

左心耳封堵预防房颤栓塞起波澜

左心耳封堵预防房颤栓塞推荐级别不高，可为一些特殊人群提供更多选择

▲ 首都医科大学附属北京安贞医院心内科 郭雪原 马长生

近期，在 2016 年美国经导管心血管治疗学术会议期间，美国医生 John Mandrola 在 Medscape 上发表文章指出，目前左心耳封堵用于房颤卒中预防的循证医学证据并不充分，且存在数据选择性报道和发表的问题。文章认为左心耳封堵目前存在非理性的过热现象，甚至直接指出“当下应停止左心耳封堵术”。（源自 Medscape 网站）

左心耳封堵在指南中推荐级别不高

事实上，临床对于左心耳封堵预防房颤栓塞的争议长期存在。虽然有 PROTECT-AF 和

PREVAIL 试验的发表和较多注册研究数据的公布，欧美主要指南对左心耳封堵的推荐级别并无相应提高。

2014 年 ACC/AHA/HRS 房颤指南和 2016 年加拿大 CCS 房颤指南并未对左心耳封堵治疗做出具体推荐；而 2016 年 ESC 房颤指南对于抗凝治疗存在禁忌的高危房颤卒中患者，虽推荐行经皮左心耳封堵预防卒中，但推荐级别并未提高（Ⅱ b，B）。欧美指南对左心耳封堵治疗的保守态度，与近年来新型口服抗凝药（NOAC）和导管消融治疗推荐的不断提高，形成鲜明对比。

左心耳封堵术的安全性仍需关注

经皮左心耳封堵术作为一项有较高难度的介入操作，安全性一直备受关注。早期 PROTECT AF 试验显示，经皮左心耳封堵治疗并发病发生率较高。后续的 PREVAIL 试验中围术期并发病发生率明显降低，主要安全性终点（术后 7 d 死亡、缺血性卒中、全身性栓塞及手术/器械相关并发症）的发生率为 2.2%。

近期发表的美国上市后分析数据和欧洲 EVOLUTION 注册数据表明，左心耳封堵装置置入成功率在 95% 以上，心包填塞发生率 1.02%，手术相关卒中

发生率 0.078%，器械相关栓塞 0.24%，围术期死亡率 0.078%。现有证据表明该技术的操作安全性似乎有保障。

NOAC 时代左心耳封堵综合性价比决定其走向

无论是 PROTECT-AF 还是 PREVAIL 试验，封堵组较华法林组的出血性卒中发生率更低，这使得复合有效性终点倾向于有利于左心耳封堵治疗。在 NOAC 时代，在 NOAC 出血事件发生率较低的前提下，左心耳封堵的综合性价比如何，是决定左心耳封堵走向的重要问题。但目前并没有左心耳封堵和 NOAC 直接对比

的临床证据。尽管如此，接受任何抗凝药物治疗都面临一定的出血风险，两种栓塞预防方案长期随访何种更优，仍需研究证明。

此外，NOAC 对于肾功能不全、合并多种用药等临床情况的患者，也存在局限性。从 NOAC 的临床试验看，其在研究随访结束时停药率多在 20% 以上，最高可达到 33%，如果随访时间更长，停药率可能更高。

因此，没有一种方案可以完美地解决房颤的卒中预防问题，左心耳封堵治疗为一些特殊类型的患者提供了更多治疗选择。

左心耳封堵为一些特殊人群提供更多选择

对于任何临床试验的理解都需要对研究的设计、统计学方法和结果数据进行全面把握，而非仅仅关注研究的结论部分。Mandrola 医生用数据对左心耳封堵提出的质疑，对国内有一定的启示作用，使得今后对于临床试验的解读更为谨慎和全面。

对于出血高危、口服抗凝药禁忌、卒中高危的房颤患者，左心耳封堵仍有其应用价值。临床医生需要做的是更谨慎地选择合适人群，尽量避免无依据的适应证放宽。



安全警戒

达比加群联用某些他汀有风险 严重出血风险增 46%

加拿大学者研究发现，接受达比加群治疗的老年房颤患者，联用洛伐他汀或辛伐他汀较其他他汀可使严重出血风险增加超过 40%。（CMAJ. 2016 年 11 月 21 日在线版）

研究显示，与阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀或瑞舒伐他汀相比，洛伐他汀、辛伐他汀与达比加群联用并不增加房颤患者卒中或短暂性脑缺血发作风险，但可增加严重出血发生风险。

研究者认为，这可能与上述两种他汀是肠道 P-糖蛋白的强效抑制剂，可增加达比加群的全身暴露有关。虽然该出血事件的绝对风险较小，但由于很多患者同时服用达比加群和他汀，因此应予以重视。接受达比加群治疗的房颤患者选择其他他汀类药物可能更合理。

此外，延长达比加群与洛伐他汀或辛伐他汀的服用间隔时间可能有助于降低出血风险。



业内动态

张伯礼获 2016 年吴阶平医学奖 王喜军、刘祖国、黄晓军、蔡秀军获创新奖

本报讯（记者 许奉彦）近日，吴阶平医学基金会宣布，将 2016 年吴阶平医学奖授予张伯礼院士，以表彰他对中国中药现代化研究和中医药发展所做出的杰出贡献。同时，将 2016 年吴阶平医药创新奖授予王喜军教授、刘祖国教授、黄晓军教授、

蔡秀军教授，以表彰四位获奖人在其各自学科领域中所做出的创新性成就和突出贡献。

吴阶平医学奖至今已走过 10 年，鼓励了无数医药界人才为健康事业奋斗。据吴阶平医学基金会理事长晓萌介绍，2016 年吴阶平医学奖和医药创新奖颁奖典礼将于 12 月 2 日在广东省中山市举行。

本版编译 裘佳 牛艳红

焦点争鸣



大剂量胰岛素增加全因死亡风险

加拿大一项回顾性研究显示，对于胰岛素治疗的成年 2 型糖尿病患者，大剂量胰岛素或增加全因死亡或心血管病风险（Lancet Dia Endocrin. 11 月 16 日在线版）。

研究纳入 6072 例 2001-2012 年开始二甲双胍单药治疗、并首次应用胰岛素的 2 型糖尿病患者。平均随访 3.1 年。

结果发现，高胰

岛素剂量与死亡率增加相关。与每日胰岛素治疗量低于 25 U 的患者相比，每日接受 25~50 U 胰岛素的患者全因死亡风险增加（HR=1.41）。每日接受 50~75 U 胰岛素的患者（HR=1.37）、每日接受 75~100 U 胰岛素的患者（HR=1.85）及每日接受至少 100 U 胰岛素的患者（HR=2.16）

与参照组相比全因死亡风险均增加。但校正血糖、体重、低血糖事件发生频率和心血管事件的时间依赖性改变后，仅胰岛素应用剂量最高的两组存在死亡率增加。

且胰岛素剂量增加与复合心血管不良事件不存在相关性；仅胰岛素应用剂量最高两组存在胰岛素剂量与 CV 相关死亡的显著相关性。



专家视角

伴幻听的阿尔茨海默病患者 停用抗精神病药易复发

随着阿尔茨海默病（AD）的疾病进展，大部分患者可能出现行为紊乱，需抗精神病药治疗。然患者常出现停药复发问题。最新一项研究显示，对于存在幻觉尤其是幻听的 AD 患者，停药后复发风险高。（Am J Psych. 11 月 18 日在线版）

研究共纳入 110 例伴有激越或精神病性症状的 AD 患者，予以培酮治疗 16 周后产生了治疗

应答，并被随机分入继续治疗和换用安慰剂组。

结果显示，停用利培酮患者在 16~32 周复发风险显著高于继续使用者。事后分析探讨了神经精神问卷（NPI）中的 12 个症状域发现，经利培酮开放治疗后，受试者除食欲外的其他 11 个症状域得分均有显著改善。

相比基线轻中度幻觉者，重度幻觉患者的复发风险高 2 倍（HR=2.96）；这一效应出现在幻听亚组中，而在幻视亚组中未观察到。



研究视界

长期使用胃酸抑制剂增加铁缺乏风险



近日，美国一项研究发现，在无已知铁缺失危险因素的患者中，使用 ≥ 2 年的胃酸抑制剂质子泵抑制剂（PPI）或 H₂ 受体拮抗剂（H₂RA）与后续铁缺失风险增加相关，而且抑酸效力越强风险越高，停药后风险降低。（Gastroenterology. 2016 年 11 月 23 日在线版）

数据显示，使用 ≥ 2 年 PPI 或 H₂RA 可分别使后续铁缺乏风险增加 149% 和 58%。在接受 PPI 治疗的群体中，高剂量 PPI 治疗与铁缺失之间的关联更强，当停药后关联减弱。在每天服用 > 1.5 片 PPI 的患者中，这种关联最强，且至少可以持续 10 年。

研究者比较了 77 046 例新诊断的铁缺失患者与 389 314 例对照者。病例组接受 ≥ 2 年 PPI 或 H₂RA 治疗的患者分别有 2343 例和 1063 例，对照组分别有 3354 例和 2247 例。