

低剂量华法林对心房颤动患者脑卒中和凝血指标的影响

聂亚茹¹, 吴建华¹, 李贝贝¹, 胡亚丽¹, 郭芙蓉¹, 冯玉萍², 高亚敏^{3*}

1. 喀什地区第一人民医院 科研科, 新疆 喀什 844000

2. 喀什地区第一人民医院 冠心病二科, 新疆 喀什 844000

3. 喀什地区第一人民医院 药学部, 新疆 喀什 844000

摘要: 目的 探讨心房颤动患者低剂量长期使用华法林对患者脑卒中和凝血指标的影响。方法 选择2016年1月—2018年12月喀什地区第一人民医院收治的心房颤动患者213例作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为3组,每组各71例。对照组患者使用阿司匹林肠溶片,200 mg/d。华法林高剂量组患者在使用华法林钠片前测定抗凝强度国际化标准比率(INR)作为基础值,初始剂量为2.5 mg/d,每隔3~5 d复查INR,根据INR调整使用剂量,每次增加0.625 mg,直至复查INR达标,达标时INR值为2.1~3.0。华法林低剂量组患者使用华法林初始量为1.25 mg/d,每隔3~5 d复查INR,达标时INR值为1.5~2.0。根据INR调整使用剂量,如果INR<1.5,每次增加0.625 mg,直至复查INR达标;如果INR>2.1,将华法林剂量减少0.625 mg。INR不稳定时,连续达标2次后以该剂量作为维持剂量,每月复查1次,直至INR达标。3组均治疗随访18个月。观察并比较两组患者的脑卒中发生情况、凝血指标、华法林用量、达INR标准时间和不良反应发生情况。**结果** 随访后,华法林高剂量组脑卒中发生率为2.82%,华法林低剂量组为4.23%,均明显低于对照组的14.08%,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,3组活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均明显延长($P<0.05$),华法林高剂量和低剂量APTT、PT显著优于对照组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。华法林低剂量组华法林使用量和INR达标准值时间均明显低于华法林高剂量组($P<0.05$)。治疗期间,华法林高剂量组出血、腹部不适等不良反应发生率为9.86%,华法林低剂量组为5.63%,均明显低于对照组的29.58%($P<0.05$)。**结论** 心房颤动患者长期使用低剂量华法林能够有效的达到预防脑卒中的效果,其疗效与标准抗凝强度相当,且明显优于阿司匹林,具有较高的临床应用价值,可推广使用。

关键词: 低剂量华法林; 阿司匹林; 心房颤动; 脑卒中; 凝血功能

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1844-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.031

Effects of low dose warfarin on stroke and coagulation indexes in patients with atrial fibrillation

NIE Yaru¹, WU Jianhua¹, LI Beibei¹, HU Yali¹, GUO Furong¹, FENG Yuping², GAO Yamin³

1. Department of Scientific Research, the First People's Hospital in Kashgar, Kashgar 844000, China

2. Coronary Heart Disease Division, the First People's Hospital in Kashgar, Kashgar 844000, China

3. Department of Pharmacy, the First People's Hospital in Kashgar, Kashgar 844000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of long-term low-dose warfarin on stroke and coagulation indexes in patients with atrial fibrillation. **Methods** A total of 213 patients with atrial fibrillation admitted to the the First People's Hospital in Kashgar from January 2016 to December 2018 were selected as the research objects, and the patients were divided into 3 groups according to the random number table method, with 71 patients in each group. Patients in the control group were po administered with Aspirin Enteric-coated Tablets at 200 mg/d. In the high-dose warfarin group, INR was measured as the base value before the use of Warfarin Sodium Tablets. The initial dose was 2.5 mg/d, and INR was rechecked every 3 to 5 days. The dosage should be adjusted according to INR and increased by 0.625 mg each time until the INR was rechecked, and the INR value was 2.1 — 3.0. Patients in the low-dose warfarin group, the initial dose of warfarin was 1.25 mg/d, and INR was checked every 3 to 5 days, and the INR value was 1.5

收稿日期: 2019-12-09

第一作者: 聂亚茹(1987—),女,河南周口人,硕士,主管药师,研究方向为神经内科临床药学。E-mail:2350559893@qq.com

*通信作者: 高亚敏(1975—),男,河北定州人,本科,副主任药师,研究方向为临床药学。E-mail:2291968340@qq.com

to 2.0 when the target was reached. Adjust the dosage according to INR. If $INR < 1.5$, increase 0.625 mg each time until INR meets the standard. If $INR > 2.1$, the warfarin dose was reduced by 0.625 mg. When INR is unstable, the dose shall be used as the maintenance dose after reaching the standard for two consecutive times, and the dose shall be reviewed once a month until reaching the standard for INR. All the 3 groups were followed up for 18 months. The incidence of stroke, coagulation indexes, warfarin dosage, time to INR standard, and adverse reactions were observed and compared between two groups. **Results** After follow-up, the incidence of stroke was 2.82% in the high-dose warfarin group and 4.23% in the low-dose warfarin group, both of which were significantly lower than 14.08% in the control group, with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, APTT and PT in three groups were significantly prolonged ($P < 0.05$), and APTT and PT at high and low doses of warfarin were significantly better than those in the control group, with statistically significant differences between groups ($P < 0.05$). The dosage of warfarin and the time for INR to reach the standard value in low-dose warfarin group were significantly lower than those in the high-dose warfarin group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions, such as bleeding and abdominal discomfort, was 9.86% in the high-dose warfarin group, and 5.63% in the low-dose warfarin group, which were significantly lower than 29.58% in the control group ($P < 0.05$). Long-term use of low-dose warfarin in patients with atrial fibrillation can effectively achieve the effect of preventing stroke. Its efficacy is comparable to standard anticoagulant intensity, and significantly superior to aspirin. **Conclusion** It has high clinical application value and can be widely used.

Key words: low dose of warfarin; aspirin; atrial fibrillation; stroke; coagulation function

心房颤动(AF)是临床上最常见的心律失常,常引起脑卒中,是导致患者死亡的重要原因之一,而且病死率会随着患者的年龄逐渐递增^[1]。《心房颤动指南》中将抗凝治疗作为预防心房颤动患者脑卒中的主要手段,其中阿司匹林和华法林为抵抗血小板聚集、预防脑卒中发生的主要药物^[2]。华法林能有效防治血栓缺血性事件的发生,可以使脑卒中的风险显著降低,疗效显著^[3]。阿司匹林是经典的抗血小板药物,临床应用较为方便易行,依从性较高,临床研究表明阿司匹林广泛用于非心源性脑卒中和短暂性脑缺血发作的二级预防^[4]。目前,我国临床上还缺乏大规模的循证医学依据来确定抗凝的最佳标准,为了有效达到抗凝作用,预防脑卒中的发生,同时又能在最大程度上限制出血等不良并发症的发生特展开本研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年12月喀什地区第一人民医院收治的心房颤动患者213例作为研究对象。其中男114例,女99例;年龄45~80岁,平均年龄 (66.11 ± 5.13) 岁。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:患者根据临床症状,心电图、心脏超声检查等确诊为持续性或永久性心房颤动;同时合并有左心房增大、高血压、既往心血管事件、心力衰竭、糖尿病、冠心病或短暂性缺氧缺血发作史中1项危险因素^[5]。

排除标准:将合并有出血性疾病或出血性倾

向、慢性消化道疾病、高血压未经控制,肝、肾功能不全的患者排除。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为3组,每组各71例。A组男38例,女33例;年龄46~79岁,平均年龄 (65.81 ± 5.19) 岁;B组男37例,女34例;年龄47~80岁,平均年龄 (66.23 ± 5.06) 岁;C组男39例,女32例;年龄45~79岁,平均年龄 (66.18 ± 5.12) 岁。3组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者使用阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078,规格100 mg/片,生产批号:1502021、BJ34726、BJ393116)治疗,200 mg/d。

华法林高剂量组患者在使用华法林钠片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31022123,规格:2.5 mg/片,生产批号:1377654、162040、170215)前测定INR作为基础值,初始剂量为2.5 mg/d,每隔3~5 d复查INR,根据INR调整使用剂量,每次增加0.625 mg,直至复查INR达标,达标时INR值为2.1~3.0。

华法林低剂量组患者使用华法林初始量为1.25 mg/d,每隔3~5 d复查INR,达标时INR值为1.5~2.0。根据INR调整使用剂量,如果 $INR < 1.5$,每次增加0.625 mg,直至复查INR达标;如果 $INR > 2.1$,将华法林剂量减少0.625 mg。INR不稳定时,连续达标2次后以该剂量作为维持剂量,每月复查1次,直至INR达标。3组均治疗随访18个月,治疗期间无病例脱落。

1.4 观察指标

1.4.1 脑卒中发生情况 对比观察3组患者脑卒中发生率,诊断主要依据患者临床症状、体征、颅脑CT和MRI检查确诊^[6]。

1.4.2 凝血指标 采集两组的空腹静脉血 1.8 mL,混匀,3 600 r/min 离心 5 min,分离血小板血浆,用 Sysmex CA 1500 全自动凝血分析仪检测3组患者治疗前后活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血小板(PLT)等指标变化情况。试剂为 Sysmex 公司提供的配套试剂,按照说明书严格进行操作。

1.4.3 华法林用量和达 INR 标准时间 对比两组患者的华法林用量和达 INR 标准时间。

1.4.4 不良反应发生情况 在随访期间观察3组患者出血等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件,计数资料用百分比表示,行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。

2 结果

2.1 3组脑卒中发生情况比较

随访后,华法林高剂量组脑卒中发生率为 2.82%,华法林低剂量组为 4.23%,均明显低于对照组的 14.08%,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3组脑卒中发生情况比较

Table 1 Comparison of incidence of stroke among 3 groups

组别	n/例	脑卒中发生率	
		n/例	占比/%
对照	71	10	14.08
华法林高剂量	71	2	2.82*
华法林低剂量	71	3	4.23*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 3组凝血指标比较

治疗后,3组 APTT、PT 均明显延长($P < 0.05$),华法林高剂量和低剂量 APTT、PT 显著优于对照组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者 PLT 水平改变不明显,见表 2。

2.3 两组华法林用量和达 INR 标准时间比较

华法林低剂量组华法林使用量和 INR 达标值时间均明显低于华法林高剂量组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 3组不良反应发生情况比较

治疗期间,华法林高剂量组出血、腹部不适等不良反应发生率为 9.86%,华法林低剂量组为 5.63%,均明显低于对照组的 29.58%($P < 0.05$),见表 4。

表 2 3组凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of coagulation indexes in 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	APTT/s		PT/s		PLT/($10^9 \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	32.94 $\pm$ 7.19	41.66 $\pm$ 10.25*	15.39 $\pm$ 2.20	29.17 $\pm$ 10.28*	131.34 $\pm$ 24.49	133.50 $\pm$ 23.11
华法林高剂量	71	32.86 $\pm$ 7.17	43.58 $\pm$ 9.14**	15.37 $\pm$ 2.21	36.84 $\pm$ 10.14**	131.25 $\pm$ 24.61	133.74 $\pm$ 23.54
华法林低剂量	71	33.04 $\pm$ 7.21	45.76 $\pm$ 9.20**	15.40 $\pm$ 2.19	37.48 $\pm$ 10.21**	131.47 $\pm$ 24.54	133.69 $\pm$ 23.42

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组华法林用量和达 INR 标准时间和比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of warfarin dosage and INR standard time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	华法林用量/mg	INR 标准时间/d
华法林高剂量	71	4.09 $\pm$ 0.91	4.68 $\pm$ 0.72
华法林低剂量	71	3.55 $\pm$ 0.67*	3.59 $\pm$ 0.54*

与华法林高剂量组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs warfarin high dose group

3 讨论

心房颤动患者心房收缩功能丧失,血液容易在心房内形成血栓,随着血液至全身各处,导致脑卒中、动脉栓塞等^[7],而临床上常见的心房颤动患者致

死或致残的主要原因就是并发脑卒中,因此在治疗过程中抗凝和抗血小板聚集是预防患者发生脑卒中的常用手段^[8]。中国医学专家共识推荐使用华法林抗凝治疗房颤患者,对心房颤动患者发生缺血性

表4 3组不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison of adverse reactions in 3 groups

组别	n/例	出血/例	腹部出血/例	胃肠出血/例	异常腹痛/例	血尿/例	发生率/%
对照	71	5	4	3	6	3	29.58
华法林高剂量	71	1	2	1	2	1	9.86*
华法林低剂量	71	1	1	0	1	1	5.63*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

脑卒中的风险进行分层,评分 >2 分的心房颤动患者需要长期口服华法林,非瓣膜性房颤患者评分超过1分的倾向于华法林治疗^[9]。

华法林实质为香豆素类抗凝剂,体内能够抑制维生素K参与的凝血因子II、VII、IX、X的在肝脏的合成,但对血液中已有的无抵抗作用。因此,通常不会作为体外抗凝,体内须有活性的凝血因子消耗,起效后作用和维持时间亦较长,临床上主要用于防治血栓栓塞性疾病^[10]。APTT、PT、PLT是反应机体内凝血途径中凝血因子的活性及水平,PT是由肝脏合成因子I、II、V、VII、X的水平决定,不仅反应凝血因子的活性及水平,同时也能反应肝脏病变严重程度的重要指标,APTT由内源性凝血途径因子XII、XI、IX、VIII水平决定。PLT主要是生成于骨髓的巨核细胞,通过黏附、聚集、诱导释放凝血因子等功能起到重要的止血作用^[11]。INR是评价华法林抗凝强度的指标,其是不同实验室测定PT经过实验室敏感指数校正后计算得到的,因此不同实验室测得的INR具有可比性^[12]。

本次研究结果显示,两组华法林高、低剂量组患者各项指标均明显优于使用阿司匹林治疗的对照组患者;华法林低剂量组患者华法林使用剂量和达到标准的时间均低于华法林高剂量组,说明心房颤动患者使用小剂量华法林治疗后也能达到标准剂量所达到的疗效。同时对患者的不良反应也较轻,造成这种情况的主要原因可能是小剂量的华法林使用后,抑制肝脏环氧化还原酶的产生,维生素K处于失活状态,不能参加机体凝血过程,从而达到抗血栓的目的,机体内的凝血时间延长;和对照组相比,患者的不良反应发生率更低,预防脑卒中的效果更好。

综上所述,心房颤动患者长期使用低剂量华法

林能够有效的达到预防脑卒中的效果,其疗效与标准抗凝强度相当,且明显优于阿司匹林,具有较高的临床应用价值,可推广使用。

参考文献

- [1] 冯慧远, 王晓英. 伴房颤发生脑梗死的危险因素及其预后分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(22): 50-52.
- [2] 唐艳红, 曹 锋. 2006心房颤动指南[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2006, 1(2): 188.
- [3] 李 敏, 付 宁. 口服华法林预防房颤并发脑卒中的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2008, 24(7): 31.
- [4] 孙 毅, 刘喜平. 阿司匹林与氯吡格雷联用与阿司匹林单独应用在房颤性脑卒中后二级预防中的对比研究[J]. 东南国防医药, 2013, 15(6): 632-634.
- [5] 陈灏珠. 心房颤动诊断与治疗的进展和展望[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(2): 82-85.
- [6] 付 利. 脑卒中的中西医结合诊断与治疗体会[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 2(1): 114-115.
- [7] 孙艺红. 心房颤动与脑卒中[J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(1): 10-11.
- [8] Keun-Sik H, Yang K K, Hee J B, et al. Quality of anticoagulation with warfarin in korean patients with atrial fibrillation and prior stroke: a multicenter retrospective observational study[J]. J Clin Neurol, 2017, 13(3): 273-280.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- [10] 方 震, 张凤祥. 华法林的临床应用[J]. 中华心律失常学杂志, 2017, 21(1): 87-89.
- [11] 李 江, 沈玉祥, 袁建军, 等. 持续性心房颤动患者凝血和抗凝指标的变化及华法林对其影响的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(3): 220-221.
- [12] 许俊堂. 口服华法林INR的波动及其调节[J]. 中国医刊, 2006, 41(8): 46-48.