

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.027

## 沙班类抗凝药与华法林比较治疗心房颤动合并冠心病患者 PCI 术后有效性和安全性的 meta 分析\*

李庆勇<sup>1</sup>, 汤宝鹏<sup>2△</sup>, 俎振英<sup>1</sup>, 孙琦<sup>1</sup>, 刘素萍<sup>1</sup>, 芦颜美<sup>2</sup>

(1. 河南省濮阳市人民医院心内一科 457000; 2. 新疆医科大学第一附属医院起搏电生理科, 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** **目的** 探讨基于沙班类药物的抗栓方案与基于华法林的抗栓方案在心房颤动合并冠心病(CHD)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 2010 年 10 月至 2020 年 10 月收录于 PubMed、Cochrane、万方数据、中国知网(CNKI)等数据库的文献,收集沙班类药物与华法林比较治疗心房颤动合并 CHD 患者 PCI 术后的临床随机对照试验。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan5.3 软件对患者的全因死亡率、国际血栓与止血协会(ISTH)大出血、临床相关非大出血(CRNMB)、卒中、心肌梗死及支架内血栓发生率进行 meta 分析。**结果** 共纳入 3 项研究,包括 8 244 例患者。meta 分析结果显示,基于沙班类抗凝药与基于华法林的抗栓方案比较,沙班类药物组的 ISTH 大出血 [OR=0.68, 95%CI(0.55, 0.84), P=0.004], CRNMB [OR=0.73, 95%CI(0.64, 0.84), P<0.001] 发生率明显低于华法林组,两组全因死亡率、卒中、心肌梗死及支架内血栓发生率的差异均无统计学意义(P>0.05)。**结论** 基于沙班类抗凝药抗栓方案的出血发生率低于基于华法林的抗栓方案,而缺血事件两组发生率无明显差异。

**[关键词]** 心房颤动; 冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗; 口服抗凝药物; 抗栓治疗; meta 分析

**[中图分类号]** R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)15-2643-04

## Meta-analysis on efficacy and safety of salban anticoagulants versus warfarin after PCI in patients with atrial fibrillation complicating coronary heart disease\*

LI Qingyong<sup>1</sup>, TANG Baopeng<sup>2△</sup>, ZU Zhenying<sup>1</sup>, SUN Qi<sup>1</sup>, LIU Xuping<sup>2</sup>, LU Yanmei<sup>2</sup>

(1. First Department of Cardiology, Puyang Municipal People's Hospital, Puyang, Henan 457000, China; 2. Department of Cardiac Pacing and Electrophysiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the efficacy and safety of salban-based antithrombotic regimen and warfarin-based antithrombotic regimen after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with atrial fibrillation complicating coronary heart disease (CHD). **Methods** The literatures were retrieved by computer from the PubMed, Cochrane Library, Wanfang Data, CNKI and other databases for collecting the randomized controlled trials (RCTs) on the salban anticoagulants vs. warfarin for the treatment after PCI in patients with atrial fibrillation complicating CHD from October 2010 to October 2020. Two researchers independently screened the literatures, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. The meta analysis on the all-cause mortality, incidences of International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) major bleeding, clinical related non-major bleeding (CRNMB), stroke, myocardial infarction and stent thrombosis were performed by using RevMan5.3 software. **Results** A total of 3 RCTs involving 8 244 patients were included. The meta-analysis results showed that the salban-based antithrombotic regimen vs. warfarin-based antithrombotic regimen, the incidence rate of ISTH [OR=0.68, 95%CI(0.55, 0.84), P=0.004], incidence rate of CRNMB [OR=0.73, 95%CI(0.64, 0.84), P<0.001] in the salban-based antithrombotic regimen group were significantly lower than those in the warfarin-based antithrombotic regimen group, while there was no statistically significant difference in the all-cause mortality and the incidence rates of stroke, myocardial infarction and stent thrombosis between the two groups (P>0.05). **Conclusion** The incidence rate of bleeding in the salban-based antithrombotic regimen is lower than that in the warfarin-based antithrombotic regimen, while

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81570297)。 作者简介: 李庆勇(1982-), 副主任医师, 博士, 主要从事心肌纤维化机制和心房颤动抗凝的相关研究。 △ 通信作者, E-mail: tangbaopeng@hotmail.com。

no significant difference is found in the incidence rate of ischemic events between the two regimens.

**[Key words]** atrial fibrillation; coronary artery disease; percutaneous coronary intervention; oral anticoagulants; antithrombotic therapy; meta analysis

心房颤动的最大危害是引起卒中和周围动脉栓塞,是目前临床最常见的心律失常,抗凝治疗是预防栓塞的关键<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是冠心病(CHD)的重要治疗措施,为了预防 PCI 术后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE),指南推荐采用双联抗血小板治疗<sup>[2]</sup>。理论上,心房颤动患者 PCI 术后,在双联抗血小板药(DAPT)的基础上需要加用口服抗凝药物(OAC),即三联抗栓(TAT)以减少卒中和冠状动脉支架内血栓的发生风险,但 TAT 明显增加了出血风险<sup>[3]</sup>。双重抗栓(DAT),即一种 OAC 联合一种 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂可明显减少该人群的大出血风险<sup>[4]</sup>。沙班类药物(新型 Xa 因子抑制剂)越来越多地应用于心房颤动行 PCI 患者,抗凝效果显著且出血风险低于 TAT 方案<sup>[5-7]</sup>,但有关沙班类药物同华法林相比是否降低心房颤动患者 PCI 术后的风险尚不清晰。本研究分析比较了基于沙班类药物的抗栓方案与基于华法林的抗栓方案的疗效差异,从而为心房颤动患者 PCI 术后抗凝提供新的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

(1)纳入的研究为前瞻性随机对照试验(RCT),随访时间不小于 1 年;(2)研究对象为心房颤动患者,并接受了 PCI 治疗;(3)研究中包含沙班类药物(如阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班等)和华法林的疗效对比;(4)评价指标包含全因死亡率(all cause death)、国际血栓与止血协会(ISTH)大出血,临床相关非大出血(CRNMB)、卒中(stroke)、心肌梗死(myocardial infarction)及支架内血栓(stent thrombosis)发生率。

#### 1.1.2 排除标准

(1)非临床研究、基础试验等,随访时间大于半年,失防病例>10%;(2)心房颤动患者未接受 PCI 治疗;(3)未包含沙班类药物和华法林的疗效对比;(4)分组存在严重的分配隐藏,某些组评价指标缺失、不全,数据不完整,有重复发表的文献。

### 1.2 检索策略

检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据等数据库,英文文献以“Atrial Fibrillation”“coronary heart disease”“Percutaneous coronary intervention”“oral anticoagulants”等为检索词,以“clinic trial”加以限制;中文文献以“心房颤动”“冠心病”“经皮冠状动脉介入治疗”“口服抗凝药物”

等为检索词。检索时间为 2010 年 10 月至 2020 年 10 月。

### 1.3 文献筛选与资料提取

#### 1.3.1 文献筛选

按照 Cochrane 手册的质量标准进行,包括:随机分配方法是否正确,是否具有均衡可比性;是否采用了双盲法进行有效的分组;有无退出和失访,若有,失访的比例是否控制在标准范围内,是否采用了意向治疗分析;有无采用分配隐藏等。

#### 1.3.2 资料提取

(1)基本资料:第一作者、标题、发表日期和发表的文献;(2)基本特征:研究对象的一般情况、纳入样本量、各组患者的基线是否具有均衡可比性、干预措施是否符合标准等;(3)终点指标:全因死亡率、ISTH 大出血、CRNMB、卒中、心肌梗死及支架内血栓发生率在各组的例数或经计算可获得。质量评价由 2 位研究者独立进行,资料提取先由 1 名研究者进行,再由另外 1 名进行核对,如遇分歧则返回查找原文献核实数据或邮件咨询原作者,直到最终达成一致意见。

### 1.4 统计学处理

应用 RevMan5.3 软件进行统计学分析。分类资料采用优势比(OR)及 95% 置信区间(95% CI)为效应指标, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。纳入研究间的异质性采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.1$  为显著性水准,异质性大小以  $I^2$  值表示(0~100%),若研究间无统计学异质性( $P > 0.1, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型分析,输出结果为 OR;若研究间存在统计学异质性( $P < 0.1, I^2 > 50%$ ),采用随机效应模型分析,输出结果为相对危险度(RR)。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究情况及质量评价

最终纳入符合要求的文献 3 篇<sup>[5-7]</sup>,均为英文文献,共 8 244 例患者,具体文献检索流程见图 1。采用 Jadad 改良后的评分量表评价纳入文献的质量,纳入的文献均达到 8 分。纳入研究的基本特征,见表 1。

### 2.2 meta 分析结果

#### 2.2.1 全因死亡率

meta 分析结果显示,沙班类抗凝药组与华法林组全因死亡率相比,差异无统计学意义[OR = 1.07, 95% CI(0.82, 1.41),  $P = 0.610$ ],见表 2。

#### 2.2.2 ISTH 大出血

meta 分析结果显示,沙班类药物组 ISTH 大出血发生率明显低于华法林组[OR = 0.68, 95% CI(0.55,

0.84),  $P=0.004$ ], 见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

项目	GIBSON2016 <sup>[5]</sup>	LOPES2019 <sup>[6]</sup>	POTPARA2019 <sup>[7]</sup>
<i>n</i>	2 124	4 614	1 506
平均年龄(岁)	70.1	70.7	69.5
男性[ <i>n</i> (%)]	1 581(74.4)	3 277(71.0)	1 125(74.7)
2 型糖尿病[ <i>n</i> (%)]	未描述	1 678(36.4)	517(34.3)
高血压[ <i>n</i> (%)]	未描述	4 073(88.3)	1 361(90.4)
慢性心力衰竭[ <i>n</i> (%)]	未描述	1 973(42.8)	826(54.8)
卒中[ <i>n</i> (%)]	未描述	633(13.7)	189(12.5)
阵发性心房颤动[ <i>n</i> (%)]	938(44.2)	未描述	760(50.5)
CHA2DS2VASc 评分( $\bar{x}\pm s$ , 分)	3.8±1.6	3.9±1.6	4.0±1.0
HAS-BLED 评分( $\bar{x}\pm s$ , 分)	2.9±0.8	2.9±0.9	2.5±0.5
直接 PCI[ <i>n</i> (%)]	817(38.5)	1 741(37.7)	394(26.2)
择期 PCI[ <i>n</i> (%)]	1 307(61.5)	2 873(62.3)	1 112(73.8)
药物洗脱支架[ <i>n</i> (%)]	1 403(66.0)	未描述	未描述
氯吡格雷[ <i>n</i> (%)]	2 004(94.4)	4 165(90.3)	1 391(92.4)
替格瑞洛[ <i>n</i> (%)]	92(4.3)	280(6.1)	106(7.0)
沙班类药物名称	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班

CHA2DS2VASc:房颤血栓危险度评分;HAS-BLED:房颤出血风险评分。

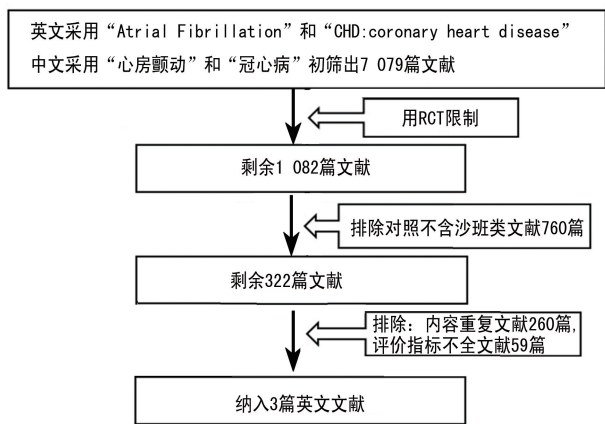


图 1 文献检索流程图

### 2.2.3 CRNMB

meta 分析结果显示,沙班类药物组 CRNMB 发

生率明显低于华法林组 [ $OR = 0.73, 95\%CI (0.64, 0.84), P < 0.001$ ], 见表 2。

### 2.2.4 卒中

meta 分析结果显示,沙班类药物组与华法林组卒中发生率相比,差异无统计学意义 [ $OR = 0.83, 95\%CI (0.52, 1.34), P = 0.450$ ], 见表 2。

### 2.2.5 心肌梗死

meta 分析结果显示,沙班类药物组与华法林组心肌梗死发生率相比,差异无统计学意义 [ $OR = 0.91, 95\%CI (0.51, 1.19), P = 0.500$ ], 见表 2。

### 2.2.6 支架内血栓

meta 分析结果显示,沙班类药物组与华法林组支架内血栓发生率相比,差异无统计学意义 [ $OR = 0.94, 95\%CI (0.56, 1.58), P = 0.810$ ], 见表 2。

表 2 沙班类抗凝药与华法林比较治疗心房颤动合并冠心病患者 PCI 术后有效性和安全性的 meta 分析结果

研究指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		$I^2$	$P$		$OR(95\%CI)$	$P$
全因死亡率	3 <sup>[5-7]</sup>	0	0.73	固定	1.07(0.82, 1.41)	0.610
ISTH 大出血	3 <sup>[5-7]</sup>	44%	0.17	固定	0.68(0.55, 0.84)	0.004
临床相关非大出血	3 <sup>[5-7]</sup>	0	0.65	固定	0.73(0.64, 0.84)	<0.001
卒中	3 <sup>[5-7]</sup>	0	1.00	固定	0.83(0.52, 1.34)	0.450
心肌梗死	3 <sup>[5-7]</sup>	0	0.89	固定	0.91(0.51, 1.19)	0.500
支架内血栓	3 <sup>[5-7]</sup>	0	0.67	固定	0.94(0.56, 1.58)	0.810

### 3 讨 论

心房颤动患者约 10% 接受 PCI 手术,在该人群中采用 TAT 方案出血的风险较高,而采用 DAT 方案又可能存在抗缺血不足,因此如何在该人群中找到抗缺血和预防出血的平衡点,同时获得最佳的疗效风险比是较为困难<sup>[8-9]</sup>。心房颤动患者 PCI 术后采用 DAT 还是 TAT 方案,初期在临床上存在一定的争议。一项关于 DAT 与 TAT 方案比较的临床荟萃分析显示:DAT 包括一种 OAC 和一种 P2Y12 抑制剂,明显降低了该人群的 ISTH 大出血及 CRNMB 等出血事件的风险,而卒中、周围动脉栓塞、心肌梗死及支架内血栓等缺血事件的风险同 TAT 方案无差异<sup>[10]</sup>。因此,心房颤动患者 PCI 术后采用 DAT 抗栓方案可能更佳。

沙班类药物(新型 Xa 因子抑制剂)的临床应用对心房颤动的抗凝治疗起到极大的推动作用,同华法林相比进入了一个崭新的时代<sup>[11]</sup>。荟萃分析显示:与华法林相比,沙班类药物在预防卒中、周围动脉栓塞等血栓事件的疗效相当,而大出血风险则明显降低<sup>[12]</sup>。沙班类抗凝药物的应用是影响心房颤动合并 PCI 术后患者抗栓方案选择的关键因素<sup>[13]</sup>。但也有研究显示:新型 OAC 同华法林相比,出血事件发生率无明显差异<sup>[14]</sup>。针对这种分歧,本研究通过对 3 项 RCT 荟萃分析后认为,以沙班类为基础的抗栓方案,同以华法林为基础的抗栓方案相比,明显降低了 ISTH 大出血与 CRNMB 的发生风险,而缺血风险无明显差异。因此,进一步证明对心房颤动行 PCI 术后的患者应用沙班类药物治疗安全有效<sup>[15]</sup>。

本荟萃分析创新性地比较了沙班类药物与华法林在心房颤动患者 PCI 术后的有效性和安全性,但可能仍存在一定的偏倚:(1)纳入的 RCT 数量相对较少,研究对象更多来自于西方国家,而国内房颤患者卒中的发生率高于西方国家;(2)无法将 DAT 与 TAT 方案区分,分别进行荟萃分析,存在一定的混杂因素;(3)患者合并的基础疾病不同,既往病史也不一致;(4)患者植入支架的时机、种类及数量均不一致,以上因素均影响了抗栓治疗的强度和持续时间,有引起偏倚的可能。

综上所述,基于沙班类药物同基于华法林的抗栓方案相比,沙班类药物大出血及小出血的概率低于华法林,而缺血事件无明显差异。因此,建议心房颤动合并 CHD 患者 PCI 术后采用一种 P2Y12 抑制剂联合一种沙班类抗凝药的 DAT 方案。

### 参考文献

[1] 董敏,邹彤,李雨薇,等. 心房颤动合并冠心病患者的抗栓治疗现状和血栓栓塞事件分析[J]. 中

国循环杂志,2018,33(9):856-860.

- [2] YIN S H, XU P, WANG B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2019, 365: I 2222.
- [3] WU Z, LIU A F, ZHOU J, et al. The safety of triple antiplatelet therapy under thromboelastography guidance in patients undergoing stenting for ischemic cerebrovascular disease [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(4): 352-356.
- [4] WUSTROW I, SARAFOFF N, HALLER B, et al. Real clinical experiences of dual versus triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(7): 1239-1246.
- [5] GIBSON C M, MEHRAN R, BODE C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2423-2434.
- [6] LOPES R D, HEIZER G, ARONSON R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(16): 1509-1524.
- [7] VRANCKX P, VALGIMIGLI M, ECKARDT L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1335-1343.
- [8] GRAJEK S, OLASINSKA-WISNIEWSKA A, MICHALAK M, et al. Triple versus double antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and stent implantation: a meta analysis of randomized trials [J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77(9): 837-845.
- [9] ANGIOLILLO D J, GOODMAN S G, BHATT D L, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American Perspective-2018 Update [J]. *Circulation*, 2018, 138(5): 527-536.
- [10] 李庆勇, 汤宝鹏, 牛锁成, 等. 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药治疗心房颤动合并急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后有效性和安全性的荟萃分析 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2020, 24(4): 366-371. (下转第 2652 页)



- [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19):1824-1835.
- [13] BILLAN S, KAIDAR-PERSON O, GIL Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):e463-476.
- [14] FINCK A, GILL S I, JUNE C H. Cancer immunotherapy comes of age and looks for maturity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3325.
- [15] SINGH S, HASSAN D, ALDAWSARI H M, et al. Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(1):223-229.
- [16] 刘振阳, 陈旻静, 白滨. Notch1 在皮肤黑色素瘤血管生成中的作用研究[J]. *重庆医学*, 2020, 49(11):1799-1803.
- [17] ROSS M I, GERSHENWALD J E. Evidence-based treatment of early-stage melanoma[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(4):341-353.
- [18] LUKE J J, FLAHERTY K T, RIBAS A, et al. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(8):463-482.
- [19] BALCH C M, GERSHENWALD J E, SOONG S J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36):6199-6206.
- [20] PRIETO P A, YANG J C, SHERRY R M, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7):2039-2047.
- [21] ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK J D, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9948):1109-1117.
- [22] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):375-384.
- [23] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2521-2532.
- [24] WOLCHOK J D, NEYNS B, LINETTE G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):155-164.

(收稿日期:2020-11-18 修回日期:2021-04-11)

(上接第 2646 页)

- [11] PROIETTI M, ROMANAZZI I, ROMITI G F, et al. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2018, 49(1):98-106.
- [12] LIP G Y H, MITCHELL S A, LIU X, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 204:88-94.
- [13] LOPES R D, VORA A N, LIAW D, et al. An open-label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: rationale and design of the AUGUSTUS trial[J]. *Am Heart J*, 2018, 200:17-23.
- [14] BRAUN O Ö, BICO B, CHAUDHRY U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1):26-30.
- [15] LOPES R D, HONG H, HARSKAMP R E, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(5):582-589.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-04-11)