

· 疗效比较研究 ·

# 利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动有效性及安全性的对比研究

李军<sup>1</sup>, 胡允兆<sup>2</sup>, 黄裕立<sup>2</sup>, 卢剑华<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 比较利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动的有效性及安全性。方法 选取2016年10月—2017年5月南方医科大学顺德医院收治的非瓣膜性心房颤动患者186例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组93例。对照组患者采用华法林治疗,观察组患者采用利伐沙班治疗;两组患者均持续治疗并随访6个月。比较两组患者随访期间血栓栓塞事件及出血事件发生情况,治疗前及治疗6个月凝血功能指标〔包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、国际标准化比值(INR)〕和肝功能指标〔包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)及总胆红素(TBiL)〕。**结果** (1)两组患者随访期间血栓栓塞事件发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者随访期间出血事件发生率低于对照组( $P<0.05$ )。(2)两组患者治疗前PT、APTT、TT、FIB、INR及治疗6个月TT、FIB比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者治疗6个月PT和APTT短于对照组,INR低于对照组( $P<0.05$ )。(3)两组患者治疗前及治疗6个月ALT、AST、ALP及TBiL比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗6个月两组患者ALT、AST、ALP及TBiL与治疗前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 利伐沙班对非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件的预防作用与华法林相近,且二者对肝功能均无明显影响,但利伐沙班出血事件发生风险较低。

**【关键词】** 心房颤动;利伐沙班;华法林;安全性;疗效比较研究

**【中图分类号】** R 541.75 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.020

李军, 胡允兆, 黄裕立, 等. 利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动有效性及安全性的对比研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (11): 83-86. [www.syxnf.net]

LI J, HU Y Z, HUANG Y L, et al. Comparative study for effectiveness and safety in treating non-valvular atrial fibrillation between rivaroxaban and warfarin [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (11): 83-86.

## Comparative Study for Effectiveness and Safety in Treating Non-valvular Atrial Fibrillation between Rivaroxaban and Warfarin

LI Jun<sup>1</sup>, HU Yun-zhao<sup>2</sup>, HUANG Yu-li<sup>2</sup>, LU Jian-hua<sup>2</sup>

1. Advanced Diagnosis and Treatment Division, Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528300, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528300, China

Corresponding author: HU Yun-zhao, E-mail: h3381723@126.com

**【Abstract】** **Objective** To compare the effectiveness and safety in treating non-valvular atrial fibrillation between rivaroxaban and warfarin. **Methods** A total of 186 patients with non-valvular atrial fibrillation were selected in Shunde Hospital of Southern Medical University from October 2016 to May 2017, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 93 cases. Patients in control group received warfarin, while patients in observation group received rivaroxaban; both groups continuously treated and followed up for 6 months. Incidence of embolic events and bleeding events during treatment, index of blood coagulation function (including PT, APTT, TT, FIB and INR) and hepatic function (including ALT, AST, ALP and TBiL) before treatment and 6 months after treatment. **Results** (1) No statistically significant differences of incidence of thromboembolic events was found during treatment ( $P>0.05$ ), while incidence of bleeding events in observation group was statistically significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). (2) No statistically significant differences of PT, APTT, TT, FIB or INR was found between the two groups before treatment, nor was TT or FIB 6 months after treatment ( $P>0.05$ ); 6 months after treatment, PT and APTT in observation group were statistically significantly shorter than those in control group, meanwhile INR in observation group was statistically significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). (3) No statistically significant differences of ALT, AST, ALP or TBiL was found between the two

1.528300 广东省佛山市, 南方医科大学顺德医院高级诊疗区 2.528300 广东省佛山市, 南方医科大学顺德医院心血管内科  
通信作者: 胡允兆, E-mail: h3381723@126.com

groups before treatment or 6 months after treatment ( $P>0.05$ ), meanwhile ALT, AST, ALP or TBiL in the two groups was not statistically significantly different compared with that before treatment, respectively ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Rivaroxaban has similar preventive effect with warfarin on thromboembolic events, meanwhile both rivaroxaban and warfarin have no significant influence on hepatic function, but rivaroxaban-induced risk of bleeding events is lower compared with warfarin.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Rivaroxaban; Warfarin; Security; Comparative effectiveness research

非瓣膜性心房颤动是临床常见的心律失常,近年来随着我国人口老龄化社会进程加剧,其发病率呈不断增长趋势。研究表明,非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞、缺血性脑卒中发生风险较健康人群升高 5~7 倍,而合理使用抗凝药物可降低患者血栓栓塞、缺血性脑卒中发生风险<sup>[1]</sup>。华法林是经典口服抗凝药物,在临床应用时间较长,在抗凝治疗领域地位较高;但其治疗窗较窄、剂量变异性较大、易与其他药物或食物发生相互作用、治疗期间需不断监测国际标准化比值(INR)等,故在临床应用时受到一定限制<sup>[2]</sup>。利伐沙班是新型口服抗凝药物之一,具有治疗窗宽、给药方便、剂量固定、无需监测 INR、与食物及其他药物不存在交叉反应等优势<sup>[3]</sup>。本研究旨在比较利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动的有效性及安全性,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月—2017 年 5 月南方医科大学顺德医院收治的非瓣膜性心房颤动患者 186 例,均符合《2016 年欧洲心脏病协会(ESC)心房颤动管理指南》中非瓣膜性心房颤动的诊断标准<sup>[4]</sup>,并经心电图或 24 h 动态心电图检查证实。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组 93 例。对照组患者中男 50 例,女 43 例;年龄 38~82 岁,平均年龄(62.4±12.1)岁;病程 3~7 年,平均病程(5.6±1.3)年;平均 CHADS<sub>2</sub> 评分(2.26±0.27)分;合并症:高血压 45 例,冠心病 20 例,糖尿病 12 例,高脂血症 51 例。观察组患者中男 49 例,女 44 例;年龄 36~80 岁,平均年龄(62.5±12.3)岁;病程 3~8 年,平均病程(5.7±1.5)年;平均 CHADS<sub>2</sub> 评分(2.31±0.25)分;合并症:高血压 43 例,冠心病 21 例,糖尿病 14 例,高脂血症 50 例。两组患者性别( $\chi^2=0.022$ )、年龄( $t=0.056$ )、病程( $t=0.486$ )、CHADS<sub>2</sub> 评分( $t=1.310$ )、合并症( $\chi^2$  值分别为 0.086、0.031、0.179、0.022)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经南方医科大学顺德医院医学伦理委员会审核批准,所有患者知情并自愿签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)近半年内未发生缺血性脑卒中或其他出血性疾病;(2)CHADS<sub>2</sub> 评分 $\geq 2$ 分。排除标准:(1)合并先天性心脏病、风湿性心瓣膜病、心肌炎或有心脏手术史者;(2)合并甲状腺功能亢进、肺部疾病者;(3)存在抗凝药物治疗禁忌证者;(4)合并严重肝、肾功能损伤者;(5)凝血功能障碍、高血压或伴出血倾向者;(6)妊娠期妇女。

1.3 治疗方法 对照组患者给予华法林(Orion Corporation Orion Pharma 生产,注册证号 H20171095)治疗,初始剂量 2.0 mg/次,1 次/d;治疗第 4 天、第 6 天、第 8 天分别监测 INR,并根据 INR 增加华法林用药剂量(为 0.5 mg 的整数倍),直至 INR 稳定在 2.0~3.0,当 INR 连续 3 次为 2.0~3.0

时可改为 1 次/周甚至 1 次/月。观察组患者给予利伐沙班(德国 Bayer Schering Pharma AG 生产,进口药品注册证号 H20100464)治疗,10 mg/次,1 次/d。两组患者均长期治疗,如治疗期间发生严重出血或严重肝功能损伤时应立即停药。两组患者均持续治疗并随访 6 个月。

1.4 观察指标 (1)比较两组患者随访期间血栓栓塞事件及出血事件发生情况,血栓栓塞事件主要包括缺血性脑卒中、肺栓塞、下肢静脉栓塞及心肌梗死;出血事件主要包括轻微出血(如牙龈出血、皮肤出血、淤斑、痰中带血及镜下血尿等)、少量出血(如肉眼血尿、血便、黑便或咯血、呕血等)及大出血(如 1 次出血量 $>300$  ml 或发生出血性脑卒中)。

(2)比较两组患者治疗前及治疗 6 个月凝血功能指标,采用 Stago 全自动血凝仪(法国 STAGO 公司生产)和 SYSMEX CS2000、CS5100 血凝分析仪(希森美康公司生产)检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)及 INR。(3)比较两组患者治疗前及治疗 6 个月肝功能指标,采用日立 7600 生化分析仪及 AU5800 生化分析仪(美国贝克曼·库尔特公司生产)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)及总胆红素(TBiL)水平,试剂盒均由上海科华生物工程股份有限公司提供,并严格按照说明书进行操作。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对  $t$  检验;计数资料分析采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 血栓栓塞事件和出血事件发生情况 随访期间,对照组患者血栓栓塞事件发生率为 21.5%,出血事件发生率为 10.7%;观察组患者血栓栓塞事件发生率为 15.1%,出血事件发生率为 3.2%;两组患者随访期间血栓栓塞事件发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.296, P=0.255$ );观察组患者随访期间出血事件发生率低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.052, P=0.044$ ,见表 1)。

表 1 两组患者随访期间血栓栓塞事件和出血事件发生情况 [ $n(\%)$ ]  
Table 1 Incidence of thromboembolic events and bleeding events between the two groups during follow-up

组别	例数	血栓栓塞事件			出血事件		
		缺血性脑卒中	肺栓塞	下肢静脉栓塞	心肌梗死	轻微出血	少量出血
对照组	93	6(6.4)	5(5.4)	6(6.4)	3(3.2)	7(7.5)	3(3.2)
观察组	93	4(4.3)	4(4.3)	5(5.4)	1(1.1)	2(2.1)	1(1.1)

2.2 凝血功能指标 两组患者治疗前 PT、APTT、TT、FIB、INR 及治疗 6 个月 TT、FIB 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 观察组患者治疗 6 个月 PT 和 APTT 短于对照组, INR 低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 见表 2)。

2.3 肝功能指标 两组患者治疗前及治疗 6 个月 ALT、AST、ALP 及 TBIl 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 6 个月两组患者 ALT、AST、ALP 及 TBIl 与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ , 见表 3)。

### 3 讨论

心房颤动分为瓣膜性心房颤动和非瓣膜性心房颤动, 其中非瓣膜性心房颤动发病人数较多<sup>[6]</sup>。既往研究表明, 心房颤动是缺血性脑卒中的独立危险因素, 心房颤动患者发生卒中后致残率及致死率明显升高<sup>[1, 5]</sup>。因此, 预防心房颤动患者缺血性脑卒中、血栓栓塞事件发生具有重要意义。

抗凝治疗是心房颤动患者的基础治疗<sup>[8-9]</sup>。华法林是临床常用的口服抗凝药物, 主要经肝脏 P<sub>450</sub> 酶系催化成单羟代谢物, 通过抑制肝脏环氧化还原酶及干扰依赖性维生素 K 的凝血因子 II、VII、IX、X 活化而达到抗凝目的; 目前华法林的抗凝效果已得到临床广泛认可, 但其会增加患者出血事件发生风险<sup>[10]</sup>。利伐沙班是一种新型口服抗凝药物, 给药途径简单, 剂量固定, 治疗窗宽, 口服后可立即起效, 且患者术前无需桥接抗凝<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 两组患者随访期间血栓栓塞事件发生率间无差异; 但观察组患者随访期间出血事件发生率及治疗 6 个月 INR 低于对照组, 治疗 6 个月 PT、APTT 短于对照组, 提示利伐沙班对非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件的预防作用与华法林相近, 但利伐沙班出血事

件发生风险较低, 与 ABRAHAM 等<sup>[12]</sup> 研究结果相一致。本研究结果还显示, 治疗 6 个月两组患者 ALT、AST、ALP 及 TBIl 与治疗前比较无统计学差异, 提示利伐沙班与华法林对非瓣膜性心房颤动患者肝功能无明显影响。

综上所述, 利伐沙班对非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件的预防作用与华法林相近, 且二者对肝功能均无明显影响, 但利伐沙班出血事件发生风险较低。临床医生应根据非瓣膜性心房颤动患者具体情况并评估治疗获益与出血风险后谨慎选取口服抗凝药物。

### 参考文献

- [1] 袁早送, 黄从新, 郭宗文, 等. 达比加群酯对非瓣膜性房颤患者抗凝治疗效果及安全性的 Meta 分析 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13 (9): 947-951. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2014.09.022.
- [2] 中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (1): 76-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.01.027.
- [3] 王洛波, 王兵, 丁语, 等. 利伐沙班和华法林治疗下肢深静脉血栓形成的疗效比较 [J]. 医药导报, 2016, 35 (10): 1089-1091. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.10.015.
- [4] 陈志坚, 易桂文. 2016 年 ESC 心房颤动管理指南更新解读 [J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32 (11): 1076-1078.
- [5] 刘晓利, 郭珍立, 李平. 非瓣膜性房颤患者合并脑卒中的临床特点和危险因素分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20 (9): 162-163. DOI: 10.7619/jcmp.201609056.
- [6] 刘敏. 达比加群酯与华法林在非瓣膜性房颤抗凝治疗疗效与安全性的观察 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.

表 2 两组患者治疗前及治疗 6 个月凝血功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of index of blood coagulation function between the two groups before treatment and 6 months after treatment

组别	例数	PT (s)		APTT (s)		TT (s)		FIB (g/L)		INR	
		治疗前	治疗 6 个月	治疗前	治疗 6 个月	治疗前	治疗 6 个月	治疗前	治疗 6 个月	治疗前	治疗 6 个月
对照组	93	13.38 ± 1.25	13.73 ± 1.62	33.15 ± 2.30	43.94 ± 5.54	19.12 ± 3.49	96.58 ± 25.73	2.62 ± 0.18	2.81 ± 0.45	1.03 ± 0.10	2.37 ± 0.26
观察组	93	13.22 ± 1.27	12.89 ± 1.32	33.12 ± 2.26	39.61 ± 5.42	18.97 ± 3.52	98.82 ± 25.53	2.68 ± 0.26	2.75 ± 0.44	1.05 ± 0.09	1.18 ± 0.11
t 值		0.866	3.876	0.090	5.384	0.292	0.596	1.830	0.919	1.434	40.650
P 值		0.387	<0.001	0.929	<0.001	0.771	0.552	0.069	0.359	0.153	<0.001

注: PT= 凝血酶原时间, APTT= 活化部分凝血活酶时间, TT= 凝血酶时间, FIB= 纤维蛋白原, INR= 国际标准化比值

表 3 两组患者治疗前及治疗 6 个月肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of index of hepatic function between the two groups before treatment and 6 months after treatment

组别	例数	ALT (U/L)				AST (U/L)				ALP (U/L)				TBIl (μmol/L)			
		治疗前	治疗 6 个月	t 配对值	P 值	治疗前	治疗 6 个月	t 配对值	P 值	治疗前	治疗 6 个月	t 配对值	P 值	治疗前	治疗 6 个月	t 配对值	P 值
对照组	93	28 ± 15	26 ± 10	0.628	0.530	26 ± 9	24 ± 6	0.969	0.334	73 ± 21	69 ± 18	1.287	0.200	18.86 ± 4.79	17.76 ± 5.01	1.673	0.093
观察组	93	28 ± 15	27 ± 9	0.994	0.332	26 ± 9	25 ± 6	1.342	0.181	73 ± 21	69 ± 18	1.133	0.259	18.96 ± 4.81	17.81 ± 4.56	1.530	0.128
t 值		0.000	0.433			0.000	0.306			0.000	0.155			0.142	0.072		
P 值		1.000	0.666			1.000	0.760			1.000	0.877			0.887	0.943		

注: ALT= 丙氨酸氨基转移酶, AST= 天冬氨酸氨基转移酶, ALP= 碱性磷酸酶, TBIl= 总胆红素

· 疗效比较研究 ·

# 托拉塞米与氢氯噻嗪联合精细化管理治疗高血压并收缩性心力衰竭患者临床疗效的对比研究

杨莉君, 张邱兵, 冯德刚, 邓丽, 余田

**【摘要】 目的** 比较托拉塞米与氢氯噻嗪联合精细化管理治疗高血压并收缩性心力衰竭患者的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月广元市中心医院内科门诊及病房收治的高血压并收缩性心力衰竭患者 122 例, 采用信封法随机分为氢氯噻嗪组与托拉塞米组, 每组 61 例。两组患者均给予药物干预联合精细化管理治疗 1 个月, 其中氢氯噻嗪组患者利尿剂为氢氯噻嗪, 托拉塞米组患者利尿剂为托拉塞米。比较两组患者临床疗效及治疗前后心功能指标 [包括左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期容积 (LVEDV) 及血清脑钠肽 (BNP) 水平] 及血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 托拉塞米组患者临床疗效优于氢氯噻嗪组 ( $P<0.05$ )。治疗前两组患者 LVEF、LVEDV 及血清 BNP、hs-CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后托拉塞米组患者 LVEF 高于氢氯噻嗪组, LVEDV 小于氢氯噻嗪组, 血清 BNP、hs-CRP 水平低于氢氯噻嗪组 ( $P<0.05$ )。托拉塞米组患者治疗期间不良反应发生率低于氢氯噻嗪组 ( $P<0.05$ )。**结论** 与氢氯噻嗪联合精细化管理相比, 托拉塞米联合精细化管理能更有效地提高高血压并收缩性心力衰竭患者临床疗效并改善患者心功能, 且安全性较高。

**【关键词】** 心力衰竭, 收缩性; 高血压; 托拉塞米; 氢氯噻嗪; 精细化管理; 疗效比较研究

**【中图分类号】** R 541.6 R 544.1 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.021

杨莉君, 张邱兵, 冯德刚, 等. 托拉塞米与氢氯噻嗪联合精细化管理治疗高血压并收缩性心力衰竭患者临床疗效的对比研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (11): 86-89. [www.syxnf.net]

YANG L J, ZHANG Q B, FENG D G, et al. Comparative study for clinical effect in treating hypertension patients complicated with systolic heart failure between torasemide and hydrochlorothiazide combined with fine management [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (11): 86-89.

**Comparative Study for Clinical Effect in Treating Hypertension Patients Complicated with Systolic Heart Failure between Torasemide and Hydrochlorothiazide Combined with Fine Management** YANG Li-jun, ZHANG Qiu-bing, FENG De-gang, DENG Li, YU Tian

Department of Cardiovascular Medicine, the Central Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628000, China

**【Abstract】 Objective** To compare the clinical effect in treating hypertension patients complicated with systolic

基金项目: 四川省医学科研青年创新课题计划项目 (Q15042)  
628000 四川省广元市中心医院心血管内科

[7] 王国胜, 续斌, 高健, 等. 利伐沙班联合血塞通在预防老年髌部术后深静脉血栓形成中的疗效及对血液高凝状态的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (15): 2924-2927. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.15.032.

[8] 苏长安, 曾赣惠. 达比加群酯与华法林对非瓣膜性房颤患者抗凝有效性及安全性比较分析 [J]. 江西医药, 2015, 50 (11): 1166-1170. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2015.11.011.

[9] 中华心血管病杂志编辑委员会血栓栓塞防治循证工作组. 达比加群酯用于非瓣膜性心房颤动患者卒中预防的临床应用建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (3): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.03.003.

[10] 王珂, 薛冬, 孙红, 等. 晚期恶性肿瘤血瘀证与凝血功能及血栓弹力图指标的相关性 [J]. 中医杂志, 2016, 57 (14): 1218-1221. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.14.012.

[11] 吴际, 郑卫东, 李广华, 等. 不同检测系统凝血四项结果的可比性验证 [J]. 临床输血与检验, 2015, 17 (1): 26-29. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2015.01.008.

[12] ABRAHAM N S, SINGH S, ALEXANDER G C, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study [J]. BMJ, 2015, 350 (242): h1857. DOI: 10.1136/bmj.h1857.

(收稿日期: 2018-08-12; 修回日期: 2018-11-15)  
(本文编辑: 谢武英)