

· 综述 ·

抗凝治疗预防窦性心律心力衰竭患者缺血性卒中研究进展

王一萌 杨艳敏

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院急重症中心, 北京 100037)

【摘要】 心力衰竭(心衰)是心血管疾病常见的终末期状态。全球心衰发病率的逐年递增造成了极大的医疗负担。研究发现,无论是合并心房颤动的心衰还是窦性心律的心衰,均会增加患者缺血性卒中的风险。临床上,心房颤动伴心衰的患者抗凝治疗的获益已被证实。但窦性心律的心衰患者缺血性卒中在抗凝治疗中的获益尚不明确,窦性心律心衰患者应用抗凝治疗的必要性仍有待探索。现就窦性心律心衰患者应用抗凝药物预防缺血性卒中的最新临床研究进展及现有的评估手段做一综述。

【关键词】 心力衰竭;抗凝治疗;缺血性卒中

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.001

Anticoagulant Therapy for Ischemic Stroke Prevention in Sinus Rhythm Heart Failure

WANG Yimeng, YANG Yanmin

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

【Abstract】 Heart failure always occurs after cardiovascular disease. The prevalence of heart failure is climbing globally, which induces massive burden to medical systems. Heart failure leads to increased risk of ischemic stroke in patients with or without atrial fibrillation. The clinical benefit of anticoagulant therapy in atrial fibrillation is definite. However, according to current evidence, the potential benefit and efficacy of anticoagulant therapy for preventing ischemic stroke in sinus rhythm heart failure is still uncertain. This review summarizes the progress about the evaluation of anticoagulant therapy in sinus rhythm heart failure from clinical research.

【Key words】 Heart failure; Anticoagulant therapy; Ischemic stroke

心力衰竭(心衰)是由心室结构或功能异常导致心室充盈或射血功能减退所引起的具有相关症状和体征的综合征^[1]。在世界范围,心衰的发病率正在逐年上升,成人发病率约 3.4%^[2]。心衰作为缺血性卒中的一项危险因素,在窦性心律心衰中,无论是射血分数降低还是射血分数保留,患者发生血栓的风险均更高^[3-5]。2019 年国际疾病负担研究表明卒中为全球第二大致死原因,以及第三大致死致残原因^[6],同时在东亚地区缺血性卒中人群中约 18% 属于隐源性^[7]。目前广泛认为,心衰合并心房颤动(房颤)的患者预防性使用抗凝药物可以显著降低卒中事件的发生率^[8],但对于窦性心律的心衰患者,抗凝药物在降低卒中风险的同时,也提升了患者出血风险,且风险与获益比并不明确,因此对于窦性心律心衰患者抗凝药物应用的合理性需要进一步讨论,现探讨窦性心律心衰患者

抗凝治疗的应用。

1 窦性心律心衰患者具有高血栓风险证据

目前窦性心律心衰患者血栓形成的机制尚未完全明确。大多数学者认同 Virchow 原则,心室功能减退从而引发低心输出量,导致心衰患者出现血流动力学的异常;同时心衰导致血液内纤维蛋白原、D-二聚体、纤溶酶原激活物抑制物-1、血小板等血液成分的活化造成了患者的高凝状态;活性氧的增加,一氧化氮、前列环素 2 等舒张血管、抑制血小板聚集因子的减少以及纤维化造成的血管内皮损伤,均可促进心衰患者血栓的形成^[4,9-10]。在射血分数保留的心衰中心室舒张功能异常、心肌纤维化等病理生理改变为血栓形成提供了条件^[11];在射血分数中间值的心衰中心脏牵张与炎症的共同作用可以诱发血栓的形成^[12];在射血分数降低的心衰中由于心脏结构、功能所引发的低心输

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费(2022-GSP-GG-26)

通信作者:杨艳敏, E-mail: yymfuwai@163.com

出量等病理生理改变也会促进血栓的形成^[13]。一项针对心衰患者的超声心动图研究^[5]显示,左心室相对室壁厚度、左心室平均室壁厚度、左心房容积指数和临界低纵向应变值的升高,均为深静脉血栓的独立危险因素。同时心衰所导致的心房增大、心房压力负荷增加、心肌细胞传导通路的变化、心脏重构也是心衰诱导房颤的机制^[14],1/3 的隐匿性卒中或短暂性脑缺血发作患者可以检测到隐匿性房颤^[15],因此心衰合并隐匿性房颤的发生也可能是心衰患者卒中风险增高的原因;其次,一项针对心衰与卒中相关基因分析的研究^[16]表明,心衰相关卒中的发生与蛋白质泛素化、细胞外泌体的关联性更高,该研究认为凝血信号通路的激活并非是其血栓形成的主要机制,这为得出在窦性心律心衰患者中预防性使用抗凝药物临床获益为阴性提供了理论依据。未来对于心衰卒中机制的进一步探索可以更有针对性地预防窦性心律心衰患者卒中事件的发生。

2 窦性心律心衰患者应用抗凝治疗预防缺血性卒中的临床试验证据

一项 30 年的队列研究^[17]发现,在校正患者房颤以及心房扑动的情况下,心衰患者人群发生缺血性卒中的比例仍高于普通人群。另一项基于中国台湾健康保险数据库的分析^[18]显示,在排除卒中病史、房颤、心房扑动的人群中,心衰患者相较于非心衰患者发生缺血性卒中风险更高($HR=1.59, 95\% CI 1.45 \sim 1.75, P<0.01$)。由此可见,无论是对心衰病理生理学机制的解析,还是对真实世界的临床数据进行分析,心衰患者出现卒中的风险较高的结论是肯定的,但抗凝药物在窦性心律患者中的应用仍不明确。

WATCH 研究^[19]发现,在射血分数降低的窦性心律心衰患者人群中,应用华法林的患者人群非致死性卒中较应用抗血小板药的人群发生率更低。一项随机对照临床试验^[20]表明,在窦性心律射血分数降低的心衰合并冠状动脉疾病患者人群中,预防性使用利伐沙班并不能减少包括卒中在内的主要终点事件的发生($HR=0.94, 95\% CI 0.84 \sim 1.05, P>0.05$),且大出血事件较对照组增多($HR=1.68, 95\% CI 1.18 \sim 2.39, P<0.01$),两组间全因死亡率无显著差异。但在该试验的事后分析中,利伐沙班的使用减少了窦性心律心衰合并冠状动脉疾病患者神经系统卒中事件($HR=0.68, 95\% CI 0.49 \sim 0.94, P<0.05$)^[21],将研究对象根据 D-二聚体指标分组分析后发现,在 D-二聚体浓度 $>515 \text{ ng/mL}$ 的人群中,利伐沙班的使用降低了卒中风险($HR=0.36, 95\% CI 0.18 \sim 0.70, P<0.01$)^[22]。在合并冠状动脉疾病的心衰人群中,相较于安慰剂,应

用利伐沙班可以减少栓塞事件($HR=0.83, 95\% CI 0.72 \sim 0.96, P<0.05$)^[23]。在具有冠状动脉或外周血管疾病的人群中,合并纽约心功能分级 I 级或 II 级且左室射血分数 $>30\%$ 的心衰患者应用阿司匹林联合抗凝治疗,卒中相对风险降低了 52%($HR=0.48, 95\% CI 0.28 \sim 0.83$),但同时增加了出血风险($HR=1.36, 95\% CI 0.88 \sim 2.09$),相比于单独应用阿司匹林,患者主要不良心血管事件相对风险下降 32%,全因死亡相对风险下降 34%^[24]。对于具有隐匿性卒中病史的患者合并左心室功能异常,应用利伐沙班相较于阿司匹林可以显著降低再发卒中和体循环栓塞复合终点的发生率($HR=0.36, 95\% CI 0.14 \sim 0.93$),而心脏功能正常的人群,应用利伐沙班并未减少主要终点事件的发生^[25]。荟萃分析及系统综述^[26-27]表明,窦性心律的心衰患者应用抗凝药物在降低患者卒中风险的同时,提升了出血风险。针对射血分数降低的心衰的荟萃分析^[28]表明抗凝药物可以减少非致死性心血管事件($OR=0.75, 95\% CI 0.62 \sim 0.89, P<0.01$)。

综上,窦性心律心衰患者应用抗凝药物预防卒中事件会引发出血风险的升高,因此目前对于确诊心衰但不合并房颤的患者是否启动预防性抗凝治疗仍存在争议。ESC 指南^[29]推荐,在无使用禁忌的情况下,急性心衰患者需应用抗凝药物。ESC 共识^[30]认为合并冠心病、纽约心功能分级为 I 级或 II 级且左室射血分数 $>30\%$ 的患者可以使用 2.5 mg 利伐沙班联合阿司匹林预防卒中事件,但对于近期住院的慢性心衰患者或纽约心功能分级为 III 级或 IV 级的患者不推荐使用。AHA 指南^[1]对于不合并房颤、深静脉血栓、既往无血栓事件发生的心衰患者不推荐使用抗凝药物治疗。JCS 指南^[31]对于不合并房颤的心衰患者也未对抗凝药物的使用进行推荐。

3 窦性心律患者心衰的栓塞风险评估

由于心衰患者死亡率较高,非致死性卒中并非是其相关领域所重视的话题,其次隐匿性房颤的发生导致相关临床试验的开展具有挑战性。至今,由于没有以窦性心律心衰患者为目标人群,卒中事件作为主要终点事件,大出血事件作为主要安全终点的随机对照试验开展,根据现有的研究结论,尚不足以否定窦性心律的心衰患者在预防性抗凝治疗中的获益。在现有临床证据下,通过应用危险因素评分量表的方式可以进一步筛选卒中风险更高的人群,以保证药物的获益与风险比。

一项在瑞典开展的注册研究^[32]建立了一套评估心衰患者发生卒中或短暂性脑缺血发作的风险量表:纳入了年龄、缺血性心脏病病史、高血压病史、糖尿病

病史、既往缺血性卒中或短暂性脑缺血发作病史、肾功能障碍、纽约心功能分级,但该风险指数评价效果并不理想(ROC 曲线下面积为 0.637)。另一项研究^[33]针对射血分数降低的心衰患者制定了卒中风险评分体系,纳入了卒中病史、胰岛素使用情况以及氨基末端脑钠肽前体,且评价能力较好(C 指数为 0.84)。针对射血分数保留的心衰得出的 Essen 卒中风险评分^[34]纳入了年龄、吸烟情况、高血压病史、糖尿病病史、外周动脉疾病病史、心肌梗死病史、既往卒中或短暂性脑缺血发作病史以及除外心肌梗死和房颤的心血管疾病情况,对卒中的预测效果也不理想(C 指数为 0.68)。另一项研究^[35]发现,脑钠肽也是心衰患者发生卒中的危险因素,纳入脑钠肽对患者的情况进行分析可以提高对心衰患者卒中的预测能力。肥胖以及 2 型糖尿病所引发的炎症、心房纤维化、心肌病变均可诱发血栓的形成,同时也可诱导射血分数保留的心衰的发生^[36],应在预测心衰患者卒中风险时充分考虑已知的危险因素。根据射血分数将心衰分类,射血分数保留的心衰患者房颤的患病率最高^[37],进而会增加卒中风险,但目前研究中对于左室射血分数的亚组分析均未得出组间卒中事件发生率的差异^[20,25,32]。在心衰人群中,针对射血分数中间值患者的卒中危险评分仍需要进一步探索。目前上述评分均未广泛应用,但其对心衰患者卒中风险的评估具有一定的参考意义,在临床实践中应结合患者的病史以及生物标志物指标以提升对患者卒中风险的预测能力,未来更为精准的心衰患者卒中预测模型可以提升窦性心律心衰患者在抗凝治疗中的获益。

4 总结及展望

心衰作为心血管疾病常见的终末期状态,常合并其他疾病。心衰可以诱导患者发生房颤^[14],进一步提高患者卒中风险,窦性心律心衰患者隐匿性房颤的发生为其抗凝评估添加了不确定性,近年来兴起的电子设备可以提高隐匿性房颤的检出率^[38],心衰确诊患者可以通过便携电子设备监测心律情况,为抗凝药物的预防性使用提供依据;慢性肾脏病作为心衰的危险因素^[39-40],常合并心衰出现,可增加口服抗凝药物应用后的出血风险。研究^[41]表明在肾脏功能损伤的患者中应用低剂量口服抗凝药物并不能降低出血风险,反而会增加卒中、系统性栓塞以及死亡事件。虽然,通过减少抗凝药物剂量从而降低出血风险的猜想并不成立,但新型抗凝药物 XI 因子抑制剂现已在房颤患者人群中被证实其安全性相较于目前公认的出血风险最小的阿哌沙班更优^[42];该药物在急性心肌梗死患者人群中相较于安慰剂不增加出血风险^[43],其出现也许

可以在保证药物安全性的同时降低窦性心律心衰患者卒中事件的发生率。

针对窦性心律的心衰患者,抗凝治疗的必要性仍缺乏明确的证据以及有效的评价手段。目前研究广泛聚焦于射血分数降低的人群,对于射血分数保留以及射血分数中间值的患者抗凝药物的使用仍缺乏临床证据,以及有效的卒中风险评分。现有的研究证据仍不支持心衰患者常规应用抗凝治疗,但通过对于窦性心律心衰患者的疾病状态、卒中危险因素的评估,可以个性化地提高抗凝药物对于患者的应用价值。目前心衰患者血栓形成的主要机制并不完全明确,以及试验中对于隐匿性房颤的发生难以预测,这可能是不同的临床试验对于抗凝治疗效果得到矛盾结论的原因。在进行更充分有效试验的同时,针对患者个性化的风险评估可以在保证药物安全性的同时减少卒中事件。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [2] Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review[J]. *Heart*, 2022, 108(17): 1351-1360.
- [3] Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in heart failure patients: pathophysiology, predictability, prevention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2): 159-162.
- [4] Rivas A, Lauw MN, Schnabel RB, et al. Stroke and thromboembolism in patients with heart failure and sinus rhythm: a matter of risk stratification? [J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(6): 871-878.
- [5] Fanola CL, Norby FL, Shah AM, et al. Incident heart failure and long-term risk for venous thromboembolism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2): 148-158.
- [6] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(1): 18-29.
- [7] Diener HC, Easton JD, Hart RG, et al. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(8): 455-465.
- [8] Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(11): 870-880.
- [9] Siniarski A, Gašević A, Borovac JA, et al. Blood coagulation disorders in heart failure: from basic science to clinical perspectives [J]. *J Card Fail*, 2023, 29(4): 517-526.
- [10] Schäfer A, Flierl U, Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(1): 1-13.
- [11] Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review [J]. *JAMA*, 2023, 329(10): 827-838.
- [12] Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(2): 100-116.
- [13] Mann DL, Felker GM. Mechanisms and models in heart failure: a translational approach [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1435-1450.

- [14] Carlisle MA, Fudim M, Devore AD, et al. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(6): 447-456.
- [15] Skrebelyte-Ström L, Rønning OM, Dahl FA, et al. Prediction of occult atrial fibrillation in patients after cryptogenic stroke and transient ischaemic attack: PROACTIA[J]. *Europace*, 2022, 24(12): 1881-1888.
- [16] Liu C, Chen S, Zhang H, et al. Bioinformatic analysis for potential biological processes and key targets of heart failure-related stroke[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(9): 718-732.
- [17] Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, et al. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1161-1168.
- [18] Chou YL, Liou JT, Cheng CC, et al. The association of ischaemic stroke in patients with heart failure without atrial flutter/fibrillation[J]. *Heart*, 2020, 106(8): 616-623.
- [19] Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial[J]. *Circulation*, 2009, 119(12): 1616-1624.
- [20] Zannad F, Anker SD, Byrnes WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(14): 1332-1342.
- [21] Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(44): 3593-3602.
- [22] Ferreira JP, Lam CSP, Anker SD, et al. Plasma D-dimer concentrations predicting stroke risk and rivaroxaban benefit in patients with heart failure and sinus rhythm: an analysis from the COMMANDER-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(4): 648-656.
- [23] Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, et al. Association of rivaroxaban with thromboembolic events in patients with heart failure, coronary disease, and sinus rhythm: a post hoc analysis of the COMMANDER HF trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(6): 515-523.
- [24] Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease[J]. *Circulation*, 2019, 140(7): 529-537.
- [25] Merkle AE, Pearce LA, Kasner SE, et al. Left ventricular dysfunction among patients with embolic stroke of undetermined source and the effect of rivaroxaban vs aspirin: a subgroup analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(12): 1454-1460.
- [26] Beggs SAS, Rørth R, Gardner RS, et al. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2019, 105(17): 1325-1334.
- [27] Li W, Seo J, Kokkinidis DG, et al. Efficacy and safety of vitamin-K antagonists and direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with heart failure and sinus rhythm: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(4): 392-399.
- [28] Reddin C, Judge C, Loughlin E, et al. Association of oral anticoagulation with stroke in atrial fibrillation or heart failure: a comparative meta-analysis[J]. *Stroke*, 2021, 52(10): 3151-3162.
- [29] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [30] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1169-1186.
- [31] Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2021, 27(12): 1404-1444.
- [32] Hjalmarsson C, Fu M, Zverkova Sandström T, et al. Risk of stroke in patients with heart failure and sinus rhythm: data from the Swedish Heart Failure Registry[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(1): 85-94.
- [33] Kondo T, Abdul-Rahim AH, Talebi A, et al. Predicting stroke in heart failure and reduced ejection fraction without atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(42): 4469-4479.
- [34] Zhu W, Cao Y, Ye M, et al. Essen stroke risk score predicts clinical outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: evidence from the TOPCAT trial[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 123(1): 85-96.
- [35] Liu X, Abudukeremu A, Yu P, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide for predicting the risk of stroke in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(15): e024302.
- [36] Packer M. HFpEF is the substrate for stroke in obesity and diabetes independent of atrial fibrillation[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(1): 35-42.
- [37] Son MK, Park JJ, Lim NK, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction[J]. *Heart*, 2020, 106(15): 1160-1168.
- [38] Rizas KD, Freyer L, Sappeler N, et al. Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1823-1830.
- [39] Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(11): 696-707.
- [40] Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(3): 270-282.
- [41] Harrington J, Carnicelli AP, Hua K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin across the spectrum of kidney function: patient-level network meta-analyses from COMBINE AF[J]. *Circulation*, 2023, 147(23): 1748-1757.
- [42] Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1383-1390.
- [43] Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, et al. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor XIa inhibitor asundexian to prevent adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2022, 146(16): 1196-1206.

收稿日期: 2023-08-24