

心房颤动抗凝与复律时机的抉择

崔犇¹ 陈芸霖² 殷跃辉^{1,2} 杨仙¹ 杨敏¹ 易鑫¹

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】 心房颤动(房颤)是临床中最常见的心律失常之一,全球发病率和患病率正在逐年增加。目前国际权威指南提出并提倡针对房颤采用“CC To ABC”管理路径进行综合管理,其中复律和抗凝是房颤综合管理中最重要的组成部分。近年来,尽管对于节律控制及抗凝治疗的策略研究持续深入,研究证据不断积累,但对于复律和抗凝时机的选择以及所需的可作为指南证据的高水平研究仍较为缺乏,且各国各学术组织对房颤治疗时机的选择也存在较大分歧。现就何时启动抗凝及复律治疗进行详细阐述,并总结已有文献,分析目前研究存在的问题,旨在为实现房颤的最佳治疗提供参考。

【关键词】 心房颤动;抗凝;复律;时机

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.009

Timing of Anticoagulation and Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation

CUI Ben¹, CHEN Yunlin², YIN Yuehui^{1,2}, YANG Xian¹, YANG Min¹, YI Xin¹

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400016, China*; 2. *Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】 Atrial fibrillation is one of the most prevalent arrhythmias in clinical practice, and its global incidence and prevalence rates are increasing year by year. At present, the international authoritative guidelines propose and advocate the “CC To ABC” management pathway for the comprehensive management of atrial fibrillation. Cardioversion and anticoagulation are the most important components of the comprehensive management of atrial fibrillation. In recent years, although the research on the strategy of rhythm control and anticoagulation therapy continues to deepen and the research evidence continues to accumulate, there is still a lack of high-level research that can be used as guideline evidence for the choice of cardioversion and anticoagulation timing, and there are also great differences on the choice of treatment timing for atrial fibrillation among academic organizations in various countries. Therefore, this article elaborates on when to start anticoagulation and cardioversion therapy, summarizes the existing literature and analyzes the existing problems, in order to provide reference for the best treatment for atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Anticoagulation; Cardioversion; Timing

心房颤动(房颤)是临床中最常见的持续性心律失常之一。随着全球人口寿命延长,房颤的发病率和患病率正不断增加,为全球卫生保健系统带来沉重负担,因此,不断优化房颤管理势在必行。2020 年 ESC 指南^[1]率先提出采用“CC To ABC”管理路径优化房颤管理,即在确诊房颤及房颤患者个体评估基础之上,采用卒中预防、症状控制及合并症和危险因素管理三位一体的综合管理方案,其中以抗凝治疗及症状控制中的复律治疗最为关键。尽管近期指南对这部分内容进行了更新,为临床决策指明了更清晰的方向,但直至当前,房颤复律及抗凝的最佳时机尚不明确。现

回顾文献,对此问题进行总结,以飨读者。

1 房颤复律的时机抉择

1.1 早期或延迟复律

回顾现有研究,房颤复律时机大致可分为早期与延迟复律两类。早期复律通常在心律失常症状出现后 48 h 内进行复律,延迟复律通常在抗凝治疗后启动。延迟复律中有一种特殊类型,即“等待观察”策略,不需额外施加药物及器械干预,仅观察心脏是否可自行转复,又称为自发性复律。

过去的观察性研究^[2-5]表明,早期复律与延迟复律的成功率存在一定的差距,早期复律的成功率为

基金项目:中国博士后科学基金(2021M700631);国家自然科学基金(82200365);重庆博士后研究项目特别资助(2020149)

共同第一作者:崔犇,陈芸霖

通信作者:殷跃辉, E-mail: yinyh63@163.com

85%~97%, 而延迟复律的成功率较低, 为 66%~95%。在 FinCV 研究^[3]中, 2 868 例患者因急性房颤发作共接受了 6 906 次电复律治疗, 其中 398 次复律失败, 复律成功率为 94.2%。Hellman 等^[6]的研究表明, 在房颤症状发生后 24~48 h 内进行电复律治疗的患者复律成功率最高, 不良结局最少, 在采用节律控制策略的患者中, 延迟复律时间 >48 h 与不良结局风险增加相关。最近 EAST-AFNET 4 研究^[7]也得到类似结论, 与常规心率控制治疗相比, 早期复律具有较低的心血管结局风险。这可能是由于房颤发生时间较早, 电重构影响尚不严重, 炎症刺激较少, 可逆性更好, 更容易转复为窦性心律, 而房颤持续时间延长, 可能会加重电重构和结构重构, 从而使心力衰竭、卒中和心肌梗死等心血管事件的发生率上升^[6,8]。因此, 复律的最佳时机似乎是房颤症状出现后的 12~48 h。

值得注意的是, 自发转复窦性心律是房颤早期的常见现象。Pluymaekers 等^[9]评估了近期发作房颤且无持续性房颤病史的患者自发转复的发生率, 结果显示 4 周内基于“等待观察”策略的延迟复律使患者恢复窦性心律的效果较早期复律相比无明显差异, 近 69% 的患者在 48 h 内自行恢复了窦性心律。这表明仅采用心率控制治疗的“等待观察”策略几乎可在所有符合条件的患者中迅速缓解症状, 且生活质量与早期复律组无明显差异。根据当前研究^[10-11], 无潜在心血管疾病、年龄 <60 岁和房颤持续时间 <24 h 的患者中自发性复律更常见。

基于上述研究结果, “等待观察”策略似乎也是一种合理的选择, 适用于症状轻微且相对健康的患者, 他们最有可能发生自发转复, 不需额外的复律措施。对于反复发作房颤且症状耐受性良好的患者, 可进行宣教并指导服用心率控制药物, 等待自发转复为窦性心律。

1.2 复发高风险人群复律的时机抉择

对于房颤复律时机的评估, 还应考虑心律转复后的综合管理, 其中一个方面就是对复律后房颤复发的预判。急性房颤复律后的早期复发率远高于自发性复律, 尽管使用抗心律失常药治疗, 但约有一半患者在一年内再次发生房颤^[12]。根据既往的研究^[13-15], 心房内异常电信号可能触发短阵的房颤发作, 通过电生理机制(“多子波”假说、单环折返激动及局灶驱动伴颤动样传导等)可能会维持房颤的持续性发作, 引起心房发生电重构和结构重构, 导致心房纤维化, 而心房纤维化又通过多种途径参与房颤疾病的进展。这

也解释了为什么延迟复律后 30 d 内房颤复发率比急性房颤早期复律更高。既往研究^[3,6]中, 早期复律后 30 d 内房颤复发率为 17.3%, 而延迟复律后 30 d 内房颤复发率为 32.4%, 房颤持续时间较短(48 h 内)的患者复发的风险较低, 而房颤持续时间 >48 h 是房颤复发的独立预测因子($OR = 1.38$, 95% CI 1.16~1.64, $P < 0.01$)。AF-CVS 评分依据 5 个临床危险因素(30 d 内有房颤发作史、年龄、非首次房颤发作、心力衰竭和血管疾病史)来识别房颤复发的高风险人群, 使用该评分可帮助临床医生为可能出现复律失败和早期房颤复发的高危患者制定最佳治疗方案^[16]。

越来越多的证据表明, 复律前房颤持续的时间越长, 房颤复发的可能性就越大。电复律前房颤持续时间是复律后房颤复发的重要预测因素^[6,17]。现有研究^[18]显示, 复律前房颤持续时间 <3 周的患者, 与复律前房颤持续时间更长的患者相比, 1 年内房颤复发率更低(41.1% vs 57.9%, $P < 0.01$), 1 年内窦性心律的维持率更高(65.8% vs 51.3%, $P < 0.03$)。X-VeRT 试验^[19]也得到相似的结论, 与住院后 21~56 d 接受延迟复律患者相比, 接受早期(住院后 <6 d)复律治疗的患者在随访 6 周结束时窦性心律的维持率为 67%。由此可见, 早期复律获益可能更大。

1.3 卒中高风险人群复律的时机抉择

房颤可引起心力衰竭、血栓栓塞和心肌梗死等多种并发症。其中血栓栓塞事件最常见, 缺血性脑卒中是房颤最严重的并发症之一, 也是预防房颤相关并发症的关键。因此对复律后卒中风险的考量至关重要。

未进行抗凝治疗的急性房颤患者复律后, 血栓栓塞事件的发生率 <0.9%, 大多数脑卒中发生在复律后的第 1 周^[20]。房颤发作后 12 h 内进行复律, 血栓栓塞风险较低(0.3%), 而房颤发作 12~48 h 内进行复律, 风险是前者的 4 倍^[21]。因此, 未接受持续抗凝治疗的低风险(CHA_2DS_2-VASc 评分低)患者应在房颤发作 12 h 内进行复律, 将血栓栓塞的风险降至最低。对于长期接受抗凝治疗(CHA_2DS_2-VASc 评分高)的患者, 早期(<48 h)复律后发生血栓栓塞的风险较低, FinCV 研究^[3]中为 0.1%。因此, 对于长期口服抗凝药物的患者, 应在房颤发作后 48 h 内进行早期复律。

对房颤持续时间不定或抗凝疗程不足的患者, 延迟复律可能是最佳选择, 在延迟复律之前需进行 3 周的有效抗凝, 或行经食管超声心动图检查排除心腔内血栓。经食管超声心动图检查的缺点是它仅能检测左心房或左心耳内原有的血栓, 不能预防复律后心房

顿抑期形成的血栓。并且经食管超声心动图检查并不能完全检测出心腔内血栓,所以抗凝治疗仍是关键,对卒中高危人群应尽早进行抗凝治疗^[22]。只有低风险患者在房颤发作后 12 h 内,才可在无抗凝治疗的情况下进行早期复律。

2 房颤抗凝的时机抉择

目前 2020 ESC 指南^[1]推荐房颤抗凝时机的“前三后四”原则被广泛应用于临床,但关于早期复律患者抗凝治疗的最短时间窗仍有争议。2020 ESC 指南^[1]指出,在复律前应进行 3 周的抗凝治疗,但当急性房颤发作需早期复律时,抗凝的时机选择尚无充足的循证证据。美国心脏协会、美国心脏病学会以及 CHEST 指南^[23]均建议在复律前接受静脉抗凝治疗,但未就复律前的用药时间节点提出建议。欧洲心律学会指南^[1]提出应尽快启动肝素或口服直接凝血酶抑制剂进行抗凝治疗,建议复律前至少 4 h 口服,而另一项研究要求在复律前至少 24 h 进行抗凝^[24]。目前关于复律前抗凝治疗的最短时间窗尚无定论,评估复律前抗凝治疗最佳时机的数据有限且不一致。在缺乏高水平研究证据的情况下,对不同药物(例如达比加群和利伐沙班等)的药理特性及药代动力学进行评估是当前研究的重点,包括药物半衰期、给药浓度及速度、达到药物稳态的时间和药物累积效应等方面。在标准剂量下,复律前至少 48 ~ 72 h 给予达比加群和阿哌沙班,在复律后至少 2 h 给予艾多沙班,以及在复律前至少 4 h 给予利伐沙班是合理的。在负荷剂量下,阿哌沙班可在复律前至少 2 h 服用^[25]。

除了抗凝时机,有效抗凝也至关重要。尤其是复律后的第 1 天,因为复律后发生心房顿抑,处于心肌易损期,患者卒中的风险最高,此时连续性抗凝治疗十分关键。成功的心律转复可能给患者造成安全假象,从而导致抗凝治疗中断。卒中风险增加与抗凝剂使用减少之间存在很强的相关性,所以患者对抗凝药物的依从性在这一时期尤为重要。Hellman 等^[26]在复律治疗后 3 周内观察到约 1/4 的患者凝血酶原国际标准化比值不达标,与规律抗凝治疗且国际标准化比值达标的患者相比,其血栓栓塞事件风险升高(1.7% vs 0.3%, $P=0.03$)。所以规律抗凝治疗至关重要,甚至可推测在复律后早期血栓栓塞事件的发生率高,所以适当加强抗凝治疗可能也是合理的。

3 目前研究所存在的问题

目前对于房颤患者选择早期复律还是延迟复律尚未达成共识。根据现有的研究,早期复律可尽早消

除症状,预防并发症(如心力衰竭、晕厥和脑血管缺血事件等)。此外,早期药物复律策略既可测试抗心律失常药的安全性和有效性,还可提高患者对心律失常治疗的满意度^[27-28]。然而,早期复律也有弊端,如 EAST-AFNET 4 研究^[7],虽然证明了早期复律的临床获益,但也带来了节律控制治疗相关的不良事件问题,而且该研究仅纳入了早期房颤患者,因此结果可能无法推广到延迟复律的患者。此外,关于早期复律的相关研究仍存在一些局限性,如一项回顾性研究^[3],由临床医生记录的房颤复律及随访的数据可能存在一定的偏倚,由于无症状房颤患者的存在,房颤持续时间无法确定,故其复发率可能会被低估。还有研究^[6]因纳入人群来自不同队列,可能存在不同研究队列间患者临床特征的异质性大的问题,从而影响研究结论的可靠性。

在近期研究中,“等待观察”策略已被证明可避免过度的复律程序,并减少急诊室就诊的时间。其次,自发性复律可避免将阵发性房颤误诊为持续性房颤,从而影响心律控制策略的选择。但延迟复律加重了患者的不适感,导致患者生活质量在等待观察期内下降,也可能导致治疗延误,使房颤的处理流程复杂化。此外,多数自发转复窦性心律的研究^[9,29]未评估安全性问题。在不同的研究^[30]中,自发转复窦性心律的发生率差异较大,这可能与观察持续时间、纳入和排除标准以及预测模型中使用的变量存在差异有关。在近期发病的房颤患者中,采用“等待观察”治疗和延迟复律治疗的患者常会自发转复为窦性心律,大大减少了电复律或药物复律的需要。事实上,与接受早期复律治疗的患者相比,那些接受延迟复律治疗的患者需定期到门诊随访检查心率,增加了就诊次数。因此,延迟复律策略在许多资源有限的医院可能无法实现^[27-28]。

关于抗凝时机的选择,目前相关的高水平研究证据甚少,根据现有研究仅能从各个药物药理机制的层面去阐述。如达比加群药物累积效应最大,应在复律前至少 48 ~ 72 h 内给药,在复律前达到稳态浓度^[31]。而利伐沙班几乎无累积效应,因此可在首次给药至少 4 h 后进行复律^[32]。此外,这些研究也有局限性,如研究人群主要是长期抗凝治疗的患者,而接受 3 周抗凝治疗的患者数据有限。小样本人群、抗凝时间、患者人群、研究设计以及对照药物不同等混杂因素均对试验结果产生一定的影响^[31-34]。关于抗凝治疗的安全性,虽然现有的观察性队列研究^[35-36]似乎表明了相较

于传统抗凝药物,新型口服抗凝药物的有效性和安全性有所提高,但许多临床医师仍不确定有效抗凝所需的最低剂量,而抗凝不足很可能导致血栓栓塞并发症的出现,因此关于房颤的抗凝治疗还需更深入的研究。

4 总结与展望

综上所述,复律的时机和成功率应与复律的安全性进行权衡,在复律之前,应评估复律成功后早期复发的风险。有效抗凝是房颤治疗中的关键环节,特别是在复律后的早期,可预防大多数血栓栓塞并发症,使用新型口服抗凝药物因其起效快,副作用小,无需进行常规的凝血监测,相较传统抗凝药物具有更大的优势,对急性房颤复律前的抗凝治疗尚无定论。目前的研究表明,在大多数患者中,心律失常症状发生后 12~48 h 内是复律治疗的最佳时机,急性复律仅可用于低危患者,且最好在房颤症状发生后 12 h 内进行,自发性复律在心律失常发生后早期较常见,“等待观察”策略对那些无潜在心血管疾病、年龄 < 60 岁和新发房颤的患者或许是更好的选择。与延迟复律相比,早期复律的心血管事件风险更低,优势越来越大,但房颤复律和抗凝的时机选择仍有待进一步研究。随着科技水平日益发展,相关研究不断深入,未来可能出现更好和全新的复律手段。

参考文献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5): 373-498.
- [2] Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): CD005049.
- [3] Grönberg T, Hartikainen JE, Nuotio I, et al. Can we predict the failure of electrical cardioversion of acute atrial fibrillation? The FinCV study [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(3): 368-375.
- [4] Stiell IG, Sivilotti ML, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10221): 339-349.
- [5] Hellman T, Kiviniemi T, Vasankari T, et al. Prediction of ineffective elective cardioversion of atrial fibrillation: a retrospective multi-center patient cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 33.
- [6] Hellman T, Kiviniemi T, Nuotio I, et al. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(7): 966-971.
- [7] Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1305-1316.
- [8] Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study [J]. *BMJ*, 2021, 373: n991.
- [9] Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, et al. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (16): 1499-1508.
- [10] Lindberg S, Hansen S, Nielsen T. Spontaneous conversion of first onset atrial fibrillation [J]. *Intern Med J*, 2012, 42(11): 1195-1199.
- [11] Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31 (3): 588-592.
- [12] Airaksinen KEJ. Early versus delayed cardioversion: why should we wait? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2020, 18(3): 149-154.
- [13] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation [J]. *Circulation*, 1997, 96(10): 3710-3720.
- [14] Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(8): 943-959.
- [15] Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(2): 204-216.
- [16] Jaakkola S, Lip GY, Biancari F, et al. Predicting unsuccessful electrical cardioversion for acute atrial fibrillation (from the AF-CVS score) [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(5): 749-752.
- [17] Naji F, Vokac D, Kanic V, et al. Optimal timing of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Med Sci Monit*, 2010, 16(10): CR464-CR468.
- [18] Weigner MJ, Thomas LR, Patel U, et al. Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year [J]. *Am J Med*, 2001, 110(9): 694-702.
- [19] Cappato R, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Predictors of sinus rhythm 6 weeks after cardioversion of atrial fibrillation: a pre-planned post hoc analysis of the X-VerT trial [J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1539-1547.
- [20] Jaakkola S, Kiviniemi TO, Airaksinen KEJ. Cardioversion for atrial fibrillation—How to prevent thromboembolic complications? [J]. *Ann Med*, 2018, 50(7): 549-555.
- [21] Nuotio I, Hartikainen JE, Grönberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications [J]. *JAMA*, 2014, 312(6): 647-649.
- [22] Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure [J]. *Europace*, 2020, 22(8): 1149-1161.
- [23] 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.
- [24] Femia G, Fetahovic T, Shetty P, et al. Novel oral anticoagulants in direct current cardioversion for atrial fibrillation [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(7): 798-803.
- [25] Warden BA, MacKay J, Jafari M, et al. Use of direct oral anticoagulants among patients undergoing cardioversion: the importance of timing before cardioversion [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(22): e010854.
- [26] Hellman T, Kiviniemi T, Nuotio I, et al. Intensity of anticoagulation and risk of thromboembolism after elective cardioversion of atrial fibrillation [J]. *Thromb Res*, 2017, 156: 163-167.