

华法林快速抗凝方案在脑梗死合并房颤患者中的应用价值

王奕琪, 郭舜源, 陈珂楠, 张锦华, 刘芳, 耿昱* (浙江省人民医院神经内科, 杭州医学院附属人民医院, 杭州 310014)

摘要: 目的 探索华法林快速抗凝方案在中国急性脑梗死合并非瓣膜病性心房颤动患者中的应用价值。方法 2013年1月—2016年2月间急性脑梗死合并非瓣膜病性房颤患者101例,采用前瞻性开放研究,将其分为快速抗凝组和常规抗凝组。快速抗凝组的华法林初始剂量为3~4.5 mg,随后按流程每日调整剂量至INR稳定达标;常规抗凝组的初始剂量为1~3 mg,随后根据对患者的风险与获益评估调整华法林剂量。主要终点是比较2组间的INR稳定达标率、达标时间和安全性。结果 至1周、2周和1月时,快速抗凝组INR稳定达标率均显著高于常规抗凝组(48.2% vs 4.4%, $P=0.000$; 91.1% vs 40.0%, $P=0.000$; 96.4% vs 48.9%, $P=0.000$)、INR稳定达标时间分别为(8.3±2.9)d和(13.2±4.5)d ($P=0.000$)。随访至1年,快速抗凝组的INR稳定达标率为54.5%(30/55),而常规抗凝组仅为31.8%(14/44),2组具有显著性差异($P<0.05$)。在安全性方面,快速抗凝组与常规抗凝组2周内INR≥4的患者比例分别为5.4%(3/56)和6.7%(3/45)。结论 华法林快速抗凝治疗比常规抗凝不仅更安全有效,而且显著增加了患者的依从性,值得借鉴。

关键词: 非瓣膜病性心房颤动; 脑梗死; 华法林; 快速抗凝方案

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)10-1470-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.10.024

引用本文: 王奕琪, 郭舜源, 陈珂楠, 等. 华法林快速抗凝方案在脑梗死合并房颤患者中的应用价值[J]. 中国现代应用药理学, 2017, 34(10): 1470-1473.

Applied Worth Study of Rapid Anticoagulation Protocol in Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation

WANG Yiqi, GUO Shunyuan, CHEN Kenan, ZHANG Jinhua, LIU Fang, GENG Yu* (Department of Neurology, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medicinal College, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the applied worth of rapid anticoagulation protocol in acute ischemic stroke with none valvular atrial fibrillation (NVAf) in China. **METHODS** Selected 101 patients with acute ischemic stroke and NVAf from January 2013 to February 2016. They were openly divided into rapid anticoagulation group and empirical anticoagulation group. The initial dose of warfarin was 3–4.5 mg in rapid anticoagulation group. Then the dose adjustment in everyday was followed by a novel protocol. The initial dose of warfarin was 1–3 mg in empirical group. Then the dose adjustment was followed by doctors assessment of patient's risk and benefit. **RESULTS** The rate of patients reaching a stable INR in rapid anticoagulation group was significantly higher than in empirical group in 1 week, 2 weeks and 1 month after began anticoagulation (48.2% vs 4.4%, $P=0.000$; 91.1% vs 40.0%, $P=0.000$; 96.4% vs 48.9%, $P=0.000$). Time to stable warfarin dosing in rapid group was shorter than empirical group[(8.3±2.9)d vs (13.2±4.5)d, $P=0.000$]. The rate of patients reaching a stable INR after one year in rapid anticoagulation group was also significantly higher than in empirical group(54.5% vs 31.8%, $P<0.05$). The rate of INR>4 at 2 weeks was 5.4%(3/56) in rapid anticoagulation group and 6.7%(3/45) in empirical group. **CONCLUSION** Rapid anticoagulation protocol is more effective and safe than empirical anticoagulation group. What is more, rapid anticoagulation protocol improves NVAf patients' compliance. So rapid anticoagulation protocol has an extensive application value in China.

KEY WORDS: none valvular atrial fibrillation; ischemic stroke; warfarin; rapid anticoagulation protocol

非瓣膜病性房颤(none valvular atrial fibrillation, NVAf)是心房颤动的最常见类型,是缺血性卒中重要的独立危险因素。据统计,每6个缺血性脑卒中患者中就有1例合并NVAf^[1]。抗凝治疗因可显著降低NVAf患者卒中发生风险而被指南所推荐^[2],但现实是,目前中国脑梗死合并

NVAf患者接受抗凝治疗的比例远低于发达国家。尽管新型抗凝药物已应用于临床,但由于其价格昂贵又无拮抗剂,华法林仍为中国大部分房颤患者抗凝的首选用药。本研究通过借鉴目前欧美国家较常用的华法林初始抗凝方案^[3-4],探讨快速抗凝方案对推进中国脑梗死合并NVAf患者抗凝的

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LY14H090011)

作者简介: 王奕琪,女,硕士,主治医师 Tel: (0571)85893473
医师 Tel: (0571)85893473 E-mail: gengy2004@126.com

E-mail: doriswyq@163.com *通信作者: 耿昱,男,博士,主任

临床应用价值。

1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2016 年 2 月入住浙江省人民医院神经内科的急性脑梗死合并 NVAf 患者 101 例,均符合华法林抗凝适应证并在启动抗凝治疗前签署知情同意书,其中男性患者 51 例,女性患者 50 例;年龄为 34~89(72.06±11.42)岁。排除标准如下:①风湿性心瓣膜病,经超声心动图证实;②人工瓣膜置换术后;③可逆性病因引起的房颤,如急性心肌梗死,心脏外科手术后,心肌炎,肺疾患等;④华法林过敏;⑤6 个月内曾有颅内、消化道或泌尿生殖系统出血;⑥确诊或可疑血液系统疾病;⑦3 个月内有手术史或严重肝肾疾病;⑧患者或家属不同意;⑨无法定期监测 INR 值;⑩脑梗死出血转化。

2 方法

2.1 分组与给药

采用前瞻性开放性研究,将患者随机分为快速抗凝组及常规抗凝组。快速抗凝组华法林的初始剂量为 3~4.5 mg,随后按照表 1 所制定的流程和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)每日调整华法林剂量至 INR 稳定达到 2~3;常规抗凝组的初始剂量为 1~3 mg,随后主要根据对患者的风险与获益评估、INR 监测结果调整华法林剂量至 INR 稳定达到 2~3。所有患者出院后随访≥1 年。

2.2 判断方法及观察指标

参照文献[5-6],INR 稳定达标是指在不改变华法林剂量的条件下,INR 值连续 2 d 保持在 2~3;INR 稳定达标时间是指从华法林用药开始至 INR 稳定达标所需的时间。主要观察终点:比较 2 组患者之间用药 1 月时的 INR 稳定达标时间和在华法林用药 1 周、2 周和 1 月等不同时间点的 INR 稳定达标率;比较 2 组患者用药 1 年后华法林抗凝率以及稳定达标率。次要观察终点:①比较两组患者用药 1 年后缺血性卒中复发比例。②根据既往文献^[5]将 INR 严重超标(INR≥4)的患者比例以及临床出血事件作为 2 组患者的用药安全性指标进行比较。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件,对各组数据的统计结果进行统计学分析。组间定性资料采用 χ^2 检验,组间定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间定量资料比

较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 快速抗凝流程

Tab. 1 Rapid anticoagulation protocol

时间	INR 值	剂量/mg	
		国产华法林	进口华法林
第 1 天		3.75	3/4.5
第 2 天	<1.5	5	4.5
	1.5~1.9	2.5	3
	2.0~2.5	1.25	1.5
	>2.5	0	0
第 3 天	<1.5	3.75~5	4.5~6
	1.5~1.9	2.5~5	3
	2.0~3.0	0~2.5	0~1.5
	>3.0	0	0
第 4 天	<1.5	3.75~5	6
	1.5~1.9	2.5~3.75	4.5~6
	2.0~3.0	0~2.5	0~3
	>3.0	0	0
第 5 天	<1.5	5~6.25	6~7.5
	1.5~1.9	3.75~5	4.5~6
	2.0~3.0	0~3.75	0~3
	>3.0	0	0
第 6 天	<1.5	5~6.25	6~7.5
	1.5~1.9	3.75~5	3~6
	2.0~3.0	0~3.75	0~4.5
	>3.0	0	0

3 结果

3.1 病例资料比较

快速抗凝组共 56 例,其中男性 30 例,女性 26 例,年龄为 34~89(72.63±12.30)岁。常规抗凝组共 45 例,其中男性 21 例,女性 24 例,年龄 44~87(71.36±10.33)岁;2 组患者年龄,性别无统计学差异。

3.2 INR 稳定达标率的比较

快速抗凝组用药 1 周,2 周以及 1 月时 INR 稳定达标率均显著高于常规抗凝组,结果见表 2。

3.3 用药 1 月时 INR 稳定达标时间

快速抗凝组用药 1 月时 54 例患者 INR 稳定达标时间为(8.3±2.9)d,明显少于常规抗凝组 22 例达标患者的 INR 稳定达标时间(13.2±4.5)d($P=0.000$)。

3.4 2 组患者随访 1 年的抗凝率及稳定达标率比较

快速抗凝组有 55 例随访至 1 年,1 例失访。常规抗凝组有 44 例随访至 1 年,1 例失访。1 年后随访发现,快速抗凝组有 69.1%(38/55)患者仍坚

持抗凝,而常规抗凝组仅 45.5%(20/44)患者坚持抗凝,2 组有显著性差异($P=0.018$)。1 年后随访快速抗凝组 54.5%(30/55)患者 INR 稳定达标,显著高于常规抗凝组的 31.8%(14/44)($P=0.024$)。

表 2 快速抗凝组和常规抗凝组不同抗凝时间内 INR 稳定达标率的比较

Tab. 2 Comparison of reaching stable INR rate between rapid anticoagulation group and empirical anticoagulation group

抗凝时间	快速抗凝组	常规抗凝组
1 周	48.2%(27/56)	4.4%(2/45) ¹⁾
2 周	91.1%(51/56)	40.0%(18/45) ¹⁾
1 月	96.4%(54/56)	48.9%(22/45) ¹⁾
1 年	54.5%(30/55)	31.8%(14/44) ¹⁾

注:与快速抗凝组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with rapid anticoagulation group, ¹⁾ $P<0.05$.

3.5 2 组患者随访 1 年卒中复发率的比较

快速抗凝组有 1 例失访,余 55 例随访成功患者有 2 例出现卒中复发,2 例患者卒中复发时间为随访开始第 8 月及第 10 月,卒中复发率为 3.6%;常规抗凝组有 1 例失访,余 44 例随访成功患者有 3 例出现卒中复发,3 例患者卒中复发时间分别为随访开始第 6 月,第 9 月,第 11 月,卒中复发率为 6.8%。因病例数较少,无法做统计学分析。

3.6 安全性比较

在华法林治疗初期的 2 周内,快速抗凝组中 INR ≥ 4 的患者占 5.4%(3/56),常规抗凝组占 6.7%(3/45);快速抗凝组无临床出血事件发生,常规抗凝组有 2 例出现无症状性颅内出血,1 例出现消化道出血,其中消化道出血为 INR ≥ 4 的患者。快速抗凝组患者 INR ≥ 4 比例与常规抗凝组相当,常规抗凝组出血事件稍多于快速抗凝组,因出血事件及 INR ≥ 4 的患者个数较少,无法做统计学分析。

4 讨论

急性脑梗死合并 NVAf 患者再发卒中风险高,因此,各国指南均推荐脑梗死合并 NVAf 患者进行抗凝治疗。尽管新型抗凝药物已应用于临床,但由于价格昂贵且拮抗剂仍未应用于临床,各国指南还是推荐华法林抗凝且 INR 稳定在 2~3,认为能有效降低房颤患者的栓塞事件且不显著增加出血风险^[2,7-8]。对于急性脑梗死合并 NVAf,目前大多主张急性期过后及早启动抗凝治疗。在华法林抗凝策略选择方面,欧美国家自 1984 年就开

始探索大剂量华法林(10 mg)作为初始剂量,随后按相应抗凝天数调整华法林剂量的初始抗凝方案对 INR 达标时间和安全性的影响^[9]。多数研究显示,该方案能够使 INR 在 5 d 内实现 24%~66%的稳定达标率^[3],INR 平均达标时间在 5.6 d 左右^[10]。近几年国内有学者尝试将华法林(5 mg)作为脑梗死合并 NVAf 的初始抗凝剂量,随后按经验调整华法林剂量,得出有利于 INR 较快达标的结果,达标时间为 11.8~19.5 d,低于临床上常规抗凝方案华法林稳定达标的时间^[10-13]。本研究华法林的初始为 3~4.5 mg,随后按照流程所推荐的根据 INR 数值调整华法林剂量,结果显示华法林抗凝至 1 周时 INR 稳定达标率已达 48.2%,至抗凝 1 月时 $>90\%$ 的患者 INR 稳定达标,与国外报道接近^[3]。本研究 INR 稳定达标时间为(8.69 \pm 4.14)d,明显低于国内的其他报道结果^[12-14]。

研究发现,华法林抗凝期间 INR 维持在 2~3 的治疗时间范围(the time in therapeutic range, TTR)与房颤患者华法林的临床疗效关系密切。当 TTR $\geq 65\%$ 时能够显著减低房颤患者的脑梗死再发风险,并与 TTR 呈正相关,当 TTR $<65\%$ 时则与抗血小板药物的疗效接近^[15-16]。目前我国脑梗死合并 NVAf 患者的抗凝比例远低于发达国家水平,且 TTR 普遍偏低。2015 年 Ho 等^[16]对 8 754 例中国 NVAf 且 CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 的患者研究发现,仅 16.3%的患者接受华法林抗凝治疗,其中的 3/4 TTR $<56.2\%$ 。本研究随访至 1 年的结果显示,快速抗凝组抗凝率达 69.1%,INR 稳定达标率达到 54.5%,远高于国内文献报道。分析原因考虑快速抗凝组能够使卒中患者早期达到 INR 快速稳定达标,可能显著减少反复调整华法林剂量和门诊抽血检测 INR 的次数,增加了患者的依从性,从而对长期坚持抗凝以及 INR 长期稳定达标具有促进作用。

本研究发现快速抗凝组随访 1 年卒中复发比例略低于常规抗凝组(3.6% vs 6.8%),但由于数据量较少无法做统计学分析。进一步研究将增加病例数并延长随访时间,从而揭示快速抗凝组是否能够切实减少患者的卒中复发比例。

华法林抗凝治疗的安全性一直被关注。研究显示,国外华法林初始剂量为 10 mg 的抗凝患者早期 INR >3 的发生率 >5 mg 的抗凝患者^[3,17],国内华法林初始剂量为 5 mg 抗凝患者早期 INR >3 的发

生率>2.5~3 mg 的抗凝患者^[11-12]。本研究快速抗凝组华法林的初始剂量 3~4.5 mg, 早期 INR \geq 4 的比例与常规抗凝方案相比无显著差异, 与刘艳霞等^[14]的报道结果相似。此外, 本研究快速抗凝组无临床出血事件, 常规抗凝组反而出现 3 例临床出血事件, 提示华法林早期负荷剂量结合后续规范科学地下调剂量, 其安全性良好。但因病例数量少, 其安全性仍需进一步观察。

本研究有以下局限性: 首先由于国人之间仍有体质量基因等个体化差异, 快速抗凝流程可能不适合每个个体, 如何根据不同个体划分为亚组并制定相应的标准化抗凝流程需要深入研究; 其次, 本研究华法林的初始抗凝剂量并未完全固定, 波动在 3~4.5 mg 之间, 对抗凝稳定达标率及达标时间产生影响; 另外, 病例数不够且随访时间不长, 对于快速抗凝方案的卒中复发率以及安全性指标上, 无法做出统计学意义的结果。

总体上, 本研究华法林快抗凝方案较常规抗凝疗效肯定和安全, 显著增加了脑梗死合并 NVAf 患者华法林抗凝治疗的依从性, 值得借鉴。

REFERENCES

- [1] HART R G, HALPERIN J L. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(9): 688-695.
- [2] WANN L S, CURTIS A B, JANUARY C T, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 1144-1150.
- [3] CROWTHER M A, GINSBERG J B, KEARON C, et al. A randomised trial comparing 5mg and 10mg warfarin loading doses [J]. *Arch Int Med*, 1999, 159(1): 46-48.
- [4] MONKMAN K, LAZO IANGNER A, KOVACS M J, et al. A 10 nag warfarin initiation nomogram is safe and effective in outpatients starting oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(3): 270-285.
- [5] ROBERTS G W, DRUSKEIT T, JORGENSEN L E, et al. Comparison of an age-adjusted warfarin loading protocol with empirical dosing and Fennertys protocol [J]. *Austral New Zealand J Med*, 1999, 29(5): 731-736.
- [6] KIMMEL S E, FRENCH B, KASNER S E, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24): 2283-2293.
- [7] CAMM A J, LIP G Y, DE C R, et al. 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]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2719-2747.
- [8] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 2015 中国心房颤动患者卒中防治指南[S]. 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会, 2015: 11.
- [9] FENNERTY A, J DOLBEN, P THOMAS, et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose [J]. *British Med J*, 1984, 288(6426): 1268-1270.
- [10] KOVACS M J, RODGER M, ANDERSON D R, et al. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism [J]. *Annals Int Med*, 2003, 138(9): 714-719.
- [11] YIN X J. Selection research of warfarin anticoagulant therapy initial dose in patients with atrial fibrillation [J]. *Chin Foreign Med Res(中外医学研究)*, 2014, 12(8): 11-12.
- [12] 邹全林, 刘晟. 非瓣膜病房颤抗凝初始治疗最佳给药方案的临床研究[J]. *当代医学*, 2013(19): 145-146.
- [13] ZHANG S, SUN T, CHENG R L, et al. Study on the current status of anti-coagulation treatment and the best initial warfarin dose in patients with nonvalvular atrial fibrillation in primary hospital [J]. *J Bengbu Med Coll(蚌埠医学院学报)*, 2011, 36(7): 698-700.
- [14] LIU Y X, WANG Z L, YAO H, et al. The effect of different initial warfarin dose on the target international normalized ratio in patients with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter [J]. *Chin J Card Arrhythmias(中华心律失常学杂志)*, 2010, 14(4): 263-266.
- [15] CONNOLLY S J, POGUE J, EIKELBOOM J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range [J]. *Circulation*, 2008, 118(20): 2029-2037.
- [16] HO C W, HO M H, CHAN P H, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage with aspirin, dabigatran and warfarin: impact of quality of anticoagulation control [J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 23-30.
- [17] HARRISON L, JOHNSTON M, MASSICOTTE M P, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy [J]. *Annals Internal Med*, 1997, 126(2): 133-136.

收稿日期: 2017-02-21
(本文责编: 蔡珊珊)