

## 达比加群酯预防房颤患者卒中的临床研究

任 珍<sup>1</sup>, 王晓光<sup>2</sup>

1. 长安大学医院内科, 陕西 西安 710000

2. 空军军医大学唐都医院, 陕西 西安 710038

**摘要:** **目的** 观察达比加群酯预防房颤患者卒中的疗效及安全性。**方法** 纳入房颤患者80例均符合抗凝治疗指征。按照奇偶数法随机分为观察组( $n=40$ )和对照组( $n=40$ )。观察组给予达比加群酯110 mg, 2次/d; 对照组给予华法林2.5 mg/d, 并定期测定国际标准化比值(INR), 根据INR调整剂量。两组疗程均为6个月。记录两组患者卒中、全身性栓塞和大出血发生情况。两组患者出院时检查凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体等凝血指标。**结果** 观察组患者卒中/全身性栓塞的发生率为17.5%, 对照组为37.5%, 两组患者卒中/全身性栓塞发生率有统计学差异( $P<0.05$ ); 观察组患者大出血发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者凝血功能指标差异均无统计学意义。治疗后, 两组血脂水平均较治疗前显著改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且观察组血脂水平改善更为明显, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 与华法林比较, 对有房颤患者行抗凝治疗达比加群酯具备同等疗效, 且安全性更高。

**关键词:** 达比加群酯; 华法林; 心房纤颤; 脑卒中

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)10-1843-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.018

## Dabigatran for prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a clinical trial

REN Zhen<sup>1</sup>, WANG Xiaoguang<sup>2</sup>

1. Internal Medicine Department, Chang'an University Hospital, Xi'an 710000, China

2. Tangdu Hospital of Airforce Military Medical University, Xi'an 710038, China

**Abstract: Objective** To observe the efficacy and safety of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation patients. **Methods** A total of 80 atrial fibrillation patients with indications to anticoagulant therapy were enrolled. They were randomly divided into observation group ( $n=40$ ) and control group ( $n=40$ ). The observation group was administered dabigatran 110 mg, twice a day; the control group was administered warfarin 2.5 mg/d, then the international normalized ratio (INR) was determined periodically. The dose of warfarin was adjusted according to INR. Both treatment course in the two groups were six months. We recorded the incidence of stroke, systemic embolism and massive hemorrhage in two groups, and compared the level of discharge PT, activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen and D-dimer between two groups. **Results** The incidence of stroke/systemic embolism in the observation group was 17.5%, and in the control group was 37.5%, there was significant difference in the incidence of stroke/systemic embolism between two groups ( $P < 0.05$ ). The incidence of bleeding in the observation group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in coagulation function between two groups. After treatment, the blood lipid levels of the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the improvement of blood lipid level in the observation group was more significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with warfarin, dabigatran has the same efficacy and higher safety in patients with atrial fibrillation.

**Key words:** dabigatran; warfarin; atrial fibrillation; stroke

心房颤动(房颤)患者的卒中风险很高,尤其既往有缺血性卒中或短暂性脑缺血发作的患者<sup>[1]</sup>,指南推荐房颤患者使用抗凝治疗预防卒中和全身栓

塞<sup>[2-4]</sup>。华法林是目前最常用的抗凝药物<sup>[5]</sup>。然而,华法林治疗指数窄,服药期间需要实验室监测,且与多种药物存在相互作用,导致患者依从性较差<sup>[6]</sup>。

收稿日期: 2018-07-10

第一作者: 任珍(1982—),女,山西人,硕士,主治医师,研究方向为老年病学。E-mail: renzhen\_1982@medthesisonline.com

达比加群无需常规血液检测,药物相互作用少,为临床医师用药提供了一个新的选择。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

以2015年1月—2017年12月长安大学医院收治的80例心房颤动患者为研究对象,其中男55例,女25例,平均年龄(63.8±10.5)岁。并排除左心射血分数<50%,有中至重度主动脉和二尖瓣疾病,冠心病或外周动脉疾病者。按奇偶数法随机分为观察组( $n=40$ )和对照组( $n=40$ )。本研究由本院伦理委员会批准实施,所有入组的患者均签署了知情同意书。两组患者年龄、性别、合并症(高血压、糖尿病、冠心病等)及CHADS<sub>2</sub>评分比较,差异无统计学差异,具有临床可比性。见表1。

### 1.2 治疗方法

观察组给予达比加群酯(上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字J20171035,规格110 mg,生产批号:108801、501972、507056)110 mg,2次/d;对照组给予华法林(齐鲁安替制药有限公司,国药准字20133301,规格2.5 mg,生产批号:3080091KA、6F0131D11、680044D11)2.5 mg/d,用药前测定国际标准化比值(INR),并根据INR调整剂量,待INR到达稳定后每隔1月检测1次凝血指标。两组疗程均为6个月。

### 1.3 观察指标

记录两组患者卒中、全身性栓塞和大出血发生情况。两组患者出院时检查凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原和D-二

聚体等凝血指标。血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS19.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 $t$ 检验,计数资料用率或百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效和安全性比较

观察组患者卒中/全身性栓塞7例,对照组患者卒中/全身性栓塞15例,两组卒中/全身性栓塞有统计学差异( $P<0.05$ );观察组患者大出血发生率显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组患者凝血功能比较

两组凝血功能指标(PT、APTT、INR、纤维蛋白原和D-二聚体)比较,差异无统计学意义。见表3。

### 2.3 两组血脂水平比较

治疗前,两组血脂(TC、TG、LDL-C和HDL-C)水平比较,差异无统计学意义。治疗后,两组血脂水平均较治疗前显著改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组血脂水平改善更为明显,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常之一,在所有年龄人群中发病率达1%,在80岁以上人群中发病率达10%<sup>[7]</sup>。几乎见于所有的器质性心脏病,在非器质性心脏病也可发生。房颤可引起严重的

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups of patients

指标	n/例	男/女	年龄/岁	合并症/例				CHADS <sub>2</sub> 评分
				高血压	糖尿病	冠心病史	卒中	
对照	40	25/15	65.1±8.6	32	6	16	5	1.53±0.85
观察	40	30/10	62.7±7.4	30	5	12	3	1.48±0.72

表2 两组患者疗效及安全性比较

Table 2 Comparison on efficacy and safety between two groups

组别	n/例	栓塞事件		全身性栓塞		卒中		出血事件	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	40	15	37.5	7	17.5	8	20	14	35
观察	40	7	17.5*	3	7.5*	4	10*	8	15*

与对照组比较:\* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表3 两组患者凝血功能指标比较

Table 3 Comparison on coagulation function indexes between two groups of patients

组别	PT/s	APTT/s	纤维蛋白原/(g·L <sup>-1</sup> )	D-二聚体/(μg·L <sup>-1</sup> )
对照	26.3±4.1	60±5.8	1.5±0.6	249±35
观察	24.7±5.2	58±4.4	1.2±0.8	260±43

表4 两组患者血脂水平比较

Table 4 Comparison on blood lipid level between two groups of patients

组别	n/例	时间	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	40	治疗前	6.91±1.62	1.74±0.52	4.81±1.25	1.17±0.36
		治疗后	5.03±1.12*	1.66±0.41*	4.65±1.28*	1.28±0.76*
观察	40	治疗前	7.02±1.15	1.72±0.42	4.85±1.21	1.16±0.75
		治疗后	4.35±1.08*#	1.50±0.46*#	4.54±1.32*#	1.39±0.25*#

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

\*P < 0.05 vs same group before treatment; #P < 0.05 vs control group after treatment

并发症,如心力衰竭和动脉栓塞(卒中)等。按照控制目标,房颤的治疗可分为:节律、室率的控制和抗栓。随着医学的进步,逐渐认识到房颤患者抗栓的重要性。房颤患者具有静脉血栓特点,临床多用华法林防治血栓形成。然而华法林治疗窗窄,需频繁监测凝血功能并调整药物剂量,在降低卒中风险的同时可能导致出血风险,并与多种药物、食物相互作用等,患者抗凝治疗的依从性受到影响<sup>[8-11]</sup>。新型抗凝药物有达比加群,利伐沙班,阿哌沙班等。本研究比较了达比加群和华法林在房颤患者的预防作用,观察达比加群的疗效和安全性,为临床治疗提供依据。

结果表明,与华法林标准治疗方案相比,每日2次口服达比加群酯150 mg可显著降低卒中风险和全身性栓塞达35%以上,且显著降低缺血性卒中风险24%,同时颅内出血、血管性死亡、致死性出血风险也不同程度降低<sup>[12]</sup>。治疗后,观察组血脂水平改善更为明显(P<0.05)。可见达比加群酯具有较好的降脂效果。此外,达比加群110 mg也能明显减少出血性卒中。然而,高剂量达比加群酯用于抗凝治疗时患者出血发生率更高。Schulman<sup>[13]</sup>等对达比加群酯剂量递增安全性研究进行了研究,各组均未见大出血事件,但最高剂量组(一日2次,每次300 mg)在接受治疗初始几日内有2例患者多部位出血。小出血事件的发生具有明显的剂量相关性。因此,本研究选择110 mg作为给药剂量,剂量,结果表明,达比加群酯的疗效和安全性均优于华法林<sup>[14-17]</sup>。

综上所述,本研究证实了达比加群在栓塞事件优于华法林,安全性也优于华法林,值得临床应用。本研究样本量小,可能存在一定的偏倚,仍需大样本的临床研究证实结论。

参考文献

- [1] Albertsen I E, Rasmussen L H, Overvad T F, et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2013, 44(5): 1329-1336.
- [2] Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition [J]. Br J Haematol, 2011, 154(3): 311-324.
- [3] Verma A, Cairns J A, Mitchell L B, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(10): 1114-1130.
- [4] 宋海英, 牛向宏. 阿司匹林在有脑出血史缺血性脑卒中复发患者中的预防应用 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016(04): 133-135.
- [5] 张清琼, 孙学春, 周晓芳, 等. 新型口服抗凝药物治疗高龄非瓣膜性房颤患者的疗效分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(04): 486-489.
- [6] 沈治军, 陈海洪, 缪抱红, 等. 华法林钠片治疗心房颤动合并脑栓塞的临床疗效 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015(04): 112-114.
- [7] Pinson G M, Beall J W, Kyle J A. A review of warfarin dosing with concurrent acetaminophen therapy [J]. J Pharm Pract, 2013, 26(5): 518-521.
- [8] Eikelboom J W, Connolly S J, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical

- heart valves [J]. N Engl J Med, 2013, 369(13): 1206-1214.
- [9] 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.
- [10] 张之栩, 陈红磊, 王均志. 达比加群酯预防心房颤动患者发生卒中的疗效和安全性分析 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(9): 1101-1103.
- [11] 马裴裴, 王宏伟, 娄可丽, 等. 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 [J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3267-3269.
- [12] 徐珍珍, 梁兆光. 心房颤动抗凝药物的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(09): 1821-1825.
- [13] Schulman S, Goldhaber S Z, Kearon C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(1): 150-157.
- [14] 简立国, 丁同斌, 刘士超. 达比加群酯预防心房颤动患者发生脑梗死的临床疗效及安全性分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18): 123-124.
- [15] 胡涛桃, 祝垚, 林美钦, 等. 新型口服抗凝药在治疗非瓣膜性房颤中的研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(08): 1139-1142.
- [16] 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.
- [17] 苏长安, 曾赣惠. 达比加群酯与华法林对非瓣膜性房颤患者抗凝有效性及安全性比较分析 [J]. 江西医药, 2015, 50(11): 1166-1170.