

2015年欧洲心脏节律学会非瓣膜性心房颤动患者服用新型口服抗凝药物实践指导解读

陈松文 刘少稳

【关键词】 新型口服抗凝药物； 心房颤动； 介入治疗
【中图分类号】 R541.75

卒中是心房颤动(房颤, atrial fibrillation, AF)最危险而严重的并发症。抗凝治疗可以显著降低房颤患者的卒中风险,改善预后,因而成为房颤治疗的核心策略之一。在抗凝药物的选择上,新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOAC)包括直接凝血酶抑制药(达比加群酯)和Xa因子抑制药(阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班),与传统抗凝药物维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)如华法林相比,NOAC具有起效快、半衰期短、药物间相互作用少、无需监测药物抗凝强度、有效/安全比高等显著优点^[1,2]。目前,NOAC已被多个国家和地区食品药品监督部门批准应用于非瓣膜性房颤(Non-valvular AF)的抗凝治疗,并得到最新国际指南的推荐^[2,6]。2015年,欧洲心脏节律学会(EHRA)对其在2013年发布的非瓣膜性房颤患者服用NOAC实践指导进行了更新^[5,6]。新实践指导增加了有关艾多沙班应用的相关数据,同时通过15个专题分别对NOAC患者依从性管理、应用时机、监测指标、特殊临床事件下的应用、出血处理等方面的临床实践给出具体建议。因多数专题与既往实践指导类似,限于篇幅,本文拟就EHRA发布的新实践指导的一些主要更新进行相应解读。

1 瓣膜性及非瓣膜性房颤的界定

根据RE-ALIGN研究^[7,8]的结果,达比加群酯不适用于机械瓣膜置换术后的患者。此外,由于缺乏在人工机械瓣膜置换术后房颤患者中的临床应用资料,NOAC只被批准用于非瓣膜性房颤患者。因此,

提到NOAC,首先需要确认瓣膜性及非瓣膜性房颤的定义。既往文献所报道的瓣膜性房颤的患病率差异较大(4%~30%),如此大的差异主要是对瓣膜性房颤的定义缺乏统一标准^[2,9-10]。在2012年欧洲心脏病学会(ESC)的房颤管理指南中,将瓣膜性房颤定义为与风湿性瓣膜病(主要是二尖瓣狭窄)或人工心脏瓣膜相关的房颤^[4]。而在2014年美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心律学会(AHA/ACC/HRS)的房颤管理指南中^[2],瓣膜性房颤被定义为与风湿性二尖瓣狭窄、机械性或生物性心脏瓣膜、二尖瓣修补相关的房颤。而在2015年EHRA实践指导中则明确指出,瓣膜性房颤是指有机械性人工心脏瓣膜或中、重度二尖瓣狭窄(通常由风湿性原因导致)的房颤^[6],而伴有其他性质或类型瓣膜病变的房颤患者均属于非瓣膜性房颤。由此可见,非瓣膜性房颤包括任何未经手术或介入治疗的轻度二尖瓣狭窄、二尖瓣反流,以及全部主动脉瓣、肺动脉瓣和三尖瓣的病变所伴随的房颤,甚至包括进行生物性人工心脏瓣膜置换术后的房颤(表1)。在新实践指导中,将生物性瓣膜置换及二尖瓣修补术后的房颤患者也列入NOAC的适用人群^[6]。促成这一改变的原因,是在开展的多个NOAC临床试验研究(ROCKET-AF研究^[11]、RE-LY研究^[12]、ARISTOTLE研究^[13])中,包含了一部分瓣膜病变比较严重的房颤患者,而这部分患者也在NOAC的临床试验中获益^[11-14]。此外,有学者甚至认为瓣膜性房颤应严格地定义为“风湿病房颤(rheumatic AF)”^[12]。由此可见,严格界定瓣膜性房颤,将增加NOAC的适用人群。总体而言,新实践指导对NOAC的适用人群定义的更为明确具体,推荐内容也更为简洁,且易于操作。

DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2016.07.013

作者单位:200080 上海,上海市第一人民医院心内科

通信作者:刘少稳,Email:shaowen.liu@hotmail.com

2 NOAC 或华法林的选择及 SAME-TT₂R₂ 评分的应用

新实践指导强调抗凝药物的选择需要综合评估患者的风险/获益比,同时需要基于监管当局核准的适应证及专业团体的指南。一般情况下,大多数指南推荐应用华法林而国际标准化比值(INR)控制不佳的患者选择 NOAC 进行抗凝治疗。但与非亚裔人群相比,亚裔人群对于华法林的耐受性较差,且大出血或颅内出血的发生率较高^[6]。而 NOAC 可以显著降低亚裔人群出血及颅内出血的风险,因此,新实践指导指出亚裔人群可能更适合使用 NOAC 进行抗凝^[15]。此外,NOAC 的选择需要考虑多种因素,尤其是可获得性及治疗费用等。特别是有胃肠道出血或溃疡病史的患者,可能需要加用护胃药物(如质子泵抑制药、H₂受体阻滞药等)来降低胃肠道出血风险。

表 1 房颤患者使用 NOAC 治疗瓣膜病的适应证及禁忌证

项目	适应证	禁忌证
机械性瓣膜置换术		✓
中重度二尖瓣狭窄(通常因风湿性疾病导致)		✓
轻度至中度的其他原发性瓣膜疾病		
重度主动脉瓣狭窄	✓(资料有限,大多需干预)	
生物性瓣膜置换术	✓(除术后 3 个月内)	
二尖瓣修补术	✓(除术后 3~6 个月内)	
经皮腔内主动脉瓣膜成形术及经导管主动脉瓣置换术	✓(无前瞻性数据,可能需要联用 1 或 2 种抗血小板药物,需同时考虑出血风险)	
肥厚型心肌病	✓(无前瞻性数据)	

注:NOAC,新型口服抗凝药

新实践指导推出 SAME-TT₂R₂ 评分用于预测应用华法林治疗时 INR 控制不佳的患者。SAME-TT₂R₂ 评分首次在 2013 年提出^[16],其得分总共 8 分,分别为女性(1 分),年龄 < 60 岁(1 分),既往病史(包含至少下述 2 项:高血压病、糖尿病、冠心病/心肌梗死、外周动脉疾病、充血性心力衰竭、卒中史、肺部病变、肝肾疾病,1 分),药物治疗(使用相互作用药物,如胺碘酮,1 分),2 年内吸烟(2 分),种族(非高加索人,2 分)。随后,SAME-TT₂R₂ 评分被证实可以有效判断患者是否适合使用华法林抗凝,并

且评分的高低与华法林抗凝治疗的预后相关^[16-18]。新实践指导对 SAME-TT₂R₂ 评分尚未正式推荐,但建议可以作为一种参考。对于 SAME-TT₂R₂ 评分高(≥2 分)的患者避免先尝试华法林抗凝,而对于 SAME-TT₂R₂ 评分 0~2 分的患者则可先行华法林抗凝,并仅在华法林抗凝强度的稳定性差或 INR 在治疗窗内的时间(TTR) < 65% 时,更改为 NOAC 抗凝^[16]。

SAME-TT₂R₂ 评分为华法林抗凝强度的不稳定提供了一种实用的评价方法。由于国人基本上均属于非高加索人,如果按照上述建议操作的话,需要抗凝患者的 SAME-TT₂R₂ 评分多在 2 分及以上,如果简单套用 SAME-TT₂R₂ 评分标准,则可能导致 NOAC 的滥用。而在临床实践中,如果加强宣教及随访监测,大多数国人应用华法林治疗时 TTR 可控制在理想范围内。目前实践中,应根据患者的病情及经济承受能力等多种因素综合考虑,当患者 INR 控制不佳时,则应该加强宣教及随访监测,同时也可以借鉴 SAME-TT₂R₂ 评分来评估是否需要更换为 NOAC。

3 NOAC 与肾功能

由于 NOAC 的代谢大部分(达比加群)或至少部分经肾排泄,此外房颤患者如合并慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)可同时增加血栓栓塞和出血风险^[1-2],因此,NOAC 的使用在一定程度上受患者肾功能的影响(表 2)。考虑到达比加群绝大部分经肾排泄,因而对于合并 CKD 的患者来说,达比加群不应作为 NOAC 的首选药物,尤其是当肌酐清除率(CrCl)接近 30 ml/min 时^[1-2,5-6]。对于需要透析治疗的患者,则推荐选用华法林而不是 NOAC^[5-6]。

经数年的研究,目前有四种 NOAC 在不同肾功能状态下的药代动力学情况已基本明确,对于使用 NOAC 的患者需要评估肾功能以了解 NOAC 的清除情况^[1-2]。新实践指导据此建议,使用 NOAC 的患者至少每年监测一次肾功能,老年及体弱患者应该每半年监测一次;另外,对伴有 CKD 的房颤患者也应加强对肾功能的监测。目前实践指导推荐 CrCl 的计算方式为 Cockcroft-Gault 方法,即 $CrCl = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [72 \times \text{血清肌酐}(\text{mg/dl})]$,女性则计算结果 $\times 0.85$ 。因而多数 NOAC 的研究均采用上述计算方式来评估患者的肾功能。

肾功能状态对于使用 NOAC 且拟择期手术的房颤患者的术前停药时间亦存在较多影响。新实践

表 2 不同肾功能情况下 NOAC 的应用

项目	达比加群酯	阿哌沙班	艾多沙班	利伐沙班
经肾清除率	80%	27%	50%	35%
肾功能要求	CrCl ≥ 30 ml/min	CrCl ≥ 15 ml/min	CrCl ≥ 15 ml/min	CrCl ≥ 15 ml/min
推荐剂量	CrCl ≥ 50 ml/min 无需调整剂量 (150 mg, 每日 2 次)	血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dl 无需调整剂量 (5 mg, 每日 2 次)	CrCl ≥ 50 ml/min 无需调整剂量 (60 mg, 每日 1 次)	CrCl ≥ 50 ml/min 无需调整剂量 (20 mg, 每日 1 次)
合并 CKD 时的推荐剂量	CrCl 在 30 ~ 49 ml/min 范围内仍可 150 mg, 每日 2 次, 若出血风险高, 可调整为 110 mg 每日 2 次; 仅美国推荐 75 mg, 每日 2 次; CrCl 15 ~ 30 ml/min 或 30 ~ 49 ml/min 但合用相关药物	CrCl 在 15 ~ 29 ml/min 范围内, 2.5 mg, 每日 2 次; 具下述三项中 2 项则 2.5 mg, 每日 2 次: 血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dl、年龄 ≥ 80 岁、体重 ≤ 60 kg	CrCl 在 15 ~ 49 ml/min 范围内, 30 mg, 每日 1 次	CrCl 在 15 ~ 49 ml/min 范围内, 调整为 15 mg, 每日 1 次
不推荐应用	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min

注: NOAC, 新型口服抗凝药; CKD, 慢性肾病; CrCl, 肌酐清除率

指导根据出血风险和患者的肾功能, 明确给出了大部分择期手术术前停药时间 (表 3)。值得注意的是, 新实践指导对停药时间按照直接凝血酶抑制剂 (达比加群酯) 和 Xa 因子抑制剂 (阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班) 进行分类^[6]。

表 3 择期手术前停用 NOAC 的时间建议

CrCl (ml/min)	达比加群		阿哌沙班 (艾多沙班、利伐沙班)	
	低危	高危	低危	高危
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50 ~ 80	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30 ~ 50	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15 ~ 30	无使用指征	无使用指征	≥ 36 h	≥ 48 h
< 15	无使用指征	无使用指征	无使用指征	无使用指征

注: NOAC, 新型口服抗凝药物; CrCl, 肌酐清除率; 患者无严重出血风险和 (或) 获得性局部出血表现, 血药谷浓度为末次用药后 ≥ 12 h 或 ≥ 24 h 测定, 无需使用低分子肝素或普通肝素进行桥接

4 NOAC 在合并冠心病患者中的应用

房颤合并冠心病在临床上比较常见, 且患者的死亡率增加。目前, 关于合并冠心病房颤患者抗栓治疗的前瞻性临床资料较为匮乏, 尤其是关于 NOAC 的治疗资料更少^[2-6]。与单用阿司匹林相比, 华法林联合阿司匹林或氯吡格雷可以减少急性冠状动脉综合征介入治疗术后的缺血事件^[5-6]。对于合并稳定性冠心病的房颤患者, 使用 NOAC 治疗即可, 不需要联合应用抗血小板药物^[5-6]。进行择期介入治疗的患者及急性冠状动脉综合征需要介入治疗的患者, 如果可能, 术前暂停 NOAC 抗凝, 有助于提高围术期抗栓治疗的安全性; 而在需要联合使用抗血小板药物治疗时, 应选择小剂量的 NOAC, 同时建议加用护胃药物^[6]。

对再血管化后的长期抗栓治疗, 新实践指导给出了明确的建议。对于择期行经皮冠状动脉介入治

疗的患者, 推荐三联抗栓治疗 (抗凝药物联合阿司匹林和氯吡格雷) 1 个月 (裸金属支架或新型药物系统支架), 之后改为双联抗栓 1 年 (抗凝药物联合阿司匹林或氯吡格雷); 而对于接受第一代药物洗脱支架的患者, 三联抗栓治疗可能需要维持更长时间 (3 ~ 6 个月)。对于急性冠状动脉综合征患者, 不管是药物治疗还是支架治疗, 6 个月的三联抗栓治疗是需要的; 如果出血风险较高且不可纠正, 则可适当缩短三联抗栓治疗的时间, 甚至改为双联抗栓治疗; 对于应用第一代药物洗脱支架或高危动脉粥样硬化风险而低出血风险患者, 需要考虑更长时间的三联抗栓治疗 (12 个月); 对于稳定性冠心病合并房颤患者的长期抗栓治疗, 单药抗凝治疗即可, 不需要联合任何抗血小板药物。

5 NOAC 出血事件的处理

NOAC 的有效治疗窗较宽, 与其他药物、食物的相互作用少, 抗凝强度稳定, 一般不需要常规监测, 仅在特殊情况下, 如发生出血事件时, 才需要监测。在监测 NOAC 的抗凝强度时, 需要特别注意采血的时间点与末次给药时间点间的关系。一般抗凝强度在给药后 3 h 处于高峰, 而在给药后 12 h (每日 2 次) 或 24 h (每日 1 次) 则处于谷底。凝血参数谷浓度水平能较准确反映 NOAC 的抗凝强度, 其中部分凝血活酶时间 (APTT) 谷值如果超过正常上限 2 倍, 提示达比加群酯出血风险增加。

尽管应用 NOAC 也有出血并发症发生, 但总体而言, 在 III 期临床试验中, NOAC 的出血事件较华法林显著减少, 尤其是颅内出血以及危及生命的出血事件减少更显著^[11-13]。NOAC 不仅仅是在出血发生率上低于或不劣于华法林, 在出血的预后上也优于华法林。此外, 较少的出血事件也提高了抗凝治疗的依从性,

同样可以减少患者的死亡率^[6]。

目前,对于出血的处理策略仍然缺少前瞻性临床研究数据,所推荐的处理办法更多的是基于临床前信息以及专家观点。NOAC 尚缺少特效拮抗剂或经验尚少,故对其出血的处理策略相对有限。因为 NOAC 的半衰期相对较短,故时间对于 NOAC 来说是最重要的“拮抗剂”。因此,新实践指导强调,了解末次给药情况和可能存在的影响 NOAC 血药浓度的因素(如肾功能情况)十分关键。轻度出血可停药 1 次或 2 次,中、重度出血需采取相应支持措施,如机械压迫止血、手术止血、补液或输血;服用 NOAC 后 2 h 内,可以口服活性炭纠正。患者使用达比加群酯出血时可选择利尿或透析方法,发生致命性出血时还可选择凝血酶原复合物浓缩物(50 U/kg,必要时加用 25 U/kg)、活化凝血酶原复合物(50 U/kg,最大剂量每天 200 U/kg)及重组活化 VII 因子(90 μg/kg)部分逆转 NOAC 的抗凝作用。此外,达比加群酯目前已经有特异的拮抗剂 Idarucizumab(5 g 静脉推注,临床实践指导撰写期间尚未被美国食品药品监督管理局批准,但在 2015 年 10 月获得了批准),可以在数分钟内有效地逆转达比加群酯的抗凝作用^[19-21]。

新实践指导在老版本的基础上结合近年来的临床资料,给出了一些具体的临床实践指导,更重视临床实用性及方便性。但该指导主要基于各类 NOAC 的现有研究成果和临床经验总结,主要是作为临床实践指导或临床建议,而非完整意义上的指南(Guideline)。此外还需注意,目前国内临床应用 NOAC 的相关资料和临床经验仍相对匮乏,需要取得我国患者的 NOAC 应用数据,以提高疗效,控制风险。

参 考 文 献

[1] Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012, 141(2 Suppl):e120S-e151S.

[2] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation, 2014, 130(23):2071-2104.

[3] Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2014, 45(5):1545-1588.

[4] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial

fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-2747.

[5] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace, 2013, 15(5):625-651.

[6] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace, 2015, 17(10):1467-1507.

[7] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med, 2013, 369(13):1206-1214.

[8] Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J, 2012, 163(6):931-937.

[9] Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries; the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J, 2005, 26(22):2422-2434.

[10] Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace, 2014, 16(1):6-14.

[11] Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. Eur Heart J, 2014, 35(47):3377-3385.

[12] Di Pasquale G, Zagnoni S, Riva L. Novel oral anticoagulants and valvular atrial fibrillation: are they always contraindicated?. Intern Emerg Med, 2015, 10(1):21-24.

[13] Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation, 2015, 132(8):624-632.

[14] 佟佳宾, 施海峰, 邹彤, 等. 高龄心房颤动患者导管消融围术期不同抗凝方案的对比观察. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(4):220-224.

[15] Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. Thromb Haemost, 2014, 111(5):789-797.

[16] Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. Chest, 2013, 144(5):1555-1563.

[17] Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier A, et al. Validation of the SAME-TT₂R₂ score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. Thromb Haemost, 2015, 114(4):695-701.

[18] Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Evaluation of SAME-TT₂R₂ risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. Europace, 2015, 17(5):711-717.

[19] Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, et al. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. Circulation, 2015, 132(25):2412-2422.

[20] Bruness CB. Idarucizumab: first global approval. Drugs, 2015, 75(18):2155-2161.

[21] Thibault N, Morrill AM, Willett KC. Idarucizumab for reversing dabigatran-induced anticoagulation: a systematic review. Am J Ther, 2016. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2016-02-24)