

## · 专家述评 ·

## 《2019 AHA/ACC/HRS心房颤动患者管理指南更新》

## 关于血栓栓塞预防的解读

齐书英<sup>1</sup>, 王冬梅<sup>1</sup>

【中图分类号】R541.75

【文献标志码】A

开放科学(源服务)标识码(OSID)



齐书英 教授

2019年1月28日,美国心脏协会(AHA)、美国心脏病学会(ACC)联合美国心律学会(HRS)发布了《2019 AHA/ACC/HRS心房颤动患者管理指南》<sup>[1,2]</sup>,对2014版心房颤动(房颤)指南进行了重点更新,更新内容涉及抗凝、卒中的非药物预防、节律控制(复律和导管消融)、房颤合并急性冠脉综合征的管理以及新增的部分内容:房颤检测筛查的新装置和减轻体重。指南同期发表于*Circulation*、*Heart Rhythm*和*J Am Coll Cardiol*。

本次指南的12个更新要点为:

①依度沙班(Edoxaban)已加入到NOACs的队列,可用于卒中预防(I, B-R)。

②除了中度至重度二尖瓣狭窄或植入机械心脏瓣膜者,均建议NOACs优先于华法林(I, A)。

③使用抗凝药物的决策不应受到房颤为阵发性、持续性还是永久性的影响(I, B)。

④应在开始NOACs治疗之前检测肾功能和肝功能,且至少每年检测一次(I, B-NR)。

⑤CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分男性≥2分、女性≥3分,肌酐清除率<15 ml/min或透析的房颤患者,使用华法林或阿哌沙班进行口服抗凝治疗是合理的(IIa, B-NR)。

⑥发生危及生命的出血或紧急手术时,推荐使用Idarucizumab逆转达比加群酯的抗凝作用(I, B-NR)。

⑦发生危及生命的出血时,Andexanet α可逆用于逆转利伐沙班和阿哌沙班的抗凝作用(IIa, B-NR)。

⑧对于卒中风险增加、存在长期抗凝禁忌证的房颤患者,可考虑经皮左心耳封堵(IIb, B-NR)。

⑨对于射血分数降低型心力衰竭(心衰)且有症状的房颤患者,房颤导管消融以降低死亡率、减少心衰住院治疗可能是合理的(IIb, B-R)。

⑩对于接受过冠状动脉(冠脉)支架置入术、有风险的房颤患者,双联治疗(氯吡格雷+利伐沙班15 mg/d或达比加群酯150 mg, bid)是合理的,与三联治疗相比可有效降低出血风险(IIa, B-R)。

⑪对于超重或肥胖的房颤患者,建议减重并行危险因素干预(I, B-R)。

⑫对于隐源性卒中(CS)且外部动态监测尚无定论的患者,植入心脏监护仪对于检测亚临床房颤是合理的(IIa, B-R)。

本次指南更新的上述12项内容中,涉及血栓栓塞预防的9项,可见房颤血栓栓塞的危害严重及预防的重要性,说明近期这个领域的循证证据更多。本文就血栓栓塞的预防和治疗进行解读。

众所周知,房颤的卒中预防不容忽视,同时,房颤患者具有高认知功能下降风险,近期一项瑞士研究评估了房颤患者的认知功能和脑损伤的关系<sup>[3]</sup>。房颤患者的卒中预防措施包括药物抗凝、由外而内的左心耳结扎/切除以及由内而外的左心耳封堵。药物抗凝华法林的应用存在受药物相互作用影响、治疗窗窄及需进行剂量调整及监测等问题,新型口服抗凝药价格昂贵,且依从性较差。目前,中国口服抗凝药的使用明显低于西方<sup>[4,5]</sup>。抗凝药物使用不足的原因中,医生对抗凝治疗的顾虑是重要因素之一。

### 1 抗凝方案的选择

新指南将“抗栓(Antithrombotic)”替换为“抗凝(Anticoagulant)”,否定了单用抗血小板药物治疗在房颤患者血栓栓塞事件预防中的地位。

新指南增加了新批准的Xa因子抑制剂依度沙班(Edoxaban)可用于卒中预防(I, B-R),至此指南推荐的新型口服抗凝药(NOACs)共有4种可用于非瓣膜性房颤患者的抗凝,即Xa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班和直接凝血酶抑制剂达比加群酯。这些NOACs的高级别推荐得益于严谨设计的大型临床试验的良好结论(RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE和Engage AF)。

Engage AF试验<sup>[6]</sup>是迄今为止规模最大、时间最长的抗凝药物研究,在21 105例房颤患者中与华法林对照测试了两种剂量(60 mg和30 mg)的Edoxaban,主要疗效终点为脑卒中或全身栓塞,主要安全终点是大出血,次要终点为脑卒中、全身栓塞或心血管原因死亡的复合发生率,中位数随访2.8年。结果发现,治疗期间主要终点的年血栓栓塞发生率华法林组(TTR 68.4%)为1.50%,高剂量依度沙班组为1.18%(HR=0.79; 97.5%CI: 0.63~0.99; P<0.001),低剂量依度沙班组为1.61%(HR=1.07; 97.5%CI: 0.87~1.31; P=0.005)。安全性方面,华法林组的年大出血率为3.43%,而高剂量依度沙班组为2.75%(HR=0.80; 95%CI: 0.71~0.91; P<0.001)和低剂量依度沙班组为1.61%(HR=0.47; 95%CI: 0.41~0.55; P<0.001)。心血管疾病导致的年死亡率三组分别为3.17%, 2.74%(HR=0.86; 95%CI: 0.77~0.97; P=0.01)和2.71%(HR=0.85; 95%CI:

作者单位: <sup>1</sup> 050082 石家庄,中国人民解放军联勤保障部队第980医院心血管内科

通讯作者: 齐书英, E-mail: qsy304@126.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.06.01



0.76~0.96;  $P=0.008$ ), 次要终点发生率三组分别为: 4.43%, 3.85% ( $HR=0.87$ ; 95% $CI$ : 0.78~0.96;  $P=0.005$ ) 和4.23% ( $HR=0.95$ ; 95% $CI$ : 0.86~1.05;  $P=0.32$ )。证实Edoxaban预防卒中或血栓栓塞的效果不亚于华法林, 并显著减少大出血, 接受较高剂量Edoxaban者中风和血栓的发生率较华法林组减少21%, 而出血事件高剂量Edoxaban组较华法林组减少20%, 低剂量减少了53%, 心血管原因死亡减少13%~14%。

指南仍强调了房颤患者是否使用抗凝与房颤的类型(阵发性、持续性或永久性)无关, 决策应根据患者的卒中风险( $CHA_2DS_2-VASc$ 评分)来决定(I, B)。

华法林和NOACs均可有效预防房颤患者的卒中。对比较NOAC和华法林的4个主要随机对照研究(RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF)进行荟萃分析, 包括42 411例患者接受NOACs、29 272例患者接受华法林治疗, 发现NOACs组与华法林相比可明显减少卒中和非中枢性血栓栓塞19%, 其中出血性卒中下降明显, 全因死亡率降低10%, 颅内出血减少一半, 但消化道出血略增加。NOACs在各亚组中有效预防卒中的疗效一致, 但如果所在中心的TTR < 66%与≥66%相比, NOACs降低主要出血并发症作用存有差异, 提示对于华法林抗凝强度不稳定的房颤患者(TTR < 66%), NOACs在保障有效性的同时, 减少出血的作用更明显。低剂量NOACs(达比加群酯110 mg, bid; 依度沙班30 mg, qd)预防卒中和非中枢性血栓栓塞的有效性与华法林相似, 出血性卒中和颅内出血的发生率明显减少<sup>[2]</sup>。

华法林的使用在国内仍是重要的抗凝选择, 强调INR值稳定在2~3, 且TTR应在65%以上。使用华法林时, 在计算华法林抗凝治疗的稳定性TTR时, 应选择不少于6个月的INR监测值进行计算, 并排除最初6周的INR值。TTR < 65%、或6个月内有2次INR > 5.0或有1次INR > 8.0、或6个月内有2次INR < 1.5, 均为INR不稳定, 应寻找影响因素(如是否按要求剂量规律服用华法林、是否有饮食变化或加用其他药物等)并及时调整治疗方案<sup>[2]</sup>。

华法林和NOACs之间如何转换? 根据《2018 EHRA非维生素K拮抗剂类口服抗凝药(NOACs)用于房颤患者的实用指南》, 从华法林转换为NOACs时, 应在INR < 2.5时启动NOACs; 当从NOACs转换为华法林时, 启动华法林的同时需继续使用NOACs直到INR > 2.0, 停用NOACs后继续监测INR水平1~3 d以确保INR在治疗范围之内<sup>[7]</sup>。

新指南建议应在开始NOACs治疗前检测患者的肝肾功能, 且此后至少每年检测一次(I, B-NR)。与2014年版指南相比, 增加了肝功能检测。肝脏代谢是新型口服抗凝药重要的代谢途径, 严重肝功能不全患者, 不建议使用NOACs。

$CHA_2DS_2-VASc$ 评分男性≥2分、女性≥3分, 肌酐清除率 < 15 ml/min或透析的房颤患者, 使用华法林或阿哌沙班进行口服抗凝治疗是合理的(IIb, B-NR)。

一直以来, 因为缺少获益的临床研究证据, 新型口服抗凝药都禁用于血透患者。2018年Circulation上的一项回顾性研究显示<sup>[8]</sup>, 与华法林相比, 阿哌沙班应用于血透患者, 可能降低大出血风险, 而血栓栓塞风险相当, 其中标准剂量组可降低血栓栓塞风险。对于终末期肾病或透析的房

颤患者, 达比加群酯或利伐沙班或依度沙班指南是不推荐的。总体而言, 新型口服抗凝药用于血透患者的临床证据仍较为有限。

目前新型口服抗凝药血清浓度已可进行检测, 但目前不同文献所报道新型口服抗凝药血清浓度监测的参考范围具有差异, 且血清浓度与药物的安全性、有效性、患者临床结局等不完全相关。2019版更新的房颤指南提出, 在以下临床情况, 对新型口服抗凝药进行血清浓度监测可能有意义: 急诊手术前检测抗凝药物血清浓度、对慢性肾脏病或血透患者体内药物浓度进行评估、发现潜在药物相互作用、对特别肥胖患者的药物吸收情况进行评价、对患者服药依从性进行评估。

## 2 NOACs的逆转剂

指南建议: 既往新型口服抗凝药曾因缺乏特异性拮抗剂备受质疑, 基于近年研究结果, 依达赛珠单抗(Idarucizumab, 达比加群的特异性拮抗剂)和Andexanet  $\alpha$ (可逆转利伐沙班等Xa拮抗剂抗凝作用)均已获得FDA批准<sup>[9]</sup>。随着两种拮抗剂的广泛使用, 新型口服抗凝药的安全性可得到进一步提升。

2019房颤管理指南建议, 在发生危及生命的出血或紧急手术时, 推荐使用依达赛珠单抗逆转达比加群的抗凝作用(I, B-NR)。达比加群是通过和凝血酶结合而实现其抗凝作用的, 凝血酶是血液凝固、形成血栓的重要物质, 达比加群抑制凝血酶的作用能达到抗凝效果。依达赛珠单抗是达比加群的特异性逆转剂, 2018年6月, 依达赛珠单抗已获得中国食品药品监督管理局(CFDA)(现称国家药品监督管理局, NMPA)批准上市, 它对达比加群的亲和力相比达比加群对凝血酶的亲和力高350倍, 血液中的达比加群一旦遇到依达赛珠单抗, 就会与其结合, 而放弃凝血酶, 终止自身的抗凝作用。

2019房颤管理指南建议, 在发生危及生命的出血时, Andexanet  $\alpha$  lfa可用于逆转利伐沙班和阿哌沙班的抗凝作用(IIa, B-NR)。Xa因子是凝血过程中的重要因子, 利伐沙班和阿哌沙班都是Xa因子抑制剂, 我国尚未引进阿哌沙班, 目前只有利伐沙班。Andexanet  $\alpha$  lfa是一种重组的对抗利伐沙班的逆转剂, 可拮抗利伐沙班的作用, 使体内的Xa因子再次参与凝血过程, 恢复正常的凝血功能。ANNEXA-R研究表明, 应用Andexanet  $\alpha$  lfa后, 利伐沙班的抗Xa因子活性从基线中位分别降低了97%和92%。安全性方面, 研究中未发生血栓栓塞事件及严重不良事件。基于这个研究结果, 2018年5月美国FDA批准Andexanet  $\alpha$  lfa用于继发性利伐沙班的危及生命出血或未控制的出血。

## 3 瓣膜病房颤的抗凝选择

瓣膜性和非瓣膜性房颤的区别常使临床医师感到困惑。指南对于非瓣膜性房颤和瓣膜性房颤的区别给予明确定义<sup>[1]</sup>, 瓣膜性房颤指合并中至重度二尖瓣狭窄(可能需要手术干预)或心脏机械瓣膜置换术后的房颤患者, 需使用华法林长期抗凝。非瓣膜性房颤是指无中、重度二尖瓣狭窄或机械性心脏瓣膜的房颤, 包括二尖瓣反流、三尖瓣反流, 主动脉瓣狭窄或反流等, 因其使用新型口服抗凝药预防血栓栓塞事件已有较多的临床证据, 均归属为非瓣膜性房颤的范畴。指南强调, 进行瓣膜性房颤定义主要目的是



区分哪些患者只能用华法林抗凝，而不是评估患者是否合并有瓣膜性心脏病。

与我国2018年房颤指南、欧洲2016年房颤指南一样，2019年美国房颤指南指出，除了中度至重度二尖瓣狭窄或植入机械心脏瓣膜者，房颤患者抗凝均推荐NOACs优先于华法林（Ⅰ，A）。指南推荐的NOACs在预防卒中或血栓栓塞方面是非劣效或优于华法林，而NOACs与华法林相比可减少严重出血风险。

一直以来，瓣膜病（VHD）房颤抗凝治疗均推荐使用华法林，NOAC的研究均将瓣膜病房颤患者排除在外。RE-ALING试验<sup>[10]</sup>是唯一一个对比NOAC和华法林在机械心脏瓣膜患者中抗凝效果的临床试验，由于达比加群组血栓栓塞和出血并发症明显高于华法林而提前终止试验。基于该试验结果，后续的NOACs试验均将机械心脏瓣膜患者排除在外。

ENGAGE AF-TIMI48试验排除了植入机械瓣膜的患者和中、重度二尖瓣狭窄患者，入组了191例植入生物瓣膜的患者，随访2.8年，结果显示，与华法林组相比，较高剂量依度沙班组的卒中或全身性栓塞发生率相似（ $HR=0.37$ ， $P=0.15$ ），大出血发生率也相似（ $HR=0.50$ ， $P=0.26$ ）。与华法林组相比，较低剂量依度沙班组的卒中或全身性栓塞发生率相似（ $HR=0.53$ ， $P=0.31$ ），但大出血发生率较低（年发生率：0.76% vs. 6.27%， $HR=0.12$ ， $P=0.045$ ）。两个依度沙班组的净临床预后（卒中/全身性栓塞，大出血，或死亡）均低于华法林组。与华法林组相比，较高剂量依度沙班组的主要不良冠状动脉事件发生率减半（年发生率：11.07% vs. 4.32%， $HR=0.36$ ， $P=0.03$ ）；较低剂量依度沙班组和华法林组的主要不良冠状动脉事件发生率相似（ $HR=0.64$ ）。显示对于植入生物瓣膜的房颤患者，依度沙班可以作为华法林的合理替代<sup>[11]</sup>。

近期发表在2019年2月的JACC的来自韩国的一项研究<sup>[12]</sup>，评估了NOACs对二尖瓣狭窄患者的治疗影响。纳入了2230例二尖瓣狭窄合并房颤患者，结果显示：血栓栓塞事件的发生率NOACs组为2.22%/年，华法林组为4.19%/年（ $HR=0.28$ ），颅内出血的发生率分别为0.49% vs. 0.93%（ $HR=0.53$ ），表明二尖瓣狭窄合并房颤患者NOAC的治疗的抗凝效果更佳。相信该研究结果会对以后的房颤抗凝实践和指南产生影响，以后可能会有类似试验陆续开展，对其结果我们拭目以待。

一项Meta分析纳入了ENGAGE AF-TIMI 48、ARISTOLE、RE-LY和ROCKET-AF研究的数据<sup>[13]</sup>，评价了NOACs（包括阿哌沙班、达比加群、利伐沙班和依度沙班）在房颤伴VHD患者中的安全性和有效性，分析排除了有显著血流动力学改变的二尖瓣狭窄和植入机械瓣膜的患者。共58 497例患者的数据被纳入分析，结果显示，与华法林相比，NOACs可降低房颤伴VHD（ $HR=0.70$ ，95%CI：0.58~0.86）和房颤不伴VHD（ $HR=0.84$ ，95%CI：0.75~0.95）患者的卒中/全身性栓塞风险。NOACs和华法林治疗的大出血发生率相似，但治疗效果的异质性较高。在VHD亚组中，利伐沙班的出血发生率升高；而在非VHD亚组中阿哌沙班的出血发生率降低。尽管该研究存在一定的局限性，研究者仍然认为，除了血流动力学改变明显的二尖瓣狭窄和植入机械瓣膜者，NOACs可以作为VHD患者的治疗选择，其有效性和安全性数据表明可考虑将NOACs作为有或无

VHD患者的一线药物。

中重度二尖瓣反流是房颤合并心脏瓣膜病患者最常见的类型（70%以上）。不论是4个试验的亚组分析，或是这4个试验的汇总分析，结果显示在房颤合并VHD患者中NOACs抗凝疗效和出血风险与华法林大致相同甚至优于华法林。然而，在总人群中观察到NOACs减少全因死亡的作用，在VHD患者中却没有表现出来。

#### 4 合并有房颤的急性冠脉综合征（ACS）患者的抗凝治疗

2019年美国房颤指南指出，对于全身血栓栓塞风险高的ACS和房颤患者（根据CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc风险评分为≥2分），建议进行抗凝治疗，除非出血风险超过收益。对于接受过冠状动脉（冠脉）支架置入术、有风险的房颤患者，双联治疗（氯吡格雷+利伐沙班15 mg，qd或达比加群酯150 mg，bid）是合理的，与三联治疗相比可有效降低出血风险（Ⅱa，B-R）。如选择三联疗法，为降低出血风险，应其时间压缩到4~6周，这也是ACS患者最易出现支架内血栓形成的时间，之后改为双联疗法（Ⅱb，B-R）。具体推荐如下：

①对于急性冠脉综合征合并房颤的患者，如果血栓栓塞风险增加（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分）都应该使用抗凝药物，除非出血风险超过获益（Ⅰ，B-R）。

②对于血栓栓塞风险高的房颤患者（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分），如果合并急性冠脉综合征并已经行冠脉支架治疗、需接受三联抗栓治疗（口服抗凝药、阿司匹林和P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂），P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂建议选择氯吡格雷而不是普拉格雷（Ⅱa，B-NR）。

③对于血栓栓塞风险高的房颤患者（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分），如果合并急性冠脉综合征并已经行冠脉支架治疗，可考虑双联抗栓治疗，即P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂（氯吡格雷或替格瑞洛）联合华法林，以降低出血风险（Ⅱa，B-R）。

④对于血栓栓塞风险高的房颤患者（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分），如果合并急性冠脉综合征并已经行冠脉支架治疗，可以考虑双联抗栓治疗，即P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂（氯吡格雷）联合15 mg利伐沙班，以降低出血风险（Ⅱa，B-R）。

⑤对于血栓栓塞风险高的房颤患者（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分），如果合并急性冠脉综合征并已经行冠脉支架治疗，可以考虑双联抗栓治疗，即P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂（氯吡格雷）联合150 mg达比加群酯，以降低出血风险（Ⅱa，B-R）。

⑥对于血栓栓塞风险高的房颤患者（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分），如果合并急性冠脉综合征并已经行冠脉支架治疗（药物涂层或金属裸支架）、已经接受三联抗栓治疗（口服抗凝药、阿司匹林和P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂），可以考虑4~6周后改为双联抗栓治疗（口服抗凝药物+P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂）（Ⅱb，B-R）。

#### 5 无症状房颤/房扑患者的抗凝

因为有1/3的房颤患者是没有明显症状的，但是房颤的危害，如脑卒中、心功能不全等却依然是存在的，卒中可能是其首发表现。在美国心律学会（HRS）2017年会上Reiffel教授公布了REVEAL AF试验结果<sup>[14]</sup>。纳入385例患

者,平均随访22.5个月。结果显示,在无房颤病史的高危患者中,经过18个月随访,无症状房颤的检出率约30%;到30个月时,检出率则升至40%,这提示房颤筛查的重要性。所以,无症状房颤越来越受到重视。2019年美国房颤指南没有对无症状房扑/房颤患者的抗凝给予明确建议,但近期欧洲发布无症状心律失常处理共识刚刚公布,建议无症状房颤/房扑的抗凝处理与有症状的患者基本相同<sup>[15]</sup>,建议如下:

①无症状房颤患者应根据卒中风险进行抗凝,与有症状的房颤患者等同。

②应考虑筛查高危人群,例如CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 $\geq 2$ 分的患者。

## 6 电复律和药物复律时的抗凝更新

①对于持续时间 $\geq 48$  h或持续时间不详的房颤或房扑患者,建议在心脏复律前至少3周和复律后至少4周使用华法林(INR 2.0~3.0)、Xa因子抑制剂或直接凝血酶抑制剂进行抗凝治疗,不考虑CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分或复律的方法(I, B-R)(2014年NOACs为IIa, C)

②对于持续时间 $\geq 48$  h或持续时间不详、血流动力学不稳定、需要急诊电复律的患者,建议尽快开始抗凝治疗并持续至复律后至少4周,除非有禁忌证(I, C)。

③房颤复律后是否长期抗凝治疗,应基于血栓栓塞风险和出血风险评估(I, C-EO)。(2014年房颤指南建议:在长期抗凝决策过程中非常强调出血风险)

④对于持续时间 $< 48$  h、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分男性 $\geq 2$ 分或女性 $\geq 3$ 分的房颤或房扑患者,在心脏复律前尽早给予肝素、Xa因子抑制剂或直接凝血酶抑制剂是合理的,然后进行长期抗凝治疗(IIa, B-NR)。(2014年推荐级别为I C,并限定了CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分的值)。

⑤对于持续时间 $\geq 48$  h或持续时间不详的房颤或房扑患者,在心脏复律前进行经食管超声心动图检查是合理的,若未发现左心房血栓(包括LAA),术前开始抗凝治疗并持续至复律后至少4周(IIa, B)。

⑥对于持续时间 $< 48$  h、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分男性为0或女性为1的房颤或房扑患者,可在心脏复律前给予肝素、Xa因子抑制剂或直接凝血酶抑制剂,而术后不需要口服抗凝治疗(IIb B-NR)。(建议级别从2014年指南中的C改为B-NR)

## 7 抗凝治疗的中断和桥接问题

正在接受抗凝治疗的房颤患者如果发生出血,或拟行外科手术或介入操作前后,可能需要暂时中断抗凝治疗,临床医师应在综合评估患者血栓和出血风险以及拟进行的手术或介入操作的潜在出血风险后,决定抗凝治疗中断和恢复时间。

2019年美国房颤指南的推荐如下:

①对于房颤患者和接受需要中断华法林治疗的机械心脏瓣膜患者,建议使用普通肝素或低分子量肝素进行桥接治疗。桥接疗法的应平衡卒中和出血的风险(I, C)。

②对于非心脏机械瓣、因手术需要中断华法林治疗的房颤患者,桥接治疗(普通肝素或低分子肝素)应平衡卒中和出血的风险以及患者停止抗凝治疗的持续时间(I, B-R)(修改:2014年房颤指南推荐级别为C)。

③如果出现危及生命的出血或紧急手术,建议使用依达赛珠单抗逆转达比加群(I, B-R)。

④如果出现危及生命或无法控制的出血,Andexanet  $\alpha$  lfa可用于逆转利伐沙班和阿哌沙班(IIa, B-NR)(新增)。

## 8 左心耳封堵或外科闭塞/切除用于血栓栓塞事件的预防

非瓣膜性房颤91%的心内血栓来自左心耳。除了长期服用抗凝药物以外,左心耳封堵术也是预防房颤患者血栓栓塞事件的策略之一。在2014年的房颤管理指南发布时,考虑到当时左心耳封堵术的并发症发生率高,且缺乏远期安全性和有效性证据,因此未做出推荐。此次指南更新,对证据的把控仍然非常严格,基于Watchman封堵器的一系列临床证据,建议房颤卒中风险增高的患者,如存在长期抗凝禁忌,可以考虑行左心耳封堵术(IIb类,利 $\geq$ 弊)。指南认为,目前左心耳封堵术的最适合人群和围术期抗栓均不够明确,有待更多临床研究来揭示。

2018年中国房颤指南对左心耳封堵的推荐级别为IIa类,建议:对于CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 $\geq 2$ 的非瓣膜性房颤患者,具有下列情况之一:①不适合长期规范抗凝治疗;②长期规范抗凝治疗的基础上仍发生血栓栓塞事件;③HAS-BLED评分 $\geq 3$ ,可行经皮左心耳封堵术预防血栓栓塞事件(证据级别B)。

对于左心耳外科闭塞/切除,新指南建议:接受心脏手术的房颤患者可考虑手术阻断LAA,将其作为整个心脏团队房颤管理方法的一个组成部分(IIb, B-NR)。

## 9 房颤患者血栓栓塞风险评估的其它指标

房颤患者的血栓栓塞风险是连续的和不断变化的,对于房颤患者应定期评估其血栓栓塞风险。近年来,各国指南均推荐以CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分来评价房颤患者的卒中风险,但研究显示,房颤患者发生卒中的危险因素或者预测因素远比评分里面提到的这些要多,甚至有一些预测能力更强,我们在临床工作中发现,仅以CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分判断房颤患者的栓塞风险不够全面。其他可能的危险因素包括:睡眠呼吸暂停综合征<sup>[19-21]</sup>,慢性肾脏病<sup>[22-24]</sup>,生物标志物(脑钠肽<sup>[25-29]</sup>,肌钙蛋白<sup>[30]</sup>),影像学(心房扩大或功能不全<sup>[32-38]</sup>、左心耳形态及功能<sup>[39-48]</sup>、左心房纤维化<sup>[49]</sup>),特别值得我们注意的是肾功能不全、脑钠肽或肌钙蛋白升高以及左心房的扩大。即便是CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分较低的房颤患者,如果合并了这些因素,还是要警惕卒中的风险。甚至有学者建议这类患者进一步评估卒中风险,除外上述情况后才真正不需要抗凝。

有研究者提出ATRIA评分系统。该评分系统主要汇集了8个变量,包括年龄、既往卒中史、女性、糖尿病、心功能不全、高血压、蛋白尿、肾小球滤过率 $< 45$  ml/min $\cdot$ m<sup>2</sup>。在对ATRIA研究人群的分析中,ATRIA评分较CHADS<sub>2</sub>或是CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc预测价值更高<sup>[50,51]</sup>。总之,抗凝治疗无疑有助于减少房颤患者的卒中风险。但考虑到抗凝治疗所伴随的出血风险,过于积极的抗凝治疗方案可能也无助于改善房颤患者的临床预后。虽已有多个危险因素已被认为与卒中明显相关,但不幸的是,其中部分同时也是出血评分的危险因素。基于这种观点,目前已有多种积分系统用于鉴别房颤患者的低、中、高危,但孰优孰劣尚无定论,仍有



待进一步研究证实。

另一种评价房颤患者卒中风险的方法是ABC卒中风险评分,其中A、B和C分别为年龄、生物标志物和临床病史英文的首字母。这个评分中最强的几项危险因素分别为年龄、既往卒中或TIA病史、脑钠肽水平以及肌钙蛋白浓度。Hijazi等<sup>[52]</sup>纳入14 701例房颤患者,检测基线时生物标志物水平,中位数随访1.9年,进行新的风险评分的开发和内部验证。通过Cox回归评估生物标志物和临床变量对卒中的预测,或全身性栓塞的预测,并且每个变量会根据模型系数得到权重比例。后来有研究者<sup>[53]</sup>应用ABC评分对1125例服用维生素K拮抗剂稳定的房颤患者进行了6.5年随访,计算并比较美国卒中学会和CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc,验证了此评分的意义,发现最重要的预测因素为:既往卒中/短暂性脑缺血发作史、N末端脑钠肽前体、高敏C反应蛋白和年龄,其中年龄包括在ABC(年龄、生物标志物、临床病史)卒中风险评分中。ABC卒中评分与广泛使用的CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分相比,在两个队列中ABC评分均具有很好的校准,以及更高的有效性。

### 参考文献

- [1] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2019 Jan 21; S0735-1097(19)30209-8.
- [2] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 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, 32(4): 315-68.
- [3] Conen D, Rodondi N, Müller A, et al. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(9): 989-99.
- [4] 朱宁. 非瓣膜病房颤的抗凝治疗[J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(1): 1-5.
- [5] 孙艺红, 胡大一. 非瓣膜病心房颤动患者全球抗凝注册研究中国亚组基线数据分析[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(10): 846-50.
- [6] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 369(22): 2093-104.
- [7] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology, 2018, 39(16): 1330-93.
- [8] Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States[J]. Circulation, 2018, 138(15): 1519-29.
- [9] Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. Nature Reviews Cardiology, 2018, 15(5): 273-81.
- [10] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. N Engl J Med, 2013, 369(13): 1206-14.
- [11] Carnicelli AP, De CR, Halperin JL, et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves[J]. Circulation, 2017, 135(13): 1273.
- [12] Kim JY, Kim SH, Myong JP, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(10): 1123-31.
- [13] Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease Other Than Significant Mitral Stenosis and Mechanical Valves: A Meta-Analysis[J]. Circulation, 2017, 135(7): 714-6.
- [14] Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, et al. Incidence of Previously Undiagnosed Atrial Fibrillation Using Insertable Cardiac Monitors in a High-Risk Population: The REVEAL AF Study[J]. Jama Cardiology, 2017, 2(10): 1120-7.
- [15] Amar DO, Mairesse GH, Boriani G, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). European Society of Cardiology[J]. Europace, 2019, pii: euz046.
- [16] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(24): 2964-75.
- [17] Holmes DR, Reddy VY, Buchbinder M, et al. The Assessment of the Watchman Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation (ASAP-TOO) trial[J]. American Heart Journal, 2017, 189: 68-74.
- [18] Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial[J]. Heart Rhythm, 2017, 14(9): 1302-8.
- [19] Zhao E, Chen S, Du Y, et al. Association between Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Cohort Study[J]. BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL, 2018 Jan 18, 2018: 5215868.
- [20] 徐卓文, 郑若龙, 李伟章, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对房颤患者射频消融术后复发率的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(9): 23-5.
- [21] 周黎阳, 郑玉龙, 王玉峰, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与房颤的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(1): 29-31.
- [22] Königsbrügge O, Lorenz M, Auinger M, et al. Venous thromboembolism and vascular access thrombosis in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: Cross-sectional results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and thromboembolism in patients on hemodialysis (VIVALDI)[J]. Thromb Res, 2017, 158: 59-64.
- [23] Medha A, Jesse DS, Stacey EJ, et al. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation[J]. American Journal of Nephrology, 2018, 48(1): 36-45.
- [24] Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of End-Stage Renal Disease in Adults with Chronic Kidney Disease[J]. Circulation, 2013, 127(5): 569-74.
- [25] 白梅, 杨杰孚. 血浆脑钠肽与心房颤动[J]. 中华心律失常学杂志, 2006, 10(2): 157-9.
- [26] Wozakowska-Kaplon B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation[J]. American Journal of Cardiology, 2004, 93(12): 1555-8.
- [27] Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G, et al. Brain natriuretic peptide levels fall rapidly after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm[J]. Cardiology, 2004, 102: 188-93.
- [28] Beck-Da-Silva L, De BA, Fraser M, et al. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2004, 20(12): 1245-8.
- [29] Cai GL, Chen J, Hu CB, et al. Value of Plasma Brain Natriuretic

- Peptide Levels for Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-analysis[J]. *World Journal of Surgery*, 2014, 38(1): 51-9.
- [30] 张晓燕, 曹中朝. 肌钙蛋白在心房颤动患者中的应用价值[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(1): 70-3.
- [31] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, *et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 1 ☆[J]. *American Journal of Cardiology*, 1998, 82(8A): 2N.
- [32] Verdecchia P, Rebold IG, Gattobigio R, *et al.* Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome[J]. *Hypertension*, 2003, 41: 218-23.
- [33] Fuster V, Ryd NL, Cannom D, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 149-246.
- [34] Ailawadi G, Gerdtsch MW, Harvey RL, *et al.* Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(5): 1002-9.
- [35] Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, *et al.* Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications[J]. *European Journal of Echocardiography the Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 2011, 12(6): 421-30.
- [36] Ayirala S, Kumar S, O' Sullivan DM, *et al.* Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24: 499-505.
- [37] Wachtell K, Devereux R, Lyle P, *et al.* The left atrium, atrial fibrillation, and the risk of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2008, 2, 507-13.
- [38] Leung M, Van PR, Abou R, *et al.* Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry[J]. *European Heart Journal*, 2017, 39(16): 1416-25.
- [39] Ernst G, Stöllberger C, Abzieher F, *et al.* Morphology of the left atrial appendage[J]. *Anatomical Record*, 2010, 242(4): 553-61.
- [40] Biase LD, Santangeli P, Anselmino M, *et al.* Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation?: Results From a Multicenter Study[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60(6): 531-8.
- [41] Kimura T, Takatsuki S, Inagawa K, *et al.* Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores[J]. *Heart Rhythm the Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 2013, 10(6): 921-5.
- [42] Anselmino M, Scaglione M, Biase LD, *et al.* Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1): 2-7.
- [43] Beinart R, Heist EK, Newell JB, *et al.* Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation[J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2011, 22(1): 10-5.
- [44] Burrell LD, Horne BD, Anderson JL, *et al.* Usefulness of left atrial appendage volume as a predictor of embolic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *American Journal of Cardiology*, 2013, 112(8): 1148-52.
- [45] Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, Roma DS, *et al.* Left atrial appendage Doppler low patterns: implications on thrombus formation[J]. *Am Heart J*, 1992, 124(4): 955-61.
- [46] Mügge A, Kühn H, Nikutta P, *et al.* Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994, 23(3): 599-607.
- [47] Ohara K, Hirai T, Fukuda N, *et al.* Relation of left atrial blood stasis to clinical risk factors in atrial fibrillation ☆[J]. *International Journal of Cardiology*, 2009, 132(2): 210-5.
- [48] 王岑, 李彩英, 寇晨光, 等. 计算机断层摄影术心脏成像对心房颤动患者左心耳与毗邻结构的定量研究[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 261-6.
- [49] King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, *et al.* Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 70(11): 1311-21.
- [50] van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, *et al.* Comparative performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a national primary care database[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(17): 1851-9.
- [51] Calenda BW, Granger CB. In atrial fibrillation, the ATRIA risk score better predicted stroke than CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2016, 164(4): JC23.
- [52] Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, *et al.* The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation[J]. *European Heart Journal*, 2016, 37(20): 1582-90.
- [53] Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, *et al.* Long-Term Stroke Risk Prediction in Patients With Atrial Fibrillation: Comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc Scores[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e006490.

本文编辑: 孙竹

欢迎投稿, 欢迎订阅!

中国科技核心期刊, 科技论文统计源期刊

E-mail: ebcvm\_cj@126.com; 联系电话: 010-84008479

网址: www.ebcvm.com/www.ebcvmcj.com/www.ebcvmcj.org