

· 综述 ·

脑梗死急性期抗凝治疗研究进展

王薇, 蔡宾, 刘广志

关键词: 脑梗死; 心房颤动; 血栓栓塞; 抗凝药; 肝素, 低分子量; 华法林

目前, 脑梗死是造成世界人口死亡和残疾的首位原因, 现约有 1824.7 万缺血性卒中 (IS) 患者, 每年约有 72.6 万新发脑梗死患者^[1]。然而, 关于脑梗死急性期给予抗凝治疗是否合理以及抗凝治疗的具体使用等问题, 迄今尚无统一的定论^[2]。在 2016 年 ESC 以及 2018 年欧洲心律协会关于心房颤动 (房颤) 患者的管理指南中, 对于脑梗死患者抗凝治疗的启动时间均推荐“1-3-6-12 原则”。即短暂性脑缺血发作 (TIA) 患者发病后 1 d 可抗凝治疗, 轻型 [美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 < 8 分] 非致残性脑卒中发病 3 d 后可抗凝治疗, 中型脑卒中 (NIHSS 评分 8~15 分) 发病 6 d 后可抗凝治疗, 重型脑卒中 (NIHSS 评分 ≥ 16 分) 发病 12 d 后结合复查头颅 MRI 或 CT 结果酌情考虑抗凝治疗^[3]。目前中国脑梗死诊治指南 2018 也未对脑梗死急性期抗凝治疗的具体时间和方法做出明确规定, 仅提到对于少数患者抗凝治疗^[4]。本综述就近年来关于急性脑梗死抗凝治疗的研究进展, 主要围绕以下 3 个方面进行阐述: (1) 关于急性脑梗死抗凝治疗药物的选择问题。 (2) 关于急性脑梗死发病后启动抗凝治疗的时间问题。 (3) 关于选择特殊亚组患者进行个体化抗凝治疗的问题。

1 不同抗凝药物的选择

1.1 普通肝素和低分子肝素及肝素类似物 普通肝素、低分子肝素及肝素类似物已被广泛用于缺血性心脏病、下肢深静脉血栓形成、肺栓塞等血栓栓塞相关疾病的防治。近期 Cochrane 数据库对普通肝素和低分子肝素在治疗急性脑梗死的安全性和有效性方面的差异做了系统评价, 结果并未发现低分子肝素在改善脑梗死功能预后、降低死亡或症状性颅内出血风险等方面的作用优于普通肝素^[5]。因此, 综合目前绝大多数研究结果, 尚不支持对所有急性脑梗死患者发病早期给予普通肝素及低分子肝素治疗。对于少数伴有深静脉血栓形成或肺栓塞的急性脑梗死患者, 也应在充分评估和与患者沟通的基础上, 谨慎给予肝素抗凝治疗。

1.2 口服抗凝药物 目前, 用于脑梗死预防及治疗的口服抗凝药物主要有传统的维生素 K 拮抗剂华法林以及新型口服抗凝药 (NOAC), 后者包括直接凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂。但是目前关于脑梗死急性期给予口服抗凝药物治疗的研究数量仍不多^[6]。

1.2.1 维生素 K 拮抗剂 华法林为维生素 K 拮抗剂。在 2015 年 Abdul-Rahim 研究结果显示, 对于伴有房颤的急性脑梗死患者在发病后 2~3 d 给予华法林治疗, 显著降低了发病后 90 d 的卒中复发、症状性脑出血及死亡风险。然而, 该研究并非随机队列研究, 故其结果有待更多随机对照试验的进一步验证。

1.2.2 NOAC 相较于传统的维生素 K 拮抗剂, NOAC 有起效时间更快、出血风险更低、受其他药物或食物的影响更小等优点。目前, 也有数项临床试验探索了 NOAC 在急性脑梗死中的治疗应用。Seiffge 等^[7]研究纳入了 7 项前瞻性队列研究的数据, 共 4912 例患者, 分析结果显示, 相较于华法林, NOAC 可显著降低复合终点事件 (脑梗死复发、颅内出血或死亡) 及颅内出血风险, 表明 NOAC 较华法林更有效地改善急性脑梗死患者不良预后的原因主要系其可以降低颅内出血的风险。对于急性脑梗死, 尤其伴有房颤患者, 早期给予 NOAC 治疗较维生素 K 拮抗剂更为安全有效。

对此, 也有少量研究针对某一特定 NOAC 治疗急性脑梗死的安全性和有效性进行了探索性研究。有研究结果显示, 对于房颤伴轻型脑卒中 (NIHSS 评分 ≤ 3 分) 或 TIA 患者, 发病早期给予达比加群治疗并不增加症状性颅内出血风险^[8]。近期发表的达比加群治疗急性脑卒中 II 研究也同样证实了早期给予达比加群治疗急性脑梗死的安全性^[9]。有研究对 1489 例非瓣膜性房颤伴急性脑梗死并接受溶栓和 (或) 机械取栓治疗的患者进行回顾性分析发现, 82% 的患者在发病后 2 周内接受达比加群治疗, 在给予达比加群治疗后 3 个月内的缺血和出血总体事件发生率为 2.2%^[10]。上述研究结果表明, 对于急性脑梗死, 包括接受静脉溶栓和 (或) 机械取栓治疗的患者, 在发病早期给予达比加群治疗较为安全, 但是否能够获益尚需要进一步研究。近来, Yasaka 等对抗 Xa 因子药物利伐沙班减轻脑梗死和 TIA 伴房颤患者的复发性栓塞研究, 也得出了类似结果。

综上, 在急性脑梗死发病早期给予口服抗凝药物是安全有效的。与维生素 K 拮抗剂比较, NOAC 具有出血并发症少、起效迅速、无需反复监测凝血功能等特点。但是尚须更多高质量的随机对照试验对其进行反复验证。

1.3 阿加曲班 阿加曲班是一种经静脉注射的凝血酶抑制剂, 可快速、可逆、选择性地结合并抑制凝血酶, 具有起效迅速、半衰期短、出血风险小、较少引起血小板减少等特点。

ARTSS-IA 研究对 10 例接受急诊血管内介入治疗的急性脑梗死患者给予阿加曲班的疗效进行了初步评价, 结果显

DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.03.030

基金项目: 国家自然科学基金 (82071342)

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院神经内科

通信作者: 刘广志, Email: guangzhi2002@hotmail.com

示,全部患者在随访 90 d 后未出现症状性颅内出血及死亡,6 例功能预后良好,改良的 Rankin 量表评分 0~2 分^[11]。综上,早期给予阿加曲班治疗急性脑梗死,包括接受了静脉溶栓和血管内治疗者,具有较好的安全性和一定的有效性。

2 急性脑梗死发病后启动抗凝时间

关于脑梗死发病后启动抗凝治疗的最佳时间迄今尚未明确。由于脑梗死急性期发生出血转化的风险同样较高,并且是导致患者死亡等不良结局的独立危险因素,目前各国指南和专家共识均未对急性脑梗死发病后何时启动抗凝治疗做出高级别的推荐意见^[12]。

RAF 研究针对房颤伴急性脑梗死患者发现,心源性卒中启动抗凝治疗的最佳时间是发病后 4~14 d^[13]。该研究结果也成为 AHA/美国麻醉医师协会制定的 2019 年急性脑梗死早期管理指南的主要参考证据。CROMIS-2 研究结果显示,相对于发病后 4 d 内启动抗凝治疗者,发病 5 d 以后启动抗凝治疗并未增加复合终点事件(脑梗死、颅内出血和死亡)的发生风险^[14]。目前,除了 RAF 研究以外的大多数临床研究均未发现急性脑梗死发病后不同抗凝治疗的启动时间与疾病预后相关,但另一方面,这些结果也反映了在急性脑梗死发病后早期启动口服抗凝治疗相对安全。

3 不同亚组脑梗死患者的个体化抗凝治疗

对于脑梗死的抗凝治疗,除了抗凝药物种类和启动抗凝时间的选择以外,根据年龄、性别、病因及发病机制、症状严重程度、梗死体积、发病前一般状态、当前以及既往合并疾病等不同特点对治疗对象进行亚组区分,并给予个体化抗凝治疗同样是影响脑梗死转归和预后的重要因素。临床医师应根据不同患者特点进行评估,并有倾向性地给予抗凝治疗,这些判断和干预对于改善患者预后,减少不良事件发生风险等可能具有一定的潜在帮助。

4 展望

脑梗死是一种可防控的疾病,对于急性脑梗死患者进行早期识别,早期干预以及标准的二级预防治疗是降低患者死亡和残疾风险,减少卒中事件复发,提高生活质量的重要手段。关于抗凝药物种类的选择、给药剂量、启动抗凝治疗时间,尤其是关于不同类型患者的个体化治疗和监测等方面,迄今仍缺乏高质量的循证医学证据作为参考。因此,今后有必要开展更多高质量的临床研究,进一步探索脑梗死急性期抗凝治疗的最佳方案,力求获益风险比最大化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study[J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45(3):161-176. DOI:10.1159/000441085.
- [2] 杨雪,王德任,刘鸣.缺血性脑卒中的抗凝治疗[J]. *心脑血管病防治*, 2020, 20(1):43-47. DOI:10.3969/j.issn.1009-816x.2020.01.009.
- [3] Wang X, Ouyang M, Yang J, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10

(10): CD000024. DOI: 10.1002/14651858. CD000024.pub5.

- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [5] Sandercock PA, Leong TS. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4):CD000119. DOI:10.1002/14651858. CD000119.pub4.
- [6] Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1):117-126. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
- [7] Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(6):823-834. DOI:10.1002/ana.25489.
- [8] Alrohim A, Ng K, Dowlatsahi D, et al. Early dabigatran treatment after transient ischemic attack and minor ischemic stroke does not result in hemorrhagic transformation[J]. *Can J Neurol Sci*, 2020, 47(5):604-611. DOI:10.1017/cjn.2020.84.
- [9] Butcher KS, Ng K, Sheridan P, et al. Dabigatran treatment of acute noncardioembolic ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(4):1190-1198. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.027569.
- [10] Escudero-Martinez I, Mazya M, Teutsch C, et al. Dabigatran initiation in patients with non-valvular AF and first acute ischaemic stroke: a retrospective observational study from the SITS registry[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5):e037234. DOI:10.1136/bmjopen-2020-037234.
- [11] Berekashvili K, Soomro J, Shen L, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA study) [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(12):3647-3651. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.036.
- [12] Smythe MA, Parker D, Garwood CL, et al. Timing of initiation of oral anticoagulation after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(1):55-71. DOI:10.1002/phar.2345.
- [13] Osteraas ND, Sagalovich M, Glover JJ, et al. Timing of anticoagulation after stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation assessment of provider practices[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(10):106014. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106014.
- [14] Wilson D, Ambler G, Banerjee G, et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(3):320-325. DOI:10.1136/jnnp-2018-318890.

(收稿日期:2021-10-25)

(本文编辑:纪艳明)