

高血压病合并房颤患者降压及抗凝药物治疗研究进展

宋望¹ 肖骅²

(1 重庆医科大学 2016 级硕士研究生 重庆 400016; 2 重庆医科大学附属第一医院 重庆 400016)

关键词: 高血压病; 心房颤动; 降压; 抗凝; 综述

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2018.10.092

高血压病是临床上最常见的心血管慢性疾病之一,长期的血压升高明显增加患者心房颤动和其他心血管疾病发生的风险。心房颤动是临床上最常见的心律失常疾病之一,房颤所致的心房不规则收缩容易诱发血栓形成,从而导致患者脑卒中等危害生命安全事件的发生。如何能够更加合理有效地治疗高血压病合并心房颤动是临床上一直在探究的问题。目前药物治疗仍是高血压病合并房颤的主要治疗方法,本文就高血压病合并心房颤动的口服药物治疗进展作一综述,期望对这类疾病的临床用药及合理规范治疗有一定的帮助。

1 高血压病与心房颤动的关系

高血压病与心房颤动有着许多相似的危险因素,如:吸烟、肥胖、高龄等。高血压病与心房颤动相互并存、相互影响。心房颤动导致心房收缩正常功能的缺失,充盈心室血流量明显减少,从而导致心输出量减少;心房颤动常伴有快速的心室率,长期快心室率容易并发心动过速性心肌病;长期血压升高在分子学层面导致心肌成纤维细胞增殖、凋亡,细胞间隙连接重构,同时伴随电活动的改变,容易诱发心房颤动^[1]。同时有研究显示高血压所刺激激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统可以直接诱发心房颤动。高血压病和房颤两类疾病在上述密切的病理生理机制联系下相互影响、恶性循环。

2 高血压病定义

最新美国高血压指南指出,在不同时间测量两次血压,血压均大于 130/80 mm Hg 即可确诊高血压病,与以往血压分级不同,新版指南将血压值分为正常血压、高值血压、1 级高血压、2 级高血压四类。测值小于 120/80 mm Hg 为正常血压;测值收缩压在 120~129 mm Hg,舒张压 <80 mm Hg 为高值血压;测值收缩压在 130~139 mm Hg,舒张压在 80~89 mm Hg 为 1 级高血压;测值收缩压 ≥140 mm Hg,舒张压 ≥90 mm Hg 为 2 级高血压。新版高血压指南更加注重患者院外或家庭血压测量值的参考价值^[2]。新版高血压指南的更新打破了长期的血压分级,

也预示着相当部分群体已经符合高血压病的诊断。更加严格的血压标准提示血压的合理控制对于心血管相关疾病的预防及控制起到关键性的作用。关于新旧高血压分级在临床实际血压控制的有效性 & 长期带来的获益值得未来进一步评估。

3 房颤的定义,卒中和出血风险评估

房颤是临床上最常见的快速性室上性心律失常。心电图诊断标准为正常 P 波消失,取而代之为小而规则的心房颤动 f 波;心室率极不规则。快速、无序的心房电活动导致心房有效收缩功能缺失,极不规则的心室率导致心脏泵血功能严重下降,同时心房无效收缩容易形成附壁血栓,血栓脱落使患者发生脑栓塞的风险明显增加。CHA2DS2-VASc 评分系统是目前最常用的心房颤动卒中风险评估系统^[3],有研究表明 CHA2DS2-VASc 评分为 0 具有更有意义的低房颤卒中风险保证,评分 ≥2 分具有更有意义的房颤高卒中风险预估价值。欧洲最新心房颤动指南仍然强烈推荐用 CHA2DS2-VASc 评分来评估非瓣膜性房颤患者的卒中风险,建议房颤患者入院后均需量化该指标,尤其是在高危人群中筛选出低卒中风险患者,在临床早期为医生提供更多的证据,从而尽早启动抗凝治疗方案,使患者在病程中远期获益更明显。尽管口服抗凝药物对心房颤动卒中预防有着明确的疗效,但同时应仔细考虑抗凝药物带来的相关出血风险。HAS-BLED 出血风险评估系统是目前最常用的临床评估患者出血风险的评分体系,HAS-BLED ≥3 分表明患者有大出血的风险。最新的 2017 欧洲心房颤动指南仍然强烈推荐使用 HAS-BLED 评分系统,对于高危患者应当加以警惕,早期规避风险,预防出血事件的发生^[4]。尽管高出血风险有一定的用药禁忌,但是对于此类患者,应用适量的抗血栓药物仍有明显的预防患者发生卒中的价值,个体化的用药策略以及动态随访调整抗凝用药方案显得尤为重要。

4 治疗药物

4.1 ACEI/ARB 已有足够多的证据证明 RAAS 系

统的激活在心房颤动的病理生理发展中具有重要的作用^[5]。实验研究证实血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 在细胞学层面诱导心房细胞纤维化、肥大、离子通道表达、缝隙连接和钙处理等改变,增加心肌细胞氧化应激和炎症反应等;在分子学层面通过激活诱导成纤维细胞的增殖和细胞外基质蛋白积累,这些改变均提示血管紧张素 II 在心脏的结构重构和电重构以及房颤的发生发展方面起着重要作用。在房颤的动物模型试验中,用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 阻断 RAAS 系统,明显减少了房颤的进一步发展。在临床试验方面,LIFE 研究、VALUE 研究等临床试验随访了患者的高血压病伴心血管病危险因素,试验结果均证实了以 ACEI/ARB 为基础的治疗与以 β 受体阻滞剂、CCB 类降压药为主的方案相比,明显减少了房颤的发生^[6-7]。GISSI-AF 研究显示,ACEI 不能预防心肌梗死后患者新发房颤的发生。针对合并其他心血管疾病的患者应用 ACEI/ARB 类药物是否有预防房颤发生的作用,目前还没有足够的临床证据,仍需要进一步多中心研究加以论证^[8]。

4.2 达比加群酯 达比加群酯作为近年来新出现的直接凝血酶抑制剂,具有起效迅速、不需要频繁监测 INR 值、安全、不易发生致命性出血等优点^[9]。相较于传统口服抗凝药华法林,较少发生药物或食物之间的相互作用,不需要长期随访监测凝血指标,也使患者用药依从性得到了极大的改善^[10]。RELY 研究是至今全世界范围规模最大的房颤卒中预防三期临床研究,研究证实达比加群酯相比传统药物华法林在预防房颤患者卒中和血栓事件发生中有明显优势,同时显示达比加群酯所致的消化道大出血、致命性出血和危及生命的颅内出血的发生风险明显较华法林低^[11]。但是由于达比加群酯的药物疗效与剂量呈正相关,以致其最重要的不良反应是随着剂量的增加,出血风险随之增加^[12]。达比加群酯的房颤抗凝效果以及出血等安全性问题仍有待进一步研究及讨论。同时由于达比加群酯主要从肾脏排泄,长期使用可能加大肾脏负担^[13],临床使用达比加群酯后的器官保护及服用达比加群酯的长远安全性仍需进一步研究。

4.3 利伐沙班 利伐沙班为新一代口服抗凝剂,其作为特异性凝血 Xa 因子抑制剂,通过阻断凝血酶复合体形成而达到抗凝目的^[14]。利伐沙班的药物代谢主要通过肾脏及肝胆系统,肝肾功能不全的患者使用利伐沙班会一定程度影响该药血药浓度,抗凝

效果也将受到影响^[15]。ROCKET AF 研究比较新型抗凝药利伐沙班与传统抗凝药华法林在非瓣膜性房颤患者中脑卒中和血栓栓塞事件、全身大小出血事件发生的终点概率,证实利伐沙班在抗栓疗效及减少出血事件方面均明显优于华法林^[16]。日本的前瞻性随机双盲试验 J-ROCKET AF 项目,也得出利伐沙班相较于华法林在抗栓、预防卒中、减少出血事件等方面有明显优越性的结论^[17]。药物代谢研究表明利伐沙班的吸收受食物的影响,建议餐后服药能增加药物的吸收率^[18]。同时有研究发现凝血酶原复合物能迅速完全逆转利伐沙班的抗凝作用,而相同剂量的凝血酶原复合物无法逆转达比加群酯的抗凝作用,在逆转凝血作用方面利伐沙班的优势得以凸显^[19]。关于利伐沙班房颤抗凝的真实数据以及与其他类型新型口服抗凝药的大样本随机对照研究仍有待进一步探讨。

4.4 阿哌沙班 阿哌沙班为凝血 Xa 因子抑制剂,通过阻碍形成凝血酶复合物,起到抗凝的作用。ARISTOTLE 研究结果显示阿哌沙班明显减少卒中或全身性栓塞风险,出血风险以及全因死亡率也同比下降^[20]。AVERROES 研究将房颤患者随机分配接受阿哌沙班或阿司匹林,以出现卒中或体循环栓塞事件为主要终点,在试验过程中阿哌沙班组抗栓效果明显^[21],但是该研究未同期对比传统药物华法林或其他类型口服抗凝剂,其有效性及临床价值仍有待论证。

4.5 Idarucizumab 达比加群酯在临床应用中存在的最大问题是缺乏有效的拮抗剂,一旦患者发生威胁生命的大出血或需要紧急手术时,将无法及时逆转其抗凝作用。Idarucizumab 为近年来新发现的人源性单克隆抗体片段,通过特异性与达比加群酯分子结合,竞争性阻碍达比加群酯与凝血酶作用^[22]。REVERSE AD 通过临床实际应用 Idarucizumab 证实静脉注射 5 g Idarucizumab 后,在数分钟内能够逆转达比加群酯抗凝作用^[23]。在紧急情况下,Idarucizumab 可快速、持续、安全地逆转达比加群酯的抗凝效应。Idarucizumab 的出现可增加医生及患者选择达比加群酯抗凝的信心,其后续的长期用药安全性及药物副反应仍有待临床进一步研究。

4.6 Andexanet Alfa Andexanet Alfa 是研究发现的第一个抗 Xa 因子抑制剂,其通过改变凝血 Xa 催化活性达到逆转抗凝的效果^[24]。ANNEXA-4 研究结果显示:在使用抗 Xa 因子抗凝药并存在急性大出血的患者中,新抗凝药逆转剂 Andexanet Alfa 可在

半小时内降低其约 90% 的活性^[25]。同时有研究显示在使用 Xa 因子抑制剂的逆转剂 Andexanet Alfa 后可能会导致患者出现血栓的风险, ANNEXA-4 试验中有 18% 的患者出现了血栓栓塞, 这也是未来临床应用此类药物需要观察的主要问题之一。

5 小结与展望

预防血栓事件的发生和严格地控制血压是高血压伴房颤患者最重要的治疗方向。临床应综合评估患者脑卒中和出血风险、用药依从性及用药性价比, 合理选择新型口服抗凝剂予以抗凝治疗, 使患者长期治疗获益。

参考文献

- [1]Ivers N,Dorian P.Applying the atrial fibrillation guidelines update to manage your patients with atrial fibrillation[J].Can J Cardiol,2014,30(10):1241-1244
- [2]Schwartzbard AZ,Newman JD,Weintraub HS,et al.The 2017 high blood pressure clinical practice guideline: The old and the new [J].Clin Cardiol,2018,41(3):279-281
- [3]Wagstaff AJ,Overvad TF,Lip GY,et al.Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis[J].QJM,2014,107(12):955-967
- [4]Kirchhof P,Benussi S,Kotecha D,et al.2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J].Europace,2016,18(11):1609-1678
- [5]Seccia TM,Carocchia B,Muesan ML,et al.Atrial fibrillation and arterial hypertension: A common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role[J].Int J Cardiol,2016,206:71-76
- [6]Lau YF,Yiu KH,Siu CW,et al.Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications [J].J Hum Hypertens,2012,26(10):563-569
- [7]Dzeshka MS,Shahid F,Shantsila A,et al.Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes [J].Am J Hypertens,2017,30(8):733-755
- [8]Dewland TA,Soliman EZ,Yamal J,et al.Pharmacologic Prevention of Incident Atrial Fibrillation: Long-Term Results From the ALLHAT [J].Circ Arrhythm Electrophysiol,2017,10(12):e005463
- [9]Lauffenburger JC,Farley JF,Gehi AK,et al.Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study [J].J Am Heart Assoc,2015,4(4):e001798
- [10]Zhao Y,Lu Y,Qin Y. A meta-analysis of randomized controlled trials of uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation[J].Int Cardiol,2018,270:167-171
- [11]Hijazi Z,Hohnloser SH,Oldgren J,et al.Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis[J].Circulation,2014,129(9):961-970
- [12]Patti G,Cavallari I,Hanon O,et al.The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly[J].Int J Cardiol,2018,15:118-124
- [13]Chan YH,Yeh YH,Hsieh MY,et al.The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: A nationwide cohort study in Taiwan[J].Int J Cardiol,2018,265:83-89
- [14]Seoane L,Cortes M,Aris Cancela ME,et al.Rivaroxaban in the cardiovascular world: a direct anticoagulant useful to prevent stroke and venous and arterial thromboembolism[J].Expert Rev Cardiovasc Ther,2018,16(7):501-514
- [15]Di Lullo L,Tripepi G,Ronco C,et al.Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data[J].J Nephrol,2018,10.1007/s40620-018-0501-7
- [16]Chen ST,Hellkamp AS,Becker RC,et al.Impact of polyvascular disease on patients with atrial fibrillation: Insights from ROCKET AF[J].Heart,2018,200:102-109
- [17]Shinohara M,Fujino T,Yao S,et al.Assessment of the bleeding risk of anticoagulant treatment in non-severe frail octogenarians with atrial fibrillation[J].J Cardiol,2018,S0914-5087(18)30147-3
- [18]Ujeyl M,Koster I,Wille H,et al.Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation [J].Eur J Clin Pharmacol,2018,10.1007/s00228-018-2504-7
- [19]Chan KE,Edelman ER,Wenger JB,et al.Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis [J].Circulation,2015,131(11):972-979
- [20]Avezum A,Lopes RD,Schulte PJ,et al.Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial[J].Circulation,2015,132(8):624-632
- [21]Reynolds MR,Allison JS,Natale A,et al.A Prospective Randomized Trial of Apixaban Dosing During Atrial Fibrillation Ablation: The AEIOU Trial[J].JACC Clin Electrophysiol,2018,4(5):580-588
- [22]Balakumar J,Santiago R,Supino M.Reversal of Dabigatran with Idarucizumab in Acute Subarachnoid Hemorrhage [J].Clin Pract Cases Emerg Med,2017,1(4):349-353
- [23]Shiroshita A,Nakashima K,Tanaka Y,et al.Successful treatment with idarucizumab for diffuse alveolar hemorrhage induced by dabigatran etexilate: a case report [J].J Thromb Thrombolysis,2018,10.1007/s11239-018-1676-4
- [24]Fischer J.Stop the Bleeding! Reversing the Effects of Direct-acting Oral Anticoagulants[J].S D Med,2016,69(11):516-517
- [25]Escobar G,Diaz-Ricart M,Arellano-Rodrigo E,et al.Andexanet alfa: a recombinant mimetic of human factor Xa for the reversal of anticoagulant therapies[J].Drugs Today(Barc),2017,53(5):271-282

(收稿日期: 2018-06-20)