

达比加群酯对老年持续性房颤患者凝血指标及安全性的影响

马裴裴^{1*}, 王宏伟², 娄可丽², 解泽宙^{2#} (1.大连医科大学附属第一医院老年科, 辽宁大连 116011; 2.大连大学附属中山医院心内科, 辽宁大连 116001)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3267-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.34

摘要 目的:探讨达比加群酯对老年持续性房颤患者凝血指标及安全性的影响。方法:将52例老年持续性房颤患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,各26例。观察组患者肌酐清除率 >30 ml/min时,口服达比加群酯胶囊110 mg, bid;肌酐清除率为15~30 ml/min时,口服达比加群酯胶囊55 mg, bid。对照组患者口服华法林钠片,初始剂量2.5 mg, qd, 3~5 d后根据国际标准化比值(INR)调整剂量,直至INR维持在2.0~3.0。治疗3个月后,比较两组患者治疗前后凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、INR、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(FIB)]、临床事件(脑栓塞、脑出血、致命性出血、其余部位栓塞、死亡)发生率及不良发生发生情况。结果:两组患者治疗前PT、APTT、TT、PLT、FIB比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者PT、INR较治疗前显著改善,且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未出现脑出血、致命性出血临床事件;脑栓塞发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者其余部位栓塞、死亡发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:达比加群酯治疗老年持续性房颤的抗凝效果较好,能明显改善患者PT、INR,降低临床事件发生率,且安全性较好。

关键词 达比加群酯;华法林;老年患者;持续性房颤;凝血指标;安全性

Effect of Dabigatran Etexilte on Coagulation Indexes and Safety of Elderly Patients with Persistent Atrial Fibrillation

MA Peipei¹, WANG Hongwei², LOU Keli², XIE Zezhou² (1.Dept. of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China; 2.Dept. of Cardiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Liaoning Dalian 116001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effect of dabigatran etexilate on coagulation indexes and safety of elderly patients with persistent atrial fibrillation. **METHODS:** 52 elderly patients with persistent atrial fibrillation were randomly divided into observation group and control group by random number table, 26 cases in each group. Creatinine clearance rate in observation group was higher than 30 ml/min, 110 mg Dabigatran etexilate capsule was orally given, bid; when 15-30 ml/min, 55 mg capsule was orally given, bid. Control group orally received Warfarin sodium tablet with initial dose of 2.5 mg, qd, according to international normalized ratio (INR) after 3-5 days till maintained in 2.0-3.0. After 3 months, coagulation indexes [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), INR, platelet count (PLT), fibrinogen (FIB)] before and after treatment, incidences of clinical events (cerebral embolism, cerebral hemorrhage, fatal bleeding, the remaining parts of embolism, death) and adverse reactions in 2 groups were compared. **RESULTS:** There was no significant difference in PT, APTT, TT, PLT and FIB between 2 groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, PT and INR in 2 groups significantly increased, and observation group was obviously better than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). No cerebral hemorrhage or fatal hemorrhage occurred in the two groups. There was no significant difference in the incidence of cerebral embolism between 2 groups ($P>0.05$); the incidence of remaining parts of embolism, death in observation group significantly lower than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was significantly lower than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Dabigatran etexilate shows good coagulation effect on elderly patients with persistent atrial fibrillation, which can effectively improve PT and INR levels and reduce the incidences of clinical events, with good safety.

KEYWORDS Dabigatran etexilate; Warfarin; Elderly patients; Persistent atrial fibrillation; Coagulation indexes; Safety

心房颤动简称房颤,是最常见的持续性心律失常。正常健康人群脑卒中的发病率约为1.0%,而房颤患者脑卒中的发病率高出3~4倍,且房颤导致的脑卒中后果更加严重,是房颤

* 主治医师,硕士。研究方向:心内科、老年病。电话:0411-83635963。E-mail: Mapeipeip666@126.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:心内科。电话:0411-62893693。E-mail: bandengbandengban@126.com

患者死亡的主要原因。有研究表明,房颤患者接受抗凝治疗后脑卒中发病率可降低60.0%^[1]。达比加群酯最初主要应用于髋关节置换术中预防深静脉血栓的形成,2010年10月通过美国食品与药物管理局(FDA)批准后用于房颤患者脑卒中的预防,临床遂逐渐将其应用于房颤患者的抗凝治疗中,但针对老年持续性房颤抗凝治疗的研究尚无系统性评价^[2-3]。鉴于此,笔者比较了达比加群酯和华法林对老年持续性房颤患者

凝血指标及安全性的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准^[1]:(1)经临床动态心电图或心电图确诊为房颤;(2)年龄≥60岁,且持续性房颤病史>1年;(3)常规抗凝治疗无效或对其不耐受;(4)患者及家属均对整个研究过程知情同意且签署知情同意书。排除标准:(1)甲亢、心力衰竭、近3个月内有心肌梗死病史或行外科手术治疗者;(2)严重糖尿病、肝肾功能不全者;(3)无法配合和完成随访者;(4)血常规及凝血常规正常者。

1.2 研究对象

本研究方案获得医院医学伦理委员会批准后,纳入2014年1月—2015年10月大连医科大学附属第一医院门诊及住院部接受抗凝治疗的老年持续性房颤患者52例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各26例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(男/女) 例	脂代谢紊乱, 原发性高血压, 病态综合征, 例	年龄,岁	病程,年		
观察组	26	12/14	5	8	3	72.6±3.5	3.8±1.5
对照组	26	13/13	6	7	4	73.1±3.9	3.3±1.1
χ^2/t		0.075 6	0.113 1	0.091 9	0.161 9	0.486 5	1.370 6
P		0.783 4	0.736 7	0.761 8	0.687 4	0.628 7	0.176 6

1.3 治疗方法

对照组患者采用华法林钠片(上海福达制药有限公司,表2)。

表2 两组患者治疗前后凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	PT,s	APTT,s	TT,s	INR	PLT, $\times 10^9$	FIB,g/L
观察组	26	治疗前	12.9±1.7	39.6±4.3	23.8±9.9	1.0±0.2	126.6±18.3	3.0±1.1
		治疗后3个月	34.6±2.9**	40.9±5.2	29.6±8.6	2.4±0.6**	135.3±22.5	3.4±1.6
对照组	26	治疗前	12.5±1.6	40.8±5.2	23.6±10.1	1.1±0.3	125.7±19.5	2.9±1.0
		治疗后3个月	31.5±3.5*	41.6±4.8	31.5±9.2	2.8±0.6*	134.4±23.6	3.3±1.7

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

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

2.2 两组患者临床事件发生率比较

两组患者均未出现脑出血、致命性出血临床事件。脑栓塞发生率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者其余部位栓塞、死亡发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床事件发生率比较见表3。

表3 两组患者临床事件发生率比较[例(%)]

组别	n	脑栓塞	脑出血	致命性出血	其余部位栓塞	死亡
观察组	26	1(3.85)	0(0)	0(0)	1(3.85)	0(0.00)
对照组	26	2(7.69)	0(0)	0(0)	4(15.38)	1(3.85)
χ^2		1.411			7.002	4.061
P		0.235			0.008	0.044

2.3 不良反应

两组患者主要不良反应为出血事件、消化道反应和贫血等,经对症处理及停药或换药治疗后好转。观察组患者不良

批准文号:国药准字H31020993,规格:2.5 mg)口服,初始剂量2.5 mg, qd, 3~5 d后复查国际标准化比值(INR),根据结果对剂量进行调整,直至INR维持在2.0~3.0^[9]。观察组患者若肌酐清除率>30 ml/min,口服达比加群酯胶囊(Boehringer Ingelheim Internarional GmbH,注册证号:国药准字J20130064,规格:10 mg)110 mg, bid;若肌酐清除率为15~30 ml/min时,口服达比加群酯胶囊55 mg, bid,空腹或进食服用均可,若漏服1次,应在当天补服。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 观察指标

(1)检测两组患者治疗前及治疗3个月后的凝血指标:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、INR、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(FIB);(2)观察两组患者治疗后临床事件(脑栓塞、脑出血、致命性出血、其余部位栓塞、死亡)发生率及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用配对t检验;计数资料以率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后凝血指标比较

两组患者治疗前凝血指标PT、APTT、TT、PLT、FIB比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3个月,两组患者PT、INR较治疗前显著延长或升高,且观察组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后凝血指标比较见

反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较见表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	皮下出血	鼻出血	消化道反应	贫血	总发生情况
观察组	26	1(3.85)	0(0.00)	1(3.85)	1(3.85)	2(7.69)
对照组	26	2(7.69)	1(3.85)	2(26.92)	1(3.85)	5(19.23)
χ^2						5.155
P						0.023

3 讨论

房颤是临床常见的心律失常性疾病,治疗原则包括抗凝治疗,防止形成血栓;针对发病因素和基础心脏疾病治疗,缓解临床症状;对心率进行控制并保持窦性心律。目前,临床研究证实华法林对房颤的治疗具有显著的抗凝效果,但其具有以下缺点^[6]:其一,临床用药见效慢,停药后血药浓度持续时间

较短;其二,易受多种食物、药物的影响;其三,治疗宽度窄,治疗期间需对患者凝血指标进行监测。近年来,不断有新型抗凝药物在临床使用,对凝血因子Xa(FXa)抑制剂以及凝血酶抑制剂的研究也逐步深入,代表药物为达比加群酯、阿哌沙班、利伐沙班等。本研究结果显示,两组患者均未出现脑出血、致命性出血的临床事件,脑栓塞发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者其余部位栓塞、死亡发生率显著低于对照组,且观察组患者不良反应发生率也显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示达比加群酯对持续性房颤的治疗安全性优于华法林^[7]。其中,华法林主要导致出血及消化道反应,而达比加群酯则主要引起出血、贫血,经对症治疗或换药后消失。

华法林与达比加群酯均属于口服抗凝药物,其中华法林是香豆素类药物^[8],对肝脏细胞内维生素K合成凝血因子、蛋白S和蛋白C具有间接抑制作用,从而发挥凝血活性。华法林抗凝治疗主要有两个目的,既要防止严重出血的发生,又要预防脑卒中的发生。临床使用中发现,华法林抗凝效应和强度与出血并发症相关,因个体差异的不同又存在较大的剂量效应关系,故对药物使用剂量需进行严密监测,避免超量或剂量不足^[9]。达比加群酯是新型的合成口服直接凝血酶抑制剂,对肝脏细胞色素P₄₅₀系统的代谢无依赖作用,与其他药物的相互作用小,无需低维生素K成分饮食,且达比加群酯的应用无需监测INR值。有研究证实,达比加群酯不同剂量的应用均对脑卒中、全身性栓塞等疾病的发生有预防作用,且效果近似华法林;但值得提出的是,其低剂量应用出血风险低,高剂量应用出血风险与华法林相近,提示低剂量的达比加群酯临床应用安全性更高^[10]。本研究中,两组患者治疗后PT、INR均得到改善,但观察组改善更为明显,提示达比加群酯的抗凝效果更佳^[11]。

综上所述,达比加群酯治疗老年持续性房颤的抗凝效果较好,能明显改善患者PT、INR,降低临床事件发生率,且安全性较好。但本研究样本量较小,且未对远期疗效进行跟踪报

道,后续研究有待完善。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Ng KP, Edwards NC, Lip GYH, *et al.* Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation [J]. *Aml Kidney Dis*, 2013, 62(3):615.
- [3] 刘敏.达比加群酯在非瓣膜性房颤抗凝治疗中的应用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(6):757.
- [4] 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病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.
- [5] 张凤祥,曹克将.2010年欧洲心脏病学会心房颤动治疗指南概要[J].中华心律失常学杂志,2011,15(2):157.
- [6] 王璇,王祖禄,杨桂棠,等.达比加群酯用于心房颤动射频导管消融术后抗凝治疗有效性及安全性研究[J].中华心律失常学杂志,2015,19(2):99.
- [7] 张运剑,王晓芳.新型口服抗凝药物的安全性[J].药物不良反应杂志,2014,16(1):30.
- [8] 吴逢波,徐珽,陈泽莲,等.心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝观察[J].中国药房,2008,19(14):1093.
- [9] 倪金迪,李响,蔡振林,等.新型口服抗凝药预防非瓣膜性心房颤动相关性脑卒中的应用进展[J].中国临床神经科学,2014,22(5):557.
- [10] 黄琼,袁义强,毛幼林,等.达比加群酯用于房颤导管消融术后抗凝治疗的临床研究[J].中国实用医药,2015,10(21):177.
- [11] 高昉,储慧民.达比加群酯在心房颤动抗凝治疗方面的研究进展[J].临床荟萃,2015,30(11):1316.

(收稿日期:2016-01-15 修回日期:2016-04-28)

(编辑:黄欢)

2016年援外医疗队中期工作会议在京召开

本刊讯 2016年7月8日,国家卫生和计划生育委员会(以下简称“国家卫计委”)在京召开2016年援外医疗队中期工作会议,国家卫计委副主任崔丽出席会议并讲话。

崔丽充分肯定了2016年上半年卫生与人口领域的国际交流与合作,特别是援外医疗工作取得的成绩,指出各地、各单位扎实推进援外医疗工作,主动应对境外公共卫生应急事件,加强援外医疗队的制度建设和管理,主动开展多种形式援外项目,取得了可喜成果。

崔丽强调,各级卫生计生行政部门要统一思想、提高认

识,支持卫生与人口领域的国际合作,全面做好援外医疗队各项工作。一是贯彻已印发的政策文件精神,真抓实干,完善援外医疗队管理;二是做好援外医疗队创新工作,加快推进2016年创新援外项目实施;三是加强援外医疗队宣传和党建工作,树立优秀典型。

国家卫计委有关司局和直属单位,承担援外医疗队派遣任务的27个省(区、市)卫计委负责同志和援外医疗队工作管理人员,以及相关学术机构专家参加了会议。