

〔文章编号〕 1007-0893(2023)12-0116-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.12.036

不同剂量利伐沙班在高龄冠心病合并心房颤动患者 PCI 术后的应用效果

张瑞桐 李震 周成 冀元元

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

〔摘要〕 目的: 探讨不同剂量利伐沙班在高龄冠心病合并心房颤动患者经皮冠状动脉介入 (PCI) 术后的应用效果。方法: 对 2020 年 1 月至 2022 年 2 月南阳市中心医院收治的 93 例高龄冠心病合并心房颤动患者的临床资料进行回顾性分析, 患者均已行 PCI 治疗, 术后均采用利伐沙班治疗, 以患者的治疗剂量为标准, 将其分为小剂量组、常规剂量组与大剂量组, 各组均为 31 例。比较三组患者 PCI 术后与用药后的凝血功能指标 (D-二聚体)、肝功能指标 [谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)]、治疗总有效率、出血事件发生率、血栓栓塞事件发生率与不良反应发生率。结果: 三组患者组间用药后的 D-二聚体水平、血栓栓塞事件及总出血事件发生率、不良反应发生率与治疗总有效率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 用药后, 各组患者的血清 AST、ALT 水平比较, 大剂量组高于常规剂量组和小剂量组, 常规剂量组高于小剂量组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 不同剂量利伐沙班治疗高龄 PCI 术后并发心房颤动都具有良好的疗效, 但因为高龄患者采用大剂量利伐沙班治疗时, 对患者 ALT、AST 水平影响较大, 因此, 临床上可以选择小剂量或常规剂量的利伐沙班治疗, 也可以根据患者的实际耐受程度, 采用其他治疗方案。

〔关键词〕 冠心病; 心房颤动; 经皮冠状动脉介入术; 利伐沙班; 高龄患者

〔中图分类号〕 R 541.7 〔文献标识码〕 B

冠心病与心房颤动都是心血管疾病中的常见疾病, 冠心病合并心房颤动在心血管疾病中占比在 15.0% 左右, 而心房颤动患者中, 合并冠心病的患者占比则高达 30.0%^[1]。冠心病合并心房颤动患者的血栓发生率和心脑血管疾病风险会明显加大, 早期进行抗凝治疗, 可有效预防并发症发生, 能改善患者的预后。经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是治疗冠心病的常用手术方法, 为了防止术后支架内血栓形成, 患者在术后还要进行抗凝治疗, 并且抗凝治疗对合并心房颤动的患者, 也可以有效缓解临床症状。利伐沙班作为一种新型的口服抗凝药物, 选择性较高, 对结合或游离状态下的 Xa 因子能起到直接抑制性作用, 促使内、外源性凝血途径被阻断, 可以抑制凝血酶产生, 避免血栓形成^[2], 而且利伐沙班还具有药物吸收与代谢比较稳定、受限范围也较小、起效时间短、不需要进行监测等优点^[3]。但是, 临床上对于利伐沙班的使用剂量并无明确定论, 为了探讨合适的剂量, 笔者以 PCI 术后的高龄冠心病合并心房颤动患者为研究对象, 观察不同剂量利伐沙班治疗的效果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 2 月南阳市中心医院收治的 93 例高龄冠心病合并心房颤动患者作为观察对象, 回顾性分析其临床资料。所有患者均已行 PCI 治疗, 术后所有患者均采用利伐沙班治疗, 以患者的治疗剂量为标准, 将其分为小剂量组、常规剂量组与大剂量组, 各组均为 31 例。小剂量组患者男 18 例, 女 13 例; 年龄 80~83 岁, 平均 (82.21 ± 1.10) 岁; 病程 1~4.5 年, 平均 (2.86 ± 1.24) 年; 合并症: 10 例高血压、13 例高脂血症。常规剂量组患者男 19 例, 女 12 例; 年龄 80~84 岁, 平均 (82.36 ± 1.12) 岁; 病程 1~5 年, 平均 (3.17 ± 1.18) 年; 合并症: 11 例高血压、12 例高脂血症。大剂量组患者男 17 例, 女 14 例; 年龄 81~85 岁, 平均 (82.53 ± 1.16) 岁; 病程 1~5.5 年, 平均 (3.05 ± 1.13) 年; 合并症: 12 例高血压、10 例高脂血症。三组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已通过南阳市中心医院医学伦理学委员会审核 (NNU202001010001)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 年龄 ≥ 80 岁, 已行 PCI 治疗;

〔收稿日期〕 2023-04-12

〔作者简介〕 张瑞桐, 女, 药师, 主要研究方向是创新药物临床研究。

(2) 经心脏超声与心电图检查, 确诊存在冠心病及心房颤动^[4]; (3) 患者的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 在 15~29 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹, 体质量 ≤ 60 kg; (4) 患者无其他急、慢性感染疾病; (5) 参与本研究前 1 个月内未使用其他抗凝药物; (6) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 存在严重的凝血功能障碍疾病; (2) 患有心、肾、肝等脏器功能障碍疾病; (3) 半年内患有出血脑梗死、脑出血、消化道溃疡与其他出血性疾病; (4) 存在认知功能、沟通交流障碍; (5) 患有精神疾病; (6) 未同意配合研究者。

1.3 方法

所有患者在实施 PCI 后, 均进行血常规、心电图与肝功能检查, 检查结果正常者可采取后续治疗。小剂量组患者的利伐沙班 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20213382) 用量为 5~7.5 mg·次⁻¹, 1 次·d⁻¹; 常规剂量组患者的利伐沙班用量为 10 mg·次⁻¹, 1 次·d⁻¹; 高剂量组患者的利伐沙班用量为 15 mg·次⁻¹, 1 次·d⁻¹。三组患者均持续口服用药 1 年。

1.4 观察指标

观察三组患者 PCI 术后、用药后的凝血功能指标、肝功能指标改善情况、出血事件发生率、血栓栓塞事件发生率、治疗总有效率、不良反应发生率。

1.4.1 凝血功能指标 主要为 D-二聚体, 采集患者空腹静脉血 3 mL, 用离心机分离血清后, 用酶联免疫吸附法对患者的 D-二聚体水平进行测定, 试剂盒选择日本希美森康公司生产的。

1.4.2 肝功能指标 主要包括谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 两项, 空腹抽取患者静脉血 3 mL, 离心分离血清后采用酶联免疫吸附法对患者的 ALT、AST 水平进行测定, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4.3 出血事件发生率 参考心肌梗死溶栓治疗分级标准^[5]进行评估, 将红细胞压积 (hematocrit, HCT) 与治疗前比较降低的百分比作为标准, 观察患者的出血情况。其中, HCT 降低 < 10% 时, 即无明显出血; HCT 降低 < 15%, ≥ 10% 时, 即少量出血; HCT 降低 ≥ 15% 时, 即大量出血。总发生 = (无明显出血 + 少量出血 + 大量出血) / 总例数 × 100%。

1.4.4 血栓栓塞事件发生率 观察并统计治疗期间三组患者出现动脉栓塞的例数, 计算其血栓栓塞事件发生率。

1.4.5 疗效 评价标准: (1) 用药后, 出现心律失常, 即为无效; (2) 用药后, 临床症状明显改善, 运动

后出现轻微的气短无力、疲乏症状, 为有效; (3) 用药后患者心悸、胸闷症状消失, 且无其他不适症状, 为显效。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.4.6 不良反应 记录治疗期间三组患者的不良反应发生情况, 主要包括胃肠道不适、四肢关节酸痛和下肢水肿。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者凝血功能、肝功能指标不同时期的变化 用药后, 三组患者的血清 D-二聚体水平比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 各组患者的血清 AST、ALT 水平比较, 大剂量组高于常规剂量组和小剂量组, 常规剂量组高于小剂量组, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 三组患者不同时期凝血、肝功能指标改善状况 (n = 31, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	D-二聚体 / μg·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹
小剂量组	PCI 术后	312.38 ± 23.67	21.10 ± 3.24	20.18 ± 2.49
	用药后	142.14 ± 14.11	24.15 ± 2.80	22.07 ± 2.06
常规剂量组	PCI 术后	314.32 ± 22.98	21.15 ± 3.22	20.23 ± 2.47
	用药后	144.28 ± 11.68	26.19 ± 2.44 ^a	26.38 ± 2.22 ^a
大剂量组	PCI 术后	315.02 ± 23.57	21.18 ± 3.19	20.26 ± 2.48
	用药后	149.74 ± 10.46	31.30 ± 2.68 ^{ab}	32.03 ± 2.10 ^{ab}

注: ALT—谷丙转氨酶; AST—谷草转氨酶; PCI—经皮冠状动脉介入术。
与小剂量组比较, ^a*P* < 0.05; 与常规剂量组比较, ^b*P* < 0.05。

2.2 三组患者出血事件发生情况比较

三组患者 PCI 术后心房颤动患者治疗期间的出血事件发生率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 三组患者出血事件发生情况比较 (n = 31, 例)

组别	无明显出血	少量出血	大量出血	总发生 / n (%)
小剂量组	1	2	1	4(12.90)
常规剂量组	1	3	2	6(19.35)
大剂量组	0	3	2	5(16.13)

2.3 三组患者治疗总有效率比较

三组患者治疗总有效率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 3。

表 3 三组患者治疗总有效率比较 (n = 31, 例)

组别	显效	有效	无效	总有效 / n (%)
小剂量组	21	8	2	29(93.55)
常规剂量组	22	7	2	29(93.55)
大剂量组	20	8	3	28(90.32)

2.4 三组患者不良反应发生率比较

三组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 如表 4。

表 4 三组患者不良反应发生率比较 ($n = 31$, 例)

组别	下肢水肿	四肢关节酸痛	胃肠道不适	总发生/n(%)
小剂量组	1	1	2	4(12.90)
常规剂量组	2	0	1	3(9.68)
大剂量组	1	1	3	5(16.13)

2.5 三组患者血栓栓塞发生率比较

小剂量组与大剂量组患者的血栓栓塞发生率均为 3.23% (1/31); 常规剂量组患者血栓栓塞发生率 6.45% (2/31)。三组患者血栓栓塞发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

心房颤动合并冠心病的病情复杂, 且具有较高的致死率与致死率, 对患者的身体健康危害较大, 对患者常采取的治疗方法为 PCI 治疗^[6]。且随着年龄不断增长, 老年人多数合并有诸如高血脂和肝功能疾病等慢性病, 再加上其活动能力变弱、血流速度下降, 容易使血液处于高凝状态, 因此高龄冠心病合并心房颤动患者在 PCI 术后出血事件发生风险较高, 若患者术后仍然发生心房颤动, 则会影响到左室心房功能, 造成凝血、纤溶系统失衡, 可增加血栓发生率^[7-8]。因此, 需要更加重视老年患者术后抗凝治疗, 对患者使用双联抗血小板聚集的药物, 防止急性支架内血栓生成, 预防患者出现心房内血栓, 避免患者发生脑卒中和其他部位血管阻塞^[9]。对此, 笔者探讨了不同剂量利伐沙班对 PCI 术后患者的效果。

在本研究中, 笔者通过观察发现不同剂量的利伐沙班治疗高龄 PCI 术后心房颤动, 发现三组患者的 D-二聚体水平均会降低, 主要是因为采用利伐沙班治疗后, 可以减轻血小板凝聚, 从而使 D-二聚体水平下降。而三组患者用药后血清 D-二聚体水平、治疗总有效率、出血事件发生率、血栓栓塞发生率和不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明高龄 PCI 术后合并心颤患者采用利伐沙班治疗时, 药物剂量对患者的凝血功能、治疗效果、不良反应和术后出血情况影响不大。分析其原因, 可能与利伐沙班生物利用度高、血药浓度达峰时间短, 药物代谢快, 对肝功能影响小, 且无需进行凝血功能监测等有关。在肝功能方面, 大剂量组患者的血清 ALT、AST 水平明显比常规剂量组和小剂量组患者高, 常规剂量组患者的血清 AST、ALT 水平高于小剂量组, 组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果

说明采用大剂量利伐沙班治疗时, 对患者血清 ALT、AST 水平影响较大。另一方面, 本研究中小剂量利伐沙班对患者抗凝治疗也产生了良好的效果, 推测原因为高龄患者自身代谢能力降低, 药物代谢作用延缓, 导致其半衰期延长, 能够使药物在患者体内滞留时间增加, 提升了药物浓度, 从而使较少剂量的抗凝药保持较高血药浓度, 充分发挥其抗凝作用^[8]。而使用大剂量利伐沙班不仅对患者 ALT、AST 水平影响较大, 并且可能会存在肝脏药物代谢不完全的风险。

综上所述, 不同剂量利伐沙班治疗高龄 PCI 术后并发心房颤动都具有良好的疗效, 但因为高龄患者采用大剂量利伐沙班治疗时, 对患者 ALT、AST 水平影响较大, 因此, 临床上可以选择小剂量或常规剂量的利伐沙班治疗, 也可以根据患者的实际耐受程度, 采用其他治疗方案。

〔参考文献〕

- (1) 张俊亭, 武利军, 杨丽香. 利伐沙班联合经皮冠状动脉介入术治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病合并心房颤动的效果及对凝血功能的影响 (J). 中国药物与临床, 2021, 21(20): 3418-3421.
- (2) 张丽媛, 高卉. 利伐沙班治疗心血管疾病的进展 (J). 吉林医学, 2020, 41(2): 425-427.
- (3) 杨新利, 尚喜艳, 汪砚雨, 等. 小剂量利伐沙班对冠心病合并房颤患者 PCI 后 Lp-PLA2 及 Apelin-12 水平的影响 (J). 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(6): 693-695, 703.
- (4) 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南 (2019 年) (J). 中华全科医师杂志, 2020, 19(6): 465-473.
- (5) 霍勇, 傅向华, 葛均波, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (J). 中国医学前沿杂志 (电子版), 2016, 8(8): 25-41.
- (6) 于凯, 张珍侠, 王媛. 心房颤动合并冠心病患者行经皮冠状动脉介入术后 3 种抗栓治疗疗效比较 (J). 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 39-41.
- (7) 李庆勇, 汤宝鹏, 牛锁成, 等. 利伐沙班与达比加群治疗房颤合并急性冠脉综合征患者 PCI 后的有效性和安全性比较 (J). 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 1-4.
- (8) 柳彦涛, 张艳艳, 李叶宁, 等. 基于利伐沙班的不同疗程三联抗栓方案对 ACS 合并 AF 的老年患者 PCI 后远期预后的影响 (J). 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(9): 1104-1107.
- (9) 王维箭, 欧永强, 麦茂勇. 心房颤动合并冠心病患者经皮冠状动脉介入术后抗栓治疗的研究进展 (J). 心血管病防治知识, 2021, 11(2): 94-96.
- (10) 赵宁宁, 张亚娣, 张盼盼. 利伐沙班与华法林对房颤合并 ACS 患者 PCI 介入治疗后不良心血管事件的临床应用比较 (J). 辽宁医学杂志, 2020, 34(2): 33-35.