

张掖地区房颤患者应用华法林初始剂量与INR达标时间的研究

杨莉莉¹, 高亮¹, 苏雨¹, 金永和², 陈兴武^{1*}

¹河西学院附属张掖人民医院心内科, 甘肃 张掖

²河西学院附属张掖人民医院检验科, 甘肃 张掖

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月28日

摘要

目的: 研究张掖地区房颤患者INR达标时间最短的华法林起始量, 及口服华法林治疗的维持量。方法: 选取2019年12月01日至2020年12月31日在河西学院附属张掖人民医院住院治疗的房颤患者, 进行CHA2DS2-VASc评分, 选取CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2 分、HAS-BLED评分 < 3 分的初次抗凝治疗的房颤患者81例, 其中分成ABC三组, A组(口服华法林2.25 mg)、B组(口服华法林3.0 mg)、C组(口服华法林3.75 mg)。监测3组血浆凝血酶原时间(PT), 对比3组INR达标的时间及稳定的时间。结果: 第三组比第一、二组提早达标, 第一、二组达标时间无统计学差异; 第二组比第一、第三组早稳定($P < 0.05$), 第一、三组稳定时间无统计学差异($P > 0.05$)。结论: 张掖地区房颤患者华法林的最佳起始剂量为3.75 mg, 维持剂量为3 mg。

关键词

房颤, 华法林, 初始剂量, INR

Study on Initial Warfarin Dose and INR Standard Time of Patients with Atrial Fibrillation in Zhangye Area

Lili Yang¹, Liang Gao¹, Yu Su¹, Yonghe Jin², Xingwu Chen^{1*}

¹Department of Cardiology, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye Gansu

²Department of Clinical Laboratory, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye Gansu

*通讯作者。

文章引用: 杨莉莉, 高亮, 苏雨, 金永和, 陈兴武. 张掖地区房颤患者应用华法林初始剂量与 INR 达标时间的研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 6031-6035. DOI: 10.12677/acm.2021.1112894

Abstract

Objective: To study the initial amount of warfarin in patients with atrial fibrillation with the shortest time to reach INR standard and the maintenance of oral warfarin therapy in Zhangye area. **Methods:** Patients with atrial fibrillation who were hospitalized in Zhangye People's Hospital affiliated to Hexi University from December 1, 2019 to December 31, 2020 were selected. The CHA2DS2-VASc score was conducted, and 81 patients with atrial fibrillation receiving initial anticoagulant therapy with CHA2DS2-VASc score ≥ 2 and HAS-BLED score < 3 were selected, which were divided into three groups, ABC. Group A (oral warfarin 2.25 mg), Group B (oral warfarin 3.0 mg), Group C (oral warfarin 3.75 mg). Plasma prothrombin time (PT) of the three groups was monitored, and the time of INR reaching the standard and stabilizing was compared among the three groups. **Results:** The third group reached the standard earlier than the first and second groups, and there was no statistical difference in the standard time of the first and second groups. The second group was stabilized earlier than the first and third groups ($P < 0.05$), and there was no statistical difference in the stabilization time between the first and third groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The optimal initial dose of warfarin in patients with atrial fibrillation in Zhangye area is 3.75 mg and maintenance agent is 3 mg.

Keywords

Atrial Fibrillation, Warfarin, Initial Dose, INR

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

华法林在房颤患者抗血栓治疗中的重要地位已被多个大规模临床试验所证实且指南推荐[1][2]。但华法林治疗影响因素较多，同一地区饮食习惯与身体素质类似，探索一个最适宜的起始剂量使得 INR 值尽快达标，减少化验次数，提高依从性，提高患者长期服药率，减轻患者经济负担，有效预防房颤血栓栓塞病变，减少住院率非常重要。

2. 研究内容

研究张掖地区房颤患者口服华法林治疗 INR 的分布与聚集；房颤患者 INR 达标时，口服华法林治疗的维持剂量；初始抗凝，华法林的起始剂量是多少可以使 INR 值达标的时间最短。

3. 研究方法

3.1. 病例资料

选取 2019 年 12 月 01 日至 2020 年 12 月 31 日在河西学院附属张掖人民医院心内科住院治疗的房颤患者，进行 CHA2DS2-VASc 评分，选取 CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 分、HAS-BLED 评分 < 3 分的初次抗凝治疗的房颤患者 81 例，其中分成三组，第一组(口服华法林 2.25 mg)、第二组(口服华法林 3.0 mg)、第

三组(口服华法林 3.75 mg)。计算 CHA2DS2-VASc 评分、HAS-BLED 评分, 81 例患者均化验抗凝治疗前 PT 和 INR, 根据 INR 来对患者服用华法林的剂量进行逐步调整。观察比较三组 INR 首次达标时间(INR 首次达 2.0~3.0)及 INR 稳定的时间及华法林剂量。

3.2. 诊断标准与纳入标准

3.2.1. 诊断标准

房颤的诊断标准: 1) 心电图或动态心电图证实房颤存在; 2) 在心电图上主要表现为: P 波消失, 代之以不规则的心房颤动波; RR 间期绝对不规则(房室传导存在时)。3) 根据房颤发作的持续时间可将房颤分为阵发性房颤(paroxysmal AF)、持续性房颤(persistent AF)、长程持续性房颤(long-standing persistent AF)和永久性房颤(permanent AF)。

3.2.2. 纳入标准

① 明确诊断为心房颤动(房颤); ② 心电图或 holter 检查、心脏彩超检查; ③ CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 分; ④ HAS-BLED 评分 < 3 分; ⑤ 同意口服华法林治疗; ⑥ 初次口服抗凝治疗。

3.3. 排除标准与剔除标准

3.3.1. 排除标准

① 过去 3 个月内进行心脏外科手术; ② CHA2DS2-VASc < 2 分; ③ HAS-BLED 评分 ≥ 3 ; ④ 无心电图或 holter 检查; ⑤ 肝肾功能不全; ⑥ 恶性肿瘤病史; ⑦ 未控制的甲状腺功能亢进。

3.3.2. 剔除标准

① 合并有严重精神疾病者; ② 试验中止或自动退出者; ③ 依从性较差, 不能很好配合者; ④ 试验中因病去世退出试验者。

3.4. 试验分组

根据纳入标准选择样本量, 根据病历及既往病史将确诊的房颤住院患者分为第一组(口服华法林 2.25 mg)、第二组(口服华法林 3.0 mg)、第三组(口服华法林 3.75 mg)。计算 CHA2DS2-VASc 评分、HAS-BLED 评分, 81 例均化验抗凝治疗前 PT 和 INR, 还应对大便潜血进行化验; 三组患者 PT 和 INR 的测定时间有服药后第三天、第一周、第二周、第三周、第四周; 其后可根据患者的实际状况每隔半个月到一个月的时间进行测定(或达标后化验第六周、第七周、第八周、第十周、第十二周、第十四周、第十六周 INR), 根据 INR 来对患者服用华法林的剂量进行逐步性的调整。

3.5. 统计方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计学分析。计数资料用构成比或率表示, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。将房颤口服华法林治疗的患者分为 ABC 三组, 进行卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

4. 结果

三组患者的性别、年龄、伴随疾病(如高血压、冠心病、糖尿病、心力衰竭、高脂血症、消化道溃疡及脑卒中史)、合并用药等基线特征无显著差异。三组患者达标时间分别为 8.8 ± 2.5 天, 7.4 ± 3.2 天及 6.1 ± 2.2 天, 稳定时间分别为 16.4 ± 2.6 天, 14.6 ± 3.2 天及 15.1 ± 2.1 天, 第三组比第一、二组提早达标。第一、二组间达标时间无统计学差异; 第二组比第一、第三组早稳定($P < 0.05$), 第一、三组间稳定时间无统计学差异($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of standard time and stabilization time among the three groups
表 1. 三组间达标时间及稳定时间比较

	第一组	第二组	第三组	一、二组 P 值	一、三组 P 值	二、三组 P 值
华法林剂量	2.23 ± 1.12	3.12 ± 0.73	3.75 ± 0.52	0.818	0.809	0.912
达标时间(天)	8.8 ± 2.5	7.4 ± 3.2	6.1 ± 2.2	0.416	0.009	0.042
稳定时间(天)	16.4 ± 2.6	14.6 ± 3.2	15.1 ± 2.1	0.817	0.812	0.918

5. 讨论

心房颤动(atrial fibrillation, AF) [3]是临床最为常见的一种快速心律失常,全球范围内成年人房颤总患病率约为 1%。西方人群研究显示,自然人群房颤患病率为 0.4%~1%,且随年龄增长显著增高,80 岁以上人群可高达 8%。最新 ACCF/AHA 指南指出房颤患者每年合并栓塞事件的发生率为 5%左右,风险是正常人的 2~7 倍,17%的卒中患者合并房颤[4]。根据 2004 年发表的中国数据,我国 30~85 岁居民房颤患病率为 0.77%,且房颤患病率随年龄的增长而增高,其中 80 岁以上人群患病率达 30%以上[5]。预防房颤引起的血栓栓塞事件,是房颤治疗策略中重要环节。在血栓栓塞危险较高的房颤患者中,应用华法林或新型口服抗凝药物(NOAC)抗凝可明显减少血栓栓塞事件,并改善患者的预后[6]。预防房颤患者血栓栓塞事件的经典抗凝药物是维生素 K 拮抗剂华法林,其在房颤患者卒中一级与二级预防中的作用已得到多项临床研究证实。随机对照研究的荟萃分析表明,华法林可使房颤患者发生卒中的相对危险度降低 64%,每年发生卒中的绝对危险度降低 2.7%,且在卒中一级与二级预防中获益均等[5]。华法林治疗可使全因死亡率降低 26%。在有关 NOAC 的四个大型随机对照研究中,华法林预防房颤患者血栓栓塞的有效性得到进一步验证和肯定[6]。我国大多数房颤患者并未应用抗凝治疗,即使应用华法林抗凝治疗的患者中,多数未系统监测国际标准化比值(INR),或 INR 保持在无效的低水平(<2.0)。导致这一现状的原因是多方面的,其中临床医生对于血栓栓塞并发症危害性认识不足以及对传统抗凝药物华法林增加出血风险过度担忧可能是其主要原因[5]。张掖地区的人均年收入低,新型口服抗凝药(NOAC)价位高,故新型口服抗凝药的使用率低,华法林价位低,大部分张掖地区房颤患者口服华法林治疗。虽然华法林的抗凝效果确切,但该药也存在一些局限性:首先,不同个体的有效剂量变异幅度较大,其次,有效治疗窗较窄,抗凝作用易受多种食物和药物的影响,在用药过程中需频繁监测凝血功能及 INR。因此研究华法林抗凝治疗的起始剂量能更好的指导本地房颤患者的用药,给本地患者提供更加适合的用药指导。

对于张掖地区房颤患者以 3.75 mg 为初始剂量应用华法林能使 INR 安全、迅速、有效地达标并稳定。服药第 3 天开始监测 INR,根据 INR 值增减量 0.75 mg,于第 5、7 天再测 INR,此时如果达标,继续该剂量维持,每隔 1 周化验 1 次 INR,达标后监测时间可逐渐延长,但至少应每月监测一次,大部分患者维持剂量为 3 mg 或 3.75 mg,选取 3 mg 起始剂量也安全迅速、有效,且 3 mg 患者及家属更易接受(完整片剂)。综上所述,张掖地区房颤患者抗凝治疗是非常大的任务,若经济条件好能服用新型口服抗凝药最好,若口服华法林抗凝治疗,3.75 mg 起始量 INR 达标最快,维持剂量 3 mg、3.75 mg 居多,故建议华法林起始剂量 3.75 mg,能在 7 天内 INR 达标,是安全有效方案。

声明

该研究已获得病人知情同意,已经过河西学院伦理委员会审批。

基金项目

河西学院校内青年基金项目 QN20190008。

参考文献

- [1] Wann, L.S., January, C.T., Lowe, J.E., *et al.* (2011) 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*, **123**, 104-123. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4>
- [2] Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., *et al.* (2010) Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **31**, 2369-2429.
- [3] 黄从新, 张澍, 黄德, 嘉华伟, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018(4): 1-53.
- [4] Caliskan, E., Cox, J.L., Holmes, D.R., *et al.* (2017) Interventional and Surgical Occlusion of the Left Atrial Appendage. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 727-743. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.107>
- [5] Gallagher, A.M., Setakis, E., Plumb, J.M., *et al.* (2011) Risks of Stroke and Mortality Associated with Suboptimal Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients. *Thrombosis and Haemostasis*, **106**, 968-977. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0353>
- [6] 吕祥威, 徐彤彤, 赵位昆. 心房颤动治疗方式的选择与哲学思考[J]. 内科, 2018, 13(4): 610-612.