

· 药物与临床 ·

不同剂量达比加群酯在心房颤动合并不稳定型心绞痛患者抗凝治疗中的效果及安全性研究

扫描二维码
获取更多徐露¹, 方丹君¹, 印春霞², 陈璐³

【摘要】 目的 探讨不同剂量达比加群酯在心房颤动合并不稳定型心绞痛患者抗凝治疗中的效果及安全性。

方法 选取2021年12月至2022年10月靖江市人民医院收治的80例心房颤动合并不稳定型心绞痛患者,采用随机数字表法将其分成低剂量组与高剂量组,每组40例。所有患者入院后接受抗凝、抗血小板、介入治疗等常规治疗。高剂量组接受高剂量(150 mg/次)达比加群酯治疗,低剂量组接受低剂量(110 mg/次)达比加群酯治疗,两组连续治疗3个月。比较两组治疗前后凝血功能指标〔凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)〕、血管功能指标〔颈-股动脉脉搏波传导速度(cf-PWV)、趾肱指数(TBI)、踝肱指数(ABI)〕、肝功能指标〔总胆红素(TBil)、AST、ALT〕及出血事件、栓塞事件、药物不良反应发生情况。结果 两组治疗后TT、APTT、PT分别长于本组治疗前,D-D分别高于本组治疗前,低剂量组治疗后Fib高于本组治疗前,且低剂量组治疗后TT、APTT长于高剂量组,PT短于高剂量组,D-D高于高剂量组($P<0.05$)。两组治疗后cf-PWV分别慢于本组治疗前,TBI、ABI分别高于本组治疗前,且低剂量组cf-PWV慢于高剂量组,TBI、ABI高于高剂量组($P<0.05$)。两组治疗前后TBil、AST、ALT比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。低剂量组栓塞事件发生率、药物不良反应发生率低于高剂量组($P<0.05$)。结论 相比于高剂量达比加群酯,低剂量达比加群酯对心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的抗凝效果更优,有助于改善患者血管功能,降低栓塞事件发生风险,且安全性较高。

【关键词】 心房颤动;心绞痛,不稳定型;达比加群酯;抗凝效果;安全性

【中图分类号】 R 541.75 R 541.4 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.222

Anticoagulant Effect and Safety of Different Doses of Dabigatran Ester in the Treatment of Patients with Atrial Fibrillation and Unstable Angina Pectoris XU Lu¹, FANG Danjun¹, YIN Chunxia², CHEN Lu³

1.College of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

2.Clinical Pharmacy, Jingjiang People's Hospital, Jingjiang 214500, China

3.Pharmacy Intravenous Admixture Service, Jingjiang People's Hospital, Jingjiang 214500, China

Corresponding author: FANG Danjun, E-mail: djf@njmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the anticoagulant effect and safety of different doses of dabigatran ester in the treatment of patients with atrial fibrillation and unstable angina pectoris. **Methods** A total of 80 patients with atrial fibrillation complicated with unstable angina pectoris admitted to Jingjiang People's Hospital from December 2021 to October 2022 were selected and divided into low-dose group and high-dose group by random number table method, with 40 cases in each group. All patients received basic treatment such as anticoagulation, antiplatelet therapy, and interventional therapy after admission. The high-dose group received high-dose (150 mg/time) dabigatran ester treatment, and the low-dose group received low-dose (110 mg/time) dabigatran ester treatment. Both groups continuously treated for 3 months. The coagulation function indexes [thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), D-dimer (D-D)], vascular function indexes [carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), toe brachial index (TBI), ankle brachial index (ABI)], liver function indexes [total bilirubin (TBil), AST, ALT] before and after treatment, and occurrence of bleeding events, embolism events and adverse drug reaction were compared between the two groups. **Results** After treatment, TT, APTT, and PT in both groups were longer than those before treatment respectively, and D-D was higher than that before treatment respectively, FIB in the low-dose group was higher than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, TT, APTT in the low-dose group were longer than those in the high-dose group, PT was shorter than that in the high-dose group, and D-D was higher than that in the high-

基金项目:江苏省高等学校自然科学研究面上项目(19KJB350001)

作者单位:1.211166江苏省南京市,南京医科大学药学院 2.214500江苏省靖江市人民医院临床药学科 3.214500江苏省靖江市人民医院静配中心

通信作者:方丹君, E-mail: djf@njmu.edu.cn

dose group ($P < 0.05$) . After treatment, the cf-PWV of both groups was slower than that before treatment respectively, while the TBI and ABI were higher than those before treatment respectively ($P < 0.05$) . After treatment, cf-PWV of the low-dose group was lower than that of the high-dose group, while the TBI and ABI were higher than those of the high-dose group ($P < 0.05$) . There was no statistically significant difference in TBiL, AST, and ALT between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$) . The incidences of embolism events and adverse drug reaction in the low-dose group were lower than those in the high-dose group ($P < 0.05$) . **Conclusion** Compared with high-dose dabigatran ester, low-dose dabigatran ester has better anticoagulant effect in the treatment of patients with atrial fibrillation and unstable angina pectoris, which is helpful to improve the vascular function of patients, reduce the risk of embolism events, and has good safety.

【 Key words 】 Atrial fibrillation; Angina, unstable; Dabigatran etexilate; Anticoagulation effect; Safety

心房颤动是一种临床常见的心律失常,其发病率随着年龄增长不断升高^[1]。不稳定型心绞痛是一种急性冠脉综合征,其因冠状动脉狭窄造成血氧供应不足、心肌慢性缺血,加之局部炎症、脂质沉积等多种因素引起心肌能量代谢异常,进而引发心房颤动^[2]。PCI常用于治疗心房颤动合并不稳定型心绞痛,但术后需根据患者病情选择持续的抗凝与抗血小板聚集治疗药物,以防止远期不良心血管事件与血栓形成^[3]。临床上常采用华法林治疗心房颤动合并不稳定型心绞痛,该药物由肝脏代谢, $t_{1/2}$ 长,且口服利用率高,但其存在治疗窗较窄、起效慢、需要肝素矫正治疗等劣势^[4]。达比加群酯是一种直接凝血酶抑制剂,该药物对凝血酶抑制效果较好,可通过结合部分特异性蛋白位点,提高阻滞纤维蛋白裂解速度,进而预防血栓形成^[5]。临床研究表明,达比加群酯起效速度较快,其降低心房颤动患者卒中发生率的效果等同于华法林,且安全性优于华法林^[6]。目前国内有关不同剂量达比加群酯抗凝效果、预防栓塞效果以及药物不良反应的研究报道较少,鉴于此,本研究观察不同剂量达比加群酯在心房颤动合并不稳定型心绞痛患者抗凝治疗中的效果及安全性,旨在为临床工作提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 观察对象 选取2021年12月至2022年10月靖江市人民医院收治的80例心房颤动合并不稳定型心绞痛患者。纳入标准:(1)符合《心房颤动基层诊疗指南(2019年)》^[7]中心房颤动的诊断标准;(2)符合《稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)》^[8]中不稳定型心绞痛的诊断标准;(3)心房颤动出血评分系统^[9]评分 < 3 分;(4)心房颤动血栓危险度评分^[10] ≥ 2 分。排除标准:(1)伴有继发性高血压者;(2)严重心力衰竭者;(3)恶性肿瘤者;(4)甲状腺功能亢进者;(5)肝肾功能严重不全者;(6)血流动力学不稳定者;(7)存在凝血功能障碍者;(8)中重度二尖瓣狭窄者。本研究经靖江市人民医院医学伦理委员会批准

(批号:20211025),所有患者签署知情同意书。采用随机数字表法将患者分成低剂量组与高剂量组,每组40例。两组性别、年龄、有高血压者占比、有糖尿病者占比、有血脂异常者占比、有冠心病家族史者占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

1.2 治疗方法 所有患者入院后接受抗凝、抗血小板、介入治疗等常规治疗。高剂量组接受高剂量达比加群酯治疗,达比加群酯胶囊(生产厂家:成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字H20213282)150 mg/次,于早、晚餐中服用,存在出血风险或栓塞时立即复查。低剂量组接受低剂量达比加群酯治疗,即口服达比加群酯胶囊(生产厂家:成都苑东生物制药股份有限公司,成都硕德药业有限公司,国药准字H20213281)110 mg/次,于早、晚餐中服用。两组连续治疗3个月,若出现出血性脑卒中则立即终止治疗。

1.3 观察指标 (1)一般资料。收集患者一般资料,包括性别、年龄和高血压、糖尿病、血脂异常发生情况及有无冠心病家族史。(2)凝血功能指标。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血4 ml,采用全自动血凝分析仪(Compact X/XR型,上海朗逸医疗器械有限公司)检测凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)以及D-二聚体(D-dimer, D-D)。(3)血管功能指标。分别于治疗前后采用complior sp型动脉硬化检查系统(上海涵飞医疗器械有限公司)测定患者颈-股动脉脉搏波传导速度(carotid-femoral pulse wave velocity, cf-PWV),采用Vista AVS周围血管诊断系统(美国Summit公司)测定趾肱指数(toe brachial index, TBI)与踝肱指数(ankle brachial index, ABI)。(4)肝功能指标。分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血4 ml,采用XR220PLUS型全自动分立式生化分析仪(泰安市晟辰医疗器械有限公司)测定总胆红素(total bilirubin, TBiL)、AST、ALT。(5)出血

表1 两组一般资料比较

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)	高血压[n(%)]	糖尿病[n(%)]	血脂异常[n(%)]	冠心病家族史[n(%)]
高剂量组	40	21/19	74.1 ± 6.8	12 (30.0)	22 (55.0)	17 (42.5)	20 (50.0)
低剂量组	40	25/15	76.4 ± 6.4	14 (35.0)	25 (62.5)	19 (47.5)	23 (57.5)
$\chi^2(t)$ 值		0.818	1.535 ^a	0.228	0.464	0.202	0.453
P值		0.366	0.129	0.633	0.496	0.653	0.501

注:^a表示t值

事件。记录两组一般出血、颅内大出血、出血性脑卒中发生情况。(6) 栓塞事件。记录两组心肌梗死、缺血性脑卒中、肺栓塞、下肢静脉栓塞发生情况。(7) 药物不良反应。记录两组肌肉疼痛、肝肾功能异常、胃肠道反应等药物不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能指标 两组治疗前TT、Fib、APTT、PT、D-D及治疗后Fib比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后TT、APTT、PT分别长于本组治疗前, D-D分别高于本组治疗前, 低剂量组治疗后Fib高于本组治疗前, 且低剂量组治疗后TT、APTT长于高剂量组, PT短于高剂量组, D-D高于高剂量组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.2 血管功能指标 两组治疗前cf-PWV、TBI、ABI比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后cf-PWV分别慢于本组治疗前, TBI、ABI分别高于本组治疗前, 且低剂量组

cf-PWV慢于高剂量组, TBI、ABI高于高剂量组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.3 肝功能指标 两组治疗前后TBiL、AST、ALT比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4。

2.4 出血事件发生情况 低剂量组中2例发生一般出血, 1例发生颅内大出血, 2例发生出血性脑卒中; 高剂量组中6例发生一般出血, 2例发生颅内大出血, 4例发生出血性脑卒中。低剂量组出血事件发生率[12.5% (5/40)]与高剂量组[30.0% (12/40)]比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.660, P = 0.056$)。

2.5 栓塞事件发生情况 低剂量组中1例发生心肌梗死, 1例发生肺栓塞, 2例发生下肢静脉栓塞; 高剂量组中3例发生心肌梗死, 1例发生缺血性脑卒中, 4例发生肺栓塞, 3例发生下肢静脉栓塞。低剂量组栓塞事件发生率[10.0% (4/40)]低于高剂量组[27.5% (11/40)], 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.021, P = 0.045$)。

2.6 药物不良反应发生情况 低剂量组中1例发生肌肉疼痛, 2例发生肝肾功能异常, 2例发生胃肠道反应; 高剂量组中2例发生肌肉疼痛, 6例发生肝肾功能异常, 5例发生胃肠

表2 两组治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of coagulation function indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	TT (s)		Fib (g/L)		APTT (s)		PT (s)		D-D (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	40	13.12 ± 1.52	21.10 ± 5.47 ^a	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.7	30.1 ± 3.8	36.8 ± 4.3 ^a	11.9 ± 1.1	24.7 ± 2.7 ^a	1.3 ± 0.3	1.8 ± 0.4 ^a
低剂量组	40	13.10 ± 1.51	70.34 ± 8.26 ^a	2.5 ± 0.4	2.9 ± 0.6 ^a	30.1 ± 4.6	43.3 ± 5.8 ^a	11.7 ± 1.3	13.8 ± 2.9 ^a	1.2 ± 0.3	2.1 ± 0.4 ^a
<i>t</i> 值		0.059	31.434	1.306	0.880	0.021	5.675	0.638	17.183	0.892	2.569
<i>P</i> 值		0.953	<0.001	0.195	0.381	0.983	<0.001	0.525	<0.001	0.375	0.012

注: ^a表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$; TT=凝血酶时间, Fib=纤维蛋白原, APTT=活化部分凝血活酶时间, PT=凝血酶原时间, D-D=D-二聚体

表3 两组治疗前后血管功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of vascular function indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	cf-PWV (cm/s)		TBI		ABI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	40	2 005 ± 140	1 609 ± 102 ^a	0.67 ± 0.24	1.00 ± 0.41 ^a	1.0 ± 0.4	1.7 ± 0.5 ^a
低剂量组	40	1 939 ± 172	1549 ± 158 ^a	0.69 ± 0.21	1.25 ± 0.41 ^a	1.1 ± 0.4	2.0 ± 0.4 ^a
<i>t</i> 值		1.890	1.998	0.397	2.727	1.741	2.936
<i>P</i> 值		0.063	0.049	0.693	0.008	0.086	0.004

注: ^a表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$; cf-PWV=颈-股动脉脉搏波传导速度, TBI=趾肱指数, ABI=踝肱指数

表4 两组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of liver function indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	TBiL (μ mol/L)		AST (U/L)		ALT (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	40	18.0 ± 4.7	16.0 ± 5.5	27.1 ± 9.6	28.9 ± 5.4	31.4 ± 6.0	32.9 ± 7.0
低剂量组	40	17.3 ± 4.5	17.1 ± 4.2	26.3 ± 5.4	28.0 ± 6.7	31.2 ± 6.6	32.5 ± 5.6
<i>t</i> 值		0.683	0.968	0.481	0.716	0.100	0.304
<i>P</i> 值		0.496	0.336	0.632	0.476	0.921	0.762

注: TBiL=总胆红素

道反应。低剂量组药物不良反应发生率〔12.5% (5/40)〕低于高剂量组〔32.5% (13/40)〕, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.588, P=0.032$)。

3 讨论

不稳定型心绞痛以动脉粥样硬化为病变基础, 血管内皮损伤、糖脂代谢紊乱等因素能够增加血液黏稠度、降低血流速度, 长时间会引起血管腔阻塞或狭窄, 造成心律失常^[11]。临床研究表明, 约7.5%的急性冠脉综合征患者会合并心房颤动, 14.0%~32.0%的心房颤动患者会伴有冠心病, 二者互为危险因素, 病理作用互相影响^[12]。尽管心房颤动与不稳定型心绞痛的血栓形成机制不同, 但相关指南推荐二者均需进行抗栓治疗, 心房颤动合并不稳定型心绞痛需使用更为有效的抗凝治疗, 从而降低血栓栓塞发生率^[13]。然而, 采用多大剂量达比加群酯作为心房颤动合并不稳定型心绞痛的最优治疗方案, 目前国内仍缺乏相关报道。

PT、APTT常用于外源性、内源性凝血筛选试验, 其敏感性较高。D-D为Fib单体产生的特异性降解产物, 通过D-D水平能够评估Fib溶解功能。本研究结果显示, 两组治疗后TT、APTT、PT分别长于本组治疗前, D-D分别高于本组治疗前, 低剂量组治疗后Fib高于本组治疗前, 且低剂量组治疗后TT、APTT长于高剂量组, PT短于高剂量组, D-D高于高剂量组, 提示高剂量与低剂量达比加群酯均对心房颤动合并不稳定型心绞痛患者具有抗凝效果, 但低剂量达比加群酯的抗凝效果更佳, 可能原因为: 低剂量达比加群酯能够选择性地抑制凝血因子Xa, 而不影响其他凝血因子; 相反, 高剂量达比加群酯抑制凝血因子IIa的能力更强, 导致更明显的抗凝作用。本研究结果还显示, 两组治疗后cf-PWV分别慢于本组治疗前, TBI、ABI高于本组治疗前, 且低剂量组cf-PWV慢于高剂量组, TBI、ABI高于高剂量组, 提示相比于高剂量达比加群酯, 低剂量达比加群酯能更有效地改善心房颤动合并不稳定型心绞痛患者血管功能。本研究结果显示, 两组治疗前后TbIL、AST、ALT比较, 差异无统计学意义, 提示不同剂量达比加群酯对心房颤动合并不稳定型心绞痛患者肝功能指标无明显影响, 与LI等^[14]研究结果类似。国内研究表明, 低剂量达比加群酯治疗非瓣膜性心房颤动合并轻中度慢性肾损伤患者疗效确切, 能够改善患者凝血功能, 降低出血事件发生风险, 有助于减少血管损伤, 且安全性高^[15]。本研究结果显示, 低剂量组栓塞事件发生率〔10.0% (4/40)〕低于高剂量组〔27.5% (11/40)〕, 与MARGULESCU等^[16]研究结果相似, 提示相比于高剂量达比加群酯, 低剂量达比加群酯治疗心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的出血风险降低, 故低剂量达比加群酯可作为高出血风险的心房颤动合并不稳定型心绞痛患者抗凝治疗的首选方案。本研究结果显示, 低剂量组药物不良反应发生率〔12.5% (5/40)〕低于高剂量组〔32.5% (13/40)〕, 与ROCHA等^[17]研究结果相似, 提示与高剂量达比加群酯相比, 低剂量达比加群酯治疗心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的药物不良反应发生率较低, 分析原因为: 达比加群酯口服后能够快速水解为达比加群, 进而直接抑制抗凝血酶活性, 药效迅速, 能够在短期内达到峰

值, 且80%通过肝脏代谢, 不良反应少, 因此, 低剂量达比加群酯对人体血液系统的影响相对较小, 从而降低了不良反应的发生风险。

综上所述, 相比于高剂量达比加群酯, 低剂量达比加群酯对心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的抗凝效果更优, 有助于改善患者血管功能, 降低栓塞事件发生风险, 且安全性较高。但本研究仍存在一定不足, 如样本量较少、治疗时间有限且为单中心研究, 结果可能存在一定偏倚, 后续可扩大样本量、延长治疗时间进行多中心研究以深入分析不同剂量达比加群酯对心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的抗凝效果。

作者贡献: 徐露进行文章的构思与设计, 撰写/修订论文; 徐露、印春霞、陈璐进行研究的实施与可行性分析; 陈璐进行资料收集; 印春霞进行资料整理, 统计学处理; 方丹君负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LAU D H, LINZ D, SANDERS P. New findings in atrial fibrillation mechanisms [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2019, 11 (4): 563-571. DOI: 10.1016/j.jceep.2019.08.007.
- [2] NAIR A, VISHNEVSKY A, FRISCH D R. Atrial fibrillation or unstable angina? Utilization of a mobile electrocardiographic device to diagnose acute coronary syndrome [J]. *Cardiovasc Digit Health J*, 2020, 1 (1): 52-54. DOI: 10.1016/j.evdhj.2020.06.001.
- [3] USMAN M S, SIDDIQI T J, MEMON M M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25 (5): 495-502. DOI: 10.1177/2047487318755531.
- [4] 许承志, 崔惠康, 邓涛, 等. 达比加群酯胶囊联合替格瑞洛片治疗老年心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38 (9): 891-894, 923. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.09.001.
- [5] BRANDÃO L R, ALBISETTI M, HALTON J, et al. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children [J]. *Blood*, 2020, 135 (7): 491-504. DOI: 10.1182/blood.2019000998.
- [6] ROMITI G F, CORICA B, PROIETTI M A. A comprehensive appraisal of dabigatran etexilate clinical evidence and applications: a 10-year-long story [J]. *Future Cardiol*, 2021, 17 (2): 215-226. DOI: 10.2217/fca-2020-0084.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南 (2019年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19 (6): 465-473. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20191118-00838.
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南 (2020年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20 (3): 265-273. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210120-00079.
- [9] GOUDIS C, DAIOS S, KORANTZOPOULOS P, et al. Does CHA₂DS₂-VASc score predict mortality in chronic kidney disease [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16 (7): 1737-1742. DOI: 10.1007/s11739-021-02799-5.

(下转第118页)

- 110.DOI: 10.1016/j.hrtlng.2018.09.009.
- [12] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J] . *Ann Intern Med*. 2011, 155 (6) : 408. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [13] FARMAKIS D, CHRYSOHOOU C, GIAMOZIS G, et al. The management of atrial fibrillation in heart failure: an expert panel consensus [J] . *Heart Fail Rev*, 2021, 26 (6) : 1345-1358. DOI: 10.1007/s10741-020-09978-0.
- [14] DERNDORFER M, CHEN S J, PÜRERFELLNER H. Atrial fibrillation ablation in heart failure patients [J] . *J Clin Med*, 2021, 10 (16) : 3512. DOI: 10.3390/jcm10163512.
- [15] HEALEY S, ISRAELI W, CONNOLLYS J, et al. Relevance of electrical remodeling in human atrial fibrillation: results of the Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial mechanisms of atrial fibrillation study [J] . *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5 (4) : 626-631. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.970442.
- [16] SUO Y, YUAN M, LI H M, et al. Sacubitril/valsartan improves left atrial and left atrial appendage function in patients with atrial fibrillation and in pressure overload-induced mice [J] . *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1285. DOI: 10.3389/fphar.2019.01285.
- [17] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J] . *N Engl J Med*, 2014, 371 (11) : 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [18] MARTENS P, NUYENS D, RIVERO-AYERZA M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J] . *Clin Res Cardiol*, 2019, 108 (10) : 1074-1082. DOI: 10.1007/s00392-019-01440-y.
- [19] RUSSO V, AMMENDOLA E, GASPERETTI A, et al. Add-on therapy with sacubitril/valsartan and clinical outcomes in CRT-D nonresponder patients [J] . *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 79 (4) : 472-478. DOI: 10.1097/fjc.0000000000001202.
- [20] LI L Y, LOU Q, LIU G Z, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodeling in a rabbit model of atrial fibrillation [J] . *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173120. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173120.
- [21] 陈芳, 吴迪. 沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯 β 受体阻滞剂对慢性心力衰竭患者心功能及细胞间黏附分子-1 血清水平干预的影响 [J] . *山西医药杂志*, 2020, 49 (16) : 2164-2166. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2020.16.030.
- [22] SEFEROVIC P, CLAGGETT B, SEIDELMANN B, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial [J] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (5) : 333-340. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
- [23] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380 (6) : 539-548. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [24] CHANG H Y, FENG A N, FONG M C, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation [J] . *J Cardiol*, 2019, 74 (4) : 372-380. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.03.010.
- [25] RATTANAVIPANON W, SOTANANUSAK T, YAMAE F, et al. Real-world experience of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) usage in Thailand: a single-center, retrospective analysis [J] . *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21 (1) : 324. DOI: 10.1186/s12872-021-02145-9.

(收稿日期: 2023-04-19; 修回日期: 2023-05-29)

(本文编辑: 张浩)

(上接第113页)

- [10] STOJANOVIC M, DELJANIN-ILIC M, ILIC S, et al. Does HAS-BLED risk score underestimate the risk of bleeding in patients with triple antithrombotic therapy [J] . *Pol Merkur Lekarski*, 2020, 48 (287) : 361-364.
- [11] 孙小强, 李姮, 张香玲, 等. 达比加群酯联合替格瑞洛对老年心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的有效性及安全性研究 [J] . *中国全科医学*, 2018, 21 (31) : 3841-3845. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.31.013.
- [12] 白颖, 王建旗, 史旭波, 等. 心房颤动合并急性冠状动脉综合征患者住院期间发生出血的危险因素 [J] . *中国医药*, 2021, 16 (10) : 1511-1515. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.10.018.
- [13] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范 (2017) [J] . *中华心律失常学杂志*, 2018, 22 (1) : 17-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2018.01.006.
- [14] LI X, LIU L H, XU B, et al. Bioequivalence and pharmacodynamics of a generic dabigatran etexilate capsule in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions [J] . *Pharmacol Res Perspect*, 2020, 8 (2) : e00593. DOI: 10.1002/prp2.593.
- [15] 耿艳芳, 程栋, 李素珍. 低剂量达比加群酯对NVAf合并轻度慢性肾损害患者的影响 [J] . *临床心电学杂志*, 2022, 31 (1) : 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0272.2022.01.012.
- [16] MARGULESCU A D, MONT L. Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management [J] . *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15 (8) : 601-618. DOI: 10.1080/14779072.2017.1355237.
- [17] ROCHA A L, BIGHETTI-TREVISAN R L, DUFFLES L F, et al. Inhibitory effects of dabigatran etexilate, a direct thrombin inhibitor, on osteoclasts and osteoblasts [J] . *Thromb Res*, 2020, 186: 45-53. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.12.014.

(收稿日期: 2023-05-25; 修回日期: 2023-07-14)

(本文编辑: 张浩)