胺碘酮联合达比加群酯治疗非瓣膜性心房颤动的疗效和安全性分析*

李玲, 罗晓丽, 王红勇[△] (第三军医大学大坪医院野战外科研究所心内科, 重庆 400042)

【摘要】目的 探讨胺碘酮联合达比加群酯治疗非瓣膜性心房颤动的疗效和安全性。**方法** 将 2014 年 1 月至 2014 年 7 月收治的 76 例非瓣膜性心房颤动患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组予以胺碘酮联合达比加群酯治疗, 对照组予以胺碘酮联合华法林, 观察凝血指标变化, 心电图、生化指标变化和不良反应等情况。**结果** 与治疗前相比, 治疗后两组凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶时间(TT)均升高($P < 0.05$)。治疗后, 两组间各凝血指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患者心率明显降低($P < 0.05$), 其他心电图表现均无明显变化($P > 0.05$)。治疗组发生消化道反应 9 例(23.7%), 高于对照组的 5.3% ($P < 0.05$)。而治疗组栓塞或血栓以及出血的发生率均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 胺碘酮联合达比加群酯治疗非瓣膜性心房颤动安全有效, 值得在临床推广。

【关键词】 胺碘酮; 达比加群酯; 心房颤动

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)14-1997-02

Analysis on efficacy and safety of amiodarone combined with dabigatran etexilate in treatment of non-valvular atrial fibrillation* LI Ling, LUO Xiao-li, WANG Hong-yong[△] (Department of Cardiology, Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of amiodarone combined with dabigatran etexilate in the treatment of non-valvular atrial fibrillation. **Methods** 76 cases of non-valvular atrial fibrillation in our hospital from January to July 2014 were randomly divided into the treatment group and the control group. The treatment group was treated with amiodarone combined with dabigatran etexilate, while the control group was treated with amiodarone combined with warfarin. The changes of electrocardiogram (EKG), blood coagulation indexes and biochemical indexes, and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** Compared with before treatment, PT, APTT, INR and TT after treatment in the two groups were increased ($P < 0.05$). After treatment, the coagulation indexes had no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$), the heart rate in the two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), other ECG manifestations showed no significant changes ($P > 0.05$). 9 cases (23.7%) of gastrointestinal reactions occurred in the treatment group, which were higher than 5.3% in the control group ($P < 0.05$). But the occurrence rate of embolism or thrombosis and hemorrhage in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Amiodarone combined with dabigatran etexilate is effective and safe in the treatment of non-valvular atrial fibrillation, and is worth spreading and using in clinic.

【Key words】 dabigatran; amiodarone; atrial fibrillation

心房颤动(AF)是一种常见的心律不齐,与全身血栓栓塞密切相关。心房机械功能和心房扩张损失易导致血栓形成和某些风险因素增加。抗血栓治疗是卒中或全身性栓塞患者初级和次级预防房颤的重要手段^[1]。临床常选择维生素 K 拮抗剂如华法林口服来预防卒中的发生。然而,华法林的剂量反应曲线陡峭,安全范围小,治疗窗窄,出血风险高,要密切监测并有可能与多种食物或药物发生相互作用,因此难以在临床实践中广泛使用。要么监测不足会导致保护不足,或者抗凝过度而增加出血并发症^[2]。达比加群酯是新型口服抗凝药物,为直接凝血酶原抑制剂,用于预防成人非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞。本研究观察了胺碘酮联合达比加群酯治疗非瓣膜性 AF 的有效性和安全性,为其临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2014 年 7 月本院心内科

收治的非瓣膜性 AF 患者,房颤诊断采用 2011 年美国心脏病学会基金会(ACCF)、美国心脏学会(AHA)和美国心律协会(HRS)房颤指南的标准。纳入标准:存在以下 1 个或多个危险因素成人非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞(SEE)。(1)先前曾有卒中、短暂性脑缺血发作或全身性栓塞;(2)左心室射血分数小于 40%;(3)伴有症状的心力衰竭,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级大于或等于 2 级;(4)年龄大于或等于 75 岁;(5)年龄大于或等于 65 岁,且伴有以下任一疾病:糖尿病、冠心病或高血压。排除标准:(1)心脏瓣膜病史;(2)重度肾功能不全患者;(3)有出血或高危出血风险因素的患者;(4)联合使用其他与胺碘酮、达比加群酯或华法林发生严重相互作用的药物;(5)有其他禁忌因素的。共入选 76 例患者,其中男 42 例,女 34 例,平均年龄(63.77±10.38)岁。将患者分为治疗组和对照组,各 38 例,两组患者性别、年龄、病情等一般资料

* 基金项目:重庆市自然科学基金重点项目(cstc2012jjB10020)。

作者简介:李玲,女,硕士研究生,主治医师,主要从事心血管内科工作。△ 通讯作者,E-mail:whysir@aliyun.com。

比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 治疗组给予达比加群酯胶囊(德国勃林格殷格翰公司,规格 110 mg,批号 308428)110 mg,每天 2 次,盐酸胺碘酮片[赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司,规格 200 mg,批号 140168]200 mg,每天 3 次,连续应用 8~10 d,然后根据个体反应,给予隔日 200 mg 或 1 日 100 mg;对照组给予华法林治疗,根据监测的国际标准化比值(INR)调整剂量,保持 INR 在 2~3 左右,另给予和治疗组相同方案的胺碘酮服用。停药指征:发生严重出血事件,肝功能异常以及肌酐清除率降低。

1.3 观察指标 所有患者随访 6 个月,治疗前和治疗过程中定期检查血常规、血生化、尿常规、肝肾功能、凝血指标、心电图等指标变化,观察出血、卒中、栓塞以及其他心血管事件等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计处理。计量

资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 凝血指标变化情况 与治疗前相比,两组患者凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、INR、凝血酶时间(TT)均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);D-二聚体、血浆纤维蛋白原(FIB)也有一定变化,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组各凝血指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 心电图、生化指标变化情况 治疗后两组患者心率明显降低($P<0.05$),其他心电图表现治疗前后均没有明显变化($P>0.05$)。治疗期间血常规、尿常规、肝肾功能等未发现异常情况($P>0.05$)。

表 1 两组治疗前后凝血指标变化情况的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	INR	TT(s)	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)
对照组	治疗前	38	13.5±2.1	34.5±2.8	1.2±0.2	15.3±1.2	0.32±0.06	3.3±0.4
	治疗后	38	31.7±2.8 [#]	40.6±4.7 [#]	2.6±0.5 [#]	56.7±9.8 [#]	0.28±0.05	4.2±0.8
治疗组	治疗前	38	12.9±1.7	33.8±2.6	1.3±0.1	14.5±1.3	0.33±0.06	3.5±0.3
	治疗后	38	34.3±3.2 [#]	42.2±5.3 [#]	2.8±0.8 [#]	53.4±7.1 [#]	0.24±0.04	4.7±1.0

注:与治疗前相比,[#] $P<0.05$ 。

2.3 不良反应与停药情况 治疗组发生消化道反应 9 例(23.7%),高于对照组的 5.3%,差异有统计学意义($P<0.05$)。而治疗组栓塞或血栓以及出血的发生率均低于对照组($P<0.05$)。治疗组死亡 1 例(2.6%),对照组死亡 3 例(7.9%),两组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组不良反应发生情况的比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	消化道反应	栓塞或血栓	出血	死亡
对照组	38	2(5.3)	7(18.4)	6(15.8)	3(7.9)
治疗组	38	9(23.7)*	4(10.5)*	2(5.3)*	1(2.6)

注:与对照组相比,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

AF 是在临床实践中遇到的最常见的心律失常,随着年龄的增加而增加,高血压,糖尿病和心力衰竭都会增加患病率^[3]。AF 会使患者生活质量降低,认知功能障碍,老年痴呆,心脏衰竭,血栓栓塞性中风和过早死亡。控制 AF 可以防止中风和死亡,2010 年以前,华法林是房颤治疗中所使用的唯一口服抗凝剂,华法林通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX 和 X 的合成发挥作用^[4]。但是华法林治疗指数低,剂量反应关系不可预知,出血危险性高,需要密切监测,并严格防治药物和食物相互作用。此外,患者使用华法林仍然可能出现抗凝不足^[5]。

达比加群酯是一种强效的可逆性直接凝血酶抑制剂,在体内与血块和具有高亲和力、高特异性的游离凝血酶结合。达比加群酯的生物利用度范围在 3%~7%,酸性环境可以促进其吸收。达比加群酯的市售制剂含有酒石酸,可稳定药物的吸收,也会导致消化道反应,这是达比加群酯常见的不良反应。该药达峰时间约在服药后 1.5~3.0 h,与食物同服可以延长达峰时间。约 80% 的药物从尿中排出,剩余的在肝内代谢。肾功能正常的健康人群消除半衰期为 12~17 h,肾功能不全患者半衰期延长。与华法林相比,达比加群代谢独立于细胞色素

P450 酶,与其他药物发生的相互作用较少。而且与希美加群不同,该药没有肝毒性的相关报道。这些药效学和药代动力学性质使达比加群酯的抗凝作用可以被预测,并允许该药使用固定剂量而不需要凝血监测^[4,6]。

本研究结果表明,达比加群酯可以改善患者的凝血指标,与华法林相比疗效无明显差异,而治疗组栓塞或血栓以及出血的发生率均低于对照组($P<0.05$)。说明胺碘酮联合达比加群酯治疗非瓣膜性 AF 的具有较好的疗效和安全性,值得在临床进一步研究、推广和使用。

参考文献

[1] 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.
 [2] 陈奕.达比加群酯对于非瓣膜性房颤患者抗凝的有效性和安全性分析[J].中国现代医生,2014,52(9):133-137.
 [3] Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses[J]. BMJ, 2011, 343(23): 6333.
 [4] Belavic JM. Dabigatran etexilate (Pradaxa) for the treatment of atrial fibrillation[J]. Nurse Pract, 2011, 36(9): 6-7.
 [5] 彭超.达比加群酯预防心房颤动患者脑卒中的现状与研究进展[J].现代医药卫生,2014,30(1):58-60.
 [6] 张海澄,孙玉杰.美国心房颤动指南的最新更新——聚焦达比加群酯[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2011,25(3):36-39.