

· 疗效比较研究 ·

利伐沙班与华法林治疗高龄 (≥ 80 岁) 非瓣膜性心房颤动患者临床疗效的对比研究

陈丽¹, 宫玉霞², 张秀林³

【摘要】 目的 比较利伐沙班与华法林治疗高龄 (≥ 80 岁) 非瓣膜性心房颤动 (AF) 患者的临床疗效。方法 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月大连市第三人民医院收治的高龄 (≥ 80 岁) 非瓣膜性 AF 患者 86 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 43 例。在常规治疗基础上, 对照组患者给予华法林治疗, 观察组患者给予利伐沙班治疗, 两组患者均连续治疗 12 个月。比较两组患者治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月抗凝功能指标 [包括凝血酶原时间 (PT) 和 D- 二聚体]、N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)、简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 评分和日常生活能力量表 (ADL) 评分; 记录两组患者治疗期间血栓栓塞事件、出血事件及不良反应发生情况。**结果** (1) 两组患者治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月 PT、D- 二聚体、NT-proBNP、MMSE 评分及 ADL 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。(2) 两组患者治疗期间血栓栓塞事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。(3) 观察组患者治疗期间出血事件发生率低于对照组 ($P<0.05$)。(4) 两组患者治疗期间胃肠道不适、头痛、眩晕、失眠、皮疹发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 利伐沙班对高龄 (≥ 80 岁) 非瓣膜性 AF 患者凝血功能、NT-proBNP、认知功能、日常生活能力的影响及对血栓栓塞事件的预防作用、用药安全性与华法林相似, 但利伐沙班可更有效地减少出血事件发生风险。

【关键词】 心房颤动; 华法林; 利伐沙班; 认知功能; 疗效比较研究; 高龄 (≥ 80 岁)

【中图分类号】 R 541.75 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.09.011

陈丽, 宫玉霞, 张秀林. 利伐沙班与华法林治疗高龄 (≥ 80 岁) 非瓣膜性心房颤动患者临床疗效的对比研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (9): 55-58. [www.syxnf.net]

CHEN L, GONG Y X, ZHANG X L. Clinical effect in treating non-valvular atrial fibrillation patients with advanced age (≥ 80 years old): a comparison between rivaroxaban and warfarin [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (9): 55-58.

Clinical Effect in Treating Non-valvular Atrial Fibrillation Patients with Advanced Age (≥ 80 Years Old) : a Comparison between Rivaroxaban and Warfarin CHEN Li¹, GONG Yu-xia², ZHANG Xiu-lin³

1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116000, China

2. Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116000, China

3. Department of Clinical Pharmacy, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116000, China

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect in treating non-valvular atrial fibrillation patients with advanced age (≥ 80 years old) between rivaroxaban and warfarin. **Methods** A total of 86 non-valvular atrial fibrillation patients with advanced age (≥ 80 years old) were selected in the Third People's Hospital of Dalian from March 2015 to March 2017, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 43 cases. Based on conventional treatment, patients in control group received warfarin, while patients in observation group received rivaroxaban; both groups continuously treated for 12 months. Index of anti-coagulation function (including PT and D-dimer), NT-proBNP, MMSE score and ADL score were compared between the two groups before treatment, 6 and 12 months after treatment, incidence of thromboembolic events, bleeding events and adverse reactions was observed during treatment, respectively. **Results** (1) No statistically significant differences of PT, D-dimer, NT-proBNP, MMSE score or ADL score was found between the two groups before treatment, 6 or 12 months after treatment ($P>0.05$). (2) No statistically significant differences of incidence of thromboembolic events was found between the two groups during treatment ($P>0.05$). (3) Incidence of bleeding events in observation group was statistically significantly lower than that in control group during treatment ($P<0.05$). (4) No

1.116000 辽宁省大连市第三人民医院药剂科 2.116000 辽宁省大连市第三人民医院心内科 3.116000 辽宁省大连市第三人民医院临床药学科

statistically significant differences of incidence of gastrointestinal discomfort, headache, dizziness, apynea or rash was found between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** In non-valvular atrial fibrillation patients with advanced age (≥ 80 years old), rivaroxaban has similar effect with warfarin on coagulation function, NT-proBNP, cognitive function and activity of daily living, with similar preventive effect on thromboembolic events and safety of drug use, but rivaroxaban can more effectively reduce the risk of bleeding events compared with warfarin.

【Key words】 Atrial fibrillation; Warfarin; Rivaroxaban; Cognitive function; Comparative effectiveness research; Advanced age (≥ 80 years old)

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床常见的心律失常类型, 可影响心房收缩功能, 增加卒中发生风险, 降低患者生活质量, 且其发病率随年龄增长而升高, 其中 >75 岁人群 AF 发病率高达 10%^[1]。抗凝治疗是目前改善 AF 患者预后的有效手段, 华法林是经典抗凝药物, 可有效降低 AF 患者血栓栓塞发生风险; 但采用华法林治疗期间需及时监测国际标准化比值 (INR), 且其与很多食物和药物同时服用会发生相互作用, 故在临床应用受限^[2]。国外有研究表明, 利伐沙班、达比加群、依度沙班等新型口服抗凝药 (NOACs) 可有效预防非瓣膜性 AF 患者发生卒中^[3-4]。但目前有关 NOACs 治疗高龄 (≥ 80 岁) AF 患者的有效性和安全性的研究报道较少。本研究旨在比较华法林与利伐沙班治疗高龄 (≥ 80 岁) 非瓣膜性 AF 患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与剔除标准 纳入标准: (1) 年龄 ≥ 80 岁, 性别不限; (2) CHA₂DS₂-VASC 评分 ≥ 2 分; (3) 无抗凝治疗禁忌证; (4) HAS-BLED 评分 <3 分; (5) 入组前糖尿病、高血压、高脂血症等基础疾病控制良好。排除标准: (1) 入组前 3 个月内有脑卒中病史、手术和严重创伤史者; (2) 入组前使用过抗血小板药物和非甾体类抗炎药治疗者; (3) 有长期酗酒史者; (4) 有深静脉血栓、肺栓塞、风湿性心脏病病史者; (5) 合并血液系统疾病、恶性肿瘤者; (6) 入组前 1 年内有消化道出血史者; (7) 对本研究所用药物过敏者。剔除标准: (1) 治疗依从性差者; (2) 失访者。

1.2 一般资料 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月大连市第三人民医院收治的高龄非瓣膜性 AF 患者 86 例, 均符合《2014 年美国心脏协会 (AHA)、美国心脏病学会 (ACC)、美国心律学会 (HRS) 心房颤动患者管理指南》^[5] 中的非瓣膜性 AF 诊断标准。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组, 每组 43 例。两组患者性别、年龄、CHA₂DS₂-VASC 评分、HAS-BLED 评分及 AF 类型比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经大连市第三人民医院伦理委员会审核批准, 所有患者知情并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 两组患者入院后均给予常规治疗, 包括胺碘酮、洋地黄类药物、 β -受体阻滞剂、普罗帕酮、稳心颗粒、索他洛尔等药物, 以控制心室率、快速复律及维持窦性心律。在常规治疗基础上, 对照组患者给予华法林钠片 (芬兰奥立安集团生产, 注册证号 H20171095, 生产批号: 1734727、1766704) 治疗, 初始剂量为 2.5 mg/d, 口服; 治疗 3、6、9 d 后均复查凝血功能指标, 并根据 INR 及时调整华法林用量, 使 INR 维持在 2.0~2.5。在常规治疗基础上, 观察组患者给予

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	CHA ₂ DS ₂ -VASC 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	HAS-BLED 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	AF 类型 (例)		
						阵发性 AF	持续性 AF	永久性 AF
对照组	43	22/21	83.1 \pm 3.9	3.67 \pm 0.69	2.45 \pm 0.96	8	13	22
观察组	43	26/17	83.4 \pm 4.0	3.43 \pm 0.51	2.61 \pm 0.90	8	15	20
t (χ^2) 值		0.754 ^a	0.384	1.834	0.797			0.186 ^a
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05

注: AF=心房颤动; ^a 为 χ^2 值

利伐沙班片 (德国拜耳公司生产, 注册证号 H20140132, 生产批号: BXHE31、BHXC71) 治疗, 10 mg/次, 1 次/d, 口服; 治疗第 3 天清晨口服利伐沙班前检测凝血功能, 如凝血酶原时间 (PT) 超过参考范围上限值 2 倍以上则提示患者出血风险明显升高, 应停止使用利伐沙班; 需要注意的是内生肌酐清除率 (CCR) <15 ml/min 者不建议使用利伐沙班。两组患者均连续治疗 12 个月。

1.4 观察指标 (1) 比较两组患者治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月凝血功能指标 (主要为 PT 和 D-二聚体) 和 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP), 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 PT、D-二聚体及 NT-proBNP, 试剂盒均购自希森美康医用电子 (上海) 有限公司, 均严格按照试剂盒说明书进行检测; (2) 比较两组患者治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月简易智能精神状态检查量表 (MMSE)^[6] 评分和日常生活力量表 (ADL)^[7] 评分, MMSE 评分越高提示患者认知功能越好, ADL 评分越高提示患者日常生活能力越好。

(3) 观察两组患者治疗期间血栓栓塞事件、出血事件及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能指标和 NT-proBNP 两组患者治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月 PT、D-二聚体及 NT-proBNP 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 2)。

2.2 MMSE 评分和 ADL 评分 两组患者治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月 MMSE 评分和 ADL 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 3)。

2.3 血栓栓塞事件 治疗期间, 对照组患者血栓栓塞事件发生率为 20.9%, 观察组为 9.3%; 两组患者治疗期间血栓栓塞事件

表2 两组患者治疗前后凝血功能指标和 NT-proBNP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of coagulation function and NT-proBNP between the two groups before and after treatment

组别	例数	PT (s)			D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$)			NT-proBNP (ng/L)		
		治疗前	治疗6个月	治疗12个月	治疗前	治疗6个月	治疗12个月	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
对照组	43	18.2±2.0	19.5±3.2	20.1±3.9	361.22±50.62	126.62±51.52	110.22±38.23	3 079.42±365.04	789.22±167.43	340.51±128.45
观察组	43	18.2±1.2	19.7±2.5	20.0±2.8	356.42±45.06	122.33±40.23	113.15±30.52	3 023.14±450.32	800.24±150.62	346.62±130.41
t值		0.19	0.26	0.13	0.46	0.43	0.87	0.64	0.32	0.22
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: PT= 凝血酶原时间, NT-proBNP=N 末端 B 型利钠肽前体

发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.266, P>0.05$, 见表4)。

2.4 出血事件 治疗期间, 对照组患者发生出血性脑卒中1例, 消化道出血5例, 其他部位出血6例, 出血事件发生率为27.9%; 观察组患者发生消化道出血2例, 其他部位出血1例, 出血事件发生率为7.0%。观察组患者治疗期间出血事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.54, P<0.05$)。

2.5 不良反应 两组患者治疗期间胃肠道不适、头痛、眩晕、失眠、皮疹发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表5)。

表3 两组患者治疗前后 MMSE 评分和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of MMSE score and ADL score between the two groups before and after treatment

组别	例数	MMSE 评分			ADL 评分		
		治疗前	治疗6个月	治疗12个月	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
对照组	43	24.67±5.23	24.30±5.47	24.13±4.26	36.11±14.20	36.05±16.22	35.98±16.44
观察组	43	24.45±4.10	24.34±5.45	25.10±4.51	35.63±13.42	36.32±15.45	36.10±15.28
t值		0.22	0.16	0.25	0.12	0.01	0.06
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: MMSE= 简易智能精神状态检查量表, ADL= 日常生活能力量表

表4 两组患者治疗期间血栓栓塞事件发生情况 [n (%)]

Table 4 Incidences of thromboembolism events in the two groups during treatment

组别	例数	缺血性脑卒中	肺栓塞	下肢静脉栓塞	心肌梗死
对照组	43	5 (11.6)	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (2.3)
观察组	43	3 (7.0)	1 (2.3)	0	0

表5 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 [n (%)]

Table 5 Comparison of incidences of adverse reaction between the two groups during treatment

组别	例数	胃肠道不适	头痛	眩晕	失眠	皮疹
对照组	43	12 (27.9)	10 (23.3)	5 (11.6)	3 (7.0)	2 (4.6)
观察组	43	11 (25.6)	8 (18.6)	4 (9.3)	1 (2.3)	0
χ^2 值		0.06	0.28	0.00	0.26	0.51
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

《2014年AHA/ACC/HRS心房颤动患者管理指南》^[5]指出, 未合并风湿性左房室瓣病变及无机械或生物瓣膜置换术、左房室瓣成形术的情况下出现的AF定义为非瓣膜性AF。既往研究表明, 瓣膜性AF与非瓣膜性AF血栓形成机制不同, 故不同类型AF患者应给予不同的抗凝策略^[8]。目前, 我国AF患者抗凝治疗现状并不令人满意, 仅<3%的AF患者接受华法林治疗, 高龄AF患者由于基础疾病较多、对药物耐受性及服药依从性较差等, 故接受正规抗凝治疗者更少, 且NOACs的使用率较华法林更低^[9]。因此, 指导高龄非瓣膜性AF患者行正规抗凝治疗具有重要临床意义。

华法林属于香豆素类抗凝剂, 其对血液中的凝血因子II、VII、IX及X无抵抗作用, 但可抑制维生素K参与的凝血因子II、VII、IX和X在肝脏合成, 进而发挥抗血栓形成等作用, 但其稳定性较差, 且与很多食物和药物同时服用会发生相互影响^[2]。利伐沙班是一种高选择性、直接抑制凝血因子Xa的NOACs, 可中断凝血瀑布的内源性和外源性途径, 从而抑制凝血酶产生, 具有稳定的、可预测的抗凝作用, 且与食物和药物相互作用较少。本研究旨在比较华法林与利伐沙班治疗高龄(≥ 80 岁)非瓣膜性AF患者的临床疗效。

PT是临床抗凝治疗的重要监测指标, 可反映血浆中凝血因子I、II、V、VII、X活性。D-二聚体可反映机体纤维蛋白溶解能力。本研究结果显示, 两组患者治疗前、治疗6个月、治疗12个月PT和D-二聚体间无差异, 提示利伐沙班对高龄(≥ 80 岁)非瓣膜性AF患者凝血功能的影响与华法林相似。NT-proBNP是评估心功能的客观标志物, AF患者心室容量改变、心房压力增大, 导致NT-proBNP大量合成、释放; 另外, AF患者心房肌细胞易发生纤维化, 促进心肌细胞释放NT-proBNP, 间接引发血栓栓塞, 故监测NT-proBNP水平有利于筛查血栓。本研究结果显示, 两组患者治疗前、治疗6个月、治疗12个月NT-proBNP水平间无差异, 提示利伐沙班对高龄(≥ 80 岁)非瓣膜性AF患者NT-proBNP的影响与华法林相似。

既往研究表明, 与窦性心律相比, 老年AF患者总体认知功能下降^[10]。AF导致心脏搏出量减少, 引起大脑血流灌注及海马区血流量减少, 进而影响认知功能, 尤其是记忆功能^[11]。既往研究表明, 抗凝治疗可降低AF患者卒中发生风

险,改善认知功能,但华法林可能增加脑出血风险^[12-13];此外,老年AF患者合并认知障碍后可能影响抗凝治疗方案的实施,从而增加脑损伤发生率^[14]。也有研究表明,抗凝治疗对AF患者认知障碍改善无明显影响^[15-16]。本研究结果显示,两组患者治疗前、治疗6个月、治疗12个月MMSE评分和ADL评分间无差异,提示利伐沙班对高龄(≥80岁)非瓣膜性AF患者认知功能、日常生活能力的影响与华法林相似。本研究结果还显示,两组患者治疗期间血栓栓塞事件、不良反应发生率间无差异,但观察组患者治疗期间出血事件发生率低于对照组,提示利伐沙班对高龄(≥80岁)非瓣膜性AF患者血栓栓塞事件的预防作用、用药安全性与华法林相似,但利伐沙班可更有效地减少出血事件发生风险。

综上所述,利伐沙班对高龄(≥80岁)非瓣膜性AF患者凝血功能、NT-proBNP、认知功能、日常生活能力的影响及对血栓栓塞事件的预防作用、用药安全性与华法林相似,但利伐沙班可更有效地减少出血事件发生风险。此外,与华法林相比,利伐沙班经济成本较高且无出血解毒剂,故临床医生应根据患者具体情况合理选择抗凝药物。

参考文献

- [1] 郭豫涛. 中国老年心房颤动临床流行病学和抗栓管理现状及变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(9): 988-990. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.024.
- [2] 张海英, 张斌, 李玉珍. 华法林的相互作用及其安全应用[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 112-116. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2007.02.010.
- [3] HOHNLOSER S H, CAPPATO R, EZEKOWITZ M D, et al. Patient-reported treatment satisfaction and budget impact with rivaroxaban vs. standard therapy in elective cardioversion of atrial fibrillation: a post hoc analysis of the X-VerT trial [J]. *Europace*, 2016, 18(2): 184-190. DOI: 10.1093/europace/euv294.
- [4] MARCY T R, TRUONG T, RAI A. Comparing Direct Oral Anticoagulants and Warfarin for Atrial Fibrillation, Venous Thromboembolism, and Mechanical Heart Valves [J]. *Consult Pharm*, 2015, 30(11): 644-656. DOI: 10.4140/TCP.n.2015.644.
- [5] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(6): 405-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.06.002.
- [7] 翁映虹, 黄坚红. 阿尔茨海默病评定量表-认知部分中文版与日常生活能力量表评价血管性痴呆的信度与效度 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(7): 1751-1753. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.07.009.
- [8] MOLTENI M, POLO FRIZ H, PRIMITZ L, et al. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey [J]. *Europace*, 2014, 16(12): 1720-1725. DOI: 10.1093/europace/euu178.
- [9] 林琳, 包金丽, 徐丽娟. 房颤住院患者抗凝治疗现状及其影响因素分析 [J]. *济宁医学院学报*, 2011, 34(5): 345-346, 348. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2011.05.016.
- [10] 张华, 王力, 郭旭, 等. 老年非瓣膜性心房颤动患者脑卒中前认知功能的临床特点分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(4): 362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.04.007.
- [11] 刘吉义. 心房颤动与认知功能障碍的相关性 [J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(6): 665-668. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2014.06.011.
- [12] CAO L, POKORNEY S D, HAYDEN K, et al. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(8): e001573. DOI: 10.1161/JAHA.114.001573.
- [13] 潘旭炎, 邱晟, 周跃, 等. 抗血栓药物相关性脑出血39例诊疗分析 [J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2016, 9(5): 349-351. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.05.014.
- [14] MAVADDAT N, ROALFE A, FLETCHER K, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1381-1386. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006301.
- [15] 任艳艳, 李小旋, 安金, 等. 心房颤动与认知功能障碍 [J]. *国际心血管病杂志*, 2017, 44(4): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.004.
- [16] MAVADDAT N, ROALFE A, FLETCHER K, et al. Response to letter regarding article, "warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study)" [J]. *Stroke*, 2014, 45(9): e192. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006301.

(收稿日期: 2018-05-16; 修回日期: 2018-09-16)

(本文编辑: 谢武英)