

• 研究报告 •

华法林与阿司匹林对慢性重度心力衰竭合并持续性
房颤患者临床疗效的比较张洪君¹ 谢年谨²

[关键词] 华法林;阿司匹林;心力衰竭;心房颤动

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.024

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

Comparison between the effects of Warfarin and aspirin in chronic severe
heart failure patients with persistent atrial fibrillationZHANG Hongjun¹ XIE Nianjin²¹Department of Cardiology, The Baoan District Shiyan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518108, China; ²Department of Cardiology, People's Hospital in Guangdong Province)

Corresponding author: ZHANG Hongjun, E-mail: szzhanghongjun@163.com

Summary In this study we explored whether warfarin is superior to aspirin for clinical efficacy in chronic severe heart failure patients with persistent atrial fibrillation. The result showed that incidence of cardioversion of atrial fibrillation and maintainance of sinus rhythm in warfarin group were significantly higher than aspirin group. Compared with aspirin, the incidence of primary end point and embolism were significantly reduced by warfarin. So the clinical efficacy of warfarin is better than aspirin in chronic severe heart failure patients with persistent atrial fibrillation.

Key words warfarin; aspirin; heart failure; atrial fibrillation

¹宝安区石岩人民医院心内科(广东深圳,518108)²广东省人民医院心内科

通信作者:张洪君, E-mail: szzhanghongjun@163.com

- [3] WONG L S, HUZEN J, DE BOER R A, et al. Telomere length of circulating leukocyte subpopulations and buccal cells in patients with ischemic heart failure and their offspring[J]. PLoS One, 2011, 6:e23118.
- [4] KATAOKA H. Clinical characteristics of lower-extremity edema in stage A cardiovascular disease status defined by the ACC/AHA 2001 Chronic Heart Failure Guidelines [J]. Clin Cardiol, 2013, 36:555-559.
- [5] PACKER M, ANTONOPOULOS G V, BERLIN J A, et al. Comparative effect of Carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis [J]. Am Heart J, 2001, 141:899-907.
- [6] LE C H, MULLIGAN C M, ROUTH M A, et al. Delta-6-desaturase links polyunsaturated fatty acid metabolism with phospholipid remodeling and disease progression in heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7:172-183.
- [7] DAI D F, JOHNSON S C, VILLARIN J J, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression induced heart failure[J]. Circ Res, 2011, 108:837-846.
- [8] 刘国红,孙尧. 结缔组织生长因子与慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的关系[J]. 华北煤炭医学院学报, 2009, 11(3):297-299.
- [9] DIEZ J, LAVIADES C, MAYOR G, et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension relation to cardiac alterations [J]. Circulation, 1995, 91:1450-1456.
- [10] OH H, WANG S C, PRAHASH A, et al. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure [J]. Proc Nat Acad Sei USA, 2003, 100:5378-5383.
- [11] LEM A, FRANCO S, ZACHEO A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation [J]. EMBO J, 2003, 22:131-139.
- [12] SERRANOD A L, ANDRES V. Telomeres and cardiovascular disease: does size matter [J]. Circ Res, 2004, 94: 575-584.
- [13] COLLERTON J, MARTIN-RUIZ C, KENNY A, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study [J]. Heart, 2007, 28:172-176.

(收稿日期:2014-01-29)

心力衰竭(心衰)导致的心房间质纤维化改变及交感神经的激活可以促使心房颤动(房颤)发作,房颤导致的心房收缩功能障碍,也可以进一步加重心功能不全^[1]。持续性房颤合并心衰的患者更为常见,容易引起血栓性脑卒中等严重并发症,因此抗凝治疗在其治疗过程中显得尤为重要^[2]。本研究通过随机对照临床试验,比较了华法林与阿司匹林预防对慢性重度心衰合并持续性房颤患者的临床疗效。

1 对象与方法

收集本院 2009-06—2011-06 住院治疗的慢性重度心衰合并持续性房颤患者,经筛选后 68 例患者符合要求。其中女 29 例,男 39 例,年龄 62~78 (65.9±5.7)岁。对入组的患者根据治疗不同随机分为华法林组(36 例)和阿司匹林(32 例)组。

常规治疗方案:胺碘酮片第 1 周给予每次 0.2 g,每日 3 次,第 2 周给予每次 0.2 g,每日 2 次;第 3 周给予每次 0.2 g,每日 1 次。此后每日 0.2 g 长期维持治疗。心衰对症药物治疗予以利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(或血管紧张素 II 受体拮抗剂)和洋地黄为常规治疗。病情稳定时,美托洛尔从 6.25 mg/d 起应用,每隔 2 周调整一次剂量。首次递增 6.25 mg/d,以后每次递增 6.25 mg/次,每天两次,以清晨静息心率 55~60 次/min 为目标剂量。病情恶化(心衰加重、液体潴留)后可根据情况减量。

华法林组治疗方案:根据国际化标准化比值(INR)制定华法林治疗方案,首次治疗为 2 mg/d,第 3 天开始监测 INR 值。并根据 INR 值调整华法林用量,每次以 0.5~1.0 mg 为最小调整单位,调整剂量后 3~5 d 复查 INR 值,直至 INR 稳定在 2.0~3.0 范围内。INR 值稳定 2 周后的第 1 个月每周复查,第 1 月后每月复查 1 次,半年后每 2 个月复查 1 次,并及时调整药物剂量,观察凝血功能是否异常。

阿司匹林组资料方案:阿司匹林则不进行 INR 检测,按常规治疗方案 150 mg/d 顿服。

临床随访及疗效评价:临床实验开始后第 1 周随访,此后每两个月随访 1 次,共随访两年。随访内容包括病史、常规心血管系统检查、心电图、实验室检查、出血及栓塞事件及主要终点事件。疗效评价指标包含左房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)、房颤转复、窦性维持、出血事件、栓塞事件、主要终点事件(缺血性脑卒中或任何原因导致

的死亡)。

用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态性检验及方差齐性检验后用 t 检验对组间均数进行比较,计数资料使用 χ^2 检验,频数小于 5 的项目使用确切概率法, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

华法林组及阿司匹林组患者一般情况、NYHA IV 级、房颤持续时间、LAD、LVEF、左心室舒张末期径(LVEDd)、左心室舒张末期收缩期内径(LVESd)等无显著性差异(均 $P > 0.05$),组间具有可比性(见表 1)。

表 1 两组治疗前基线临床资料
Table 1 General clinical data before treatment

临床项目	$\bar{x} \pm s$		P 值
	华法林组 (36 例)	阿司匹林组 (32 例)	
年龄/岁	65.7±5.6	66.1±5.8	0.32
女性/例(%)	15 (41.7)	14 (43.8)	0.86
高血压/例(%)	17 (47.2)	15 (46.9)	0.98
血脂异常/例(%)	12 (33.3)	12 (37.5)	0.72
糖尿病/例(%)	9 (25.0)	8 (25.0)	1.00
吸烟/例(%)	11 (30.6)	11 (34.4)	0.74
合并心脏疾病/例(%)	19 (52.8)	18 (56.3)	0.77
NYHA IV 级/例(%)	18 (50.0)	17 (53.1)	0.80
房颤持续时间/h	46.7±39.5	45.2±40.4	0.56
LAD/mm	54.7±4.6	55.3±4.3	0.11
LVEF/%	26.1±10.7	24.6±9.5	0.53
LVEDd/mm	68.5±4.2	66.6±4.8	0.35
LVESd/mm	52.4±3.9	54.7±4.1	0.16

华法林组和阿司匹林组治疗 1 年后,LAD 较治疗前显著降低,LVEF 显著升高。华法林组 LAD 降低值(Δ LAD)及 LVEF 显著性高于阿司匹林组(均 $P < 0.05$)。

治疗 1 年后,华法林组房颤转复及窦性维持率为 77.8%、72.2%,显著性高于阿司匹林组 53.1%、46.9%(均 $P < 0.05$)。临床随访两年间华法林组及阿司匹林组均有 4 例患者发生出血事件,两组间出血事件无显著性差异。栓塞事件华法林组发生 2 例,显著性低于阿司匹林组的 8 例($P = 0.02$)。华法林组主要终点事件率为 5.6%,也显著性低于阿司匹林组的 21.9%($P < 0.05$)(见表 2)。

3 讨论

流行病学研究显示,心衰合并房颤患者发病率大于 1%。Qi 等^[3]在中国大陆 41 家医院 9 297 例

表 2 两组治疗后临床疗效指标

Table 2 Clinical indicators after treatment $\bar{x} \pm s$

临床项目	华法林组 (36 例)	阿司匹林组 (32 例)	P 值
LAD/mm	44.3±3.1	48.4±3.8	0.095
ΔLAD/mm	10.3±1.4	6.9±1.6	0.012
LVEF/%	29.8±8.7	25.9±9.0	0.044
房颤转复/例(%)	28 (77.8)	17 (53.1)	0.032
窦性维持/例(%)	26 (72.2)	15 (46.9)	0.033
出血事件/例(%)	4 (11.1)	4 (18.8)	0.375
栓塞事件/例(%)	2 (5.6)	8 (25.0)	0.024
主要终点事件/例(%)	2 (5.6)	7 (21.9)	0.047

患者的研究中发现,首次诊断心衰的患者中,24%的患者合并有房颤,且有 17%的患者以后会发展为房颤。心衰和房颤单独发病即可导致严重的后果,两者同时存在时患者的预后更差,病死率显著增加^[4]。

房颤合并心衰的患者,除了正规的抗心衰及抗心律失常节律控制药物治疗外,还应积极进行抗栓治疗,防止房颤血栓形成,引发脑卒中等栓塞性疾病^[5]。2010 年欧洲心脏病学会(ESC)房颤合并临床相关非主要危险因素,心衰(特别是中重度左心功能不全、LVEF≤40%)应使用口服抗凝治疗^[6]。研究表明,华法林是过去 20 年中房颤患者的首选抗凝治疗药物,显著降低了缺血性脑卒中的发病率,且并未增加出血性脑卒中的发生^[7]。抗血小板药物阿司匹林在房颤患者中的使用一直存在争议,其中 7 个试验结果显示阿司匹林组脑卒中发生率较安慰剂组相对降低但并无统计学差异,且对病死率没有显著影响。另外 8 个试验组的总结果则认为阿司匹林组脑卒中发病率较对照组显著降低^[8]。

本研究结果显示,华法林治疗持续性房颤合并重度心衰患者 1 年后,脑卒中发生率及死亡率较阿司匹林低,LAD 较阿司匹林也降低,LVEF 则升高。这说明华法林治疗后患者心功能都得到一定程度的缓解,这可能与华法林抗凝效果更强相关。此外,患者房颤转复率及窦性维持率也均显著高于阿司匹林组,栓塞事件发生率较阿司匹林组降低,但出血发生率却无显著区别。华法林作为维生素 K 拮抗剂抗凝药,抗凝效果强于阿司匹林,但常伴有严重的出血并发症。本研究通过反复检测 INR 值来调整华法林的剂量,这可能与其出血并发症发生率降低相关。黄军章等^[9]研究也表明,对于华法

林治疗高龄持续性心房纤颤患者时,密切监测 INR 值使之维持在 1.6~2.0 是安全有效的。

综上所述,通过对持续性房颤合并重度心衰患者抗栓治疗的随机对照研究显示,华法林较阿司匹林更能降低患者的脑卒中发生率及死亡率。但参与本研究的人数相对较少,故还需加大样本来验证本结论的真实性。

参考文献

- [1] BUI A L, GRAU-SEPULVEDA MV, HERNANDEZ A F, et al. Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2013, 165: 567-574.
- [2] SCHMIEGELOW M D, PEDERSEN O D, KØBER L, et al. Incidence of atrial fibrillation in patients with either heart failure or acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2011, 11:19-22.
- [3] QI W. Retrospective investigation of hospitalised patients with atrial fibrillation in mainland China [J]. Int J Cardiol, 2005, 105:283-237.
- [4] AHMED A, THORNTON P, PERRY G J, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality and readmission in older adults hospitalized with heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6:421-426.
- [5] SHANTSILA E, LIP G Y. Stroke prevention in atrial fibrillation in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2013, 9:427-435.
- [6] LIP G Y, NIEUWLAAT R, PISTERS R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. Chest, 2010, 137:263-272.
- [7] LAKSHMINARAYAN K, SOLID C A, COLLINS A J, et al. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002) [J]. Stroke, 2006, 37:1969-1974.
- [8] 张源,殷跃辉,梅霞.心房颤动抗凝治疗新进展[J].心血管病学进展,2012,33(6):743-747.
- [9] 黄军章,李红昆,陆永光,等.高龄持续性心房纤颤患者不同剂量阿司匹林与华法林抗栓疗效及安全性比较[J].岭南心血管病杂志,2012,18(4):357-359.

(收稿日期:2014-02-11)