

心房颤动合并急性冠脉综合征抗栓治疗的进展

黄至齐 陈牧雷

【摘要】 急性冠脉综合征(ACS)和心房颤动都是临床常见的心血管疾病,目前关于心房颤动合并 ACS 的联合抗栓治疗尚无最佳方案,临床医师需要根据患者的栓塞及出血风险综合考虑。随着新型口服抗凝药(如达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)的问世,临床上有了更多的选择。该文介绍心房颤动合并 ACS 患者抗栓治疗的进展。

【关键词】 心房颤动;急性冠脉综合征;抗栓治疗;口服抗凝药

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.05.003

心房颤动(房颤)是最常见的持续性心律失常之一,我国房颤的发病率约为 0.77%,大部分为非瓣膜性房颤^[1]。冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是房颤发生的重要危险因素,而房颤是冠心病的常见并发症之一。我国冠心病和冠心病人群中房颤的患病率分别为 2.6%和 0.7%^[1],临床上约有 1/3 的房颤患者合并有冠心病。房颤合并急性冠脉综合征(ACS)的抗栓治疗一直是临床上讨论的热点,本文对目前的治疗现状及进展进行介绍。

1 ACS 与房颤相互影响

ACS 是冠心病中急性发病的临床类型,包括不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)。ACS 发生房颤的机制包括心肌缺血,心房血流减少,左室舒张末期压力增高,左室舒张期功能障碍,自主神经系统功能紊乱,炎症反应及神经激素的激活等^[2]。

国外一项纳入 43 项研究的荟萃分析显示,在心肌梗死患者中,与窦性心律患者相比,房颤患者至少增加了 40% 的死亡风险^[3]。这主要与血流动力学紊乱有关,包括心房不能有效收缩,心室率加快,房室不同步,RR 间期不规则等,导致心输出量的减少,加剧心肌梗死的进展。

研究显示,新发房颤是 ACS 患者住院期间不良事件发生的独立危险因素^[4-5]。Gulf RACE-2 研究

显示,与未合并房颤的患者相比,有新发房颤的冠心病患者住院期间及术后 30 d、1 年的死亡率更高(OR 分别为 2.7、2.2、1.9, $P < 0.001$),即房颤合并 ACS 的短期及长期死亡率均增加^[4]。GRACE 研究发现,新发房颤使 ACS 患者住院死亡率增加近 3 倍^[5]。

2 抗栓治疗的栓塞及出血风险评估

房颤合并 ACS 患者在经皮冠状动脉介入术(PCI)后,需要接受双联抗血小板治疗来预防支架血栓。房颤最常见的并发症是卒中,抗栓治疗对于改善房颤患者生活质量和远期预后具有重要意义。口服抗凝药可以改善房颤预后,使卒中的发生率减少 2/3,死亡率减少 1/4^[6]。当两种疾病并存时,抗栓治疗方案选择的关键是需要同时权衡缺血(包括血栓栓塞、冠状动脉事件)和出血风险,使患者在取得最大临床获益的同时,出血风险降至最低。实际上,华法林的应用率远远没有达标,根据相关指南正确掌握适应证并按要求监测凝血功能,房颤患者从抗凝治疗中的获益可远多于因抗凝治疗发生不良事件的风险^[7]。

2010 年欧洲心脏病学会(ESC)指南^[8]推荐,非瓣膜性房颤患者脑卒中和血栓栓塞的危险分层采用 CHA₂DS₂-VASc 评分系统^[9],这是确定房颤患者抗栓治疗策略的主要依据。与 CHADS₂ 评分系统相比,CHA₂DS₂-VASc 评分系统增加了血管疾病、年龄 65~74 岁、女性等 3 个危险因素,可筛选出低危患者。房颤患者出血风险的评估采用 HAS-BLED 评分系统^[10],评分为 0~2 分者属于低出血风险患者,评分 ≥ 3 分时提示患者出血风险增高。

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心和高血压病研究北京市重点实验室(第一作者现工作于民航总医院空勤干部科)

通信作者:陈牧雷,Email:cm168@sina.cn

3 抗栓治疗指南建议

2012 年 ESC 指南^[11]推荐:房颤患者行择期 PCI 后,需进行三联抗栓治疗[口服抗凝药物(OAC)+氯吡格雷+阿司匹林],置入金属裸支架(BMS)的房颤患者可短期(4 周)进行三联抗栓治疗,置入药物洗脱支架(DES)后需要进行更长时间的三联抗栓治疗(西罗莫司、依维莫司和他克莫司洗脱支架至少治疗 3 个月,紫杉醇洗脱支架至少治疗 6 个月)。此后给予华法林联合 1 种抗血小板药物(氯吡格雷 75 mg/d 或阿司匹林 75~100 mg/d)治疗至 1 年,必要时可联用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂以减少出血并发症。12 个月后若患者病情稳定,则参照稳定性冠心病患者的治疗原则仅使用华法林抗凝。

抗血小板中国专家共识^[12]强调:与仅应用双联抗血小板药物治疗相比,短期(如 4 周)加用华法林并不显著增加出血事件风险,获益/风险比可接受,但长期应用三联抗栓药物的安全性尚有待论证。

2014 年美国心脏协会(AHA)指南^[13]推荐:非瓣膜性心房颤动患者在 CHA₂DS₂-VASc 评分=0 分时,可以不接受抗栓治疗(Ⅱ a, B);在评分=1 分时,可以考虑使用 1 种 OAC 或阿司匹林治疗(Ⅱ b, C);在患者合并 ACS 且评分≥2 分时,推荐使用华法林抗凝治疗,不建议使用阿司匹林(Ⅱ a, B)。不论是阵发性、持续性还是永久性房颤,抗栓治疗的选择均应该根据患者血栓栓塞的风险制定(Ⅰ, B)。

2016 年 ESC 指南^[6]更新:(1)房颤患者在使用 OAC 时,如无新型口服抗凝药(NOAC)(阿哌沙班、达比加群酯、依度沙班、利伐沙班)禁忌证,应首选 NOAC,次选维生素 K 拮抗剂(Ⅰ, A)。维生素 K 拮抗剂被建议用于有机械瓣或中-重度二尖瓣狭窄的患者(Ⅰ, B),维持国际标准化比值(INR)在 2~3 或更高。(2)CHA₂DS₂-VASc 评分在用于卒中风险评分时,如女性≥3 分,男性≥2 分,要使用 OAC(Ⅰ, A)。(3)房颤合并 ACS 患者在行 PCI 后,根据出血风险高低(相对于再发 ACS 或支架内血栓的风险),给予三联抗栓治疗(OAC+氯吡格雷+阿司匹林)1~6 个月,后接双联抗栓治疗(OAC+阿司匹林或氯吡格雷)至 1 年,之后 OAC 长期维持治疗(Ⅱ a, C);未行 PCI 的患者,给予双联抗栓治疗至少 1 年,之后 OAC 长期维持治疗(Ⅱ a, C)。(4)房颤合并稳定性冠心病患者在行 PCI 后,三联抗栓治疗至

少 1 个月,根据出血风险高低,双联抗栓治疗 6 个月至 1 年,之后 OAC 长期维持治疗(Ⅱ a, B)。

4 抗栓治疗的荟萃研究

4.1 抗凝治疗与抗血小板治疗的比较

我国一项对行 PCI 的房颤患者的研究,根据患者 CHADS₂ 评分是否≥2 分及应用华法林的情况进行分组,随访 15 个月后比较不同治疗策略对患者发生主要心脑血管事件(MACCE)、缺血事件、出血事件的影响^[14]。该研究显示,对于行 PCI 的房颤患者,华法林的使用率仅为 10.7%。华法林可使卒中高危患者临床获益,降低其 MACCE 的发生。但在卒中低危患者中,华法林带来的 MACCE 和缺血事件的获益并无明显增加,且可显著增加出血风险,净获益并不明显。因此对于卒中低危患者,应当权衡其获益及出血风险来决定是否使用华法林。无论是对于卒中低危还是卒中高危的房颤患者,华法林均增加了小出血风险,但并没有显著增加大出血风险。国外荟萃研究表明,对于行 PCI 的房颤患者,三联抗栓治疗同双联抗血小板治疗在引起 MACCE 方面多无明显差异^[15-17]。

4.2 双联抗栓治疗与三联抗栓治疗的比较

WHOST 研究^[18]首次探讨接受 OAC 治疗的患者 PCI 后的最佳抗栓策略。该研究是一项开放、意向性的随机对照试验,将 573 例患者随机分为双联抗栓组(OAC+氯吡格雷)及三联抗栓组(OAC+氯吡格雷+阿司匹林),随访 1 年的结果显示,双联抗栓治疗的出血事件发生率较三联抗栓治疗明显降低(19.4%对 44.4%, $P<0.0001$)。随访 1 年后,三联抗栓组复合终点事件率(死亡、心肌梗死、血运重建、卒中、支架内血栓)明显高于双联抗栓组(17.6%对 11.1%, $P=0.025$)。该研究提示,双联抗栓治疗的有效性和安全性优于三联抗栓治疗。

国外一项对心肌梗死或行 PCI 后的 12 165 例房颤患者的研究显示,与三联抗栓治疗相比,OAC 联合氯吡格雷未增加再发冠状动脉事件风险(HR=0.69),且死亡风险未明显增加(HR=0.87),而双联抗血小板治疗(HR=1.60)及 OAC 联合阿司匹林(HR=1.52)的全因死亡风险增加^[19]。该研究表明,OAC 单独联合氯吡格雷与三联抗栓治疗相比,有效性及安全性相似或更佳。

老年患者由于存在出血风险及并发症,联合抗栓治疗的实际应用率较低。在一项对 7 619 例房颤合并非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)的老年患

者的研究中,入组患者均具有高出血、高卒中风险。该研究显示,有 10% 的患者使用三联抗栓治疗,17% 使用双联抗栓治疗,29% 单独使用阿司匹林治疗,37% 使用双联抗血小板治疗,7% 单独使用华法林治疗。随访 1 年后,与单独使用阿司匹林相比,强化抗栓治疗的出血风险增加(三联抗栓治疗 $HR=1.65$,华法林联合阿司匹林 $HR=1.47$);在复合终点事件(死亡、心肌梗死、缺血性卒中)方面,三联抗栓组与单独使用阿司匹林相比无明显差异($HR=1.05$),而华法林联合阿司匹林可使风险降低($HR=0.88$)^[20]。

5 NOAC 的研究进展

PIONEER AF-PCI 研究^[21]是第一个比较 NOAC 与华法林对行 PCI 的房颤患者疗效和安全性的随机、对照、多中心研究,该研究纳入了 2 124 例行 PCI 的房颤患者,并随机分为 3 组。结果显示,低剂量利伐沙班(15 mg/d)+抗血小板药物(P2Y₁₂受体抑制剂)组和极低剂量利伐沙班(2.5 mg/d)+阿司匹林+P2Y₁₂受体抑制剂组的出血事件发生率较三联抗栓治疗(华法林+氯吡格雷+阿司匹林)组明显降低(16.8%和 18.0%对 26.7%),而 3 组主要有效性终点即心血管死亡、心肌梗死和卒中的差异无统计学意义(6.5%对 5.6%对 6.0%)。该研究表明,2 个利伐沙班治疗方案有望取代标准的三联抗栓治疗。

RE-DUAL PCI 研究^[22]是一项全球性、前瞻性、随机对照研究,共纳入行 PCI 的房颤患者 2 725 例,随机分为 3 组:达比加群酯(150 mg,每日 2 次)+1 种 P2Y₁₂受体抑制剂,达比加群酯(110 mg,每日 2 次)+1 种 P2Y₁₂受体抑制剂,华法林+双联抗血小板药物(阿司匹林+P2Y₁₂受体抑制剂)。主要终点是评估出血事件风险,结果显示,110 mg 达比加群酯组($HR=0.52$)及 150 mg 达比加群酯组($HR=0.72$)与华法林组相比,主要终点事件均降低(P 均 <0.001)。3 组复合有效终点率及严重不良事件率无统计学差异。结果提示,含达比加群酯的双联抗栓治疗组的出血发生率显著低于含华法林的三联抗栓治疗组,但血栓事件风险不劣于华法林组。以上 2 项大型研究均显示 NOAC 在房颤合并冠心病患者中的良好应用前景。

NOAC 用于房颤的卒中预防以及深静脉血栓的防治已经列入 2016 年 ESC 房颤治疗指南(I,A)^[6]。与华法林相比,NOAC 有以下优点:

(1)药物之间的相互作用较少;(2)颅内出血率低;(3)起效快,代谢快,不需要桥接治疗,不需要监测 INR 和活化部分凝血活酶时间(APTT)。为了减少出血风险,在当患者存在 HAS-BLED 评分较高(≥ 3 分)、高龄(≥ 80 岁)、肾功能不全(肌酐清除率为 30~50 mL/min)、联合用药等情况时,NOAC 应该选择低剂量。存在药物过敏史、严重肝肾功能不全、合用具有明显相互作用的药物、活动性出血均为使用 NOAC 的禁忌证。

6 小结

临床医生在为房颤合并 ACS 患者制定抗栓治疗方案时,应综合评估患者的卒中风险、冠状动脉事件及出血风险、经济因素、年龄、合并症等情况,进行危险因素分层,制定个体化治疗策略。目前 NOAC 在房颤卒中预防中的效果已得到认可,其安全性更好,有效性更佳,但是在房颤合并 ACS 治疗中的安全性及有效性还需要进一步的临床研究验证。

参 考 文 献

- [1] 周自强,胡大一,陈捷,等.中国心房颤动现状的流行病学研究[J].中华内科杂志,2004,43(7):491-494.
- [2] Foussas S. Acute coronary syndromes and atrial fibrillation [J]. Hellenic J Cardiol, 2016, 57(2):141-142.
- [3] Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. Circulation, 2011, 123(15):1587-1593.
- [4] Hersi A, Alhabib KF, Alsheikh-Ali AA, et al. Prognostic significance of prevalent and incident atrial fibrillation among patients hospitalized with acute coronary syndrome: findings from the Gulf RACE-2 Registry[J]. Angiology, 2012, 63(6):466-471.
- [5] Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(9):1031-1036.
- [6] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 50(5):e1-e88.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会,中国生物医学工程学会心律分会,等.心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J].中华内科杂志,2012,51(11):916-921.
- [8] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Europace, 2010, 12(10):360-1420.

- [9] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach; the Euro heart survey on atrial fibrillation[J]. Chest, 2010, 137(2):263-272.
- [10] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation; the Euro Heart Survey[J]. Chest, 2010, 138(5):1093-1100.
- [11] 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[J]. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-2747.
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(3):183-194.
- [13] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation, 2014, 129(21):e1-e76.
- [14] 袁勋, 王文尧, 张阔, 等. 冠心病合并心房颤动患者经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板抗凝治疗策略[J]. 中国循环杂志, 2015(8):723-727.
- [15] Ho KW, Ivanov J, Freixa X, et al. Antithrombotic therapy after coronary stenting in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2013, 29(2):213-218.
- [16] Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S, et al. Balancing the risk of bleeding and stroke in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention (from the AVIATOR registry) [J]. Am J Cardiol, 2015, 116(1):37-42.
- [17] Rubboli A, Schlitt A, Kiviniemi T, et al. One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting; an analysis of the AFCAS registry [J]. Clin Cardiol, 2014, 37(6):357-364.
- [18] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention; an open-label, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2013, 381(9872):1107-1115.
- [19] Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(11):981-989.
- [10] Fosbol EL, Wang TY, Li S, et al. Safety and effectiveness of antithrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-ST elevation myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2012, 163(4):720-728.
- [21] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. N Engl J Med, 2016, 375(25):2423-2434.
- [22] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(16):1513-1524.

(收稿:2018-03-03 修回:2018-07-02)

(本文编辑:胡晓静)