

# 2016年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南(节选)(二)

■ 译者及校译者: 张玮艺, 余苹, 张潇潇, 时彦莹, 王子璇, 王春雪

## 作者单位

100050 北京  
首都医科大学附属北京  
天坛医院神经心理科

## 通信作者

王春雪  
snowsen@126.com

【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.1673-5765.2017.05.016

(接上期)

## 9.4 卒中的二级预防

心房颤动患者最重要的危险因素是年龄及既往心源性卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)病史, 强调这些患者使用口服抗凝药的必要性。卒中复发风险最高的时期为首次卒中或TIA后的早期阶段。

9.4.1 急性缺血性卒中的治疗 对于症状发作4.5 h以内的患者, 使用重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)溶栓是一种有效且被批准的急性缺血性卒中治疗手段。口服抗凝药患者禁忌溶栓治疗。若患者服用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA), 且国际标准化比值(international normalized ratio, INR)值低于1.7; 或服用达比加群, 部分凝血酶活化时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)正常, 且距离末次服用>48 h(基于专家共识), 则可使用rt-PA。全身性溶栓后是否可使用特定的非维生素K拮抗剂口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC)仍需进一步研究。接受抗凝治疗的患者, 发生颈内动脉或大脑中动脉远端闭塞, 若到院时间<6 h时间窗, 则可行取栓术治疗。

## 9.4.2 短暂性脑缺血发作或缺血性卒中后启

动抗凝治疗 目前卒中后如何最佳应用抗凝剂治疗的相关数据缺乏(抗凝剂指肝素、低分子肝素、类肝素、华法林, 新型口服抗凝剂)。在急性缺血性卒中后7~14 d应用肠外抗凝药物与缺血性卒中复发的减少无显著相关性[优势比(odds ratio, OR) 0.68, 95%可信区间(confidence interval, CI) 0.44~1.06], 但颅内症状性出血发生率显著增加(OR 2.89, 95%CI 1.19~7.01), 且死亡率及末次随访时的残疾率也有增长。梗死面积较大的卒中患者, 卒中后早期应用肠外抗凝药物带来的出血风险大于预防卒中复发的获益, 而对于TIA或梗死面积较小的卒中患者, 早期(立即)启动或恢复抗凝治疗则可获益。因此, 我们推荐心房颤动患者应根据卒中严重程度, 于缺血性卒中后的1~12 d内启动抗凝治疗(图9)。对于梗死面积较大的卒中患者, 因为考虑到其出血转化风险, 我们推荐在复查头颅影像后再决定启动抗凝治疗的最佳时机。长期应用口服抗凝药治疗, 包括使用VKA及NOAC, 均可使卒中后存活的心房颤动患者获益, 而NOAC治疗似乎可使患者获得更佳结局, 因为其颅内出血及出血性卒中发生率更低(OR 0.44, 95%CI 0.32~0.62)。有关依度沙班的详细数据尚未公布。若患者在服用一种抗凝药时发生了卒中或TIA, 则可考虑换用另一种抗凝药物。

## 9.4.3 颅内出血后抗凝治疗的启动 尚无前瞻

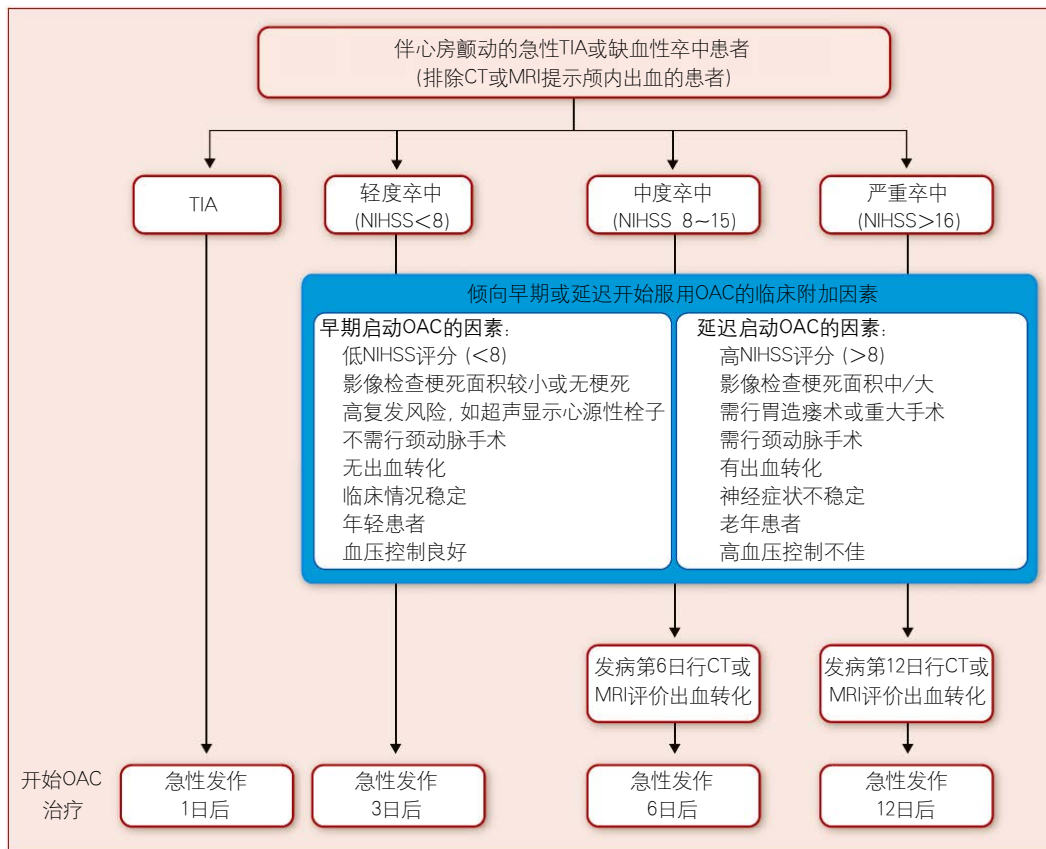


图9 卒中或短暂性脑缺血发作后的心房颤动患者抗凝治疗的启动或继续

注: 该流程仅基于共识意见而非前瞻性研究数据。TIA: 短暂性脑缺血发作; CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; OAC: 口服抗凝药

性研究探究颅内出血后启动口服抗凝药的获益或风险, 有颅内出血史的患者也被排除在比较NOAC和VKA的随机试验之外。现有证据表明, 心房颤动患者的抗凝治疗, 可以在出血后4~8周后重新开始, 尤其是当出血的原因和相关危险因素(如高血压, 见表12)已被处理时, 上述治疗会减少卒中(缺血性)复发及死亡率。如果恢复抗凝治疗, 那么应考虑使用出血风险较低的抗凝药物。图10为颅内出血后启动或恢复OAC的共识意见。我们建议多学科会诊协商, 包括神经内科、心血管内科、神经放射科和神经外科。

#### 卒中二级预防的推荐建议:

①不推荐心房颤动患者发生缺血性卒中后立即启动肝素或低分子肝素抗凝治疗[推荐级别Ⅲ(有害), 证据级别A];

②若患者于接受抗凝治疗期间出现TIA或卒中发作, 应评估患者治疗依从性, 并优化患者治疗依从性(推荐级别Ⅱa, 证据级别C);

③若患者于接受抗凝治疗期间发生中至重度缺血性卒中, 则应经多学科会诊, 评估急性卒中出血风险后暂停抗凝治疗3~12 d(推荐级别Ⅱa, 证据级别C);

④对于已发生卒中的心房颤动患者, 在启动或恢复口服抗凝治疗前, 应考虑使用阿司匹林作为卒中二级预防药物(推荐级别Ⅱa, 证据级别B);

⑤不推荐INR值>1.7(或目前应用达比加群治疗, 且aPTT超过正常范围时)时使用rt-PA静脉溶栓治疗[推荐级别Ⅲ(有害), 证据级别C];

⑥推荐有卒中既往病史的心房颤动患者使

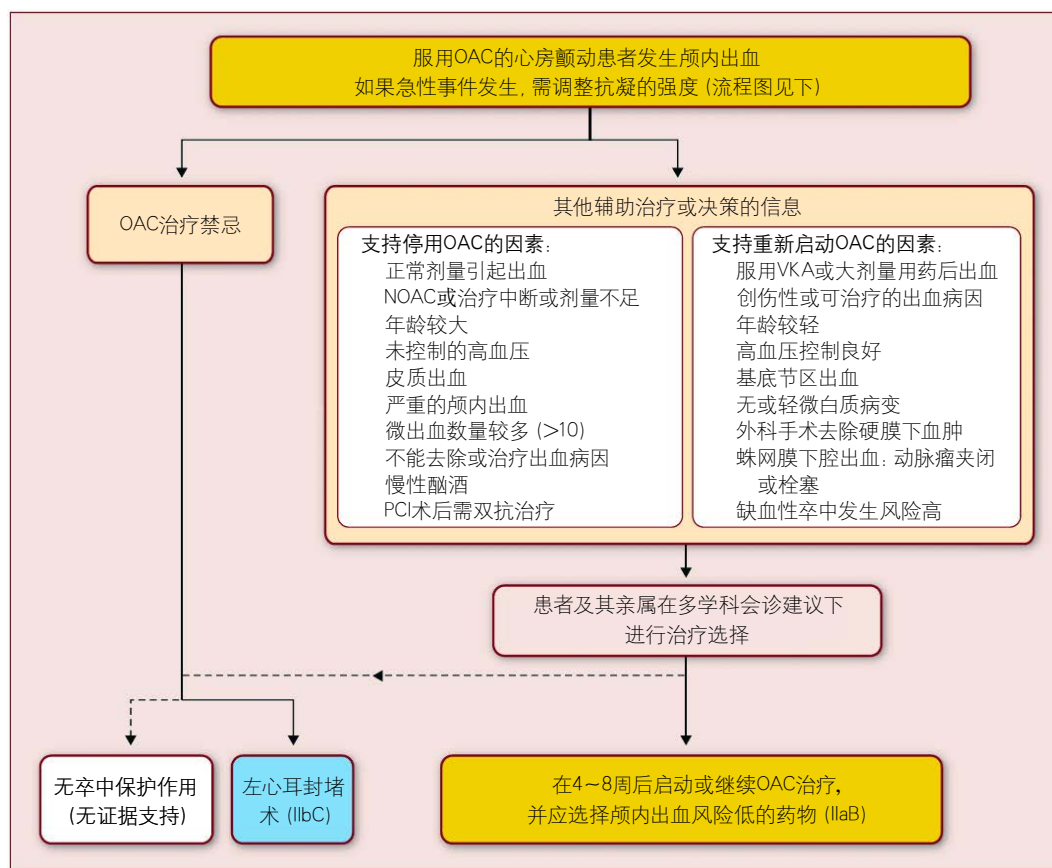


图10 颅内出血的心房颤动患者抗凝治疗的启动或继续

注: 该流程图仅基于共识意见及回顾性研究数据, 所有患者在接受治疗前均应经多学科联合评估 (卒中专业医生/神经病学医生、心脏病学医生、神经放射学医生及神经外科医生)。NOAC: 非维生素K拮抗剂口服抗凝药; OAC: 口服抗凝药; VKA: 维生素K拮抗剂; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗

用NOAC, 而非VKA或阿司匹林治疗 (推荐级别I, 证据级别B);

⑦不推荐TIA或卒中患者联合使用OAC及抗血小板药治疗[推荐级别III (有害), 证据级别B];

⑧若接受OAC治疗的心房颤动患者发生脑出血, 则在出血病因及相关危险因素获得控制后4~8周可重新启动抗凝治疗 (推荐级别IIb, 证据级别B)。

### 9.5 降低抗凝治疗的出血风险

一项汇总了47项研究的荟萃分析结果显示, 对照试验的VKA相关严重出血事件发生率为每年2.1 (0.9~3.4)%, 观察性研究数据的VKA严重出血事件发生率为每年2.0 (0.2~7.6)%。减少可治疗的出血危险因素 (表

12), 对于减少抗凝治疗相关出血风险是至关重要的。

**9.5.1 未控制的高血压** 血压未达标增加口服抗凝药物的出血风险。因此心房颤动患者进行抗凝治疗时, 控制收缩压使其达标很重要。对于已知存在高血压的患者, 推荐按照现有指南进行治疗。

**9.5.2 既往发生出血事件** 既往出血事件和贫血是接受口服抗凝药物治疗患者评估的重要部分。大多数出血事件为胃肠道出血。与华法林相比, 达比加群150 mg 2次/日, 利伐沙班20 mg 1次/日, 依度沙班60 mg 1次/日的出血风险更高。达比加群110 mg 2次/日, 阿哌沙班5 mg 2次/日的胃肠道出血风险与华法林相当。近期的观察性研究未能重复上述结论, 提示其

效应较小。若患者出血部位明确且出血事件被纠正,则可以重新启动抗凝治疗。类似对于脑出血的患者,可控的出血危险因素纠正后,也可以重新启动抗凝治疗。

**9.5.3 不稳定的INR值和足量的NOAC VKA治疗的治疗窗内时间 (time therapeutic range, TTR)** 是严重出血发生的重要预测因素。因此,使用VKA治疗的患者,推荐INR维持在2.0~3.0,以维持较高TTR (如 $\geq 70\%$ )。当无法维持较高TTR时,可考虑更换使用NOAC。NOAC的剂量应根据临床试验中评估的减量原则使用,需考虑患者肾功能、年龄和体重。在整个心房颤动患者治疗过程中,患者的知情和认可可是至关重要的。

**9.5.4 酗酒** 酗酒是接受抗凝治疗患者出血的危险因素之一,会造成患者治疗的低依从性,肝病、静脉曲张出血和严重外伤发生风险的增加。在应用口服抗凝药时,应纠正患者酗酒及酒精滥用的问题。

**9.5.5 跌倒和痴呆** 跌倒及痴呆与心房颤动患者的死亡率增加相关,但尚无证据表明跌倒和痴呆增加颅内出血的风险。因此,仅当患者伴有难以控制的严重跌倒事件时 (如癫痫或进行性伴向后跌倒的多系统萎缩),或者对于部分痴呆患者,照料者不能保证其治疗依从性和持续性时,患者不应接受抗凝治疗。

**9.5.6 基因型检测** 除食物及药物的作用外,多种基因变异类型也影响VKA的代谢。已有多项临床对照研究评估了是否可通过基因检测调整VKA使用剂量。基因型检测对华法林的TTR和出血风险影响很小,目前不推荐临床使用。

**9.5.7 口服抗凝药物的桥接时间** 大多数心脏介入治疗 (如经皮冠状动脉介入治疗和心脏起搏器置入术) 可在继续抗凝治疗的情况下安全进行。当需要中断OAC治疗时,除有机械瓣膜的患者外,桥接治疗并不能使患者获益。一项纳入1884例心房颤动患者的随机试验中,中断抗凝治疗的动脉栓塞发病率不比肝素桥接治

疗高 (中断抗凝治疗组0.4%,肝素桥接治疗组0.3%),而且能降低严重出血事件发生风险 (中断抗凝治疗1.3%,肝素桥接治疗组3.2%)。应该减少中断OAC治疗的情况,以预防卒中发生。

## 9.6 心房颤动患者抗凝治疗中出血事件的管理

**9.6.1 轻、中、重度出血事件的管理** 接受抗凝治疗的心房颤动患者发生出血事件时应进行整体评价,包括评估出血部位、发病情况、出血严重程度、末次服用OAC及其他抗栓药物时间及其他影响出血风险的因素,如慢性肾脏疾病、酗酒及合并用药情况。实验室检查应包括血红蛋白、红细胞压积、血小板计数、肾功能,对于服用VKA的患者,还应监测凝血酶原时间、aPTT和INR。除使用达比加群的患者可检测aPTT外,服用NOAC的患者行凝血象检查不能提供太多有效信息。有更多更加具体的实验室检查,包括服用达比加群时可检测稀释凝血酶凝固时间,使用Xa因子抑制剂时可行抗Xa因子校准定量分析。然而,上述试验不能随时使用,并且对出血的治疗是不必要的。

我们对服用OAC患者的出血事件提出了诊疗流程 (图11)。轻度出血事件发生时可使用支持治疗,如机械压迫止血或小的外科手术止血。口服VKA的患者,服用下次药物的时间可推迟。NOAC的血浆半衰期为12 h,在一次延迟服用或停止服用药物后12~24 h,患者凝血功能可提高。治疗中度出血需要输血和补液治疗。应迅速行出血病因诊断及治疗的相关干预措施 (如胃镜检查)。若发病2~4 h内使用了NOAC,可使用活性炭和 (或) 洗胃减少药物进一步吸收。透析可清除达比加群,但对其他NOAC无效。

发生重度出血或危及生命的出血事件时,需即刻启用抗凝治疗逆转治疗。应有经过认可、记录在案且便于获取的关于治疗危及生命出血事件的管理流程,以保证启动足够的治疗措施。对于口服VKA的患者,新鲜血浆提高凝血功能的作用较维生素K更加迅速,而凝血酶原复合物的作用甚至较血液凝固速度更快。登记研究

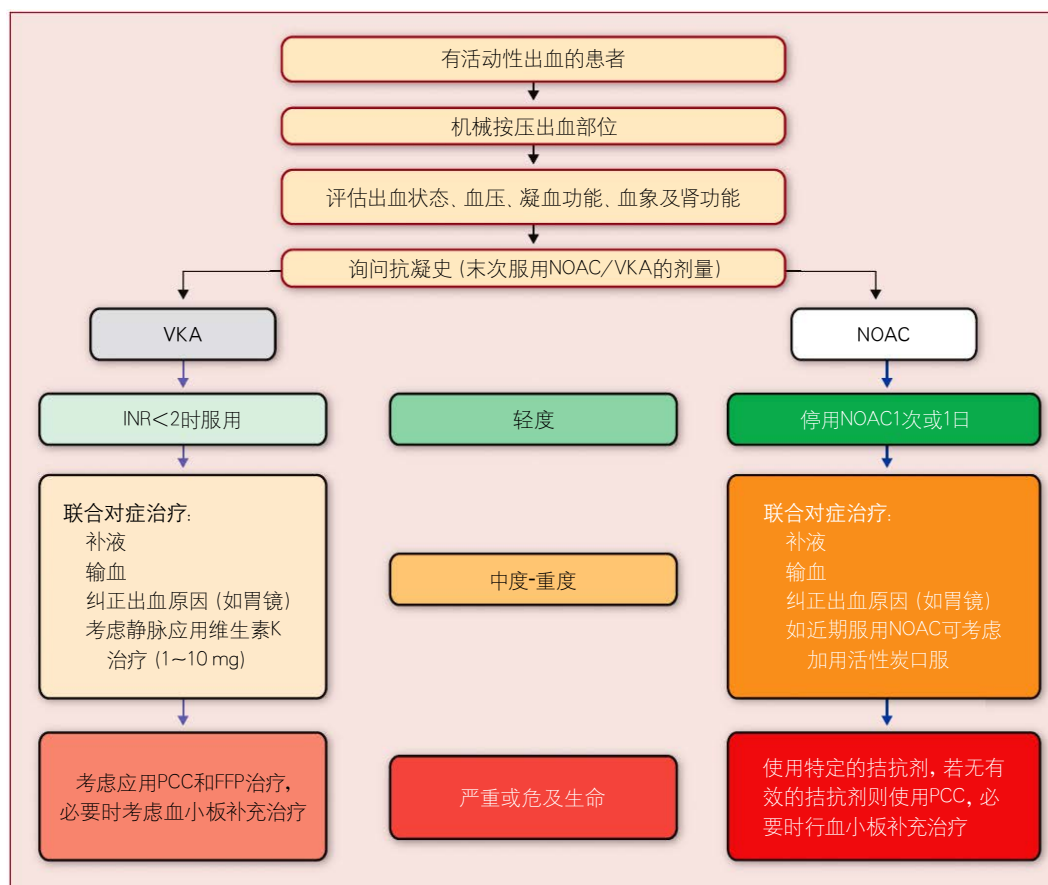


图11 活动性出血患者接受抗凝治疗的管理

注: NOAC: 非维生素K拮抗剂口服抗凝药; VKA: 维生素K拮抗剂; INR: 国际标准化比值; PCC: 凝血酶原复合物; FFP: 新鲜冰冻血浆

数据表明, 对于经VKA治疗发生颅内出血且INR值 $\geq 1.3$ 的患者, 联合应用血浆和凝血酶原复合物与最低死亡率相关。在一项纳入188例患者的多中心随机试验中, 对于接受紧急手术或有创治疗的患者, IV因子凝血酶原复合物逆转INR值的速度较血浆更快。患者使用NOAC治疗后发生严重出血事件, 且无特定解毒剂时, 也可考虑使用凝血酶原复合物治疗。

目前几种NOAC对应的拮抗剂正在研发。Idarucizumab (于2015年被美国食品药品监督管理局及欧洲药品管理局批准) 是可临床使用的人抗体片段, 能与达比加群迅速结合, 剂量依赖性逆转达比加群的抗凝效果, 而不会过度纠正凝血功能或引起血栓形成。Andexanet alpha 是缺乏酶活性的重组人Xa因子, 可在使用后数分钟内逆转Xa因子治疗后健康受试者的抗

凝血作用。随着药物的应用, 会出现凝血活动标志物增高, 但该变化是一过性的, 且无确定的临床相关性。其他正在研究的拮抗剂包括ciraparantag (PER977), 可同时逆转直接凝血酶抑制剂、Xa因子抑制剂及间接依诺肝素抑制剂。但上述拮抗剂在临床应用前需经进一步评估。

9.6.2 既往发生出血事件或存在出血风险的心房颤动患者应用口服抗凝药 控制活动性出血时应该停止抗凝治疗, 但出血后绝对禁忌长期口服抗凝药是罕见的。当轻度出血是阻碍抗凝治疗的因素时, 换一种抗凝剂是合理的。许多出血的原因或诱因是可被治疗或去除的, 包括未控制的高血压、胃肠道溃疡及颅内动脉瘤。临床中出血事件后重新启动抗凝治疗是合理的。

建议或停止抗凝治疗应该由多学科的团队

队进行决策,且应在平衡出血和卒中复发风险,及比较多种预防卒中复发治疗方法的出血风险后进行。左心耳封堵或切除术可作为部分患者的替代疗法。

#### 出血管理的推荐建议:

①接受抗凝治疗的患者若存在高血压,则推荐控制血压,以减少出血风险(推荐等级IIa,证据级别B);

②使用达比加群时,若患者年龄>75岁,则应减少剂量(110 mg 2次/日),以降低出血风险(推荐等级IIb,证据级别B);

③胃肠道出血风险较高的患者,推荐使用VKA或其他NOAC治疗,而不推荐使用达比加群150 mg 2次/日,利伐沙班20 mg 1次/日或依度沙班60 mg 1次/日(推荐等级IIa,证据级别B);

④对于所有考虑接受OAC治疗的心房颤动患者,应建议避免或辅助治疗其酗酒的问题(推荐等级IIa,证据级别C);

⑤启动VKA治疗前,不推荐进行基因检测[推荐等级III(无获益),证据级别B];

⑥出血事件后,经多学科治疗小组评估适宜的患者可考虑重新启动OAC治疗,治疗小组应比较不同抗凝治疗及卒中预防治疗方法,增强可疑出血及卒中危险因素管理(推荐等级IIa,证据级别B);

⑦对于存在严重活动性出血的心房颤动患者,解决出血原因前,推荐暂停OAC治疗(推荐等级I,证据级别C)。

#### 9.7 抗凝和抗血小板药物联合治疗

目前的试验及登记研究中,约有15%的心房颤动患者有心肌梗死病史。约5%~15%的心房颤动患者在某一阶段需行支架植入。在此情况下,应谨慎考虑抗栓治疗方案,平衡出血风险、卒中风险及急性冠状动脉综合征风险(acute coronary syndromes, ACS)。联合应用OAC及抗血小板治疗,尤其是三联治疗,增加了严重出血的绝对风险。近期一项荟萃分析,纳入了

30 866例近期发生ACS的患者,评估在单药抗血小板治疗(4135例)及双联抗血小板治疗(26 731例)基础上联合NOAC治疗的效果。增加NOAC治疗可增加79%~134%的出血风险,而仅轻微降低了非心房颤动患者的缺血事件复发风险。对于稳定的冠状动脉粥样硬化性心脏病,且既往12个月内无ACS和(或)冠状动脉介入治疗的心房颤动患者,推荐单一使用OAC治疗,而不应联用抗血小板药物。对于治疗ACS和冠状动脉支架术后的患者,短期三联应用OAC、氯吡格雷和阿司匹林治疗是可行的(图12)。

9.7.1 需口服抗凝药物治疗的急性冠状动脉综合征及经皮冠状动脉介入术后患者的抗栓治疗 心房颤动患者冠状动脉介入治疗术后的最佳联合抗栓治疗方案或持续时间尚不明确,但由于存在持续的出血风险,故治疗仅应持续较短时间。经特别专家小组评估的专家共识提出以下原则:有卒中风险的心房颤动患者、有机械瓣膜的患者及近期发生或复发深静脉血栓或肺栓塞的患者,应该在支架术中及术后继续OAC治疗。通常情况下,推荐短期应用三联治疗(OAC、阿司匹林及氯吡格雷),桥接双联治疗

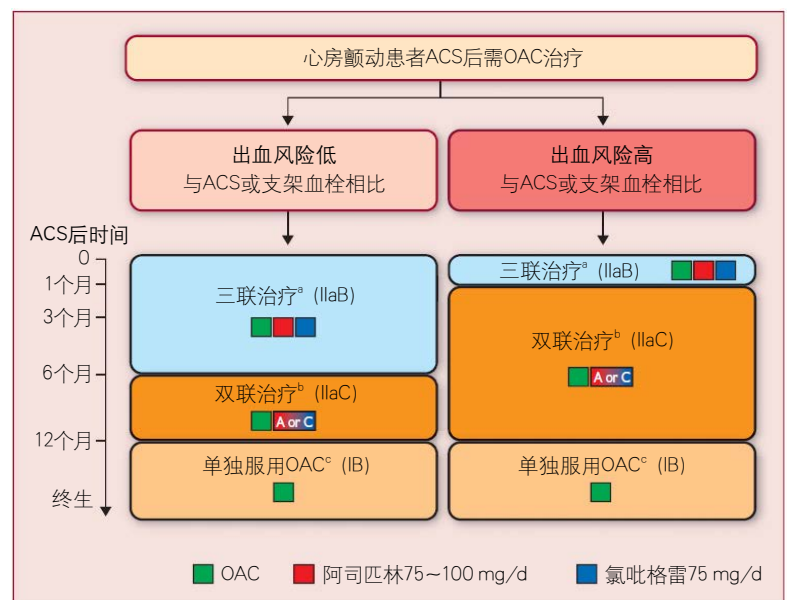


图12 需抗凝治疗的心房颤动患者发生急性冠状动脉综合征后的抗栓治疗

注:<sup>a</sup>:选择合适的患者,特别是未接受支架治疗或较长时间未发生指数事件的患者可考虑使用OAC联合阿司匹林或氯吡格雷治疗;<sup>b</sup>:OAC联合一种抗血小板药物;<sup>c</sup>:对于冠状动脉事件的高风险患者,可以考虑OAC联合抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)双联治疗。ACS:急性冠状动脉综合征;OAC:口服抗凝药(包括维生素K拮抗剂或非维生素K拮抗剂口服抗凝药物)

(OAC加单联抗血小板治疗)(图13)。当开始使用NOAC时,共识推荐心房颤动患者应使用可预防卒中的最小剂量。目前不推荐使用比3期临床试验推荐剂量更低的药物剂量,更低剂量的效果仍待对照试验评估。不推荐心房颤动患者联合使用阿司匹林、氯吡格雷、小剂量利伐沙班(2.5 mg 2次/日)预防卒中事件发生。

三联治疗时应避免使用普拉格雷或替格拉唑,除非明确需要上述药物(如支架后联合应用阿司匹林及氯吡格雷治疗,仍发生支架血栓),因使用上述药物缺乏证据,且较氯吡格雷有更高的严重出血事件风险。正在进行的临床试验将在未来评估上述联合治疗效果。

口服抗凝治疗及冠状动脉支架术后患者的最佳抗血小板及抗凝治疗方案研究(What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting, WOEST)评估了不用阿司匹林而仅用氯吡格雷联合OAC治疗的效果。573例抗凝治疗患者接受了经皮冠状动脉介入治疗(70%的患者伴有心

房颤动),将其随机分氯吡格雷(75 mg 1次/日)联合OAC的双联治疗组,及OAC联合氯吡格雷及阿司匹林的三联治疗组。与三联治疗组相比,双联治疗组的出血率更低,主要表现为轻度出血事件减少。两组患者心肌梗死、卒中、目标血管重建及支架血栓发生率无差异(尽管事件发生数量较少),但双联治疗组1年时全因死亡率更低(2.5% vs 6.4%)。尽管该研究样本量较小,不能评估两组患者缺血结局事件,但OAC及氯吡格雷双联治疗可能在未来代替三联治疗,作为心房颤动患者发生ACS和(或)冠状动脉介入治疗后患者的治疗方案。

#### 口服抗凝药及抗血小板药联合治疗的推荐建议:

①伴稳定冠状动脉粥样硬化性心脏病的心房颤动患者选择性冠状动脉支架术后若存在卒中风险,推荐联合使用阿司匹林、氯吡格雷及口服抗凝药三联治疗1个月,预防冠状动脉及脑血管缺血事件发生(推荐等级IIa,证据等级B);

②伴ACS及支架植入术后的心房颤动患者,若存在卒中风险,则推荐联合应用阿司匹林、氯吡格雷及口服抗凝药三联治疗1~6个月,预防冠状动脉及脑血管缺血事件发生(推荐等级IIa,证据等级C);

③伴ACS而未行支架植入术的心房颤动患者,若存在卒中风险,推荐联合应用口服抗凝药物及阿司匹林或氯吡格雷双联治疗12个月,预防冠状动脉及脑血管缺血事件发生(推荐等级IIb,证据等级C);

④抗栓治疗,尤其是三联治疗应短期使用,且应平衡冠状动脉事件复发风险及出血风险(推荐等级IIa,证据等级B);

⑤对于部分患者,联合应用任一口服抗凝药物及氯吡格雷(75 mg 1次/日)的双联治疗可代替三联治疗作为起始治疗(推荐等级IIb,证据等级C)。

(全文完)

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

(收稿日期: 2017-03-06)

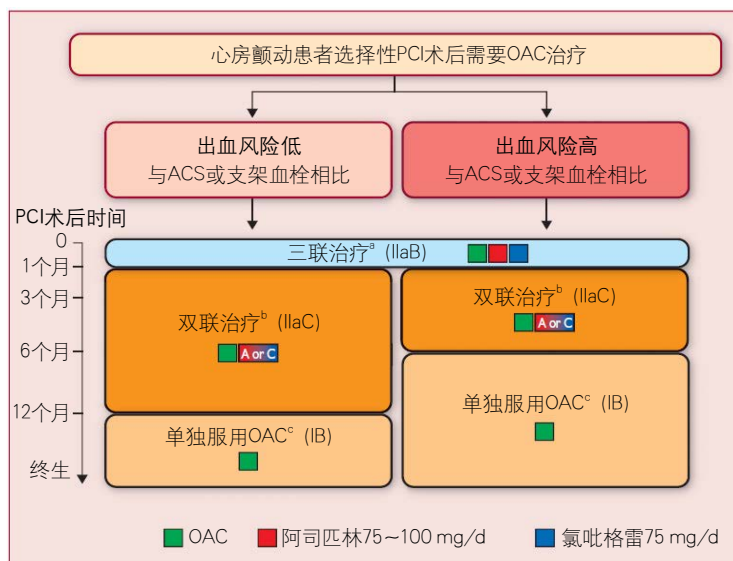


图13 需口服抗凝治疗的心房颤动患者选择性经皮介入治疗后的抗栓治疗

注:<sup>a</sup>: 选择合适的患者可考虑使用OAC联合阿司匹林或氯吡格雷治疗;<sup>b</sup>: OAC联合一种抗血小板药物;<sup>c</sup>: 对于冠状动脉事件的高风险患者,可以考虑OAC联合抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)治疗。PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; ACS: 急性冠状动脉综合征; OAC: 口服抗凝药(包括维生素K拮抗剂或非维生素K拮抗剂口服抗凝药物)