

新型口服抗凝药在房颤导管消融围术期不间断使用的有效性与安全性的 Meta 分析

赵紫楠, 朱愿超, 梁良, 陈顿, 张亚同* (北京医院药学部, 国家老年医学研究中心, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

摘要:目的 系统评价新型口服抗凝药在房颤射频消融围术期不间断使用的有效性和安全性。方法 检索有关数据库, 纳入比较新型口服抗凝药与华法林在房颤导管消融围术期不间断使用有效性与安全性的随机对照试验。检索时间截至 2018 年 10 月。按纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后, 采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 5 项随机对照试验纳入分析, 包括 1 843 例患者。试验组药物包括阿哌沙班、利伐沙班和达比加群; 对照组选用华法林。Meta 分析结果如下: 有效性终点为卒中和短暂性脑缺血发作; 安全性终点为大出血事件。结果显示, 试验组与对照组的有效性无显著性差异; 试验组的安全性显著优于对照组 [1.74% (16/922) 比 3.93% (36/917), OR = 0.45, 95% CI: 0.26 ~ 0.81, $P=0.007$]。结论 与华法林相比, 房颤导管消融围术期不间断使用新型口服抗凝药可降低患者的大出血风险, 且不增加患者卒中和短暂性脑缺血发作的发生风险。

关键词: 新型口服抗凝药; 房颤; 导管消融术; Meta 分析; 随机对照试验

doi:10.11669/cpj.2019.10.013 中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2019)10-0819-04

Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Uninterrupted NOACs in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation

ZHAO Zi-nan, ZHU Yuan-chao, LIANG Liang, CHEN Di, ZHANG Ya-tong* (Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically assess the efficacy and safety of uninterrupted novel oral anticoagulation (NOAC) in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. **METHODS** Databases including multiple databases were searched electronically for randomized controlled trial (RCT) of NOAC in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation up to October, 2018. Two reviewers independently screened literatures according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the methodological quality of the included studies. Then Meta-analysis was performed using Rev Man 5.3 software. **RESULTS** A total of 5 RCTs involving 1 843 patients were included. Experimental group including apixaban, rivaroxaban and dabigatran; control group using warfarin. Efficacy outcome including stroke and transient ischemic attack (TIA); safety outcome was major bleeding. Results were as follows: there was no significant difference between experimental group and control group in efficacy outcome; the safety of the experimental group was significantly superior to that of the control group [1.74% (16/922): 3.93% (36/917), OR = 0.45, 95% CI: 0.26 ~ 0.81, $P=0.007$]. **CONCLUSION** Compared with warfarin, uninterrupted NOACs during percutaneous atrial fibrillation catheter ablation could reduce the risk of major bleeding and would not increase the incident of stroke and TIA.

KEY WORDS: novel oral anticoagulation; atrial fibrillation; catheter ablation; Meta-analysis; randomized clinical trial

心房血栓的形成与脱落是导管消融术 (catheter ablation, CA) 严重的并发症, 围术期的抗凝治疗极为重要。美国心律学会 (Heart Rhythm Society, HRS)/欧洲心律协会 (European Heart Rhythm Association, EHRA)/欧洲心律失常学会 (European Cardiac Arrhythmia Society, ECAS) 等联合更新的《房颤导管和外科消融专家共识》指出, 对于拟行 CA 应接受至少 3 周的抗凝治疗, 消融过程中使用肝素进行全身肝素化维持活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 在 300 s 以上, 术后应继续全身抗凝至少 2 个

周。美国心律学会 (Heart Rhythm Society, HRS)/欧洲心律协会 (European Heart Rhythm Association, EHRA)/欧洲心律失常学会 (European Cardiac Arrhythmia Society, ECAS) 等联合更新的《房颤导管和外科消融专家共识》指出, 对于拟行 CA 应接受至少 3 周的抗凝治疗, 消融过程中使用肝素进行全身肝素化维持活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 在 300 s 以上, 术后应继续全身抗凝至少 2 个

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (81600190)

作者简介: 赵紫楠, 女, 临床药师 研究方向: 临床药物治疗、治疗药物监测、循证医学 * 通讯作者: 张亚同, 男, 副主任药师
研究方向: 临床药物治疗, 医院药学 Tel: (010)85133637 E-mail: zyt2002888@foxmail.com

月^[1]。越来越多的研究指出,围术期不间断使用维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)进行抗凝治疗可降低患者全身性栓塞和出血事件的发生风险^[2-3]。新型口服抗凝药(novel oral anticoagulation, NOAC)在导管消融围术期不间断使用是否优于 VKA 逐渐成为临床关注的热点问题。本研究对 NOAC 与 VKA 在非瓣膜性房颤(简称房颤, atrial fibrillation, AF)导管消融围术期不间断使用的有效性与安全性进行系统评价和 Meta 分析,以期临床决策提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、ClinicalTrial.gov、CNKI、万方数据库,检索时限均为建库至 2018 年 10 月。英文检索词: rivaroxaban; Xarelto; dabigatran; Pradaxa; Apixaban; Eliquis; Amplify; Edoxaban; Lixiana; Savaysa; NOAC; DOAC; acting oral anticoagulant; non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; warfarin; vitamin K antagonist; coumadin; phenprocoumon; aenocoumarol; flutindione; novel oral anticoagulant; atrial fibrillation; Nonvalvular atrial fibrillation; AF; atrial; ablation; pulmonary vein isolation; PVI; randomized controlled trial; trials, randomized clinical; clinical trial, randomized; controlled clinical trials, randomized; RCT。中文检索词: 利伐沙班; 拜瑞妥; 达比加群; 泰毕全; 阿哌沙班; 艾乐妥; 依度沙班; 新型口服抗凝药; 直接口服抗凝药; 非维生素 K 拮抗口服抗凝药; 维生素 K 拮抗剂; 华法林; 香豆素; 苯丙香豆素; 氟茚二酮; 非瓣膜性房颤; 心房颤动; 房颤; 导管消融; 射频消融; 消融; 随机对照试验; RCT。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准: ①研究类型随机对照试验(randomized controlled trial, RCT); ②研究对象为年龄 ≥ 18 岁; ③拟行 CA 的 AF 患者; ④试验组患者围术期不间断使用 NOAC, 对照组患者不间断使用 VKA; ⑤可获得全文; ⑥语种为英文或中文; ⑦研究对象 ≥ 100 例。

排除标准: ①非 RCT 研究; ②研究对象年龄 < 18 岁; ③研究对象非拟行 CA 的 AF 患者; ④综述、病例报告、通讯、药动学等临床试验研究; ⑤重复发表; ⑥同一个队列研究中仅纳入最新研究结果的文章; ⑦语种为非中文或英文; ⑧研究对象 < 100

例; ⑨无法提取、转换或获取数据的论文; ⑩未进行组间基线数据统计学处理。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立完成文献筛选, 排除明显不符合纳入标准的研究后, 进一步阅读摘要、全文, 确定是否符合纳入标准。提取纳入文献的资料并交叉核对。如遇分歧, 与第 3 位研究者商议并达成共识。提取的资料包括: ①RCT 的基本信息、试验组和对照组患者的基线情况; ②干预措施、结局指标、失访情况与处理; ③研究质量的指标包括随机方法是否正确、是否做到分配隐藏、是否试试盲法、有无失访和退出、是否存在选择性报道偏倚、是否存在其他偏倚。如果临床试验文献的资料不全, 尽可能与原作者联系获取。

1.4 方法学质量评价

采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版^[4]推荐的随机对照试验质量评价标准进行方法学质量评价: ①随机分配方法; ②是否实时分配隐藏; ③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法; ④数据是否完整; ⑤是否存在选择性报告结果; ⑥是否存在其他偏倚, 包括试验早停、基线不平衡等。采用“是”(低偏倚风险)、“否”(高偏倚风险)或“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)。由 2 名评价者独立进行方法学质量评价, 若有分歧听取第 3 方意见并达成一致。当纳入分析的研究超过 9 项, 绘制漏斗图分析是否存在发表偏倚。

1.5 统计学处理

使用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料采用均方差(mean difference, MD)及其 95% CI 表示, 计数资料采用相对危险度 RR 及其 95% CI 表示。对各研究进行异质性检验, 若不存在异质性或异质性较小($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.05$), 采用固定效应模型计算合并效应量; 反之, 若异质性较大($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$), 分析异质性产生的来源和原因, 若仅有统计学异质性时, 采用随机效应模型合并效应量, 否则仅行描述性分析。 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初筛获得相关文献 1 039 篇, 剔除重复文献后得到 101 篇, 通过阅读题目和摘要后剩余 61 篇, 仔细阅读全文后得到 5 篇^[5-9] RCT 纳入本研究。

2.2 纳入研究的质量评价与基线特征

对文献质量进行评价的结果见图1。

纳入分析的5项RCT共涉及患者1843例。试验组使用药物包括利伐沙班、阿哌沙班和达比加群。有效性终点为卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA), 安全性终点为大出血事件。5项研究的基本特征见表1。

2.2.1 有效性终点 纳入5项RCTs的有效性终点为卒中和TIA。Meta分析异质性检验结果显示, 各研究间不存在异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.37$), 采用固定效应模型计算合并效应量, 结果如下: NOAC与华法林在房颤CA围术期不间断使用后卒中和TIA的发生率无显著性差异[0.22% (2/923)比0.22% (2/920), OR = 1.00, 95% CI: 0.23 ~ 4.40, $P = 1.00$]。见图2。

2.2.2 安全性终点 纳入5项RCTs的安全性终点为大出血。Meta分析异质性检验结果显示, 各研究间不存在异质性($I^2 = 39\%$, $P = 0.007$), 采用固定效应模型计算合并效应量, 结果如下: NOAC和法林在房颤CA围术期不间断使用后大出血事件发生率存在显著性差异[1.74% (16/922)比3.93% (36/917), OR = 0.45, 95% CI: 0.26 ~ 0.81, $P = 0.007$]。见图3。

林在房颤CA围术期不间断使用后大出血事件发生率存在显著性差异[1.74% (16/922)比3.93% (36/917), OR = 0.45, 95% CI: 0.26 ~ 0.81, $P = 0.007$]。见图3。

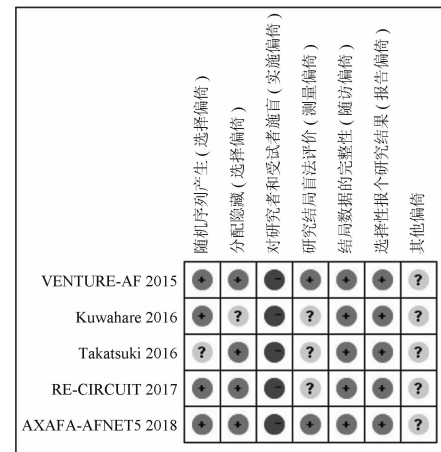


图1 新型口服抗凝药(NOAC)在非瓣膜性房颤(AF)导管消融围术期不间断使用的Meta分析5项随机对照试验的质量评价

表1 NOAC在AF导管消融围术期不间断使用的Meta分析5项研究的基本特征

| 研究 | 发表年份 | 纳入例数 | 男:女 | 干预措施 | | 术中ACT控制范围 | 随访时间 |
|-----------------------------|------|------|---------|------------------------|-------------------------|-------------|------------|
| | | | | 试验组 | 对照组 | | |
| VENTURE-AF ^[5] | 2015 | 248 | 176:72 | 不间断使用 Riva 20 mg Qd | 不间断使用 VKA INR 2.0 ~ 3.0 | 300 ~ 400 s | (30 ± 5) d |
| Kuwahare ^[6] | 2016 | 200 | 147:53 | 不间断使用 Api 5/2.5 mg Bid | 不间断使用 War INR 2.0 ~ 3.0 | >300 s | 7 d |
| Takatsuki ^[7] | 2016 | 127 | 84:43 | 不间断使用 Riva 15 mg Qd | 不间断使用 War INR 2.0 ~ 3.0 | >300 s | 1 个月 |
| RE-CIRCUIT ^[8] | 2017 | 635 | 475:160 | 不间断使用 Dab 150 mg Bid | 不间断使用 War INR 2.0 ~ 3.0 | >300 s | 4 ~ 8 w |
| AXAFA-AFNET5 ^[9] | 2018 | 633 | 424:209 | 不间断使用 Api 5 mg Bid | 不间断使用 VKA INR 2.0 ~ 3.0 | >300 s | 3 个月 |

注: Api, Apixaban - 阿哌沙班; Dab, Dabigatran - 达比加群; Riva, Rivaroxaban - 利伐沙班; VKA, vitamin K antagonist - 维生素 K 拮抗剂; War, Warfarin - 华法林

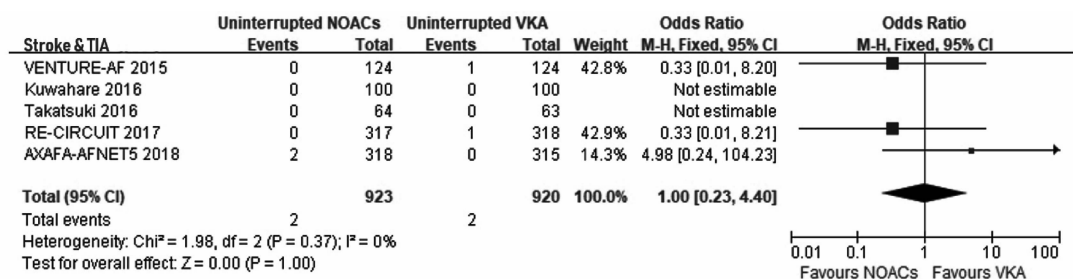


图2 NOAC在AF导管消融围术期不间断使用的有效性Meta分析森林图

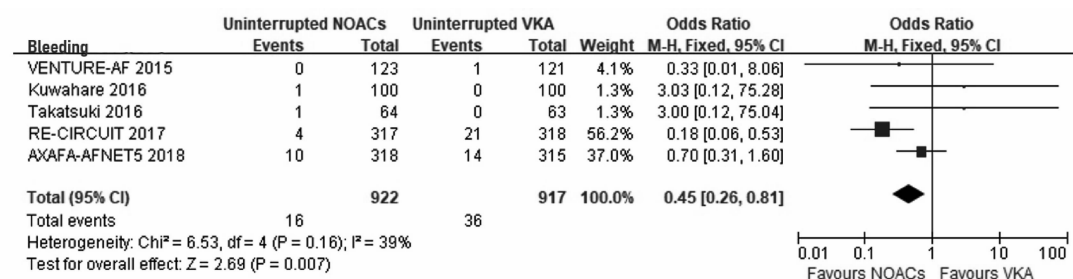


图3 NOAC在AF导管消融围术期不间断使用的安全性Meta分析森林图

3 讨论

在 AF 患者实施 CA 时,脑卒中、TIA 及其他栓塞事件的发生风险增加^[10]。多数卒中发生于 CA 后的 24~48 h 内^[10],也有研究指出,手术相关栓塞事件甚至可延迟至术后 1 周时发生^[11]。术前停用口服抗凝药物、左心房导管操作至血栓脱落、导管损伤内皮至血栓形成、管鞘鞘壁血栓形成等均是导管消融围术期栓塞发生的可能诱因。故在导管消融术前、围术期和术后 3 个时期的抗凝决策至关重要。

目前,导管消融术前和术后的抗凝策略已较为成熟。即对于大多数 AF 患者,无论 CHA₂DS₂-VASc 评分如何或有无窦性心律,术前均应给予患者至少 3 周的 VKA 或 NOAC 有效的抗凝治疗。同样的,术后无论 CHA₂DS₂-VASc 评分如何,均应为患者提供 2~3 个月的口服抗凝治疗^[1]。而对于导管消融围术期的最优抗凝策略仍存在争议。既往观点认为,若长期服用 VKA 则继续给药;若患者服用每日 1 次的 NOAC,则在术前 1 日和手术当日停药;若服用每日 2 次的 NOAC,则在术前 1 日停用 1~2 剂。术中使用普通肝素(unfractionated heparin, UFH)维持 ACT 在 300 s 以上,术毕 6 h 候开始予低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)至次晨,后重启术前的口服抗凝方案。而更新的研究显示,围术期不间断使用 NOAC 可能是合理的^[12]。本研究全面检索相关文献,采用系统评价和 Meta 分析的方法,比较了 NOAC 与 VKA 在 AF 导管消融围术期不间断使用后患者的卒中、TIA 和大出血事件发生情况。结果显示,在卒中和 TIA 事件方面,NOAC 与 VKA 组的发生率均很低(发生率均为 0.22%)。而大出血事件上,NOAC 组的发生率要显著低于 VKA 组(NOAC, 1.74%; VKA, 3.93%; $P=0.007$)。

2018 年由美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)颁布的最新《CHEST 房颤抗栓治疗指南》指出^[13],对于计划行 CA 或心脏电子植入术的 AF 患者,推荐在目标 INR 范围内不间断使用 VKA 或达比加群和利伐沙班。本研究纳入的 RCT 中,除达比加群和利伐沙班外,还有两项涉及阿哌沙班^[6,9]。其中一项为针对日本人群的研究,另一项为 2018 年 3 月最新发布的研究,均未纳入上述指南。因此,对于 AF 射频消融围术期不间断使用阿哌沙班是否推荐尚不明确。

本研究存在一定的局限性,包括纳入 RCT 对大出血事件的定义不同;纳入研究均为开放性试验;尚缺乏同类 NOAC 在拟行 CA 的 AF 患者中不间断使

用的头对头的相关试验。

综上所述,基于目前研究结果,与华法林相比,AF 射频消融围术期不间断使用 NOAC 可降低患者的大出血风险,且不增加患者卒中和 TIA 的发生风险。同时,建议开展使用 NOAC 在拟行 CA 的 AF 患者中头对头的比较研究,以进一步探索不同种类 NOAC 在 AF 射频消融围术期不间断使用的有效性与安全性。

REFERENCES

- [1] HUGH C, GERHARD H, ROCCARDP C, et al. Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *J Arrhythm*, 2017, 50(1):1-55.
- [2] YUAN D D, XIANG Q, ZHOU Y. Analysis of anticoagulant therapy of one case of atrial fibrillation combined with diabetes mellitus [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2014, 49(11): 948-950.
- [3] DI BIASE L, BURKHARDT J D, SANTANGELI P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial [J]. *Circulation*, 2014, 129(25): 2638-2644.
- [4] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2018-07-15]. <http://handbook.cochrane.org/>.
- [5] CAPPATO R, MARCHLINSKI F E, HOHNLOSER S H, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(28): 1805-1811.
- [6] KUWAHARA T, ABE M, YAMAKI M, et al. Apixaban versus Warfarin for the prevention of periprocedural cerebral thromboembolism in atrial fibrillation ablation: multicenter prospective randomized study [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(5): 549-554.
- [7] TAKATSUKI S, KIMURA T, NAKAJIMA K, et al. Asymptomatic cerebral infarction during catheter ablation of atrial fibrillation comparing uninterrupted rivaroxaban and warfarin (ASCERTAIN study) [J]. *Circulation*, 2016, 134(suppl_1): A2323.
- [8] CALKINS H, WILLEMS S, GERSTENFELD E P, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(17): 1627-1636.
- [9] KIRCHHOF P, HAEUSLER K G, BLANK B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(32): 2942-2955.
- [10] PAGE S P, HERRING N, HUNTER R J, et al. Periprocedural stroke risk in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(6): 585-590.
- [11] KOSIUK J, KORNEJ J, BOLLMANN A, et al. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(11): 1934-1940.
- [12] WU S, YANG Y M, ZHU J, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(6): 926-934.
- [13] GREGORY Y H, AMITAVA B, GIUSEPPE B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2018, 21. pii: S0012-3692(18): 32244-X.

(收稿日期:2018-10-01)