

心房颤动抗凝状况令人担忧

葛利军

宁夏回族自治区人民医院 心血管内科

一、心房颤动的现状

心房颤动（简称房颤）是临床最常见的心律失常之一。2010年ESC房颤指南^[1]指出房颤患者大约占因心律失常住院患者的1/3，我国首次房颤大规模流行病学研究表明，中国房颤患病率为0.77%，80岁以上人群达7.5%。脑栓塞（缺血性脑卒中）是房颤引起的主要栓塞性事件，同时也是房颤患者致残率最高的并发症。根据Framingham研究资料^[2]，非瓣膜病房颤（NVAF）发生栓塞事件的危险为每年5%左右，是非房颤患者发生率的2倍，占有脑栓塞事件的15%~20%。80~89岁患者因房颤所致的脑卒中每年发生率为23.5%。中华医学会组织国内40家医院房颤回顾性研究表明^[3]，NVAF脑卒中的平均患病率为24.15%，80岁以上高达32.86%。房颤治疗的总策略，包括复律并维持窦性心律、控制心室率以及抗凝治疗3个方面，其中抗凝治疗是房颤药物治疗的基石。已有大规模临床试验有力地证实了华法林抗凝治疗的有效性和安全性。国际上公认的5个房颤抗凝临床一级预防试验^[4]，包括哥本哈根房颤阿司匹林和抗凝试验（AFASAK）、房颤患者脑卒中预防试验（SPAF）、波士顿地区房颤抗凝试验（BAAT-AF）、NVAF患者脑卒中预防试验（SPINAF）、加拿大房颤抗凝试验（CAFA），均显示华法林能显著降低房颤患者缺血性脑卒中的发生率。对上述5个临床试验的Meta分析结果表明：华法林抗凝治疗使脑卒中的发生率下降68%，使病死率下降33%。阿司匹林能使房颤患者缺血性脑卒中的发生率降低36%。另有荟萃分析显示，华法林组年中风率仅有1.66%，年出血率为1.40%~3.40%。ACC/AHA/ESC和ACCP^[5]据此制定了相应的抗凝治疗指南，强调了对房颤发生栓塞的危险因素进行分层，NVAF可使用CHADS₂评分系统（心力衰竭、高血压、年龄>75岁、糖尿病各1分、脑卒中/TIA病史2分）对危险因素进行量化，并根据评

分结果选择抗栓药物，其中 CHADS₂≥2 分患者应该使用调整剂量的华法林 (INR 2.0~3.0)，1 分患者使用华法林或者阿司匹林 (81~325 mg/d)，0 分者使用阿司匹林 (81~325 mg/d)，这方便了临床医生掌握抗凝药物的使用。NVAf 的规范化抗栓治疗能使脑卒中的发生率明显降低，而不明显增加严重出血并发症，改善患者的生活质量，降低病死率。但临床实践中华法林的应用并不乐观，许多有抗凝适应证的患者没有使用抗凝剂，即使对于具有抗凝适应证并愿意用抗凝剂的患者，也常难以实现足量的抗凝治疗。2004 年对 14 省共 29079 人进行流行病学调查，97% 的房颤患者未抗凝治疗。胡大一等^[6]进行的房颤流行病学资料示：自然人群中，97% 以上的房颤患者从不用华法林抗凝治疗，住院患者中仅 0.6%~0.9% 服用华法林，应用华法林抗凝者近 1/4 未系统监测 INR，或 INR 保持在无效的低水平 (1.3~1.5)，60% 的房颤患者未接受任何抗栓治疗。2010 年阜外心血管病医院牵头的房颤注册资料显示：22% 的 NVAf 患者未接受任何抗栓治疗，在 CHADS₂ 评分大于 3 分的高危患者中 24.8% 的患者未进行任何抗栓治疗。我国对平均年龄 70 岁的房颤患者调查结果显示^[7]，缺血性脑卒中患病率为 5.3%，住院房颤患者中缺血性脑卒中的患病率为 24.8%，80 岁及以上达 32.9%。Framingham 研究显示^[8]，房颤年卒中率平均 5%，50~69 岁为 1.5%，80~89 岁为 23.5%。

二、房颤的抗凝治疗

预防房颤缺血性卒中的新发与复发应成为综合管理房颤患者治疗策略中的主要内容。华法林是目前指南推荐的预防房颤缺血性卒中的标准抗凝药物，国际上多项关于房颤抗栓的大规模随机临床试验显示华法林抗栓治疗效果明显优于阿司匹林，证实华法林组比安慰剂组的栓塞率下降了 68%^[9]。有资料显示与阿司匹林相比，华法林可明显降低国人 NVAf 患者脑卒中的发生率，华法林组出血的发生率高于阿司匹林组，但多数出血并发症发生在 INR>3.0，严密监测 INR (2.0~3.0) 下调整剂量华法林安全有效^[10]。2006 年 ACC/AHA/ESC 制定了相应的抗凝治疗指南^[5]，其中强调了对 AF 发生栓塞的危险因素进行分层，NVAf 可使用 CHADS₂ 评分

系统对危险因素进行量化，并根据评分结果选择抗栓药物。2010年ESC房颤指南增加了血管疾病、年龄65~74岁和女性患者3个危险因素，并将年龄大于75岁的评分由1分增加为2分，形成了新的CHA₂DS₂-VASc评分系统^[1]。但CHA₂DS₂-VASc评分使得符合抗凝条件的人群增多，但老年人出血风险高，入选抗凝治疗的患者应严格。我国老年人房颤诊治中国专家建议^[11]，仍推荐在老年房颤患者中应用CHADS₂评分方法进行评估。

1. 老年房颤患者抗凝治疗的必要性 随着年龄的增长房颤发病率逐渐增高，由房颤所致的卒中发病率也呈增高趋势。Aronow等^[12]对201例老年AF患者进行为期31个月的前瞻性研究中发现有43%的患者发生栓塞性卒中，较同年龄组窦性心律或阵发性室上性心动过速的卒中发生率明显增高，并得出AF是老年人卒中的独立的危险性因素。Framingham流行病学研究发现65岁人群房颤的发生率为4%左右，到75岁时房颤发生率高达15%^[13]。有研究指出，50岁以后每增加10年，人群中AF发病率和患病率增加1倍，80岁发病率可达10%，患病率从0.1%上升到7.3%~13.7%^[14]。更重要的是，高龄意味着暴露在其他AF危险因素的概率增大。不管是否合并存在其他危险因素，年龄都是AF更有力的预测指标^[15]。我国研究表明30~39岁房颤患病率为0%，而80~89岁为7.5%^[16]。

2. 房颤抗凝治疗现状 北京某三甲医院研究报道，在428例NVAf患者中，抗凝治疗率为26.17%(112/428)，CHADS₂评分≥2分的房颤高危患者中抗凝治疗率为25.43%(89/350)，华法林应用率低，大多数需要抗凝的NVAf患者未选择华法林治疗。尽管临床试验及实际工作中已证实华法林能有效地降低血栓栓塞事件的发生，但是由于华法林受基因、疾病合并用药、年龄、性别等个体因素的影响，其有效治疗范围较窄且不同个体之间维持剂量存在较大差异。在使用华法林治疗初期，由于无法掌握到准确剂量，剂量不足易导致血栓发生，剂量过高极易导致严重的出血并发症，这使许多医务工作者，特别是基层医生对华法林的使用产生顾虑和畏难情绪。服用华法林时频繁抽血检测INR值，造成患者抵触情绪，依从性不高。

老年房颤患者多数被给予阿司匹林等抗血小板治疗药替代华法林抗凝治疗。对于仅仅利用抗血小板替代调整剂量华法林治疗，国际上已有大量的研究认为阿司匹林效果不如调整剂量华法林。一项荟萃分析^[17]比较了抗血小板和调整剂量华法林疗效，他们总共纳入了 24 个试验，包括 28044 名参与者（平均年龄 71 岁，平均随访 1.5 年），认为调整剂量华法林是大大超过抗血小板治疗的（相对风险降低 39%），额外出血的小幅增加不能抵消中风减少的好处。2011 年 8 月欧洲心脏病学大会上公布的一项国际多中心房颤调查，结果显示中国的房颤高危栓塞患者（CHADS₂≥2）口服抗凝药物的使用率仅有 10%，远远低于其他国家，同时，中国人群使用华法林将 INR 控制在 2.0~3.0 的比例仅为 36%，这意味大多数患者没有合理使用华法林抗凝，故将很难起到良好的卒中预防效果。该项调查结果还显示，我国不同卒中风险的急诊房颤患者抗凝药物的使用率都很低。令人更加担忧的是，高危卒中风险的患者华法林使用率（11.7%）低于中危（13.7%）和低危（13.7%）卒中风险的患者。在一项 104 例房颤患者的研究中，应用华法林抗凝者中平均 INR 值为 1.79±0.61，INR 在 2.0~3.0 的有 28 例（26.92%）。近期发表的临床对照试验中，仅 60%~65%的时间内 INR 控制在 2.0~3.0，而在临床中，这一数字可能低于 50%，在我国则更低，若 INR 达到治疗范围的时间低于 60%，有可能完全抵消服用抗凝药物的获益。需要指出的是，由于种族差异，INR 值在 2.0~3.0 这一标准并不一定适合中国患者，对于年龄≥75 岁的出血并发症危险增加的患者进行华法林抗凝治疗，可选用 INR 较低者（1.6~2.5）。

3. 不接受华法林抗凝的原因 有研究表明 81.78%的患者属于卒中高危人群，接受抗凝治疗的只有 25.43%，调查主要原因为患者不能按要求监测 INR 以及医生和患者对出血风险的过度担忧。进行多因素分析，提示年龄、高血压、心力衰竭、既往出血史是抗栓治疗决策的影响因素。华法林治疗的不良反应是出血，尤其是年龄≥80 岁的高龄患者，以往对于华法林等抗凝药物的治疗，因担心其出血等不良反应，临床上，多数患者未接受规范化抗凝治

疗或抗凝治疗的达标率很低，最终不能很好预防脑卒中事件的发生^[18]。Choudhry 等^[19]分析了华法林不良反应事件对医师为 AF 患者开处方华法林的影响，结果表明对曾经发生过出血的患者，医师处方为其开华法林的概率减少 21%，提示曾经发生出血可能会影响医生的抗凝决策，使得华法林治疗率减少。澳大利亚医师进行调查发现，一般医师应用抗凝治疗时总是顾虑很多，低估华法林预防卒中的益处，而高估华法林诱发大出血危险的趋势，从而限制了华法林的处方量^[20]。

三、老年房颤患者抗凝治疗的出血事件

出血是抗凝治疗的主要并发症。大多数研究显示年龄是华法林治疗出血的重要影响因素，甚至是颅内出血独立的危险因素^[21]。有分析显示老年 AF 患者华法林治疗颅内出血的年发生率为 0.1%~0.6%^[22]。2007 年 Hylek 等^[23]报道一组平均年龄 77 岁的 AF 患者应用华法林后第一年严重出血的发生率高达 7.2%。2009 年 Poli 等^[21]的汇总分析显示 ≥80 岁房颤患者华法林治疗严重出血的年发生率为 2.5%。因此对老年患者应全面评估出血风险及抗凝获益比。INR 是老年 AF 患者严重出血并发症的重要相关因素。Hylek 等^[23]研究中，平均 77 岁患者严重缺血或出血的年发生率在 INR < 2.0 组为 4.11%，2.0~3.0 组为 3.78%，3.1~3.9 组为 15.78%，≥4.0 组为 99.26%，几乎达 100%。颅内出血的发生率随 INR 增高而增高，当 INR 为 2.0~2.5 时，颅内出血发生率比 < 2.0 者增加 1 倍^[23]。老年房颤的患者预防血栓栓塞使用华法林，导致出血的风险大，但往往也是获益大的人群，预防大出血的发生应注意以下问题：①用药前做出血风险评估，2010 年欧洲心脏协会的房颤治疗指南提供了 HAS-BLED 出血风险评估方法，总计 9 分，≥3 分为出血高危。②选择适宜的抗凝强度，AHA/ACC、ESC、ACCP 及中国专家共识均将 INR 定为 2.0~3.0，靶目标 2.5，建议对于 75 岁以上 INR 为 1.5~2.5，80 岁以上老年人 INR 最好不超过 1.8。③华法林用药早期的监测及剂量调整，老年患者在使用华法林治疗的第一年出血发生率较高^[24]，特别是前 3 个月，应选择合适的起始剂量。④注

意影响华法林反应的非药物因素,如注意有无肝脏疾病、急性疾病状态、维生素 K 摄入减少、高代谢状态等。⑤注意与华法林有明显相互作用的药物,如阿司匹林、非甾类消炎药、抗生素、胺碘酮、甲状腺素、口服降糖药、苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠,维生素 K 及富含维生素 K 的食物、螺内酯等。

四、新型口服抗凝药

华法林疗效肯定,但由于受食物及药物影响较大,半衰期长,治疗窗较窄且个体差异较大,需要患者频繁监测 INR 等缺点,造成临床应用受限。近年来研发的口服直接凝血酶抑制剂,如达比加群酯(Dabigatran)、利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(Apixaban)等,口服抗凝药治疗给我们提供了更多的选择^[25]。与传统抗凝药相比,上述新型抗凝药物具有特异性高、药代动力学可预测、固定剂量每日服药 1~2 次、无需监测凝血指标或调整剂量、起效快、与药物和食物相互作用小等优点。在 ACCF/AHA/HRS 指南中,新型口服抗凝剂的推荐在非瓣膜病的房颤患者中为 IA 类,与华法林一致。加拿大指南甚至认为新型口服抗凝剂优于华法林。但此类新型抗凝药物仍存在不少局限性,目前尚有许多问题亟待解决,例如,尚无常规监测方法和确定的治疗范围;缺乏拮抗剂和药物所致出血的处理方法;长期服药的安全性未知;尚无新型抗凝药物之间直接比较研究等,这些都是未来新型抗凝药物研究的方向。

综上所述,预防 NVAF 引起的栓塞事件是 NVAF 治疗策略中的重要环节,也是具有前瞻性、随机多中心研究结果比较肯定的治疗策略。老年患者,尤其是高龄房颤患者是脑卒中的高危人群,安全、有效的抗凝治疗,可以显著降低脑卒中的发生率,使患者受益;但由于老年房颤患者并存情况复杂,该人群的抗血栓治疗现状不容乐观。华法林应用率低,医师对老年房颤患者应用华法林出血的顾虑,华法林抗凝治疗中靶值偏低,剂量不足,抗栓治疗的意识及依从性差等是房颤抗凝治疗不足的原因。因此抗栓治疗的教育和管理有待提高。

参考文献

- [1] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, 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). *Eur Heart J*, 2010, 31(19):2369-2429.
- [2] Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22(8):983-988.
- [3] 胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素病例对照研究. *中华内科杂志*, 2003, 42(3):157-161.
- [4] van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patients meta-analysis. *JAMA*, 2002, 288(19):2441-2448.
- [5] Fuster V, Ryden L, Cannom D, et al. ACC/AHA/ESC, 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2006, 114(7):e257-e354.
- [6] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状流行病学的研究. *中华内科杂志*, 2004, 43(7):491-494.
- [7] 胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素病例对照研究. *中华内科杂志*, 2003, 42(3):157-161.
- [8] Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22(8):983-988.
- [9] Albers GW, Dalen JE, Laupacis A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*, 2001, 119:194-206.
- [10] 胡大一, 张鹤萍, 孙艺红, 等. 华法令与阿司匹林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的随机对照研究. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(4):295-298.
- [11] 丁文惠, 马长生, 于普林, 等. 老年人心房颤动诊治中国专家建议(2011). *中华老年医学杂志*, 2011, 30(11):894-908.
- [12] Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, et al. Correlation of paroxysmal supraventricular tachycardia, atrial fibrillation, and sinus rhythm with incidences of new thromboembolic stroke in 1476 old-old patients. *Aging (Milano)*, 1996, 8(1):32-34.
- [13] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1982, 306(17):1018-1022.
- [14] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 1998, 82(8A):2N-9N.
- [15] Writing committee for ACC/AHA/ESC. 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2006, 114(7):e257-e354.
- [16] Zhou ZQ, Hu DY. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China. *Epidemiol*, 2008, 18(5):209-216.
- [17] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12):857-867.
- [18] Baczek VL, Chen WT, Kluger J, et al. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract*, 2012, 13:5.
- [19] Choudhry NK, Soumerai SB, Normand SL, et al. Warfarin prescribing in atrial

fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics. *Am J Med*, 2006, 119(7):607-615.

[20]Gattellari M, Worthington J, Zwar N, et al. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians. *Stroke*, 2008, 39(1):227-230.

[21]Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(11):999-1002.

[22]Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention on patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 2005, 293(6):690-698.

[23]Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice. *JAMA*, 2003, 290(20):2685-2692.

[24]Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2007, 115(21):2689-2696.

[25]Mega JL. A new era anticoagulation in atrial fibrillation. *E Engl J Med*, 2011, 365(11):1052-1054.