

quality of Life; a meta-analysis of psychosocial intervention components[J]. Health Psychol, 2003, 22(2): 210-219.

[13] 李皎皎, 杨业兵, 陈波艳, 等. 短期职业暴露对个体心理健康影响的初步研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(18): 1722-1724.

[14] 何夏君, 黄芳玲, 钟彩笑, 等. 综合心理干预对职业暴露后护士情绪及应对方式的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(25): 2977-2979.

[15] Richardson MA, Post-White J, Grimm EA, et al. Coping, Life attitudes, and immune responses to imagery and group support after breast Cancer treatment[J]. Altern

Ther Health Med, 1997, 3(5): 62-70.

[16] 李慧. 持续心理干预对脑卒中患者疼痛的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2009, 15(26): 2610-2612.

[17] Lamers F, Jonkers CC, Bosma H, et al. A minimal psychological intervention in chronically ill elderly patients with depression: a randomized trial[J]. Psychother Psychosom, 2010, 79(4): 217-226.

[18] 董继承, 张少丽, 王晓蕾. 综合心理治疗对精神分裂症患者认知功能影响的对照研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, 18(10): 891-893.

(收稿日期: 2013-05-19 修回日期: 2013-06-25)

· 综 述 ·

## 心房颤动抗凝治疗及其临床应用进展

蒋周琴 综述, 舒茂琴<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学西南医院心血管内科, 重庆 400038)

关键词: 心房颤动; 新型抗凝剂; 临床应用

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.29.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)29-3569-03

心房颤动(房颤)是临床上最常见且治疗费用昂贵的慢性心律失常,是缺血性脑卒中的一项重要独立危险因素。非瓣膜病性房颤患者脑卒中的年发生率为 4.5%,而既往有脑卒中或一过性缺血事件发作者年复发率大于 12%,是房颤患者死亡的最主要原因<sup>[1]</sup>。华法林虽然能降低房颤患者缺血性脑卒中的发生率,但它需要频繁监测凝血酶原时间(PT)、调整剂量,并受到药物食物等的影响,使其在临床工作中仅 50%左右患者能真正获益<sup>[2]</sup>。随着直接 Xa 因子抑制剂(利伐沙班,阿哌沙班)及直接凝血酶抑制剂(达比加群)等新型口服抗凝剂(OAC)的出现,一些大型的随机-对照试验证明新型 OAC 可作为非瓣膜病性房颤抗凝治疗的另一个重要选择。

### 1 华法林在房颤中的应用

华法林是香豆素类抗凝剂的一种,在体内通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 发挥作用,这些凝血因子主要在肝脏内生成并通过细胞色素 P450 代谢。食物、饮酒、药物和遗传因素均可影响其作用。由于其治疗窗窄,剂量控制不好会增加血栓形成和出血事件的风险<sup>[3]</sup>。

Meta 分析显示:与安慰剂相比,合适剂量的华法林可使缺血性脑卒中的发生率降低 67%,病死率降低 26%<sup>[4]</sup>。与口服阿司匹林和阿司匹林、氯吡格雷联用的患者相比,华法林可分别降低缺血性脑卒中风险 52%和 40%。但是华法林的有效性和安全性与维持国际标准化比值(INR)2~3 的有效血药浓度有密切关系。有效血药浓度范围达到 70%~80%才能最大程度的获益,但这在临床实践中很难达到<sup>[3]</sup>。因此新型 OAC 的研发尤为重要。

### 2 卒中和出血风险评估

平衡卒中和出血风险对于优化房颤患者血栓预防的治疗具有重要的指导意义。在房颤卒中和血栓栓塞危险分层方面,目前有多种指南。2006 年,美国心脏病学会/美国心脏学会/欧洲心脏病学会(ACC/AHA/ESC)颁布的房颤指南中就已推

荐使用 CHADS<sub>2</sub> 评分系统,分数越高卒中风险、主要心血管事件(死亡、心肌梗死)的风险越高<sup>[5]</sup>。而 2012 年 ESC 指南推荐新的评分系统——CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分<sup>[6]</sup>,这两种评分方法各有优缺点,前者简单实用、便于记忆,适用于非专业人员,但没有包括所有公认的卒中危险因素,2006 年中华医学会推荐这个评分系统。而后者包括的危险因素更完善、可以识别真正低风险的卒中且具有更高的血栓栓塞的预测价值<sup>[6]</sup>。但评分过于复杂,实用性不如前者。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分大于或等于 2 分,应口服抗凝剂;CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分=1 分,口服抗凝剂或阿司匹林,推荐口服抗凝剂;评分=0 分,服用阿司匹林或不抗凝,推荐都不用。但是对于年龄小于 65 岁的孤立性女性房颤患者,虽然 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分=1 分,但不需要抗凝,因为有研究提示年龄小于 65 岁的孤立性房颤患者,无论男女,卒中风险都很低<sup>[7]</sup>。上述抗栓方案明显扩大了房颤患者服用抗凝剂的指征,阿司匹林的地位被进一步削弱。仅当患者拒绝使用任何 OAC 时,才考虑给予抗血小板疗法,阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗优于阿司匹林<sup>[6]</sup>,但双联疗法出血风险与华法林相当。

另外,HAS-BLED 评分系统用于评估出血风险,它比其他的出血风险评估工具更简易且更具有预见性<sup>[8]</sup>。评分越高提示出血风险、血栓栓塞或卒中的风险越高。HAS-BLED≥3 分为高危者,应规律复诊;HAS-BLED 评分高不能作为停用 OAC 的原因,而应及时纠正未被控制的危险因素<sup>[6]</sup>。此种评分系统的不足之处在于:高血压,肝、肾功能,嗜酒程度,服用药物种类存在差异时,HAS-BLED 评分相同,但出血的风险未必真正的一致。

### 3 新型口服抗凝剂

大多数的新型 OAC 是人工合成的小分子物质,通过作用于特定的凝血途径,直接抑制特定的凝血因子。新型 OAC 包括:(1)直接 Xa 因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班);(2)直接凝

血酶抑制剂(达比加群)。这些药物起效迅速,有稳定、剂量相关的抗凝效果且食物、药物之间的相互作用小,因此不需要定期监测凝血功能<sup>[9]</sup>。

**3.1 利伐沙班** 利伐沙班是一种生物利用度达到 80% 的直接 Xa 因子抑制剂<sup>[10]</sup>。口服 3 h 后达到血药峰浓度<sup>[10]</sup>。该药半衰期为 9~13 h,它对 Xa 因子的作用需在 24 h 后才消除,因此每天只需服药 1 次<sup>[11]</sup>。主要通过两种途径清除:约 2/3 药物通过肾脏,约 1/3 通过肝脏<sup>[10]</sup>。通过肾脏清除是利伐沙班重要的清除方式,因此肌酐清除率小于 30 mL/min 的患者应该禁用<sup>[11]</sup>。利伐沙班肝脏代谢部分通过细胞色素 P450 系统进行,它对细胞色素 P450 系统、膜转运 P-糖蛋白(P-gp)系统同时具有很强的抑制作用。而唑类抗真菌药物(如伏立康唑)、大环内酯类抗菌药物(如克拉霉素)、蛋白酶抑制剂(如利托那韦)也具有此种特性,因此利伐沙班与上述药物联用时,应注意调整剂量<sup>[14-15]</sup>。

有研究表明,利伐沙班在预防房颤患者卒中或全身性栓塞的作用与调整剂量的华法林相当,严重出血、临床相关的非严重出血事件的发生率两者相似<sup>[12]</sup>。但是脑出血的发生率利伐沙班组远远低于调整剂量的华法林组。新近研究表明,有无中风或 TIA 病史并不影响利伐沙班的有效性和安全性。上述结果支持利伐沙班替代华法林用于预防房颤患者中风的首发和复发<sup>[13]</sup>。

**3.2 阿哌沙班** 阿哌沙班生物利用度为 60%,不需要生物转化为活性形式<sup>[10]</sup>。口服 3 h 内可以达到血药峰浓度。半衰期为 12 h,因此服用固定剂量的阿哌沙班需要每天服用 2 次<sup>[14-15]</sup>。阿哌沙班的清除可通过多种途径:肾脏、肝脏和肠道。肾脏清除占 25%。肝脏清除也要通过细胞色素 P450 系统。由于阿哌沙班可以抑制这种生物转化酶系统,因此它也可以像利伐沙班一样改变其他药物的药物代谢动力学<sup>[14-15]</sup>。与利伐沙班不同的是,阿哌沙班不影响膜转运 P-gp 系统<sup>[10]</sup>。由于阿哌沙班通过肾脏清除只占 25%,因此与利伐沙班相比,肾脏功能不好的患者应优先选择阿哌沙班。

ARISTOTLE 试验<sup>[14]</sup>表明:主要研究中风或系统性栓塞的发生率,阿哌沙班不明显低于华法林。全因死亡的发生率、严重的出血事件及脑出血的发生率,阿哌沙班明显低于华法林。

**3.3 达比加群** 达比加群是达比加群酯口服后通过血清酯酶转化而成<sup>[15]</sup>。它是强有力的直接凝血酶抑制剂(IIa 因子)。它的半衰期为 12~17 h,需要每天服用 2 次,80% 通过肾脏清除。口服后 2~3 h 内可以达到稳态血浆水平<sup>[16]</sup>。

有研究表明,达比加群酯 110 mg,口服 2 次/日对于卒中或系统性栓塞的预防效果与华法林相当,但严重出血的风险显著低于华法林<sup>[15]</sup>。达比加群酯 150 mg,口服 2 次/日,可使卒中或系统性栓塞的发生率显著低于华法林,严重出血的风险与华法林相似。提示两种剂量的达比加群酯均是安全有效的抗凝药物。

现今,新型 OAC 的推广存在两个问题:(1)新型 OAC 很难定期监测抗凝效果,但是抗凝的监测对于指导围术期逆转抗凝效果却是十分有用<sup>[17]</sup>。有研究提示校正的凝血酶原时间和生色底物法测定 Xa 因子水平可以用于监测利伐沙班、阿哌沙班的抗凝效果<sup>[17]</sup>。蛇静脉凝血时间法(ECT)、活化部分凝血酶时间(APTT)可以监测达比加群的抗凝效果<sup>[18]</sup>。虽然这个结果很鼓舞人心,但至今对新型 OAC 的抗凝效果缺乏有效的监测手段。使其在围术期的应用面临巨大的挑战<sup>[19]</sup>。(2)至

今仍缺乏拮抗新型 OAC 抗凝效果的有效药物。当发生服药过量或严重出血时,一些策略可能有用<sup>[20]</sup>:利伐沙班与阿哌沙班可以被活性炭、新鲜冰冻血浆(FFP)、凝血酶原复合体提纯物(PCCs)、FVIIa 拮抗;达比加群可以被活性炭或血液透析(药物过量),PCCs 或 FVIIa (不能控制的出血)拮抗。由于 95% 的利伐沙班、阿哌沙班与循环中的蛋白相结合,因此它们不能通过血液透析的方法逆转<sup>[21]</sup>。PCCs、VIIa 因子重组体虽然可拮抗利伐沙班、阿哌沙班的抗凝效果,但是它们与血栓形成存在一定的关联<sup>[22]</sup>,因此其安全性有待进一步研究。

上述 3 种新型 OAC 已经分别通过大规模的随机对照试验与华法林进行了对比,但尚未对这 3 种药物直接进行对比。Mantha 等<sup>[23]</sup>基于 ROCKET AF、ARISTOTLE、RE-LY 研究,对 3 种药物的有效性和安全性进行间接对比发现阿哌沙班对卒中或系统性栓塞的预防效果好、出血风险低。但是 ROCK-ET AF、ARISTOTLE 与 RE-LY 入组与排除标准并不完全一致<sup>[17-20]</sup>,ROCKET AF 的实验设计更严谨,且纳入患者的风险更高。因此通过间接对比得出的结论并不可信,还需要更精密的实验设计。

#### 4 临床应用

(1)新型 OAC 与华法林相比具有与华法林相当或更好的抗凝效果以及更高的安全性和更低的脑出血风险。但在临床应用中,还应考虑病人间的个体差异,对药物的耐受性及经济问题<sup>[9]</sup>。(2)CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分大于或等于 2 分的患者,在不考虑出血风险的情况下,3 种新型 OAC 的临床获益均高于华法林<sup>[6]</sup>。但是能很好控制 INR 的患者仍是华法林<sup>[24]</sup>。当从华法林转为服用新型 OAC 时,由于新型 OAC 能很快起效,因此在开始服用前 INR 应降到 2.0;但当从新型 OAC 转为华法林时,由于华法林在服用几天后才能实现抗凝治疗,因此应根据肾脏功能决定交叉使用的时间<sup>[6]</sup>。(3)服用达比加群行选择性电复律是安全的<sup>[25]</sup>,应在行选择性电复律前 3 周及之后至少 4 周服用。经食道超声引导下的电复律也应遵循这样的抗凝比率。至今仍无利伐沙班与阿哌沙班应用于电复律的报道。(4)新型 OAC 与心血管风险:最新一项 Meta 分析表明,达比加群与心肌梗死或急性冠脉综合征高度相关<sup>[26]</sup>。而低剂量的利伐沙班(2.5 mg 或 5.0 mg,2 次/日)对冠脉事件有益<sup>[27]</sup>。阿哌沙班预防卒中的剂量(5 mg 2 次/日),再联合使用阿司匹林、氯吡格雷不会降低心血管事件的发生率反而增加主要的出血风险<sup>[6]</sup>。2010 年 ESC 指南认为房颤合并稳定的血管病变只需要服用抗凝剂,不需要联合服用阿司匹林<sup>[6]</sup>。(5)根据 ESC2012 房颤抗凝治疗指南<sup>[6]</sup>,接受任何新型 OAC 治疗的患者,都推荐进行肾功能基线和常规的每年 1 次评估(使用血清肌酐清除率:CrCl),其中,对于中度肾功能不全(CrCl 30~49 mL/min)的患者,其频率应增加为每年 2~3 次。对于出血风险较高或中度肾功能不全的患者,达比加群获得了更高的证据级别推荐。不推荐达比加群、利伐沙班和阿哌沙班用于重度肾功能不全的患者(CrCl<30 mL/min)。由于对于 OAC 的研究排除了重度肾功能不全的患者,因此 OAC 是否可应用于重度肾功能不全的患者需要进一步研究。

#### 5 总结

上述 3 种新型 OAC 对卒中的预防作用不低于甚至优于华法林。且都能明显降低脑出血的风险。但是他们的推广还有许多实际问题,目前的研究数据尚存在缺陷。对于使用新型 OAC 在不同类型患者中进行长期抗凝的有效性和安全性的研究尚待进一步完善。但在不久的将来,新型 OAC 凭借其有效

性、安全性、方便性等优势有可能成为非瓣膜性房颤抗凝治疗的首选方案。

#### 参考文献:

- [1] 胡凯,葛均波.心房颤动患者脑卒中预防研究进展[J].上海医学,2009,32(1):9-10.
- [2] Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation; the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(12): 927-934.
- [3] Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation; a systematic review[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008, 1(2): 84-91.
- [4] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [5] Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(5): 855-863.
- [6] 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]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385-1413.
- [7] Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project[J]. *Chest*, 2012, 141(1): 147-153.
- [8] Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(6): 997-1011.
- [9] De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes; ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(16): 1413-1425.
- [10] JW E, JI W. New anticoagulants[J]. *Circulation*, 2010, 121(13): 1523-1532.
- [11] Garcia D, Libby E, Ma C. The new oral anticoagulants[J]. *Blood*, 2010, 115(1): 15-20.
- [12] Rosenstein R, Parra D. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2334.
- [13] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 315-322.
- [14] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [15] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [16] Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran; an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10): 1885-1889.
- [17] Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(4): 815-825.
- [18] Potpara TS, Lip GY, Apostolakis S. New anticoagulant treatments to protect against stroke in atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2012, 98(18): 1341-1347.
- [19] Spahn DR, Korte W. Novel oral anticoagulants: new challenges for anesthesiologists in bleeding patients[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(1): 9-11.
- [20] Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects[J]. *Circulation*, 2011, 124(14): 1573-1579.
- [21] Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban; a new oral factor Xa inhibitor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(3): 376-381.
- [22] Toth P, Makris M. Prothrombin complex concentrate-related thrombotic risk following anticoagulation reversal [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(3): 599.
- [23] Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(3): 476-484.
- [24] Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2011, 123(22): 2562-2570.
- [25] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation; an analysis of patients undergoing cardioversion [J]. *Circulation*, 2011, 123(2): 131-136.
- [26] Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events; meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(5): 397-402.
- [27] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9-19.