

老年非瓣膜性心房颤动患者口服抗凝治疗的研究进展

葛泽峰¹ 贺利平^{2*}

1. 内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010000
2. 内蒙古自治区人民医院 内蒙古 呼和浩特 010000

【摘要】: 心房颤动 (Atrial Fibrillation, AF) 是临床上常见的一种室上性快速性心律失常, 尤其是在老年群体, 往往是 AF 发作甚至出现并发症才匆忙就医, 目前为止, AF 的治疗策略分为三个方面, 抗凝、控制心室率及转复窦性心律, 本研究旨在探讨老年非瓣膜性 AF 患者口服抗凝治疗的研究进展, 以为老年非瓣膜性 AF 患者的抗凝治疗侧重提供参考。

【关键词】: 心房颤动; 抗凝; 老年; 综述

Research Progress of Oral Anticoagulant Therapy in Elderly Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation

Zefeng Ge¹, Liping He^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010000
2. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010000

Abstract: Atrial Fibrillation (AF) is a common type of supraventricular tachyarrhythmia in clinical practice. Especially in the elderly, AF attacks and even complications often lead to hasty medical treatment. So far, the treatment strategy for AF is divided into three aspects: anticoagulation, control ventricular rate and conversion sinus rhythm. The purpose of this study was to explore the research progress of oral anticoagulation therapy in elderly patients with nonvalvular AF, in order to provide reference for anticoagulation therapy in elderly patients with nonvalvular AF.

Keywords: Atrial fibrillation; Anti-coagulation; Old age; Summary

1 AF 的流行病学

心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD) 是全球死亡率的主要原因, 也是生活质量下降的主要原因, 截止 2017 年, CVD 在全球造成约 1780 万人死亡, 相当于 3.3 亿年的寿命损失^[1], 另有 3560 万人的残疾, CVD 中, 以高血压为首, 次之为冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary heart disease, CHD), AF 排第五位, 约占 261 万人, AF 最大的危害是多器官栓塞, 一旦出现脑卒中、肺栓塞等急性事件, 治疗上及其被动。此外, 2019 年全球疾病负担 (GBD) 研究的数据表明, 全球 AF 患病为 5970 万例, 与 1990 年和 2010 年分别报告的 2830 万和 4560 万病例相比大幅增, Framingham 心脏研究 (FHS) 显示, 在 50 年的随访期 (1958-1967 年至 1998-2007 年) 内发现, 年龄超过 60 岁, 每增加 10 年, AF 的发病大约增加一倍^[2], 在中国, 预计到 2050 年, AF 将影响超过 1000 万 65 岁及以上人的健康^[3]。年龄不仅是卒中和血栓栓塞的危险因素, 也是出血的危险因素, 老年非瓣膜性 AF 患者卒中的风险为非瓣膜性 AF 患者的 4-5 倍, 特别是在虚弱患者中, 据预测, 到 2050 年, 美国非瓣膜性 AF 的患病率将增加至超过 560 万, 其中超过 50% 的受影响个体为 80 岁或以上^[4], 因此, 我们更应该关注老年非瓣膜性 AF 患者抗凝情况, 他们更容易出现上述并发症^[5]。

2 AF 的口服抗凝治疗进展

2.1 华法林

AF 是口服抗凝剂的最常见适应症。在世界范围内, 原先使用最广泛的抗凝治疗是维生素 K 拮抗剂华法林, 它对于凝血因子的合成不起作用, 但是它有一个很大的问题就是需要可靠的实验室监测, 即国际标准化比值 (INR) 测试, 以确保患者在目标治疗范围内, 通常为 2.0-3.0 INR, 它限制了安全性, 尽管目前 INR 检测普遍自动化, 但有一些地区仍是基于人工凝血酶原时间 (PT)^[6], 大多数患者不愿意定期医院化验来调整华法林的用量, 甚至有相当一部分患者自行减量乃至停药, 华法林虽然使用率不尽人意, 但是仍拯救了不少患者的生命, 目前华法林优先推荐于瓣膜性 AF 患者, 尤其是机械瓣置换术后的 AF 患者。

2.2 新型口服抗凝药

随着新药的不断问世, 新型口服抗凝药 (Novel oral anticoagulant, NOAC) 也可以称为非维生素 K 口服抗凝药 (Non-vitamin K oral anticoagulant), 目前也可称其为直接口服抗凝药 (direct oral anticoagulant, DOAC)。它在预防非瓣膜性 AF 患者卒中方面明显优于华法林, 在一项大型的关于新型口服抗凝药与华法林治疗 AF 患者疗效与安全性比较的随机试验的荟萃分析中, 42411 名受试者接受了一种新型口服抗凝剂, 29272 名受试者接受了华法林, 结果发现, 与华法林相比, 新型口服抗凝剂显著降低了 19% 的脑卒中或全身性栓塞事件 (RR 0.81, 95%CI 0.73-0.91; p<0.0001),

主要原因是出血性脑卒中减少(0.49, 0.38-0.64; $p<0.0001$), 新的口服抗凝剂也显著降低了全因死亡率(0.90, 0.85-0.95; $p=0.0003$)和颅内出血(0.48, 0.39-0.59; $p<0.0001$), 但增加了消化道出血(1.25, 1.01-1.55; $p=0.04$)。

2.2.1 希美加群

希美加群是第一个问世的NOAC, 它是凝血酶抑制剂的非活性衍生物, 可以减少凝血酶的生成, 抑制血小板激活, 缩短纤维蛋白溶解时间, 主要适用于骨科膝关节、髋关节置换术后预防静脉血栓事件(VTE)的发生, 希美加群在老年非瓣膜性AF患者中预防血栓的价值已经在SPORTIF III期试验中被证实了, 它的效果不亚于华法林, 并且在治疗基础上, 可减少41%的脑卒中发生率^[7], 不少人把它认为是华法林的“替代品”, 但是由于其副作用肝脏毒性较大, 已逐渐被淘汰。

2.2.2 达比加群

达比加群和希美加群凝血原理很相像, 是同类药物, 即凝血酶抑制剂(因子IIIa抑制剂), 由于其稳定的血液学反应, 不需要定期监测凝血参数, 此外, 达比加群与药物和饮食成分发生相互作用的可能性较低, 它安全性良好, 起效快, 给药后0.5-2小时达到最大血浆浓度, 可减少AF患者的颅内出血, 并减少急性静脉血栓栓塞治疗AF患者中的主要和临床相关的大出血, 这在GLORIA-AF研究(n=599)中可以体现, 研究表明, 在达比加群对于AF患者的治疗下, 干预后平均8.4周的随访中, 发生了0起大出血和25起全身性栓塞事件^[8], 这里强调一点, 由于老年人肾功能损伤较为常见, 使用时尤其注意评估肾功能。

2.2.3 利伐沙班

利伐沙班是活化凝血因子X(FXa)的选择性直接抑制剂, 起效迅速, 在给药后2-4小时达到最大血浆浓度, 研究表明, 利伐沙班是预防骨科手术后VTE、预防非瓣膜性AF卒中和治疗VTE的有效选择。目前, 不推荐利伐沙班在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)后降低继发风险, 因为出血风险增加^[9]。

2.2.4 阿哌沙班

阿哌沙班也是活化凝血因子X(FXa)的抑制剂, Lau WCY等人的一项大型基于多国人群的比较阿哌沙班、达比加群、依度沙班和利伐沙班在AF患者中有效性和安全性的队列研究中, 一共纳入527226名新使用DOAC的非瓣膜性AF患者(阿哌沙班, n=281320; 达比加群, n=61008; 依度沙班, n=12722; 和利伐沙班, n=172176), 研究结果发现: 与达比加群、依度沙班和利伐沙班相比, 使用阿哌沙班的消化道出现(GIB)风险较低, 缺血性卒中和全身性栓塞、颅内出血(ICH)和全因死亡率相似^[10]。

2.2.5 依度沙班

依度沙班(艾多沙班)也是活化凝血因子X(FXa)的抑制剂, 相对于利伐沙班和阿哌沙班, 它的抗凝作用不需要抗凝血酶III的参加, 预防AF患者卒中的临床指南建议使用直接口服抗凝剂, 包括老年患者, 然而, 许多医生

不愿意为高龄(≥ 80 岁)患者开具直接口服抗凝剂, 因为他们认为出血的风险因素包括肾衰竭、出血史、既往服用多种药物史, 考虑到人口老龄化, 对于高风险高龄患者的也要积极实施有益抗凝治疗方案, 一项III期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、事件驱动的试验(n=984)中^[11], 分为接受每日剂量为15mg的依度沙班(492名日本患者)或安慰剂(492名日本患者), 结果显示: 依度沙班组在预防非瓣膜性AF患者卒中或全身性栓塞方面不差于华法林, 在预防大出血方面优于华法林, 与安慰剂相比, 艾度沙班可以减少任何原因所致死亡或心血管原因死亡得发生率, 它们最常见的死亡原因是充血性心力衰竭或心源性休克和感染, 而不是中风或全身性栓塞, 对于认为不适合标准口服抗凝治疗方案的高龄非瓣膜性AF患者, 依多沙班15mg每日一次治疗在卒中或全身性栓塞方面表现出优势, 在这一具有临床意义的并没有在非常高龄的人群中体现, 而是在60-75岁的中位人群中。

3 老年非瓣膜性AF的抗凝药物选择

目前最新指南建议在非瓣膜性AF患者中直接使用DOAC, 即阿哌沙班、达比加群、依度沙班和利伐沙班, 而不是华法林。Rutherford OW等人的研究就证实了这一点, 在非瓣膜性AF患者, 尤其是 ≥ 75 岁的患者中, 使用标准和低剂量的NOAC比华法林引起的卒中即全身性栓塞风险低, 尽管老年患者的卒中和出血风险均高, 但这也仍是老年群体的安全选择^[12]。并且最近一项包括3项大型前瞻性试验(n=5203例患者)的荟萃分析显示, 与VKA相比, 使用NOAC的复合主要结局(卒中/全身性栓塞、心肌梗死或心血管死亡)降低, 大出血发生率相似, 因此, 国际指南建议不间断NOAC治疗^[13], 对于高龄非瓣膜性AF患者来讲, 15mg的依度沙班体现了一定优势。其次, 关于非瓣膜性AF患者消融期间抗凝, 4项主要随机试验显示, 不间断NOAC和VKA治疗的血栓形成和出血事件发生率较低, 其中达比加群是唯一显示大出血显著减少的NOAC^[14]。因而, 建议在消融术期间也进行不间断的NOAC治疗。

4 老年非瓣膜性AF的抗凝风险

无论是华法林还是NOAC, 抗凝治疗最大的风险就是出血, 中度以上的出血(包括肉眼血尿、瘀斑、尚未影响生命的大出血)应停止药物的使用, 严重者应使用上述药物的拮抗剂, 对于严重肾功能不全的病人限制NOAC的使用, 尤其在达比加群中。

5 总结

随着人口老龄化的日益加速, 老年非瓣膜性AF患者的人数逐年递增, 虽然已有研究表明使用NOAC益处显著大于未用, 但是其不良结局风险也很高, 因此, 由于年龄相关的身体衰退、肾损害或低体重而导致的药物反应改变必须考虑在内, 其次, 虽然在老年非瓣膜性AF患者的NOAC使用益处优于华法林, 但也需要额外关注药物疗效及不良反应, 以确保老年患者, 尤其是相对虚弱、合并疾

病较多的患者能够得到安全有效的抗凝治疗。

参考文献:

[1] Mensah G A, Roth G A, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019,74(20):2529-2532.

[2] Elliott A D, Middeldorp M E, Van Gelder I C, et al. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023,20(6):404-417.

[3] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms[J]. *Circ Res*, 2014,114(9):1453-1468.

[4] Bauersachs R M, Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail[J]. *Hamostaseologie*, 2020,40(1):74-83.

[5] 丁健操, 辛延国, 邢云利, 等. 老年非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗现状及其影响因素 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022,24(11):1139-1142.

[6] Stacy Z A, Richter S K. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2018,12(9):247-262.

[7] Cleland J G, Coletta A P, Nikitin N, et al. Update of clinical trials from the American College of Cardiology 2003. EPHEBUS, SPORTIF-III, ASCOT, COMPANION, UK-PACE

and T-wave alternans[J]. *Eur J Heart Fail*, 2003,5(3):391-398.

[8] van der Wall S J, Lip G, Teutsch C, et al. Low bleeding and thromboembolic risk with continued dabigatran during cardiovascular interventions: the GLORIA-AF study[J]. *Eur J Intern Med*, 2021,91:75-80.

[9] Thomas T F, Ganetsky V, Spinler S A. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor[J]. *Clin Ther*, 2013,35(1):4-27.

[10] Lau W, Torre C O, Man K, et al. Comparative Effectiveness and Safety Between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban Among Patients With Atrial Fibrillation : A Multinational Population-Based Cohort Study[J]. *Ann Intern Med*, 2022,175(11):1515-1524.

[11] Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2020,383(18):1735-1745.

[12] Rutherford O W, Jonasson C, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2022,108(5):345-352.

[13] Sepehri S A, Dagues N, Hindricks G. [2020 ESC guidelines on atrial fibrillation : Summary of the most relevant recommendations and innovations][J]. *Herz*, 2021,46(1):28-37.

[14] Hohnloser S H, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial[J]. *Eur Heart J*, 2019,40(36):3013-3021.