



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

## 新型口服抗凝药物利伐沙班在老年稳定性冠心病合并心房颤动患者中的应用价值研究

段靳岚, 穆宁晖

**【摘要】** 背景 老年稳定性冠心病合并心房颤动(以下简称房颤)患者逐年增多,对于该类患者需要抗凝治疗,临床中常用的药物为华法林,但华法林用药期间需要长期监测不良反应发生情况,限制了其临床应用。而利伐沙班具有抗凝效果稳定、出血风险小等特点,逐渐得到临床关注。**目的** 探讨新型口服抗凝药物利伐沙班治疗老年稳定性冠心病合并房颤患者的临床疗效和安全性。**方法** 选择2019年在云南省第一人民医院老年医学科门诊或住院的老年稳定性冠心病合并房颤患者100例为研究对象。根据随机数字表法,将患者分为华法林组和利伐沙班组,各50例。华法林组在基础治疗的基础上采用华法林钠片进行治疗,利伐沙班组在基础治疗的基础上采用利伐沙班片进行治疗,所有患者治疗时间为12个月。比较两组患者一般资料和治疗前后心肌缺血标志物〔包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、缺血修饰白蛋白(IMA)〕、左心室舒张功能〔包括舒张末期左心室后壁厚度(LVPWD)、舒张早期最大峰值速度(E)和舒张晚期最大峰值速度(A)〕及治疗期间心脑血管事件发生情况、安全性指标(治疗期间不良反应发生情况)。**结果** 利伐沙班组患者治疗后LDH、IMA低于华法林组( $P < 0.05$ )。华法林组、利伐沙班组患者治疗后CK-MB、LDH、IMA分别低于本组治疗前( $P < 0.05$ )。利伐沙班组患者治疗后舒张末期LVPWD低于华法林组,E高于华法林组( $P < 0.05$ )。华法林组、利伐沙班组患者治疗后舒张末期LVPWD、A分别低于本组治疗前,E分别高于本组治疗前( $P < 0.05$ )。两组患者治疗期间心脑血管事件发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。利伐沙班组患者治疗期间出血事件发生率低于华法林组( $P < 0.05$ );两组患者治疗期间头晕、失眠、恶心/呕吐、腹胀、食欲减退、皮疹发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 与华法林相比,利伐沙班作为一种新型口服抗凝药物,其治疗老年稳定性冠心病合并房颤患者的抗凝效果更好,可以更有效地减少心肌缺血症状、保护心脏,同时出血事件发生率更低,安全性更好。

**【关键词】** 冠心病; 心房颤动; 老年人; 抗凝药; 利伐沙班; 华法林

**【中图分类号】** R 541.4 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.145

段靳岚, 穆宁晖. 新型口服抗凝药物利伐沙班在老年稳定性冠心病合并心房颤动患者中的应用价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(7): 51-56. [www.syxnf.net]

DUAN J L, MU N H. Application value of a new oral anticoagulant drug rivaroxaban in elderly patients with stable coronary heart disease and atrial fibrillation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(7): 51-56.

### Application Value of a New Oral Anticoagulant Drug Rivaroxaban in Elderly Patients with Stable Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation DUAN Jinlan, MU Ninghui

Department of General Medicine, the First People's Hospital of Yunnan Province/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China

Corresponding author: MU Ninghui, E-mail: 50010049@qq.com

**【Abstract】** **Background** The number of elderly patients with stable coronary heart disease and atrial fibrillation is increasing year by year. For this type of patients, anticoagulation therapy is required. The commonly used drug is warfarin in clinical practice, but long-term monitoring of adverse reactions is required during warfarin administration which has limited its clinical application. With the characteristics of stable anticoagulant effect and low bleeding risk, rivaroxaban has gradually attracted attention. **Objective** To discuss the clinical efficacy and safety of a new oral anticoagulant drug rivaroxaban in the treatment of elderly patients with stable coronary heart disease and atrial fibrillation. **Methods** A total of 100 elderly patients with stable coronary heart disease and atrial fibrillation who were hospitalized or outpatient in the Department of Geriatrics of

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(省基础研究计划)〔2019FE001(-295), 2019FE001(-128)〕

650032 云南省昆明市, 云南省第一人民医院昆明理工大学附属医院全科医学科

通信作者: 穆宁晖, E-mail: 50010049@qq.com

the First People's Hospital of Yunnan Province in 2019 were selected as the research objects. According to the random number table method, the patients were divided into warfarin group and rivaroxaban group, each with 50 cases. The warfarin group was treated with warfarin sodium tablets on the basis of basic treatment, and the rivaroxaban group was treated with rivaroxaban tablets on the basis of basic treatment. The treatment time for all patients was 12 months. The general information, myocardial ischemia markers [including creatine kinase isoenzymes (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), ischemia-modified albumin (IMA)] and left ventricular diastolic function [including end-diastolic left ventricular posterior wall depth (LVPWD), peak velocity in early diastole (E) and peak velocity in late diastole (A)] before and after treatment, occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events during treatment and safety indexes (occurrence of adverse reactions during treatment) of the two groups were compared. **Results** After treatment, LDH and IMA in rivaroxaban group were lower than those in warfarin group ( $P < 0.05$ ). The CK-MB, LDH and IMA of the warfarin group and rivaroxaban group after treatment were lower than those before treatment, respectively ( $P < 0.05$ ). The end-diastolic LVPWD of the patients in the rivaroxaban group was lower than that in the warfarin group, and the E was higher than that in the warfarin group ( $P < 0.05$ ). In the warfarin group and rivaroxaban group, the end-diastolic LVPWD and A after treatment were lower than those before treatment, and E was higher than that before treatment, respectively ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events during treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ). The incidence of bleeding events during treatment in the rivaroxaban group was lower than that in the warfarin group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of dizziness, insomnia, nausea/vomiting, abdominal distension, loss of appetite, and skin rash during treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Compared with warfarin, as a new type of oral anticoagulant, in the treatment of elderly patients with stable coronary heart disease and atrial fibrillation, rivaroxaban has a better anticoagulant effect, can more effectively reduce myocardial ischemia and protect the heart, which has a lower incidence of bleeding events and better safety.

**【Key words】** Coronary disease; Atrial fibrillation; Aged; Anticoagulants; Rivaroxaban; Warfarin

稳定性冠心病是冠心病的主要类型,可引起心肌缺血,严重者可引起心肌梗死及猝死<sup>[1]</sup>,是临床常见的慢性心血管疾病。心房颤动(以下简称房颤)是冠心病的常见并发症,在中国的总患病率为0.61%~1.46%<sup>[2]</sup>,而65岁以上老年人冠心病合并房颤的概率多达7.2%<sup>[3]</sup>。发生房颤后,患者心力衰竭、心肌梗死、脑卒中等患病率随之增加<sup>[4]</sup>,且每年约5%的房颤患者可发生血栓事件<sup>[5]</sup>。近年来,在老年人群中,稳定性冠心病合并房颤的患者逐渐增多,由于老年人基础疾病增多,脏器代偿功能差,其治疗比较复杂,临床中常用的药物为维生素K拮抗剂华法林,但由于该药受食物和其他药物影响较大,且存在出血风险,用药期间需要长期监测疗效及不良反应发生情况,限制了其在临床中的应用<sup>[6]</sup>。利伐沙班是新型口服抗凝药物,与传统的华法林相比,其具有抗凝效果稳定、出血风险小、不需要监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等优点,逐渐得到临床关注。本研究采用利伐沙班治疗老年稳定性冠心病合并房颤患者,获得较好疗效,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2019年在云南省第一人民医院老年医学科门诊或住院的老年稳定性冠心病合并房颤患者100例为研究对象。根据随机数字表法将患者分为华法林组和利伐沙班组,各50例。本研究符合医学伦理标准,并经云南省第一人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合2013年《欧洲稳定性冠心病指南》<sup>[7]</sup>中稳定性冠心病的诊断标准;(2)符合2013年《美国心房颤动管理指南》<sup>[8]</sup>中房颤的诊断标准;(3)年龄 $\geq 65$ 周岁;(4)对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)合并严重呼吸衰竭、肝/肾功能不全、脑卒中心源性休克者;(2)入组前3个月内有消化道、脑、肺等脏器出血病史者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)具有认知障碍或精神疾病者。

1.3 治疗方法 两组患者针对基础疾病,给予降压、降糖、降脂及抗心肌缺血等治疗。华法林组采用华法林钠片(齐鲁制药有限公司生产,规格:2.5 mg $\times$ 20片,国药准字H37021314)进行治疗,起始剂量为2.5 mg/次,1次/d,服药3 d后,检测INR,调整华法林钠片剂量,使INR维持在1.6~2.5。利伐沙班组采用利伐沙班片(Bayer Pharma AG公司生产,规格:10 mg $\times$ 5片,国药准字J20180075)进行治疗,剂量根据患者年龄、肾功能等定为15~20 mg/次,1次/d。所有患者治疗时间为12个月。

1.4 观察指标 (1)记录患者一般资料,包括年龄、性别、吸烟史(吸烟时间 $> 6$ 个月,平均吸烟量 $\geq 7$ 支/周定义为有吸烟史)、饮酒史(饮酒时间 $> 6$ 个月,并且每日饮酒 $\geq 1$ 次定义为有饮酒史)、BMI、高血压发生情况、糖尿病发生情况、高脂血症发生情况、肾功能不全发生情况、出血史、溃疡史、CHA2DS2-VASc

评分、HAS-BLED评分、血肌酐、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)。其中CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分用于评估血栓风险,其包括年龄、性别、充血性心力衰竭、糖尿病等8项内容,评分越高表示患者发生血栓的风险越大<sup>[9]</sup>。HAS-BLED评分用于评估出血风险,其包括年龄、高血压、肝肾功能等7个项目,评分越高表示患者出血风险越大<sup>[10]</sup>。(2)分别于治疗前和治疗后抽取患者空腹静脉血,检测患者心肌缺血标志物,包括肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA),其中CK-MB、LDH采用酶联免疫吸附试验检测,IMA采用白蛋白铂结合试验检测。(3)分别于治疗前和治疗后对患者进行心脏彩超检查,检查其左心室舒张功能,包括舒张末期左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall depth, LVPWD)、舒张早期最大峰值速度(peak velocity in early diastole, E)和舒张晚期最大峰值速度(peak velocity in late diastole, A)。(4)记录患者治疗期间心脑血管事件发生情况,包括缺血性脑卒中、心肌梗死、靶血管血运重建、死亡。(5)观察安全性指标,即治疗期间患者不良反应发生情况,包括出血事件、头晕、失眠、恶心/呕吐、腹胀、食欲减退、皮疹。其中根据心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)出血分级标准<sup>[11]</sup>将出血事件分为大出血、小出血和轻微出血。

1.5 统计学方法 采用EXCEL 2013记录数据,采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。计量资料均符合正态分布,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;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、BMI、高血压发生率、糖尿病发生率、高脂血症发生率、肾功能不全发生率、出血史、溃疡史、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分、HAS-BLED评分、血肌酐、Hb、PLT、PT、ALT、AST比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2 两组患者治疗前后心肌缺血标志物比较 两组患者治疗前CK-MB、LDH、IMA及治疗后CK-MB比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );利伐沙班组患者治疗后LDH、IMA低于华法林组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。华法林组、利伐沙班组患者治疗后CK-

表1 两组患者一般资料比较

项目	华法林组(n=50)	利伐沙班组(n=50)	$t(\chi^2)$ 值	P值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	71.5 $\pm$ 7.3	70.2 $\pm$ 6.8	0.921	0.359
男性[n(%)]	28(56.0)	29(58.0)	0.041 <sup>a</sup>	0.840
吸烟史[n(%)]	25(50.0)	28(56.0)	0.361 <sup>a</sup>	0.548
饮酒史[n(%)]	35(70.0)	38(76.0)	0.457 <sup>a</sup>	0.499
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.9 $\pm$ 1.8	24.3 $\pm$ 2.1	1.023	0.309
高血压[n(%)]	23(46.0)	25(50.0)	0.160 <sup>a</sup>	0.689
糖尿病[n(%)]	16(32.0)	18(36.0)	0.178 <sup>a</sup>	0.673
高脂血症[n(%)]	13(26.0)	11(22.0)	0.219 <sup>a</sup>	0.640
肾功能不全[n(%)]	1(2.0)	2(4.0)	0 <sup>a</sup>	1.000
出血史[n(%)]	3(6.0)	4(8.0)	0 <sup>a</sup>	1.000
溃疡史[n(%)]	5(10.0)	3(6.0)	0.136 <sup>a</sup>	0.712
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	2.1 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.9	0.620	0.537
HAS-BLED评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	3.8 $\pm$ 1.2	4.1 $\pm$ 1.7	1.019	0.311
血肌酐( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	77.34 $\pm$ 27.46	82.29 $\pm$ 24.81	0.946	0.347
Hb( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	131.53 $\pm$ 16.46	133.72 $\pm$ 13.52	0.727	0.469
PLT( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^{12}$ /L)	157.73 $\pm$ 43.29	165.48 $\pm$ 48.97	0.838	0.404
PT( $\bar{x} \pm s$ , s)	9.81 $\pm$ 1.84	10.14 $\pm$ 1.63	0.949	0.345
ALT( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	26.17 $\pm$ 13.93	23.99 $\pm$ 12.45	0.825	0.411
AST( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	29.84 $\pm$ 16.81	31.15 $\pm$ 14.31	0.420	0.676

注: Hb= 血红蛋白, PLT= 血小板计数, PT= 凝血酶原时间, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, AST= 天冬氨酸氨基转移酶; <sup>a</sup>为 $\chi^2$ 值

MB、LDH、IMA分别低于本组治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

2.3 两组患者治疗前后左心室舒张功能比较 两组患者治疗前舒张末期LVPWD、E、A及治疗后A比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );利伐沙班组患者治疗后舒张末期LVPWD低于华法林组, E高于华法林组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。华法林组、利伐沙班组患者治疗后舒张末期LVPWD、A分别低于本组治疗前, E分别高于本组治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

2.4 两组患者治疗期间心脑血管事件发生率比较 华法林组患者治疗期间发生缺血性脑卒中3例、靶血管血运重建2例、心肌梗死1例,心脑血管事件发生率为12.0%(6/50);利伐沙班组患者治疗期间发生靶血管血运重建2例、缺血性脑卒中1例,心脑血管事件发生率为5.0%(3/60)。两组患者治疗期间心脑血管事件发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.488$ ,  $P=0.485$ )。

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 利伐沙班组患者治疗期间出血事件发生率低于华法林组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗期间头晕、失眠、恶心/呕吐、腹胀、食欲减退、皮疹发生

表2 两组患者治疗前后心肌缺血标志物比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of myocardial ischemia markers before and after treatment between the two groups

组别	例数	CK-MB ( $\mu\text{g/L}$ )		LDH (U/L)		IMA (mU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
华法林组	50	1.84 ± 0.33	1.35 ± 1.26 <sup>a</sup>	89.42 ± 16.76	42.49 ± 8.61 <sup>a</sup>	50.84 ± 8.21	26.73 ± 4.87 <sup>a</sup>
利伐沙班组	50	1.79 ± 0.37	1.06 ± 0.21 <sup>a</sup>	86.94 ± 15.25	36.13 ± 5.19 <sup>a</sup>	52.44 ± 8.78	23.32 ± 4.06 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.713	1.605	0.774	4.473	0.941	3.803
<i>P</i> 值		0.477	0.112	0.441	< 0.001	0.349	< 0.001

注: CK-MB=肌酸激酶同工酶, LDH=乳酸脱氢酶, IMA=缺血修饰白蛋白; 与本组治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05

表3 两组患者治疗前后左心室舒张功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of left ventricular diastolic function before and after treatment between the two groups

组别	例数	舒张末期 LVPWD (mm)		E (cm/s)		A (cm/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
华法林组	50	12.47 ± 2.01	11.32 ± 1.86 <sup>a</sup>	51.81 ± 6.35	61.42 ± 7.81 <sup>a</sup>	69.69 ± 8.34	63.53 ± 6.80 <sup>a</sup>
利伐沙班组	50	12.83 ± 1.87	10.49 ± 1.18 <sup>a</sup>	50.92 ± 5.81	64.77 ± 8.84 <sup>a</sup>	68.78 ± 9.12	61.34 ± 6.07 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.927	2.664	0.731	2.008	0.521	1.699
<i>P</i> 值		0.356	0.009	0.466	0.047	0.604	0.093

注: LVPWD=左心室后壁厚度, E=舒张早期最大峰值速度, A=舒张晚期最大峰值速度; 与本组治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05

率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表4。

表4 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 [*n* (%) ]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions during treatment between the two groups

组别	例数	出血事件	头晕	失眠	恶心/呕吐	腹胀	食欲减退	皮疹
华法林组	50	12(24.0)	1(2.0)	0	3(6.0)	2(4.0)	4(8.0)	2(4.0)
利伐沙班组	50	4(8.0)	1(2.0)	1(2.0)	2(4.0)	1(2.0)	2(4.0)	1(2.0)
$\chi^2$ 值		4.762	0.510	-	0	0	0.177	0
<i>P</i> 值		0.029	0.475	1.000	1.000	1.000	0.674	1.000

注: 华法林组患者出血事件中 大出血 1 例、小出血 3 例、轻微出血 8 例, 利伐沙班组患者出血事件中 小出血 1 例、轻微出血 3 例; - 为采用 Fisher's 确切概率法

### 3 讨论

房颤和冠心病均为临床常见的心血管疾病。发生房颤时, 心房收缩功能发生障碍, 心房内的血液瘀滞可导致血栓形成, 而血栓脱落后可随血液到达全身, 引起动脉栓塞, 其中脑卒中是房颤最常见也是最严重的并发症<sup>[12]</sup>。冠心病属于慢性病, 在脂代谢障碍引起的冠状动脉粥样硬化中, 患者存在长期的心室重塑, 如果控制不佳, 可发生心肌梗死、恶性心律失常、脑卒中等一系列心血管事件, 是导致患者死亡的重要原因<sup>[13-14]</sup>。故对于老年稳定性冠心病合并房颤患者, 需要积极有效地进行抗凝治疗, 以减少血小板相关冠状动脉血栓的形成。既往临床常用的抗凝药物为华法林, 但由于具有出血风险, 需要长期监测, 在一定程度上限制了其使用, 而利伐沙班是近几年研发出的新型口服抗凝药物, 目前临床上对于两种药物疗效的对比研究较少。因而本研究通过

比较华法林与利伐沙班治疗老年稳定性冠心病合并房颤患者的疗效, 探讨利伐沙班在老年稳定性冠心病合并房颤患者中的应用价值。

华法林是临床常用的口服抗凝药物, 是双香豆素衍生物, 其在体内被吸收后通过抑制维生素 K 及其环氧化物的相互转化而发挥抗凝作用, 其还可通过抑制抗凝血蛋白调节素 C 和 S 的羧化途径来促进凝血<sup>[15]</sup>, 可有效地预防和控制多种类型血栓栓塞性疾病。研究显示, 华法林可有效降低非瓣膜性房颤患者发生血栓栓塞的风险<sup>[16]</sup>。华法林最佳抗凝的强度为 INR 在 2.0~3.0 时, 但 INR 在 1.6~2.0 时的出血倾向最低, 对于老年人更安全<sup>[17]</sup>。故本研究中法林组患者 INR 目标值为 1.6~2.5, 以减少老年患者的出血风险。

Xa 因子是所有凝血途径的起始因子, 利伐沙班作为新型口服抗凝药物, 可高选择性地抑制 Xa 因子、阻断凝血过程, 从而抑制凝血酶的产生, 进而发挥抗凝作用<sup>[18]</sup>, 具有起效迅速、出血事件发生率低的优点。临床常用于房颤、下肢静脉血栓形成及缺血性脑卒中的治疗, 且效果稳定<sup>[19]</sup>。

冠心病患者发生心肌缺血时, CK-MB 和 LDH 升高, 可引起心肌缺血损伤, 刺激 IMA 的生成, 故 IMA 可体现心肌缺血的程度<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示, 华法林组、利伐沙班组患者治疗后 CK-MB、LDH、IMA 分别低于本组治疗前, 且利伐沙班组患者治疗后 LDH、IMA 低于华法林组, 提示利伐沙班能更好地减轻老年稳定性冠心病合并房颤患者的心肌缺血症状。左心室舒张功能减退是冠心病患者发生心肌缺血的早期表现之一。本研究

结果显示, 华法林组、利伐沙班组患者治疗后舒张末期 LVPWD、A 分别低于本组治疗前, E 分别高于本组治疗前, 提示两组患者的心肌缺血情况和左心室舒张功能均明显改善, 而利伐沙班组患者治疗后舒张末期 LVPWD 低于华法林组, E 高于华法林组, 提示利伐沙班可以更好地减少心肌缺血、保护心脏, 以降低心绞痛的发生风险。

本研究结果还显示, 两组患者治疗期间心脑血管事件发生率比较无统计学差异, 说明利伐沙班与华法林比较, 不会增加心血管事件的发生率。利伐沙班组患者治疗期间出血事件发生率低于华法林组, 两组患者治疗期间头晕、失眠、恶心/呕吐、腹胀、食欲减退、皮疹发生率比较无统计学差异, 说明长期口服利伐沙班较华法林更安全, 可以减少出血事件的发生。高鑫等<sup>[22]</sup>发现, 华法林相关缺血性脑卒中的年发生率为 4.0%, 颅内出血的年发生率为 1.21%。而 SUN 等<sup>[23]</sup>研究发现, 利伐沙班相关缺血性脑卒中的年发生率为 1.93%, 颅内出血的年发生率为 0.26%。以上研究也证实利伐沙班引起缺血性脑卒中的概率较华法林低, 且出血倾向更低, 本研究结果与之类似。艾阳等<sup>[24]</sup>分别采用低剂量利伐沙班和华法林治疗老年非瓣膜性房颤患者, 结果显示, 两组患者疗效和出血事件发生率比较均无统计学差异, 但该试验观察时间为 9 个月, 较本研究的观察时间少 3 个月, 这可能是本研究结果与之存在差异的原因。

综上所述, 与华法林相比, 利伐沙班作为一种新型口服抗凝药物, 其治疗老年稳定性冠心病合并房颤患者的抗凝效果更好, 可以更有效地减少心肌缺血症状、保护心脏, 同时出血事件发生率更低, 安全性更好。但本研究为单中心研究, 在选择患者时可能存在地域上的偏倚, 且由于研究时间有限, 仅观察了患者治疗 1 年内的情况, 故本研究的结论仍需要多中心、更长观察时间的研究继续验证。

作者贡献: 段新岚负责课题的实施, 进行数据收集和整理及统计学处理, 并撰写论文; 穆宁晖负责课题设计, 进行论文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] TEN HAAF M, BAX M, TEN BERG J M, et al. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands [J]. *Neth Heart J*, 2019, 27 (5): 263-271. DOI: 10.1007/s12471-019-1271-0.
- [2] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43 (7): 491-494. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.07.005.
- [3] 罗羽慧, 崔坤, 梅霞. 高龄冠心病合并房颤患者不同抗栓治疗方案的疗效及安全性研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46 (5): 607-608, 611. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.010.
- [4] LIANG H F, DU X, ZHOU Y C, et al. Control of anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation treated with warfarin: a study from the Chinese Atrial Fibrillation Registry [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4691-4698. DOI: 10.12659/MSM.917131.
- [5] 丁芳, 黄东轩. 心房颤动合并冠心病并 PCI 患者三联与二联抗栓治疗的安全性和疗效比较 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2012, 21 (4): 412-415. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2012.04.24.
- [6] BAJOREK B V, OGLE S J, DUGUID M J, et al. Management of warfarin in atrial fibrillation: views of health professionals, older patients and their carers [J]. *Med J Aust*, 2007, 186 (4): 175-180. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb00856.x.
- [7] Task Force Members, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296.
- [8] American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Society of Cardiology, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 127 (18): 1916-1926. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318290826d.
- [9] LIP G Y H, NIEUWLAAT R, PISTERS R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137 (2): 263-272. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
- [10] PISTERS R, LANE D A, NIEUWLAAT R, et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey [J]. *Chest*, 2010, 138 (5): 1093-1100. DOI: 10.1378/chest.10-0134.
- [11] CHESEBRO J H, KNATTERUD G, ROBERTS R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I:

- a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge [J]. *Circulation*, 1987, 76 (1): 142-154. DOI: 10.1161/01.cir.76.1.142.
- [12] 贾淑杰. 房颤合并冠心病的抗凝治疗 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(2): 99-104. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2017.02.002.
- JIA S J. Anticoagulant treatment of atrial fibrillation in patients with coronary [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2017, 15 (2): 99-104. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2017.02.002.
- [13] NICHOLS S, O' DOHERTY A F, TAYLOR C, et al. Low skeletal muscle mass is associated with low aerobic capacity and increased mortality risk in patients with coronary heart disease—a CARE CR study [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2019, 39 (1): 93-102. DOI: 10.1111/cpf.12539.
- [14] MARUME K, TAKASHIO S, NAGAI T, et al. Effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction without coronary artery disease—report from the JASPER study [J]. *Circ J*, 2019, 83 (2): 357-367. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0639.
- [15] 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患者抗凝治疗的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17 (12): 1246-1249. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.12.005.
- WANG R P, YANG S X. Rivaroxaban, dabigatran etexilate and warfarin in anticoagulant treatment of nonvalvular atrial fibrillation patients [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2015, 17 (12): 1246-1249. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.12.005.
- [16] PICCINI J P, XU H, COX M, et al. Adherence to guideline-directed stroke prevention therapy for atrial fibrillation is achievable [J]. *Circulation*, 2019, 139 (12): 1497-1506. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035909.
- [17] 吴立昊, 廖礼君. 不同华法林抗凝强度对老年稳定型冠心病合并非瓣膜性心房颤动临床疗效及安全性终点事件的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18 (15): 2472-2475. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.15.024.
- [18] PERZBORN E, STRASSBURGER J, WILMEN A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (3): 514-521. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x.
- [19] 孙飞龙, 赵庆春, 汤雨虹, 等. 心房颤动患者导管射频消融术后利伐沙班抗凝治疗的回顾分析 [J]. *中国药师*, 2017, 20(1): 124-126. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.01.035.
- SUN F L, ZHAO Q C, TANG Y H, et al. Retrospective analysis on anticoagulant therapy with rivaroxaban in atrial fibrillation patients after radiofrequency catheter ablation [J]. *China Pharmacist*, 2017, 20 (1): 124-126. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.01.035.
- [20] 杨海, 梁宗夏, 陈远东, 等. 缺血修饰清蛋白在冠心病心肌缺血早期的应用评价 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13 (22): 3239-3240. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.22.044.
- [21] 付建平, 张俊岭, 扈晓霞, 等. 血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (4): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.002.
- FU J P, ZHANG J L, HU X X, et al. Relationship between serum levels of IMA, homocysteine and severity of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27 (4): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.002.
- [22] 高鑫, 杨艳敏, 朱俊, 等. 达比加群与华法林在中国非瓣膜病心房颤动患者卒中预防中的对照研究: RE-LY 研究中国亚组分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44 (11): 929-934. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.11.006.
- GAO X, YANG Y M, ZHU J, et al. Dabigatran versus warfarin for the prevention of stroke in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Chinese subpopulation analysis of RE-LY [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2016, 44 (11): 929-934. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.11.006.
- [23] SUN Y, HU D, STEVENS S, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients from mainland China with nonvalvular atrial fibrillation: a subgroup analysis from the ROCKET AF trial [J]. *Thromb Res*, 2017, 156: 184-190. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.04.010.
- [24] 艾阳, 李必龙, 朱春甲, 等. 低剂量利伐沙班在老年非瓣膜性心房颤治疗中的效果观察 [J]. *实用老年医学*, 2020, 34 (7): 666-669. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.07.009.
- AI Y, LI B L, ZHU C J, et al. Observation of low dose rivaroxaban in the treatment of non-valvular atrial fibrillation in elderly [J]. *Practical Geriatrics*, 2020, 34 (7): 666-669. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.07.009.

(收稿日期: 2021-03-29; 修回日期: 2021-05-25)

(本文编辑: 崔丽红)