

· 综述 ·

新型口服抗凝药物与维生素 K 拮抗剂相关的脑出血风险对比

魏倩 梁岩

(中国医学科学院 北京协和医学院阜外医院急重症中心, 北京 100037)

【摘要】新型口服抗凝药物是血栓预防和治疗的一个重要组成部分,它能有效地用于非瓣膜性心房颤动患者的卒中预防、深静脉血栓的预防与治疗等,但其仍有引起出血并发症的风险。目前的研究表明,新型口服抗凝药物相关的脑出血风险比维生素 K 拮抗剂相关的脑出血风险更低;新型口服抗凝药物治疗心房颤动合并脑出血的患者时,缺血性卒中和复发性脑出血的风险与华法林相比无显著降低;新型口服抗凝药物相关的脑出血的血肿特征和功能预后与维生素 K 拮抗剂相比无显著差异,甚至血肿体积更小,预后更好。

【关键词】抗凝药物;华法林;脑出血

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.001

Comparison of Risk of Related Intracerebral Hemorrhage Between Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists

WEI Qian, LIANG Yan

(Emergency Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are an important part of thromboembolism prevention and treatment. They can effectively prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and prevent and treat deep vein thrombosis, but they still have the risk of bleeding. Current studies have shown that the risk of NOACs related intracerebral hemorrhage was not significantly different or lower than that of vitamin K antagonist related intracerebral hemorrhage. Compared with warfarin, the risk of ischemic stroke and recurrent cerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation and cerebral hemorrhage treated with NOACs was not significantly reduced. Compared with vitamin K antagonists, the hematoma characteristics and functional prognosis of NOACs related intracerebral hemorrhage have no significant difference, even the hematoma volume is smaller and the prognosis is better.

【Key words】 Anticoagulants; Warfarin; Intracerebral hemorrhage

新型口服抗凝药物(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)是血栓预防和治疗的一个重要组成部分,它是指区别于华法林的非维生素 K 拮抗剂,仅作用于某一凝血因子。阿哌沙班、利伐沙班和依度沙班作用于 Xa 因子,达比加群作用于 IIa 因子。口服抗凝药物(oral anticoagulants, OACs)相关性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)占自发性 ICH 的 10%~12%,而 NOACs 缺乏出血相关的监测指标以及有效的拮抗剂,所以在临床应用中依然存在争议。现对 NOACs 相关的脑出血(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants related intracerebral hemorrhage, NOAC-

ICH)及维生素 K 拮抗剂相关的脑出血(vitamin K antagonists related intracerebral hemorrhage, VKA-ICH)的风险对比做一综述。

1 NOACs 的 ICH 风险

ICH 是 OACs 治疗非瓣膜性心房颤动(房颤)患者最害怕的并发症。与维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)相比,NOACs 可降低 ICH 的风险。闻雪松等^[1]对近年来涉及 NOACs 主要不良反应的研究进行了综述,发现对于非瓣膜性房颤患者,NOACs 所致颅内出血事件及所有出血事件风险较华法林明显降低,总体而言,NOACs 相较于华法林具有更高的

安全性。

Katsanos 等^[2]进行了系统的回顾和 meta 分析,以评估致命的 NOAC-ICH 与 VKA-ICH 的风险。通过文献检索确定了 6 项符合条件的研究(4 项随机对照试验和 2 项 NOAC 逆转剂开放标签试验),分析发现,与 VKAs 相比,NOACs 的致死性 ICH 风险更低。在间接分析中,使用特异性逆转剂治疗的患者 NOAC-ICH 的病死率低于对照组。该研究表明,与 VKAs 相比,NOACs 可将非瓣膜性房颤患者的致死性 ICH 风险降低一半,而间接分析表明,NOACs 可降低与非瓣膜性房颤相关的 ICH 的病死率。

Green 等^[3]进行了一项多中心、持续 3 年的前瞻性队列研究,比较使用华法林和 NOACs 治疗房颤或静脉血栓患者发生大出血的特点。研究所采用的大出血定义是国际血栓和止血学会标准的扩充版。研究对象为年龄 ≥ 18 岁的接受 OACs 治疗导致大出血住院的患者,随访 30 d,直到出院或死亡,以先发生者为准。2013 年 10 月—2016 年 8 月,英国 32 家医院共纳入 2 192 例患者(47% 女性,81% 服用华法林,中位年龄 80 岁),用 OACs 治疗房颤和静脉血栓的患者分别占队列的 72% 和 21%。出血部位为颅内(44%)、消化道(33%)和其他(24%)。总体住院死亡率为 21%,其中颅内出血患者占总体死亡的 33%。在使用多项模型对年龄和出血诱因进行调整后,NOACs 与华法林相比,因硬膜下/硬膜外、蛛网膜下腔和 ICH 入院的条件优势比为 0.28、0.52 和 0.61。研究表明,NOACs 组硬膜下/硬膜外、蛛网膜下腔和 ICH 的发生率更低。研究还得出另一个结论:使用华法林和 NOACs 治疗的患者因大出血的死亡率、大出血后并发症的数量和住院时间无显著差异。

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是一种脑内微小血管病变导致的以微量出血为主要特征的一种亚临床的脑实质损害,是预测未来颅内出血的放射学标志物,研究人员正在探索 CMBs 如何指导房颤的抗凝决策。Soo 等^[4]进行了一项前瞻性的研究,旨在评价中国房颤患者 NOACs 暴露与 CMBs 数量的相关性,它属于正在进行的前瞻性 IPAAC (Risk of Intracerebral hemorrhage in Patients taking oral Anticoagulants for Atrial fibrillation with Cerebral microbleeds)研究(服用 OACs 治疗房颤合并 CMBs 患者发生颅内出血的风险)的一项亚研究。根据患者在被纳入研究后行脑磁共振前的抗凝药物暴露情况,将患者分为 NOACs 组和对照组,NOACs 暴露 30 d 或以上的患者被分配到 NOACs 组,未在磁共振成像前接触过任何 OACs(包括华法林和 NOACs)的患者被分配到

对照组。该研究共招募了 282 例中国房颤患者,其中 NOACs 组 124 例,60 例检出 CMBs(38.0%),CMBs 平均数量为 (1.5 ± 3.9) 个。对照组 158 例,43 例检出 CMBs(34.7%),CMBs 平均数量为 (2.1 ± 8.8) 个。CMBs 的患病率和分布在 NOACs 暴露组和对照组之间无显著性差异,这一结论加强了中国房颤患者中 NOACs 的安全性。NOACs 平均暴露时间为 (723.8 ± 500.3) d,103 例(36.5%)患者出现 CMBs,NOACs 暴露时间与 CMBs 数量无显著相关,但 NOACs 的长期治疗是否会导致新的 CMBs 的发生目前还不确定,需进一步的磁共振成像随访研究来确定。

2 NOACs 在房颤合并 ICH 患者中的应用

与 OACs 相关的复发性出血给房颤合并 ICH 的患者带来了难题,对于此类患者,最佳 OACs 选择的临床指导还处于欠缺状态。在临床上,房颤患者如果出现 OACs 相关的颅内出血,OACs 治疗通常会立即停止,如果要在这些临床情况复杂的房颤患者中重新引入 OACs,缺血性卒中的风险应与复发性颅内出血的风险相平衡。

Nielsen 等^[5]进行了一项全国性的观察性队列研究,旨在比较 NOACs 与华法林对房颤合并 ICH 患者的疗效和安全性。研究数据来自丹麦的 4 个全国数据库,纳入自 2003 年以来拥有高质量卒中患者数据的丹麦卒中登记处的数据,包括卒中类型、卒中严重程度、吸烟情况和饮酒情况等。2003 年 1 月—2017 年 4 月在丹麦卒中登记处登记的、出院诊断为原发性 ICH 且要求使用华法林或 NOACs 制剂(达比加群、利伐沙班或阿哌沙班)的患者被纳入研究。因为依度沙班上市较晚,所以该研究未纳入口服依度沙班的患者。在 622 例房颤合并 ICH 患者中,274 例要求使用华法林,348 例要求使用 NOACs(达比加群、利伐沙班或阿哌沙班)。全体研究对象的平均年龄为 76 岁(39% 为女性),接受 NOACs 治疗的患者平均年龄为 77.4 岁(43% 为女性),接受华法林治疗的患者平均年龄为 74.6 岁(34% 为女性)。根据斯堪的那维亚卒中严重程度量表(Scandinavian Stroke Severity scale),72% 的研究对象有非严重的症状,28% 的研究对象有中度到严重的症状。

将有房颤诊断的患者开始 OACs 治疗的时间点作为开始时间,进行为期 1 年的随访,共观察到 36 例缺血性卒中事件,其中华法林组 21 例,NOACs 组 15 例。1 年缺血性卒中风险华法林组为 7.85%,NOACs 组为 4.01%,相对危险度 0.52,95% CI 0.27 ~ 1.00,无统计学意义,表明 NOACs 组的缺血性卒中的风险无显著降低。将随访时间延长至 3 年,得到的结果与随访 1 年

相同。在 1 年的随访中共观察到 37 例 ICH 事件,其中华法林组 19 例,NOACs 组 18 例,1 年 ICH 风险华法林组为 7.00%,NOACs 组为 5.17%,相对危险度 0.72,95% *CI* 0.38 ~ 1.38。研究得出的结论表明,NOACs 组的缺血性卒中和复发性 ICH 的风险相比华法林组无显著降低。将随访时间延长至 3 年,得到的结论与随访 1 年相同。

CMBs 患者发生颅内出血和缺血性卒中的风险更高,但目前无试验明确说明房颤合并 CMBs 患者的抗凝治疗策略。Badi 等^[6]利用佛罗里达州梅奥诊所的电子健康记录的临床数据进行了一项回顾性研究,纳入了在 2015 年 2 月—2018 年 5 月新诊断的或者慢性的房颤,且在房颤诊断时或诊断后进行的最新脑磁共振检查中至少有一个 CMBs 的住院患者和门诊患者。从患者身份确认到电子健康记录监测结束的中位时间间隔为 9.93 个月,共纳入 308 例房颤合并 CMBs 患者,128 例(41.6%)服用华法林,88 例(28.6%)服用 NOACs,92 例(29.9%)未服用任何抗凝药物。在监测期间,发生了 87 例死亡、51 例缺血性卒中和 14 例出血性卒中。在 87 例死亡患者中,华法林组 40 例,NOACs 组 14 例,未抗凝组 33 例。统计分析表明,发生缺血性卒中和出血性卒中的风险在三组间无显著差异,华法林组与未抗凝组的全因死亡率无显著差异,然而 NOACs 组与未抗凝组相比,全因死亡率明显更低(校正危险比:0.44, $P=0.012$)。最终得出的结论是,在房颤合并 CMBs 的患者中,接受 NOACs 治疗的患者比未抗凝的患者有更高的生存率。虽然临床医生可能被劝阻不要在房颤合并 CMBs 患者中使用抗凝药物,但 NOACs 组的全因死亡率的降低值得在其他人群中进一步研究。

3 NOAC-ICH 的预后

非瓣膜性房颤患者服用 NOACs 的 ICH 发生率为 VKAs 的一半^[2],然而 NOAC-ICH 和 VKA-ICH 的预后差异仍有争议,尤其是亚洲人群。Chen 等^[7]进行了一项回顾性分析,他们收集了自 1995 年以来国立台湾大学医院卒中登记处所有的卒中病例,筛选出 49 例使用 NOACs 或 VKAs 时发生自发性 ICH 患者的资料。49 例 ICH 患者中,15 例(30.6%)使用 NOACs,34 例(69.4%)使用 VKAs。组间初始出血量无明显差异,NOACs 组的早期死亡率(ICH 后 7 d 内)明显低于 VKAs 组(13.3% vs 44.1%),但 3 个月死亡率相似(33.3% vs 47.1%)。两组在出院时及 ICH 3 个月后的功能结局也无显著差异。该研究得出结论,亚洲人 NOAC-ICH 与 VKA-ICH 在初始 ICH 体积、3 个月死亡率以及 ICH 的功能预后方面无显著差异。

Gerner 等^[8]进行了一项多中心和回顾性的研究,整合了来自德国三级医院 19 个神经内科非血肿性 OACs 相关 ICH 的患者 5 年(2011—2015 年)的个人数据,比较了 NOACs 与 VKAs 相关的 ICH 患者的影像学、临床特征和 3 个月的改良 Rankin 量表结果。研究共纳入 1 338 例与 OACs 相关的 ICH 患者,排除 94 例患者后,对 1 054 例 VKAs 和 190 例 NOACs 治疗的 ICH 患者进行最终分析,发现 NOACs 和 VKAs 相关 ICH 在基线血肿体积、血肿扩大率和 3 个月后预后不良患者的比例和血肿特征无显著差异。

在 Woo 等^[9]进行的研究中,分析了 2013 年 1 月—2017 年 12 月韩国春香大学天安医院神经内科收治的 544 例 ICH 患者的病历,其中 VKA-ICH 46 例,NOAC-ICH 13 例。最终的结果表明,三个月时 ICH 患者的放射学表现和临床结果在接受 NOACs 治疗的患者比接受华法林治疗的患者更好。

Tsivgoulis 等^[10]对 NOAC-ICH 和 VKA-ICH 患者的临床和放射学结果的队列研究进行了系统回顾和个体患者数据 meta 分析。纳入了包括 219 例 NOAC-ICH 和 831 例 VKA-ICH 患者的 7 项合格研究。分析结果表明,尽管 NOAC-ICH 和 VKA-ICH 术后 1 个月和 3 个月出院时的功能结果相当,但 NOAC-ICH 患者的基线血肿体积更小,严重急性卒中症状也更轻。

Lioutas 等^[11]在美国、欧洲和亚洲的 15 个三级卒中中心进行为期 12 个月的前瞻性队列研究。急性非创伤性抗凝相关 ICH 患者按抗凝药物类型分为两组: NOACs 组(62 例)与 VKAs 组(134 例)。研究表明,与 VKA-ICH 相比,NOAC-ICH 患者的血肿基线体积更小,发生严重神经功能障碍的可能性更低。VKA-ICH 患者更容易出现明显的血肿扩张,从而增加严重神经功能缺陷的可能性。

4 结论

NOACs 作用于凝血因子,口服起效快,与华法林相比半衰期更短,与食物和药物之间很少相互作用,口服使用无需监测常规凝血指标,且剂量个体差异小,只需固定剂量服用,对医生和患者均极为方便。能有效地用于非瓣膜性房颤患者的卒中预防、深静脉血栓的预防与治疗等,但仍有引起出血 ICH 并发症的风险。目前的研究表明,NOAC-ICH 的风险比 VKA-ICH 更低;NOACs 治疗房颤合并 ICH 的患者的缺血性卒中和复发性 ICH 的风险与华法林相比无显著降低;NOAC-ICH 的血肿特征和功能预后与 VKAs 相比无显著差异甚至血肿体积更小,预后更好。这些发现对心内科和神经内科等临床医生作出抗凝治疗的选择具有重要意义。

(下转第 451 页)

- [8] Dörr M, Nohturfft V, Bräse N, et al. The WATCH AF trial; SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5 (2): 199-208.
- [9] Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(21): 2381-2388.
- [10] Maurizi N, Faragli A, Imberti J, et al. Cardiovascular screening in low-income settings using a novel 4-lead smartphone-based electrocardiograph (D-Heart®) [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 249-252.
- [11] Castelletti S, Dagradi F, Goulene K, et al. A wearable remote monitoring system for the identification of subjects with a prolonged QT interval or at risk for drug-induced long QT syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266: 89-94.
- [12] Al-Khatib SM, Stevenson WC, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; executive summary [J]. *Circulation*, 2018, 138(13): e210-e271.
- [13] Chieng D, Paul V, Denman R. Current device therapies for sudden cardiac death prevention—the ICD, subcutaneous ICD and wearable ICD [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(1): 65-75.
- [14] Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator; event rates, compliance, and survival [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(3): 194-203.
- [15] Dainoff UA, Vermilye K, Moss AJ, et al. Experience with the wearable cardioverter-defibrillator in older patients; results from the prospective registry of patients using the wearable cardioverter-defibrillator [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(9): 1379-1386.
- [16] Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(13): 1205-1215.
- [17] Lenarczyk R, Potpara TS, Haugaa KH, et al. The use of wearable cardioverter-defibrillators in Europe; results of the European Heart Rhythm Association survey [J]. *Europace*, 2016, 18(1): 146-150.
- [18] Brahmabhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure; an overview of telemonitoring technologies [J]. *Card Fail Rev*, 2019, 5(2): 86-92.
- [19] Mondritzki T, Boehme P, White J, et al. Remote left ventricular hemodynamic monitoring using a novel intracardiac sensor [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11(5): e006258.
- [20] Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure; a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9766): 658-666.
- [21] Tripoliti EE, Karanasiou GS, Ioannidou P, et al. Kardiatool; an integrated POC solution for non-invasive diagnosis and therapy monitoring of heart failure patients [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018, 2018: 3878-3881.
- [22] Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 [J]. *JAMA*, 2017, 317(2): 165-182.
- [23] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of Hypertension in China; Results From the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [24] Zheng Y, Poon CC, Yan BP, et al. Pulse arrival time based cuff-less and 24-h wearable blood pressure monitoring and its diagnostic value in hypertension [J]. *J Med Syst*, 2016, 40(9): 195.
- [25] Zhang Q, Zhou D, Zeng X. Highly wearable cuff-less blood pressure and heart rate monitoring with single-arm electrocardiogram and photoplethysmogram signals [J]. *Biomed Eng Online*, 2017, 16(1): 23.
- [26] Narasimhan R, Parlikar T, Verghese G, et al. Finger-wearable blood pressure monitor [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018, 2018: 3792-3795.
- [27] Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, et al. Validation of two watch-type wearable blood pressure monitors according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2: 2013 guidelines; Omron HEM-6410T-ZM and HEM-6410T-ZL [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(6): 853-858.
- [28] Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs; a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(4): e5641.
- [29] Frias J, Virdi N, Raja P, et al. Effectiveness of digital medicines to improve clinical outcomes in patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes; prospective, open-label, cluster-randomized pilot clinical trial [J]. *J Med Internet Res*, 2017, 19(7): e246.
- [30] Lee Y, Howe C, Mishra S, et al. Wireless, intraoral hybrid electronics for real-time quantification of sodium intake toward hypertension management [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(21): 5377-5382.
- [31] Lai LS, Redington AN, Reinisch AJ, et al. Computerized automatic diagnosis of innocent and pathologic murmurs in pediatrics; a pilot study [J]. *Congenit Heart Dis*, 2016, 11(5): 386-395.
- [32] Chowdhury MEH, Khandakar A, Alzoubi K, et al. Real-time smart-digital stethoscope system for heart diseases monitoring [J]. *Sensors (Basel)*, 2019, 19(12): 2781.
- [33] MacKinnon GE, Brittain EL. Mobile health technologies in cardiopulmonary disease [J]. *Chest*, 2020, 157(3): 654-664.
- [34] 余湘. 基于移动医疗的高血压个案管理 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6): 926-929.

收稿日期: 2019-11-13

(上接第 443 页)

参 考 文 献

- [1] 闻雪松, 张冬颖. 新型口服抗凝药不良反应研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 429-432.
- [2] Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M, et al. Fatal oral anticoagulant-related intracranial hemorrhage; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(10): 1299-1302.
- [3] Green L, Tan J, Morris JK, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study) [J]. *Haematologica*, 2018, 103(4): 738-745.
- [4] Soo Y, Abrigo J, Leung KT, et al. Correlation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant exposure and cerebral microbleeds in Chinese patients with atrial fibrillation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(7): 680-686.
- [5] Nielsen PB, Skjold F, Sogaard M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 939-946.
- [6] Badi MK, Vilanilam GK, Gupta V, et al. Pharmacotherapy for patients with atrial fibrillation and cerebral microbleeds [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(8): 2159-2167.
- [7] Chen SJ, Yeh SJ, Tang SC, et al. Similar outcomes between vitamin K and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants associated intracerebral hemorrhage [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(1): 106-112.
- [8] Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 186-196.
- [9] Woo HG, Chung I, Gwak DS, et al. Intracerebral hemorrhage associated with warfarin versus non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 61: 160-165.
- [10] Tsivgoulis G, Wilson D, Katsanos AH, et al. Neuroimaging and clinical outcomes of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(5): 694-704.
- [11] Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH, et al. Clinical outcomes and neuroimaging profiles in nondisabled patients with anticoagulant-related intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2018, 49(10): 2309-2316.

收稿日期: 2019-12-18