

## 心房颤动合并慢性冠状动脉综合症的抗栓治疗进展

索妮 杨艳敏

(北京协和医学院 中国医学科学院 阜外医院急重症中心, 北京 100037)

**【摘要】** 心房颤动和慢性冠状动脉综合征常合并存在,二者并存时不仅增加卒中和体循环栓塞风险,且心脏缺血事件风险亦高。对于心房颤动合并慢性冠状动脉综合征患者,采取何种抗栓策略及如何权衡缺血及出血风险是临床上亟待明确的问题。近年来针对抗栓治疗的研究越来越多,现结合最新研究证据就心房颤动合并慢性冠状动脉综合征的抗栓治疗做一综述。

**【关键词】** 心房颤动;慢性冠状动脉综合征;抗栓治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.008

## Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation Complicated with Chronic Coronary Syndrome

SUO Ni, YANG Yanmin

(Emergency and Intensive Care Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation and chronic coronary syndrome (CCS) often coexist. When they coexist, they not only increase the risk of stroke and systemic embolism, but also increase the risk of cardiac ischemic events. For patients with atrial fibrillation complicated with CCS, what antithrombotic strategy to take and how to balance the risk of ischemia and bleeding are urgent problems in clinic. In recent years, more and more studies on antithrombotic therapy have been carried out. Combined with the latest research evidence, this paper reviews the antithrombotic therapy of atrial fibrillation complicated with CCS.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Chronic coronary syndrome; Antithrombotic therapy

心房颤动(房颤)和冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者具有多种相同的危险因素,如年龄、高血压和糖尿病等。两种疾病常合并存在,在欧美国家,房颤患者合并冠心病的患病率为 18.0% ~ 46.5%<sup>[1]</sup>,在中国约为 32.0%<sup>[2]</sup>。这两种疾病共有的患者心血管事件风险高,合并冠心病增加房颤患者发生卒中风险<sup>[3]</sup>。同时,合并房颤的冠心病患者心脏缺血事件风险增加<sup>[4]</sup>。临床上血栓栓塞高风险的房颤患者需抗凝治疗,冠心病患者则需抗血小板治疗,当二者合并存在时,联合应用抗血小板与抗凝治疗可有效地减少缺血及血栓栓塞事件,但增加出血风险<sup>[5]</sup>。如何权衡和选择是临床治疗的难题。

针对房颤合并急性冠状动脉综合征和/或支架植入 1 年内人群的抗栓治疗,目前已发表多项前瞻性的随机对照研究,评价不同抗栓治疗方案的疗效和安全性<sup>[6]</sup>。然而,房颤合并慢性冠状动脉综合征(chronic

coronary syndrome, CCS),尤其是急性冠状动脉缺血事件 1 年后和/或支架植入 1 年后的抗栓治疗等尚缺乏充分的循证医学证据,且临床实践与指南推荐仍欠统一。现结合最新研究证据就房颤合并 CCS 的抗栓治疗做一综述。

### 1 房颤合并 CCS 患者抗栓治疗现状

现有的观察性研究表明,房颤合并 CCS 的患者,尤其心肌梗死和/或介入治疗后的人群,相较于指南推荐,抗凝治疗的应用低于预期,抗血小板治疗的应用高于预期。来自丹麦 Lamberts 等<sup>[7]</sup>的研究回顾性分析 8 700 例房颤合并 CCS 的患者,其中 93.8% 的患者 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分,但应用抗凝治疗的患者不足 1/2 (3 243 例,占比 37.3%),其中约有 2/3 联合了抗血小板治疗;有 62.7% 的患者 (5 457 例)仅应用抗血小板治疗;来自法国的 OLTAT 研究(接受抗凝治疗的房颤合并稳定性冠心病患者的单中心观察性

基金项目:首都特色应用研究及成果推广(Z171100001017193)

通信作者:杨艳敏, E-mail: yymfuwai@163.com

研究)<sup>[8]</sup>显示,使用口服抗凝药物(oral anticoagulant, OAC)的患者中 70% 以上联用了抗血小板治疗。这种现象可能与临床工作中顾虑出血风险及抗血小板治疗中断后支架内的血栓形成相关。

## 2 房颤合并 CCS 的抗栓治疗证据与推荐

### 2.1 基于抗血小板的治疗

抗血小板治疗对于冠心病患者的获益得到了大量循证医学的验证,但抗血小板治疗无论单药或双联均不能有效地预防房颤的血栓栓塞事件并且增加出血风险<sup>[9]</sup>。故对于无需抗凝治疗的血栓栓塞低风险房颤合并 CCS 的患者可考虑单纯使用抗血小板治疗,但单纯的抗血小板治疗不适用于血栓栓塞高风险房颤合并 CCS 的患者。

### 2.2 基于抗凝的治疗

抗凝治疗在房颤患者卒中一级和二级预防中的作用已得到多项研究的肯定。同时,充分的抗凝治疗可有效地预防冠心病患者心血管事件的发生。在 2002 年, Hurlen 等<sup>[10]</sup>的研究结果显示华法林可有效地预防心肌梗死后患者心血管事件的发生。同年发表于 *Lancet* 杂志上的 ASPECT-2 研究亦支持该结论<sup>[11]</sup>。后续 COMPASS 研究<sup>[12]</sup>证实非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)利伐沙班也可有效地预防稳定性冠心病患者心血管事件的发生。故对于血栓栓塞高风险房颤合并 CCS 患者可选择基于抗凝的治疗。

#### 2.2.1 基于华法林的抗栓治疗研究

房颤合并 CCS 的患者中,在华法林抗凝治疗的基础上增加抗血小板治疗并不能降低复发性冠状动脉事件或血栓栓塞事件的风险,且会显著增加出血的风险。Lamberts 等<sup>[7]</sup>在平均随访时间为 3.3 年的回顾性分析结果表明,相比于华法林单药治疗的患者,在华法林抗凝治疗的基础上联合阿司匹林( $HR = 1.12$ ,  $95\% CI 0.94 \sim 1.34$ )或氯吡格雷( $HR = 1.53$ ,  $95\% CI 0.93 \sim 2.52$ )并不能进一步降低复发性冠状动脉事件(心肌梗死和心血管死亡)的风险;且会增加出血风险(华法林联合阿司匹林: $HR = 1.50$ ,  $95\% CI 1.23 \sim 1.82$ ;华法林联合氯吡格雷: $HR = 1.84$ ,  $95\% CI 1.11 \sim 3.06$ )。REACH 研究<sup>[13]</sup>及 Hamon 等<sup>[14]</sup>开展的前瞻性研究也支持上述结果,并不建议该类患者应用华法林联合抗血小板治疗。

#### 2.2.2 基于 NOAC 的抗栓治疗研究

多项回顾性研究均提示在 NOAC 的基础上加用抗血小板治疗不能减少缺血性事件,并会增加大出血<sup>[8,15]</sup>。2019 年发表的随机对照研究 OAC-ALONE<sup>[16]</sup>比较抗凝单药及抗凝联合抗血小板治疗(NOAC 约占

1/4),两组主要终点事件(全因死亡、心肌梗死、脑卒中或系统性栓塞)发生率无统计学差异,由于未能达到目标样本量,该试验的效力不足以得出明确的非劣效性结论,但严重出血事件发生率有下降趋势。因此,该研究提示对于冠状动脉支架植入术后 1 年以上的房颤患者,单独应用华法林或 NOAC 可能是合理的。

后续 AFIRE 研究<sup>[17]</sup>直接纳入了来自 294 个中心的 2 236 例合并 CCS 且需抗凝治疗的房颤患者,随机分为利伐沙班单药治疗组(根据肌酐清除率予以利伐沙班 15 mg 或 10 mg 每日 1 次,  $n = 1 107$ )或利伐沙班加一种抗血小板药联合治疗组(利伐沙班剂量同上,根据病情需要选择阿司匹林 81 mg 或 100 mg 每日 1 次,氯吡格雷 50 mg 或 75 mg 每日 1 次,普拉格雷 2.5 mg 或 3.75 mg 每日 1 次,  $n = 1 108$ )。结果证实利伐沙班单药抗凝治疗的疗效不劣于利伐沙班联合一种抗血小板药,且利伐沙班单药抗凝治疗安全性更佳。

基于上述华法林及 NOAC 的临床研究数据,对于房颤合并 CCS 患者,单独应用抗凝治疗对预防心肌缺血和血栓栓塞事件是充分且安全的,而抗凝联合抗血小板治疗暂时无进一步获益的证据。

### 2.3 单纯抗凝治疗优于联合抗栓治疗的可能原因

#### 2.3.1 安全性方面

抗凝联合抗血小板治疗会增加出血的风险已被很多研究证实。Patti 等<sup>[15]</sup>发现,联合治疗较单纯抗凝治疗,出血风险的增加主要体现在致命性大出血方面( $OR = 4.96$ ,  $95\% CI 0.90 \sim 27.38$ ,  $P = 0.075$ ),尤其是非消化道出血( $OR = 5.52$ ,  $95\% CI 1.46 \sim 5.52$ ,  $P = 0.010$ )。Lamberts 等<sup>[7]</sup>指出华法林联合氯吡格雷较联合阿司匹林的出血风险更高,联合阿司匹林的  $HR$  为 1.50( $95\% CI 1.23 \sim 1.82$ ),而联合氯吡格雷的  $HR$  为 1.84( $95\% CI 1.11 \sim 3.06$ )。

#### 2.3.2 有效性方面

抗凝联合抗血小板治疗不能进一步降低缺血事件可能与联合治疗时抗凝治疗不充分相关。OAC-ALONE 研究<sup>[16]</sup>中,华法林联合抗血小板治疗的患者抗凝强度不足,治疗范围内的时间百分比不足 50%。虽然在抗凝治疗的基础上联合抗血小板治疗可更好地减少支架内血栓形成及再发心肌梗死等不良事件。但由于对出血风险的顾忌,联合抗栓治疗患者的抗凝强度往往不充分,而充分的抗凝治疗对于卒中、系统性栓塞及减少冠状动脉事件至关重要。Seivani 等<sup>[18]</sup>的研究中明确的支架内血栓 3 例,均仅应用抗凝治疗,且患者均未充分抗凝[国际标准化比值(INR)分别为 1.4、1.8 和 1.9]。研究者考虑支架内血栓形成可能与

抗凝治疗不充分相关,并认为房颤合并 CCS 的患者中,维持充分的抗凝治疗( $INR > 2$ )对于预防支架内血栓及急性冠状动脉事件至关重要。

### 3 指南推荐及局限性

基于目前的证据,多项指南(《2019 年欧洲心脏病学会慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南》<sup>[19]</sup>、《2020 ESC/EACTS 心房颤动诊断和管理指南》<sup>[9]</sup>、《2021 EHRA 房颤患者 NOACs 应用实践指南》<sup>[20]</sup>及 2021 年北美《房颤患者 PCI 术后抗栓治疗共识》<sup>[21]</sup>)均推荐房颤合并 CCS 的患者应用卒中预防剂量的 OAC 单药治疗,不主张抗凝药物联合抗血小板治疗。对于适合 NOAC 的患者,推荐 NOAC 优于华法林。仅在冠状动脉缺血事件高风险且无高出血风险的情况下推荐,可考虑在长期 OAC 基础上加用单药抗血小板治疗。

但指南推荐均来源于上述各项研究的结论,是否可推广至所有房颤合并 CCS 患者的抗栓治疗中还有待进一步考量。并且现有的研究存在设计不完善、研究对象人群较模糊、未评估基础疾病状态、缺乏心肌梗死类型(ST 段抬高型心肌梗死或非 ST 段抬高型心肌梗死)、血管病变程度、先前植入的支架类型、植入部位及治疗依从性等信息,终点事件方面未涉及支架内再狭窄和再发冠状动脉缺血事件类型(ST 段抬高型心肌梗死或非 ST 段抬高型心肌梗死)。故现有研究结果是否适合外推至所有房颤合并 CCS 患者尚需进一步证据的支持,有待全球大样本多中心随机对照试验和真实世界大数据研究来进一步揭示。此外在 NOAC 的选择方面,目前缺乏头对头直接比较的研究,在心脏缺血事件预防效果的优劣比较方面尚无明确的结论。

### 4 总结与展望

总体而言,基于现有的研究证据,对于房颤合并 CCS 的患者,在抗凝治疗的基础上增加抗血小板治疗并不能提供针对冠状动脉事件的额外保护,且会增加大出血的风险。因此对于房颤合并 CCS 的患者,目前一致认为在具备抗凝指征的情况下应进行持续充分的抗凝治疗,同时需进一步的大规模临床研究提供更多的循证支持。

### 参考文献

- [1] Krale V, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24964.
- [2] 周胜华. 心房颤动(7)冠心病合并心房颤动的治疗(续完)[J]. *中国循环杂志*, 2013, 23(5): 327-329.
- [3] Steensig K, Olesen KKW, Thim T, et al. CAD is an independent risk factor for stroke among patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(20): 2540-2542.
- [4] Choi HI, Ahn JM, Kang SH, et al. Prevalence, management, and long-term (6-year) outcomes of atrial fibrillation among patients receiving drug-eluting coronary stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(11): 1075-1085.
- [5] van Rein N, Heide-Jorgensen U, Lijfering WM, et al. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy[J]. *Circulation*, 2019, 139(6): 775-786.
- [6] 吴双, 杨艳敏. 心房颤动合并急性冠状动脉综合征的抗血栓治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5): 499-502.
- [7] Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study[J]. *Circulation*, 2014, 129(15): 1577-1585.
- [8] Fischer Q, Georges JL, le Feuvre C, et al. Optimal long-term antithrombotic treatment of patients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: "OLTAT registry"[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264: 64-69.
- [9] 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)[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [10] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(13): 969-974.
- [11] van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9327): 109-113.
- [12] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1319-1330.
- [13] Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: association with ischemic and bleeding events[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(10): 932-939.
- [14] Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(14): 1430-1436.
- [15] Patti G, Pecun L, Lucerna M, et al. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy—A pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION registries[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 270: 160-166.
- [16] Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation[J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 604-616.
- [17] Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(12): 1103-1113.
- [18] Seivani Y, Abdel-Wahab M, Geist V, et al. Long-term safety and efficacy of dual therapy with oral anticoagulation and clopidogrel in patients with atrial fibrillation treated with drug-eluting stents[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(11): 799-806.
- [19] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [20] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676.
- [21] Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A North American Perspective: 2021 Update[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 583-596.

收稿日期: 2021-05-12