

· 论 著 ·

不同国际标准化比率对伴有慢性肾功能衰竭的心房颤动患者缺血性脑卒中及出血风险的影响

董美平, 许国斌, 朱金强, 张近波, 吴仙丹

(温岭市第一人民医院急诊科, 浙江 温岭, 317500)

【摘要】目的: 探讨不同国际标准化比率(INR)对伴有慢性肾功能衰竭(CRF)的心房颤动患者缺血性脑卒中(CIS)及出血风险的影响。**方法:** 将伴有CRF的心房颤动患者随机分成观察组46例和对照组46例, 两组均给予华法林抗凝治疗, 但观察组INR控制目标1.5~2.5, 对照组INR控制目标2.0~3.0, 对其进行随访, 比较两组随访期间出血风险和CIS风险比例。**结果:** 观察组和对照组随访时间分别为15.83(7.32~28.53)月和16.12(7.41~29.42)月, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组随访期间INR实际控制值为 (2.12 ± 0.31) 高于对照组 (2.58 ± 0.40) , 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间观察组和对照组CIS发生率分别为2.19/100患者年和4.36/100患者年, 两组比较差异无统计学意义($HR=0.79, P < 0.05$); 随访期间观察组出血发生率(6.49/100患者年)显著低于对照组(21.38/100患者年), 两组比较差异有统计学意义($HR=2.12, P < 0.05$)。**结论:** 适当下调伴有CRF的心房颤动患者华法林抗凝的INR可大大降低出血风险, 且不增加CIS发生率。

【关键词】 心房颤动; 慢性肾功能衰竭; 华法林; 国际标准化比率; 出血; 缺血性脑卒中

【中图分类号】 R541.75; R973

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0025-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.006

Effect of different international normalized ratio on the risk of cerebral ischemic stroke and bleeding in atrial fibrillation patients with chronic renal failure

DONG Mei-ping, XU Guo-bin, ZHU Jin-qiang, ZHANG Jin-bo, WU Xian-dan

(Department of respiration, The First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of different international normalized ratio(INR) on the risk of cerebral ischemic stroke (CIS) and bleeding in atrial fibrillation (AF) patients with chronic renal failure (CRF). **Methods:** 92 AF patients with CRF were randomly divided into the observation group ($n=46$) and the control group ($n=46$). They all received the treatment of warfarin, but the control target of INR in the observation group was 1.5-2.5, and the control target of INR in the control group was 2.0-3.0. The incidence rates of CIS and bleeding were compared between the two groups during the follow-up. **Results:** There was no significant difference in follow-up period between the observe group [15.83 (7.32-28.53) m] and the control group [16.12 (7.41-29.42) m] ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence rate between the observation group (2.19/100 patient year) and the control group (4.36/100 patient year) ($P>0.05$). The incidence rate of bleeding in the observation group (6.49/100 patient year) was significantly lower than that in the control group (21.38/100 patient year) ($HR=2.12, P<0.05$). **Conclusion:** Appropriate reduction the INR could reduce the risk of bleeding, but did not increase the incidence of CIS in the AF patients with CRF.

【Keywords】 atrial fibrillation; chronic renal failure; warfarin; international normalized ratio; bleeding; cerebral ischemic stroke

华法林抗凝治疗是预防心房颤动患者缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)最主要的措施^[1]。慢性肾功能衰竭(chronic renal failure,

CRF)患者常常高凝风险与出血风险同时增加, 对于伴有CRF的心房颤动患者抗凝治疗提出了挑战。近年来研究^[2-3]发现, 伴有CRF的心房颤动患者使

用华法林的出血副作用大大增加,导致患者使用华法林的依从性大大降低^[4],从而背离了用药的初衷。目前的心房颤动指南中,均对伴有CRF的心房颤动患者使用华法林抗凝给予Ⅱa类适应证,但抗凝治疗起始剂量及最佳INR尚有争论。本试验观察不同抗凝强度对伴有CRF的心房颤动患者CIS风险及出血风险的影响,为临床工作提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2011年2月—2014年6月在温岭市第一人民医院就诊的伴有慢性肾功能衰竭的非瓣膜性心房颤动患者为研究对象。纳入标准:①18岁<年龄<75岁;②伴有慢性肾功能衰竭的非瓣膜性心房颤动患者;③CHADS₂≥2分;④无华法林使用禁忌证;⑤愿意长期按照规定随访,并签署知情同意书。排除标准:①冠状动脉旁路移植或瓣膜置换史;②合并恶性肿瘤、血液系统疾病者;③依从性差,不正规随访者;④因故不能长期在我院随访者。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方法 采用随机数字表法,将伴有CRF的心房颤动患者随机分成观察组和对照组。观察组国际标准化比率(international normalized ratio, INR)控制目标1.5~2.5,尽量控制在2.0附近;对照组INR控制目标2.0~3.0,尽量控制在2.5附近。两组患者给予华法林(河南中杰药业有限公司生产,规格:2.5 mg/片,批号:H31022123),初始剂量:2.5 mg, 1次/d, po。第4天服药前抽血测定INR,并根据INR值调整华法林用量,每次加减1/4片。两组均给予优质低蛋白饮食、护肾、排毒、处理肾衰并发症等治疗。

1.2.2 病例随访 采用电话随访和患者门诊随访相结合的方法,在服药之初,每周门诊随访1次;待INR达标后每4周门诊随访1次,每2周电话随访1次。随访时询问和记录患者出血事件和缺血性脑卒中事件。出血事件定义为^[5]:严重出血事件(致命性出血,需要住院输血200 mL以上或颅内出血、脊髓腔出血等)和轻微出血事件(皮肤黏膜出血、牙龈出血、血尿、黑便等,非危及生命的出血事件)。缺血性脑卒中定义为^[5]:脑卒中表现(肢体无力、面瘫、偏瘫等)、影像学证据(头颅MRI或CT),对于动脉粥样硬化性周围动脉病变,血栓形成诊断需要有突发性动脉阻塞的动脉造影证据。

1.2.3 观察指标 包括患者年龄、性别、病程、服药时间、CIS危险因素(脑卒中病史、冠心病、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒)、出血风险(出血史、肝病)、CHADS₂评分、HAS-BLED评分、血肌酐、肾小球滤过率(GFR)。CHADS₂评分^[6]:用于评估卒中风险。心力衰竭、高血压、糖尿病和年龄≥75岁各计1分,卒中或短暂性脑缺血发作史计2分,总分0~6分。HAS-BLED评分^[7]:用于评估抗凝血危险。高血压、肝功能异常或肾功能异常、卒中、出血、INR不稳定、年龄>65岁、药物或饮酒各计1分,总分0~9分。 $GFR=186 \times (Scr)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ 。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数、构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier风险比例模型比较两组患者的出血及脑卒中风险率。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线情况比较

两组年龄、性别、病程、服药时间、脑卒中病史、冠心病、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、出血史、肝病、CHADS₂评分、HAS-BLED评分、血肌酐、GFR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 病例随访结果

观察组46例完成随访,随访时间为15.83(7.32~28.53)月;对照组46例完成随访,随访时间为16.12(7.41~29.42)月,两组随访时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组随访期间INR实际控制值为(2.12 ± 0.31),对照组随访期间INR实际控制值为(2.58 ± 0.40),观察组INR显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组缺血性脑卒中(CIS)风险和出血风险比较

随访期间观察组1例患者发生CIS,发生率为2.19/100患者年,对照组2例患者发生CIS,发生率为4.36/100患者年,两组CIS发生风险比较差异无统计学意义($HR=0.79$, $P=0.85$);随访期间观察组3例患者发生出血,均为轻微出血,发生率为6.49/100患者年,对照组12例患者发生出血,均为轻微出血,发生率为21.38/100患者年,两组出血风险比较差异有统计学意义($HR=2.12$, $P=0.002$),见表2。

表1 伴有慢性肾功能衰竭(CRF)心房颤动患者基线情况比较.
 $n=46$

基线情况	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	62.56 ± 8.43	63.15 ± 8.38	-0.337	0.738
男[n(%)]	25(54.35)	27(58.70)	0.177	0.674
病程(月)	25.93 ± 6.61	26.11 ± 6.72	-0.130	0.898
服药时间(月)	15.23 ± 4.37	15.46 ± 4.43	-0.251	0.803
CIS危险因素[n(%)]				
脑卒中病史	2(4.35)	1(2.17)	0.345	0.557
冠心病	7(15.22)	6(13.04)	0.090	0.765
高血压	32(69.57)	35(76.09)	0.494	0.482
糖尿病	13(28.26)	15(32.61)	0.205	0.650
吸烟	14(30.43)	17(36.95)	0.438	0.508
饮酒	18(39.13)	22(47.82)	0.708	0.400
出血风险[n(%)]				
出血史	5(10.87)	4(8.70)	0.123	0.726
肝病	4(8.70)	6(13.04)	0.449	0.503
CHADS ₂ 评分(分)	2.73 ± 0.70	2.75 ± 0.71	-0.125	0.901
HAS-BLED评分(分)	3.73 ± 0.62	3.68 ± 0.57	0.403	0.689
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	235.45 ± 74.53	229.63 ± 72.63	0.706	0.432
GFR(mL/min)	25.46 ± 7.93	26.11 ± 7.85	-0.395	0.695

表2 两组患者缺血性脑卒中(CIS)风险和出血风险比较. $n=46$

组别	出血			CIS		
	例数/ n	发生率 (/100 患者年)	IRR (95%CI)	例数	发生率 (/100 患者年)	IRR (95%CI)
观察组	3	6.49	0.32(0.12~0.45)	1	2.19	0.7(0.48~1.21)
对照组	12	21.38		2	4.36	

3 讨论

由于血小板功能异常等原因,CRF患者出血风险大大增大,据报道,约1/3CRF患者存在出血倾向^[8]。近年来研究发现,伴有肾功能异常的心房颤动患者服用华法林抗凝的出血等风险大大增加,肾功能异常为华法林抗凝导致出血并发症的独立危险因素^[2-3]。美国心脏协会、美国心脏病学会及美国心律学会于2014年联合推出了最新的《心房颤动患者管理指南》^[9]中也明确提及医师在给患者制定抗凝药物方案时,应充分评估患者的年龄、肾功能、出血风险。但对伴有CRF的患者未明确提及抗凝强度。故临床中亟需探讨在保证预防CIS效果基础上,对伴有肾功能异常的心房颤动患者更加安全的抗凝力度。

本试验发现,观察组随访期间INR实际控制值

为(2.12 ± 0.31)显著低于对照组(2.58 ± 0.40),观察组出血发生率($6.49/100$)显著低于对照组($21.38/100$),提示降低INR可有效降低伴有CRF的心房颤动患者出血发生率,这与既往研究^[10]提示抗凝强度与出血风险正相关的结果一致。从预防CIS的效果来看,观察组CIS发生率($2.19/100$ 患者年)与对照组($4.36/100$)比较无显著差异,提示本研究参照老年患者的抗凝强度($\text{INR}=1.5\sim 2.5$)在短期随访中CIS发生率与常规抗凝强度($\text{INR}=2\sim 3$)相似,提示临床工作中可能需要根据肾功能适当降低抗凝强度。

综上所述,本试验提示,对于伴有CRF的心房颤动患者,较低水平的华法林抗凝强度($\text{INR}=1.5\sim 2.5$)不增加CIS风险,且大大降低出血风险。提示临床工作中应根据肾功能情况调整华法林抗凝力度。然而,本试验为单中心研究,病例数不多,且随访时间较短,仍需大样本、多中心、长期随访的研究进一步证实。

【参考文献】

- [1] 路航,余欣,李丹丹,等. 2014AHA/ACC/HRS房颤指南对我国抗凝治疗的启示[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(6): 869-871.
- [2] 鲍东来,姜昌浩,宗金波,等. 慢性肾功能不全对房颤患者使用华法林的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 13(2): 156-157.
- [3] Olshansky B, Sullivan R. Increased prevalence of atrial fibrillation in the endurance athlete: potential mechanisms and sport specificity[J]. Phys Sportsmed, 2014, 42(1): 45-51.
- [4] 胡淑芬,裴晓阳,曾秋容. 心房颤动的华法林规范化治疗依从性现状[J]. 岭南心血管病杂志, 2013, 19(1): 112-114.
- [5] 耿清峰,李梅茹,李红月,等. 双重抗血小板与华法林预防低危非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞对照研究[J]. 中国心血管杂志, 2010, 15(3): 347-349.
- [6] 臧小彪,张树龙. 心房颤动抗凝治疗出血风险HAS-BLED评分系统的综合评价[J]. 中华心律失常学杂志, 2012, 16(5): 338-340.
- [7] 向伟,王禹川,刘芳,等. CHADS₂评分与CHA₂DS₂-VASc评分优劣性比较[J]. 中华心血管杂志, 2014, 42(5): 389-391.
- [8] Boecardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure[J]. Semin Thromb Hemost, 2004, 30(5): 579-589.
- [9] January C T, Wann L S, Alpert J S, et al. 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.
- [10] 李小鹰. 老年心房颤动患者应用华法林的出血风险、影响因素与预防[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(2): 285-288.