

利伐沙班对肥厚型心肌病合并心房颤动抗凝疗效评估

黄尚玮 张 奇 李纪明*

同济大学附属东方医院心内科, 上海市 200120

摘要:目的: 房颤是肥厚型心肌病患者最常见的心律失常, 且明显增加卒中及死亡风险。本研究就利伐沙班在肥厚型心肌病合并房颤的患者中的抗凝疗效进行评估。方法: 将本中心2018年1月至2019年6月住院的肥厚型心肌病合并房颤患者作为研究对象, 随访至今, 收集患者临床资料, 及记录随访结果。结果: 共纳入7例患者, 平均年龄为74.4±4.6岁。患者中除1例患者口服10 mg利伐沙班外, 余6例均为15 mg。平均随访时间为18.3±3.9月, 未出现缺血性卒中、全身性栓塞事件及大出血事件。结论: 在本研究中, 肥厚型心肌病合并房颤的患者使用利伐沙班抗凝未见明显栓塞事件, 亦无出血事件。

关键词: 肥厚性心肌病; 心房颤动; 抗凝; 利伐沙班

一、前言

心房颤动 (Atrial fibrillation, AF) 是目前最常见的持续性心律失常^[1], 患有房颤的卒中风险比普通人高5倍, 因此卒中预防是房颤患者的主要管理重点^[1-3]。目前, 指南主要推荐CHA₂DS₂-VASc进行非瓣膜性房颤 (Nonvalvular atrial fibrillation, NVAF) 卒中风险分层, 评分 ≥ 2分的患者, 建议口服抗凝剂 (Oral anticoagulants, OACs) 进行终生抗凝。半个多世纪以来, 维生素K拮抗剂华法林一直是用于长期治疗的口服抗凝药物, 但是, 由于华法林存在着安全治疗窗口窄、药物相互作用多等这些缺陷, 限制了其应用。近年来, 新型口服抗凝药物, 包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班等的出现, 使抗凝治疗得到了极大进步。

肥厚型心肌病 (Hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种不明原因的以左室肥厚为特征的疾病, 且不伴有心室腔扩大, 除外了其他引起心脏肥厚的心血管或全身疾病。肥厚型心肌病多为常染色体显性遗传, 发病率约1/500, 病死率1%~2%, 可在任何年龄段发病。此类患者的房颤发生率为正常人的四至六倍, 房颤也是肥厚型心肌病中最常见的心律失常^[4-8]。发生房颤的肥厚型心肌病患者有更高的血栓栓塞并发症的风险, 有研究表明, 约27%的患者一生中会发生栓塞事件^[9]。Hyunjean等则发现肥心合并房颤的患者的卒中风险与CHA₂DS₂-VASc 3分的单纯NVAF患者的卒中风险相当^[10]。因此, 肥心合并房颤的患者一旦确诊, 均建议进行终身抗凝治疗。目前房颤指南推荐普通人群中非维生素K拮抗剂口服抗凝剂 (New oral anticoagulants, NOACs) 作为华法林的首选替代药物, 但由于其现有的NOAC试验中极少纳入肥厚型心肌病患者, 因此, NOAC在肥厚型心肌病合并房颤的患者中使用的数据有限。本文主要对NOACs治疗的肥厚型心肌病合并房颤患者的血栓栓塞事件和出血的发生率以及死亡率进行描述。

二、资料与方法

(一) 研究方法

本研究为一项前瞻性观察分析。

(二) 研究对象

本研究选取同济大学附属东方医院2018年1月至2019年6月住院的确诊为肥厚型心肌病合并房颤的患者作为研究对象。

1. 入选标准

(1) ≥ 18岁的诊断为肥厚型心肌病同时合并非瓣膜性房颤的患者。

*通讯作者: 李纪明, 1976年9月, 男, 汉族, 河南省汤阴县人, 现任同济大学附属东方医院/上海市东方医院 (心血管内科) 科研秘书、主任医师, 博士。研究方向: 冠脉介入; 心力衰竭; 高血压。

资助基金项目: 浦东新区卫生和计划生育委员会学科带头人培养计划 (PWRd2017-14), 上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设资助项目 (PWZxq2017-05) 浦东新区临床高峰学科项目 (PWYgf2018-02)

(2) 口服利伐沙班抗凝的患者。

2. 排除标准

- (1) 瓣膜性房颤，如二尖瓣狭窄或人工瓣膜病。
- (2) 经射频消融治疗的房颤。
- (3) 终末期肾病。
- (4) 口服抗凝剂时间 < 30天。
- (5) 利伐沙班用于深静脉血栓预防的患者。

最后，共有7名服用利伐沙班抗凝的肥厚型心肌病合并房颤的患者入选。

(三) 临床事件

本研究主要临床事件包括随访期间发生的全因死亡、缺血性卒中、全身性栓塞事件、大出血。缺血性卒中需联合包括头颅计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)等影像学明确诊断。全身性栓塞事件定义为住院记录诊断为急性栓塞。大出血被定义为胃肠道出血、脑出血或需要住院和(或)输血的出血事件。

(四) 数据统计

用SPSS22.0统计软件包进行统计分析，符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示。

三、结果

本研究如表1所示，一共纳入7例患者，其中有男性5例(71.4%)，女性2例(28.6%)。患者最大年龄为79岁，最小年龄为64岁，平均年龄为74.4±4.6岁。最长病程为20年，最短病程为5年，平均病程有9.9±4.9年。其中，2例为梗阻性肥厚型心肌病患者，余5例患者暂未出现梗阻现象。该7例患者中3例(42.8%)为持续性房颤，余4例患者(57.2%)为阵发性房颤。其中6例患者合并(85.7%)有高血压的病史，1例合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(14.3%)，1例合并病态窦房结综合征(14.3%)，1例既往有脑梗塞病史(14.3%)，余6例(85.7%)既往无脑出血及脑梗病史。

表1 7例患者基本资料

序号	性别	年龄	病程(year)	梗阻	房颤类型	既往大出血	既往脑梗	合并症	左房(mm)
1	男	64	10	否	持续性	否	否	HTN	43
2	男	73	10	是	持续性	否	否	HTN、CVD	49
3	男	79	10	否	持续性	否	否	HTN	52
4	男	66	5	否	阵发性	否	否	HTN	48
5	女	71	6	否	阵发性	否	是	SSS、HTN	45
6	男	68	8	否	阵发性	否	否	HTN	39
7	女	72	20	是	阵发性	否	否	—	46

注：HTN：高血压；CVD：冠心病；SSS：病态窦房结综合征

表2 7例患者服用利伐沙班剂量

序号	性别	年龄	体重	肌酐 umol/L	eGFR mL/min/1.73m ²	CHA2D2- VASc评分	HAS-BLED 评分	利伐沙班 mg
1	男	64	87.0	77.3	105	1	1	15
2	男	73	97.9	85.0	95	3	2	10
3	男	79	73.0	100.4	55	5	3	15
4	男	66	64.6	90.0	65	2	2	15
5	女	71	71.0	79.0	65	5	3	15
6	男	68	85.2	149.7	42	2	2	15
7	女	72	76.0	70.2	76	2	1	15

注：eGFR：采用Cockcroft-Gault方法计算

7例患者的平均体重为79.2±10.5kg，平均肌酐水平为93.1±26.8 umol/L，根据采用Cockcroft-Gault方法计算，eGFR最高为105 mL/min/1.73 m²，最低为42 mL/min/1.73 m²，平均为71.9±22.0 mL/min/1.73 m²。CHA2DS2-VASc评分最高为5分，最低为1分，平均为2.9±1.6，HAS-BLED评分最高为3分，最低为1分，平均为2.0±0.8。7例患者中除1例患者因有

冠心病行支架植入后联合口服氯吡格雷及10 mg利伐沙班外,余6例均为15 mg利伐沙班(如表2所示)。

对该7例患者进行后续密切随访,如表3所示,最长时间为24个月,最短时间为14个月,平均随访时间为18.3±3.9月。根据目前随访结果,7例患者中无一例出现缺血性卒中、全身性栓塞事件及大出血事件。

表3 患者随访结果

序号	性别	年龄	随访时间 month	大出血	栓塞
1	男	64	15	否	否
2	男	73	20	否	否
3	男	79	18	否	否
4	男	66	24	否	否
5	女	71	22	否	否
6	男	68	15	否	否
7	女	72	14	否	否

四、讨论

心房颤动是临床上最常见的心律失常之一,可引起血栓栓塞性并发症,具有很高的致残率和致死率,研究也证实,房颤是心力衰竭再次住院和死亡的重要的独立危险因素。目前,抗凝治疗是房颤的主要治疗手段之一。肥厚型心肌病为最常见的遗传性心脏病,是一种不明原因的以左室肥厚为特征的疾病。而房颤是肥厚型心肌病患者最常见的心律失常。有前瞻性研究显示,经过10年的随访,22%~30%的肥厚型心肌病患者出现房颤^[4, 5, 9],尤其是肥厚型梗阻性心肌病患者,发生率更高^[11]。房颤对肥厚型心肌病的临床病程和患者的生活质量有着明显影响。Maron等研究表明,口服华法林抗凝的肥厚型心肌病合并房颤患者发生栓塞(18% vs. 31%)和卒中(10% vs. 39%)事件是未抗凝的肥厚型心肌病合并房颤患者的一半^[4]。因此,由于该类患者栓塞风险非常高,所有肥厚型心肌病合并房颤的患者都推荐终生口服抗凝药物治疗。

多年来,华法林为房颤抗凝的主要手段,而近几年研发的新型口服抗凝药物,因其在预防栓塞方面疗效显著,且具有无须监测国际标准化比值(INR)、药物相互作用少等诸多优点,给抗凝治疗带来新的选择。目前已应用于临床的新型口服抗凝药物主要有两大类:一类为直接凝血酶抑制剂,如达比加群酯;另一类为直接Xa因子抑制剂,如利伐沙班、阿哌沙班。目前最新的指南^[12]指出,在绝大多数非瓣膜性房颤患者中,新型口服抗凝药物普遍优于华法林,该项推荐是基于目前的大量临床试验数据所得,该类试验证明新型口服抗凝药物与华法林疗效相当,且有着更好的安全性,更低的颅内出血发生率。但是目前新型口服抗凝药物相关的临床试验中,虽未明确将肥厚型心肌病患者作为排除标准,但是这些研究中肥厚型心肌病患者的数量并未公布。且由于肥厚型心肌病患者年龄通常年轻化,而普遍新型口服抗凝药物试验中患者的平均年龄大于70岁,此外,肥厚型心肌病合并房颤的患者并不适用于CHA₂DS₂-VASc的评分,所以该类试验中肥厚型心肌病合并房颤的患者比例可能相对较低,如本研究中,就有1例患者CHA₂DS₂-VASc的评分为1分。因此,目前支持在肥厚型心肌病合并房颤患者中使用新型口服抗凝药物的临床数据尤其是在亚洲人群中的数据较为有限。

Fernando等^[13]回顾性分析了532例肥厚型心肌病合并房颤的患者,其中99例患者接受新型口服抗凝药物治疗(NOAC组),余为华法林抗凝治疗(VKA组)($n = 433$),平均随访63个月,分析比较栓塞事件、严重出血事件和死亡的年发生率,发现NOAC组血栓栓塞事件发生率为0.62/100患者年,VKA组为1.59(HR 0.32; 95%CI:0.04-2.45; $p = 0.27$)。NOAC组发生严重/临床相关出血的发生率为0.62/100患者年,VKA组为0.60(HR 1.28; 95%CI 0.18-9.30; $p = 0.85$)。由此可见,应用新型口服抗凝药物治疗的肥厚型心肌病合并房颤患者的栓塞率和出血率与VKA相似,然而,新型口服抗凝药物治疗的患者对治疗的满意度更高,从而,可提高患者依从性,可进一步获益。

现实世界的的数据及临床试验也已证实,新型口服抗凝药物在亚洲人群优势更为明显^[14]。韩国最近的一项研究也表明,肥厚型心肌病合并房颤患者使用新型口服抗凝药物在预防血栓栓塞事件(HR, 0.94; 95%CI, 0.72~1.23)和大出血事件(HR, 0.97; 95%CI, 0.70~1.34)方面不亚于华法林^[15]。本研究在对这7例患者随访过程中也未出现缺血性卒中、全身性栓塞事件及大出血事件,与之前的研究相符^[16]。但本研究存在较大局限性,本研究病例数较少,且随访时间也有限,后续可继续扩大样本量及随访时间,并与服用华法林抗凝的肥厚型心肌病合并房颤患者进行对比,以进一步指导临床治疗。

五、结论

肥厚型心肌病合并房颤的患者使用利伐沙班抗凝可有效预防栓塞事件,亦不增加出血事件,但本研究为初步的观察性研究,病例数较少,且随访时间有限,后续可进一步评估其疗效以指导临床治疗。

参考文献:

- [1]Lip GYH,Freedman B,de Caterina R, Potpara TS.Stroke prevention in atrial fibrillation:Past,present and future comparing the guidelines and practical decision-making[J].Thromb Haemost. 2017;117:1230–1239.doi:10.1160/TH16-11-0876.
- [2]Kim TH, Yang PS, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. CHA2DS2-VASc Score (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age \geq 75 [Doubled], Diabetes Mellitus, Prior Stroke or Transient Ischemic Attack [Doubled], Vascular Disease, Age 65-74, Female) for Stroke in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Korean Nationwide Sample Cohort Study[J]. Stroke. 2017;48: 1524–1530. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016926
- [3]Kim TH, Yang PS, Kim D, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, et al. CHA2DS2-VASc score for identifying truly low-risk atrial fibrillation for stroke a Korean nationwide cohort study[J]. Stroke. 2017;48: 2984–2990. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018551
- [4]Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol. 2002;39: 301–307. doi:10.1016/S0735-1097(01)01727-2
- [5]Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation. 2001;104: 2517–2524. doi:10.1161/hc4601.097997
- [6]Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population[J]. J Am Heart Assoc. 2014;3: e001002. doi:10.1161/JAHA.114.001002
- [7]Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart. 2017;103: 1496–1501. doi:10.1136/heartjnl-2016-310720
- [8]Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, Andresen D, 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: 263–272. doi:10.1378/chest.09-1584
- [9]Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review[J]. Heart. 2014;100: 465–72. doi:10.1136/heartjnl-2013-304276
- [10]Jung H, Yang P-S, Sung J-H, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Patients with Atrial Fibrillation: Prevalence and Associated Stroke Risks in a Nationwide Cohort Study[J]. Thromb Haemost. 2019;119: 285–293. doi:10.1055/s-0038-1676818
- [11]American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142: 1303–38. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.019
- [12]January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol. 2019;74: 104–132. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011
- [13]Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol. 2017;248: 232–238. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.010

[14]Wang KL, Lip GYH, Lin SJ, Chiang CE. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis[J]. *Stroke*. 2015;46: 2555–2561. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009947

[15]Jung H, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study[J]. *Chest*. 2019;155: 354–363. doi:10.1016/j.chest.2018.11.009

[16]Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*. 2017;248: 232–238. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.010