

2016年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南(节选)(一)

■ 译者及校译者: 张玮艺, 余萍, 张潇潇, 时彦莹, 王子璇, 王春雪

【关键词】 指南; 心房颤动; 抗凝药物; 维生素K拮抗剂; 左心耳封堵术

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.04.015

作者单位

100050 北京

首都医科大学第五临床
医学院(北京天坛医院)

通信作者

王春雪

snowsena@126.com

9 心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者的卒中预防治疗

口服抗凝药治疗(oral anticoagulant, OAC)可预防大部分AF患者的缺血性事件,并可延长患者寿命。对于不同卒中风险的患者,OAC治疗效果优于未治疗或使用阿司匹林治疗的患者。除卒中风险极低的患者外,OAC治

疗几乎可为所有AF患者带来临床净获益。因此,大部分AF患者应使用OAC治疗(图8)。虽有证据支持上述结论,但仍普遍存在OAC治疗实施不足或提前终止OAC治疗的情况。最常见的阻碍或终止OAC治疗的原因包括出血事件(严重出血事件及较轻微的出血事件),抗凝治疗的“高出血风险”,及需要监测并调整维生素K拮

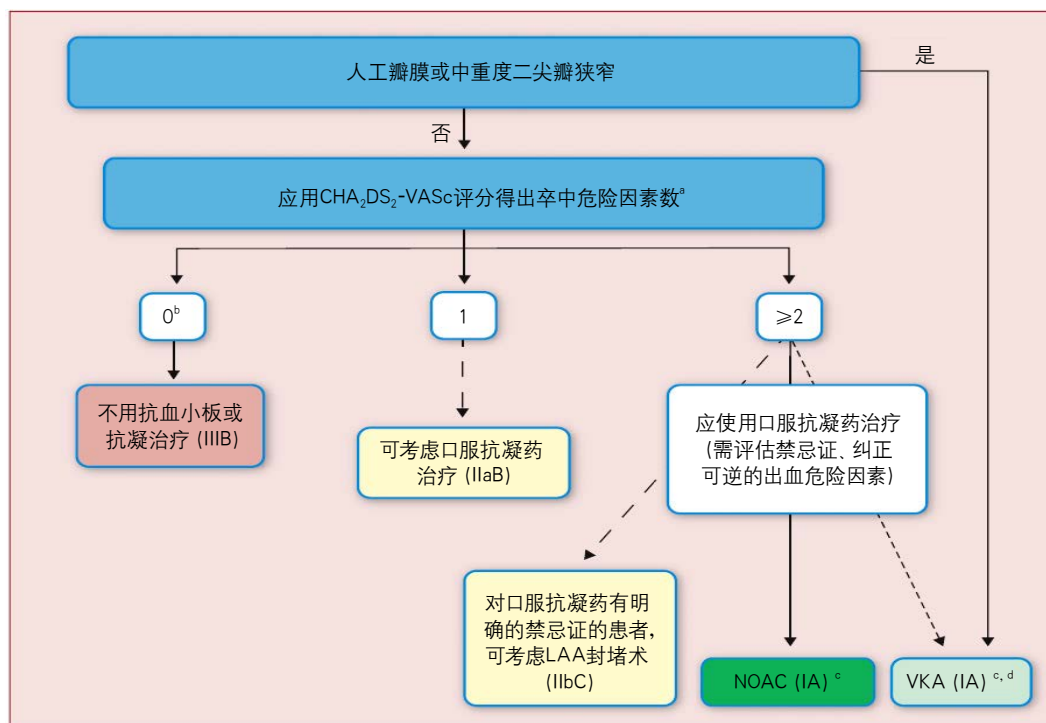


图8 心房颤动患者卒中的预防

注: ^a: 包括充血性心力衰竭, 高血压, 年龄 ≥ 75 岁(2分), 糖尿病, 既往卒中/短暂性脑缺血发作/栓塞病史(2分), 血管疾病, 年龄65~74岁, 女性; ^b: 包括无其他卒中危险因素的女性; ^c: 对于仅有一项额外卒中危险因素的女性患者, 推荐级别为IIaB; ^d: 对于机械瓣膜或二尖瓣狭窄的患者推荐级别为IB。LAA: 左心耳封堵术; NOAC: 非维生素K拮抗的口抗凝药; OAC: 口服抗凝药; VKA: 维生素K拮抗剂

抗剂 (vitamin K antagonist, VKA) 剂量。然而,即使是对于伴有认知障碍的老年患者、频繁跌倒的患者或比较虚弱的患者,不接受OAC治疗引起的高卒中风险仍高于OAC治疗的出血风险。阿司匹林、VKA或非维生素K拮抗的口服抗凝药物 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) 的出血风险并无不同,但VKA和NOAC可有效预防AF患者的卒中事件,阿司匹林则不能有效预防卒中发生。

9.1 卒中及出血风险的预测

9.1.1 卒中和全身性栓塞的临床风险评分

简单来说,早在20世纪90年代后期,小型队列研究就已经研发出了临床上适用的AF患者卒中风险分层方案,并在更大的人群中进行了改进和验证。 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分(表11)的应用简化了AF患者的初始OAC治疗决策。自2010年在欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南中被首次引用后,它便被广泛使用。我们推荐应用 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分来评估AF患者的卒中风险。一般来说,无临床卒中危险因素的患者不需要抗栓治疗,而有卒中危险因素的患者(比如,男性患者 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分 ≥ 1 ,或女性患者评分 ≥ 2)应用OAC治疗可能获益。

除上述卒中危险因素外,不明确的卒中危险因素还包括:经VKAs治疗后的患者其国际标准化比值(international normalized ratio, INR)不稳定,治疗范围内时间(therapeutic range, TTR)较低;既往出血或贫血;酒精过量以及其他引起治疗依从性降低的因素;慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD);超敏肌钙蛋白升高,及N-末端脑钠肽前体升高。

9.1.2 男性患者 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分=1,女性患者 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分=2的抗凝治疗

已有丰富的对照研究探究高卒中风险的AF患者的OAC治疗。因此,有强有力的证据表明:男性患者 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 风险评分 ≥ 2 分以及女性患者评分 ≥ 3 分时OAC治疗可获益。

但目前仅有一种卒中危险因素的患者(男性 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 风险评分 ≥ 1 分以及女性评分 ≥ 2 分)接受OAC治疗的证据越来越多,尽管这些证据在很大程度上源于对未接受OAC治疗患者卒中发生率的观察性研究。在这些患者中,抗凝治疗似乎可以提供临床获益。 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 风险评分=1或2的患者,因其结局指标、人群与抗凝状态不同,卒中及血栓栓塞发生率变化甚大。因此我们对额外存在一种卒中危险因素的男性及女性患者进行卒中风险分析,以告知这些指导原则。平衡预期卒中事件减少,出血风险及患者偏好后, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 风险评分=1分的男性患者及分数为2分的女性患者应考虑使用OAC治疗。更重要的是,随年龄增加(≥ 65 岁),卒中风险相对增高,且持续增加。年龄还可以加强其他危险因素的作用(比如心力衰竭与性别)。因此,对于除女性性别外,仅有一种 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 危险因素的患者,其抗凝治疗决策应个体化权衡风险及患者偏好。在没有其他卒中危险因素时,性别为女性不会增加卒中的风险。

测定心肌肌钙蛋白(超敏肌钙蛋白T或I)及N-末端脑钠肽前体,可能会为特定的AF患者提供额外预后信息。在未来,基于生物标志物的风险评分可能更有助于进行患者的危险分层(例如对于那些处于极低卒中风险分层的患者)。

9.1.3 出血的临床风险评分

目前已经研发出了几种主要应用于VKAs治疗患者的出血风险评分方法。其中包括HAS-BLED评分[高血压,肾/肝功能异常(各1分),卒中,出血史或出血倾向,INR值不稳定,老年人(>65 岁),合并用药/合并饮酒(各1分)],心房颤动优效治疗结局登记研究(outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation, ORBIT)评分,及最近推出的ABC(年龄、生物标志物、临床既往史)出血评分,该评分纳入了选定的生物标志物。卒中及出血的危险因素存在重叠(比较表11和

12), 例如, 老年同时是心房颤动患者缺血性卒中和出血发生最重要的预测因素之一。一般来说, 出血风险评分较高不应作为停止OAC治疗的原因。但也应明确出血危险因素, 并纠正可治疗的危险因素。表12提供了可纠正的出血危险因素的信息。

卒中及出血风险预测的推荐建议:

①对于AF患者, 推荐使用CHA₂DS₂-VASc评分预测卒中风险(推荐等级I, 证据级别A);

②口服抗凝药治疗的AF患者应进行出血风险评估, 以识别严重出血可干预的危险因素(推荐等级IIa, 证据级别B);

③生物标志物如高敏肌钙蛋白和钠尿肽可进一步预测AF患者的卒中和出血风险(推荐等级IIb, 证据级别B)。

9.2 卒中的预防

9.2.1 维生素K拮抗剂

华法林和其他VKAs是最先应用于AF患者的抗凝剂。与对照组相比(阿司匹林治疗或无治疗患者), VKA治疗降低了2/3的卒中发生风险, 以及1/4的死亡率。世界各地的许多患者均已应用VKAs治疗, 并获得了较好的临床结局, 上述发现在NOAC试验的华法林组中也有体现(见9.2.2)。短暂的治疗间隔、频繁的药物监测以及剂量调整阻碍了VKAs的应用, 但当VKAs达到足够的治疗范围内时间时, 可有效预防AF患者的卒中发生。临床指标可帮助识别达到VKA治疗适宜TTR的患者。SAmE-TT₂R₂评分总结了这些临床指标。与SAmE-TT₂R₂评分较高的患者相比, 评分较低的患者进行VKA治疗时平均TTR较高。对于风湿性二尖瓣疾病和(或)机械性心脏瓣膜的AF患者来说, VKAs是目前唯一明确的安全的治疗方法。

9.2.2 非维生素K拮抗剂口服抗凝血药

NOACs, 包括直接凝血酶抑制剂达比加群, 以及Xa因子抑制剂阿哌沙班、依度沙班、利伐沙班, 可作为VKAs的替代治疗, 用于心房颤动

表11 CHA₂DS₂-VASc评分中的卒中、短暂性脑缺血发作、全身性栓塞的临床危险因素

CHA ₂ DS ₂ -VASc中的危险因素	分值
充血性心力衰竭: 心力衰竭的体征/症状或左心室射血分数减少的客观证据	+1
高血压: 至少两次静息血压>140/90 mmHg或目前正进行降压治疗	+1
年龄≥75岁	+2
糖尿病: 空腹血糖>125 mg/dl (7 mmol/L) 或用口服降糖药和(或)胰岛素治疗	+1
既往卒中、短暂性脑缺血发作、血栓栓塞	+2
血管疾病: 既往心肌梗死, 外周动脉疾病或主动脉斑块	+1
年龄65~74岁	+1
性别(女性)	+1

表12 基于出血风险评分的抗凝患者可干预及非干预性出血危险因素

可干预的出血危险因素
高血压(特别是收缩压>160 mmHg时) ^{a, b, c}
应用维生素K拮抗剂治疗的患者, INR不稳定或治疗范围内时间不满60% ^a
出血倾向药物, 如抗血小板药和非甾体抗炎药 ^{a, d}
过量饮酒(≥8标准杯/周) ^{a, b}
可能被干预的出血危险因素
贫血 ^{b, c, d}
肾功能损害 ^{a, b, c, d}
肝功能损害 ^{a, b}
血小板数量或功能降低 ^b
非干预性出血危险因素
年龄 ^a (>65岁) ^a / (≥75岁) ^{b, c, d}
严重出血病史 ^{a, b, c, d}
既往卒中史 ^{a, b}
透析依赖的肾脏疾病或肾移植 ^{a, c}
肝硬化 ^a
恶性肿瘤 ^b
遗传因素 ^b
出血风险相关生物学标记物
高敏肌钙蛋白 ^e
生长分化因子-15 ^e
血肌酐或肌酐清除率 ^e

注: ^a: 源于HAS-BLED评分; ^b: 源于HEMORR₂HAGES评分; ^c: 源于ATRIA评分; ^d: 源于ORBIT评分; ^e: 源于ABC出血评分

患者的卒中预防(表13)。NOACs在临床中的应用迅速增加,其药物效果均是可预测的(起效及失效时间),无须进行常规抗凝监测。目前已对特定剂量NOACs的效果进行了Ⅲ期临床试验,试验剂量还包括了临床中可能用到的减量剂量(表13)。

9.2.2.1 阿哌沙班

在“心房颤动患者应用阿哌沙班减少卒中和其他血栓栓塞事件”(Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, ARISTOTLE)试验中,与华法林相比,阿哌沙班5 mg 2次/日,可以减少卒中或全身性栓塞风险21%,并可将严重出血事件减少31%,全因死亡率减少11%(所有数据都有统计学显著性)。当应用阿哌沙班时,出血性卒中及颅内出血的发生率较低,但缺血性卒中风险并不降低。两组治疗队列中消化道出血发生率相似。

阿哌沙班是唯一在AF患者中与阿司匹林进行对照的NOAC;与阿司匹林相比,阿哌沙班显著降低卒中或全身性栓塞风险55%,但严重出血或颅内出血发生率无或仅有小差异。

9.2.2.2 达比加群

在“长期抗凝治疗随机评价”(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-LY)研究中,与华法林相比,达比加群150 mg 2次/日可以降低卒中或全身性栓塞风险35%,而严重出血事件发生率差异无显著性。应用达比加群110 mg 2次/日,预防卒中及全身性栓塞的效果不弱于华法林,且可降低严重出血事件风险20%。上述两种达比加群使用剂量均可显著减少出血性卒中和颅内出血风险。达比加群150 mg 2次/日,可以显著减少24%的缺血性卒中及12%的血管事件死亡率,但其使胃肠道出血风险显著增加了50%。使用上述两种剂量的达比加群时,心肌梗死发生率增加,但增加为非显著性,且在大型的上市许可后分析中不能重复再现这种情况。研究中还可重复观察到

RE-LY研究中发现的部分结果,即使用较高剂量达比加群(150 mg 2次/日)治疗时效果优于VKA。

9.2.2.3 依度沙班

在“新一代Xa因子抑制剂在房颤患者中的抗凝作用——心肌梗死溶栓试验48”(Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48, ENGAGE AF-TIMI48)研究中,将剂量匹配的华法林与依度沙班60 mg 1次/日及依度沙班30 mg 1次/日相比较(特殊患者减量见表13),依度沙班60 mg 1次/日效果不劣于华法林(表13)。在一项实际处理分析中,与华法林相比,依度沙班60 mg 1次/日可降低21%的卒中及全身性栓塞风险,及20%的严重出血事件风险。依度沙班30 mg 1次/日预防卒中及全身性栓塞事件的效果不弱于华法林,但其严重出血风险可降低53%。与华法林相比,使用依度沙班60 mg 1次/日,或依度沙班30 mg 1次/日的患者其心血管死亡事件更少。但仅证实高剂量依度沙班可预防AF患者发生卒中。

9.2.2.4 利伐沙班

在“每日口服利伐沙班直接Xa因子抑制剂预防心房颤动患者卒中及栓塞事件效果与维生素K拮抗剂效果比较研究”研究中(Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ROCKET-AF),患者被随机分为利伐沙班20 mg 1次/日治疗组及VKA治疗组,根据Cockcroft-Gault公式,对于肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) 30~49 ml/min的患者,利伐沙班剂量减少至15 mg 1次/日(表13)。意向性分析发现,利伐沙班预防卒中及全身性栓塞的效果不弱于华法林。而符合方案及实际处理分析则发现,利伐沙班较华法林效

果更佳,可减少卒中或全身性栓塞事件21%。与VKA相比,利伐沙班并未减少死亡、缺血性卒中及严重出血事件发生风险。利伐沙班胃肠道出血风险增加,但其出血性卒中、颅内出血风险显著减少。

9.2.3 非维生素K拮抗剂类口服抗凝血药或维生素K拮抗剂

VKAs和NOACs都是预防AF患者卒中发生的有效手段。一项基于华法林与NOACs研究高剂量治疗组的荟萃分析,纳入了42 411例接受NOAC治疗的患者及29 272例接受华法林治疗的患者。与华法林相比,研究中剂量的NOACs可显著降低卒中或全身性栓塞风险约19% (RR 0.81, 95% CI 0.73~0.91; $P<0.0001$)。风险的降低主要源于出血性卒中风险的降低 (RR 0.49, 95% CI 0.38~0.64; $P<0.0001$)。随机分配至NOAC治疗组的患者,死亡率降低了10% (RR 0.90, 95% CI 0.85~0.95; $P=0.0003$),颅内出血的发病数量减半 (RR 0.48, 95% CI 0.39~0.59; $P<0.0001$),然而胃肠道出血事件的发生却更为频繁 (RR 1.25, 95% CI 1.01~1.55; $P=0.04$)。在所有亚组中均发现NOACs降低卒中风险,但在INR值控制不佳的亚组中,NOACs治疗可在更大程度上减轻NOACs相关出血风险(相互作用 $P=0.022$)。值得注意的是,与华法林相比,NOACs在亚组中显著降低颅内出血的作用似乎与INR控制质量无关。

9.2.4 伴慢性肾脏病的心房颤动患者应用口服抗凝治疗

在大数据集中可发现CKD与卒中及出血相关。中度至重度CKD患者[肾小球滤过率(glomerular filtration rate, $GFR \geq 15$ ml/min)]可以安全使用抗凝治疗:“心房颤动患者卒中预防III”(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, SPAF)研究在1936例患者中随机选取了805例CKD III期的患者($eGFR < 59$ ml/min $\cdot 1.73$ m 2),使用华法林治疗获

得了良好结局(INR 2~3)。伴有CKD的AF患者使用华法林治疗发生卒中的风险更低(校正后 HR 0.76, 95% CI 0.72~0.80),而出血的情况略有增加,特别是在治疗开始阶段,这一发现有瑞典的大型数据库作为支持。在一项主要针对NOACs研究进行的荟萃分析中发现,与华法林相比,轻度或中度CKD患者使用NOACs治疗,其卒中、全身性栓塞,及严重出血事件的发生率更低。接受口服抗凝药物治疗的AF患者应定期接受肾功能检查,以便调整NOACs剂量并完善风险评估(表14)。

9.2.5 正在进行透析治疗的AF患者的口服抗凝药治疗

大约1/8的透析患者伴有心房颤动,发生率为2.7/100病人年心房颤动与透析患者死亡率增加相关。目前尚无随机研究评估血液透析患者口服抗凝药治疗的情况,也无对照研究探究伴有重度慢性肾病($CrCl < 25 \sim 30$ ml/min)患者的NOACs治疗。数据库分析显示,透析患者使用华法林,其卒中发生风险维持不变或增加,加拿大一项以人群为基础的研究也得出相似结论[(校正后卒中 HR 1.14, 95% CI 0.78~1.67), (校正后出血 HR 1.44, 95% CI 1.13~1.85)]。与之相反,丹麦的研究数据提示肾脏替代治疗的患者应用OAC治疗可以获益。因此,需要更多关于透析AF患者应用抗凝药物(包括VKAs及MOACs)的对照研究。

9.2.6 需要肾脏移植的AF患者

目前尚无随机试验评估肾脏移植术后患者的OAC治疗。该类患者处方NOACs时应该以移植肾的 $eGFR$ 值作为指导,并应考虑OAC与免疫抑制剂的潜在药代动力学相互作用。

9.2.7 抗血小板治疗作为口服抗凝药的替代治疗

关于心房颤动患者使用单联抗血小板聚集治疗作为卒中预防的支持证据有限。VKA预防卒中、全身性栓塞、心肌梗死及血管源性死亡事件的效果优于单联或双联阿司匹林及氯吡格雷治疗(阿司匹林和氯吡格雷双联治疗的年风险

表13 非维生素K拮抗口服抗凝药的特点比较 (1)

	达比加群 (RE-LY研究)	利伐沙班 (ROCKET-AF研究)	阿哌沙班 (ARISTOTLE研究)	依度沙班 (ENGAGE AF-TIMI 48研究)
机制	口服直接凝血酶抑制剂	口服Xa因子直接抑制剂	口服Xa因子直接抑制剂	口服Xa因子直接抑制剂
生物利用度 (%)	6	空腹66, 与食物同服80~100	50	62
达峰时间 (h)	3	2~4	3	1~2
半衰期 (h)	12~17	5~13	9~14	10~14
排泄	80%肾脏	66%肝脏, 33%肾脏	27%肾脏	50%肾脏
剂量	150 mg, 2次/日, 或110 mg, 2次/日	20 mg, 1次/日	5 mg, 2次/日	60 mg, 1次/日, 或30 mg, 1次/日
特定患者减量		若肌酐清除率为30~49 ml/min, 利伐沙班减量至15 mg, 1次/日	若有下列3项中的2项, 阿哌沙班减量至2.5 mg, 2次/日: 年龄≥80岁, 体重≤60 kg, 血肌酐水平≥1.5 mg/dl (133 μmol/L)	若有下列中任何一项, 则依度沙班由60 mg减量至30 mg, 1次/日, 由30 mg, 减量至15 mg, 1次/日: 肌酐清除率为30~50 ml/min, 体重≤60 kg, 同时使用维拉帕米、奎尼丁或决奈达隆
研究设计	随机, 非盲	随机, 双盲	随机, 双盲	随机, 双盲
纳入患者例数	18 113	14 264	18 201	21 105
随访时间 (年)	2	1.9	1.8	2.8
随机分组	剂量匹配的华法林vs盲法剂量达比加群 (150 mg, 2次/日, 或110 mg, 2次/日)	剂量匹配的华法林vs利伐沙班 20 mg, 1次/日	剂量匹配的华法林vs阿哌沙班 5 mg, 2次/日	剂量匹配的华法林vs依度沙班 (60 mg, 1次/日, 或30 mg, 1次/日)
年龄 (岁)	71.5±8.7 (均数±标准差)	73 (65~78) [中位数 (四分位数间距)]	70 (63~76) [中位数 (四分位数间距)]	72 (64~78) [中位数 (四分位数间距)]
男性 (%)	63.6	60.3	64.5	61.9
CHADS ₂ 评分 (平均分)	2.1	3.5	2.1	2.8

表13 非维生素K拮抗口服抗凝药的特点比较 (2)

	华法林 n=6022	达比加群150 mg n=6076	达比加群110 mg n=6015	华法林 n=7133	利伐沙班 n=7131	华法林 n=9081	阿哌沙班 n=9120	华法林 n=7036	依度沙班60 mg n=7035	依度沙班30 mg n=7034
事件发生率 %/年	1.72	1.12 (0.65, 0.52~0.81); 非劣效性P值及优效 性P值<0.001	1.54 (0.89, 0.73~1.09, 非劣效 性P值<0.001	2.4	2.1 (0.88, 0.75~1.03, 非劣效 性P值<0.001, 优效 性P=0.12	1.6	1.27 (0.79, 0.66~0.95, 非劣 效性P值<0.001, 优效性P=0.01	1.80	1.57 (0.87, 0.73~1.04, 非劣 效性P值<0.001, 优效性P=0.08	2.04 (1.13, 0.96~1.34, 非劣 效性P=0.005, 优 效性P=0.10
缺血性卒中	1.22	0.93 (0.76, 0.59~0.97; P=0.03)	1.34 (1.10, 0.88~1.37; P=0.42)	1.42	1.34 (0.94, 0.75~1.17; P=0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74~1.13; P=0.42)	1.25	1.25 (1.00, 0.83~1.19; P=0.97)	1.77 (1.41, 1.19~1.67; P<0.001)
出血性卒中	0.38	0.10 (0.26, 0.14~0.49; P<0.001)	0.12 (0.31, 0.17~0.56; P<0.001)	0.44	0.26 (0.59; 0.37~0.93; P=0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35~0.75; P<0.001)	0.47	0.26 (0.54, 0.38~0.77; P<0.001)	0.16 (0.33, 0.22~0.50; P<0.001)
重大出血事件	3.61	3.40 (0.94, 0.82~1.08; P=0.41)	2.92 (0.80, 0.70~0.93; P=0.003)	3.45	3.60 (1.04; 0.90~2.30; P=0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60~0.80; P<0.001)	3.43	2.75 (0.80, 0.71~0.91; P<0.001)	1.61 (0.47, 0.41~0.55; P<0.001)
颅内出血	0.77	0.32 (0.42, 0.29~0.61; P<0.001)	0.23 (0.290.19~0.45; P<0.001)	0.74	0.49 (0.67; 0.47~0.93; P=0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30~0.58; P<0.001)	0.85	0.39 (0.47, 0.34~0.63; P<0.001)	0.26 (0.30, 0.21~0.43; P<0.001)
消化系统大出血	1.09	1.60 (1.48, 1.19~1.86; P<0.001)	1.13 (1.04, 0.82~1.33; P=0.74)	1.24	2.00 (1.61; 1.30~1.99; P<0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70~1.15; P=0.37)	1.23	1.51 (1.23, 1.02~1.50; P=0.03)	0.82 (0.67, 0.53~0.83; P<0.001)
心肌梗死	0.64	0.81 (1.27, 0.94~1.71; P=0.12)	0.82 (1.29, 0.96~1.75; P=0.09)	1.12	0.91 (0.81; 0.63~1.06; P=0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66~1.17; P=0.37)	0.75	0.70 (0.94, 0.74~1.19; P=0.60)	0.89 (1.19, 0.95~1.49; P=0.13)
全因死亡	4.13	3.64 (0.88, 0.77~1.00; P=0.051)	3.75 (0.91, 0.80~1.03; P=0.13)	2.21	1.87 (0.85; 0.70~1.02; P=0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80~0.99; P=0.047)	4.35	3.99 (0.92, 0.83~1.01; P=0.08)	3.80 (0.87, 0.79~0.96; P=0.006)

注: RE-LY: 长期抗凝治疗随机评价研究; ROCKET-AF: 每日口服利伐沙班直接Xa因子抑制剂预防心房颤动患者卒中及栓塞事件效果与维生素K拮抗剂效果比较研究; ARISTOTLE: 心房颤动患者应用阿哌沙班减少卒中和其他血栓栓塞事件研究; ENGAGE AF-TIMI 48: 新一代Xa因子抑制剂在房颤患者中的抗凝作用——心肌梗死溶栓试验48

表14 III期药物试验中NOACs的剂量调整(改编自Hart等)

	达比加群 (RE-LY研究)	利伐沙班 (ROCKET-AF研究)	阿哌沙班 (ARISTOTLE研究)	依度沙班 (ENGAGE AF-TIMI 48研究)
肾清除率	80%	35%	25%	50%
纳入患者例数	18 113	14 264	18 201	21 105
剂量	150 mg, 2次/日; 或110 mg, 2次/日	20 mg, 1次/日	5 mg, 2次/日	60 mg, 1次/日; 或30 mg, 1次/日
慢性肾病患者的排除标准	CrCl<30 ml/min	CrCl<30 ml/min	血肌酐>2.5 mg/dl 或CrCl<25 ml/min	CrCl<30 ml/min
慢性肾病患者用药剂量的调整	无	若CrCl水平为30~49 ml/min, 则利伐沙班减量至15 mg, 1次/日	若血肌酐水平 $\geq$ 1.5 mg/dl (133 μ mol/L), 且年龄 $\geq$ 80岁或体重 $\leq$ 60 kg, 则阿哌沙班减量至2.5 mg, 2次/日	若CrCl<50 ml/min, 则依度沙班减量至30 mg, 1次/日, 或减量至15 mg, 1次/日
存在慢性肾病的患者百分比	20%患者CrCl水平为30~49 ml/min	21%患者CrCl水平30~49 ml/min	15%患者CrCl水平30~50 ml/min	19%患者CrCl<50 ml/min
卒中和全身性栓塞减少情况	与CKD无明显关联	与CKD无明显关联	与CKD无明显关联	不可用
与华法林相比, 严重出血事件减少情况	与华法林相比, eGFR>80 ml/min的患者, 应用上述两种剂量达比加群其严重出血事件发生率较少	严重出血事件发生情况与华法林类似	使用阿哌沙班出现严重出血的情况较华法林更少	不可用

注: CKD: 慢性肾病; CrCl: 肌酐清除率; GFR: 肾小球滤过率; RE-LY: 长期抗凝治疗随机评价研究; ROCKET-AF: 每日口服利伐沙班直接Xa因子抑制剂预防心房颤动患者卒中及栓塞事件效果与维生素K拮抗剂效果比较研究; ARISTOTLE: 心房颤动患者应用阿哌沙班减少卒中和其他血栓栓塞事件研究; NOAC: 非维生素K拮抗的口服抗凝药物; ENGAGE AF-TIMI 48: 新一代Xa因子抑制剂在房颤患者中的抗凝作用——心肌梗死溶栓试验48

为5.6%, VKA治疗的年风险为3.9%)。经VKA治疗的患者若TTR较高, 则有更大获益。抗血小板治疗增加出血的风险, 尤其是双联抗血小板治疗(双联抗血小板治疗出血率2%, 单联抗血小板治疗出血率1.3%; $P<0.001$), 其出血事件发生率与OAC治疗患者相似。因此, 不推荐心房颤动患者将抗血小板聚集治疗作为卒中预防的治疗手段。

心房颤动患者卒中预防的推荐建议:

①对于所有CHA₂DS₂-VASc评分 $\geq$ 2的男性心房颤动患者, 推荐进行口服抗凝药治疗, 以预防血栓栓塞事件的发生(推荐级别I, 证据级别A);

②对于所有CHA₂DS₂-VASc评分 $\geq$ 3的女性心房颤动患者, 推荐进行口服抗凝药治疗, 以预防血栓栓塞事件的发生(推荐级别I, 证据级别A);

③对于CHA₂DS₂-VASc评分 $\geq$ 1的男性心房颤动患者, 可根据个体特征及患者意愿应用口服抗凝药治疗, 以预防血栓栓塞事件的发生(推荐级别IIa, 证据级别B);

④对于CHA₂DS₂-VASc评分 $\geq$ 2的女性心

房颤动患者, 可根据个体特征及患者意愿应用口服抗凝药治疗, 以预防血栓栓塞事件的发生(推荐级别IIa, 证据级别B);

⑤对于中度至重度二尖瓣狭窄或机械心脏瓣膜的心房颤动患者, 推荐使用维生素K拮抗剂治疗(INR 2.0~3.0), 以预防卒中发生(推荐级别I, 证据级别B);

⑥若心房颤动患者适宜使用NOAC治疗(阿哌沙班、达比加群、依度沙班或利伐沙班), 则推荐NOAC而非维生素K拮抗剂作为初始口服抗凝治疗药物(推荐级别I, 证据级别A);

⑦患者使用维生素K拮抗剂治疗时, 应尽可能保持高TTR, 且应进行密切监测(推荐级别I, 证据级别A);

⑧使用维生素K拮抗剂治疗的患者, 若其依从性较好而TTR控制不佳, 或患者有个人意愿且无NOAC禁忌证(如人工瓣膜), 则可考虑换用NOAC治疗(推荐级别IIb, 证据级别A);

⑨心房颤动患者若无抗血小板药物使用指征, 则应避免使用抗血小板药物, 因其与口服抗凝药联合使用可增加出血风险[推荐级别III(有害), 证据级别B];

⑩男性或女性心房颤动患者,若不具备额外的卒中危险因素,则不推荐使用抗凝或抗血小板治疗预防卒中发生[推荐级别Ⅲ(有害),证据级别B];

⑪无论心房颤动患者卒中风险高低,均不推荐使用单联抗血小板聚集治疗预防卒中发生[推荐级别Ⅲ(有害),证据级别A];

⑫机械心脏瓣膜(证据级别B)或中度至重度二尖瓣狭窄(证据级别C)的心房颤动患者,不推荐使用NOACs治疗(阿哌沙班,达比加群,依度沙班及利伐沙班)[推荐级别Ⅲ(有害),证据级别B, C]。

9.3 左心耳封堵术

9.3.1 左心耳封堵装置

左心耳(left atrial appendage, LAA)封堵介入治疗及经皮左心耳结扎主要在观察性研究及注册登记研究中有所探讨,但后者应用经验有限。目前仅有一种治疗设备(沃奇曼)在随机对照研究中与VKA治疗进行了对比,研究名称为“沃奇曼左心耳附属系统对心房颤动患者有血栓保护作用试验”(Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF Trial, PROTECT AF),以及“心房颤动患者使用沃奇曼左心耳封堵器与长期华法林治疗比较的前瞻性随机研究”(Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy Trial, PREVAIL)。这些数据表明,在中度卒中风险的心房颤动患者中使用左心耳封堵作为卒中的预防治疗,效果不劣于VKA治疗,并有可能在后续随访中有更低的出血率。上述两研究及其相关登记患者的荟萃分析证实了上述发现。左心耳封堵也可以降低有口服抗凝药禁忌证患者的卒中风险。植入过程可能会导致严重的并发症,其在保险数据库和系统回顾分析中报道率较高,可能存在一定程度的报告偏倚。最近一项欧洲大型登记研究发现,植入成功率很高

(98%),而手术相关并发症发生率是可接受的,在术后30 d时约为4%。很多曾经被认为不适合接受OAC治疗的患者在现在看来可以很好地接受OAC治疗。目前迫切需要充分有力的对照试验以探索这些技术及装置的最佳使用方法,内容包括不适合OAC治疗的患者进行LAA封堵术,在经OAC治疗仍发生卒中的患者进行LAA封堵术,LAA封堵与NOACs的随机对照研究,以及评估LAA封堵术后可接受的最小抗血小板治疗量。

9.3.2 外科左心耳封堵手术及切除术

外科左心耳封堵合并心脏手术已经有几十年的历史和多种手术技术。多项观察性研究表明,外科左心耳封堵术是安全可行的,但目前仅有有限的对照试验数据。残余左心耳或不完全封堵左心耳可增加卒中的风险。在大多数研究中,左心耳封堵是在完成其他心脏手术时同时进行的,在近期,左心耳封堵多联合AF射频消融术,或作为一种独立的胸腔镜手术进行操作。2015年报道了一项评价AF手术与LAA封堵同时进行的随机试验,发现在接受心房间颤动手术的亚组患者中LAA封堵术并未显示出对于卒中预防的明确获益。一项大型的随机试验目前正在进行中。

左心耳封堵或左心耳切除术的推荐建议:

①对于存在卒中风险的心房颤动患者,推荐行外科左心耳封堵或切除术后继续抗凝治疗(推荐等级I,证据等级B);

②AF患者或有长期抗凝治疗禁忌证的患者(如既往发生不可逆的原因致死性出血的患者)可考虑行左心耳封堵术预防卒中发生(推荐等级Ⅱb,证据等级B);

③对于计划进行心脏手术的AF患者,推荐行左心耳外科切除或封堵术(推荐等级Ⅱb,证据等级B);

④对于计划进行胸腔镜手术的AF患者,推荐行左心耳外科切除或封堵术(推荐等级Ⅱb,证据等级B)。

未完待续

(来源: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>)

(收稿日期: 2017-03-06)