

临床研究

利伐沙班与华法林对心房颤动伴左心房血栓形成患者的疗效观察

吕程, 何燕, 许健, 罗蓓蓓, 钟国强, 黄伟强, 文伟明, 韦哲, 吴龙飞, 张正楠

摘要

目的: 观察利伐沙班与华法林对心房颤动(房颤)伴左心房血栓形成患者的溶栓疗效及安全性。

方法: 选取在我院就诊并确诊为有血栓形成的非瓣膜性房颤患者 40 例, 按患者入院时间随机分为利伐沙班组 20 例和华法林组 20 例, 利伐沙班组患者应用利伐沙班进行治疗, 华法林组患者应用华法林进行治疗, 观察期为 6 个月。比较两组患者左心房血栓溶解率、血栓栓塞率及出血发生率。

结果: 利伐沙班组附壁血栓溶解率 85.0%, 华法林组附壁血栓溶解率 70.0%, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 利伐沙班组血栓栓塞率 5%, 华法林组血栓栓塞率 5%, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。利伐沙班组出血率 5.0%, 华法林组出血率 10.0%, 两组比较差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。

结论: 利伐沙班在非瓣膜性房颤伴左心房血栓形成患者中溶解左心房血栓的疗效方面与华法林一致, 血栓栓塞和出血风险两者比较没有显著差异。

关键词 心房颤动; 血栓形成; 利伐沙班

Clinical Efficacy of Rivaroxaban and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Combining Left Atrial Thrombosis

LV Cheng, HE Yan, XU Jian, LUO Bei-bei, ZHONG Guo-qiang, HUANG Wei-qiang, WEN Wei-ming, WEI Zhe, WU Long-fei, ZHANG Zheng-nan.

Department of Geriatrics Cardiology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Naning (530021), Guangxi, China

Corresponding Author: HE Yan, Email: hyxjwxy@126.com

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy and safety of rivaroxaban and warfarin in patients with atrial fibrillation (AF) combining left atrial (LA) thrombosis.

Methods: A total of 40 patients with confirmed diagnosis of non-valvular AF in our hospital were studied. According to drug therapy at admission, the patients were divided into 2 groups: Rivaroxaban group and Warfarin group, $n=20$ in each group. All patients were observed for 6 months and the incidences of LF thrombus resolution, thromboembolism, bleeding events were compared between 2 groups.

Results: In Rivaroxaban group and Warfarin group, the rates for LA thrombus resolution were 85.0% and 70.0%, $P>0.05$; for thromboembolism were 5.0% and 5.0%, $P>0.05$; for bleeding events were 5.0% and 10.0%, $P>0.05$.

Conclusion: Rivaroxaban had the same effect with warfarin on thrombus resolution in patients with non-valvular AF combining LA thrombosis; the medication incurred risks of thromboembolism and bleeding events were similar between 2 drugs.

Key words Atrial fibrillation; Thrombus; Rivaroxaban

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1098.)

心房颤动(房颤)为临床上常见的心律失常类型,发病率随着年龄的增长而增加^[1]。左心房血栓

形成在房颤患者中的发生率为 10%~30%^[2],血栓脱落可引起脑动脉栓塞,是房颤患者致残率、致死率

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发课题(5201303-06); 第一批广西医学高层次骨干人才培养“139”计划

作者单位: 530021 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院 老年病学心血管内科

作者简介: 吕程 住院医师 硕士 主要从事房颤患者的抗凝治疗研究 Email: lvcheng2018@163.com 通讯作者: 何燕 Email: hyxjwxy@126.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1098-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.013

最高的并发症。有资料显示,非瓣膜病房颤患者卒中的风险为无房颤者的 5.6 倍^[3]。大量临床试验的一致性证据提示,华法林能有效预防非瓣膜病房颤患者血栓栓塞性并发症^[4]。但华法林的稳定剂量在不同种族及个体之间存在较大差异,易受食物和药物的影响,以及治疗的安全窗小,需要频繁监测国际标准化比值(INR),一直影响着华法林的使用^[5]。利伐沙班为 Xa 因子直接抑制剂,具有稳定的药代动力学特性,几乎不与食物和药物发生相互作用,不需监测 INR,是一种比较理想的新型口服抗凝药^[6]。既往在针对尚无血栓形成的房颤患者进行研究中表明利伐沙班对于预防房颤卒中不劣于华法林^[7]。荟萃分析表明,利伐沙班与华法林相比,可使房颤患者发生卒中及系统性栓塞危险下降 12%^[8]。而本研究通过随机对照临床试验,选择已有左心房血栓形成的房颤患者,比较利伐沙班对于左心房血栓的溶解效果及对血栓栓塞、出血等并发症的发生率以及与华法林的优劣性。

1 资料与方法

研究对象:选择 2012-01 至 2015-03 期间在广西医科大学第一附属医院就诊的 40 例非瓣膜性房颤患者,经食道超声心动图证实左心耳或左心房有附壁血栓(大小约 9 mm × 15 mm~21 mm × 41 mm)形成。纳入标准:包括心电图(或 24 h 动态心电图)、经食道超声心动图证实为非瓣膜性房颤的住院或门诊患者;年龄 >18 岁;能够耐受经食道超声心动图检查;均未服用利伐沙班、华法林抗凝;经常规体检和血、尿、便常规检查,生化指标(包括肝肾功能和血脂、血糖)。排除标准为:(1)出血性卒中;(2)消化道溃疡;(3)血小板减少性疾病;(4)近 1 年内消化道及泌尿系出血史;(5)近 1 年内新发缺血性卒中;(6)严重肝肾功能不全。收集患者的临床资料包括:性别、年龄、房颤类型、体重指数、慢性心力衰竭、高血压、糖尿病、卒中。使用 CHADS2 评分评估上述房颤患者血栓栓塞事件的风险并进行危险分层,所有患者均行经食道超声心动图检查左心房有无血栓形成。

房颤的定义和分类:满足以下 3 条即可诊断为房颤:(1)心电图显示绝对 RR 间期不等。(2)心电图上没有明显的 P 波,但在某些导联(最常见是 V₁ 导联)也可以看到相对规律的心房电活动。(3)心

房两次电活动之间的间期通常是变化的,时限一般 <200 ms。阵发性房颤指房颤发作 7 天内可自行或在干预下转复。持续性房颤指房颤持续 7 天以上。非瓣膜性房颤指无风湿性二尖瓣狭窄、无机械瓣或生物瓣、无二尖瓣修复史的房颤^[9]。

经食道超声心动图检查明确存在左心房血栓:采用 PHILIPS 彩色多普勒超声诊断仪,多平面经食道超声心动图探头,频率 6 MHz。患者检查前禁食 4~6 h,口咽部 2% 利多卡因胶浆局部麻醉。患者取左侧卧位,探头到达自门齿约 40 cm 深度时,于 0° 位置轻度固定探头,在肺动脉分叉水平可以观察到左心房及左心耳水平切面图像。分别取纵切面、大动脉短轴切面、房间隔水平和四腔心切面,仔细探查左心房及左心耳的多个部位,观察有无超声自发性显影和血栓^[9]。左心房血栓的存在,需要 2 位有经验的心脏超声医师共同确认。

分组:按就诊时间顺序将 40 例患者随机分为利伐沙班组(拜耳医药公司,规格为 10 mg/片)和华法林组(上海九福公司,规格为 2.5 mg/片)。其中利伐沙班组 20 例,男 13 例,女 7 例,年龄 60~81 岁,平均年龄(67.1 ± 7.34)岁;华法林组 20 例,男 11 例,女 9 例,年龄 58~80 岁,平均年龄(66.3 ± 7.43)岁。两组患者临床特征见表 1。

表 1 两组患者临床特征

项目	利伐沙班组 (n=20)	华法林组 (n=20)
年龄 (岁)	67 (60~81)	66 (58~80)
男/女 (例)	13/7	11/9
体重指数 (kg/m ²)	25.9 (22.3~28.2)	26.1 (23.2~28.4)
心房颤动类型 (例)		
持续性	16	13
阵发性	4	7
CHADS2 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	1.40 ± 0.88	1.50 ± 0.83
慢性心力衰竭 (例)	1	2
高血压 (例)	14	13
糖尿病 (例)	6	7
既往卒中 (例)	3	4

治疗方法:利伐沙班组给予利伐沙班 20 mg qd,不进行 INR 监测,按常规随访;华法林组给予华法林,初始剂量为 2.5 mg qd,在开始治疗时至少每周复查 INR 2 次,根据凝血指标 INR 水平调节华法林剂量,达到预定目标(INR 在 2.0~3.0)的华法林剂量作为维持剂量,INR 达到目标后每周测定 1 次,当 INR 连续 3 次均稳定在 2.0~3.0 时改为每月测 INR 1 次。观察期为 6 个月,即服药后 2 个月、4 个月、6 个月重复治疗前的各项检查,随诊中观察抗栓治疗的效果和安全性,即了解患者有无脑血管和周围血管血栓栓塞、全身任何一部位的出血以及可能与利

伐沙班和华法林有关的不良反应,如遇到出血或其他可能影响 INR 水平的情况,随时监测凝血功能,必要时调整药物剂量。随访期间对患者的原有疾病按照当前统一标准进行治疗,如原有高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭等疾病的患者继续服用相应的治疗药物,所有患者均不服用阿司匹林以外的非甾体消炎药和双嘧达莫(潘生丁)。

疗效判断:对比两组抗凝治疗后患者左心房血栓消失例数、消失时间,治疗期间新发血栓栓塞及出血事件。出血事件包括轻微出血和严重出血、最严重出血,其中轻微出血指鼻出血、牙龈出血、皮肤黏膜瘀斑、关节腔积血、月经过多等;严重出血指肉眼血尿、消化道出血;最严重出血指颅内出血^[10]。

统计学方法:应用统计学软件 SPSS16.0,计量资料正态或近似正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,偏态分布资料采用中位数和四分位数间距描述。治疗后两样本率的比较采用卡方检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者抗凝治疗后左心房血栓溶解情况(表 2):随访 6 个月后 40 例患者左心房或左心耳附壁血栓溶解 31 例,溶解率 77.5%。其中利伐沙班组附壁血栓溶解 17 例,血栓溶解率 85.0%;华法林组附壁血栓溶解 14 例,血栓溶解率 70.0%。利伐沙班组与华法林组附壁血栓溶解率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者抗凝治疗后左心房血栓溶解情况[例(%)]		
时间	血栓溶解	
	利伐沙班组 (n=20)	华法林组 (n=20)
2 个月	14 (70.0)	10 (50.0)
4 个月	2 (10.0)	2 (10.0)
6 个月	1 (5.0)	2 (10.0)
累计	17 (85.0)	14 (70.0)

两组患者治疗后血栓和出血发生情况:两组 40 例患者发生血栓栓塞事件 2 例,其中利伐沙班组 1 例,栓塞率 5.0%;华法林组 1 例,栓塞率 5.0%。利伐沙班组出现 1 例皮肤瘀斑,出血率 5.0%,无严重出血事件;华法林组出现 1 例牙龈出血,1 例出现消化道出血后停药,停药后出血停止,继续服用华法林,出血率 10.0%。两组患者血栓栓塞、出血发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

房颤患者心房激动频率可达 350~600 次/min,无效的颤动使舒张及收缩功能异常导致心房血流受阻,加之心内膜受损、炎症因子激活导致凝血功能异常,共同促进了房颤患者血栓形成,显著增加了脑卒中的发病率和病死率。抗凝是房颤治疗的基石,维生素 K 拮抗剂(VKAs)华法林是临床上最常用的口服抗凝药^[11],使卒中的发生率减少 62%,死亡率降低 25%^[4]。但华法林的有效剂量在个体之间存在较大差异,影响其抗凝效果的因素很多,如食用富含维生素 K 的食物可降低其抗凝效果,长期使用广谱抗生素抑制肠道内大肠杆菌生长导致维生素 K 合成减少而相对增加华法林药效,易造成出血。治疗安全窗窄,服用华法林治疗期间需要频繁监测凝血功能,使 INR 维持在 2.0~3.0 之间,导致患者依从性差,药物剂量掌握困难,临床应用受到限制。新型口服抗凝药物利伐沙班是直接 Xa 因子抑制剂,主要通过竞争性地与 Xa 因子的活性位点直接结合,其结合力是 VII a 因子、凝血酶、IX a 因子和 C 反应蛋白等生理性物质的 10 000 倍,对于游离或与血块结合的 Xa 因子均有抑制作用^[12],可阻断凝血机制的级联瀑布效应,达到抗凝效果,其半衰期为 9~13 h,用药方法简单,每日只需服用 1 次即可。

本研究观察 40 例非瓣膜性房颤伴左心房血栓形成患者分别口服利伐沙班与华法林抗凝治疗,无病例中途退出或停药。经 6 个月随访,利伐沙班组血栓溶解率 85.0%,华法林组血栓溶解率 70.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$),证明在左心房附壁血栓溶解的疗效方面,两者的疗效相当。这与利伐沙班与华法林治疗左心室心尖部血栓的疗效相似^[10]。2 个月随访血栓溶解率(利伐沙班组 70% > 华法林组 50%, $P > 0.05$),差异无统计学意义,但在数值上似乎利伐沙班组更有优势,显示利伐沙班在治疗血栓的强度及速度上似乎优于华法林。推测其原因,其一可能为患者服药后即作为起始观察时间,此时华法林组的 INR 尚未达到预定目标(2.0~3.0),服药过程中华法林剂量需不断调整;其二可能与利伐沙班的抗凝作用更强、生物利用度高相关。此前曾有 1 例服用利伐沙班溶解左心房血栓的报道,在第 6 周时血栓完全溶解^[13]。据 Silaruks 等^[14]的研究,华法林用于左心房血栓形成的抗凝治疗时,INR ≥ 2.5

为血栓溶解的有利因素, 华法林组患者服药 2 个月后 INR 值为 2.45 ± 0.45 , 进一步证实了利伐沙班在 2 个月内血栓溶解效果优于华法林。利伐沙班与华法林治疗后附壁血栓缩小、溶解的机制尚不清楚, 目前多数学者认为可能由于抗凝药物抑制新的血栓形成, 机体自身的纤溶系统激活使血栓溶解。

在新发栓塞事件对比方面, 两组患者均有 1 例出现轻微脑栓塞, 经治疗后未遗留有后遗症。在出血风险方面, 两组患者均无严重出血事件, 利伐沙班组出现 1 例皮肤瘀斑, 出血率 5.0%; 华法林组出现 1 例牙龈出血, 1 例出现消化道出血, 出血率 10.0%, 当时出血患者的 INR 均在 3.0 以上, 停药后无持续性出血, 未予输血治疗。因此, 应该加强监测 INR, 避免 INR 升高超过 3.0 以上。比较两组血栓栓塞及出血风险均无统计学差异 ($P>0.05$), 提示本次研究中两组患者血栓栓塞及出血风险没有显著差异。在 ROCKET-AF 研究中表明利伐沙班组和华法林组重大和非重大出血事件的发生率相似, 证实利伐沙班临床应用的安全性与华法林相当, 而在致命性的颅内出血方面利伐沙班组要少于华法林组^[7]。

综上, 利伐沙班在非瓣膜性房颤伴左心房血栓形成患者中溶解左心房血栓的疗效及安全性至少与华法林一样, 与既往房颤抗凝治疗研究结果相一致^[15], 但利伐沙班更有优势。其优势在于治疗血栓的强度及速度上优于华法林, 有稳定的药代动力学特性, 较少受食物和其他药物影响, 服用方法简单, 不需要频繁监测 INR, 患者依从性较高, 颅内及重要脏器出血发生率低于华法林, 为房颤患者预防卒中及溶解心房附壁血栓提供了新的药物选择。但是, 利伐沙班的一个较明显的劣势在于其经济成本较高, 无出血解毒剂, 尚不能在国内广泛推广。当然, 对于左心房血栓高危患者, 需定期行经食道超声心动图筛查, 做到早发现、早治疗, 减少栓塞发生, 降低致残率和死亡率。本研究的不足之处在于样本量小, 研究结果可能存在偏倚, 因此对于利伐沙班溶解左心房血栓的疗效观察还需要积累更多的临床证据。

参考文献

- [1] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*, 2014, 114: 1453–1468.
- [2] Fukuda S, Watanabe H, Shimada K, et al. Left atrial thrombus and prognosis after anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol*, 2011, 58: 266–277.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014, 130: 2071–2104.
- [4] Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 492–501.
- [5] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 204S–233S.
- [6] 邓文宁, 马长生. 临床规范使用抗凝药物. *中国循环杂志*, 2013, 28: 404–407.
- [7] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
- [8] 钱方毅. 心房颤动口服抗凝药进展. *中国循环杂志*, 2014, 29: 473–475.
- [9] 蒋晨阳, 王云鹤. 2014AHA/ACC/HRS 房颤管理指南解读. *中国医刊*, 2015, 50: 30–35.
- [10] 李秀芬, 葛振嵘, 帕尔哈提·吐尔逊. 利伐沙班与华法林治疗左心室心尖部血栓的疗效比较. *中国循环杂志*, 2015, 30: 559–561.
- [11] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, 12: 1360–1420.
- [12] Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA, et al. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65: 1520–1529.
- [13] Hammerstingl C, Pötsch B, Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*, 2013, 109: 583–584.
- [14] Silaruks S, Thinkhamrop B, Kiatchoosakun S, et al. Resolution of left atrial thrombus after 6 months of anticoagulation in candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 101–105.
- [15] Kubitz D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subject. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 2757–2765.

(收稿日期: 2015-11-29)

(编辑: 梅平)