

肥厚型心肌病合并心房颤动的抗凝治疗

陈佳佳 孙育民 魏雅丽

【摘要】 肥厚型心肌病 (HCM) 是一种异质性遗传性心肌疾病, 是心房颤动 (房颤) 患者卒中和全身性血栓栓塞的独立危险因素。HCM 合并房颤的患者应尽早进行抗凝治疗, 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (NOAC) 在 HCM 合并房颤患者中应用的证据相对较少, 但有限的研究提示 NOAC 具有一定优势, 指南也推荐其为一线用药。

【关键词】 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药; 维生素 K 拮抗剂口服抗凝药; 肥厚型心肌病; 心房颤动; 导管消融

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.01.005

肥厚型心肌病 (HCM) 是一种以原发性左心室肥厚为特征的异质性遗传性心肌疾病, 在普通人群中患病率约为 1/500, 是年轻人心源性猝死的主要原因^[1]。HCM 致病基因携带者的患病率可能高达 1/200^[2]。目前儿童的患病率尚不清楚, 基于人群的登记报告的发病率为 0.3~0.5/10 万^[3]。40%~60% 的 HCM 为编码肌小节结构蛋白的基因突变导致^[4]。HCM 主要表现为心肌细胞紊乱、纤维疤痕、微血管结构和功能异常^[5]。

1 HCM 合并心房颤动的流行病学特征

心房颤动 (房颤) 是 HCM 伴发的常见心律失常之一^[6]。HCM 组织学特点是不对称性室间隔肥厚、心尖肥厚和向心性肥厚。HCM 组织学特征导致左室舒张功能障碍, 一些患者最终进展为收缩功能障碍、左室流出道梗阻、二尖瓣前叶收缩前移和二尖瓣反流, 这可能是导致 HCM 患者房颤高发的原因^[1]。HCM 患者的房颤患病率和年发病率分别为 23% 和 3.1%, 与无 HCM 的患者相比, 发生房颤的可能性增加 4~6 倍。此外, 合并房颤的 HCM 患者发生卒中的风险是窦性心律 HCM 患者的 8 倍。HCM 合并房颤的患者血栓栓塞的患病率和年发病率分别为 27% 和 3.8%^[7]。有研究评估了 306 例 HCM 合并房颤患者的预后, 发现与无房颤患者相比, 合并房颤的患者全因死亡、心血管病死亡和卒中的发生率分别为 11.7% 对 1.3%、6.5% 对 0.9% 和 19.5% 对 2.6%^[8]。

1 项大型回顾性研究发现, HCM 患者终生

发生房颤的风险为 20%, 70 岁以上患病率可高达 40%^[9]。日本 1 项观察性研究纳入 2 374 例 HCM 合并房颤患者 (无瓣膜性心脏病), 平均随访 2.4 年, 有 122 例患者 (5.1%) 观察到血栓栓塞事件^[10]。HCM 是非瓣膜性心脏病合并房颤患者血栓栓塞的独立危险因素, 无论 CHA₂DS₂-VASc 评分如何, HCM 患者血栓栓塞发生率都明显升高, 应尽早进行抗凝治疗^[11]。

2 HCM 合并房颤的抗凝治疗现状

CHA₂DS₂-VASc 评分系统尚未在 HCM 合并房颤患者中得到完全验证, 既往指南建议无论评分如何, 无禁忌症的 HCM 患者应终生口服抗凝药治疗。2020 年欧洲心脏病学会 (ESC) 房颤诊断和管理指南将 HCM 纳入 CHA₂DS₂-VASc 评分系统中, 评 1 分^[12]。非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (NOAC) 给抗凝治疗方案提供了 1 项优化的选择。NOAC 在预防卒中方面与维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (VKA) 一样有效, 甚至更具安全性, 然而, 这些研究均未纳入 HCM 患者^[13]。心脏不同的结构异常可能对抗凝治疗的反应不同, 因此房颤患者中使用 NOAC 的数据不能直接外推到 HCM 合并房颤的患者。由于数据相对较少, NOAC 在 HCM 合并房颤患者中的作用仍需进一步研究。

2011 年美国心脏病学会 / 美国心脏协会 (ACC/AHA) 关于 HCM 管理的指南建议仅使用华法林作为抗凝的一线药物^[14]。2014 年 ESC 肥厚型心肌病诊断和管理指南建议仅在患者无法维持治疗性国际标准化比率 (INR), 华法林产生不良影响时才使用 NOAC^[15]。2020 年 ACC/AHA 关于 HCM 管

理指南提出,对于合并临床房颤的 HCM 患者,建议早期抗凝治疗,以 NOAC 作为一线选择, VKA 作为二线选择,不受 CHA₂DS₂-VASc 评分的影响;对于合并亚临床房颤的 HCM 患者,若心脏内或心脏外装置或持续时间 >24 h 的心电监测发现房颤发作,亦建议提早抗凝治疗,以 NOAC 作为一线选择, VKA 作为二线选择,也不受 CHA₂DS₂-VASc 评分的影响^[16]。

3 NOAC在HCM合并房颤中的应用

2009 年起, NOAC 逐渐取代了华法林成为预防非瓣膜性房颤患者卒中的一线治疗用药。在 HCM 合并房颤的患者中,与 VKA 相比, NOAC 可降低缺血性卒中、全因死亡和颅内出血的风险,使用 NOAC 的患者和使用 VKA 的患者卒中、全身性栓塞、大出血、临床相关出血以及消化道出血的风险没有差异,使用 NOAC 的患者发生血栓栓塞和出血事件的风险相似或更低^[12]。

Noseworthy 等^[17]对 HCM 合并房颤患者进行回顾性队列研究发现, NOAC 和 VKA 在缺血性卒中 (HR=1.37, 95%CI:0.40~4.67) 或大出血 (HR=0.75, 95%CI:0.36~1.57) 发生率方面没有显著差异。Lee 等^[18]比较了 2 397 例 VKA 和 NOAC 在 HCM 伴非瓣膜性房颤患者中的应用, 结果发现 NOAC 组缺血性卒中、颅内出血、消化道出血和综合预后的发生率显著降低, 与 VKA 组相比, NOAC 组缺血性卒中的风险降低 53%, 消化道出血的风险降低 38%, 大出血的风险降低 49%, 死亡风险降低 55%, 该结果提示在真实世界的 HCM 伴房颤患者中, NOAC 在卒中一级预防中有效性和安全性优于 VKA。Jung 等^[19]研究发现, 在 HCM 伴非瓣膜性房颤患者中, 与华法林相比, 使用 NOAC 者具有相似的卒中和主要出血风险, 但全因死亡率和复合致死性心血管事件较低。2017 年 1 项关于 HCM 合并房颤研究发现, 随访 63 个月, NOAC 组血栓栓塞率为 0.62/ (百人·年), 而 VKA 组为 1.59/ (百人·年) (HR=0.32, 95%CI:0.04~2.4), NOAC 组发生重大/临床相关出血为 0.62/ (百人·年), 而 VKA 组为 0.60/ (百人·年), 虽然两组的生活质量相似, 但 NOAC 组报告的治疗满意度更高^[20]。HCM 合并房颤的患者可以安全有效地接受 NOAC 治疗。

2017 年中国成人 HCM 诊断和治疗指南指出对于合并房颤患者服用剂量调整的 VKA 后疗效欠

佳, 不良反应过大或不能监测 INR^[5], 可采用直接凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂进行治疗。2020 年 ACC/AHA 关于 HCM 诊疗指南也指出, HCM 伴持续性或阵发性房颤的患者, 口服 NOAC 应被视为独立于 CHA₂DS₂-VASc 评分的一线抗凝治疗方案^[16]。2021 年欧洲心脏节律协会非维生素 K 拮抗剂口服抗凝治疗房颤实践指南提出在 HCM 合并房颤患者中 NOAC 在其疗效及安全性上不逊于 VKA, 该类患者可以使用 NOAC^[21]。

4 NOAC在行导管消融的HCM合并房颤患者中的应用

1 项纳入 2 260 例患者的随机对照研究比较 NOAC 与 VKA 在接受导管消融的房颤患者中的使用情况, 结果显示 NOAC 组和 VKA 组之间在主要心脏不良事件 (OR=0.57, 95%CI:0.37~0.88) 和大出血事件 (OR=0.55, 95%CI:0.35~0.86) 方面存在显著差异^[22]。1 项纳入 2 392 例行导管消融治疗的房颤患者的 meta 分析显示, NOAC 组大出血事件发生率低于 VKA 组, 但在心脏压塞、颅内和胃肠道出血等方面的差异没有统计学意义^[23]。由于以上研究均没有指出纳入的房颤患者是否合并 HCM, 因此 NOAC 在行导管消融的 HCM 合并房颤患者中的应用需要进一步临床研究。

目前支持在行导管消融的 HCM 合并房颤的患者中使用 NOAC 的数据甚少。1 项欧洲多中心数据研究观察了 137 例 HCM 合并房颤的患者 (平均年龄 55.0±13.4 岁, 女性 29.1%), 共行 230 次房颤导管射频消融术, 平均每例患者 (1.7±1.0) 次, 其中 55 例患者 (39.4%) 接受 NOAC 治疗, 并接受 70 次射频消融手术 (30.4%), 其余患者接受 VKA 抗凝治疗, 未出现与手术相关的死亡事件, 在血栓栓塞和小出血方面的差异无统计学意义, 而 NOAC 组大出血发生率低于 VKA 组 (VKA 组 6.9% 对 NOAC 组 1.4%)^[6]。因此, 对于接受导管射频消融治疗房颤的 HCM 患者, NOAC 至少与 VKA 一样安全有效, 未来可能会完全替代 VKA。

5 小结

HCM 是非瓣膜性心脏病合并房颤患者卒中和全身性血栓栓塞的独立危险因素。HCM 患者第一次出现房颤时应积极启动抗凝, 可明显改善患者的预后和生存质量。NOAC 可作为一线抗凝药物。

参 考 文 献

- [1] Keane S, Fabre A, Keane D. Characterization of atrial

- histology in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: possible evidence of a primary atrial myopathy[J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2021, 7(6):413-417.
- [2] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12):1249-1254.
- [3] Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1253-1267.
- [4] Alcalai RO, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19(1):104-110.
- [5] 宋雷, 邹玉宝, 汪道文, 等. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(12):1015-1032.
- [6] Creta A, Hunter RJ, Earley MJ, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants in hypertrophic cardiomyopathy patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(10):2626-2631.
- [7] Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, et al. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a review[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(2):297-302.
- [8] Lee SE, Park JK, Uhm JS, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(19):1496-1501.
- [9] Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3):e001002.
- [10] Tsuda T, Hayashi KS, Fujino N, et al. Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(6):829-837.
- [11] Frontera A, Wilson DG, Sekhon H, et al. Atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: who to anticoagulate?[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(10):799-802.
- [12] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):373-498.
- [13] Zhou YG, He WF, Zhou Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(2):311-317.
- [14] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 124(24):e783-e831.
- [15] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39):2733-2779.
- [16] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2020, 142(25):e533-e557.
- [17] Noseworthy PA, Yao AA, Shah ND, et al. Stroke and bleeding risks in NOAC- and Warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25):3020-3021.
- [18] Lee HJ, Kim HK, Jung JH, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2019, 50(9):2582-2586.
- [19] Jung H, Yang PS, Jang E, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study[J]. *Chest*, 2019, 155(2):354-363.
- [20] Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248:232-238.
- [21] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10):1612-1676.
- [22] Bhogal S, Mawa K, Bhandari T, et al. Use of NOACs versus vitamin K antagonist in atrial fibrillation catheter ablation: an updated meta-analysis with subgroup analysis[J]. *Am J Ther*, 2021, 29(1):e56-e63.
- [23] Yang Q, Chen XF, Zhai JL, et al. Comparison of major bleeding events of uninterrupted non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus uninterrupted vitamin K antagonist during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Acta Cardiol*, 2022, 77(3):257-263.

(收稿:2022-01-17 修回:2022-12-08)

(本文编辑:王雨婷)