

利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤病人抗凝治疗的有效性和安全性对比研究



邢宇, 栗印军

摘要:目的 研究利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤病人抗凝治疗的有效性和安全性。方法 选择 2014 年 7 月—2016 年 9 月于我院接受治疗的 180 例高龄非瓣膜性房颤病人作为研究对象, 随机分为研究 1 组、研究 2 组和研究 3 组。研究 1 组给予利伐沙班治疗; 研究 2 组给予达比加群酯治疗; 研究 3 组给予华法林治疗, 所有病人均治疗 12 周。观察治疗前后 3 组血糖以及肝肾功能指标情况, 同时观察 3 组病人出血事件和栓塞事件发生率, 比较 3 组病人应用抗凝药物后凝血指标及不良反应发生率。结果 治疗后, 3 组血糖、肌酐、尿素氮、转氨酶、三酰甘油及总胆红素等比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 研究 1 组与研究 2 组的出血事件和栓塞事件发生率均显著低于研究 3 组, 组间比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究 1 组及研究 2 组凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)、血浆凝血酶原时间 (PT) 水平均稍优于研究 3 组 ($P > 0.05$); 研究 1 组及研究 2 组凝血酶原国际标准化比值 (INR)、部分凝血活酶时间 (APTT) 水平均显著优于研究 3 组 ($P < 0.05$); 3 组病人的消化不良、失眠、呼吸困难、眩晕、恶心呕吐、头痛等发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 研究 1 组及研究 2 组皮疹发生率低于研究 3 组 ($P < 0.05$)。结论 利伐沙班、达比加群酯和华法林用于治疗高龄非瓣膜性房颤病人, 具有相近的临床疗效, 而利伐沙班、达比加群酯治疗后病人的不良反应发生率及出血事件发生率均显著低于华法林治疗病人。

关键词: 高龄非瓣膜性房颤; 利伐沙班; 达比加群酯; 华法林; 抗凝; 有效性; 安全性

中图分类号: R541.7 R256.2 **文献标识码:** B **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.03.025

心房颤动是临床上常见的快速心律失常, 该病的主要危害是增加脑卒中风险^[1]。近年来, 该病的致死率及致残率均较高, 同时具有较高的血栓栓塞发生率^[2-3]。因此, 选择合理的抗凝药物预防血栓栓塞性并发症显得尤为重要。华法林为首个应用于临床的口服抗凝药物, 但由于剂量变异性大, 治疗窗窄, 药物相互作用多, 需要监测其凝血酶原国际标准化比值 (INR), 会引起大量的不良反应, 导致出血事件发生率较高^[4]。有研究表明, 利伐沙班、达比加群酯均可以显著提高高龄非瓣膜性房颤病人抗凝效果^[5]。利伐沙班作为新型的 Xa 因子抑制剂, 达比加群酯作为一种新型非肽类凝血酶原抑制剂, 具有血药浓度稳定、起效快、药物相互作用少等优点, 无须检测其凝血 INR, 可以有效地预防血栓栓塞的形成^[6]。本研究对利伐沙班、达比加群

酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤病人抗凝治疗的有效性和安全性进行了观察, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 7 月—2016 年 9 月于我院接受治疗的 180 例高龄非瓣膜性房颤病人作为研究病例。所有病人均符合高龄非瓣膜性房颤的相关诊断标准^[7]。整个研究均在病人及其家属同意并签署知情同意书下进行。病人均无严重的心、肝、脑等系统性疾病。将所有病人随机分为研究 1 组、研究 2 组和研究 3 组。研究 1 组 60 例, 男 32 例, 女 28 例; 年龄 71~82 岁; 研究 2 组 60 例, 男 33 例, 女 27 例; 年龄 72~84 岁。研究 3 组 60 例, 男 31 例, 女 29 例; 年龄 70~83 岁。3 组年龄、性别、体重、吸烟等一般资料对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

表 1 各组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	研究 1 组 ($n = 60$)	研究 2 组 ($n = 60$)	研究 3 组 ($n = 60$)
年龄 (岁)	81.5 ± 2.4	82.0 ± 2.3	82.7 ± 2.6
肌酐清除率 (mL/min)	68.4 ± 11.4	69.2 ± 10.9	67.9 ± 11.3
吸烟 [例 (%)]	17 (28.3)	16 (26.7)	18 (30.0)
CHA2D2S - VASC 评分 (分)	3.9 ± 1.1	4.1 ± 1.0	4.0 ± 0.9
HASBLED 评分 (分)	2.6 ± 0.7	2.5 ± 0.9	2.7 ± 1.0
体重 (kg)	65.4 ± 9.4	66.2 ± 9.3	65.1 ± 9.2
射频消融术后 [例 (%)]	11 (18.3)	10 (16.7)	12 (20.0)

注: 3 组各项比较, $P > 0.05$

作者单位 沈阳市第四人民医院 (沈阳 110031)

通讯作者 栗印军, E-mail: LYJSJ695@sina.com

引用信息 邢宇, 栗印军. 利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤病人抗凝治疗的有效性和安全性对比研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 411 - 413.

1.2 方法 研究 1 组给予利伐沙班(国药准字 H20094228, 大连汉方药业有限公司 86901108000094)治疗,具体措施为:每片 10 mg 利伐沙班,2 片/次,1 次/日口服(肌酐清除率为 30~50 mL/min 的病人,每次 15 mg,1 次/日);研究 2 组给予达比加群酯(国药准字 H20094043,北京嘉事大恒制药有限公司 86909198000529)进行治疗,具体措施为:每粒 150 mg 的达比加群酯,1 粒/次,2 次/日口服;研究 3 组病人给予华法林(国药准字 H20063317,北京万生药业有限责任公司 8601059604590)进行治疗,具体措施为:每片 2.5 mg 华法林,初始剂量 1 片/次,1 次/日口服,根据 INR 进行增加剂量,每次增加 0.5 mg,直到 INR 稳定为止,将最后稳定时的剂量作为长期维持剂量。所有病人均服用 12 周。

1.3 观察指标 治疗前后各组血糖以及肝肾功能指

标(肌酐、尿素氮、转氨酶、三酰甘油及总胆红素)及出血事件和栓塞事件发生率、不良反应(消化不良、失眠、呼吸困难、眩晕、恶心呕吐、头痛、皮疹)发生率,并比较 3 组应用抗凝药物后凝血指标、不良反应发生率等。

1.4 统计学处理 根据 SPSS 18.0 统计数据,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用率(%)表示,采用 χ^2 检验比较。以 $P < 0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血糖及肝肾功能指标比较 治疗前,3 组血糖、肌酐、尿素氮、转氨酶、三酰甘油及总胆红素等水平均基本相当,3 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,3 组血糖、肌酐、尿素氮、转氨酶、三酰甘油及总胆红素等水平均基本相近,3 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 各组血糖及肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究 1 组(<i>n</i> = 60)		研究 2 组(<i>n</i> = 60)		研究 3 组(<i>n</i> = 60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空腹血糖(mmol/L)	5.2±0.7	5.3±0.6	5.5±0.4	5.4±0.6	5.2±0.4	5.3±0.6
肌酐(μmol/L)	69.4±10.7	72.1±9.5	73.2±11.4	71.9±11.5	66.5±8.4	68.2±8.3
尿素氮(mmol/L)	5.2±1.4	5.3±1.1	5.5±0.9	5.4±1.0	5.2±1.6	5.3±1.3
转氨酶(U/L)	38.2±2.4	39.1±1.3	37.2±1.8	38.6±1.4	37.2±1.6	37.2±1.8
三酰甘油(mmol/L)	1.5±0.3	1.5±0.4	1.6±0.6	1.6±0.5	1.6±0.4	1.6±0.3
总胆红素(umol/L)	9.5±2.3	9.6±2.0	10.4±2.9	9.8±3.1	7.4±4.6	7.5±4.1

2.2 各组出血事件和栓塞事件发生率情况 研究 1 组与研究 2 组的出血事件和栓塞事件发生率均低于研究 3 组,组间比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);研究 1 组及研究 2 组 INR、部分凝血活酶时间(APTT)水平均优于研究 3 组,组间比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 4。

表 3 各组出血事件和栓塞事件发生率情况 例(%)

项目	研究 1 组 (<i>n</i> = 60)	研究 2 组 (<i>n</i> = 60)	研究 3 组 (<i>n</i> = 60)
出血事件	7(11.7) ¹⁾	6(10.0) ¹⁾	15(25.0)
一般出血事件	6(10.0)	6(10.0)	11(18.3)
颅外大出血	1(1.7)	0(0.0)	3(5.0)
出血性脑卒中	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
栓塞事件	8(13.3) ¹⁾	9(15.0) ¹⁾	19(31.6)
心肌梗死	1(1.7)	1(1.7)	7(11.7)
肺栓塞	2(3.3)	2(3.3)	2(3.3)
下肢静脉栓塞	2(3.3)	3(5.0)	2(3.3)
缺血性脑卒中	3(5.0)	3(5.0)	8(13.3)

与研究 3 组比较,1) $P < 0.05$

表 4 各组应用抗凝药物后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究 1 组 (<i>n</i> = 60)	研究 2 组 (<i>n</i> = 60)	研究 3 组 (<i>n</i> = 60)
TT(s)	98.4±26.2	97.3±25.9	93.7±23.4
FIB(g/L)	2.3±0.4	2.5±0.6	2.9±0.7
PT(s)	12.8±1.3	12.7±1.5	13.4±1.5
INR	1.1±0.1 ¹⁾	1.2±0.1 ¹⁾	2.8±0.9
APTT(s)	39.2±5.7 ¹⁾	40.5±5.5 ¹⁾	46.7±6.8

与研究 3 组比较,1) $P < 0.05$

2.3 各组应用抗凝药物后凝血指标比较 研究 1 组及研究 2 组凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、血浆凝血酶原时间(PT)水平均稍优于研究 3 组,组间比

较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);研究 1 组及研究 2 组皮疹发生率低于研究 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 5。

表 5 各组不良反应发生率比较 例(%)

项目	研究 1 组 (n = 60)	研究 2 组 (n = 60)	研究 3 组 (n = 60)
消化不良	7(11.7)	6(10.0)	7(11.7)
失眠	3(5.0)	3(5.0)	2(3.3)
呼吸困难	0(0.0)	1(1.7)	2(3.3)
眩晕	3(5.0)	4(6.7)	3(5.0)
恶心呕吐	8(13.3)	9(15.0)	7(11.7)
皮疹	0(0.0) ¹⁾	1(1.7) ¹⁾	7(11.7)
头痛	7(11.7)	9(15.0)	8(13.3)

与研究 3 组比较, 1) $P < 0.05$

3 讨论

心房颤动是临床上常见的心律失常之一, 该病主要是指丧失了规则有序的心房电活动, 出现了快速无序的房颤波^[8]。心房颤动由于心房丧失了节律性的机械收缩, 从而导致舒张期左房血流速度出现了明显的下降, 左房扩大, 血流淤滞, 左室心房功能出现障碍, 导致纤溶系统和凝血出现失衡状态, 增加了血栓栓塞的形成^[9]。近年来, 该病具有较高的发病率及病死率。因此需要采用合适的药物进行心房颤动治疗。临床上常采用华法林药物进行治疗, 疗效佳^[10]。华法林作为香豆素类抗凝剂的一种, 其通过在体内抑制维生素 K 参与的凝血因子在肝脏合成, 从而可以有效地预防血栓的形成^[11-12]。本研究显示, 华法林方案治疗后病人的 TT、FIB、PT 分别为(93.7 ± 23.4) s、(2.9 ± 0.7) g/L、(13.4 ± 1.5) s, 说明华法林方案可以提高病人的凝血效果。但由于其抗凝强度的稳定性较差, 对于高龄病人, 极易出现颅内出血事件的风险。华法林方案治疗后病人的出血事件发生率高达 25.0%, 栓塞事件发生率高达 31.6%。

有研究表明, 利伐沙班、达比加群酯治疗高龄非瓣膜性房颤病人抗凝效果较好, 安全可靠^[13]。利伐沙班作为一种新型高选择性的 Xa 因子抑制剂口服药物, 其通过抑制因子 Xa 来中断凝血瀑布的内外源性途径, 从而达到抑制凝血酶的产生^[14]。本研究显示, 利伐沙班方案治疗后病人的 TT、FIB、PT 分别为(98.4 ± 26.2) s、(2.3 ± 0.4) g/L、(12.8 ± 1.3) s; 同时该药剂具有稳定的抗凝效果, 药物与食物之间无反应, 药物间相互作用较少, 从而降低了出血事件发生率, 利伐沙班方案治疗后病人的出血事件发生率仅为 11.7%, 显著低于华法林方案。达比加群酯作为一种直接凝血酶抑制剂, 可以直接结合于纤维蛋白特异结合位点, 阻止了纤维蛋白原分解为纤维蛋白, 阻断凝血瀑布的最后途径, 因此达到较好的凝血效果^[15]。达比加群酯方案治疗

后病人的 TT、FIB、PT 分别为(97.3 ± 25.9) s、(2.5 ± 0.6) g/L、(12.7 ± 1.5) s, 说明达比加群酯方案具有较好的凝血效果。此外, 达比加群酯也具有稳定的抗凝效果, 药物间相互作用较少, 从而也大幅度降低了出血事件的发生率^[8]。达比加群酯方案治疗后病人的出血时间发生率仅为 10%, 显著低于华法林方案。

综上所述, 利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤病人抗凝效果均很好, 疗效相当; 利伐沙班和达比加群酯的出血事件发生率相当, 均低于华法林方案。

参考文献:

- [1] 王汝朋, 杨水祥. 利伐沙班和达比加群酯及华法林在非瓣膜性心房颤动病人抗凝治疗的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12): 1246 - 1249.
- [2] 苏长安, 曾赣惠. 达比加群酯与华法林对非瓣膜性房颤病人抗凝有效性及安全性比较分析[J]. 江西医药, 2015, 50(11): 1166 - 1170.
- [3] 金鹏, 周琪, 石向明, 等. 利伐沙班和达比加群酯治疗高龄非瓣膜性房颤病人的安全性及疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(13): 1504 - 1506.
- [4] 权大君, 黄鹤. 利伐沙班对非瓣膜性房颤抗凝治疗有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(12): 1085 - 1089.
- [5] 孙秀波, 铁远, 陈晴, 等. 新型口服抗凝药治疗房颤有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(5): 417 - 424.
- [6] 张静, 焦文文. 新型口服抗凝药预防非瓣膜性房颤发生脑卒中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(6): 538 - 541.
- [7] 冯慧琴, 黄丽霞, 黄嵩, 等. 21 例老年非瓣膜病性心房颤动患者使用华法林抗凝的随访管理[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(1): 78 - 79.
- [8] 吕程, 何燕, 许键, 等. 利伐沙班与华法林对心房颤动伴左心房血栓形成患者的疗效观察[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(11): 1098 - 1101.
- [9] 常文秀, 傅永平. 华法林对 78 例非瓣膜性心房颤动患者抗凝疗效及安全性观察[J]. 中国现代医生, 2013, 51(9): 143 - 145.
- [10] 郑黎晖, 樊晓寒, 姚焰. 利伐沙班治疗非瓣膜性心房颤动左心耳血栓一例[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(9): 891.
- [11] 房阳. 利伐沙班与华法林在非瓣膜性心房颤动患者中预防栓塞的作用对比[J]. 中国医药指南, 2016, 14(31): 52.
- [12] 滕旭, 刘丽敏. 利伐沙班对非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(5): 571 - 573.
- [13] BARRIOS V, EGOACHEGA - CABELLO M I, GÁLLEGO - CULLERÉ J, et al. Healthcare resources and needs in anticoagulant therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation. SAMOA Study[J]. Revista Clinica Espanola, 2017, 217(4): 193 - 200.
- [14] 钟武, 王亮, 陈红生. 口服抗凝剂利伐沙班与华法林预防非瓣膜性心房纤维颤动患者血栓栓塞的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(5): 1094 - 1096.
- [15] 张清琼, 孙学春, 周晓芳, 等. 新型口服抗凝药物治疗高龄非瓣膜性房颤患者的疗效分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(4): 486 - 489.

(收稿日期: 2017 - 08 - 02)

(本文编辑 王雅洁)