

心房颤动患者华法林抗凝治疗效果和安全性的 Meta 分析

王晓丽,唐海沁,郎翠凤,蒋品,张亚文

(安徽医科大学第一附属医院老年心内科,合肥 230022)

[摘要] **目的** 评价华法林抗凝治疗心房颤动患者疗效和安全性。**方法** 计算机检索 Cochranedatabase, Pubmed, EMBASE, 万方数据库, 中国学术期刊全文数据库 (CNKI), 中国生物医学文献数据库 (CBM), 维普数据库 (VIP) 至 2017 年 4 月, 收集有关华法林抗凝治疗心房颤动患者的疗效和安全性随机对照试验 (RCT), 按纳入标准及排除标准选择文献, 提取资料, 并进行方法学质量评估, 使用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 20 项研究, 研究对象 2194 例。Meta 分析结果: 华法林组的抗凝效果优于阿司匹林: 脑梗死发生率低于阿司匹林组 ($OR = 0.15, 95\% CI: 0.08 \sim 0.29, P < 0.05$); 脑卒中发生率低于阿司匹林组 ($OR = 0.35, 95\% CI: 0.22 \sim 0.57, P < 0.05$); 外周动脉栓塞发生率低于阿司匹林组 ($OR = 0.42, 95\% CI: 0.25 \sim 0.71, P = 0.001$); 死亡发生率低于阿司匹林组 ($OR = 0.28, 95\% CI: 0.14 \sim 0.59, P = 0.001$); 华法林组与阿司匹林组出血事件发生率差异无统计学意义 ($OR = 0.90, 95\% CI: 0.66 \sim 1.22, P = 0.488$)。**结论** 华法林的安全性与阿司匹林相似, 但华法林对于心房颤动患者的疗效优于阿司匹林。

[关键词] 心房颤动; 华法林; 阿司匹林; Meta 分析

中图分类号: R541.75 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2018.04.002

Meta analysis of anticoagulant effect and safety of warfarin in patients with atrial fibrillation Wang Xiaoli, Tang Haiqin, Lang Cuifeng, Jiang Pin, Zhang Yawen (Department of Cardiovascular Medicine for Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: Tang Haiqin, Email: tanghq898@sina.com

[Abstract] **Objective** To evaluate anticoagulant effect and safety of warfarin in patients with atrial fibrillation. **Methods** The literature of randomized and controlled trials (RCT) about anticoagulant effect and safety of warfarin in patients with atrial fibrillation were retrieved from Cochrane Library, Pubmed, EMBASE, WANFANG, CNKI, CBM and VIP (by April, 2017), and documents were selected by inclusion criteria and exclusion criteria, extracted materials was given methodological quality evaluation. Meta analysis was conducted by Stata12.0 software. **Results** There were 20 RCT and 2194 patients were included. Meta analysis showed that the anticoagulant effect of warfarin was better than that of aspirin; incidence rate of cerebral infarction of warfarin was lower than that of aspirin ($OR = 0.15, 95\% CI: 0.08 - 0.29, P < 0.05$), incidence rate of stroke of warfarin was lower than that of aspirin ($OR = 0.35, 95\% CI: 0.22 - 0.57, P < 0.05$), incidence rate of peripheral arterial embolism of warfarin was lower than that of aspirin ($OR = 0.42, 95\% CI: 0.25 - 0.71, P = 0.001$). incidence of mortality of warfarin was lower than that of aspirin ($OR = 0.28, 95\% CI: 0.14 - 0.59, P = 0.001$), and there was no significant difference of safety between warfarin and aspirin ($OR = 0.90, 95\% CI: 0.66 - 1.22, P = 0.488$). **Conclusion** The safety of warfarin and aspirin is equal, but the therapy effect of warfarin is better than that of aspirin.

[Keywords] Atrial fibrillation; Warfarin; Aspirin; Meta-analysis

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (IDZX2015133)

作者简介: 王晓丽, 硕士研究生, Email: 704647857@qq.com

通信作者: 唐海沁, 主任医师, 教授, 博士生导师, Email: tanghq898@sina.com

心房颤动(AF)是临床最常见的快速心律失常之一,主要危害是增加脑卒中的风险,增加致残率、致死率。2006 年心房颤动诊疗指南提出 CHADS₂ 评分系统^[1-2],此评分系统中,高血压、心力衰竭、糖尿病都是心房颤动患者发生卒中的独立危险因素,每项记 1 分;若患者合并有脑卒中、TIA 病史或血栓病史时,它的分数是其他危险因素的 2 倍;当心房颤动患者的 CHADS₂ 评分 ≥ 2 分时,脑卒中的发生率较高,这时便需要规范使用抗凝药物。必须严格按照心房颤动诊疗指南对各种危险因素进行评分,对脑卒中进行严格的风险评估,及时地对心房颤动患者进行抗凝治疗。有研究报道,长期抗凝治疗可以使非瓣膜性心房颤动患者的卒中风险降低约 68%。华法林作为中风或短暂性脑缺血发作史的心房颤动患者二次预防的益处也已经很好地建立^[3-4]。华法林对于缺血性脑卒中风险较高的心房颤动患者临床效果较好^[5]。那么,华法林对于心房颤动患者抗凝治疗的疗效及安全性究竟如何? 本文将对此问题进行探讨。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1) 研究类型: 随机对照试验(RCT), 无论是否用盲法, 语种限于中英文; (2) 研究对象: 选用的病例均符合非瓣膜性心房颤动的诊断标准, 并且心房颤动持续时间较长, 需要抗凝治疗; (3) 干预措施: 采用华法林抗凝治疗组为研究组, 阿司匹林抗凝治疗组为对照组; (4) 结局指标采用脑梗死、脑卒中、外周动脉栓塞、死亡、出血事件的发生为结局指标。

1.2 排除标准 (1) 排除没有明确地评估治疗心房颤动结局的指标及由重复性数据的研究; (2) 排除瓣膜性心房颤动的研究; (3) 排除研究组研究、临床个案报道、综述、Meta 分析等类型的文献; (4) 排除不以华法林为研究组干预措施的研究。

1.3 文献检索 检索 Cochranlibrary, Pubmed, EMBASE, 万方数据库, 中国学术期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 维普数据库(VIP)。筛选相关文献及其参考文献, 检索日期为 2017 年 4 月之前。中文检索词: “华法林” “心房颤动” “抗凝治疗” “随机对照试验” “阿司匹林” “安全性” “有效性”; 英文检索词: “Warfarin” “atrial-fibrillation” “anticoagulant” “RCT” “Aspirin” “safety” “effectiveness”。

1.4 质量评价 评价文献采用 Cochrane Handbook

5.0 推荐的 RCT 质量评价标准, 从 6 个领域的 7 项标准对偏倚风险进行评价: (1) 随机序列的产生是否正确合理; (2) 是否实施分配隐藏; (3) 是否对研究者和受试者施盲; (4) 是否对研究数据盲法评价; (5) 结果数据是否完整; (6) 是否存在选择性报告研究组结果; (7) 其他偏倚来源。符合 7 项标准的属于高质量研究, 否则可能出现偏倚。质量评价有 2 名作者独立完成, 如有讨论分歧不能达到一致的, 请第三方参与决定。

1.5 统计学处理 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。样本主要为计数资料, 采用比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)作为研究的效应指标, 首先分析各纳入研究的临床异质性, 若 $P \geq 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$ 认为多个同类研究间具有同质性, 选用固定效应模型进行分析; 当 $P < 0.05$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 认为多个同类研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行分析。最后, 采用 Begg 秩相关法分析是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检出相关文献 421 篇, 通过仔细阅读文章题目和摘要后选择 89 篇文献筛选。然后进行全文阅读, 质量评价后进一步按纳入和排除标准, 共纳入 20 个研究^[6-25] 2194 例患者, 其中研究组 1100 例, 对照组 1094 例。

2.2 结局指标

2.2.1 脑梗死发生率 纳入的 10 篇文献^[8-11, 14-17, 22-23] 报道了脑梗死发生率, 各研究间具有同质性($P = 1.000, I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型。华法林组的脑梗死发生率低于阿司匹林组($OR = 0.15, 95\% CI: 0.08 \sim 0.29, P < 0.05$)。见图 1。

2.2.2 脑卒中发生率 纳入的 10 篇文献^[6-7, 12, 14, 18-21, 24-25] 报道了脑卒中发生率, 各研究间具有同质性($P = 0.797, I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型。华法林组的脑卒中发生率低于阿司匹林组($OR = 0.35, 95\% CI: 0.22 \sim 0.57, P < 0.05$)。见图 2。

2.2.3 外周动脉栓塞发生率 纳入的 12 篇文献^[6-7, 11-12, 16-20, 22-23, 25] 报道了外周动脉栓塞事件发生率, 各研究间具有同质性($P = 0.495, I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型。华法林组的外周动脉栓塞发生率低于阿司匹林组($OR = 0.42, 95\% CI: 0.25 \sim 0.71, P = 0.001$)。见图 3。

2.2.4 死亡发生率 纳入的 12 篇文

献^[6-7,11-12,16-22,24-25]报道了死亡发生率,各研究间具有同质性($P=0.999, I^2=0\%$),故采用固定效应模型。华法林组的死亡发生率低于阿司匹林组($OR=0.28, 95\% CI:0.14\sim0.59, P=0.001$)。

2.2.5 出血事件发生率 纳入的18篇文献^[6-17,19-24]报道了出血事件发生率,各研究间具有同质性($P=0.656, I^2=0\%$),故采用固定效应模型。华法林的安

全性与阿司匹林差异无统计学意义($OR=0.90, 95\% CI:0.66\sim1.22, P=0.488$)。见图4。

2.2.6 发表偏倚 在以出血事件发生率为结局指标的18项研究中,采用Begg秩相关法分析,Begg法检测结果中 $Pr > |z| = 0.211$,代表本研究不存在明显的偏倚。因此纳入的文献可以进行Meta分析。见图5。

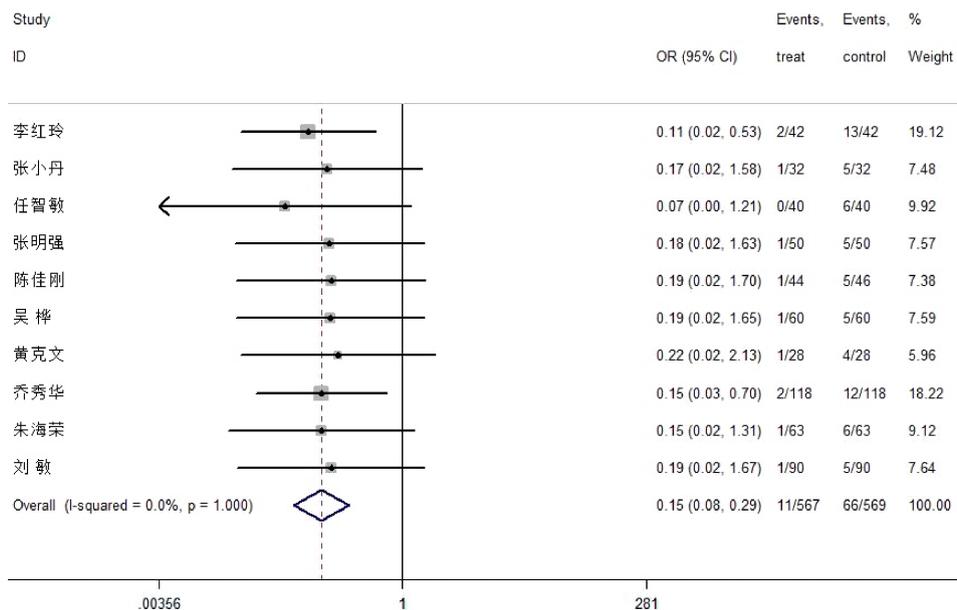


图1 纳入文献脑梗死事件的对比

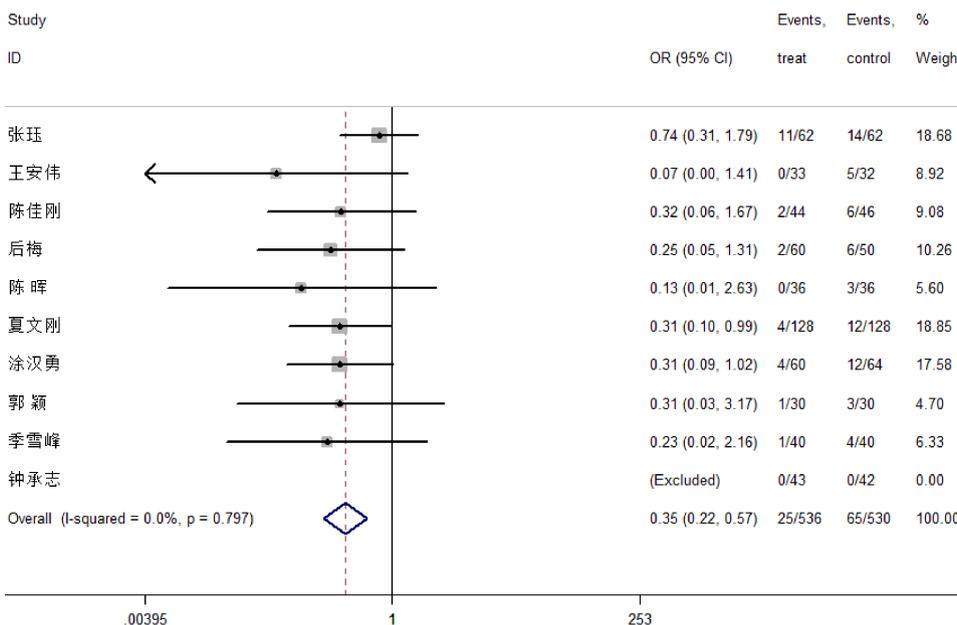


图2 纳入文献脑卒中事件的对比

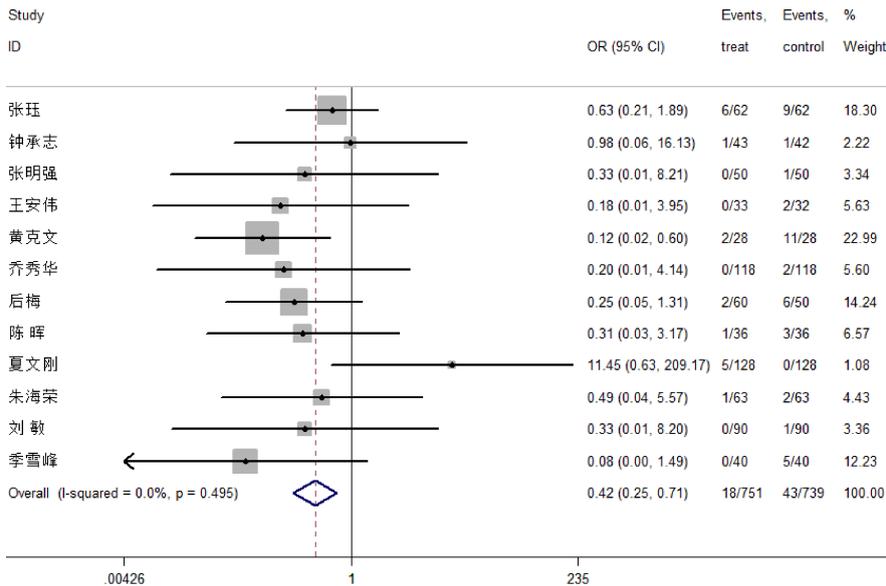


图3 纳入文献外周动脉栓塞事件的对比

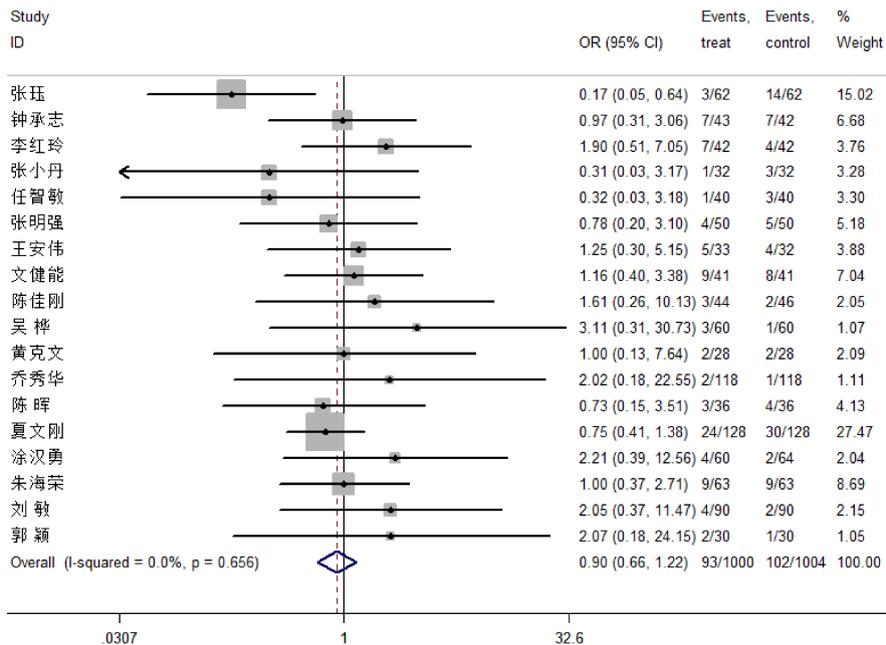


图4 纳入文献出血事件的对比

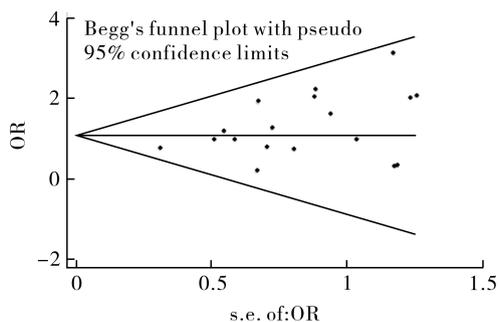


图5 纳入文献出血事件发表偏倚

3 讨论

华法林是目前临床上较常用的抗凝药物之一,其作用机制为:华法林为双香豆素类口服抗凝药物,有竞争性拮抗维生素 K 的作用,与维生素 K 竞争结合与肝脏有关的酶,使维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 在肝脏合成过程中因谷氨酸 γ -羧基化受抑制而合成显著减少,从而抑制血液凝固。口服华法林使凝血酶原时间国际标准化比值 (INR) 维持在 2.0~3.0,能安全而有效预防脑卒中发生。而阿司匹林是环氧化酶抑制剂,通过抑制环氧化酶,使环氧化酶甲基化后永远失活。前列素 G2 和前列腺素 H2 的合成受阻,从而间接地抑制血小板产生血栓素 A2,抑制血小板聚集和释放反应而阻止血栓形成。

本研究结果显示,华法林能降低脑梗死、脑卒中和外周动脉栓塞的风险,华法林的抗凝效果优于阿司匹林,而且其主要的不良反应(引起全身各部位出血)与阿司匹林差异无统计学意义。故在适当剂量范围内(即严格控制 INR 值)华法林的抗凝作用是安全的,耐受性是良好的且可接受的^[26]。然而在我国许多心房颤动患者(特别是老年患者)不能耐受,或者依从性不高,不了解华法林服用注意事项,不选择使用华法林,或者有些患者虽然坚持服用华法林,但没有严格按照医生的要求定期检测 INR 值,从而加大了不良反应的发生率。所以积极地通过对心房颤动患者进行华法林使用的健康教育是非常有必要的,才能使华法林发挥最大功效,使更多的患者受益。

本系统评价虽然纳入的研究均以华法林为治疗组,但各研究药物剂量、疗程、结局测量的指标不一;终点事件发生的数量均为小数量;年龄分层不够细化;使结论作为循证医学证据的力度受到一定程度的限制。因此,我国需要根据中国人群的特点进一步开展严格设计的随机对照试验,特别是大样本多中心长期的临床随机对照试验来验证华法林抗凝治疗心房颤动患者疗效与安全性,以获取最佳证据更好地指导我国的临床实践。

参考文献

[1] GO A S, HYLEK E M, CHANG Y C, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? [J]. JAMA, 2003, 290(20): 2685-2692.

[2] SINGER D E, CHANG Y C, FANG M C, et al. The net clinical benefit of Warfarin anticoagulation in atrial fibril-

lation [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(5): 297-305.

[3] PETERSON G M, BOOM K, JACKSON S L, et al. Doctors' beliefs on the use of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: identifying barriers to stroke prevention [J]. Inter Med J, 2002, 32(1): 15-23

[4] OKCUN B, YIGIT Z, YILDIZ A, et al. What should be the primary treatment in atrial fibrillation: ventricular rate control or sinus rhythm control with long-term anticoagulation? [J]. J Inter Med Res, 2009, 37(7): 464-471.

[5] MANT J, HOBBS F D R, FLETCHER K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2007, 370(8): 493-503.

[6] 张珏. 华法林抗凝治疗老年心房颤动 62 例临床疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(66): 88.

[7] 钟承志. 华法林与阿司匹林预防心房颤动患者卒中的效果对比 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(6A): 12-13.

[8] 李红玲. 华法林与阿司匹林在脑梗死伴非瓣膜性心房颤动患者二级预防中的有效性和安全性比较 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(5): 135-136.

[9] 张小丹. 华法林在心房颤动中临床应用观察 [J]. 中国卫生标准管理, 2015, 29(2): 123-124.

[10] 任智敏. 华法林治疗心房颤动的应用效果与用药安全性研究 [J]. 医药前沿, 2016, 25(6): 90-91.

[11] 张明强. 华法林治疗心房颤动效果评定及分析 [J]. 医药前沿, 2016, 20(6): 188-189.

[12] 王安伟, 刘瑶, 张亚西. 高龄非瓣膜病性心房颤动应用华法林抗凝治疗的疗效及安全性研究 [J]. 系统医学, 2016, 7(1): 47-49.

[13] 文健能. 高龄伴血栓形成史心房颤动患者应用华法林的有效性和安全性观察 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(9): 179-180.

[14] 陈佳刚. 华法林对中老年非瓣膜病心房颤动患者抗凝作用的对比观察 [J]. 医学信息, 2014, 27(2): 74.

[15] 吴桦. 华法林治疗非瓣膜病心房颤动患者的抗凝疗效及安全性的对比分析 [J]. 临床研究, 2014, 12(5): 100-101.

[16] 黄克文. 华法林对非瓣膜病心房颤动抗凝的疗效观察 [J]. 临床研究, 2014, 12(11): 190-191.

[17] 乔秀华. 华法林治疗非瓣膜病心房颤动患者的抗凝疗效及安全性的对比分析 [J]. 临床研究, 2016, 14(10): 72-73.

[18] 后梅. 老年非瓣膜房颤患者华法林抗凝治疗的可行性及抗凝强度探讨 [J]. 中外医疗, 2016, 35(5): 131-132.

[19] 陈晖. 老年心房颤动患者应用华法林抗凝的有效性和安全性探讨 [J]. 医学综述, 2015, 21(13): 2496-2497.