

达比加群、华法林分别用于心房颤动患者射频消融术后疗效与安全性的比较

孙飞龙^{1*}, 赵庆春^{1#}, 任刘丽¹, 任天舒¹, 史国兵¹, 汤雨虹¹, 王凡非²(1.沈阳军区总医院药学部, 沈阳 110016; 2.沈阳军区总医院心内科, 沈阳 110016)

中图分类号 R541.75 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1178-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.07

摘要 目的:比较达比加群、华法林用于心房颤动患者射频消融术(RFCA)后的疗效和安全性。方法:回顾性分析141例非瓣膜性心房颤动并拟行RFCA患者资料,按用药的不同分为华法林组(71例)和达比加群组(70例)。华法林组患者入院前曾服华法林者入院后需停用,改为低分子肝素钙注射液100 U/kg,皮下注射,待INR<1.5时行RFCA,术前12 h停用低分子肝素钙注射液;术中静脉注射肝素钙注射液100 U/kg;术后4~6 h口服华法林钠片4.5 mg,每日1次,同时与低分子肝素桥接重叠治疗至少3~5 d;术后每3 d监测1次国际标准化比值(INR),维持INR 2.0~3.0,至少服用华法林3个月。达比加群组患者入院后停用曾服用的抗凝药物,改为口服达比加群酯胶囊110 mg(年龄≥70岁或体质量<60 kg)或150 mg(年龄<70岁或体质量≥60 kg),每日2次;术前24 h停用达比加群酯胶囊,术中用同华法林组;术后6 h口服达比加群酯胶囊,至少服用3个月。观察两组患者术后第1、3个月总死亡率、脑卒中(短暂性脑缺血,缺血性脑病)发生率、外周血管栓塞率及出血情况。结果:两组患者术后第1、3个月总死亡率、脑卒中发生率、外周血管栓塞率、出血发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:达比加群用于非瓣膜性心房颤动患者RFCA的抗凝疗效和安全性均与华法林相当。

关键词 心房颤动;射频消融术;华法林;达比加群;疗效;安全性

Comparison of the Efficacy and Safety of Dabigatran and Warfarin Respectively Used in Atrial Fibrillation Patients after Radiofrequency Ablation

SUN Feilong¹, ZHAO Qingchun¹, REN Liuli¹, REN Tianshu¹, SHI Guobing¹, TANG Yuhong¹, WANG Fanfei²
(1.Dept. of Pharmacy, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, China; 2.Dept. of Cardiology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of dabigatran and warfarin respectively used in atrial fibrillation patients after radiofrequency ablation (RFCA). **METHODS:** Data of 141 nonvalvular atrial fibrillation patients, who scheduled for RFCA, were retrospectively analyzed and divided into warfarin group (71 cases) and dabigatran group (70 cases) by different medication. Patients in warfarin group should stop warfarin if they took before, then changed to Low molecular weight heparin calcium injection 100 U/kg, subcutaneous injection, taking RFCA when INR was lower than 1.5, stopping low molecular weight heparin 12 h before surgery; Low molecular weight heparin calcium injection 100 U/kg was intravenously injected when surgery; orally taking Warfarin sodium tablet 4.5 mg after 4-6 h, once a day, meanwhile bridged overlapping treated at least 3-5 d with low molecular weight heparin; monitoring once INR every 3 d after surgery, maintaining INR 2.0-3.0, taking warfarin at least 3 months. Patients in dabigatran group stopped taking the anticoagulant drugs when admission, then changed to Dabigatran etexilate capsule 110 mg (age≥70 years old or body mass<60 kg) or 150 mg (age<70 years old or body mass≥60 mg), twice a day; stopping dabigatran 24 h before surgery, the same medication as warfarin group when surgery; orally taking dabigatran after 6 h, taking at least 3 months. The total mortality rate, incidence of stroke (transient cerebral ischemia, ischemic encephalopathy), peripheral thrombosis rate and incidence of bleeding after 1 and 3 month(s) in 2 groups were observed. **RESULTS:** There were no significant differences in the total mortality rate, incidence of stroke, peripheral thrombosis rate and incidence of bleeding after 1 and 3 month(s) in 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Dabigatran has similar anticoagulant efficacy and safety with warfarin in atrial fibrillation patients after RFCA.

KEYWORDS Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Warfarin; Dabigatran; Efficacy; Safety

心房颤动(简称“房颤”)导致的血栓栓塞是房颤患者致残和致死的主要原因,目前规范的抗凝治疗能有效

减少房颤相关血栓栓塞的发生^[1]。射频消融术(RFCA)能够有效的复律房颤^[2],随着RFCA的广泛应用,发现其围术期的血栓发生率明显升高,还可引起脑卒中等严重并发症的发生,因此RFCA后抗凝就显得至关重要,但尚无统一标准^[3],国内多采用低分子肝素和华法林桥接治疗,以国际标准化比值(INR)调整华法林用量,使INR

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:024-28851230。E-mail:sfl20071@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:024-28851262。E-mail:zhaocq53@yahoo.com.cn

维持在2.0~3.0之间^[4]。尽管华法林抗凝效果得到认可,但因个体差异大,需频繁监测INR,从而造成临床应用存在局限性^[5]。新型口服抗凝药(NOAC)达比加群在房颤患者RFCA后抗凝治疗的有效性和安全性国外已有报道^[6]。达比加群是一种高效选择性的直接抑制IIa因子的口服抗凝药,在预防房颤患者血栓栓塞方面具有安全、有效、无需监测凝血指标等优点^[7]。为此,在本研究中笔者比较分析了达比加群、华法林分别用于房颤患者RFCA后的疗效和安全性,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2014年1月—2016年1月我院收治的141例非瓣膜性房颤并拟行RFCA的患者资料,其中男性97例,女性44例。按用药的不同将所有患者分为华法林组(71例)和达比加群组(70例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,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通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

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

项目	华法林组(n=71)	达比加群组(n=70)
年龄,岁	57.43±9.13	57.31±7.60
男性/女性,例	51/20	46/24
体质量指数,kg/cm ²	25.62±3.28	25.56±3.27
非瓣膜性房颤卒中风险评分(CHADS ₂),分	0.77±0.85	0.86±0.83
血红蛋白(Hb),g/L	124.13±8.56	124.61±8.07
血小板计数(PLT),×10 ⁹ L ⁻¹	204.82±53.37	206.41±49.03
丙氨酸转氨酶,U/L	20.80±9.55	19.62±9.12
肌酐清除率,mL/min	101.13±30.49	99.65±27.68
血压,mmHg	收缩压	129.71±15.28
	舒张压	76.93±8.22
房颤类型,例(%)	持续性	18(25.35)
	阵发性	53(74.65)
术前用药,例(%)	阿司匹林	6(8.45)
	维生素K拮抗剂	3(4.23)
既往卒中,例(%)	18(25.35)	18(25.71)
心力衰竭,例(%)	2(2.82)	4(5.71)
高血压,例(%)	29(40.85)	29(41.43)
糖尿病,例(%)	10(14.08)	8(11.43)
心肌梗死,例(%)	1(1.41)	0(0)
甲状腺功能异常,例(%)	4(5.63)	7(10.1)

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①术前1~2d经食道超声排除左心房内血栓;②整个治疗过程必须使用同一种抗凝药物。排除标准:①CHADS₂评分≥3分者;②严重肝肾功能不全

表2 两组患者术后第1、3个月总死亡率、脑卒中发生率、外周血管栓塞率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of total mortality rate, stroke incidence and peripheral thrombosis rate between 2 groups after operation[case(%)]

组别	n	术后第1个月				术后第3个月			
		总死亡	短暂性脑缺血	缺血性脑病	外周血管栓塞	总死亡	短暂性脑缺血	缺血性脑病	外周血管栓塞
华法林组	71	0(0)	1(1.41)	0(0)	1(1.41)	0(0)	2(2.82)	0(0)	0(0)
达比加群组	70	0(0)	1(1.43)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.43)	0(0)	0(0)

全:肌酐清除率<30 mL/min,丙氨酸转氨酶>3倍正常值者;③消化性溃疡及活动性出血者;④近期合并脑血管性疾病者。

1.3 用药方法

华法林组患者入院前曾服华法林者入院后需停用,改为低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,规格:0.5 mL:5 000 AXa单位,批准文号:国药准字H20060191)100 U/kg,皮下注射,待INR<1.5时行RFCA,术前12 h停用低分子肝素钙注射液;术中静脉注射肝素钙注射液(天津生物化学制药有限公司,规格:1 mL:1万单位,批准文号:国药准字H12020504)100 U/kg;术后4~6 h口服华法林钠片(芬兰 Orion Corporation,规格:3 mg/片,批准文号:国药准字H20110108)4.5 mg,每日1次,同时与低分子肝素桥接重叠治疗至少3~5 d;术后每3 d监测1次INR,维持INR 2.0~3.0,至少服用华法林钠片3个月。达比加群组患者入院后停用曾服用的抗凝药物,改为口服达比加群酯胶囊(Boehringer Ingelheim International GmbH,规格:110 mg/粒,批准文号:国药准字J20130064,规格:150 mg/粒,批准文号:国药准字J20130065)110 mg(年龄≥70岁或体质量<60 kg)或150 mg(年龄<70岁或体质量≥60 kg),每日2次;术前24 h停用达比加群酯胶囊,术中用药同华法林组;术后6 h口服达比加群酯胶囊,至少服用3个月。

1.4 观察指标

观察两组患者术后第1、3个月总死亡率、脑卒中(短暂性脑缺血,缺血性脑病)发生率、外周血管栓塞率及出血情况。出血按心肌梗死后溶栓出血分级——大量出血:颅内出血或临床可见出血,伴Hb降低>50 g/L;少量出血:肉眼血尿、咯血、牙龈出血、鼻出血等,Hb降低30~50 g/L;不明显出血:Hb降低<30 g/L,PLT≤100×10⁹L⁻¹或降低≥50%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t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 两组患者术后第1、3个月总死亡率、脑卒中发生率、外周血管栓塞率比较

两组患者术后第1、3个月总死亡率、脑卒中发生率、外周血管栓塞率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.2 两组患者出血发生率比较

两组患者术后第1、3个月出血发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者出血发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of bleeding events between 2 groups [case(%)]

组别	n	术后第1个月			术后第3个月		
		大量出血	少量出血	不明显出血	大量出血	少量出血	不明显出血
华法林组	71	0(0)	3(5.63)	1(1.41)	0(0)	1(1.41)	1(1.41)
达比加群组	70	0(0)	2(2.86)	1(1.43)	0(0)	1(1.43)	0(0)

2.3 两组患者出血症状

华法林组患者术后有4例出现少量出血,其中3例为术后第1个月牙龈出血,1例为术后第3个月鼻出血;达比加群组患者术后有3例出现少量出血,其中1例为第1个月牙龈出血,1例咯血,1例为术后第3个月血尿。华法林组患者术后有2例出现不明显出血,其中1例为术后第1个月PLT下降,1例为术后第3个月Hb下降(虽无明显出血,但出现乏力等贫血症状);达比加群组患者术后第1个月有1例患者出现不明显出血(PLT下降,虽无明显出血,但出血倾向增加)。少量出血患者停用药物后无再出血发生,不明显出血患者经调整药物剂量后均未发生出血,继续抗凝治疗。

3 讨论

有文献报道,在RFCA中及术后血栓形成的发生率可高达10%,易出现血栓栓塞等并发症,尤其是缺血性脑病,这是由:(1)消融过程中导管对心腔造成多处内膜损伤,导管长时间操作及局部血流加热导致凝血酶激活和血小板聚集,促进血栓形成;(2)房颤复率后心房收缩恢复正常,易造成左房血栓栓子脱落,出现血栓栓塞等并发症^[8]。

华法林是临床上使用较广泛、效果肯定的口服抗凝药物,常应用于各种血栓栓塞疾病,但其存在安全范围小、个体差异大、药物与食物存在相互作用等缺点^[9]。因此,国内外一直在积极探索华法林的替代治疗,包括NOAC治疗、抗血小板药物治疗、左心耳封堵器治疗等,其中尤以NOAC研制为近年的热点^[7]。达比加群能直接选择性抑制凝血因子IIa生成,具有抗凝作用强、起效快、代谢快等优点。Connolly SH等^[10]研究发现,应用110 mg(每日2次)达比加群预防血栓事件的疗效与华法林相当,而出血事件发生率低于华法林。而在本研究中,无论在脑卒中发生风险和出血发生风险上,达比加群均与华法林相当,这与Shuurab M等^[11]研究结果一致。

本研究结果还显示,两组均未有患者死亡及大出血事件,华法林组有1例患者外周血管栓塞,经回访发现是由INR不达标所致;达比加群组有3例患者出现少量出血,经回访显示停药后出血症状消失,另外发现两组部分患者均出现尿/便潜血弱阳性,其原因可能为应用抗凝药物会潜在增加人体每日胃肠道及尿道等自然失血量(人体每日胃肠道等自然失血大约0.6 mL),因此造成尿/

便潜血假阳性结果。

综上所述,达比加群用于非瓣膜性房颤患者RFCA的抗凝疗效和安全性均与华法林相当。本研究尚存在不足:(1)本研究未纳入CHADS₂评分 ≥ 3 分患者,因为该类患者行RFCA存在高血栓栓塞风险,两组患者均为血栓栓塞低、中危患者(平均CHADS₂评分为 0.82 ± 0.84 分),该结果难以推广到高危人群;(2)本研究为回顾性分析,纳入的样本量较小,对于达比加群用于RFCA后的抗凝机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 章玲,李军,麦爱欢,等.心房颤动射频消融术后利伐沙班和华法林抗凝治疗对比研究[J].中华临床医师杂志,2015,6(9):118-119.
- [2] Hunter RJ, McCread J, Diab I, et al. Mortality maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death[J]. *Heart*, 2012, 98(1):48-53.
- [3] 黄从新,吴刚.心房颤动的药物治疗[J].中华心律失常学杂志,2008,12(3):1363-1373.
- [4] 王璇,王祖禄,杨桂棠,等.达比加群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):99-103.
- [5] Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15):1363-1373.
- [6] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints and research trial design [J]. *Europace*, 2012, 14, 526-606.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律失常专业委员会,等.非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识[J].中华心律失常学杂志,2014,18(5):321-329.
- [8] Ran JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intra cardiac echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(10):1861-1867.
- [9] 田国祥,魏万林,张灵.后华法林时代口服抗凝新秀:达比加群、利伐沙班、阿哌沙班[J].中国循证心血管医学杂志,2011,3(5):403-406.
- [10] Connolly SH, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:1139-1151.
- [11] Shuurab M, Morillo CA, Schulman S, et al. Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(10):1203-1210.

(收稿日期:2016-04-24 修回日期:2016-12-23)

(编辑:陈宏)