

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.13.019

利伐沙班和达比加群酯在高龄非瓣膜性房颤患者中的 有效性及安全性观察 *

高逸凡 林 莹 孙 哲 郭新红 徐 勇[△]

(解放军总医院第一医学中心 心内科 北京 100853)

摘要 目的:探讨利伐沙班及达比加群酯在高龄老年非瓣膜性 AF 患者中应用的有效性 & 安全性。**方法:**回顾性分析 2016 年 9 月至 2018 年 3 月于我院心血管内科住院治疗的高龄非瓣膜性房颤患者 202 例(利伐沙班组 116 例,达比加群酯组 86 例),平均随访 9 个月,比较两组患者基本临床资料、栓塞事件和临床相关出血事件。**结果:**利伐沙班组和达比加群酯组各有 4 例患者达到有效性终点,两组药物有效性无显著性差异($P > 0.05$)。其中,缺血性脑卒中最常见的栓塞事件(4/8)。利伐沙班组共有 15 例患者发生出血事件,达比加群酯组共有 10 例患者发生出血事件,两组药物安全性亦无显著性差异($P > 0.05$)。胃肠道出血是最常见的出血事件(7/25)。**结论:**利伐沙班及达比加群酯在高龄老年非瓣膜性 AF 患者中应用的有效性 & 安全性均无明显差异。

关键词:非瓣膜性房颤;老年;利伐沙班;达比加群酯

中图分类号:R541.75;R592 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)13-2486-04

A Retrospective Study of the Efficacy and Safety of Rivaroxaban and Dabigatran in Elderly Patients with Non-valvular AF*

GAO Yi-fan, LIN Ying, SUN Zhe, GUO Xin-hong, XU Yong[△]

(Department of Cardiology, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and safety of Rivaroxaban and Dabigatran in elderly patients with non-valvular AF. **Methods:** A retrospective analysis of 202 elderly patients (Rivaroxaban = 116, Dabigatran = 86) with non-valvular atrial fibrillation hospitalized in our department of Cardiology from September 2016 to March 2018 was performed. The average follow-up period was 9 months. Comparison of the basic clinical data, the efficacy end point and clinical relevant bleeding between the two groups were done. **Results:** The efficacy end point occurred in 4 patients in the Rivaroxaban group and the Dabigatran group respectively. There was no significant difference in efficacy between the two groups ($P > 0.05$). Ischemic stroke was the most common thromboembolic events (4/8). Clinical relevant bleeding occurred in 15 patients in the Rivaroxaban group and 10 in the Dabigatran group. There was no significant difference in safety between the two groups ($P > 0.05$). Gastrointestinal bleeding was the most common bleeding events (7/25). **Conclusions:** The efficacy and safety of Rivaroxaban and Dabigatran in elderly patients with non-valvular AF are similar.

Key words: Non-valvular AF; Elderly; Rivaroxaban; Dabigatran

Chinese Library Classification(CLC): R541.75; R592 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)13-2486-04

前言

心房纤维性颤动(Atrial fibrillation, AF)是一种常见增龄性疾病,高龄老年患者(年龄 ≥ 75 岁)约占患病人群的 45%^[1]。为预防 AF 造成的心房血栓形成和随后引起的相关栓塞,口服抗凝治疗已成为 AF 基础治疗策略之一。高龄人群往往同时具有高缺血^[2]及高出血^[3]风险,相较传统抗凝药物维生素 K 拮抗剂华法林,非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)在高龄老年人群中更为安全^[4]。本研究回顾性分析我国目前常见的 NOAC 达比加群酯及利伐沙班在高龄老年人中的应用,希望为高龄老年人的 AF 抗凝治疗提供更多参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

纳入 2016 年 9 月至 2018 年 3 月于解放军总医院心血管内科住院治疗的经心电图/动态心电图确诊的高龄老年(≥ 75 岁)心房颤动患者,排除标准:1)严重的心脏瓣膜疾病;2)合并 6 个月内急性心脑血管意外;3)严重的肝、肾功能不全,严重的精神、心理疾病;4)已接受手术治疗。将纳入对象根据所选用的 NOAC 分为达比加群酯组及利伐沙班组。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 达比加群酯组(Boehringer-Ingelheim, 批准文号 H20130163),给药剂量为 110 mg 每日 2 次,利伐沙班组

* 基金项目:军队重大科研项目子课题(AWS14R010)

作者简介:高逸凡(1993-),硕士研究生,主要研究方向:心血管病学, E-mail: gyfran0202@163.com

[△] 通讯作者:徐勇(1965-),博士生导师,主任医师,教授,主要研究方向:心血管病学, E-mail: 13701141929@163.com, 电话:13701141929

(收稿日期:2019-03-02 接受日期:2019-03-23)

(Bayer,批准文号 H20140132);eGFR $\geq$ 30 mL/min,给药剂量为 15 mg 每日 1 次,15 $\leq$ eGFR<30 mL/min,给药剂量为 10 mg 每日一次,均与早饭同服。

1.2.2 数据收集 收集入组患者的临床基线资料、危险因素及合并用药,计算 CHADS₂ 评分、CHA₂DS₂-VASc 评分及 HAS-BLED 评分,随访观察至 2018 年 9 月,期间监测患者血常规、凝血常规等指标,并记录随访期间的有效性终点和安全性终点。

1.2.3 研究终点定义 有效性终点包括缺血性脑卒中、外周动脉栓塞、肺栓塞、心肌梗死和死亡,在治疗期间未发生栓塞性事件及死亡则认为治疗有效。安全性终点包括致死性出血、非致死性重要脏器出血(脑出血、明确的消化道出血及肉眼可观测到的皮下血肿)和其他出血,以及由此引发的停药或不规律服药事件。

1.3 统计学分析

运用 SPSS23.0 统计软件进行统计学分析。定量变量均经过正态性检验,服从正态分布的用均数 $\pm$ 标准差(MEAN $\pm$ s)

表示;不服从正态分布的用中位数及四分位数间距表示。所有定性资料用比值或百分比表示。独立、正态、方差齐定量资料两两比较采用 t 检验(two-tailed unpaired student's t-test),两组或两组以上用方差分析(analysis of variance, ANOVA),不满足独立、正态、方差齐定量资料比较采用秩和检验。定性资料比较采用卡方检验(Chi-square tests)。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入高龄老年非瓣膜性 AF 患者 202 例,其中利伐沙班组 116 例,平均年龄(83.6 $\pm$ 3.8)岁,CHADS₂ 评分平均(2.91 $\pm$ 1.5)分,CHA₂DS₂-VASc 评分平均(3.31 $\pm$ 1.7)分,HAS-BLED 评分平均(3.1 $\pm$ 1.3)分;达比加群酯组 86 例,平均年龄(82.3 $\pm$ 4.8)岁,CHADS₂ 评分平均(2.78 $\pm$ 1.2)分,CHA₂DS₂-VASc 评分平均(4.42 $\pm$ 1.4)分,HAS-BLED 评分平均(3.0 $\pm$ 1.3)分。除性别外,两组基线资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较(Mean $\pm$ Std)
Table 1 Basic clinical data of the two groups(Mean $\pm$ Std)

	Rivaroxaban(n=116)	Dabigatran(n=86)	P Value
Age(y)	83.6 $\pm$ 3.8	82.3 $\pm$ 4.8	0.078
Sex(male/female)	89/27	48/38	0.002
Height(cm)	167.0 $\pm$ 7.6	164.9 $\pm$ 8.5	0.060
Weight(kg)	66.1 $\pm$ 11.2	66.1 $\pm$ 11.5	1.000
BMI*(kg/m ²)	23.6 $\pm$ 3.5	24.2 $\pm$ 3.4	0.230
Systolic Pressure(mmHg)	133 $\pm$ 7.8	132 $\pm$ 6.6	0.342
Diastolic Pressure(mmHg)	77 $\pm$ 6.7	77 $\pm$ 6.4	0.466
CHADS ₂ Risk Score	2.91 $\pm$ 1.5	2.78 $\pm$ 1.2	0.481
CHA ₂ DS ₂ -VASC Risk Score	4.40 $\pm$ 1.7	4.42 $\pm$ 1.4	0.953
HAS-BLED Risk Score	3.1 $\pm$ 1.3	3.0 $\pm$ 1.3	0.447
Baseline use of antiplatelet therapy	24(20.7)	16(18.6)	0.156
Asprin	6(5.2)	9(10.5)	
Clopidogrel	16(13.8)	5(5.8)	
DAPT**	2(1.7)	2(2.3)	

* Body Mass Index

**Dual AntiPlatelet Therapy

2.2 有效性结果分析

立伐沙班组共发生栓塞事件 2 例,均为缺血性脑卒中,死亡 2 例,死因均为肺部感染。达比加群酯组共发生栓塞事件 3 例,其中缺血性脑卒中 2 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 1 例,死亡 1 例,死因为呼吸心跳骤停。所有栓塞事件发生后继续用药,未再发生其他栓塞事件。两组有效性结果比较无统计学差异($P>0.05$)。详见表 2。

2.3 安全性结果分析

立伐沙班组共发生出血事件 15 例,非致死性重要脏器出血 6 例(消化道出血 4 例,皮下血肿 2 例,其中 2 例因反复消化

道出血停止用药,其余患者均在停药 1-2 周后恢复用药),其他出血 9 例(鼻出血 2 例,肉眼血尿 4 例,皮肤瘀点、瘀斑 2 例,主动脉窦壁间血肿 1 例),出血患者中 3 例合并抗血小板治疗。达比加群酯组共发生出血事件 10 例,非致死性重要脏器出血 3 例(均为消化道出血,1 例拒绝继续抗凝治疗,其余 2 例继续用药),其他出血 7 例(鼻出血 2 例,皮肤瘀点、瘀斑 2 例,痰中带血、肉眼血尿、镜下血尿各 1 例),其中有 6 例合并抗血小板治疗。两组均无致死性出血发生。两组间安全性结果比较无统计学差异($P>0.05$)。详见表 3、4。

表 2 两组患者有效性比较[n(%)]
Table 2 The efficacy of the two groups [n(%)]

	Rivaroxaban(n=116)	Dabigatran(n=86)	P Value
Stroke	2(1.7)	2(2.3)	0.945
Pulmonary embolism	0(0)	0(0)	
MI*	0(0)	1(1.2)	
Peripheral arterial embolism	0(0)	0(0)	
Death	2(1.7)	1(1.2)	

*myocardial infarction

表 3 两组患者安全性比较 [n(%)]
Table 3 The safety of the two groups [n(%)]

	Rivaroxaban(n=116)	Dabigatran(n=86)	P Value
Life-threatening bleeding	0(0)	0(0)	0.781
Major bleeding			
Intracranial	0(0)	0(0)	
Gastrointestinal	4(3.5)	3(3.5)	
hematoma	2(1.7)	0(0)	
Other bleeding			
Nasal	2(1.7)	2(2.3)	
Blood-stained sputum	0(0)	1(1.2)	
Gross hematuria	4(3.5)	1(1.2)	
Microscopic hematuria	0(0)	1(1.2)	
Petechial and ecchymosis	2(1.7)	2(2.3)	
Intramural aortic sinus hematoma	1(0.9)	0(0)	

表 4 抗血小板治疗与两组药物安全性比较 [n(%)]
Table 4 The antiplatelet treatment and the safety of the two groups [n(%)]

	Bleeding events	Rivaroxaban(n=116)	Dabigatran(n=86)	Amount (n=202)
Without antiplatelet treatment	No	80(87)	66(94.3)	146(90.1)
	Major bleeding	3(3.3)	3(4.3)	6(3.7)
	Other bleeding	9(9.8)	1(1.4)	10(6.2)
With antiplatelet treatment	No	21(87.5)	10(62.5)	31(77.5)
	Major bleeding	0	4(25)	4(10)
	Other bleeding	3(12.5)	2(12.5)	5(12.5)

3 讨论

AF 是临床最常见的快速性心律失常之一, 据估计, 2010 年全球 AF 患者总数约为 3350 万, 且每年新增约 500 万^[5]。根据一项横断面调查显示, 高龄老年患者(年龄大于等于 75 岁) 约占 AF 总人群的 45 %。AF 相关并发症已经带来沉重的社会负担^[6]。

AF 的主要并发症为心房血栓形成和随后引起的相关栓塞, CHA2DS2-VASc 评分表是目前常用的 AF 栓塞风险评估工

具, 评分大于等于 2 分的患者往往被定义为高危患者, 建议直接开始抗凝治疗^[7,8]。高龄老年 AF 患者(年龄≥ 75 岁) 的 CHA2DS2-VASc 评分至少为 2 分, 全部需要抗凝治疗。然而, 老年 AF 患者往往合并多器官功能不全, 同时服用多种药物, 尤其是合并冠心病的患者, 常常合并有抗血小板治疗, 且老年人跌倒风险高, 出血风险也极高, 故高龄老年 AF 的抗凝治疗策略选择往往更为复杂。传统的口服抗凝药华法林是一种维生素 K 拮抗剂, 治疗窗较窄, 易受饮食因素影响, 需频繁监测凝血功能, 患者服药的依从性往往较差, 且颅内出血和胃肠道出

血的风险更高^[9]。利伐沙班是一种口服Xa抑制剂,达比加群酯则是目前唯一一种可以应用于临床的口服直接凝血酶抑制剂,二者为国内常见的NOAC。大型临床随机对照研究显示,对于非瓣膜性AF患者,二者作为抗凝药物对栓塞性疾病的预防作用与华法林类似,且导致重要脏器出血的风险更低^[10,11],但目前国内缺乏两种药物在真实世界,尤其是高龄老年患者中的应用效果以及并发症情况比较。

本研究显示,对于高龄老年非瓣膜性AF患者,利伐沙班组预防栓塞性疾病的有效率96.6%(112/116),达比加群酯组有效率95.3%(82/86),二者之间未观察到明显差异。在治疗的安全性方面,利伐沙班组出血事件发生率12.9%(15/116),而ROCKET研究中国亚组的总体出血事件发生率为20.73%^[12],但ROCKET试验的研究剂量为15-20 mg/d,而本试验利伐沙班的研究剂量为10-15 mg/d。达比加群酯组出血事件发生率11.6%(10/86),RE-LY中国亚组110 mg组的总体出血事件发生率不详,但重要出血事件的发生率为0.86%^[13]。所有出血事件均未危及生命。两组间出血事件发生率亦没有观察到明显差异。但立伐沙班组有两例患者由于反复消化道出血最终停止抗凝治疗,而达比加群酯组则有一例患者在出现消化道出血后拒绝继续抗凝治疗。

此外,高龄老年患者往往合并冠心病,需要抗凝联合抗血小板治疗^[14],郭培燕等人的一项meta分析显示,相较于华法林,NOAC可明显降低主要出血风险,同时不增加相应的栓塞事件风险^[15]。本研究中,利伐沙班组20.7%(24/116)的患者合并抗血小板治疗,达比加群酯组这一比例则为18.6%(16/86)。利伐沙班组合并抗血小板治疗的患者出血事件发生率12.5%(3/24),未合并抗血小板治疗的患者出血事件发生率则为13.0%(12/92)。达比加群酯组这组数字则分别为37.5%(6/16)和5.7%(4/70)。在合并抗血小板治疗的患者中,两组患者的出血事件发生率没有观察到明显差别($P=0.142$)。

本研究的局限性在于样本量较小,利伐沙班组中男性患者比例远大于达比加群酯组。一项回顾性研究表明,女性AF患者发生缺血性脑卒中的风险略高于男性^[16],但也有研究认为性别与卒中风险无明显相关^[17]。考虑到两组患者CHADS₂及CHA₂DS₂-VASc评分比较无统计学差异,而两项评分均已考虑性别因素,故不认为两组患者发生栓塞性疾病的风险存在明显差别。但由于样本量有限,仍需大样本多中心研究进一步验证。

综上所述,利伐沙班和达比加群酯作为新型口服抗凝药,对AF所致的栓塞疾病的预防均有效而安全。当抗凝治疗需合并抗血小板治疗时,两种药物的出血事件发生率亦无明显差别。

参考文献(References)

- [1] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study[J]. JAMA, 2001, 285(18): 2370-2375
- [2] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review[J]. Neurology, 2007, 69(6): 546-554
- [3] Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation [J]. Ann Intern Med, 2004, 141 (10): 745-752
- [4] 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
- [5] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study[J]. Circulation, 2014, 129(8): 837-847
- [6] 陈永法, 韩洪娜. 达比加群和利伐沙班及华法林预防心房颤动并发脑卒中的经济学评价[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(11): 1216-1224
- [7] Blann AD, Banerjee A, Lane DA, et al. Net clinical benefit of edoxaban versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study [J]. International Journal of Cardiology, 2012, 107(3): 584-589
- [8] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study[J]. Circulation, 2012, 125(19): 2298-2307
- [9] Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, et al. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry [J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2017, 26(6): 657-665
- [10] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891
- [11] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 2671-2675
- [12] Sun Y, Hu D, Stevens S, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients from mainland China with nonvalvular atrial fibrillation: A subgroup analysis from the ROCKET AF trial[J]. Thrombosis Research, 2017, 156: 184-190
- [13] 高鑫, 杨艳敏, 朱俊, 等. 达比加群与华法林在中国非瓣膜病心房颤动患者卒中预防中的对照研究: RE-LY研究中国亚组分析[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(11): 929-934
- [14] 王冬梅, 齐书英. 急性冠脉综合征合并心房颤动患者的抗栓治疗策略[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(1): 3-5+12
- [15] 郭培燕, 孙光成, 谢丽娟, 等. 新型口服抗凝药用于冠心病合并心房颤动PCI患者疗效及安全性的Meta分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1457-1462
- [16] Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study[J]. BMJ, 2012, 344: e3522
- [17] Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study [J]. JAMA, 2003, 290(8): 1049-1056