

· 指南与共识 ·

# 心房颤动抗凝治疗指南解读

姜河 耿婕

心房颤动(以下简称房颤)是最常见的心律失常之一,根据 2012 年欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)发布的房颤指南(以下简称 2012 ESC 指南)的统计数据<sup>[1]</sup>,估计发达国家房颤患病率为 1.5%~2.0%,患者平均年龄 75~85 岁,且患病率有持续升高的趋势。在我国,根据 2004 年的发布数据,30~85 岁居民中房颤患病率为 0.77%,其中 80 岁以上人群患病率达 30%。作为脑卒中的独立危险因素,房颤患者每年的缺血性脑卒中发病率是非房颤患者的 2~7 倍。

抗凝治疗是房颤患者卒中中预防的核心策略,但我国房颤患者的抗凝治疗严重不足。为此,本文将详细分析各国新版房颤抗凝指南,了解全球各国房颤抗凝治疗现状。各国指南包括:2012 ESC 指南,2014 年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)、美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)、美国心律学会(Heart Rhythm Society, HRS)和美国胸外科医师学会(Society of Thoracic Surgeons, STS)联合发布的房颤患者管理指南(以下简称 2014 AHA/ACC 指南)<sup>[2]</sup>,2014 年英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)发布的房颤诊疗指南(以下简称 2014 NICE 指南)<sup>[3]</sup>,2014 年加拿大心脏病学会(Canadian Cardiovascular Society, CCS)发布的房颤管理指南(以下简称 2014 CCS 指南)<sup>[4]</sup>,以及 2012 年美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)发布的第 9 版抗栓治疗及预防血栓形成指南(以下简称 2012 ACCP-9 指南)<sup>[5]</sup>。并结合房颤抗凝治疗的 2012 年中国专家共识<sup>[6]</sup>,以期帮助更多的临床医师

选择更加合理的房颤抗凝治疗决策。

## 一、脑卒中及血栓栓塞风险评估

在非瓣膜病房颤患者的脑卒中及血栓栓塞风险评估方面,各国新版指南分别推荐 CHA2DS2-VASc 评分或 CHADS2 评分(见表 1)。目前多个队列研究已证实,在识别“真正低危”(年龄<65 岁和孤立性房颤)的房颤患者方面,CHA2DS2-VASc 评分较 CHADS2 评分更好;在识别发生脑卒中和血栓栓塞的房颤患者方面,CHA2DS2-VASc 评分与 CHADS2 评分相当或可能更好<sup>[7-9]</sup>。另有研究证实,同样是 CHADS2 评分为 0 分的患者,随着 CHA2DS2-VASc 评分增高,1 年不良事件发生率也随之增多(见表 2)<sup>[10]</sup>。因此,CHADS2 与 CHA2DS2-VASc 评分的主要区别在于,前者筛选出真正脑卒中高危的房颤患者作为抗凝治疗的对象,而后者则筛选出真正低危的房颤患者避免过度抗凝治疗。可见不能盲目认为 CHA2DS2-VASc 评分仅仅是 CHADS2 评分的补充或者一定较 CHADS2 评分更为先进。

表 1 CHADS2 评分与 CHA2DS2-VASc 评分危险因素及对应分值

| 危险因素            | CHADS2 评分 | CHA2DS2-VASc 评分 |
|-----------------|-----------|-----------------|
| 充血性心力衰竭         | 1         | 1               |
| 高血压             | 1         | 1               |
| 年龄≥75           | 1         | 2               |
| 糖尿病             | 1         | 1               |
| 脑卒中或 TIA 或血栓-栓塞 | 2         | 2               |
| 血管疾病            | -         | 1               |
| 年龄(65~74 岁)     | -         | 1               |
| 性别因素(如女性)       | -         | 1               |
| 最多得分            | 6         | 9               |

表 2 CHADS2 评分为 0 的患者不同 CHA2DS2-VASc 评分的 1 年事件发生率

| CHA2DS2-VASc 评分 | 患者 (n=44 534) | 1 年事件发生率 (%) |
|-----------------|---------------|--------------|
| 0               | 6 369         | 0.78         |
| 1               | 8 023         | 2.01         |
| 2               | 12 771        | 3.71         |
| 3               | 17 371        | 5.92         |

(一) CHA2DS2-VASc 评分: 2012 ESC 指南、2014 ACC/AHA 指南及 2014 NICE 指南均推荐使用 CHA2DS2-VASc 评分取代 CHADS2 评分进行

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2015.04.002  
作者单位: 300051 天津市胸科医院 CICU  
通信作者: 耿婕, Email: gengjie\_1973@126.com

评估。

根据 2011 年 ESC 指南公布的数据,欧洲及美国等各发达国家的房颤患者抗凝治疗率(见图 1, 其中我国接受抗凝治疗的比例仅为 11%)及口服抗凝药物(oral anticoagulant, OAC)达标率(见图 2, 其中我国达标率为 36%)均在 50% 以上,因此以上三版指南强烈推荐临床医师更多关注“真正低危”患者的识别,这些患者的绝对事件发生率很低,不建议抗凝治疗。而且,有研究证实 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分可以改善“低危”患者射频消融治疗后的脑卒中风险评估<sup>[11]</sup>。

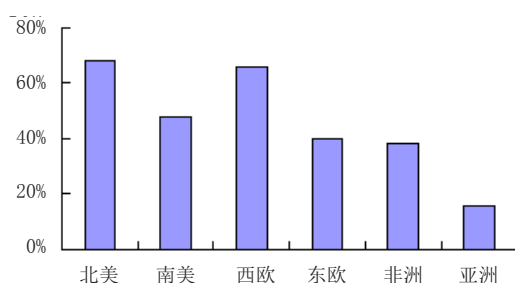


图 1 全球不同地区高危房颤患者接受抗凝治疗情况

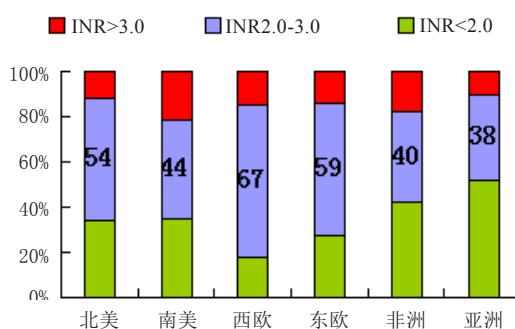


图 2 全球不同地区 OAC 使用达标率情况

(二) CHADS<sub>2</sub> 评分:在我国,房颤患者接受抗凝治疗比例仅约 10%, OAC 使用的达标率也仅约 36%,大致相当于欧美等国家刚开始推行 CHADS<sub>2</sub> 评分时的抗凝治疗率。因此,结合我国房颤患者抗凝治疗现状,2012 年房颤抗凝治疗专家共识仍推荐 CHADS<sub>2</sub> 评分进行评估,识别最需要进行抗凝治疗的高危患者,降低脑卒中发生率。也有国内学者认为,对于部分抗凝治疗条件充分的中心性医院房颤专科或抗凝治疗专科,可试行 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分,避免抗凝治疗过度。

2014 CCS 指南及 2012 ACCP-9 指南亦将 CHADS<sub>2</sub> 评分作为房颤患者评估脑卒中风险的主要依据。

## 二、出血风险评估

抗凝治疗可增加患者出血(特别是颅内出血)风险,这也是抗凝治疗致死和致残发生率最高的并发症,因此对于所有正在使用与即将开始使用抗凝治疗的患者均应进行出血风险评估。

目前,临床上仅有 3 种用于出血风险评估的方法在房颤患者中得到验证:HEMORR2HAGES 评分<sup>[12]</sup>、HAS-BLED 评分<sup>[13]</sup>及 ATRIA 评分<sup>[14]</sup>。本文参考的各国新版指南均推荐使用 HAS-BLED 评分(见表 3)评估房颤患者的出血风险,主要是该方法更简单实用,并突出了可以通过积极处理而降低或纠正的可逆出血危险因素。另外, HAS-BLED 评分已经得到多个独立队列研究的验证,其与颅内出血风险相关性良好<sup>[15-17]</sup>。

表 3 HAS-BLED 评分项目及对应分值

| 危险因素                | 评分  |
|---------------------|-----|
| 高血压(收缩压 > 160 mmHg) | 1   |
| 肝功能或肾功能异常(各 1 分)    | 1/2 |
| 脑卒中史                | 1   |
| 出血史或出血倾向            | 1   |
| INR 波动大             | 1   |
| 老年(年龄 ≥ 65 岁)       | 1   |
| 药物或酗酒(各 1 分)        | 1/2 |

注:肝功能异常:慢性肝病(例如肝硬化)或具有肝功能明显受损的生化证据(胆红素高于正常上限的 2 倍,谷草转氨酶/谷丙转氨酶/碱性磷酸酶高于正常上限的 3 倍等);肾功能异常:长期透析或肾移植或血清肌酐 ≥ 200 μmol/L;药物:指同时应用抗血小板药物、非甾体类抗炎药物、皮质激素等增强华法林作用的药物。

HAS-BLED 评分 0 ~ 2 分者属于出血低风险患者,评分 ≥ 3 分者出血风险增高,应定期复查,并尽可能纠正可逆的出血危险因素。几乎所有指南均推荐,所有房颤患者均应进行正规的出血风险评估,但 HAS-BLED 评分增高不应视为抗凝的禁忌证。这可能是由于出血风险增高者发生血栓栓塞事件的风险往往也随之增高,因此这些患者接受抗凝治疗的净获益可能更大。

## 三、抗凝决策

在房颤患者抗凝决策的选择方面,几乎所有新版指南均强调了个体化,临床医生在制定抗凝治疗决策时不仅需要权衡血栓栓塞风险及出血风险的利弊,还需考虑患者个人临床特征及偏好,与患者共同协商制定抗凝方案。

根据不同指南推荐的脑卒中与血栓栓塞风险评估的方法不同,抗凝决策的选择也随之不同。

(一)应用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分的抗凝决策应用:CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分的新版 ESC、ACC/AHA

及 NICE 指南均推荐除真正低危 (年龄 < 65 岁及孤立性房颤, 包括女性) 的房颤患者, 所有房颤患者均需进行抗凝治疗。2012 ESC 指南推荐抗凝决策的选择见图 3。

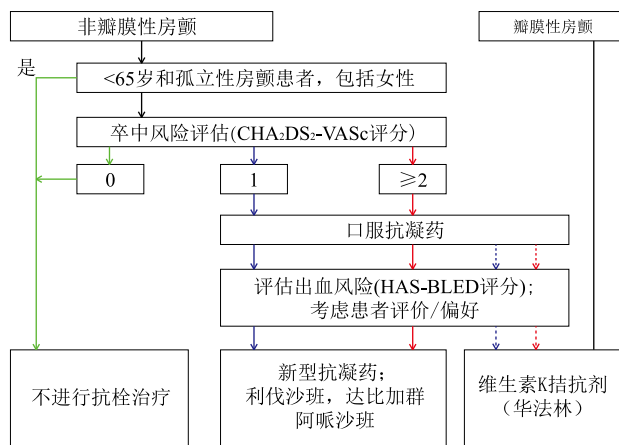


图3 2012 ESC 指南推荐抗凝决策的选择

以上三版指南均指出, 对于非瓣膜病房颤患者, CHA2DS2-VASc 评分为 0 分及年龄 < 65 岁和孤立性房颤 (包括女性) 患者, 不推荐抗凝治疗。CHA2DS2-VASc 评分为 1 分者应进行抗凝治疗, 如剂量调整的维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA) (INR: 2 ~ 3)、达比加群、利伐沙班及阿哌沙班等。CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 分的患者推荐 OAC 治疗, 如剂量调整的 VKA (INR: 2 ~ 3), 达比加群、利伐沙班及阿哌沙班等。当患者拒绝接受 OAC 治疗时, 无论是 VKA 或是新型口服抗凝药物 (new oral anticoagulant, NOAC), 可考虑阿司匹林 + 氯吡格雷或效果更差的阿司匹林单药抗血小板治疗。对于瓣膜病房颤患者, 推荐使用剂量调整的 VKA (INR: 2.0 ~ 3.0 或 2.5 ~ 3.5, 根据瓣膜类型和位置做出选择)。

在需要接受抗凝治疗的非瓣膜病房颤患者中, 优先选用 NOAC 还是传统剂量调整的 VKA, 各指南推荐略有不同, 但无论何种抗凝治疗, 其推荐级别均为 II a 及以上, 证据水平均为 B 级及以上。

(二) 应用 CHADS2 评分的抗凝决策: 2012 CCS 指南认为年龄 > 65 岁、血管疾病及女性等额外风险因素会增加患者脑卒中风险, 因此对于 CHADS2 评分为 0 分的患者进行再次危险分层, 并给予不同抗凝决策推荐, 见图 4。对于无脑卒中额外风险因素者, 不推荐抗凝治疗; 对于女性或血管疾病者, 推荐阿司匹林抗血小板治疗; 对于年龄 >

65 岁或合并女性及血管疾病者, 推荐 OAC 治疗。而 CHADS2 评分 ≥ 1 分的患者均推荐使用 OAC 治疗, 其中非瓣膜病房颤患者推荐 NOAC 优先于华法林, 而瓣膜病房颤或肾功能不全者 [肌酐清除率 15 ~ 30 ml / (min · 1.73m<sup>2</sup>)] 应首选华法林。对于需要 OAC 治疗而拒绝者, 建议使用阿司匹林 + 氯吡格雷联合抗血小板治疗。

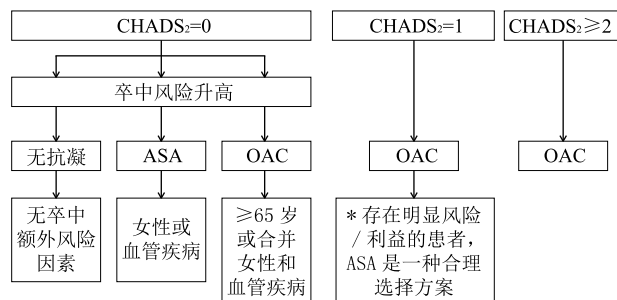


图4 2012 CCS 指南推荐抗凝决策的选择

2012 年中国专家共识及 ACCP-9 指南仍延续之前的低、中、高危的风险分层。对于 CHADS2 评分为 0 分的低危患者, 不推荐抗凝治疗或仅使用阿司匹林单药抗血小板治疗 (仅 ACCP-9 指南推荐使用); 对于 CHADS2 评分为 1 分的中危患者, OAC 优于不进行抗凝治疗或阿司匹林单药或阿司匹林 + 氯吡格雷联合治疗; 对于 CHADS2 评分为 2 分的高危患者, OAC 优于不进行抗凝治疗或阿司匹林单药或阿司匹林 + 氯吡格雷联合治疗。另外, ACCP-9 指南还指出对于不适合服用 OAC 的中高危患者 (由于出血之外的原因), 推荐阿司匹林 + 氯吡格雷联合治疗。

#### 四、不同抗凝药物评价

(一) 阿司匹林: 2014 ACC/AHA 指南指出, 目前尚无证据表明阿司匹林单药治疗可有效降低房颤患者脑卒中的发生率, 也缺乏其在房颤低危患者中应用的试验研究。BAFTA 研究表明, 华法林较阿司匹林的脑卒中风险更低, 而两者出血风险相当<sup>[18]</sup>。因此, 该指南建议: 对于 CHA2DS2-VASc 评分为 1 分的非瓣膜病房颤患者, 可以考虑不抗凝或 OAC 或阿司匹林治疗 (证据级别 C)。

2012 ESC 指南同样指出, 阿司匹林有效预防房颤患者脑卒中发生的证据为弱, 并有潜在危害, 尤其是老年人<sup>[7]</sup>。因此, 该指南建议: 当患者拒绝接受 OAC 治疗时 (无论是 VKA 还是 NOAC), 可考虑抗血小板治疗, 即阿司匹林 + 氯吡格雷联合治疗,

或疗效更差的阿司匹林单药治疗(证据级别 B)。与阿司匹林单药治疗相比,联合抗血小板治疗不仅疗效具有相加的效果,大出血的风险同样增加<sup>[19]</sup>。因此,该指南指出,阿司匹林单药治疗仅限于因存在过多出血风险而不能耐受联合抗血小板治疗的患者。

2014 NICE 指南亦不建议阿司匹林单药抗血小板治疗。

尽管新版 ACCP-9、CCS 指南及中国专家共识均继续沿用 CHADS2 评分评估房颤患者脑卒中风险,但均认为中低危患者应用阿司匹林预防血栓栓塞风险缺乏充分证据,因此推荐优先选择 OAC 抗凝治疗。

(二) NOAC: 在过去两年中,不同 NOAC 相继上市并提供了大规模临床研究数据,主要包括直接凝血酶抑制剂达比加群的 RE-LY 研究<sup>[20]</sup>以及直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班的 ROCKET-AF 研究<sup>[21]</sup>与阿哌沙班的 AVERROES 研究<sup>[22]</sup>、ARISTOTLE 研究<sup>[23]</sup>。这些试验均验证了 NOAC 在降低血栓栓塞风险方面不劣于华法林,而且具有更好的安全性。另外,由于其在治疗过程中无需常规监测 INR,患者依从性相对较好,因此在各国新版指南中,NOAC 地位稳固上升。但 ACC/AHA 指南编写委员会主席 January 博士强调,成本将成为 NOAC 广泛使用的障碍。

2012 ESC 指南指出,根据临床净获益,大多数非瓣膜病房颤患者应优先选择 NOAC 而非华法林(证据级别 A)。由于目前尚缺乏不同 NOAC 的对比研究,故无证据表明某种 NOAC 显著优于其它。

迄今为止,关于 NOAC 的临床研究证据主要来自于非瓣膜病房颤患者,而其在瓣膜病房颤患者中的应用价值尚有待探讨,因此各国新版指南均推荐瓣膜病房颤患者的抗凝治疗仍应选择剂量调整的华法林,而 NOAC 仅应用于非瓣膜病房颤患者。

## 五、结语

抗凝治疗是房颤治疗的核心策略之一,无论急性期或长期治疗,均应全面评估脑卒中及血栓栓塞与出血风险,并制定个性化的抗凝方案。房颤患者脑卒中风险评估方法包括 CHADS2 与 CHA2DS2-VASc 评分,目前我国推荐使用 CHADS2 评分识别高危卒中患者。关于 OAC 的出血风险评估,各国新版指南一致推荐使用 HAS-BLED 评分方法。由于阿司匹林等抗血小板药物降低脑卒中风险的支持证

据较弱,且存在出血风险,其地位有所下降。OAC 成为大多数房颤患者抗凝治疗的首选。其中,华法林仍为瓣膜病房颤患者的首选药物,部分指南认为 NOAC 可取代华法林成为非瓣膜病房颤患者的首选药物。

## 参 考 文 献

- [1] Carom AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. Eur Heart J, 2012, 33(21): 2719-2747.
- [2] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21): 2305-2307.
- [3] National Clinical Guideline Centre (UK). Atrial Fibrillation: the management of atrial fibrillation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
- [4] Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12): 1495.
- [5] You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. American College of Chest Physicians. 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.
- [6] 胡大一,郭艺芳.心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J].心脑血管病防治, 2012, 12(3): 174.
- [7] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study[J]. Eur Heart, 2012, 33(12): 1500-1510.
- [8] Boriani G, Botto GL, Padeletti L, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring[J]. Stroke, 2011, 42(6): 1768-1770.
- [9] Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study[J]. BMJ, 2011, 31: 342.
- [10] Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study[J]. Thromb Haemost, 2012, 107(6): 1172-1179.
- [11] Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, et al. HADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical out-comes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Am Coll Cardiol, 2011, 58(23): 2380-2385.

- [12] Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results om the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)[J]. *Am Heart*, 2006, 151(3): 713-719.
- [13] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [14] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Antic-oagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study[J]. *Am Coll Cardiol*, 2011, 58(4): 395-401.
- [15] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly)score[J]. *Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 173-180.
- [16] Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 9(8): 1460-1467.
- [17] Gallego P, Rolda' n V, Torregrosa JM, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(2): 312-318.
- [18] Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study)[J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1381-1386.
- [19] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl Med*, 2009, 360(20): 2066-2078.
- [20] Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9745): 975-983.
- [21] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [22] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl Med*, 2011, 364(9): 806-817.
- [23] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl Med*, 2011, 365(11): 981-992.

(收稿日期: 2015-10-22)

(本文编辑: 欧阳卿)

姜河, 耿婕. 心房颤动抗凝治疗指南解读 [J/CD]. 中华老年病研究电子杂志, 2015, 2 (4): 8-12.