确诊。体表心电图表现:①“绝对”不规则的 R-R 间期;②无明显的 P 波,代之以 AF 波;③心房周期通常是变化的,且每分钟 300 次。NVAF 指无风湿性二尖瓣狭窄、机械或

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300140)。 作者简介:董朝会(1991-),硕士,主要从事房颤抗凝治疗研究。 △ 通讯作者,

表 1 老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症住院患者的抗栓治疗现状[n(%)]

CHA2SD2-VASc 评分	n	华法林	华法林+阿司匹林	华法林+氯吡格雷	阿司匹林	氯吡格雷	阿司匹林+氯吡格雷	氯吡格雷+西洛他唑	未抗栓治疗	新型抗凝药
3	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)
4	18	7(38.9)	1(5.6)	1(5.6)	2(11.1)	1(5.6)	2(11.1)	0(0.0)	4(22.2)	0(0.0)
5	61	14(23.0)	0(0.0)	1(1.6)	6(9.8)	13(21.3)	17(27.9)	0(0.0)	10(16.4)	0(0.0)
6	81	22(27.2)	1(1.2)	2(2.5)	6(7.4)	21(25.9)	16(19.8)	1(1.2)	11(13.6)	1(1.2)
7	58	10(17.2)	1(1.7)	1(1.7)	10(17.2)	14(24.1)	11(19.0)	1(1.7)	10(17.2)	0(0.0)
8	27	1(3.7)	1(3.7)	0(0.0)	6(22.2)	6(22.2)	7(26.0)	2(7.4)	4(14.8)	0(0.0)
9	6	2(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(33.3)	1(16.7)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
合计	255	56(22.0)	4(1.6)	5(2.0)	31(12.1)	58(22.7)	55(21.6)	4(1.6)	41(16.0)	1(0.4)

表 2 年龄与抗栓治疗分析

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别[n(%)]		抗栓治疗情况[n(%)]			
			男	女	抗凝治疗	抗血小板治疗	联合治疗	未抗栓治疗
非高龄组	70	71.03±2.67	24(34.3)	46(65.7)	23(32.9)	33(47.1)	4(5.7)	10(14.3)
高龄组	185	80.70±0.92	59(31.9)	126(68.1)	34(18.4)	115(62.2)	5(2.7)	31(16.7)
P			0.004	0.874	0.013	0.030	0.264	0.061

生物人工心脏瓣膜或二尖瓣修复术的 AF。(2)缺血性脑卒中采用中国急性缺血性脑卒中诊治指南标准^[7];急性起病;局灶性神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;症状和体征持续时间不限或大于 24 h;排除非血管性病因;脑 CT/MRI 排除脑出血。TIA 诊断标准符合 2014 年短暂性脑缺血发作的中国专家共识^[8];血管原因所致突发局灶性神经功能障碍,持续时间小于 24 h;脑、脊髓或视网膜缺血所致的短暂性神经功能障碍,不伴急性梗死。(3)脑卒中评分采用 CHA2SD2-VASc 评分标准、出血评分采用 AF 出血评分系统(HAS-BLED)评分标准^[1]。(4)老年人根据 WHO 的规定,定义为年龄大于或等于 65 岁。(5)AF 患者 INR 控制于 2.0~3.0 为有效的抗凝治疗^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布采用中位数表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用频数(率)表示,采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症患者抗栓治疗分析 纳入 255 例患者中单药抗凝治疗 57 例(22.35%),抗血小板治疗 148 例(58.04%),联合治疗 9 例(3.53%),未抗凝治疗 41 例(16.08%)。抗凝治疗 66 例患者中 65 例使用华法林治疗,1 例患者为利伐沙班抗凝治疗。使用华法林抗凝治疗患者住院期间均监测 INR,INR 平均值为 1.61 ± 0.73 。INR 达标患者共计 10 例,达标率 15.15%。

2.2 老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症患者 CHA2SD2-VASc 评分、HAS-BLED 评分与抗栓方案的选择 老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症住院患者 CHA2SD2-VASc 评分均较高,同时出血风险相应较高。所纳入 255 例患者 HAS-BLED 评分平均值为 (2.48 ± 0.61) 分。CHA2SD2-VASc 评分升高,抗凝治疗有下降趋势(表 1)。CHA2SD2-VASc 为 3 分的 4 例患者出血

评分均为 2 分,未抗凝治疗;CHA2SD2-VASc 为 9 分的 2 例患者出血评分也为 2 分,使用华法林抗凝治疗,抗凝治疗用药欠规范。

2.3 年龄对抗凝治疗的影响 据患者年龄分为高龄组(≥ 75 岁)及非高龄组(65~75 岁),评估其抗凝治疗情况(表 2)。高龄组抗凝治疗明显低于非高龄组,抗血小板治疗高龄组高于非高龄组。

2.4 抗栓治疗后的脑卒中、出血事件随访 此次研究以再次因血栓栓塞并发症或出血事件住院为终点,随访 1 年时间,结果见表 3。11 例患者因再次发生血栓栓塞并发症入院。6 例患者出现出血事件,2 例患者为脑出血,均服用氯吡格雷抗栓治疗;其余 4 例患者均为胃肠道出血。抗血小板治疗患者再次发生卒中事件比例为 5.73%,抗凝治疗组为 1.53%。抗血小板治疗组出血事件为 2.61%,抗凝治疗组为 1.53%。

表 3 抗栓治疗后的终点事件随访[n(%)]

终点事件	抗血小板	华法林	新型口服抗凝药	未抗栓治疗
血栓栓塞并发症	9(81.8)	1(9.1)	0(0.0)	1(9.1)
出血事件	4(66.6)	1(16.7)	0(0.0)	1(16.7)

3 讨论

AF 作为脑卒中的独立危险因素,现目前主要治疗包括:(1)纠正诱因与病因;(2)室率控制及恢复窦性心律;(3)预防血栓栓塞并发症。我国作为 AF 发生大国,现有超过 800 万的 AF 患者^[10];但在 RF-CY 关于全球 46 个国家的大型 AF 抗凝治疗调查表明,我国仅 11.2% 的 AF 患者使用口服抗凝药物治疗^[11]。在最新的 GLORIATM-AF 研究中显示欧洲华法林使用率 63.9%,抗血小板治疗 27.1%,而我国患者华法林使用率仅 20.3%,53.7% 的患者接受抗血小板治疗。在本研究中,老年 NVAF 合并血栓栓塞并发症患者虽然抗凝指征强,但抗凝治疗率并不高,总抗凝治疗为 25.88%,较相关大型研究调查无明显提高。在关于使用维生素 K 拮抗剂与阿司匹林抗栓治疗

的研究中,阿司匹林单独抗血小板治疗并不能起到卒中预防作用^[12]。阿司匹林合并氯吡格雷抗血小板治疗作用并不优于华法林^[13]。华法林可降低患者卒中风险,且出血风险较抗血小板组无明显提升。但本研究大部分老年 NVAf 合并血栓栓塞并发症患者仍以抗血小板治疗为主。

研究表明,有效的抗凝治疗可以显著减少血栓栓塞并发症的发生^[11];对于既往已发生血栓栓塞并发症的患者,抗凝治疗更加重要。老年 NVAf 患者的抗凝治疗有研究表明,在密切监测下,使用华法林抗凝治疗的高龄患者出血风险较低,高龄不应成为抗凝治疗的障碍^[14]。但本研究中随着年龄增加,抗凝治疗有下降趋势。对于出血评分不高的患者,部分高龄患者仍有使用抗凝治疗,而部分非高龄患者未抗凝治疗,抗凝治疗用药欠规范。现阶段老年 NVAf 合并血栓栓塞并发症患者的抗凝治疗缺乏较多的临床证据与相关指南推荐,医师处方抗凝药物主要依靠临床经验用药,因担心相关出血风险增加,故用药方案差异大,用药规范性差。AF 抗凝治疗药物的选择需根据患者合并基础疾病、患者意愿等多方面综合考虑。对于依从性较好患者,可使用华法林抗凝治疗,但其需长期监测凝血功能。新型口服抗凝药具有更优疗效、更低的出血风险,且不用长期监测凝血功能,在 AF 抗凝治疗中的主导地位逐渐凸显^[15-18]。但本研究表明,目前本院 AF 患者使用新型口服抗凝药仅 1 例,抗凝治疗比例不高,但使用新型口服抗凝药物患者既没有发生卒中事件,也没有出血严重出血风险,故新型口服抗凝药物值得进一步推广。

本研究不足之处在于仅为单个医院统计数据,且缺乏长期跟踪随访治疗,对老年非瓣膜性 AF 合并血栓栓塞并发症患者抗凝治疗后的脑卒中、出血事件发生及 INR 的监测等缺乏更准确评估。但仍可以看出在 1 年终点事件的随访中,血栓栓塞并发症多发生于仅使用单药甚至双联的抗血小板治疗中,故抗凝治疗在 AF 患者中是不可取代的。并且对于使用华法林抗凝治疗患者中,在有效的 INR 监测下,出血风险较抗血小板治疗并不增加,新型口服抗凝药则是更加安全有效。

老年 NVAf 合并血栓栓塞并发症患者作为 AF 患者中的特殊群体,目前抗凝治疗率并不高,有效的抗凝治疗更少。其抗凝治疗需要临床医师在抗凝指征与出血风险中有更全面的评估,才能达到最好的治疗效果与最小的出血事件发生率。同时新型口服抗凝药的推广与使用可能为 AF 患者的抗凝治疗带来新的发展。

参考文献

- [1] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21): 1-76.
- [2] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 491-494.
- [3] Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study[J]. Am Heart J, 1996, 131(4): 790-795.
- [4] 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[J]. JAMA, 2001, 285(18): 2370-2375.
- [5] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the

management of atrial fibrillation the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Europace, 2010, 12(10): 1360-1420.

- [6] Mark J, Albers, John W, et al. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation [EB/OL]. www.thelancet.com/neurology, 2012-12.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南标准 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014 年)[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 94(27): 2092-2096.
- [9] Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, et al. Ischaemic stroke and bleeding rates in "real-world" atrial fibrillation patients[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(1): 34-44.
- [10] 国家卫生和计划生育委员会脑卒中医疗质量控制中心, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会. 缺血性卒中/短暂性脑缺血发作患者合并心房颤动的筛查及抗栓治疗中国专家共识[J]. 药学与临床研究, 2014, 53(6): 1-2.
- [11] Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15 400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry[J]. Circulation, 2014, 129(15): 1568-1576.
- [12] Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a real world nationwide cohort study[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(4): 739-749.
- [13] ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 360(20): 2066-2078.
- [14] Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study[J]. Neurology, 2014, 82(12): 1020-1026.
- [15] 李庆勇, 牛锁成, 何贵生, 等. 阿哌沙班治疗非瓣膜性房颤有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(4): 437-439.
- [16] Lip GY. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? [J]. J R Coll Physicians Edinb, 2012, 42 Suppl 18: S35-44.
- [17] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial [J]. N Engl J Med, 2010, 363(19): 1875-1876.
- [18] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891.