

# 心房颤动合并冠心病患者的抗血栓治疗进展

符天旭, 刘梅林

(北京大学第一医院老年病内科, 北京市 100034)

[关键词] 心房颤动; 冠心病; 抗血栓治疗

[摘要] 心房颤动常与冠心病并存, 需要联合抗凝和抗血小板治疗以减少卒中和心血管事件风险, 但联合抗栓治疗增加出血风险, 需权衡抗栓治疗的利弊。目前, 尚缺乏大规模临床证据。本文对相关临床证据和国内外指南推荐进行综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Advances in antithrombotic therapy of atrial fibrillation complicated with coronary artery disease

FU Tian-Xu, LIU Mei-Lin

(Department of Geriatrics, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[KEY WORDS] Atrial fibrillation; Coronary artery disease; Antithrombotic therapy

[ABSTRACT] Atrial fibrillation, often associated with coronary artery disease, requires a combination of anticoagulation and antiplatelet therapy to reduce the risk of stroke and cardiovascular events. However, the combination of antithrombotic therapy increase the risk of bleeding, and need to weigh the advantages and disadvantages of antithrombotic therapy. At present, there is still lack of large-scale clinical evidence. This review summarizes the current evidences published and recommendations in consensus and guidelines at home and abroad.

心房颤动(atrial fibrillation, AF)常与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)合并存在, 致残率和致死率高。AF 患者出现脑卒中与冠心病患者出现急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的共同基础是血栓形成, 因此二者均需要抗栓治疗。抗血小板治疗是冠心病二级预防及经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后预防支架内血栓的关键; 维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)及新型口服抗凝药物(new oral anticoagulant, NOAC)(如直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班, 凝血酶抑制剂达比加群等)在 AF 患者预防卒中和体循环栓塞方面的地位也举足轻重。同时合并以上两种疾病时, 为兼顾抗血小板和抗凝治疗, 常需合并用药, 但不适当的联合抗栓无疑会增加出血风险, 因此准确权衡抗栓获益与风险, 选取合适的抗栓强度成为个体化治疗的

关键。本文对目前涉及此类患者抗栓治疗方案的循证医学证据和全球指南推荐进行总结归纳。

### 1 流行病学及预后特点

有 30%~40% 的 AF 患者合并冠心病<sup>[1-2]</sup>。从阵发性 AF 发展至持续性 AF 的过程中, 合并冠心病的比率也逐渐增加<sup>[3]</sup>。冠心病患者中, 亦有 10%~25% 同时伴有 AF, PCI 患者中 AF 的比例为 5%~7%<sup>[4]</sup>; 接近 10% 的 ACS 患者同时合并 AF<sup>[5]</sup>, 且这类患者卒中、再发心肌梗死和近远期死亡率均明显增加<sup>[5-6]</sup>。以上均提示临床合并 AF 的 ACS 患者预后不佳。

### 2 血栓/出血风险评估及治疗效果监测

目前各指南并没有对 AF 合并冠心病人群的血

[收稿日期] 2016-08-19

[修回日期] 2016-12-04

[基金项目] 国家科技支撑计划(2012BAI37B05)

[作者简介] 符天旭, 博士, 住院医师, 研究方向为内分泌专业, E-mail 为 legolas880617@163.com。通讯作者刘梅林, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为老年心血管内科、介入治疗, E-mail 为 meilinliu@yahoo.com。

栓/出血风险评估提出特殊要求。与普通 AF 患者相同,从 2010 年起欧洲及美国指南均推荐所有非瓣膜病 AF 患者根据血栓栓塞评分 (CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分) 指导抗凝治疗<sup>[7-9]</sup>,并通过 HAS-BLED 评分评估出血风险。而对于换瓣术后 AF 患者,2014 年美国专家共识推荐使用 VKA 进行抗凝治疗<sup>[9]</sup>。除 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 为 0 分的血栓低危患者外,几乎所有 AF 患者均可从抗凝治疗中获益<sup>[10]</sup>。当应用 CHADS<sub>2</sub> 评分时,大约 70%~80% 的 AF 患者需要应用口服抗凝药,但如果改用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分,近 94% 的患者均具备抗凝指征<sup>[11]</sup>。目前各指南均推荐,使用 VKA 抗凝时,应检测国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 水平<sup>[7,9]</sup>。欧洲指南进一步推荐当 VKA 与氯吡格雷或阿司匹林联用时,INR 应保持在 2.0~2.5 之间<sup>[7]</sup>。

### 3 AF 合并冠心病抗栓策略

#### 3.1 AF 患者合并急性冠状动脉综合症的抗栓策略

**3.1.1 现有循证医学证据** 目前研究表明,在 ACS 患者中,VKA 对冠状动脉具有保护作用。如 WARIS-2 研究发现,AF 患者发生 ACS 后,单用华法林 (INR 2.0~4.2) 即可减少冠状动脉再缺血事件;且与华法林联合阿司匹林方案 (INR 2.0~2.5) 比较,单用华法林出血风险更小<sup>[12]</sup>。Lamberts 等<sup>[13]</sup> 的队列研究提示,AF 患者发生急性心肌梗死后,与 VKA 联合阿司匹林组相比,三联抗栓 (VKA+双联抗血小板药) 治疗组没有明显降低血栓风险,反而增加出血风险。一些回顾性研究也提示三联抗栓治疗出血风险更高<sup>[14-19]</sup>。

真实世界中高龄患者的抗栓方案选择显得更为复杂。2015 年美国一项纳入 65 岁以上 ACS 后 PCI 患者的研究发现,近 1/4 的 AF 合并 ACS 患者行 PCI 后出院时服用三联抗栓药物,与双联抗血小板药治疗相比,三联抗栓治疗出血风险更高,且不能降低再发心肌梗死、卒中和死亡的风险<sup>[20]</sup>。

尽管以上研究结果不尽相同,但是许多临床研究表明,合并 ACS 的 AF 患者不应中断口服抗凝药。尽管三联抗栓可能增加出血风险,但在合并 ACS 的 AF 患者中,联合治疗的净获益仍超过风险<sup>[20-21]</sup>,但应尽量缩短三联抗栓时间。

#### 3.1.2 目前指南关于 AF 合并 NSTEMI 的推荐

近年来各欧洲指南均推荐,出血风险较低 (HAS-

BLED 0~1 分) 的 AF 患者发生急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 后,应立即启动阿司匹林及氯吡格雷的双联抗血小板治疗,此时,应继续使用口服抗凝药。

2014 年欧洲专家共识提出,对于低危 ACS 患者需转运以进行介入干预时,应暂停使用 VKA,并以肝素过渡<sup>[7]</sup>。2015 年欧洲 NSTEMI 指南推荐长期口服 VKA 患者因 NSTEMI 拟行 PCI 治疗时,无需停药且不推荐术前应用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂<sup>[7]</sup>。当 INR<2.5 时,可常规量给予肝素;长期口服 NOAC 的 AF 患者无论末次服药时间如何,均应常规给予非口服抗凝药物<sup>[22]</sup>。

欧洲专家共识指出,在特定情况下,可能需要联合使用阿司匹林、氯吡格雷、肝素 (包括普通肝素及低分子肝素)、比伐卢定、糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂等抗栓药物,考虑到此时的出血风险,建议停用口服抗凝药,待 INR≤2 后,开始静脉应用抗凝血酶或糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂<sup>[8]</sup>。2014 年欧洲专家共识进一步指出,当出血高危的 NSTEMI 患者 PCI 术中需要使用非口服抗凝药物时,应优先考虑比伐卢定<sup>[7]</sup>。

**3.1.3 目前指南关于 AF 合并 STEMI 的推荐** 当 AF 患者出现急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 时,通常需要联合使用阿司匹林、氯吡格雷和普通肝素/比伐卢定等多种抗栓药物,当血栓负荷重时,还可考虑使用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂。考虑到上述联合治疗的出血风险,2014 年欧洲专家共识认为可适当考虑停用口服抗凝药<sup>[7]</sup>。2010 年的欧洲指南甚至认为,除非血栓负荷极重而必须应用比伐卢定或糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,否则应待 INR 回落至 2 以下后,再应用这两种药物治疗<sup>[8]</sup>。此外,欧洲共识不推荐常规使用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂和新型 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂<sup>[7]</sup>。2010 年欧洲专家共识推荐根据活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 来调整围手术期肝素用量,应用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂患者 ACT 应维持在 200~250 s,不应使用者维持在 250~300 s<sup>[8]</sup>。

#### 3.2 AF 患者合并稳定性冠心病的抗栓策略

稳定性冠心病包括 ACS 1 年后,择期置入金属裸支架 (bare metal stents, BMS) 3 个月后,及择期置入药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 6 个月后。

**3.2.1 现有的循证医学证据** Lamberts 等<sup>[23]</sup> 的队列研究提示,在 AF 合并稳定性冠心病患者中,与

单药 VKA 相比,联合阿司匹林或氯吡格雷不能进一步降低心肌梗死或冠状动脉事件死亡率,反而增加出血风险。提示对 AF 合并稳定性冠心病的患者,在口服抗凝药基础上加用抗血小板药物不能获得额外临床获益,反而增加出血风险。

然而,真实世界研究发现,即使在血栓高危的 AF 合并稳定性冠心病的患者人群中( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ 分),医师更倾向于处方单药阿司匹林,而非口服抗凝药物<sup>[24]</sup>。尽管有大量研究表明,血栓高危 AF 患者,相比较抗血小板治疗,抗凝治疗可减少近一半卒中风险<sup>[25]</sup>,但由于既往处方习惯、复杂的医疗环境、特殊患者的出血顾虑、部分患者拒绝抗凝治疗等多种原因,医师仍倾向于给近 1/3 的 AF 合并冠心病的血栓高危患者处方阿司匹林。值得注意的是,尽管有研究提示女性卒中风险增加<sup>[26]</sup>,但真实世界中,医师更倾向为男性处方口服抗凝药物,而为女性患者处方阿司匹林<sup>[24]</sup>,提示女性作为卒中危险因素的事实尚未得到应有的重视。

**3.2.2 目前指南关于 AF 合并稳定性冠心病的推荐** 2014 年欧洲指南推荐,AF 患者的冠状动脉情况稳定时(超过 1 年未发生缺血事件或需要血运重建),仅需要服用 VKA 或 NOAC 进行抗凝治疗<sup>[7]</sup>。2014 年欧洲指南推荐,长期口服 VKA 的 AF 伴稳定性冠心病患者行择期 PCI 时,血栓风险中高危( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  评分  $\geq 2$  分)患者围手术期应继续抗凝治疗(维持 INR 2~3),PCI 过程中不应用负荷量肝素,优先选择桡动脉穿刺通路以减少围术期出血及血栓、栓塞事件风险<sup>[7]</sup>。长期口服 NOAC 的 AF 伴稳定性冠心病患者行择期 PCI 时,术前暂停 NOAC 48 h,并应用标准治疗量低分子肝素过渡<sup>[7]</sup>。

### 3.3 AF 患者行 PCI 后抗栓方案

**3.3.1 支架种类的选择** 近年来欧美各指南均推荐,对于出血高危的 AF 拟行 PCI 治疗患者,为尽量减少三联抗栓持续时间,应尽量选择 BMS<sup>[8-9]</sup>,仅在以下情况下考虑置入 DES:长节段病变、小血管病变、合并糖尿病等<sup>[8,27]</sup>。2014 年欧洲联合专家共识指出,出血低危患者( $\text{HAS-BLED}$  0~2 分)优先考虑 DES,而非 BMS。在这类患者中,新一代 DES 与 BMS 相比更具优势<sup>[7]</sup>。2015 年欧洲 NSTEMI 指南推荐所有口服抗凝药的 AF 患者使用新一代 DES<sup>[22]</sup>。

**3.3.2 穿刺通路的选择** 一项 Meta 分析提示,与股动脉穿刺组比较,桡动脉穿刺组大出血、心肌梗死、死亡、卒中的风险更低<sup>[28]</sup>。近期 RIVAL 研究提示,桡动脉穿刺与股动脉穿刺,30 天主要终点及次

要终点无明显差异,但桡动脉穿刺组血管相关并发症更低<sup>[29]</sup>。欧洲及美国专家共识均推荐当 AF 合并冠心病需进行 PCI 治疗时,应选用桡动脉穿刺通路以减少围术期出血风险<sup>[8-9,22,27]</sup>。

**3.3.3 抗栓方案的循证医学证据** GRACE 研究提示,AF 患者行 PCI 后,三联抗栓相比较双联抗栓(VKA 联合 1 种抗血小板药物),术后 6 月两组间心肌梗死、死亡无差异,但三联抗栓可明显降低卒中风险<sup>[30]</sup>。同时也有研究提示 AF 患者 PCI 后,相比较双联抗血小板或华法林联合 1 种抗血小板药物,三联抗栓可以更有效减少心脑血管缺血事件,其总出血事件风险增加,但大出血风险与双联治疗相比无差异<sup>[31-32]</sup>。

Gao 等人的 Meta 分析提示,AF 患者 PCI 后,相比较双联抗血小板治疗,三联抗栓治疗可以降低缺血性卒中的风险,但未能降低心肌梗死风险及死亡率,且增加大出血风险<sup>[33]</sup>。Gao 等人的研究对象为亚洲人群,且为前瞻性研究,故其结果对我国患者有一定提示意义,但该研究样本量较小(622 人),且 INR 水平较低(1.8~2.5),在华法林联合 1 种抗血小板药物组中,87.3% 的患者选用氯吡格雷,这也使其结果具有一定局限性。

近期的 WOEST 试验<sup>[34]</sup>提出了和传统观点不一致的声音。WOEST 试验是一项多中心、随机对照的开放研究,旨在比较 AF 患者 PCI 后三联抗栓治疗与 VKA 联合氯吡格雷的临床获益及风险。结果显示,VKA 联合氯吡格雷优于 VKA 联合阿司匹林及氯吡格雷治疗:前者总出血事件发生率低,但两组间大出血事件和支架内血栓或缺血事件没有显著差异;三联抗栓治疗组 1 年次要终点发生率较低<sup>[34-35]</sup>。提示长期抗凝 AF 患者 PCI 后,与三联抗栓治疗相比,单药氯吡格雷联合华法林可在不增加血栓事件的基础上,显著降低出血事件发生率。但 WOEST 试验也存在一些局限性:首先,该研究为开放性研究,可能产生选择偏倚;其次,大多数患者(70%~75%)接受择期 PCI,其中股动脉通路占 74%,可能使局部出血发生率增加;第三,三联抗栓组及双联抗栓组在主要出血终点的差异主要是由轻微出血事件造成的;最后,该研究中三联抗栓治疗组并没有常规使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI),三联抗栓持续了 12 个月,这些均造成三联抗栓治疗组出血风险增加。且 WOEST 试验未能对照 VKA 联合氯吡格雷与 VKA 联合阿司匹林组出血及相关终点事件的差异;WOEST 研究人群较小,不足以有效评估支架内血栓、死亡等主要结局。所以目前尚不能仅根据 WOEST 研究就



放弃在 AF 患者 PCI 后阿司匹林的使用地位。但是该研究提示口服抗凝药物联合氯吡格雷可以作为部分患者(支架内血栓、心脏事件复发风险较低的患者)的备用选项。

3.3.4 抗栓方案的指南推荐 2010 年欧洲专家共识根据不同支架种类进行分级推荐:推荐在 AF 患者置入 BMS 后,三联抗栓治疗至少应持续 1 月;

若置入西罗莫司、依维莫司或他克莫司 DES,三联抗栓至少应持续 3 月;若置入紫杉醇 DES,三联抗栓治疗至少应持续 6 月;后续长期维持则口服抗凝药联合氯吡格雷(或阿司匹林)<sup>[8]</sup>。

2014 年欧洲联合指南对 AF 患者合并不同冠心病类型及血栓、出血风险不同分级进行了不同抗栓强度和时间的推荐<sup>[7]</sup>,见表 1。

表 1. 2014 欧洲联合指南对 AF 合并冠心病患者 PCI 后抗栓策略的推荐  
Table 1. Recommendations of the European Union Guidelines for antithrombotic strategies after PCI in AF patients with coronary artery disease in 2014

出血风险	卒中风险	临床情况	推荐
低/中 HAS-BLED 评分 0~2	中 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1,男性)	稳定性冠心病	至少 4 周(不超过 6 个月):三联抗栓 至少至 12 个月:OAC+氯吡格雷(或阿司匹林) 终生:OAC
	高 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2)	稳定性冠心病	至少 4 周(不超过 6 个月):三联抗栓 至少至 12 个月:OAC+氯吡格雷(或阿司匹林) 终生:OAC
	中 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1,男性)	ACS	6 个月:三联抗栓 治疗至 12 个月:OAC+氯吡格雷(或阿司匹林) 终生:OAC
	高 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2)	ACS	6 个月:三联抗栓 治疗至 12 个月:OAC+氯吡格雷(或阿司匹林) 终生:OAC
高 HAS-BLED ≥ 3	中 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1,男性)	稳定性冠心病	12 个月:OAC+氯吡格雷 终生:OAC
	高 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2)	稳定性冠心病	4 周:三联抗栓 治疗至 12 个月:OAC+氯吡格雷(或阿司匹林) 终生:OAC
	中 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1,男性)	ACS	4 周:三联抗栓 治疗至 12 个月:OAC+氯吡格雷(或阿司匹林) 终生:OAC
	高 (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2)	ACS	4 周:三联抗栓 治疗至 12 个月:OAC+氯吡格雷(或阿司匹林) 终生:OAC

2015 年欧洲 NSTEMI 指南补充推荐,对部分高危出血风险(HAS-BLED ≥ 3 分)、支架内血栓风险较低的 AF 患者,PCI 后可考虑口服抗凝药物联合氯吡格雷<sup>[22]</sup>。2011 美国专家共识提出,对血栓风险低危的 AF 患者(CHADS<sub>2</sub> = 0),推荐仅应用双联抗血小板治疗而不加用口服抗凝药<sup>[27]</sup>;欧洲仅 2015 年 NSTEMI 指南提出对于血栓低危的 AF 患者(男性 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 或女性 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2),NSTEMI 患者 PCI 治疗后可考虑用双联抗血小板治疗代替三联抗栓治疗<sup>[22]</sup>,其余欧洲指南并未提及。对于中高危的 AF 患者(CHADS<sub>2</sub> 评分 ≥ 1 分),美国专家共识建议:对出血风险较低的 AF 患者 PCI 后,

根据支架种类及支架内血栓风险决定三联抗栓时间(若置入 BMS,三联抗栓 1 个月或 6 个月;若置入 DES,三联抗栓 6 个月或 12 个月),之后口服抗凝药联合 1 种抗血小板药治疗 12 个月,12 个月后单用口服抗凝药。对于出血风险较高的 AF 患者,不建议置入 DES<sup>[27]</sup>。

而 2014 年美国指南中并没有对 AF 患者 PCI 后抗栓策略进行详细的分级推荐,仅强调 AF 患者 PCI 后,推荐使用华法林联合氯吡格雷(而非阿司匹林)<sup>[9]</sup>。美国与欧洲专家共识均推荐当 VKA 与阿司匹林或氯吡格雷联合使用时,应将 INR 严格控制在 2.0~2.5 之间<sup>[7,27]</sup>。

由于缺乏相关循证医学证据,欧洲指南不推荐 AF 患者接受三联抗栓治疗时,应用新型 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂抗血小板治疗<sup>[7]</sup>。欧洲联合专家共识推荐,AF 患者联合应用口服抗凝药及抗血小板药物时,推荐使用 PPI<sup>[7]</sup>。

综上,目前各指南共同推荐:(1)应尽可能缩短三联抗栓时间,部分患者可考虑口服抗凝药联合氯吡格雷治疗;(2)P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂中应尽量选择氯吡格雷;(3)应使用低剂量阿司匹林( $\leq 100$  mg/d);(4)在既往有消化道出血病史或者消化道出血高危的患者中,应使用 PPI<sup>[7-8,27,36]</sup>。

## 4 NOAC 在 AF 合并冠心病中的应用

近年来,多种 NOAC 相继问世。但 NOAC 在 ACS 或 PCI 合并 AF 患者中的循证证据相对较少,目前的指导建议主要基于一些专家共识和临床经验。

### 4.1 现有的循证医学证据

有 Meta 分析提示<sup>[37]</sup>,AF 合并冠心病人群中,NOAC 与华法林治疗组,在预防脑梗死事件方面没有差异。在冠心病患者中,达比加群酯与 VKA 预防缺血事件的作用没有统计学差异,但在陈旧心肌梗死患者中,达比加群酯相比较 VKA 仍存在临床净获益<sup>[38]</sup>。但是,达比加群酯的Ⅲ期临床试验并没有包括新近发生 ACS 的患者。

针对达比加群酯 RE-LY 研究的亚组分析提示,无论是否联合使用抗血小板药物,在预防卒中及体循环血栓的作用上,达比加群酯 110 mg(一天两次)不劣于 VKA。而当达比加群酯 150 mg(一天两次)与抗血小板药联用时,可能会因出血风险增加而部分削弱单独应用达比加群酯时相比 VKA 的优势<sup>[39]</sup>。这提示无论是否联合使用抗血小板药物,都不影响达比加群酯对 VKA 的抗栓优越性,但可能增加出血风险。纳入多项 NOAC 在 AF 合并 ACS 患者中应用的随机对照试验的 Meta 分析结果提示,达比加群酯联合抗血小板治疗可降低 30% 主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),但可能增加潜在出血风险。当 NOAC 与双联抗血小板联用时,减少 MACE 的优势进一步减弱而出血风险更加明显<sup>[40]</sup>。

利伐沙班 ROCKETAF 研究表明,无论基线是否服用阿司匹林,利伐沙班与 VKA 的预防脑梗死/栓塞的作用相似,但利伐沙班联合阿司匹林可能升高

全因死亡率、增加出血风险<sup>[41]</sup>。该研究提出,当与抗血小板药物联用时,应个体化调整抗凝药物剂量,而不是常规给予利伐沙班 20 mg/d 或是机械性地将服用华法林患者的 INR 调整至 2.0~3.0。但该研究也有其局限性:其为回顾性研究且非随机分组,研究过程中部分患者可能中断服用阿司匹林,研究入组人群平均 CHADS<sub>2</sub> 评分接近 3.5 分,可能与真实世界中 AF 人群不尽一致。

此外,还有研究提示 AF 患者发生 ACS 后,小剂量利伐沙班(2.5 mg,一天两次)联合双联抗血小板治疗可以有效减少缺血事件,但同时增大出血风险(包括颅内出血)<sup>[42]</sup>。针对 ARISTOTLE 研究亚组分析的结果提示,与阿司匹林联用时,阿哌沙班净获益仍超过 VKA<sup>[37]</sup>。但也有研究提示,在 ACS 患者中,阿哌沙班联合双联抗血小板治疗不能有效减少缺血事件,反而增加致命大出血的风险<sup>[43]</sup>。

综上,目前循证医学证据支持在 AF 合并稳定性冠心病患者中,单独使用 NOAC 抗凝治疗。但在 AF 合并 ACS 患者中,由于需合并抗血小板治疗,可能会增加出血风险。目前在 AF 合并 ACS 人群中尚无关于 VKA 与某一种 NOAC 的头对头研究。尚缺乏 NOAC 联合阿司匹林与新型 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂的数据。此外,在 AF 合并冠心病人群中,NOAC 在特殊人群(如高龄、亚洲人群等)的使用经验及循证证据也并不充分。

### 4.2 目前指南关于 NOAC 的推荐

**4.2.1 NOAC 在 AF 合并稳定性冠心病患者中的推荐**  
2013 欧洲 NOAC 指南推荐,在 AF 合并稳定性冠心病的人群中,相比较 VKA,NOAC 仍保留有效性及安全性优势,目前并无足够证据支持某种 NOAC 更具优势<sup>[44]</sup>。

**4.2.2 NOAC 在 AF 合并 ACS 患者中的推荐**  
2013 年欧洲 NOAC 指南及中国 NOAC 专家建议均推荐,当正在服用 NOAC 的 AF 患者发生 ACS 后,应立即停止服用 NOAC,并启动双联抗血小板治疗,待 NOAC 在体内代谢完全后,开始肠外抗凝治疗<sup>[44-46]</sup>。欧洲 NOAC 指南推荐,无论末次服药时间,当 AF 患者发生 STEMI 时,建议应用肠外抗凝药物;PCI 术中应优先选用比伐卢定<sup>[44]</sup>。中国 NOAC 专家建议推荐,当 AF 患者发生 STEMI 时,不建议溶栓,强烈推荐直接行 PCI<sup>[45-46]</sup>,术中尽量避免使用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂<sup>[46]</sup>。若只能进行溶栓,待利伐沙班停药 24 h 后再给予肠外抗凝药物<sup>[45]</sup>。欧洲 NOAC 指南及中国专家建议均推荐,当 AF 患者发生 NSTEMI 时,若没有急诊 PCI 指征,应立即停用 NO-

AC,待药物在体内逐渐代谢后(24 h)行血运重建<sup>[44,46]</sup>。欧洲 NOAC 指南推荐,当 AF 患者发生 NSTEMI 需行急诊 PCI 时,应评估 NOAC 药物作用强度以指导围手术期抗栓治疗。但由于常规凝血功能检测与 NOAC 药物作用关联的不确定性,目前尚不做相关推荐<sup>[44]</sup>。当病情稳定后(无再发缺血或需要其他有创操作),可停用肠外抗凝剂而恢复口服抗凝药,联合至少一种抗血小板药物<sup>[46]</sup>。欧洲专家共识提出,没有证据表明,当 AF 患者发生 ACS 后需要换用某种特定的 NOAC<sup>[44]</sup>。而中国 NOAC 专家建议提示,伴心肌梗死者可选择利伐沙班<sup>[46]</sup>。欧洲共识及我国专家建议均推荐,当联合应用 NOAC 与氯吡格雷或阿司匹林时,NOAC 应减量<sup>[7,46]</sup>。

## 5 冠心病患者抗血小板治疗过程中新发 AF 的抗栓策略

### 5.1 ACS 患者 1 年内发生 AF

欧洲指南及中国专家建议均推荐,GRACE 评分 <118 分而出血风险较大(HAS-BLED $\geq 3$ 分)的患者,在 ACS 后 1~3 个月(DES 后 6 个月)应考虑单独应用 VKA;没有证据表明 NOAC 在此类患者中具有优势。GRACE 高危( $\geq 118$ 分)且出血低危患者(HAS-BLED<3分),应口服抗凝药物联合氯吡格雷 6~12 个月。而对于 GRACE 高危( $\geq 118$ 分)、血栓风险低危(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc $\leq 1$ 分)的 ACS 患者,仅应用双联抗血小板而不加用抗凝药物也是安全有效的选择<sup>[44,46]</sup>。

国内外专家均建议,近期 ACS 患者新发 AF 后,口服抗凝药物可选择华法林或 NOAC,NOAC 中首选 Xa 因子抑制剂<sup>[44,46]</sup>。如选用达比加群酯,应该选择低剂量(110 mg,一天两次)并联合阿司匹林或氯吡格雷<sup>[46]</sup>。

### 5.2 稳定性冠心病患者新发 AF

以往研究证实,稳定性冠心病患者新发 AF 后,可用口服抗凝药物代替阿司匹林治疗<sup>[46]</sup>。在此类患者中,NOAC 相比较 VKA 仍存在优势。由于缺乏直接的临床研究数据,没有证据表明某一种 NOAC 能提供更多的临床获益。欧洲及中国专家共识均建议如果选用达比加群酯,建议选用小剂量达比加群酯(110 mg,一天两次)联合低剂量阿司匹林<sup>[44,46]</sup>。

## 6 结 语

综上所述,冠心病合并 AF 患者的抗栓治疗需

要根据患者的临床状况、血栓及出血评分,充分评估获益风险比后,进行个体化决策,使患者临床获益最大化。具体抗栓方案需要根据患者冠心病类型、血栓及出血风险、支架种类综合考虑,而各指南的推荐也不尽相同。行 PCI 时血管通路尽量选用桡动脉,以尽可能减少穿刺相关并发症;在出血高危患者中使用 PPI 以降低消化道出血发生率;根据患者的病变特点和临床情况选择合适的支架类型。三联抗栓时应密切监测抗凝强度,维持 INR 在 2.0~2.5。新近问世的 NOAC 可提高患者依从性,在稳定性冠心病患者中获益明显,但目前尚缺乏 NOAC 与抗血小板药物联合应用的循证证据。此外新一代 DES 问世,可能进一步缩短三联抗栓时间。我们期待着更多的临床试验证据提供更理想的药物和支架种类,使抗栓方案更加有效、简便、安全。

### [参考文献]

- [1] Akao M, Chun YH, Wada H, et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry[J]. J Cardiol, 2013, 61(4): 260-266.
- [2] 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): e24 964.
- [3] Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(4): 632-639.
- [4] 马长生,郭雪原. 冠心病合并心房颤动的抗栓治疗策略[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(5): 372-373.
- [5] Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation[J]. Heart, 2008, 94(7): 867-873.
- [6] Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes[J]. Circulation, 2000, 101(9): 969-974.
- [7] Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association

- (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (45): 3 155-179.
- [8] Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(11): 1 311-318.
- [9] 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): 1-76.
- [10] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study [J]. *Circulation*, 2012, 125(19): 2 298-307.
- [11] Rodriguez-Manero M, Cordero A, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Impact of new criteria for anticoagulant treatment in atrial fibrillation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2011, 64(8): 649-653.
- [12] 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.
- [13] Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study [J]. *Circulation*, 2012, 126 (10): 1 185-193.
- [14] Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents [J]. *Euro Intervention*, 2013, 8 (9): 1 061-071.
- [15] Bernard A, Fauchier L, Pellegrin C, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3): 560-568.
- [16] Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(20): 2 060-066.
- [17] Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(11): 981-989.
- [18] Saheb KJ, Deng BQ, Hu QS, et al. Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(13): 2 536-542.
- [19] Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(22): 1 670-680.
- [20] Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al. Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(6): 616-627.
- [21] Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon T, et al. The concurrent use of antithrombotic therapies and the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(3): 431-439.
- [22] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
- [23] 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): 1 577-585.
- [24] Hsu JC, Maddox TM, Kennedy K, et al. Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at risk for stroke[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (25): 2 913-923.
- [25] van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288 (19): 2 441-448.
- [26] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010,



- 137(2): 263-272.
- [27] Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(5): 522-534.
- [28] Jolly SS, Amlani S, Hamon M, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1): 132-140.
- [29] Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9775): 1409-420.
- [30] Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(14): 1717-722.
- [31] Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation[J]. *Circ J*, 2010, 74(4): 701-708.
- [32] Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8): 818-825.
- [33] Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 148(1): 96-101.
- [34] Rubboli A, Limbruno U. The WOEST study[J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2013, 14(9): 564-568.
- [35] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9872): 1107-1115.
- [36] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 152(5): 1243-275.
- [37] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [38] Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial [J]. *Circulation*, 2012, 125(5): 669-676.
- [39] Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial[J]. *Circulation*, 2013, 127(5): 634-640.
- [40] Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(4): 224-232.
- [41] Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial [J]. *Am Heart J*, 2016, 179: 77-86.
- [42] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9-19.
- [43] Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 699-708.
- [44] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2013, 15(5): 625-651.
- [45] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议——非瓣膜病心房颤动卒中预防分册 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(10): 897-902.
- [46] 中华心血管病杂志血栓循证工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(5): 362-369.
- (此文编辑 曾学清)