

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.010

高龄冠心病合并房颤患者不同抗栓治疗方案的疗效及安全性研究*

罗羽慧, 崔坤, 梅霞[△]
(重庆市人民医院心内科 400013)

[摘要] **目的** 比较高龄冠心病合并房颤患者不同抗栓方案的疗效及安全性。**方法** 选择该院完成 2 年随访的住院和门诊房颤合并冠心病患者共 224 例,根据服用抗栓药物将患者分为 4 组,即华法林组、华法林+单联组、单联组及对照组,观察 4 组患者心血管血栓事件及出血事件。**结果** 对照组总血栓事件特别是新发脑梗死风险(12.50%)明显高于其他各组,差异有统计学意义($P<0.05$)。华法林+单联组患者的血栓事件发生率(2.78%)低于华法林组(4.29%)和单联组(5.81%),但差异无统计学意义。对照组患者的总体出血风险(3.13%)明显低于其他抗栓组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。单联组患者皮肤瘀斑的发生率低于其他抗栓组,而华法林+单联组患者总体出血风险特别是消化道出血的发生率明显高于其他各组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 冠心病合并房颤的高龄患者需要进行抗栓治疗以预防血栓事件的发生,使用华法林特别是华法林联合抗血小板药物抗栓治疗并未引发严重出血事件发生。

[关键词] 老年人;心房颤动;冠心病;抗栓;疗效;安全性**[中图分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)05-0607-02

A study of the efficacy and safety of antithrombotic therapy in aging patients with atrial fibrillation and coronary disease*

Luo Yuhui, Cui Kun, Mei Xia[△]

(Department of Cardiology, Chongqing General Hospital, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of different strategy of antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation (AF) and coronary disease. **Methods** 224 inpatients and outpatients with AF and coronary disease whose mean follow-up time was 2 years, were divided into warfarin group, warfarin combined with antiplatelet drug (aspirin or clopidogrel) group, antiplatelet drug (aspirin or clopidogrel) group and control group. The thromboembolic event rate and adverse events incidence were observed in different groups. **Results** The risk of thromboembolic events, particular emerging risk of cerebral infarction in the control group(12.50%) was significantly higher than other groups($P<0.05$). Thrombotic event rates in warfarin+single joint group(2.78%) was lower than other groups(warfarin group 4.29%, single joint group 5.81%), but there was no significant statistical difference. The overall risk of bleeding in the control group(3.13%) was significantly lower than other antithrombotic group ($P<0.05$). The incidence of skin bruising in single joint group was lower than other antithrombotic groups, the overall bleeding risk, especially gastrointestinal bleeding in warfarin+single joint group was significantly higher than other groups($P<0.05$). **Conclusion** Elderly patients with coronary heart disease and atrial fibrillation need antithrombotic therapy to prevent thrombotic events. Using warfarin alone or warfarin combined antiplatelet drug does not lead to serious bleeding events, but generally bleeding risk should be attracted more attention.

[Key words] aged; atrial fibrillation; coronary disease; antithrombotic; efficacy; safety

心房颤动是目前临床上最常见的一类与年龄密切相关的心律失常,特别是年龄大于 75 岁的高龄患者,其发病率高达 10%^[1]。而老年冠心病合并房颤患者的发病率也在逐年增加,给抗栓方案的选择带来了新的挑战。中国冠心病二级预防对冠心病合并房颤的治疗给予了明确的指导,建议冠心病合并房颤患者根据病情的程度选用华法林、阿司匹林、氯吡格雷加强抗栓^[2]。但考虑到抗栓效果,高龄患者出血风险增加故部分患者未行抗栓治疗,以及中国患者就诊现状(大多数高龄患者家庭经济条件并不宽裕,新型口服抗凝剂在当前阶段并不能迅速推广),指南推荐的治疗方案并未在所有房颤合并冠心病患者中得到广泛应用。本课题组曾专门对高龄房颤患者的抗栓治疗进行过临床研究^[3],但针对高龄冠心病合并房颤患者并未进行回顾及随访。因此本研究旨在研究高龄冠心病合并房颤患者不同抗栓药物的有效性及安全性,为高龄房颤合并冠心病患者抗栓策略的选择提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 12 月至 2014 年 12 月完成

随访的住院和门诊房颤患者共 224 例,其中男 122 例,女 102 例。所有患者均符合以下条件:(1)年龄大于或等于 75 岁;(2)持续性房颤超过 1 年;(3)冠心病患者为稳定型心绞痛(包含冠状动脉支架术后 1 年)的患者;(4)非人工心脏瓣膜;(5)高血压患者治疗后血压小于 160/100 mm Hg;(6)无明显肝、肾功能异常;(7)如有脑卒中(包含腔隙性脑梗死患者),需大于 3 个月以上;(8)无重要脏器出血及凝血机制异常;(9)无活动性消化性溃疡病史。

1.2 研究方法 所有患者均按照指南给予抗栓药物以外的标准化治疗,服用抗栓药物之前,检查国际标准化比值(INR)、凝血酶时间及活化部分凝血酶时间。所有患者根据服用抗栓药物分为 4 组,即华法林组 70 例、华法林+单联组(单联为阿司匹林或氯吡格雷)36 例、单联组(阿司匹林或氯吡格雷)86 例及对照组(无抗栓药物患者)32 例。华法林组根据 INR 调整剂量,INR 目标值为 2.0~3.0,阿司匹林每天口服 100 mg,氯吡格雷每天口服 75 mg。每组治疗方案稳定后每 3 个月随访 1 次,共 2 年。

* 基金项目:重庆市卫计委科研项目(2009-2-114)。 作者简介:罗羽慧(1977-),副主任医师,硕士,主要从事高血压、冠心病、心肌病、房颤、心力衰竭研究。 [△] 通信作者, E-mail:meixia129@sina.com。

表 1 4 组患者基线资料比较

组别	n	年龄(岁)	女性	吸烟史	卒中史	高血压病	糖尿病
华法林组	70	77.0±3.7	36(51.43)	20(28.57)	4(5.71)	52(74.29)	26(37.14)
华法林+单联组	36	75.0±5.7	16(44.44)	12(33.33)	2(5.56)	27(75.00)	12(33.33)
单联组	86	78.0±3.9	37(43.02)	30(34.88)	4(4.65)	54(62.79)	25(29.07)
对照组	32	86.0±5.8	22(68.75)	10(31.25)	7(21.88)	23(71.88)	9(28.13)

1.3 随访内容 定期随访内容包括血常规、肝功能、粪便隐血、凝血机制、血管彩超,此外还需随访有无新发脑梗死(包含腔隙性脑梗死),其他部位动脉栓塞(主要包括下肢动脉栓塞、眼底动脉栓塞),皮肤黏膜瘀斑瘀点,皮下血肿,上消化道出血及颅内出血。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件对 4 组数据进行分析,所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验或 Pearson 卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者基线数据比较 通过对患者基线数据进行比较,发现组间基线数据差异无统计学意义($P > 0.05$)。但对对照组患者的平均年龄高于另外 3 组,见表 1。

2.2 4 组患者动脉血栓栓塞事件发生率的比较 通过对 4 组患者血栓栓塞事件的研究发现,对照组总体血栓事件发生率明显高于其他 3 组,其中新发脑梗死的发生率增加尤为显著,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。华法林+单联组患者的血

栓事件发生率低于其他各组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 4 组患者血栓栓塞事件比较[n(%)]

组别	n	新发脑梗死	急性心肌梗死	其他部位动脉栓塞	总血栓事件
华法林组	70	1(2.86)	1(1.43)	1(1.43)	3(4.29)
华法林+单联组	36	0	0	1(2.78)	2(2.78)
单联组	86	2(2.33)	1(1.13)	2(2.33)	5(5.81)
对照组	32	4(12.50) ^a	1(3.12)	1(3.12)	6(18.75) ^a

^a: $P < 0.05$,与其他各组比较。

2.3 4 组患者出血事件发生率的比较 本研究结果发现,对照组患者的总体出血风险明显低于其他抗栓组,差异具有统计学意义($P < 0.005$)。单联组患者皮肤瘀斑的发生率低于其他抗栓组,而华法林+单联组患者总体出血风险特别是消化道出血的发生率明显高于其他各组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 4 组患者出血事件比较[n(%)]

组别	n	皮肤瘀斑	牙龈/鼻出血	皮下血肿	上消化道出血	颅内出血	总出血事件
华法林组	70	5(7.14)	3(4.29)	2(2.86)	2(2.86)	0	12(17.14)
华法林+单联组	36	6(16.64)	1(2.78)	2(5.56)	6(16.64) ^a	0	15(41.67) ^a
单联组	86	1(1.16) ^a	2(2.33)	0	4(4.65)	0	7(8.14)
对照组	32	0	0	0	1(3.13)	0	1(3.13) ^b

^b: $P < 0.01$,^a: $P < 0.05$,与其他各组比较。

3 讨论

2012 年欧洲心脏病学会(ESC)及 2014 年美国心脏病学会/美国心脏学会关于冠心病二级预防治疗均有明确的指导^[4-5],建议房颤合并冠心病患者支架术后 1 年内使用华法林联合单抗及华法林联合双抗治疗方案,从而达到有效预防重要脏器动脉栓塞风险可能。而有研究发现,安置支架患者在支架术 1 年后仍坚持服用双抗可以减少冠状动脉事件发生率,但一定程度上增加了出血事件的发生^[5]。国家房颤栓塞预防研究(NASPEAF)发现超过 75 岁的高龄患者有着更高的房颤发生率,而给予联合抗血小板或使用口服抗凝药治疗可以明显减少心血管事件的发生^[6]。但迄今国内外尚无高龄患者抗栓治疗的相关指南。因此针对老年房颤合并冠心病患者,如果在给予有效抗栓方案的同时可以减少并发症的发生,这将为目前老年患者抗栓方案提供新的策略选择。

本研究使用单联抗血小板治疗方案在预防血栓事件上劣于华法林及华法林+单联组,表现出了更高的动脉血栓事件的发生,但差异无统计学意义,结果可能与本课题入组人数少及随访时间短有一定关系。但对对照组患者的血栓发生率明显高于抗栓组,且差异具有统计学意义,提示房颤伴冠心病高龄患者仍需进行抗栓治疗以降低血栓事件发生率。在不良事件方面,华法林+单联组的出血事件明显高于其他组,特别是消化道出血的发生率尤为显著,差异具有统计学意义。和服用抗血小板药物相比,使用华法林更容易引发皮肤瘀斑。在整个随访过程中,各组未出现严重出血事件,也提示加强房颤患者定期随访可一定程度上减少严重出血事件(如颅内出血)

的发生。

综上所述,对于老年高龄冠心病合并房颤患者需要使用抗栓药物进行预防血栓事件的发生,华法林具有良好的预防血栓风险的作用,而华法林+单联抗血小板的预防血栓作用同样在本研究中得到肯定。中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016 年)对房颤伴冠状动脉支架术后患者的抗栓方案进行了规范化指导,针对抗凝药物发生出血的风险评分(HAS-BLED)评分大于或等于 3 分患者,术后 1 个月华法林+单联抗血小板的治疗方案得到了推荐。虽然华法林+单联抗血小板治疗总出血事件增多,但并未在研究中发现严重出血事件。因此,针对老年房颤合并冠心病患者(稳定性心绞痛或安置支架术后 1 年的患者),充分考虑抗栓效果及可能的出血风险,本研究结果提示使用华法林的综合获益优于未使用华法林组。新近研究发现,新型口服抗凝药(达比加群、利伐沙班、阿哌沙班)为非瓣膜性房颤患者带来了希望,也许这些新型口服抗凝药可以在保证抗栓效果的同时,最大限度地减少相关并发症的发生^[7-10]。但由于受现阶段我国高龄患者的家庭经济因素、新型抗凝药价格昂贵及医保报销等因素的制约,华法林作为经济实用的经典抗栓药的地位仍不可忽视。

参考文献

- [1] Crandall MA, Bradley DJ, Packer DL, et al. Contemporary management of atrial fibrillation: update on anticoagulation and invasive management strategies [J]. Mayo Clin Proc, 2009, 84(7): 643-662. (下转第 611 页)

有所下降,敏感率为 78.69%,而耐药率高达 17.60%,说明 CLA 正在向耐药的趋势发展。本研究检测结果中,支原体耐药率最低的 3 种抗菌药物 DOX、JOS、GAT 耐药率(表 2)小于 5%,与已有报道基本相符^[15],说明这几种药还未发生耐药率升高的趋势。耐药率较高的药物为 RXT、THI、CLI 和 CLA,且从表 3 中可以看出 RXT 和 THI 2016 年的耐药率明显高于 2013 年,有逐年升高的趋势。其余几种抗菌药物 3 年间耐药率呈现一个上下波动的平稳状态,未出现连续 3 年某种抗菌药物的耐药率逐年大幅上升的情况。因此临床上宜采用 JOS、DOX、GAT 和 ERY 为一类药物,对于耐药率较高的 RXT、THI、CLI、LVX 和 CLA 则不宜采用。

由于支原体的感染存在着季节性、地域性的差异,而且支原体的感染种类也会影响药敏结果,因此疑似 NGU 患者有必要进行相关检测,用药应在个体化药敏的基础上进行,尽量避免经验用药。体外药敏试验同体内实际效果仍存在一定差异,不同的抗菌药给药途径及药物半衰期、代谢特点不同等都会影响其疗效,因此临床上应综合考虑支原体感染类型、药敏试验结果及药物的体内代谢等多个方面来合理选择用药,并长期监测以保证预期疗效和防止耐药菌株的产生。

参考文献

[1] Lu C, Ye Tl, Zhu Gx, et al. Phenotypic and genetic characteristics of macrolide and lincosamide resistant *Ureaplasma urealyticum* isolated in Guangzhou, China [J]. *Curr Microbiol*, 2010, 61(1): 44-49.

[2] McCormack WM. Susceptibility of mycoplasmas to antibiotic agents clinical implications [J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(Suppl 1): 200.

[3] 李伟. 不育患者 AsAb 检测的临床应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2000, 8(2): 113.

[4] 丁显平, 唐乃秋, 岳秀兰, 等. 沙眼衣原体和解脲支原体感染与不育不孕症的相关性研究[J]. *中国优生与遗传杂*

志, 2001, 9(5): 28.

[5] 万德胜. 不孕妇女支原体感染现状及药敏分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(2): 84-85.

[6] 王占宇. 2010—2012 年青岛大学医学院附属医院泌尿生殖道支原体感染及耐药性分析[J]. *青岛大学医学院学报*, 2014, 50(3): 239-244.

[7] 包骏雷. 452 例疑似非淋菌性尿道(宫颈)炎患者泌尿生殖道支原体检测及药敏分析[J]. *海峡药学*, 2013, 25(3): 198-200.

[8] 修冬莹, 吴翠翠. 支原体检测及药敏分析在临床中的应用价值[J]. *北华大学学报*, 2014, 15(6): 772-774.

[9] 杨逸. 女性不孕症患者生殖道支原体、衣原体感染状况及药敏分析[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(32): 5280-5283.

[10] 黄海燕. 591 例泌尿生殖道支原体感染情况及药敏分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(18): 2540-2541.

[11] 林建敏, 黄革玲, 林健, 等. 闽南地区 3249 例宫颈拭子解脲支原体检测及耐药分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(22): 3078-3079.

[12] 杨泽. 677 例泌尿生殖道支原体感染情况及药物敏感性[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(18): 2481-2485.

[13] 王鹏, 秦淑红, 徐豪, 等. 10734 例女性泌尿生殖道支原体感染及耐药性分析[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(22): 4073-4076.

[14] 冯国芳, 卓广超, 周红, 等. 女性泌尿生殖道支原体属感染及药敏分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(23): 5791-5793.

[15] 邱秀梅, 叶瑞兴, 张万鹏, 等. 支原体的检测及药敏结果分析[J]. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2002, 23(4): 247.

(收稿日期: 2016-07-22 修回日期: 2016-09-20)

(上接第 608 页)

[2] 韩雅玲. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本) [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4): 18-26.

[3] 罗羽慧, 崔坤, 尹纯, 等. 高龄老年房颤患者抗栓治疗的疗效及安全性研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(22): 3107-3109.

[4] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385-1413.

[5] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-76.

[6] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30

months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2155-2166.

[7] EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1287-1297.

[8] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 806-817.

[9] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.

[10] Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2): 253-259.

(收稿日期: 2016-06-22 修回日期: 2016-08-20)