

两种抗凝药物对老年心房颤动合并左心房血栓病人血栓溶解率、栓塞事件发生率及出血风险的影响



贺利平,赵兴胜,赵海霞

摘要:目的 探讨华法林与利伐沙班对老年心房颤动合并左心房血栓病人血栓溶解率、栓塞事件发生率及出血风险的影响。方法 选取我院 2014 年 2 月—2017 年 2 月收治的老年心房颤动合并左心房血栓病人 100 例,随机分为对照组(50 例)和观察组(50 例),分别采用华法林与利伐沙班辅助治疗。比较两组左心房血栓溶解率、栓塞事件发生率及出血事件发生率。结果 观察组左心房血栓溶解率显著高于对照组($P < 0.05$);两组栓塞事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 利伐沙班辅助用于老年心房颤动合并左心房血栓病人治疗可有效提高溶栓效果,且未增加远期出血风险,价值优于华法林。

关键词:心房颤动;左心房血栓;华法林;利伐沙班;抗凝

中图分类号:R541.7 R256.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.22.034

心房颤动是临床心内科常见病与多发病之一,流行病学报道显示,10%~20%心房颤动病人合并左心房血栓,该类病人如出现血栓脱落可诱发脑动脉栓塞,致死、致残率居高不下^[1];已有研究证实,非瓣膜性房颤病人卒中发生率为无房颤者的 5~6 倍^[2]。华法林已被证实可有效预防心房颤动病人继发血栓栓塞性疾病风险,但其疗效存在较明显种族和个体差异,且饮食和药物对其影响亦较为明显,同时治疗过程中需密切监测国际标准化比值(INR),极大地限制其临床应用^[3]。利伐沙班是一种新型口服抗凝药,具有药代动力学特性稳定、无需监测 INR 等优势;国外相关荟萃分析研究显示,利伐沙班较华法林可降低心房颤动病人继发卒中和栓塞危险^[4];但对于老年心房颤动合并左心房血栓病人采用利伐沙班能否获得相似临床受益优势尚缺乏相关随机对照研究证实。本研究以我院 2014 年 2 月—2017 年 2 月收治的老年心房颤动合并左心房血栓病人 100 例作为研究对象,分别采用华法

林与利伐沙班辅助治疗,探讨两种抗凝药物对老年心房颤动合并左心房血栓病人血栓溶解率、栓塞事件发生率及出血风险的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院 2014 年 2 月—2017 年 2 月收治的老年心房颤动合并左心房血栓病人 100 例,随机分为对照组与观察组,每组 50 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。纳入标准:①符合《心房颤动抗凝治疗中国专家共识》诊断标准^[5];②经食管超声心动图确认左心耳或心房存在附壁血栓;③年龄 ≥ 65 岁;④方案经医院伦理委员会批准,病人及家属签署知情同意书。排除标准:①研究药物应用禁忌证;②既往服用华法林或利伐沙班;③预计生存时间 < 6 个月;④丙氨酸氨基转移酶为正常参考值 3 倍及以上;⑤内生肌酐清除率 < 30 mL/min;⑥既往消化道溃疡及出血史;⑦血小板减少性疾病;⑧既往心脏瓣膜置换术;⑨临床资料不全。

表 1 两组临床资料比较

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	体质指数 (kg/m ²)	CHADS ₂ 评分 (分)	心房颤动类型(例)		危险因素(例)			
						持续性	阵发性	慢性心力衰竭	高血压	糖尿病	既往脑卒中
对照组	50	23(46.00)	72.84±4.29	25.29±1.20	1.46±0.32	40	10	2	27	11	5
观察组	50	25(50.00)	72.70±4.25	25.40±1.23	1.50±0.35	35	12	3	24	13	7

注:两组各项比较,均 $P > 0.05$

1.2 方法 对照组采用华法林(上海信谊药厂有限公

司生产,国药准字:H20084641,规格:1 mg)抗凝治疗,首剂量为 2.5 mg/d,每周行 INR 监测 2 次以调节用量,INR 监测连续 3 次达 2.0~3.0 后改为每月监测 1 次;观察组则采用利伐沙班(德国 Bayer Schering Pharma AG 生产,注册证号 H20100464,规格:10 mg)抗凝治疗,20 mg/d,无须行 INR 监测。治疗时间均为 6 个月。**1.3 观察指标** ①记录随访 2 个月、4 个月、6 个月左

作者单位 内蒙古自治区人民医院(呼和浩特 010020),E-mail: hlp@139.com

引用信息 贺利平,赵兴胜,赵海霞.两种抗凝药物对老年心房颤动合并左心房血栓病人血栓溶解率、栓塞事件发生率及出血风险的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(22):3582-3584.

心房血栓溶解例数,以经食管超声心动图检查未见左心房血栓作为判定标准;检测仪器采用荷兰 Philips 公司生产的 iE33 型彩色多普勒超声诊断仪;②随访 6 个月,记录栓塞事件发生例数;③随访 6 个月,记录牙龈出血、皮肤瘀斑及消化道出血发生例数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数

表 2 两组左心房血栓溶解率比较

组别	例数	2 个月(例)	4 个月(例)	6 个月(例)	左心房血栓总溶解率(%)
对照组	50	24	6	4	68.00
观察组	50	36	5	4	90.00 ¹⁾

与对照组比较,1) $P < 0.05$

2.2 两组栓塞事件发生率比较 两组栓塞事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 3。

2.3 两组出血事件发生率比较 两组出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 4。

表 3 两组栓塞事件发生率比较

组别	例数	栓塞事件(例)	栓塞事件发生率(%)
对照组	50	2	4.00
观察组	50	1	2.00 ¹⁾

与对照组比较,1) $P > 0.05$

表 4 两组出血事件发生率比较

组别	例数	牙龈出血(例)	皮肤瘀斑(例)	消化道出血(例)	出血事件发生率(%)
对照组	50	1	1	1	6.00
观察组	50	1	1	0	4.00 ¹⁾

与对照组比较,1) $P > 0.05$

3 讨论

流行病学调查显示,随着年龄增加心房颤动及相关并发症发病率逐渐提高,其中 80 岁以上人群合并卒中风险为 25% ~ 32%,临床致死致残率居高不下^[6];心房颤动可导致心脏舒缩功能异常,心房血流受阻,进而损伤心内膜和刺激炎症因子释放,最终导致凝血功能异常及血栓形成,被认为是心房颤动病人卒中发病和死亡率上升的关键原因^[7]。抗凝干预是心房颤动病人临床治疗基础措施之一,其中以维生素 K 抑制剂华法林应用最为广泛;多中心随访研究证实,华法林口服能够使心房颤动病人卒中发生率降低,而死亡率降低幅度接近 25%^[8]。但随着临床研究逐渐深入,华法林有效剂量个体间差异较大,同时摄入维生素 K 过多可导致抗凝效果下降。此外,长期应用广谱抗生素可对肠道内大肠杆菌生长产生抑制,引起维生素 K 合成减少和出血风险增加^[9]。国外学者报道显示,华法林剂量安全窗较窄,需在治疗过程中频繁监测 INR,以维持其处于 2.0~3.0 范围,会严重影响病人治疗依从性和临床推广应用^[10]。

利伐沙班属于 Xa 因子直接抑制剂,主要抗凝机

据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验或确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组左心房血栓溶解率比较 观察组左心房血栓溶解率显著高于对照组($P < 0.05$)。详见表 2。

制为竞争性结合 Xa 因子活性位点;其与 Xa 因子活性位点结合力为 VIIa 因子、凝血酶及 IXa 因子等的 5 000 倍以上,且无论针对游离还是结合 Xa 因子均可发挥高效抑制作用^[11];同时利伐沙班还能够拮抗凝血机制级联瀑布效应而增强抗凝效果。药代动力学研究证实,利伐沙班进入人体后半衰期为 9~14 h,每日仅需口服 1 次即可维持疗效^[12];此外其用于血栓溶解强度和速度均较华法林具有优势,远期颅内出血和重要脏器出血风险亦更低,故越来越成为临床抗凝治疗首选药物^[13]。

本研究结果显示,观察组左心房血栓溶解率显著高于对照组($P < 0.05$),证实口服利伐沙班用于老年心房颤动合并左心房血栓病人有助于提高溶栓效果,这与国外学者报道结论相近^[14];观察组总血栓溶解率显著优于对照组,可能与以下因素有关:①病人服药后即进行观察,而华法林在此时 INR 并未达到预定目标,仍处在剂量调整过程中;②利伐沙班较华法林抗凝作用更强,且生物利用度更高。部分学者认为,华法林治疗左心房血栓形成病人调整 INR ≥ 2.5 更有助于血栓溶解^[15]。对于华法林和利伐沙班口服后引起附壁

血栓缩小溶解的具体机制尚未阐明,大部分学者认为抗凝药物阻断新血栓形成进程,自身纤溶系统激活与此现象密切相关^[16]。

本研究结果显示,两组栓塞事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明老年心房颤动合并左心房血栓病人口服利伐沙班并未较华法林在预防栓塞事件出现方面更具优势,这可能与入选样本量过少,随访时间不足有关;同时两组出血事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示利伐沙班用于老年心房颤动合并左心房血栓出血病人并未增加出血事件发生风险;国外相关临床研究证实,利伐沙班和华法林口服在严重和总出血事件发生率方面较为接近,安全性值得认可^[17]。

综上所述,利伐沙班辅助用于老年心房颤动合并左心房血栓病人可有效提高溶栓效果,且未增加远期出血风险,价值优于华法林。但鉴于纳入样本量不足、随访时间短及单一中心等因素制约,所得结论还有待更大规模临床研究证实。

参考文献:

- [1] APOSTOLAKIS S, GUO Y, LANE D A, *et al* .Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*,2013,34(46):3572-3575.
- [2] KIM T H, KIM J Y, MUN H S, *et al* .Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: amulticenter propensity-matched analysis[J]. *J Thromb Haemost*,2015,13(2):182-190.
- [3] JORGENSEN A L, FITZGERALD R J, OYEE J, *et al* .Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin:a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*,2012,7(8):44-64.
- [4] OLSHANSKY B, SULLIVAN R. Increased prevalence of atrial fibrillation in the endurance athlete: potential mechanisms and sport specificity [J]. *Phys Sportsmed*,2014,42(1):45-51.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会,中国生物医学工程学会心律分会,等.心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J]. *中华内科杂志*,2012,51(11):916-921.
- [6] PICCINI J P, STEVENS S R, CHANG Y, *et al* .ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2) CHADS(2) index in the ROCKET AF (rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) and ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) study cohorts[J]. *Circulation*,2013,127(3):224-229.
- [7] CHUNG J E, CHOI Y R, SEONG J M, *et al* .INR optimization based on stroke risk factors in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int J Clin Pharm*,2015,37(6):1038-1046.
- [8] WINKLE R A, MEAD R H, ENGEL G, *et al* .Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban[J]. *Europace*,2014,16(10):1443.
- [9] GIUSTETTO C, CERRATO N, GRIBAUDO E, *et al* .Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management and correlation with prognosis[J]. *Heart Rhythm*,2014,11(2):259-265.
- [10] SABZI F, FARAJI R. Right atrial thrombosis associated with sagittal sinus thrombosis caused by protein C-S deficiency[J]. *J Nepal Med Assoc*,2013,52(190):378-383.
- [11] GARBER J L, WILLENBORG K L, ROSE A E. Analysis of anticoagulant prescribing in non-valvular atrial fibrillation and development of a clinical tool for guiding anticoagulant selection [J]. *J Thromb Thrombolysis*,2015,40(2):248-254.
- [12] GAIKWAD T, GHOSH K, SHETTY S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries[J]. *Thrombosis Res*,2014,134(3):537-544.
- [13] PARE G, ERIKSSON N, LEHR T, *et al* .Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding[J]. *Circulation*,2013,127(13):1404-1412.
- [14] KIM T W, JUNG S W, SONG I U, *et al* .Left atrial dilatation is associated with severe ischemic stroke in men with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Neurol Sci*,2015,354(1/2):97-102.
- [15] BOK S K, LEE Y J, AHN S Y. Recurrent cerebral infarction caused by mobile aortic arch thrombus refractory to warfarin therapy [J]. *Ann Rehabil Med*,2013,37(5):750-754.
- [16] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, *et al* .2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*,2014,130(23):199-267.
- [17] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, *et al* .2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*,2014,130(2):2071-2104.

(收稿日期:2017-12-25)

(本文编辑 王丽)