

达比加群在老年非瓣膜性房颤合并心衰患者中的临床疗效和安全性研究

张金鑫^{1,2*}, 戴红艳³, 樊纯祯⁴, 荣媛媛³, 管军^{5#}

¹大连医科大学, 辽宁 大连

²青岛市市立医院, 山东 青岛

³青岛市市立医院保健四科, 山东 青岛

⁴青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

⁵青岛市市立医院心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

摘要

本研究拟探讨达比加群在老年非瓣膜病性房颤合并心衰患者中的抗凝效果以及安全性, 以及达比加群对不同类型、不同程度的心衰患者的抗凝效果。为这类患者优化抗凝药物选择提供临床依据。方法: 选择2018年1月~2022年12月在我院门诊或住院部接受长期抗凝治疗的老年NVAf合并心衰的患者207例, 分为达比加群组和华法林组。目的: 探讨达比加群对高龄无瓣膜房颤伴心力衰竭的长期抗凝药效果及疗效, 但其安全性显著高于华法林。

关键词

达比加群, 老年非瓣膜病性房颤合并心衰患者

Clinical Efficacy and Safety of Dabigatran in Elderly Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation and Heart Failure

Jinxin Zhang^{1,2*}, Hongyan Dai³, Chunzhen Fan⁴, Yuanyuan Rong³, Jun Guan^{5#}

¹Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

³The Fourth Department of Health Care, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

⁴Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

⁵Department of Cardiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张金鑫, 戴红艳, 樊纯祯, 荣媛媛, 管军. 达比加群在老年非瓣膜性房颤合并心衰患者中的临床疗效和安全性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 662-668. DOI: 10.12677/acm.2023.131097

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 30th, 2023

Abstract

This study intends to explore the anticoagulation effect and safety of dabigatran in elderly patients with non valvular atrial fibrillation and heart failure, and the anticoagulation effect of dabigatran in patients with different types and degrees of heart failure to provide clinical basis for optimizing the selection of anticoagulant drugs for such patients. **Methods:** 207 elderly NVAF patients with heart failure who received long-term anticoagulation treatment in our outpatient or inpatient department from January 2018 to December 2022 were selected and divided into dabigatran group and warfarin group. **Objective:** To investigate the long-term anticoagulant effect of dabigatran on valveless atrial fibrillation with heart failure in the elderly, but its safety is significantly higher than warfarin.

Keywords

Dabigatran, Elderly Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation and Heart Failure

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心房颤动和心力衰竭是心血管内科常见的两种疾病，二者相互促进，相互影响。心衰患者心功能越差，随着时间的推移，心房颤动的发病率也会增加。与单纯房颤患者相比，房颤患者的血栓栓塞发病率高出 5 个百分点，而栓塞则是导致这些患者致残和死亡的主要因素。对于伴有房颤伴心力衰竭的病人，进行积极而有效的抗凝药物是非常有意义的。老年人衰老时机体功能衰退，健康状况复杂，往往存在多种疾病共存，且同时服用多种药物，临床表现滞后，缺血与出血的危险都很高，对抗凝剂的选用和使用的剂量也很独特。

老年人的房颤(Atrial fibrillation)发生率为 45% [1]，大部分 AF 病人是非瓣膜 AF (NVAF) [2]。AF 容易导致心房血栓和中风，80~89 岁的中风危险高达 23.5% [3] [4]。传统的抗凝剂——华法林治疗窗窄，作用缓慢，易受饮食及其它药品的干扰。由于存在着高出血风险和反复检测凝血能力的缺点，近几年 NVAF 的抗凝治疗中出现了一种新的口服抗凝剂 NOAC。老年 NVAF 的长期和长期使用 NOAC 的安全性报告很少见，因为老年 NVAF 是一种高危因素。

非瓣膜型房颤是一种较普遍的老年患者。许多的试验都证明了房颤是中风发病的一个单独的危险因子，而在正常人当中，中风的发病率是 1.0%，而伴有房颤的病人则比正常人高 5~7 倍[1]，与不伴有房颤的病人相比，死亡率高 25 倍[2]，因此，在抗凝治疗中，有效地减少与心房颤动有关的中风病死率和致残率。华法林是 NVAF 的主要抗凝剂，华法林能减少 64% 的心房颤动患者的中风风险。但因治疗窗狭窄，个体间的有效剂量变异幅度较大，与其他药物或食品的交互作用较大，经常检查凝血功能、出血风险相对高等。

其在临床上的使用受限[3] [4] [5]。近年来，一种新型的口服抗凝剂(New-oral-anticoagulants)在非典型

心力衰竭病人中的应用越来越广泛[6]。欧洲心脏协会 2016 年度心房颤动管理指导意见中建议使用 NOACs 作为抗凝药物,符合 IA 类指征的非 VAF 患者。达比加群酯是 NOACs 的一种,它的半衰期短,不需要常规检测,也不需要与其它药物产生相互作用,但是由于它在临床上使用的时间很短,因此在国内长期的临床使用中,其有效性和安全性还有待进一步的评估。本文对达比加群酯与华法林联合达比加群酯用于老年非典型心律失常患者的疗效及安全性进行了分析。

2. 研究对象和研究方法

2.1. 研究对象

研究对象:采用回顾性研究方法,选择 2018 年 1 月到 2022 年 12 月在我院门诊或住院部接受长期抗凝治疗的老年 NVAF 合并心衰的患者 207 例。

入组标准:1) 年龄 > 60 岁;2) 心电图符合房颤的诊断标准;3) 心脏超声显示为非瓣膜病性房颤;4) 经 CHA2DS2-VASc 评分需要抗凝治疗;5) 符合《2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南》中有关心衰的诊断。

排除标准:1) 心脏超声提示中重度二尖瓣狭窄或机械瓣置换术后;2) 急性冠脉综合征及冠状动脉支架植入术后需长期应用抗血小板聚集药物;3) 用药期间有脑卒中或外周动脉栓塞病史;4) 出血风险高的患者,如出血史、血液系统疾病、需要抗凝治疗的其他疾病、消化性溃疡和其它出血、血压 > 180/110 mmHg;5) 合并其他严重疾病,如恶性肿瘤、严重肝肾功能不全;6) 对达比加群及华法林有过敏史。

分组:按长期用药的不同,将其分成华法林组和达比加群组。达比加群组 116 例,既往应用国产达比加群 110 mg,每天 2 次,连续服药至少 12 月。华法林组 91 例,既往给予华法林,初始剂量 2.5 mg,每天 1 次,既往给药过程中监测 INR 值稳定在 2.0~3.0,连续用药至少 12 月。此外,两组患者均使用常规抗心律失常药物和抗心衰药物治疗。

2.2. 研究方法

随访数据采用最新版 SPSS 软件采用统计方法对测量数据进行正态性检验、方差齐性检验。在不同的组间进行了单独的抽样 t 检验,在不同的组别中进行 t 试验。计数资料采用卡方检验进行比较。所有的测试都用 $P < 0.05$ 表示有显著的差别。

2.3. 研究的局限性

尽管达比加群在抗凝治疗中有效,但尚存在诸多缺点。① 治疗窗窄,剂量过大,出血危险性增加;剂量不足,不能发挥良好抗凝效果且栓塞危险性增加。② 需要频繁的血液监测,并根据其结果调整剂量,增加了患者思想和经济上的负担。③ 起效慢,半衰期长。故急性情况时需与其他抗凝药物(如肝素)重叠使用,而需停药时药物作用消失缓慢。以上这些局限性在很大程度上影响了达比加群的临床应用,使许多本应接受抗凝治疗的高危患者未能得到相应的治疗。

3. 结果

与华法林相比,达比加群对于老年 NVAF 合并心衰患者均具有良好的抗凝效果,并且安全性良好。

2 组患者总数据对 2 组患者性别、年龄、吸烟情况进行比较。与其他基本疾病相比,酒精含量和其他基本疾病没有显著性差异($P > 0.05$)。请参阅表 1。

通过对比两组有效性,华法林组相比于达比加群组发生的概率要高,并且 P 值大于 0.05,未通过显著性检验,见表 2。

Table 1. Comparison of the general situation**表 1.** 一般情况的比较

一般情况的比较			
项目	达比加群组(116 例)	华法林组(91 例)	P 值
性别(男/女)	59/57	43/48	0.606
年龄	75.61 ± 8.45	74.82 ± 8.40	0.505
吸烟	21	20	0.488
饮酒	25	13	0.180
高血压病	56	49	0.676
高脂血症	42	31	0.784
心力衰竭	11	9	0.761
糖尿病	17	10	0.577
CHA2DS2 评分	3.21 ± 1.16	3.29 ± 0.77	0.777

Table 2. Two sets of validity results**表 2.** 两组有效性结果

两组有效性结果			
组别	组数	脑栓塞	外周动脉栓塞
达比加群组	116	0	0
华法林组	91	1	0
P 值		0.440	

通过对比两组出血性发生率，华法林组相比于达比加群组发生的概率要高，在轻级出血的项目中 P 值是 0.049，小于 0.05，通过显著性检验，在大出血和死亡以及总发生率的情况下，P 值大于 0.05，未通过显著性检验，见表 3。

Table 3. Comparison of hemorrhagic incidence between the two groups**表 3.** 两组出血性发生率比较

两组出血性发生率比较			
项目	达比加群组(116 组)	华法林组(91 组)	P 值
轻级出血	8	14	0.049
大出血	0	1	0.440
死亡	0	1	0.440
总发生率	8	16	0.017

通过对比两组不良反应发生率，华法林组相比于达比加群组发生的概率要高，在胃肠道不适 P 值是 0.005，P 值小于 0.05，通过显著性检验。在眩晕项目 P 值是 0.656，P 值大于 0.05，不通过显著性检验。并且总发生率的 P 值是 0.004，P 值小于 0.05，通过显著性检验，见表 4。

Table 4. Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups
表 4. 两组不良反应发生率比较

两组不良反应发生率比较			
项目	达比加群组(116 组)	华法林组(91 组)	P 值
胃肠道不适	4	13	0.005
眩晕	2	3	0.656
总发生率	6	16	0.004

4. 结论

流行病学调查发现,我国人口中有 0.77% 的房颤, 65.2% 的 NVAF, 随著老龄化程度的增加, 房颤病人的平均年龄也有增加的趋势, 而且男性明显多于女性。其中以血栓栓塞为主, 以脑梗塞为主, 国内 NVAF 的发病率为 12.1%, 远远高于非房颤的 2.3% [10]。2006 年 ESC 心房颤动管理指南中提出, 只有使用华法林抗凝才能确定有血栓风险的房颤病人的预后[11], 但因治疗窗狭窄, 个体间的有效剂量变异幅度较大, 与其他药物或食品的交互作用较大; 由于凝血功能检查需要经常进行, 且出血风险相对高, 因此华法林在国内应用的比例很低, 据中国亚组基线数据, CHADS2-VASc 评分为 2 或更高的患者仅有 28.3% 进行了抗凝[12]。

老年 NVAF 的发生率较高, 约为 AF 总人数的 45%, 且 NVAF 病人属于高凝阶段, 其凝集能力显著提高, 容易造成房室血栓和体循环栓塞[5], 心力衰竭的并发症是中风致残率高, 对社会和家庭造成巨大的经济和生命压力[5]。所以, 对于老年 NVAF 患者进行抗凝治疗, 以防止脑梗塞的发生。华法林用于 NVAF 在预防中风方面的疗效已经得到了很多的临床试验, 但是使用华法林仍然需要对 INR 进行监测, 而且作用缓慢, 易受饮食和其它药物的影响。NOAC 是近几年出现的一种新的非甾体类抗菌药物, 其中以达比加群酯、利伐沙班为主。利伐沙班是一种凝血因子-a 抑制剂, 利伐沙班的快速吸收, 在 2~4 小时内达到最高水平。利伐沙班的三分之二是由代谢产物分解的, 其中的一部分是从肾里排出来的, 另外的则是从粪里排出来的。利伐沙班不受体重、食物及其他药品的影响, 具有较高的生物效用, 且不需要重复测定血液中的凝血量, 已经在预防和治疗静脉血栓和肺栓塞中起到了很好的作用。目前已有的研究表明, 在 NVAF 的抗凝剂中, 利伐沙班与华法林相比, 脑梗塞的死亡率较低[6] [7] [8]。达比加群酯是一种直接的凝血酶抑制剂, 其半衰期为 12~17 小时, 80% 通过肾排出, 其生化利用率为 6.5%, 其作用迅速, 与药物和食品之间的交互作用很小, 不需要进行常规的抗凝血学检测。目前已经有的一些实验证明, 达比加群酯在防治中风和血栓方面的效果与华法林类似, 并且较少发生主要器官出血[6] [9] [10] [11]。利伐沙班与达比加群酯的不良反应以出血为主。肌酐清除率为 15~50 ml/分钟的病人, 建议使用 15 mg/d 利伐沙班, 如果肌酐清除率 > 50 毫升/分钟, 建议使用 20 毫克/天。达比加群酯需要大于 30 ml/分钟的肌酐清除率, 75 岁及以下的中度肾功能不全患者建议使用 110 mg/d。而 NOAC 在实际临床中的使用, 目前尚处于探索阶段[13], 本研究报道达比加群酯对老年 NVAF 患者在上述剂量下的治疗效果[13]本文报告了老年 NVAF 患者低剂量利伐沙班的治疗效果。由于高龄老人的肾脏功能会随著年龄的增加而逐渐衰退, 因此, 对于高龄 NVAF 的病人, 依其凝血和出血的危险程度和 eGFR 的高低, 选择 5~20 mg/天, 达比加群酯 110 mg/天, 或 110 mg/qd 的抗凝剂进行 1 年随访。利伐沙班组 0 名患者出现缺血性卒中, 其中 88 名患者的有效率为 88 名患者, 达比加群酯组 1 名患者出现了缺血性卒中, 其中 1 名患者的治疗有效率为 98.8% (86/86), 在栓塞事件后, 适当增加抗凝剂或维持原有的用量。2 组的疗效差异无显著性(P > 0.05)。安全方面, 15 名患者在利伐沙班组有 15 名患者, 17 名患者有 17 名失血(88 名), 1 名患者有气管内出血, 1 名患者为 1.13%, 3 名患者为肉眼血尿, 2 名患者为牙龈出血, 3 名患者为皮下淤血, 1 名患者为红细胞,

3 名为便隐血；达比加群酯组 13 例，出血发生率为 15.1% (86/86)，3 例为肉眼血尿，1 例为牙龈出血，4 例为皮下淤血，4 例为尿液，1 例为便隐血；轻微出血经过调整给药剂量后，症状消失。在出现严重出血时，只有 1 名患者因出现了气管大动脉破裂而终止了抗凝剂。2 个组间的安全性差异均不显著($P > 0.05$)。老年病人的基本病症较多，药物种类较多，肝脏和肾脏代谢机能会随着衰老而衰退，因此在药物方面，老年 AF 病人在使用药物方面都有一定的优势，而 85~74 岁以上的 AF 病人，其抗凝后的脑出血危险是 70~74 岁人群的 2.5 倍。1 周岁后出现重度出血性合并症的危险升高 5% [14]。我们在两组中分别发现 1 名利伐沙班出现了严重的呼吸道出血，2 名没有出现胃肠道和颅内出血，1 名达比加群酯治疗组出现了脑梗塞。NOAC 给药的使用较少，表明适当的利伐沙班与达比加群酯在老年 NVAF 中的使用可以防止脑卒中。年龄较大的病人在应用 NOAC 时，如果发生出血，对于较轻微的病人(例如皮肤下的瘀点)，除了进行抗凝剂的监控以外，不需要特别的治疗；较严重的(例如肉眼血尿)，在 1~2 次的时间内可以得到有效的控制，在一定程度上可以恢复到正常的状态，但是可以降低给药的用量；鉴于老年人本身的特殊性，在手术中应密切观察术后的出血量，并定期进行肾脏检查，并针对不同的病人进行个性化的处理。

达比加群酯是一种非甾体类化合物，它自身没有任何药物作用，但是在人体内被快速的消化，通过酯酶在体内和肝内的作用下分解成达比加群；达比加群具有很强的竞争性和可逆性；血浆中的主要有效成份是直接凝血酶抑制剂。达比加群与纤维蛋白的特定结合部位相结合，可将纤维蛋白原转变为纤维质，进而能有效地阻止凝血，防止凝血；此外，还能通过抑制凝血酶与纤维蛋白的粘附作用，进而阻止凝血瀑布和凝血酶的最终阶段[12] [13] [14]，这样，INR 就不会被探测了。本试验表明，服用少量达比加群酯(110 mg, 2 次/天)对血栓栓塞的防治效果与华法林类似，但其出血率也显著低于华法林[15]。有报道显示，达比加群酯能有效地防止非典型心律失常的发生和全身血栓形成，其作用与华法林类似，但其出血率较华法林低[16]。对比达比加群酯与华法林联合应用于 NVAF 的有效性及其安全性，发现达比加群酯联合华法林在 NVAF 抗凝剂中的作用是一样的，但其安全性更高，且不会出现严重的大出血和普通出血率[17]。结果表明，与华法林比较，达比加群酯对 NVAF 患者的抗凝效果与华法林相似，但其出血率较华法林低。结果表明，与华法林比较，达比加群酯对 NVAF 患者的抗凝效果与华法林相似，但其出血率较华法林低。但纳入试验的病例较少，达比加群酯在我国长期使用的疗效和安全性还需要更多的临床资料来证实。

参考文献

- [1] 王汝朋, 杨水祥. 利伐沙班和达比加群酯及华法林在非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12): 1246-1249.
- [2] 宫平, 贾薇. 新型口服抗凝血药物达比加群酯[J]. 世界临床药物, 2008, 29(9): 544-547, 567.
- [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] 刘晓君, 陈国华. 达比加群酯的合成[J]. 应用化学, 2013, 30(4): 373-377.
- [5] 袁早送, 黄从新, 郭宗文, 等. 达比加群酯对非瓣膜性房颤患者抗凝治疗效果及安全性的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(9): 947-951.
- [6] 赵伟, 曲虹, 丁美精, 胡小辉. 达比加群酯与低分子肝素预防髋关节置换术后下肢深静脉血栓的作用比较[J]. 安徽医学, 2016, 37(8): 979-981.
- [7] 金鹏, 周琪, 石向明, 张敏莉. 利伐沙班和达比加群酯治疗高龄非瓣膜性房颤病人的安全性及疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(13): 1504-1506.
- [8] 刘付盈, 王蓉, 陈莹, 等. 利伐沙班与达比加群对心房颤动患者导管消融围术期抗凝治疗的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 1032-1035.
- [9] 李玉秋, 陈柯萍, 樊晓寒. 老年心房颤动患者应用达比加群酯抗凝治疗一例[J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(2): 111-112.
- [10] 陈敬, 蔡伟萍, 门瑞英, 杨娜. 达比加群酯在老年非瓣膜病性房颤患者中的应用及护理[J]. 护理实践与研究,

- 2016, 13(17): 42-43.
- [11] 徐晓薇, 陈步星, 魏欣, 等. 达比加群酯在心房颤动患者经导管射频消融术围术期抗凝治疗中的安全性和有效性研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(22): 2681-2685.
 - [12] 邵丽娜, 白小涓. 达比加群酯在非瓣膜性心房颤动抗凝治疗中的作用及进展[J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24(10): 723-725.
 - [13] 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.
 - [14] 魏永燕, 汤日波. 达比加群酯在心房颤动导管消融围术期应用进展[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(21): 3403-3405.
 - [15] 张春燕, 任晓蕾, 冯婉玉. 利伐沙班与达比加群在行导管消融术的房颤患者中的抗凝疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(12): 1418-1422.
 - [16] 孙小强, 李姮, 张香玲, 何峰. 达比加群酯联合替格瑞洛对老年心房颤动合并不稳定型心绞痛患者的有效性及安全性研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(31): 3841-3845.
 - [17] 丁聪聪, 詹碧鸣, 周伟, 等. 四种评分系统对服用达比加群的心房颤动患者出血风险的预测价值比较[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(9): 748-752.