

如何权衡心房颤动抗凝治疗的血栓与出血风险

栾红

宁夏回族自治区人民医院 心血管内科

一名 64 岁男性患者，主诉高血压 20 年、心悸、气短半个月，以高血压、房颤、心功能 3 级收住院，入院后 60 min 突然出现意识不清，伴叹息样呼吸，随即颜面青紫，积极抢救后行头颅 CT 检查提示为右侧大面积脑梗死，最终成为植物人。这个病例提示房颤导致脑卒中患者致残率高、死亡率高。

心房颤动（房颤）是最常见的心律失常之一，根据 2004 年所发表的数据，我国 30~85 岁居民中房颤患病率为 0.77%，其中 80 岁以上人群中患病率达 30% 以上。房颤可使卒中风险增加 5 倍、心力衰竭风险增加 3 倍、痴呆和死亡风险增加 2 倍。房颤可以没有症状或者症状严重，病情通常比较复杂而难以管理。房颤患者的主要风险是血栓栓塞并发症，房颤致脑卒中导致房颤患者致死率、致残率高。如应用抗凝治疗又可能增加出血风险，因此如何权衡房颤抗凝治疗与出血风险是每一个临床医师和患者常感到难以抉择的问题。

2014 年 3 月 28 日，美国心脏协会（AHA）、美国心脏病学会（ACC）、美国心律学会（HRS）和美国胸外科学会（STS）联合发布了《2014 年心房颤动患者管理指南》，以代替 2006 年版房颤指南和 2 项于 2011 年更新的指南，并反映了部分 2012 年版欧洲房颤指南。

指南推出了一个更精确的卒中风险计算方法，并描述了何时服用阿司匹林、华法林及新型口服抗凝药（NOA），为如何管理众多房颤患者预防脑卒中指明了方向，在房颤抗凝治疗有以下变化。

一、CHA₂DS₂-VASc 取代 CHADS₂

为评估非瓣膜性房颤患者的卒中风险，新指南推荐了更全面的 CHA₂DS₂-VASc 评分代替 CHADS₂ 评分。其中，充血性心力衰竭（CHF）、高血压、糖尿病、血管病变（心肌梗死、周

围血管病和动脉斑块病史)、年龄 65~74 岁和女性分别为 1 分; 年龄 ≥75 岁、既往卒中/短暂性脑缺血发作 (TIA) /血栓栓塞分别为 2 分。与 CHADS₂ 评分相比, CHA₂DS₂-VASc 评分分数范围更广 (0~9 分), 包含了更多的危险因素 (女性、年龄 65~74 岁和血管病变)。CHA₂DS₂-VASc 评分有助于更好的评估风险, 尤其是在低危人群。

卒中风险评估——CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 两种评分系统

危险因素	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
年龄 (岁)		
65-74		+1
≥ 75	+1	+2
充血性心力衰竭	+1	+1
高血压	+1	+1
糖尿病	+1	+1
卒中/TIA	+2	+2
血管疾病		+1
女性		+1
累计评分	0-6	0-9

二、阿司匹林地位下降

在减少卒中风险方面, 许多试验显示房颤患者应用阿司匹林没有获益或获益较少, 且有出血风险 (虽然很小但可确定), 因此新指南中阿司匹林地位有所下降。

以往荟萃分析表明, 与安慰剂或对照组相比, 华法林卒中风险降低 64%, 全因死亡降低 26%; 而阿司匹林卒中风险降低 22%, 且不降低全因死亡风险。亚组分析显示, 如果仅纳入阿司匹林相关的研究, 则卒中风险仅降低 19%, 但无统计学意义。该荟萃分析中阿司匹林降低卒中的有利证据主要来源于 SPAF-1 研究。SPAF-1 是一项多中心随机对照研究, 每天应用阿司匹林 325mg, 结果显示, 对于适合抗凝的患者, 阿司匹林组与对照组相比, 卒中发生率降低 94%, 而对于不适合抗凝的患者, 卒中风险仅降低 8%。虽然研究最终得出阿司匹林组卒

中发生率降低达 42%，但该研究的内在异质性影响了研究结论的可信度。此外，该研究因华法林作用显著优于阿司匹林而提前终止，也会对研究结论产生影响。

房颤患者卒中风险随年龄增长而增加，而另一方面，华法林抗栓治疗随着房颤患者年龄的增加获益逐渐显著，而阿司匹林的作用却随之减弱。BAFTA 研究入选了 75 岁以上房颤患者 973 例，结果显示，在减少致命性和致残性卒中（包括缺血性和出血性）、颅内出血和动脉栓塞方面，华法林[国际标准化比值（INR）2~3]优于阿司匹林 75 mg，1 次/日。两组出血风险阿司匹林组并不低于华法林组。该研究结果提示，在出血风险高的老年患者中，阿司匹林预防房颤卒中的获益小于风险。

ACTIVE-A 研究证实，阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗降低房颤卒中风险，优于单独应用阿司匹林治疗，而主要出血风险与应用华法林类似。

ACTIVE-W 研究则对比了阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗与华法林抗凝治疗预防房颤卒中的有效性，研究入选至少有 1 项卒中危险因素的房颤患者 6706 例，随机分为阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板组和华法林抗凝组。结果显示，华法林抗凝治疗优于阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗，主要出血风险两组无显著差异，次要出血风险和总出血风险双联抗血小板组高于华法林抗凝治疗组。研究结果提示，阿司匹林联合氯吡格雷并不优于华法林治疗。

Ogilvie 等对 32 项真实世界研究汇总分析指出，华法林引起大出血发生率与阿司匹林相似。近期发表在《内科学文献》的文章对 1992—2007 年美国医保数据库进行分析显示，15 年间随着华法林应用率的上升，缺血性脑卒中的发生率由 48/1000 人年下降至 17/1000 人年，而出血性卒中发生率基本维持于 2/1000 人年，这提示华法林在实际应用中并未增加颅内出血风险。

同样还对临床实践中使用阿司匹林预防低危患者存在质疑，因为目前尚无针对阿司匹林

预防低危房颤患者卒中的研究。

3. 新型抗凝药成为治疗新选择

之前的指南中推荐的抗凝剂只有华法林，在过去两年中，治疗非瓣膜性房颤的新型抗凝药已进入市场，因此新版指南将新型抗凝药也列入了推荐范围内。指南推荐，既往卒中、TIA 或 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分非瓣膜性房颤患者均可应用新型口服抗凝药。但成本是新型口服抗凝药广泛使用的主要障碍。达比加群和利伐沙班禁止用于终末期肾病或透析患者。阿哌沙班近期已获准用于透析患者，但尚无关于该药在透析患者中应用的临床经验。

相较维生素 K 拮抗剂，NOAC 具有起效迅速（无需使用肝素桥接）、抗凝过程中无需常规监测凝血相、食物相互作用少（不限制饮食）、药物间相互作用少（不限制用药）和不良反应发生率相对较低等优势。这使得 NOAC 服药方便性大大提升，疗效更加可控且不良反应少见，因此可以使患者感受更佳，有助于提高治疗依从性。但目前在我国使用的 NOAC 价格较贵，且不适用于瓣膜性房颤的抗凝治疗，尤其是不能用于机械瓣膜置换术后的患者。另外，有的 NOAC 药物要慎用用于严重肾功能不良者。由于房颤口服抗凝治疗需终身进行，传统维生素 K 拮抗剂如华法林与 NOAC 相互补充，这对于提高我国房颤抗凝治疗率，从而降低脑卒中发生率具有重要意义。

综合考虑房颤患者抗凝治疗的临床净获益，不仅降低房颤患者的卒中或体循环栓塞发生风险，同时应尽可能减少出血事件的发生，总的来说就是避免不良事件。本届 ACC 年会公布的一项研究分析了 2007—2010 年抗凝药物治疗 NVAF 患者的总体医疗事件及所涉花费，包括卒中和除颅内出血外的主要出血事件花费。结果显示（见图 1），阿哌沙班能够同时减少卒中事件和主要出血事件，为患者带来最大临床净获益。其中每治疗 100 患者年，阿哌沙班较华法林可减少卒中 1.1 例事件和主要出血 2.1 例事件（临床净获益 3.2 例事件）；达比加群酯较华法林可减少卒中 1.9 例事件，但增加主要出血 0.7 例事件（临床净获益 1.2 例事件）；

利伐沙班可减少卒中 0.8 例事件，但增加出血 1.4 例事件（临床净获益为负值，增加 0.6 例事件）。与华法林相比，阿哌沙班和达比加群酯使总体医疗花费分别降低 1245 美元/患者年和 555 美元/患者年，利伐沙班使总体医疗花费增加 114 美元/患者年（ACC.14 摘要号：1109-120）。

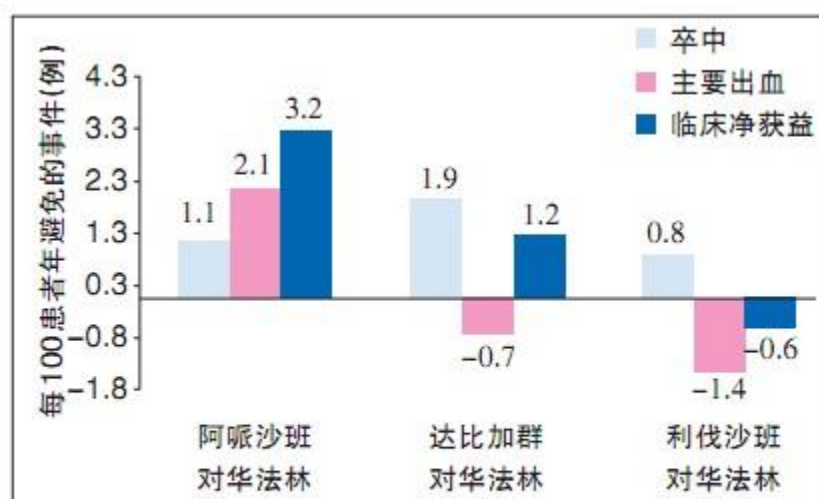


图1 NOAC与华法林相比在真实世界中避免临床不良事件作用分析

口服抗凝药能否降低全因死亡率，使患者生存更久？这是药物选择的重要依据，也是患者进行治疗的最终目的。从达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班的临床研究来看，与华法林相比，阿哌沙班可显著减少 NVAf 患者因死亡 [ARISTOTLE 研究，危险比 (HR) 0.89, $P=0.01$]，而达比加群酯和利伐沙班显示有减少 NVAf 患者全因死亡的趋势 (RELY 研究，达比加群酯 110mg, HR 0.91, $P=0.35$ ；达比加群酯 150mg, HR 0.88, $P=0.051$ ；ROCKET 研究，利伐沙班 20mg, HR 0.92, $P=0.152$)。

以上证据为临床选择口服抗凝药物提供了参考，但针对每个患者还应具体问题具体分析，进行个体化的抗栓治疗。

除疗效与安全性外，口服抗凝药物的依从性也是临床医生关注的焦点。美国开展的一项真实世界研究 ($n=24596$) 发现，房颤患者应用阿哌沙班的停药率显著低于华法林、达比加群酯和利伐沙班 (ACC.14 摘要号：1217-102)。对于终身坚持服用阿哌沙班的潜在临床收益，

美国一项研究采用马尔科夫 (Markov) 模型进行了预测, 结果发现, 相比维生素 K 拮抗剂和阿司匹林, 阿哌沙班每治疗 1000 例患者可以使 NVAf 患者的预期寿命分别增加 192 和 325 生命年, 卒中分别减少 18 例和 57 例 (ACC. 14 摘要号: 1217-109)。

各国指南已充分强调了抗凝治疗对于房颤卒中预防的重要意义, 亦清晰界定了需要口服抗凝治疗的人群, 重要的是需要将指南推荐付诸临床实践。NOAC 以其循证证据获得了指南推荐, 显示了很好的应用前景, 并初步积累了真实世界数据。在临床实践中, 具体选择哪种抗凝药物还应进行综合、全面的考量, 同时, 在临床实践中, 与患者充分沟通抗凝治疗的必要性、提升长期治疗的依从性, 对于将指南推荐真正转化为临床净获益也至关重要。

January 表示, 在房颤管理不断进步的过程中仍有一些治疗方面问题尚未解决。例如, CHA2DS2-VASc 评分为 0 分的患者, 很难说不需要抗凝药物治疗, 没有充分的证据告诉我们到底应该做什么; 对于 CHA2DS2-VASc 评分为 1 分的低危患者, 是否可以用阿司匹林治疗? 是否需要充分的抗凝治疗? 这些问题有待进一步研究来解决。

其他建议包括: ①对于有机机械心脏瓣膜的患者, 推荐使用华法林, INR 目标值为 2.0~3.0 或 2.5~3.5, 根据瓣膜的类型和位置做出选择; ②使用华法林 INR 不能保持在 2.0~3.0 的患者推荐使用新型抗凝药; ③由于缺乏直接的研究, 没有提出优先使用哪一种新型抗凝药; ④抗凝药的选择应基于以下因素进行综合决策: 危险因素、成本、耐受性、患者的偏好、潜在的药物相互作用和其他临床特征。

《2014 年心房颤动患者管理指南》指出, HAS-BLED、REITE 和 HEMORR2HAGES 等出血评分或有助于定义出血风险, 但若作为特别推荐则证据不足。

总之, 根据指南目前 CHA2DS2-VASc 评分知道房颤抗凝治疗, 但 HAS-BLED、REITE 和 HEMORR2HAGES 等出血评分或有助于定义出血风险, 但若作为特别推荐则证据不足。应联合两种中风预测指标对房颤抗凝治疗和出血风险有指导价值。