

非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药在老年非瓣膜性心房颤动患者中的应用

齐欣

(北京医院心内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

[摘要] 非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药(NOACs)是目前各国指南推荐的一线治疗。但是,老年心房颤动患者非常特殊,年龄既是血栓栓塞事件的独立危险因素,也是出血的独立危险因素。本文主要回顾和量化 NOACs 在老年心房颤动人群中的相对疗效和安全性。

[关键词] 心房颤动;抗凝药;治疗结果;老年人;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.030

Application of Non-vitamin K oral anticoagulants in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation

Qi Xin (Department of Cardiology, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatrics Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

[Abstract] Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) is currently the first-line treatment recommended by Guidelines. However, elderly patients with atrial fibrillation are very special. Age is an independent risk factor for both thromboembolic events and bleeding. This paper reviews and quantifies the relative efficacy and safety of NOACs in elderly patients with atrial fibrillation.

[Keywords] Atrial fibrillation; Anticoagulants; Treatment outcome; Aged; Review

规范的抗凝治疗可有效预防血栓栓塞性并发症,非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药(NOACs)利伐沙班、阿哌沙班、达比加群、艾多沙班是目前各国指南推荐的一线治疗。NOACs 治疗剂量相对固定,半衰期短、起效快,受食物和其他药物的影响相对较小,治疗过程中无需常规监测凝血功能,便于患者长期治疗,相对于传统的口服抗凝剂华法林是一种很好的治疗选择。

老年患者非常特殊,年龄既是血栓栓塞事件的独立危险因素,也是出血的独立危险因素。与年轻人相比,老年人常常有衰弱,经常有肾脏和(或)肝功能障碍,合并疾病多,合并用药多。有研究显示,出血风险在 55 岁左右开始超过缺血性中风,而这一趋势在 75 岁左右急剧增加^[1]。虽然 NOACs 在老年人中应用较多,但 NOACs 目前还没有设计合理、完全针对老年人的随机对照试验,从普通人群得到风险-收益比的推断并不一定适合老年患者。其相对的有效性和安全性尚未在老年人中得到证实,对老

年人来说是否是最适当的口服抗凝药物仍存在不确定性。例如,这些随机对照研究纳入的 ≥ 75 岁的患者数量非常有限,从 ARISTOTLE 的 31% 到 ROCK-ET-AF 的 44% 不等,不反映日常临床实践中心房颤动(AF)的年龄分布^[2-5],参与随机对照试验的老年患者相对较健康,与真实世界中的老年人相比,共病较少,身体功能较好。目前已有学者对 NOACs 的随机对照试验进行荟萃分析,回顾和量化 NOACs 在老年人群中的相对疗效和安全性。

1 NOACs 在 65 岁以上老年人中的应用

2018 年发表的一项有关 NOACs 在老年心房颤动患者中的有效性和安全性的荟萃分析,主要分析了华法林与不使用华法林以及使用华法林与 NOACs 治疗 ≥ 65 岁 AF 患者的有效性和安全性^[6]。此荟萃分析共纳入 26 项研究,其中 10 项为华法林与未使用华法林的比较,16 项为华法林与 NOACs 的比较,入选患者均为年龄 ≥ 65 岁的老年心房颤动患者。结果显示:预防中风和血栓栓塞(TE),使用华

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2017ZX09304026)

作者简介:齐欣,主任医师,Email:ucg3832@126.com

法林优于无抗血栓治疗($RR = 0.59, 95\% CI: 0.51 \sim 0.76, I^2 = 12.3\%, n = 8$), 优于阿司匹林治疗($RR = 0.44, 95\% CI: 0.24 \sim 0.64, I^2 = 0.0\%, n = 5$)。使用华法林与不使用抗血栓治疗相比, 大出血的风险无显著增加($RR = 1.26, 95\% CI: 0.99 \sim 1.52, I^2 = 0.0\%, n = 7$), 使用华法林与使用阿司匹林相比, 大出血的风险无显著增加($RR = 1.20, 95\% CI: 0.91 \sim 1.50, I^2 = 0.0\%, n = 5$)。NOACs 在卒中/TE 预防方面优于华法林($HR = 0.81, 95\% CI: 0.73 \sim 0.89, I^2 = 56.6\%, n = 9$), 并且与华法林相比, 也能降低大出血的风险($HR = 0.87, 95\% CI: 0.77 \sim 0.97, I^2 = 86.1\%, n = 9$)。同时, NOACs 与降低死亡风险相关($HR = 0.82, 95\% CI: 0.74 \sim 0.90, I^2 = 61.3\%, n = 5$)。与华法林相比, 随着年龄的增长, NOACs 预防卒中/TE 风险比呈下降趋势($r^2 = 0.23, P = 0.01$), 但是随着年龄增加, 大出血($r^2 = 0.20, P = 0.02$)和死亡($r^2 = 0.23, P = 0.05$)的风险比没有明显下降。本文还提示, 随机对照试验与真实研究的卒中/TE 风险一致, 但在大出血风险上不一致, 年龄越大, 脑卒中/TE 的相对危险度越低, 但是大出血的风险没有减低。所以对于65岁以上老年人, 要根据实际情况评估抗凝治疗的获益与风险。

2 NOACs 在 75 岁以上老年人中的应用

根据目前指南的 CHA₂DS₂-VASc 评分, 年龄 ≥ 75 岁为 2 分, 女性为 1 分, 因此所有 ≥ 75 岁的心房颤动患者均建议接受 NOACs 治疗, 无论是否存在其他危险因素。

2019 年 Caldeira 等^[7]发表了一项针对 75 岁以上非瓣膜性心房颤动老年人应用 NOACs 的荟萃分析。此文仅纳入了发表的四项 III 期随机对照临床试验, ARISTOTLE, RELY, ENGAGE-AF 和 ROCKET-AF, 其中 75 岁及以上的患者有 24 709 例, 75 岁以下的有 39 800 例。结果显示, 对于 75 岁以上老年患者, 在卒中和全身栓塞的风险方面, NOACs 与维生素 K 拮抗剂(VKA)华法林相比, 显著降低了 26% 的风险 [$RR = 0.70, 95\% CI: 0.61 \sim 0.80$, 与 VKA 相比, 需治疗人数(NNT) 83, $95\% CI: 64 \sim 124$], 并且不同的研究未显示存在异质性($I^2 = 0\%$)。在年轻患者中, VKA 和 NOACs 有相似的预防卒中和全身栓塞的风险($RR = 0.97, 95\% CI: 0.79 \sim 1.18$)。与年轻患者相比, NOACs 在老年患者中显示出更高的疗效($P = 0.01$, 亚组间差异)。在老年人大大出血风险方面, NOACs 的总体风险与 VKA 无差异($RR =$

$0.91, 95\% CI: 0.72 \sim 1.16$)。应注意到这其中的显著异质性($I^2 = 86\%$), 比如达比加群和利伐沙班在 RELY 和 ROCKET-AF 中为中性结果, 而艾多沙班和阿哌沙班在老年患者大出血风险方面有显著改善。在年轻患者中, 4 种 NOACs 均明显降低了大出血率($RR = 0.77, 95\% CI: 0.67 \sim 0.89, I^2 = 56\%$; NNT 88, $95\% CI: 62 \sim 185$)。无论在年轻和年老的亚组中, 出血风险评估都具有显著的异质性, 这可能与 NOACs 的个体差异有关。阿哌沙班和艾多沙班在老年人和年轻人中降低大出血风险是一致的, 达比加群在年轻群体中也与出血风险降低相关。

Silverio 等^[8]在 2019 年发表的一篇荟萃分析, 评价了 NOACs 与 VKA 在老年心房颤动患者中的疗效和安全性, 并间接比较老年人群中不同 NOACs 的效果。这项荟萃分析纳入了随机和观察性研究, 提供了关于现实世界中抗凝治疗效果的数据。其主要疗效和安全性结果分别是卒中和系统栓塞(SSE)以及主要出血, 同时对其他次要结果也进行了分析。该文共包括 22 项研究, 纳入 440 281 名 ≥ 75 岁的心房颤动患者。发现 NOACs 组与 VKA 组相比, SSE 风险显著降低($HR = 0.79; 95\% CI: 0.70 \sim 0.89$), 而大出血者两组没有差异($HR = 0.94; 95\% CI: 0.85 \sim 1.05$)。该文还显示, NOACs 降低了颅内出血($HR = 0.46; 95\% CI: 0.38 \sim 0.58$), 出血性脑卒中($HR = 0.61; 95\% CI: 0.48 \sim 0.79$)和致命出血($HR = 0.46; 95\% CI: 0.30 \sim 0.72$)的风险, 但胃肠道出血增加($HR = 1.46$; 与 VKA 比较, $95\% CI: 1.30 \sim 1.65$)。不同 NOACs 之间的比较显示 SSE 差异无统计学意义。但是, 利伐沙班组大出血的风险高于阿哌沙班组($HR = 1.69; 95\% CI: 1.39 \sim 2.08$)和艾多沙班($HR = 1.37; 95\% CI: 1.14 \sim 1.67$), 达比加群与阿哌沙班相比, 大出血风险增加($HR = 1.47; 95\% CI: 1.18 \sim 1.85$)。

另外一篇 Patti 等^[9]发表的荟萃分析研究了老年人群进行抗凝治疗的临床净效益。文章评估了 NOACs 和 VKA 在前瞻性心房颤动 PREFER 研究和 PREFER 延长期登记研究中的老年(≥ 75 岁)患者中的 1 年临床结果。共收集 3 825 例老年心房颤动患者的资料, 主要观察结果是净复合终点的发生率, 包括 NOACs($n = 1 56$)与 VKA($n = 2 269$)的主要出血和缺血性心血管事件。结果显示使用 NOACs 的净复合终点为 6.6%/年, 使用 VKAs 的净复合终点为 9.1%/年($OR = 0.71; 95\% CI: 0.51 \sim 0.99; P =$

0.042)。与 VKA 相比, NOACs 治疗的大出血率更低($OR = 0.58; 95\% CI: 0.38 \sim 0.90; P = 0.013$), 缺血性事件也有所减少($OR = 0.71; 95\% CI: 0.51 \sim 1.00; P = 0.050$)。NOACs 的大出血事件在高危、低体质指数的患者中以及高龄患者中有减少的趋势($BMI: OR = 0.50; 95\% CI: 0.22 \sim 1.12; P = 0.07$ 。年龄 ≥ 85 岁: $OR = 0.44; 95\% CI: 0.13 \sim 1.49; P = 0.17$)。此文表明, 真实世界中, 与 VKA 相比, NOACs 的使用在老年心房颤动患者中具有更好的净临床效益, 这主要是由于大出血率较低。在体质指数较低或年龄 ≥ 85 岁的高危患者中, NOACs 的大出血在数值上也较低。

3 NOACs 在 90 岁以上老年人中的应用

Giustozzi 等^[10]发表了一项多中心观察研究, 评价口服抗凝药物对 90 岁及以上老年心房颤动患者的有效性和安全性。此研究纳入了 90 岁及以上接受 NOACs 或 VKA 治疗的非瓣膜性心房颤动患者, 主要结果是缺血性卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)和全身性栓塞的复合终点。同时对主要出血(MB), 停药和全死因死亡也进行了评估。共纳入 546 例患者(301 例 VKAs 回顾性队列和 245 例 NOACs 前瞻性队列; 平均随访 404 d)。缺血性卒中/TIA/全身性栓塞的发生率为 2.4%/年, MB 为 5.5%/年。既往缺血性卒中/TIA ($SHR = 3.47; 95\% CI: 1.54 \sim 7.81$) 和血管疾病 ($SHR = 2.89; 95\% CI: 1.27 \sim 6.60$) 是缺血性卒中/TIA 和全身性栓塞的独立预测因子。既往出血 ($SHR = 2.53; 95\% CI: 1.37 \sim 4.64$) 是 MB 的独立预测因子。NOACs 或 VKA 在缺血性卒中/TIA 和全身性栓塞 ($SHR = 0.78, 95\% CI: 0.30 \sim 2.04$) 或 MB ($SHR = 1.43, 95\% CI: 0.77 \sim 2.65$) 方面差异无统计学意义。此文提示: 口服抗凝药物对 90 岁以上的心房颤动患者似乎是安全有效的。在接受抗凝治疗的高龄 AF 患者中, 缺血性卒中/TIA 和全身性栓塞的发生率相对较低, MB 的发生率不容忽视。在这种情况下, NOACs 似乎是预防缺血性卒中/TIA 和全身性栓塞的合理选择。

Chao 等^[11]在 2018 年循环杂志发表一篇有关高龄老年心房颤动患者口服抗凝治疗(OAC)的一项全国性队列研究, 调查缺血性中风和颅内出血(ICH)的风险和 OAC 治疗高龄(≥ 90 岁)AF 患者的临床净效益。研究使用的是中国台湾国民健康保险研究资料库, 入选患者为从 1996—2011 年,

11 064 例和 14 658 例年龄 ≥ 90 岁且未接受抗血栓治疗的 AF 患者与未接受抗血栓治疗的非心房颤动患者, 两组之间进行了缺血性中风和脑出血的风险比较。将心房颤动患者(15 756 例)分为 3 组(无治疗组、抗血小板药组、华法林组), 分析卒中和 ICH 的风险。并进一步比较中国台湾地区 2012 年至 2015 年使用华法林和 NOACs 治疗心房颤动患者发生缺血性卒中和 ICH 的风险。与非心房颤动患者相比, 心房颤动患者发生缺血性卒中的风险增加和类似的 ICH 风险; 在心房颤动患者中, 使用华法林可降低卒中风险, 与未治疗相比, 脑出血风险无差异。与无抗血栓治疗或抗血小板药物相比, 华法林具有积极的临床净效益。与华法林相比, NOACs 降低了 ICH 的风险($RR = 0.32; 95\% CI: 0.10 \sim 0.97$), 缺血性中风风险无差异。此文同样证实: 在 ≥ 90 岁的 AF 患者中, 华法林可降低缺血性卒中的风险, 并产生积极的临床净效益。与华法林相比, NOACs 的 ICH 风险较低。因此, OAC 仍可能被认为是老年患者的血栓预防措施, 而 NOACs 是更好的选择。

虽然根据目前指南, 所有 ≥ 75 岁的心房颤动患者无论是否存在其他危险因素均建议接受 NOACs 治疗, 但是年龄 ≥ 75 岁这一阈值本身就表明更高的栓塞和更高的出血风险^[12-13]。与 VKA 相比, NOACs 的主要优点是颅内出血的风险降低了 52%, 而主要缺点是胃肠道出血增加了 25%^[14]。在 ≥ 75 岁的患者中, 与 VKA 相比, 部分服用 NOACs 患者的胃肠道出血发生率增加(达比加群 110 mg 增加 38%, 达比加群 150 mg 增加 75%, 利伐沙班增加 69%, 艾多沙班增加 29%)^[14-18]。另外一项真实世界的研究也发现, DOACs 的安全性随年龄而改变。阿哌沙班和达比加群相对于华法林的消化道出血安全性优势在 ≥ 75 岁的患者中减弱。而利伐沙班与华法林相比, ≥ 75 岁患者的主要消化道出血发生率更高($HR = 1.32; 95\% CI: 1.22 \sim 1.42$)^[19]。老年心房颤动患者抗凝治疗临床净获益很多时候主要是通过减少大出血来实现的。

总体来说, 在目前的证据链下, NOACs 预防老年心房颤动患者卒中或全身性栓塞, 与华法林相比, 在出血风险相似的情况下, 疗效更好, 老年患者实际上并没有受到 NOACs 的伤害, 甚示阿哌沙班或艾多沙班对老年患者有额外的临床净效益。因此, 在密切监测出血并发症的前提下, 推荐老年心房颤动患者合理使用 NOACs。

参考文献

- [1] KATO A E T, GOTTO S, GIUGLIANO R P. Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 49: 115-124.
- [2] GO A S, HYLEK E M, PHILLIPS K A, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults; national implications for rhythm management and stroke prevention; the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study[J]. *JAMA*, 2001, 285(18): 2370-2375.
- [3] FRIBERG L, BERGFELDT L. Atrial fibrillation prevalence revisited[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(5): 461-468.
- [4] LANE D A, SKJOTH F, LIP G Y H, et al. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005155. DOI: 10.1161/JAHA.116.005155.
- [5] OLIMPIERI P P, LENARDA A D, MAMMARELLA F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation; Insights from Italian monitoring registries[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 26: 100465. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100465.
- [6] BAI Y, GUO S D, DENG H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *Age Ageing*, 2018, 47(1): 9-17.
- [7] CALDEIRA D, NUNES-FERREIRA A, RODRIGUES R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2019, 81: 209-214.
- [8] Silverio A, Di Maio M, Prota C, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019: pvz073. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz073.
- [9] PATTI G, PECEN L, LUCERNA M, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Med*, 2019, 132(6): 749-757.
- [10] GIUSTOZZIA M, VEDOVATIA M C, VERSO M, et al. Patients aged 90 years or older with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: A multicentre observational study[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281: 56-61.
- [11] CHAO T F, LIU C J, LIN Y J, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *Circulation*, 2018, 138: 37-47.
- [12] LIP G Y, 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 euroheart survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272.
- [13] GAGE B F, WATERMAN A D, SHANNON W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke; results from the National Registry of atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 2001, 285(22): 2864-2870.
- [14] RUFF C T, GIUGLIANO R P, 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.
- [15] SCHÄFER A, FLIERL U, BERLINER D, et al. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. cardiovascular drugs and therapy[J/OL]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(38) [2020-05-06]. https://www.researchgate.net/publication/341027426_Anticoagulants_for_Stroke_Prevention_in_Atrial_Fibrillation_in_Elderly_Patients. DOI: 10.1007/s10557-020-06981-3
- [16] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [17] HALPERIN J L, HANKEY G J, WOJDYLA D M, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF) [J]. *Circulation*, 2014, 130(2): 138-146.
- [18] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [19] WONG J M, MADDOX T M, KENNEDY K, et al. Comparing major bleeding risk in outpatients with atrial fibrillation or flutter by oral anticoagulant type (from the National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence Registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(10): 1500-1507.

(收稿日期: 2020-06-26)