

老年房颤患者口服抗凝药物的治疗进展

樊娟

芜湖市第二人民医院 安徽芜湖

【摘要】房颤（心房颤动）具有高病发率和高死亡率特点，随着我国人口老龄化不断推进，老年患者房颤形势不容乐观。目前，抗凝治疗已被国内外房颤指南推荐为防治房颤患者卒中的核心策略。近年来，随着抗凝药物不断更新与应用，老年房颤患者的抗凝药物治疗取得了重大进展，本文就传统与新型抗凝药物在房颤中的疗效及应用进行归纳总结，以期老年房颤患者的抗凝药物工作提供一定指导。

【关键词】房颤；老年患者；抗凝药；华法林；达比加群酯；利伐沙班；阿哌沙班；依度沙班

Treatment progress of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation

Juan Fan

Wuhu Second People's Hospital, Wuhu, Anhui

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) has the characteristics of high morbidity and mortality. With the continuous advancement of population aging in China, the situation of elderly patients with AF is not optimistic. At present, anticoagulation therapy has been recommended as the core strategy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation by domestic and foreign atrial fibrillation guidelines. In recent years, with the continuous updating and application of anticoagulant drugs, the treatment of elderly patients with atrial fibrillation has made significant progress. This paper summarizes the efficacy and application of traditional and new anticoagulant drugs in atrial fibrillation, in order to provide some guidance for the work of anticoagulant drugs in elderly patients with atrial fibrillation.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Elderly patients; Anticoagulants; Warfarin; Dabigatran ester; Rivaroxaban; Apixaban; Idusaban

房颤即心房颤动，是一种临床常见心律失常，指无效颤动使心肌舒缩活动异常，进而导致心房收缩障碍^[1]。房颤发病率高，年龄是其影响因素，国内一项对年龄≥20岁的471,446人进行房颤调查发现，71-80岁人群房颤患病率约是51-60岁人群5倍，房颤发生率随年龄增长而呈不断增加趋势。房颤具有高病发率和高致死率特点，随着年龄增长，患者血栓栓塞风险也明显升高^[2]。其中尤以卒中危害性最高，2017年一项卒中与房颤相关性研究发现，约1/3脑卒中发生在老年房颤患者中^[4]。随着我国人口老龄化不断推进，房颤防控形势极其严峻。迄今，国内外均可见成熟的房颤诊治或管理指南，其中，抗凝治疗已被国内外临床作为防治房颤患者卒中的核心方法。尽管老年房颤患者易发生“复杂血栓”

（多系统、多部位）和“双向事件”（血栓、出血），但抗凝治疗对老年房颤患者仍具临床效益，且随着抗凝手段不断更新，抗凝治疗在老年房颤患者中应用前景依旧广泛。近些年来，因新型口服抗凝药（NOAC）的相继问世及使用，老年性心房颤动病人抗凝治疗有了重大进展，本文旨在对抗凝药治疗老年房颤患者的研究进展进行综述。

1 老年房颤患者抗凝药物治疗的现状

2014年全球最大规模房颤患者登记研究项目CLORIATM-AF数据报道，房颤患者在接受卒中预防药物治疗方面存在巨大区域差异，其中欧洲最高，中国最低。

我国对于房颤的抗凝治疗起步较晚，随着抗凝药物的不断引进，国内房颤抗凝达标率有所上升，

但仅相当于欧美国家初始水平。另外,我国房颤抗凝治疗受多种因素影响存在地区差异,房颤抗凝治疗不规范、治疗率低、患者治疗依从性差是当前国内房颤抗凝治疗的“困境”。因此,对房颤患者进行积极、合理的抗凝治疗,对提高我国房颤抗凝达标率和治疗率都有着重要意义。

与此同时,抗凝治疗会增加房颤患者出血风险^[3],老年房颤患者多合并其他基础性疾病,抗凝治疗极可能给此类人群带来更为严重的并发症及不良反应。因此,在进行抗凝药物治疗之前,应对房颤患者进行充分的风险评估。

2 老年房颤患者抗凝药物治疗前的风险评估

目前,临床常采用 HAS-BLED 评分表^[4]对房颤患者进行出血风险评估。该评分表由 ESC2010 年首次提出,由于简单实用很快被广泛运用至临床工作中,也不断被多国房颤指南认可和推荐。

HAS-BLED 评分表包含高血压(收缩压>160mmHg, 1分)、肝肾功能不全(各 1分)、卒中史(1分)、出血史(1分)、国际标准化比值(INR)不稳定(1分)、老年(年龄>65岁, 1分)、药物或嗜酒(各 1分),满分 9分。总得分≤2分表示“低风险”,分值≥3表示“高危”,提示抗凝用药需谨慎并应纠正出血因素。值得注意的是,房颤治疗不视 HAS-BLED 高得分为禁忌症,评分目的在评估出血风险,进而纠正出血危险因素,而不是排除高出血风险房颤患者于抗凝治疗之外。

3 抗凝药物的应用

欧洲心脏病学会(ESC)房颤治疗指南(2010年)指出,除低危患者(孤立性房颤、年龄<65岁)或合并禁忌症患者外,其他房颤病人都应该积极给予抗凝药物治疗^[5]。

目前,临床抗凝治疗房颤常见药物主要有维生素 K 拮抗剂(华法林)、直接凝血酶抑制剂(达比加群酯 Dabigatran etexilate)及直接 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班 Rivaroxaban、阿哌沙班 Apixaban、依度沙班 Edoxaban 等)。不同抗凝药物在房颤治疗中药理特征、作用机制、靶范围均存在差异,以下分别对上述药物进行简述。

3.1 华法林

华法林(Warfarin)属于维生素 K 拮抗剂(VKAs),通过抑制维生素 K 及维生素 K 环氧化物相互

转换,同时通过抑制羧基化过程以防止血液凝固,从而防止血栓形成。华法林较早被应用于治疗房颤且已取得一定成效,有学者研究发现^[6]在对 106 例老年房颤患者进行华法林临床疗效研究时发现,与常规治疗的对照组相比,经华法林治疗的观察组较常总有效率更高,凝血酶时间、激活凝血酶时间均更长,血浆黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原均更短,表明华法林能有效改善房颤患者凝血和血液流变学功能,治疗房颤效果显著。一项研究发现,华法林能有效降低房颤患者卒中发生率。尽管华法林在房颤抗凝治疗中发挥着重要作用,但也存在治疗窗狭窄、个体差异显著等不足之处^[7]。一项关于华法林治疗房颤疗效的影响因素多因素分析示,患者职业、INR 检测次数、并发症数目均是影响华法林疗效的相关因素。另外一项研究报道,非瓣膜性房颤患者华法林用药依从性较差,导致房颤抗凝效果不佳。而华法林用药依从性差,也是导致我国抗凝治疗率低的主要因素。因此,在老年房颤患者华法林治疗尤其是长期用药中,应注意监测凝血指标,并重视患者用药依从性,以提高华法林治疗疗效。

3.2 达比加群酯

达比加群酯(Dabigatran etexilate)是新一代口服抗凝药物直接凝血酶抑制剂(Direct Thrombin Inhibitors, DTIs),由于疗效稳定、药物相互作用少及无需常规监测凝血功能等优点备受人们关注^[8]。目前鲜见关于达比加群酯治疗老年房颤患者并发症或不良反应的研究报道,因此有待于更多前瞻性研究进行探讨。

3.3 直接 Xa 因子抑制剂

(1) 利伐沙班

利伐沙班(Rivaroxaban)是一种口服 Xa 因子抑制剂,通过抑制游离和结合的 Xa 因子,延长活化部分凝血活酶时间板和凝血酶原时间,从而实现抗凝作用。利伐沙班治疗房颤,具有预测性高、治疗窗宽、食物药物相互作用少以及无需常规监测凝血功能等优点^[9]。由于利伐沙班药效学性质,过量用药可能导致出血并发症,因此在利伐沙班治疗中应注意高出血风险房颤患者,并严格控制用药用量。

(2) 阿哌沙班

阿哌沙班(Apixaban)与利伐沙班同属于口服

Xa 因子抑制剂, 但具有快速吸收、线性药代动力学优点。与其它口服抗凝药物一样, 阿哌沙班药物治疗中应严密监测出血症以减少房颤患者出血风险。

(3) 依度沙班

依度沙班 (Edoxaban) 是一种具有高度选择性 Xa 凝血因子 (Factor Xa) 抑制剂, 它是第四个获得 FDA 批准的新型口服抗凝药物 (NOAC), 通过可逆性抑制凝血因子 (Xa) 以抑制血栓^[10]。研究发现, 依度沙班出血和血栓栓塞事件的发生率较低, 大出血为 1.63%/年, 颅内出血为 0.16%/年, 中风或全身性栓塞为 0.50%/年, 全因死亡率为 3.72%/年。总体而言, 依度沙班在老年房颤患者中, 出血率较低, 具有良好的安全性与有效性^[28]。但目前大样本研究较少, 可能存在局限性, 需进一步研究。

4 小结

目前, 以华法林为代表的维生素 K 拮抗剂仍是我国房颤患者治疗的主要主要药物, 但我国华法林抗凝治疗 INR 目标的实施多基于他国房颤指南, 缺乏充足的循证医学证据, 且良好的华法林抗凝疗效不仅在于 INR 达标率, 更取决于对其治疗窗内时间的监测和对患者出血风险的评估。因此, 在今后华法林抗凝治疗工作中, 应加强用药前的出血风险评估, 对于老年房颤患者应综合考虑个体用量问题, 同时做好 INR 目标值监测, 以提高华法林治疗准确性及有效性。近年来, 随着口服抗凝药物的不断更新与应用, 正在给老年房颤患者带来新的“生机”。与华法林比较, 新型口服药物具有无需频繁监测凝血功能及药物作用小等优点, 且与华法林保持相同水平甚至更高的临床疗效, 应用前景值得期待。与此同时, 新型口服抗凝药物存在如下几个问题:

(1) 目前多见新型口服抗凝药物与传统抗凝药物之间的比较, 新型口服抗凝药物之间缺乏“头对头”式研究比较, 药物差异性、可行性有待进一步研究与验证;

(2) 新型口服抗凝药物临床试验随访时间较短, 临床用药经验不足, 有待于进一步积累;

(3) 目前国内新药价格昂贵, 一般患者难以承担, 常出现停药换药等现象。以上新型口服抗凝药物存在问题, 也限制着其在老年房颤患者中应用, 但相信随着更深层次的研究和医疗医保政策的改进, 新型抗凝药有望普及成为老年房颤患者乃至绝

大多数房颤患者的常规用药。

综上所述, 在今后老年房颤患者抗凝治疗中, 药物的选择应建立在全面评估患者血栓栓塞及出血风险的基础上, 同时结合患者依从性及经济能力等情况, 从而制定符合患者综合需求的安全性、有效性、可行性的个性化抗凝药物方案。

参考文献

- [1] 吕程,何燕,许键,等.利伐沙班与华法林对心房颤动伴左心房血栓形成患者的疗效观察[J].中国循环杂志,2016,31(11):1098-1101.
- [2] 张晓明,廖照亮.基层医院非瓣膜病性心房颤动患者抗凝治疗 INR 达标情况及影响因素分析[J].现代实用医学,2019,31(7):969-971.
- [3] 何榕,刘元伟,余飞,等.单中心不同科室住院的心房颤动患者抗凝治疗选择和影响因素分析[J].中国心血管杂志,2019,24(5):424-429.
- [4] 鲁晶.136 例心房颤动病人抗凝治疗效果及安全性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(22):3324-3326.
- [5] 汪爱民,徐小凤.华法林对心房颤动患者凝血功能及血流变指标影响浅析[J].西南医科大学学报,2019,42(5):462-465.
- [6] 陈丽,宫玉霞,张秀林.利伐沙班与华法林治疗高龄(≥ 80 岁)非瓣膜性心房颤动患者临床疗效的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(9):63-66.
- [7] 邵伟.2016 至 2019 年我院住院患者服用华法林的 INR 检测及随访效果[J].河北医药,2020,42(14):2208-2210.
- [8] 陈文文,党和勤,耿涛,等.影响房颤患者华法林抗凝控制质量的因素分析[J].中国医院药学杂志,2016(24):2191-2194.
- [9] 聂亚茹,吴建华,李贝贝,等.低剂量华法林对心房颤动患者脑卒中和凝血指标的影响[J].药物评价研究,2020,43(09):1844-1847.
- [10] 吕雄胜,梅建华,陈小英.华法林对老年非瓣膜病合并房颤患者心功能、血小板活化及疗效的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(7):22-24.

收稿日期: 2022 年 8 月 10 日

出刊日期: 2022 年 9 月 25 日

引用本文: 樊娟, 老年房颤患者口服抗凝药物的治疗进展[J], 国际内科前沿杂志 2022, 3(3) : 16-19

DOI: 10.12208/j. ijim.20220072

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS