

心房颤动射频消融术后多种药物抗凝治疗的临床对比研究

朱锦富, 唐义虎, 吴延虎*

(南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:对心房颤动射频消融术后多种药物抗凝治疗的临床疗效和安全性进行对比研究。方法:将入组的心房颤动患者 112 例,按随机数字表分为 A 组(37 例)、B 组(40 例)和 C 组(35 例)。采用射频消融术治疗后,A 组、B 组和 C 组分别口服华法林片、达比加群酯胶囊和利伐沙班进行抗凝治疗,疗程 90 d,比较各组患者的疗效、安全性和不良反应的发生情况。结果:B 组疗效与 A 组和 C 组相当,差异均无统计学意义($P > 0.05$),C 组疗效优于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);B 组和 C 组的出血发生率均低于 A 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),B 组和 C 组之间的安全性差异无统计学意义($P > 0.05$);3 组患者在治疗过程中均出现轻微的其他不良反应,发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:达比加群酯和利伐沙班在心房颤动射频消融术后的抗凝治疗中,疗效优于或等同华法林,安全性较优,临床应用方便,值得在临床上推广。

[关键词] 心房颤动;射频消融术;华法林;达比加群酯;利伐沙班

[中图分类号] R541.75

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)11-1356-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20161115

心房颤动是最为常见的心律失常,在我国总人群中的发病率高达 1%,且近年来呈逐年递增趋势^[1]。目前针对心房颤动患者的治疗以射频消融术为主,但在围手术期极易发生血栓栓塞并发症,严重影响患者预后甚至危及生命,因此术后需进行至少 3 个月的抗凝治疗^[2]。目前国内对此类患者的术后抗凝治疗主要采用华法林,虽然其疗效确切,但其治疗窗窄、个体用量差异大,需通过频繁监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)来不断调整剂量,因此其临床应用的方便性和患者的依从性均较差^[3]。近年来,国外口服直接凝血酶抑制剂达比加群酯和口服 FXa 因子抑制剂利伐沙班因高效抗凝、较宽治疗窗而越来越多应用于射频消融术后抗凝治疗^[4-5]。本研究对法华林、达比加群酯和利伐沙班在心房颤动射频消融术后抗凝治疗中的有效性和安全性进行比较,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

入选标准:①年龄 ≥ 18 岁;②经确诊为非瓣膜性阵发性或持续性房颤,均在本院进行射频消融术治疗;③术前有明显房颤症状且药物治疗效果欠佳;④无抗凝禁忌证。

排除标准:①术前有活动性出血或消化性溃疡的高出血风险;②术前有深静脉血栓、肺栓塞病史;③术前合并脑血管疾病;④有严重肝肾肺功能异常和恶性肿瘤。

自 2013 年 1 月—2015 年 12 月,按纳入和排除标准共纳入患者 112 例,采用随机数字表法分为 3 组, A 组 37 例, B 组 40 例, C 组 35 例。各组患者性别、年龄、病情等情况如表 1 所示,经比较各组差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案获得本院医学伦理委员会批准,所有患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

各组患者术前 3 d 均经食道心脏超声检查排除左心房血栓,并连续 3 d 皮下注射低分子肝素 40 mg,在术前 12 h 停用。各组进行常规的射频消融术,手术均顺利完成,术后 4 h 给予抗凝治疗。A 组口服华法林片(济南齐鲁制药有限公司,规格:2.5 mg/片),初始每日 1 次,每次 1 片,每 3 日检测 1 次 INR,根据结果增减 1/4~1/2 片,使 INR 值稳定在 2.0~3.0 之间,达标且连续稳定 3 次后,每月监测 INR 1 次;B 组口服达比加群酯胶囊(德国勃林格殷格翰药业公司,规格:110 mg/粒),每日 2 次,每次 1 粒;C 组口服利伐沙班片(德国拜耳医药公司,规格:20 mg/片),每日 1 次,每次 1 片。各组疗程均为 90 d。

评价指标:①客观疗效:以栓塞情况进行评价,对各组患者的肺栓塞、心肌梗死、下肢静脉栓塞等

[基金项目] 江苏省卫生厅面上项目(H201406)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wuyanhu@njmu.edu.cn

表 1 患者一般临床资料

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	房颤类型(例)	
		男	女		阵发性	持续性
A 组	37	25	12	55.2 ± 11.2	26	11
B 组	40	27	13	57.6 ± 10.5	27	13
C 组	35	22	13	56.4 ± 9.9	24	11

非中枢神经系统栓塞和缺血性脑卒中发生情况进行统计。②安全性:以出血情况进行评价,对各组患者的出血情况进行统计,包括颅外大出血、出血性脑卒中等严重出血和牙龈渗血、血尿、皮下出血等一般出血。③不良反应:对各组患者头痛、失眠、眩晕、呼吸困难、消化道反应、皮疹等不良反应进行统计。

本研究采用门诊、电话或实地随访,观察并询问有无肢体、言语或神志障碍,以及肢体疼痛、体温下降等栓塞表现,如有临床怀疑,则进行相应检查和处理;观察并询问有无皮肤、消化道、呼吸道、黏膜等出血事件。随访期 3 个月,当发生严重出血或肝肾功能损害时立即停止用药。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件分析。计量数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 2 各组患者栓塞情况的比较

[n(%)]

组别	例数	肺栓塞	心肌梗死	下肢静脉栓塞	缺血性脑卒中	栓塞总发生率
A 组	37	2(5.4)	2(5.4)	1(2.7)	5(13.5)	10(27.0)
B 组	40	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)	2(5.0)	5(12.5)
C 组	35	0(0.0)	1(2.9)	1(2.9)	1(2.9)	3(8.6)*

与 A 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 各组患者出血情况的比较

[n(%)]

组别	例数	一般出血	颅外大出血	出血性脑卒中
A 组	37	9(24.3)	1(2.7)	0(0.0)
B 组	40	3(7.5)*	0(0.0)	0(0.0)
C 组	35	2(5.7)*	0(0.0)	0(0.0)

与 A 组比较,* $P < 0.05$ 。

和缺血性脑卒中等并发症,这些并发症会导致患者致残或致死^[2],故临床上在射频消融术后须进行积极有效的抗凝治疗。根据欧洲心脏病学会指南,患者在心房颤动射频消融术后须接受不得少于 3 个月的抗凝治疗以降低血栓栓塞并发症的风险。目前国内临床上最常用的抗凝治疗方案为口服维生素 K 拮抗剂华法林,也是预防房颤射频消融术后血栓栓塞的首选策略,但其治疗窗较窄、半衰期较长、易与其他药物或食物发生相互作用,需频繁进行 INR 的

2 结果

2.1 疗效的比较

A 组患者达到抗凝稳态时,INR 为 2.48 ± 0.52 。3 组患者在肺栓塞、心肌梗死、下肢静脉栓塞、缺血性脑卒中发生率上差异无统计学意义 ($P > 0.05$);C 组的栓塞总发生率低于 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),B 组的栓塞总发生率与 A 组和 C 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。

2.2 安全性的比较

3 组患者在颅外大出血、出血性脑卒中发生率上差异无统计学意义 ($P > 0.05$);B 组和 C 组的一般出血发生率低于 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),B 组和 C 组的一般出血发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 3)。

2.3 不良反应的比较

各组头痛、失眠、眩晕、呼吸困难、消化道反应和皮疹不良反应的发生情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 4)。

3 讨论

房颤射频消融术会对患者心腔内膜造成损伤,局部血流受到加热,这些原因均会导致血栓形成,而血栓一旦形成,极易引起非中枢神经系统性栓塞

表 4 各组患者不良反应的比较

[n(%)]

不良反应	A 组	B 组	C 组
头痛	6(16.2)	5(12.5)	5(14.3)
失眠	2(5.4)	3(7.5)	2(5.7)
眩晕	2(5.4)	4(10.0)	3(8.6)
呼吸困难	1(2.7)	1(2.5)	0(0.0)
消化道反应	6(16.2)	9(22.5)	5(14.3)
皮疹	3(8.1)	1(2.5)	0(0.0)

监测,且治疗过程中有较高的出血事件发生率,因此在临床应用上受到了限制^[3]。近年来上市的新型口服抗凝药物达比加群酯和利伐沙班有较高的安全性,在治疗过程中不需监测 INR,因此在临床上受到了越来越多的重视^[4-5]。

达比加群酯在体内迅速转化为达比加群,是一种高效的直接凝血酶抑制剂,直接竞争性抑制凝血

酶,从而阻断凝血过程^[6]。该药于 2010 年由美国食品与药物监督管理局批准上市,在心房颤动射频消融术后的抗凝治疗中得到了越来越多的应用,其抗凝疗效确切且有较高的安全性,国内外临床研究报道表明^[6-8],房颤患者使用达比加群酯 110 mg,2 次/d,其预防栓塞疗效与华法林相当,但出血事件的发生率要低于华法林,即达比加群酯的疗效与华法林相当,安全性优于华法林。本研究中达比加群酯组栓塞总发生率为 12.5%,与华法林组相当,差异无统计学意义($P > 0.05$);达比加群酯组在严重出血发生率上与华法林组相当,差异无统计学意义($P > 0.05$),但一般出血发生率仅为 7.5%,显著低于华法林组的 24.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$);头痛、失眠、眩晕、呼吸困难、消化道反应和皮疹不良反应的发生情况与华法林组均无显著性差异($P > 0.05$),且在治疗过程中均未发现有肝肾和心脏毒性,从而证实了达比加群酯在疗效上与华法林相当,安全性要优于华法林,且在心房颤动射频消融术后的抗凝治疗中无需监测 INR,使用较为方便,患者顺应性较好。

利伐沙班为 FXa 因子抑制剂,在凝血级联反应中 FXa 因子处于凝血酶的上端,理论上应比直接凝血酶抑制剂有更宽的治疗窗,且抗凝疗效和安全性更高^[9]。该药于 2011 年由美国食品与药物监督管理局批准上市,临床研究报道利伐沙班在心房颤动患者中的抗凝疗效优于华法林,但出血事件的发生率明显低于华法林,即利伐沙班在疗效和安全性上均优于华法林^[9-11]。本研究中利伐沙班栓塞总发生率为 8.6%,显著低于华法林组的 27.0%($P < 0.05$);利伐沙班组在严重出血发生率上与华法林组相当,差异无统计学意义($P > 0.05$),但一般出血发生率仅为 5.7%,显著低于华法林组 24.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$);其他不良反应的发生情况与华法林组无显著性差异($P > 0.05$),且在治疗过程中均未发现有肝肾和心脏毒性,从而证实了利伐沙班预防栓塞的抗凝疗效和安全性均优于华法林。本研究中利伐沙班组和达比加群酯组进行比较,栓塞情况和出血情况虽然存在差异,但无统计学意义($P > 0.05$),可能与本研究中病例数有限有关;在其他不良反应的比较上也存在差异,但无统计学意义($P > 0.05$),根据国外临床报道^[12],服用达比加群酯的患者易出现消化道反应,故在临床应用中,可根据实际情况选择利伐沙班和达比加群酯。

综上所述,在心房颤动射频消融术后的抗凝治疗中,新型抗凝药物利伐沙班和达比加群酯均有较好的依从性,其中利伐沙班的抗凝疗效和安全性均

高于华法林,达比加群酯的抗凝疗效与华法林相当,安全性要高于华法林,利伐沙班和达比加群酯的抗凝疗效和安全性相当。因此,利伐沙班和达比加群酯在心房颤动射频消融术的抗凝治疗中安全有效方便,值得进行推广。

[参考文献]

- [1] 黄从新,张 澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议-2015 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015,29(5):377-434
- [2] 刘昶权,黄 铮. 心房颤动射频消融术后复发的相关危险因素研究[J]. 岭南心血管病杂志,2014,20(2):148-151
- [3] 吴 楠,顾 晴,关玉霞,等. 心房颤动患者华法林抗凝治疗的管理现状[J]. 中华护理杂志,2014,49(3):337-340
- [4] 朱 俊,杨艳敏. 新型口服抗凝药与心房颤动血栓栓塞预防[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(5):370-371
- [5] 钱方毅. 心房颤动口服抗凝药进展[J]. 中国循环杂志, 2014,29(6):473-475
- [6] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014,383(9921):955-962
- [7] 江云东,杨思进,白雪,等. 新型抗凝药达比加群酯对高龄持续性房颤导管射频消融术围术期的抗凝疗效及安全性评价[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(9):671-675
- [8] Larock AS, Mullier F, Sennesael AL, et al. Appropriateness of prescribing dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation a prospective study [J]. *Ann Pharmacoth*, 2014,48(10):1258-1268
- [9] Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2014,45(5):1304-1312
- [10] 王 璇,刘 婧,王祖禄,等. 利伐沙班用于心房颤动导管消融术后抗凝治疗有效性及安全性[J]. 心脏杂志, 2016,28(1):33-36
- [11] Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation [J]. *Euro Heart Jo*, 2014,35(47):3346-3355
- [12] Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Europace*, 2016,20(1):408-415

[收稿日期] 2016-05-03