

达比加群酯与华法林用于非瓣膜性心房颤动患者抗凝的有效性与安全性比较

郭红雨^{1*}, 段永珂², 洪岩¹, 程冠昌¹ (1.河南大学淮河医院心内科, 河南开封 475000; 2.开封大学医学院, 河南开封 475000)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4661-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.15

摘要 目的:比较达比加群酯与华法林用于非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者抗凝的有效性和安全性。方法:回顾性分析360例NVAF患者资料,按用药方案的不同分为对照组(180例)和观察组(180例)。对照组患者给予华法林钠片,起始剂量2.5 mg,口服,每日1次,根据国际标准化比值(INR)调整剂量。观察组患者给予达比加群酯胶囊150 mg,每日2次,温水送服,餐时或餐后服用。观察两组患者治疗前与治疗1、3个月后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平、INR及不良反应发生情况。结果:两组患者治疗前后ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者INR比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、3个月后,对照组患者INR均显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗前后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但两组患者INR值均在正常范围内。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:达比加群酯治疗NVAF患者的抗凝有效性显著优于华法林,且两药的安全性相当。

关键词 达比加群酯;华法林;非瓣膜性心房颤动;抗凝;有效性;安全性

Comparison of Anticoagulant Efficacy and Safety of Dabigatran Etxilate and Warfarin in the Treatment of Non-valvular Atrial Fibrillation

GUO Hongyu¹, DUAN Yongke², HONG Yan¹, CHENG Guanchang¹ (1.Dept. of Cardiovascular Disease, Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China; 2.Medical College, Kaifeng University, Henan Kaifeng 475000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare anticoagulant efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in the treatment of non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **METHODS:** In retrospective analysis, 360 NVAF patients were divided into control group (180 cases) and observation group (180 cases) according to therapy plan. Control group was given Warfarin sodium tablet with initial dose of 2.5 mg orally, once a day, adjusted dosage according to INR. Observation group was given Dabigatran etexilate capsule 150 mg with warm water, twice a day, during or after meal. The levels of ALT, AST and INR, the occurrence of ADR were observed in 2 groups before treatment and 1, 3 month after treatment. **RESULTS:** There was no statistical significance in the levels of ALT or AST between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in INR between 2 groups ($P>0.05$), 1, 3 months after treatment, INR in control group was significantly higher than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in the INR of observation group before and after treatment ($P>0.05$); but INR of 2 groups ranged were in normal range. There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Anticoagulant efficacy of dabigatran etexilate is significantly better than warfarin for NVAF. Both have similar safety.

KEYWORDS Dabigatran etexilate; Warfarin; Non-valvular atrial fibrillation; Anticoagulant; Efficacy; Safety

非瓣膜性心房颤动(Non-valvular atrial fibrillation, NVAF)作为脑卒中发生的独立危险因素,已经得到文献资料的证实^[1]。NVAF患者卒中后的死亡率是非NVAF患者的25倍^[2]。流行病学研究调查发现,在未进行抗凝干预作为预防手段的NVAF患者中约5.3%的患者可发生卒中,因此抗凝干预是NVAF患者预防卒中发生的关键手段,其预防有效率可超过66.7%^[3]。2010年美国FDA批准达比加群酯可用于NVAF患者预防缺血性脑

卒中和全身栓塞,但目前尚缺乏相关数据证实。为此,在本研究中笔者比较了达比加群酯与华法林治疗NVAF的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年3月—2016年6月我院收治的360例NVAF患者,按用药方案的不同分为对照组(180例)和观察组(180例)。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核

* 副主任医师,硕士。研究方向:心脏病的介入治疗。电话:0378-3906666。E-mail: guohongyu001@126.com

通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	房颤血栓危险度评分(CHADS2),分	病程,年
对照组	180	94/86	77.59±6.37	2.37±0.28	5.91±0.67
观察组	180	87/93	76.38±7.49	2.41±0.27	6.78±1.09

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经心电图确诊为心房颤动;(2)CHADS2评分 ≥ 2 分;(3)所有凝血指标均在正常范围内;(4)6个月内未发生过缺血性脑卒中和出血性疾病;(5)自愿配合治疗^[4]。排除标准:(1)严重心、肺、肾功能不全者;(2)近6个月内发生脑血管疾病者;(3)对华法林及达比加群酯过敏者;(4)严重精神障碍者^[5]。

1.3 治疗方法

对照组患者给予华法林钠片(上海信谊药厂有限公司,规格:2.5 mg/片,批准文号:国药准字H31022123)起始剂量2.5 mg,口服,每日1次,每3~5 d依据国际标准化比值(INR)调整剂量,以0.5 mg增量逐渐调整华法林剂量,服用第4、6、8日监测INR,INR稳定在目标值2~3

范围内,后调整为每周监测1次,若INR连续监测3次在2~3范围内,则改为每4周监测1次。观察组患者给予达比加群酯胶囊(上海勃林格殷格翰药业有限公司,规格:150 mg/粒,批准文号:国药准字J20130065)150 mg,每日2次,温水送服,餐时或餐后服用。治疗期间嘱患者严格遵医嘱执行,严禁烟酒及辛辣饮食。

1.4 观察指标

两组患者治疗后随访3个月,观察两组患者治疗前与治疗1、3个月后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平、INR及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验或秩和检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后ALT、AST水平比较

两组患者治疗前后ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.2 两组患者治疗前后INR比较

表2 两组患者治疗前后ALT、AST水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of ALT and AST levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT, U/L			AST, U/L		
		治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	180	29.21±12.67	25.34±12.17	24.81±10.44	28.05±12.35	26.55±12.32	24.21±13.02
观察组	180	31.98±11.73	24.45±11.10	25.47±11.74	27.12±11.80	27.11±11.40	26.32±12.88
t		0.652	0.156	0.189	0.134	0.175	0.452
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

治疗前,两组患者INR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1、3个月后,对照组患者INR均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但两组患者INR值均在正常范围内,详见表3。

表3 两组患者治疗前后INR比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of INR between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	180	1.042±0.008	2.090±0.211*	2.361±0.327*
观察组	180	1.038±0.010	1.073±0.024	1.050±0.031

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.3 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	卒中	肢体动脉栓塞	肠系膜动脉栓塞	总发生率,%
对照组	180	11(6.11)	7(3.89)	5(2.78)	12.78
观察组	180	9(5.00)	5(2.78)	7(3.89)	11.67
χ^2					1.117
P					>0.05

NVAF是指排除人工瓣膜置换、风湿性心脏病或瓣膜修补患者而发生的房颤。华法林是间接作用抗凝药物,主要通过抑制维生素K在肝脏内合成凝血因子来发挥抗凝作用,具有服用简单、效果持久等优点。尽管相关循证医学研究已经确立了华法林在NVAF抗凝治疗中的一线地位,但由于其治疗窗较窄,需频繁监测血液,且出血危险性相对较高,患者依从性差,其实际应用受到一定的限制^[6]。

达比加群酯是一种新型合成的直接凝血酶抑制剂,

3 讨论

该药不依赖肝脏细胞色素 P₄₅₀ 系统代谢,口服后吸收迅速,用药后 1 h 起效,2~3 h 达血浆峰浓度,生物利用度较低,半衰期为 12~17 h,80% 以上的药物经肾脏排泄,药物的相互作用较少,不需要低维生素 K 成分参与。达比加群酯一般不需要监测 INR。RE-LY 研究是迄今为止规模最大的关于 NVAf 临床转归的研究,该研究评估了达比加群酯的临床安全性和有效性^[7]。Winkle RA 等^[8]研究表明,NVAf 患者达比加群酯 150 mg,每日 2 次和 200 mg,每日 2 次两种剂量服用后均可预防脑卒中及全身性栓塞发生,且与华法林组效果相似。这表明,服用达比加群酯的抗凝有效性与华法林相似,但值得注意的是低剂量服用后严重出血风险的发生率低于华法林,高剂量服用后严重出血风险与华法林相当,提示小剂量达比加群酯的安全性优于华法林。胡慧霞等^[9]研究显示,达比加群酯在 NVAf 消融后是安全的,具有良好的耐受性,未引起出血并发症及血栓事件,且可在房颤消融后替代华法林。

本研究结果显示,两组患者治疗前后 ALT、AST 水平比较,差异均无统计学意义。治疗 1、3 个月后,对照组患者 INR 均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义;观察组患者治疗前后比较,差异均无统计学意义;但两组患者 INR 值均在正常范围内。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。有研究认为,达比加群酯预防 NVAf 患者脑卒中和血栓形成的效果与华法林相似,而出血风险低于华法林^[10]。Uehiyama S 等^[11]对达比加群酯与华法林在 NVAf 抗凝治疗中的疗效和安全性比较进行 Meta 分析,结果显示达比加群酯与华法林对 NVAf 抗凝治疗的效果相当,但安全性更高,严重出血和一般出血发生率均较低。有研究认为,达比加群酯的主要不良反应为消化道反应^[12]。目前,达比加群酯尚缺少特效解毒药,当发生出血时,应及时停药,严重者应考虑透析等对症治疗^[13]。

综上所述,达比加群酯治疗 NVAf 患者的抗凝有效性显著优于华法林,且两药的安全性相当。由于本研究内容单一,且未对药物作用机制和长期作用进行研究,故此结论有待多中心进一步证实。

参考文献

- [1] 焦昌安,石文蕾,张煜,等.两种卒中风险评估系统对非瓣膜性房颤人群评估结果的比较[J].重庆医学,2013,42(32):3894-3895.
- [2] 张绍军.倍他乐克联合地高辛治疗心房颤动 78 例[J].中国药业,2012,21(1):68-69.
- [3] 魏永燕,汤日波.达比加群酯在心房颤动抗凝治疗中的研究进展[J].实用医学杂志,2013,29(5):683-685.
- [4] 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.
- [5] 吕超君,谭初兵,周植星,等.新型口服抗凝药达比加群[J].中国新药与临床杂志,2012,31(3):113.
- [6] 王蓉.达比加群与利伐沙班在非瓣膜性心房颤动患者中疗效和安全性的 Meta 分析[D].桂林:广西医科大学,2017.
- [7] 章殷希,丁美萍.达比加群酯的临床药理及其预防心房颤动患者卒中的研究进展[J].中国新药杂志,2012,21(11):1227-1231.
- [8] Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation[J].*J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(3):264-268.
- [9] 胡慧霞,李艳,汪明,等.不同抗凝剂对房颤患者血液流变学的影响[J].西部医学,2012,24(12):2310-2312.
- [10] 简立国,丁同斌,刘士超.达比加群酯预防心房颤动患者发生脑梗死的临床疗效及安全性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(18):123-124.
- [11] Uehiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, et al. Dabigatran and factor X : a inhibitors for stroke prevention in patients with non valvular atrial fibrillation[J].*Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(3):165-173.
- [12] 张卫芳,陆社桂,熊淑华,等.达比加群酯联合塞来昔布致上消化道出血 1 例[J].中国新药与临床杂志,2016,35(8):596-598.
- [13] 钟光珍.心房颤动诊治的现状与展望[J].实用医学杂志,2015,31(6):872-875.

(收稿日期:2017-01-10 修回日期:2017-09-19)

(编辑:陈宏)