

心房纤颤并发冠状动脉疾病患者的抗栓治疗研究进展

赵梦华 石建平 刘吉祥

约 1/3 的心房纤颤患者同时患有冠状动脉疾病^[1]。临床医师常遇见的难题是对有高危卒中风险(CHADS₂ 评分 ≥ 2)需给予口服抗凝药物而同时有冠状动脉疾病又需给予抗血小板药物甚至双联抗血小板药物的心房纤颤患者如何治疗的问题,因为抗血小板药物联合口服抗凝药物的抗栓治疗可明显增加出血风险。此文对如何能够在取得降低血栓栓塞和冠状动脉事件获益的同时又能将出血风险降至最低的抗栓治疗研究进展进行综述。

一、心房纤颤并发稳定型冠状动脉疾病

2012 年美国胸科医师学会心房纤颤抗栓治疗指南对心房纤颤合并稳定型冠状动脉疾病患者推荐单独使用维生素 K 拮抗剂(VKA)治疗,国际标准化比率(INR)靶目标为 2.0~3.0,不建议给予 VKA 联合阿司匹林治疗^[2]。稳定型冠状动脉疾病的定义为近 1 年内未行血运重建(经皮冠状动脉介入或冠状动脉旁路移植术)或因急性冠状动脉综合征(ACS)而住院的患者。以前很多医师对心房纤颤并发稳定型冠状动脉疾病患者常给予 VKA 联合阿司匹林治疗,现已证明在使用 VKA 的基础上加用阿司匹林不但不能减少此组患者卒中和心血管事件的风险,而且还明显增加出血风险。单用 VKA 治疗与 VKA 联合阿司匹林治疗的比较研究结果表明,VKA 加用阿司匹林的联合治疗不但没有减少卒中或心肌梗死(MI)的风险,而且还使主要出血事件增加 1.5~2.0 倍^[2]。

FFAACs 研究是仅有的直接比较 VKA 联合阿司匹林治疗与单用 VKA 治疗的随机对照试验,两组患者均给予氟茚二酮并使 INR 维持在 2.0~2.6,联合治疗组阿司匹林的用量为 100mg/d。该试验在入选 157 例患者后由于联合治疗组有过高的出血发生率而被提前终止^[3]。由于随访期较短、事件发生率过低所以不能得出何组治疗能够更有效地预防卒中或 MI 的结论。来自于非随机 SPORTIF 试验的证据表明,与单用华法林组相比华法林(INR 2.0~3.0)加

用阿司匹林联合治疗组主要出血发生率增加了近 2 倍,而且并没有显示出更多降低卒中或 MI 的作用^[4]。RE-LY 试验进行了相类似的非随机比较研究,结果表明阿司匹林联合华法林(INR 2.0~3.0)或阿司匹林联合达比加群均使主要出血发生率增加近 2 倍^[2]。对心房纤颤住院患者大规模注册观察性资料进行分析的结果表明,给予华法林联合阿司匹林治疗的患者发生需要住院或引起死亡的出血风险是单用阿司匹林患者的 2 倍^[5]。

有系统性综述结果表明 VKA 联合阿司匹林治疗比单用 VKA 治疗可减少心血管事件风险,但此获益仅局限于机械性心脏瓣膜患者,给予 VKA 加用阿司匹林联合治疗的心房纤颤或冠状动脉疾病患者并没有获益。而且与单用 VKA 治疗相比,VKA 加用阿司匹林的联合治疗有较高的主要出血风险(比值比:1.43;95% CI:1.00~2.02)^[6]。

二、置入冠状动脉支架的心房纤颤患者

置入冠状动脉支架后给予双联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷)的主要目的是预防支架血栓形成。在临床采用双联抗血小板治疗之前,置入裸金属支架的患者支架血栓形成发生率为 6%~24%,而发生支架血栓形成后的病死率接近 50%^[7]。当时一些试验对置入冠状动脉支架的患者进行了新的治疗策略(阿司匹林联合噻氯匹定)与之前最成功治疗策略(阿司匹林联合华法林)的比较研究。对 4 项随机试验共 2436 例患者进行的系统性综述结果表明,与华法林联合阿司匹林组相比,噻氯匹定联合阿司匹林组可明显降低非致命性 MI 风险[相对风险(RR)=0.50;95% CI:0.30~0.83]和再次血运重建风险(RR=0.29;95% CI:0.16~0.56)以及有可能减少主要出血风险(RR=0.36;95% CI:0.14~1.02)^[8]。

基于上述资料,目前对置入冠状动脉支架的患者在一定时间内推荐给予阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗,而不推荐华法林联合阿司匹林的治疗方案。对于服用口服抗凝药物置入冠状动脉支架的心房纤颤患者是否在推荐的双联抗血小板治疗期

作者单位:056001 河北省邯郸市中心医院

通讯作者:赵梦华,电子信箱:hdzmh1958@163.com

间继续口服抗凝药物是个非常困难的选择。由于缺乏回答此问题的随机对照试验直接证据因而使临床医师处于两难境地。此时的治疗决策必须权衡各种联合抗栓治疗对下述风险的影响:①卒中、系统性栓塞和心房纤颤病死率的风险;②再发 MI(包括支架血栓形成)的风险;③与抗栓治疗相关的出血风险。从对 ACS 患者比较华法林联合阿司匹林与单用阿司匹林治疗的 10 个随机对照试验结果中可以推论三联抗栓治疗(阿司匹林+氯吡格雷+华法林)对死亡、非致命性 MI 和非致命性主要颅内出血的影响与双联抗血小板治疗相当^[9]。从对心房纤颤患者比较华法林与阿司匹林联合氯吡格雷治疗的 ACTIVE W 试验结果中可以推论三联抗栓治疗对非致命性卒中和系统性栓塞的疗效与双联抗血小板治疗相当^[10]。但此推论也有可能低估了三联抗栓治疗对卒中和系统性栓塞的真实疗效。

间接证据表明有高危卒中风险(CHADS₂ 评分≥2)置入冠状动脉支架的心房纤颤患者与双联抗血小板治疗相比三联抗栓治疗有较大的净临床获益;但对低危卒中风险患者此种净临床获益并不明确^[2]。由于三联抗栓治疗可增加出血风险所以应尽可能缩短此种治疗的时限。鉴于裸金属支架置入 30 天以后以及药物涂层支架置入 3~6 个月以后支架血栓形成的风险明显减少,故三联抗栓治疗应仅用于此支架血栓形成高风险期有高危卒中风险的患者^[11]。结束三联抗栓治疗以后应给予 VKA 加用一种抗血小板药物用至从置入支架算起的 12 个月(特别是因 ACS 置入支架或置入的是药物涂层支架)。置入药物涂层支架后有晚期支架血栓形成高风险(例如糖尿病、长病变或小血管病变)的心房纤颤患者可选择将三联抗栓治疗维持至置入支架后的 12 个月^[12]。新的抗血小板药物普拉格雷和替格瑞洛对急性冠状动脉综合征患者的治疗比氯吡格雷更为有效^[13,14]。减低抗血小板药物治疗的时限和(或)剂量有可能使出血风险降低至最低程度。新的抗凝药物达比加群、利伐沙班、阿哌沙班比华法林有更安全的安全性,特别表现在颅内出血方面^[15-17]。此对有高危出血风险拟给予三联抗栓治疗的患者提供了新的选择。

2012 年美国胸科医师学会心房纤颤抗栓治疗指南对置入裸金属支架后的第 1 个月或置入药物涂层支架后的 3~6 个月有高危卒中风险(CHADS₂ 评分≥2)的心房纤颤患者建议给予三联抗栓治疗(VKA+阿司匹林+氯吡格雷)。三联抗栓治疗结束后,建

议给予 VKA(INR 2.0~3.0)加用一种抗血小板药物。置入冠状动脉支架 12 个月以后的抗栓治疗应依据心房纤颤并发稳定型冠状动脉疾病的治疗指南给予抗栓治疗。置入冠状动脉支架(裸金属或药物涂层)12 个月以内处于低危或中危卒中风险(CHADS₂ 评分 0 或 1)的心房纤颤患者建议给予双联抗血小板治疗^[2]。

三、心房纤颤并发未置入冠状动脉支架的 ACS 患者

不管是否置入冠状动脉支架,所有 ACS 患者均应给予 12 个月的双联抗血小板治疗。而有中高危卒中风险的心房纤颤患者(CHADS₂ 评分≥1)为预防卒中中应给予 VKA 治疗。因此心房纤颤并发 ACS 患者的抗栓治疗可能包括华法林联合双联抗血小板治疗(三联抗栓治疗)、双联抗血小板治疗或华法林加用一种抗血小板药物 3 种选择。间接证据表明没有高危卒中风险(CHADS₂ 评分≥2)的心房纤颤并发 ACS 患者与双联抗血小板治疗相比三联抗栓治疗并没有净临床获益^[2]。心房纤颤并发未置入冠状动脉支架 ACS 患者的治疗选择(不需考虑支架血栓形成的风险)应是 VKA 加用一种抗血小板药物。到目前为止,尚无比较华法林加用一种抗血小板药物与双联抗血小板治疗的随机对照研究。对 ACS 患者的研究表明,与单用阿司匹林相比华法林加用阿司匹林可明显降低 MI 的风险(RR=0.69;95% CI:0.54~0.88)以及卒中的风险(RR=0.69;95% CI:0.39~0.82)^[9]。此降低 MI 和卒中的疗效高于 CURE 试验中给予氯吡格雷联合阿司匹林(RR=0.77;95% CI:0.67~0.89)以及单用阿司匹林的疗效(RR=0.86;95% CI:0.63~1.18)。上述资料提示华法林联合阿司匹林在 ACS 后预防心血管事件的作用与氯吡格雷联合阿司匹林同样有效或可能更为有效。但由于实际应用的问题(监测及调整剂量的麻烦等),华法林联合阿司匹林并没有推荐为心房纤颤并发 ACS 患者的首选治疗或作为双联抗血小板的替代治疗。

在心房纤颤并发 ACS 患者中尚未进行华法林联合阿司匹林与三联抗栓治疗的比较研究。在此情况下只有在如果加用第 2 种抗血小板药物后降低 MI 和卒中的风险明显大于增加的出血风险时给予三联抗栓治疗才可能是合适的。但对未置入冠状动脉支架的患者此种可能性并不存在。基于没有直接证据和首先不伤害的治疗原则,对心房纤颤并发未置入冠状动脉支架的 ACS 患者不提倡给予三联抗栓治疗。2012 年美国胸科医师学会心房纤颤抗栓治疗指南对

有中高危卒中风险 (CHADS₂ 评分 ≥ 1) 同时患有 ACS 但未置入冠状动脉支架的心房纤颤患者, 建议给予 VKA (INR 2.0 ~ 3.0) 联合一种抗血小板药物治疗 12 个月。治疗 12 个月以后则根据心房纤颤并发稳定型冠状动脉疾病的治疗指南给予抗栓治疗。对处于低危卒中风险 (CHADS₂ 评分为 0) 并发 ACS 的心房纤颤患者建议给予双联抗血小板治疗^[2]。

四、展 望

2010 年欧洲心脏病学会心房纤颤治疗指南关于心房纤颤患者卒中和血栓栓塞危险分层提出了新的评分系统 CHA₂DS₂ - VASc, 该评分系统在 CHADS₂ 评分基础上将年龄 ≥ 75 岁由 1 分改为 2 分, 增加了血管疾病、年龄 65 ~ 74 岁和性别 (女性) 3 个危险因素。该指南建议在临床实际操作中初始筛选应采用 CHADS₂ 评分, 对 CHADS₂ 评分 ≥ 2 的患者推荐给予抗凝治疗, 而 CHADS₂ 评分 < 2 的患者则应用 CHA₂DS₂ - VASc 评分进一步评估。后有研究支持此危险分层的有效性。但 2012 年美国胸科医师学会心房纤颤抗栓治疗指南仍推荐 CHADS₂ 评分为一线方法, 因为多项研究显示 CHA₂DS₂ - VASc 评分和 CHADS₂ 评分在预测卒中及血栓栓塞事件中并无显著差异, 而且 CHADS₂ 评分更为简便。

目前并不十分清楚心房纤颤并发冠状动脉疾病患者的最佳抗栓治疗方案。进一步的研究需要确定口服抗凝药物联合阿司匹林与单用口服抗凝药物治疗对此组患者重要临床转归例如血管性死亡、非致死性卒中、非致命性主要颅内出血和非致命性系统性栓塞的影响有何不同。研究也需要确定不同抗栓治疗方案对已置入冠状动脉支架的心房纤颤患者或心房纤颤并发 ACS 患者的疗效和安全性, 例如三联抗栓治疗、双联抗血小板治疗和口服抗凝药物加用阿司匹林或氯吡格雷的联合治疗。

参考文献

- 1 Singer DE, Chang Y, Fang MC, *et al.* The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(5):297 - 305
- 2 You JJ, Singer DE, Howard PA, *et al.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians evidence - based clinical practice guidelines[J]. *CHEST*, 2012, 141(2) (Suppl): e531S - e575S
- 3 Lechat P, Lardoux H, Mallet A, *et al.* FFAACS (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané) Investigators. Anticoagulant (fluindione) - aspirin combination in patients with high - risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation

- Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané, FFAACS)[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12(3):245 - 252
- 4 Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, *et al.* SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials[J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5):967 - 973
- 5 Hansen ML, Sifresen R, Clausen MT, *et al.* Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(16):1433 - 1441
- 6 Dentali F, Douketis JD, Lim W, *et al.* Combined aspirin - oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta - analysis of randomized trials[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(2):117 - 124
- 7 Cook S, Windecker S. Early stent thrombosis: past, present, and future[J]. *Circulation*, 2009, 119(5):657 - 659
- 8 Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, *et al.* Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (4):CD002133
- 9 Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, *et al.* Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta - analysis with estimates of risk and benefit[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(4):241 - 250
- 10 Connolly S, Pogue J, Hart R, *et al.* ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 367(9526):1903 - 1912
- 11 Rubboli A. Antithrombotic management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting[J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(3):64 - 67
- 12 Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, *et al.* Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents[J]. *Circulation*, 2010, 121(18):2067 - 2070
- 13 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2001 - 2015
- 14 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045 - 1057
- 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 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883 - 891
- 17 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981 - 992

(收稿日期:2012 - 11 - 15)

(修回日期:2012 - 11 - 27)