

# 利伐沙班与华法林治疗冠心病合并房颤的病例对照研究

陈晓驹<sup>1</sup>, 高思静<sup>1</sup>, 肖文英<sup>2</sup>

(1. 广东医科大学附属医院国际医疗与特需医疗部; 2. 广东医科大学附属医院老年医学科重症监护室, 广东 湛江 524000)

**【摘要】目的** 探讨利伐沙班与华法林用于冠心病合并房颤治疗的临床疗效, 及对患者心肌功能和凝血功能的影响, 为临床治疗该疾病提供参考。**方法** 选取 2021 年 5 月至 2023 年 7 月广东医科大学附属医院收治的 89 例冠心病合并房颤患者开展前瞻性研究, 根据随机数字表法分为华法林组 (45 例, 常规离子通道阻滞剂、 $\beta$  受体阻断剂、降糖、降脂等药物治疗 + 华法林) 与利伐沙班组 (44 例, 常规治疗 + 利伐沙班)。两组患者均持续治疗 6 个月。比较两组患者治疗 6 个月后临床疗效, 治疗前及治疗 6 个月后的房颤发作情况, 血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH)、全血纤维蛋白原 (FIB) 和国际标准化比值 (INR) 水平, 以及治疗期间脑血管意外不良事件发生情况。**结果** 利伐沙班组患者临床疗效高于华法林组, 不良事件总发生率低于华法林组; 与治疗前比, 治疗 6 个月后两组患者房颤发作频率、发作时 ST 段压低程度及血清 CK-MB、LDH、全血 FIB 水平均降低, 且利伐沙班组均低于华法林组; 治疗 6 个月后两组患者房颤发作持续时间均缩短, 且利伐沙班组短于华法林组; INR 水平均升高, 且利伐沙班组高于华法林组 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 与采用华法林治疗相比, 利伐沙班治疗冠心病合并房颤临床疗效更佳, 能够有效改善房颤发作症状, 抗凝效果显著, 有利于减轻心肌损伤, 降低脑出血等不良事件发生风险。

**【关键词】** 冠心病; 心房颤动; 利伐沙班; 华法林; 心肌功能; 凝血功能

**【中图分类号】** R541.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2024.12.0029.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.12.009

冠心病是一种由冠状动脉粥样硬化引起的严重心血管疾病, 该疾病会导致冠状动脉壁发生阻塞, 对心肌细胞的血氧供应造成影响, 甚至导致心肌坏死。冠心病好发于 40 岁以上的男性群体, 且近年来发病人群呈现日益年轻化的趋势<sup>[1]</sup>。冠心病长期发展导致心房收缩功能受损, 心室射血量不足, 易诱发心律失常, 进而引起心房颤动。冠心病合并心房颤动是一种临床常见的心律失常类型, 心肌细胞发生异常炎症应激反应或心房节律性收缩紊乱均可引发机体凝血功能障碍, 增加血栓等并发症的发生风险。目前, 国内对于冠心病合并房颤的主要治疗原则为一方面针对冠心病患者进行降脂治疗以稳定斑块, 改善心肌重构, 减少心肌耗氧量, 同时兼顾房颤的复律治疗及血栓并发症的预防。华法林作为香豆素类口服抗凝药物的代表, 通过抑制维生素 K 在肝细胞微粒体内的羧基化酶活性, 有效抑制肝细胞内凝血因子的生成, 可降低脑梗死、肠系膜动脉栓塞等并发症发生风险, 在临床应用中华法林的起效速度较慢, 且出血风险较高, 存在一定的局限性<sup>[2]</sup>。利伐沙班作为一种新型口服抗凝药物, 具备高选择性和剂量依赖性特点, 能够抑制活化的凝血因子 Xa, 从而中断内源性和外源性凝血途径, 抑制凝血酶生成, 降低血栓形成的风险, 实现更好的抗凝效果<sup>[3-4]</sup>。鉴于此, 本文旨在探讨给予冠心病合并房颤患

者利伐沙班与华法林治疗的临床效果, 以及对患者心肌功能和凝血功能的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 5 月至 2023 年 7 月广东医科大学附属医院收治的 89 例冠心病合并房颤患者开展前瞻性研究, 以随机数字表法分组。华法林组 (45 例) 患者中男性 25 例, 女性 20 例; 年龄 30~67 岁, 平均 (53.32 ± 5.41) 岁; BMI 25~33 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (27.83 ± 1.63) kg/m<sup>2</sup>; 吸烟者 16 例, 饮酒史 6 例。利伐沙班组 (44 例) 患者中男性 24 例, 女性 20 例; 年龄 28~66 岁, 平均 (53.05 ± 5.80) 岁; BMI 24~32 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (27.75 ± 1.59) kg/m<sup>2</sup>; 吸烟者 14 例, 饮酒者 8 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 有可比性。纳入标准: (1) 符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》<sup>[5]</sup> 中冠心病的诊断标准; (2) 符合《心房颤动的诊断与药物治疗 (中国专家共识)》<sup>[6]</sup> 中心房颤动的诊断标准; (3) 经影像学及心电图检查确诊。排除标准: (1) 存在抗凝禁忌证; (2) 伴随恶性肿瘤; (3) 6 个月内有出血史或短暂性脑缺血、脑卒中发病史; (4) 对本研究所用药物过敏; (5) 合并心脏瓣膜病。本研究经广东医科大学附属医院医学研究伦理委员会审核并批准, 且患者或家属均已签署知情同意书。

**基金项目:** 湛江市科技计划项目 (编号: 2021B01366)

**作者简介:** 陈晓驹, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 内科疾病的诊疗。

**1.2 治疗方法** 所有患者入院后均接受院内常规治疗方案，包括钙离子通道阻滞剂与β受体阻断剂、降糖、降脂、扩张血管及抗心肌缺血等。华法林组患者在常规治疗的基础上采用华法林钠片（Orion Corporation，注册证号 HJ20171095，规格：3 mg/片）进行治疗，初始用药剂量为 2.5 mg/次，1 次/d，于餐后 0.5 h 服药。连续用药 72 h 后可通过定期检查国际标准化比值（INR）对药物剂量进行调整，每次增加 5 mg，每隔 3 d 测量 INR，连续 3 次 INR 水平稳定在 2.0~3.0 时可将检查频率改为 1 次/月。利伐沙班组患者在常规治疗基础上采用利伐沙班片（江苏中邦制药有限公司，国药准字 H20203733，规格：10 mg/片）行治疗，剂量为 15~20 mg/次，1 次/d，可与餐同服或餐后即刻口服。两组患者均连续用药 6 个月。

**1.3 观察指标** (1)临床疗效。对治疗后两组患者的临床疗效进行评估，包括显效、有效、无效 3 个等级，心慌、乏力、胸闷胸痛等症状完全消失，心功能改善≥2 级判定为显效；临床症状明显改善，心功能改善 1 级判定为有效；临床症状和心功能均未改善判定为无效<sup>[5]</sup>。总有效率=[(显效+有效)例数/总例数]×100%。(2)房颤发生情况。于治疗前和治疗 6 个月后分别检测两组患者的房颤发作频率、发作持续时间及发作时 ST 段压低程度。(3)心肌功能及凝血功能。于清晨抽取患者空腹静脉血 3 mL，以 3 000 r/min 转速离心处理 10 min 后提取上层血清，采用酶联免疫吸附法分别检测治疗前和治疗 6 个月后两组患者的血清肌酸激酶同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）水平；另抽取患者 3 mL 空腹静脉血，采用全自动凝血分析仪（思塔高诊断股份有限公司，国械注进 20172222293，型号：STAR Max）分别检测治疗前和治疗 6 个月后两组患者的全血纤维蛋白原（FIB）水平，并计算国际标准化比值（INR）。INR=凝血酶原时间比值（PTR）×国际敏感度指数（ISI）。(4)不良事件发生情况。观察并记录两组患者

发生脑出血、脑栓塞、短暂性脑缺血等不良事件的情况。不良事件总发生率为各项不良事件发生率之和。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计数资料以[例(%)]表示，采用χ<sup>2</sup>检验，等级资料采用秩和检验；计量资料经 S-W 检验符合正态分布，用( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间比较采用独立样本 t 检验，治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 利伐沙班组患者临床疗效高于华法林组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

**2.2 两组患者房颤发作情况比较** 与治疗前比，治疗 6 个月后两组患者房颤发作频率及发作时 ST 段压低程度均降低，且利伐沙班组均低于华法林组；发作持续时间均缩短，且利伐沙班组短于华法林组，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ），见表 2。

**2.3 两组患者心肌功能及凝血功能比较** 与治疗前比，治疗 6 个月后两组患者血清 CK-MB、LDH 及全血 FIB 水平均降低，且利伐沙班组均低于华法林组；INR 水平均升高，且利伐沙班组高于华法林组，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ），见表 3。

**2.4 两组患者不良事件发生情况比较** 利伐沙班组患者不良事件总发生率低于华法林组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 4。

3 讨论

冠心病主要发病机制是由于胆固醇等物质大量堆积形成斑块造成冠状动脉壁狭窄或闭塞，心脏血液循环障碍，进而引发心肌缺氧、缺血，产生胸闷、心绞痛、心律失常等。冠心病与心房颤动存在诸多共同的风险因素，两者往往相伴发生，抗凝是治疗冠心病合并心房颤动的关键。

表 1 两组临床疗效比较 [例 (%)]

| 组别    | 例数 | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|-------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 华法林组  | 45 | 21(46.67) | 13(28.89) | 11(24.44) | 34(75.56) |
| 利伐沙班组 | 44 | 28(63.64) | 13(29.55) | 3(6.82)   | 41(93.18) |
| Z 值   |    | 2.013     |           |           |           |
| P 值   |    | <0.05     |           |           |           |

表 2 两组患者房颤发作情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 房颤发作频率 (次/d) |            | 发作持续时间 (min/次) |            | 发作时 ST 段压低程度 (mm) |            |
|-------|----|--------------|------------|----------------|------------|-------------------|------------|
|       |    | 治疗前          | 治疗 6 个月后   | 治疗前            | 治疗 6 个月后   | 治疗前               | 治疗 6 个月后   |
| 华法林组  | 45 | 4.35±1.27    | 2.42±0.59* | 10.88±2.37     | 5.39±1.76* | 2.76±0.83         | 1.64±0.47* |
| 利伐沙班组 | 44 | 4.37±1.29    | 1.75±0.45* | 10.87±2.43     | 3.82±0.24* | 2.79±0.87         | 1.17±0.35* |
| t 值   |    | 0.074        | 6.014      | 0.020          | 5.863      | 0.166             | 5.341      |
| P 值   |    | >0.05        | <0.05      | >0.05          | <0.05      | >0.05             | <0.05      |

注：与治疗前比，\* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者心肌功能及凝血功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | CK-MB( $\mu\text{g/L}$ ) |                  | LDH(U/L)          |                   | FIB(g/L)        |                  | INR             |                  |
|------------|----|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|            |    | 治疗前                      | 治疗 6 个月后         | 治疗前               | 治疗 6 个月后          | 治疗前             | 治疗 6 个月后         | 治疗前             | 治疗 6 个月后         |
| 华法林组       | 45 | 1.92 $\pm$ 0.36          | 1.32 $\pm$ 0.37* | 91.10 $\pm$ 20.39 | 44.74 $\pm$ 8.91* | 5.46 $\pm$ 1.20 | 4.31 $\pm$ 0.89* | 0.85 $\pm$ 0.13 | 1.98 $\pm$ 0.34* |
| 利伐沙班组      | 44 | 1.86 $\pm$ 0.41          | 1.06 $\pm$ 0.27* | 90.56 $\pm$ 17.79 | 36.95 $\pm$ 6.44* | 5.48 $\pm$ 1.59 | 3.34 $\pm$ 0.78* | 0.83 $\pm$ 0.11 | 2.15 $\pm$ 0.29* |
| <i>t</i> 值 |    | 0.734                    | 3.780            | 0.133             | 4.718             | 0.067           | 5.463            | 0.783           | 2.535            |
| <i>P</i> 值 |    | >0.05                    | <0.05            | >0.05             | <0.05             | >0.05           | <0.05            | >0.05           | <0.05            |

注：与治疗前比，\**P*<0.05；CK-MB：肌酸激酶同工酶；LDH：乳酸脱氢酶；FIB：纤维蛋白原；INR：国际标准化比值。

表 4 两组患者不良事件发生情况比较 [例 (%)]

| 组别         | 例数 | 脑出血      | 脑栓塞      | 短暂性脑缺血  | 总发生       |
|------------|----|----------|----------|---------|-----------|
| 华法林组       | 45 | 5(11.11) | 7(15.56) | 1(2.22) | 13(28.89) |
| 利伐沙班组      | 44 | 1(2.27)  | 3(6.82)  | 0(0.00) | 4(9.09)   |
| $\chi^2$ 值 |    |          |          |         | 5.643     |
| <i>P</i> 值 |    |          |          |         | <0.05     |

华法林常是一种临床常用的抗凝药物，可通过抑制维生素 K 凝血因子来达到抗凝效果，抑制血小板凝集，然而，其亦存在治疗窗狭窄、个体用药剂量差异显著及易与其他药物或食物相互作用的局限性，治疗期间需及时检测 INR 调整用药剂量，用药安全性有待提高。利伐沙班可对游离因子 Xa 及凝血酶原酶的活性进行抑制，进而抑制血小板聚集，且药物代谢动力学稳定，用药期间无需检测 INR，用药安全性较高<sup>[7]</sup>。本研究中，利伐沙班组患者临床疗效高于华法林组；与华法林组比，治疗 6 个月后利伐沙班组患者房颤发作频率及发作时 ST 段压低程度均降低且房颤发作持续时间缩短，这提示利伐沙班用于冠心病合并房颤疾病治疗的临床疗效更佳，且能够有效改善房颤发作情况，分析其原因可能是由于利伐沙班能够直接抑制 Xa 因子，靶点专一且药效直接，能促进心脏血液循环，增强心室收缩功能，进而缓解心房颤动症状<sup>[8]</sup>。

CK-MB 与 LDH 水平升高均代表心肌损伤严重；FIB 水平越高则血栓风险越大；INR 水平降低代表凝血功能改善，但在冠心病合并房颤患者中，也代表较高的血栓栓塞风险<sup>[9]</sup>。本研究中，与华法林组比，治疗 6 个月后利伐沙班组患者血清 CK-MB、LDH、全血 FIB 水平及不良事件总发生率均降低，INR 水平升高，这提示采用利伐沙班治疗冠心病合并房颤可有效减轻心肌损伤，降低脑血管意外事件的发生风险。分析其原因可能是由于利伐沙班作为一种新型口服抗凝剂，无需经由抗凝血酶介导，能够对 Xa 因子进行特异性抑制，且不会对已生成的凝血酶活性造成不良影响，因而具有稳定的药代动力学，抗凝效果更为显著，心肌损伤也随之减轻，且药效稳定可控性更强，因而能够更好地控制凝血功能，降低脑血管意外等不良事件的发生风险<sup>[10]</sup>；而华法林主要通过抑制抗凝蛋白和凝血因子合成以发挥抗凝作用，服用方法较为复杂，需长期检测 INR，指

导患者用药，更容易因过度抗凝而增加颅内出血等并发症发生风险。

综上，利伐沙班治疗冠心病合并房颤临床疗效更佳，能够有效改善房颤发作症状，抗凝效果显著，有利于减轻心肌损伤，降低不良事件发生风险，值得临床推广应用。

参考文献

[1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.

[2] 王鹏飞, 杨成飞. 华法林对房颤患者的疗效及对凝血功能、血小板参数以及血流变化的影响[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 66-68.

[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] 陈艳梅, 武云涛, 刘立新. 利伐沙班与达比加群酯在高龄非瓣膜病性房颤患者长期抗凝治疗的疗效及安全性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(9): 1059-1061, 1066.

[5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.

[6] 杨进刚. 心房颤动的诊断与药物治疗(中国专家共识)[J]. 心脑血管病防治, 2008, 8(4): 215-222.

[7] 焦彦昕, 唐铁钰, 刘振, 等. 华法林和利伐沙班对老年非瓣膜性心房颤动患者认知功能的影响[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(6): 594-599.

[8] 邹汇菲, 吴春涛. 利伐沙班与华法林治疗稳定性冠心病合并心房颤动的效果及安全性[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(11): 7-9.

[9] 陈永刚, 王红卫, 许莹. 利伐沙班对稳定性冠心病合并房颤患者临床疗效及脑血管意外事件发生率的影响研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(5): 759-761.

[10] 杨国芳, 王春娟, 安苗玲. 利伐沙班对心房颤动患者安全性的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(12): 1649-1652.