

· 论著 ·

达比加群酯及华法林分别联合阿司匹林+氯吡格雷治疗PCI术后房颤的临床观察*

杨振浩* 申凌豪 杨永冠 刘 磊

河南大学第一附属医院心血管内科三病区(河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨达比加群酯及华法林分别联合阿司匹林+氯吡格雷治疗经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后房颤的临床效果。方法 将我院2022年1月至2023年12月收入心血管内科经PCI术后房颤患者103例,根据随机抽签法将患者分为华法林组($n=51$,采用华法林联合阿司匹林+氯吡格雷治疗)和达比加群酯组($n=52$,采用达比加群酯联合阿司匹林+氯吡格雷治疗),两组患者均连续治疗3个月。对比两组凝血指标、出血事件、血栓栓塞事件和不良反应情况。结果 治疗后,两组患者凝血酶原时间、纤维蛋白原水平、活化部分凝血活酶时间、血栓及用药不良反应的发生率对比均无统计学意义($P>0.05$);但达比加群酯组出血事件发生率低于华法林组($P<0.05$)。结论 达比加群酯及华法林分别联合阿司匹林+氯吡格雷治疗PCI术后房颤患者均有较好效果,能够有效改善患者凝血指标,预防血栓发生,但达比加群酯辅助治疗效果更佳,安全性相对较高,更具有应用价值。

【关键词】达比加群酯;华法林;阿司匹林;氯吡格雷;皮冠状动脉介入治疗;房颤

【中图分类号】R543.5

【文献标识码】A

【基金项目】2024年度开封市科技发展计划项目(2403010)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.023

Clinical Observation of Dabigatran Etxilate or Warfarin Combined with Aspirin + Clopidogrel in Treating Atrial Fibrillation after PCI*

YANG Zhen-hao*, SHEN Ling-hao, YANG Yong-guan, LIU Lei.

The Third Wards of Cardiovascular Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of dabigatran etexilate or warfarin combined with aspirin and clopidogrel in the treatment of atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 103 patients with atrial fibrillation after PCI from January 2022 to December 2023 in department of cardiovascular medicine of the hospital were divided into warfarin group ($n=51$, warfarin combined with aspirin + clopidogrel) and dabigatran etexilate group ($n=52$, dabigatran etexilate combined with aspirin + clopidogrel) according to the random lottery method. Both groups were treated continuously for 3 months. The coagulation indicators, bleeding events, thromboembolism events and adverse reactions were compared between both groups. **Results** After treatment, there were no statistical differences in prothrombin time, fibrinogen level, activated partial thromboplastin time, and incidence rates of thrombosis and adverse drug reactions between groups ($P>0.05$). However, the incidence of bleeding events in dabigatran group was lower than that in warfarin group ($P<0.05$). **Conclusion** Dabigatran etexilate or warfarin combined with aspirin + clopidogrel have good effects in the treatment of patients with atrial fibrillation after PCI, and both regimens can effectively improve the coagulation indicators and prevent the thrombosis. However, dabigatran etexilate adjuvant therapy has better therapeutic effect, higher safety and more application value.

Keywords: Dabigatran Etxilate; Warfarin; Aspirin; Clopidogrel; Percutaneous Coronary Intervention; Atrial Fibrillation

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是临床治疗冠心病患者常用方法,该患者多为老年人群且伴有基础疾病,部分患者术后易出现心律失常等并发症,其房颤占比7.7%,高死亡率^[1]。阿司匹林+氯吡格雷是临床常用于治疗脑梗死药物,能够抑制血小板聚集从而达到抗血小板作用,但研究显示,PCI术后出现房颤情况会影响患者凝血功能,经阿司匹林+氯吡格雷治疗可能会增加患者出血风险,疗效存在一定局限性,需与其他药物合用来降低出血风险^[2]。华法林属临床常用抗凝药物,具有拮抗维生素K、抑制凝血因子活性的作用,阻挡血小板聚集,从而达到预防血栓作用^[3]。达比加群酯属于新一代抗凝口服药物抑制剂,能够直接抑制凝血酶,阻断血栓形成,阻止纤维蛋白原分裂,其抗凝效果稳定、有效,与其他药物合用较少发生不良情况,临床应用效果好^[4]。但临床对于达比加群酯及华法林分别联合阿司匹林+氯吡格雷治疗PCI术后房颤患者相关研究较少。因此,本文将探讨这两种综合用药方案治疗对PCI术后房颤患者的效果,旨在为优化PCI术后房颤患者治疗方案提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将我院2021年1月至2023年12月收入心血管内科

经PCI术后发生房颤患者103例,据随机抽签法分为华法林组51例(采用华法林联合阿司匹林+氯吡格雷治疗)和达比加群酯组52例(采用达比加群酯联合阿司匹林+氯吡格雷治疗)。

纳入标准:符合PCI手术指征^[5];年龄满18周岁,性别不限;经心电图、24h动态心电图检查确诊为房颤者;患者及家属均签署知情同意书。排除标准:伴有免疫功能、凝血功能障碍者;伴有先天性心脏功能障碍、恶性肿瘤者;伴有精神疾病,无法正常沟通者;对研究治疗药物过敏者。两组PCI术后房颤患者一般资料数据相近,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法 两组患者均经皮冠状动脉介入治疗(PCI),手术医生和护士均为同一团队;术后实施常规干预,对患者进行健康宣教、科学饮食、日常护理和康复锻炼。药物治疗:华法林组给予华法林钠片(国药准字H20054247,北京嘉林药业股份有限公司,规格:5mg)口服,起始剂量2.5mg/d,连服3d后复查患者凝血功能国际标准化比值(INR),根据正常数值范围2~3,适量增减药物0.75mg;联合阿司匹林片(国药准字H37024011,山东绿因药业有限公司,规格:0.5g)1次0.5g,1次/d,加硫酸氢氯吡格雷片(国药准字H20203269,南京正大天晴制药有限公司,规格:75mg)1次75mg,1次/d,均口服药物治疗。

【第一作者】杨振浩,男,住院医师,主要研究方向:心血管疾病。E-mail: yzh38228886@163.com

【通讯作者】杨振浩

达比加群酯组给予达比加群酯胶囊口服(国药准字H20203098,正大天晴药业集团股份有限公司,规格:110mg),110mg/次,2次/d,联合阿司匹林+氯吡格雷(阿司匹林+氯吡格雷服用方式与华法林组一致)治疗。两组患者均连续治疗3个月并在治疗期间经门诊或电话定期随访。

1.3 观察指标 凝血指标:治疗前、治疗3个月后对两组患者分别采集空腹静脉血5mL,存于抗凝管里面,通过URIT-600A半自动凝血分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司,桂械注准20172220159)检测凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)水平。出血事件及血栓栓塞事件:治疗期间,患者通过CT、MRT等影像学检查进行复诊检查,记录并对比两组出血事件以及血栓栓塞事件,出血事件包括皮肤黏膜出血、消化道出血、颅内出血;血栓栓塞事件包括心肌梗死、深静脉血栓、支架内血栓。不良反应:护士将患者治疗中出现胃肠道反应、腹痛、呼吸困难、皮疹等情况做好记录并进行对比。

1.4 统计学方法 正态计量资料患者年龄、凝血指标以($\bar{x} \pm s$)表

示,用t检验;计数资料性别、基础疾病、房颤类型、出血事件、血栓栓塞事件、不良反应情况以例或%形式表示,用 χ^2 检验,数据分析用SPSS 21.0, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者凝血指标对比 两组患者治疗前、治疗3个月后凝血指标对比差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 两组患者出血事件及血栓栓塞事件对比 结果显示,两组患者治疗后血栓事件对比无统计学意义($P>0.05$),达比加群酯组出血事件总发生率低于华法林组($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者不良反应情况对比 华法林组患者出现胃肠道反应2例,腹痛1例,呼吸困难1例,皮疹2例,不良反应情况总发生率为11.76%;达比加群酯组患者出现胃肠道反应3例,腹痛、呼吸困难未出现,皮疹1例,不良反应情况总发生率为7.69%;两组不良反应总发生率相近($\chi^2=0.487, P=0.485$)。

表1 两组患者一般资料对比(例)

组别	例数	性别 男/女	平均年龄(岁)	基础疾病			房颤类型		
				高血脂	高血压	糖尿病	初发性	阵发性	持续性
华法林组	51	33/18	71.89±4.91	21	36	19	5	27	19
达比加群酯组	52	29/23	73.14±4.63	19	40	13	6	28	18
χ^2/t 值	-	0.858	1.330	0.233	0.534	1.806	0.126		
P值	-	0.354	0.187	0.629	0.465	0.179	0.939		

表2 两组凝血指标对比(分)

组别	例数	PT(s)		FIB(g/L)		APTT(s)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
华法林组	51	9.25±2.46	12.29±1.28 ^a	5.31±0.27	3.13±0.34 ^a	25.34±3.42	36.53±2.59 ^a
达比加群酯组	52	8.72±2.35	12.67±1.14 ^a	5.43±0.38	3.07±0.25 ^a	24.98±3.37	37.16±2.81 ^a
t值	-	1.118	1.613	1.844	1.022	0.538	1.337
P值	-	0.266	0.110	0.068	0.309	0.592	0.184

注:与同组干预前比, ^a $P<0.05$ 。

表3 两组出血事件及血栓栓塞事件对比[例(%)]

组别	例数	出血事件发生率	血栓栓塞事件发生率
华法林组	51	8(15.38)	4(7.84)
达比加群酯组	52	2(3.85)	3(5.77)
χ^2 值	-	4.118	0.175
P值	-	0.042	0.676

3 讨 论

房颤是由于心室率紊乱、心功能受损而引起的一种心律失常性疾病,一方面影响机体出现心力衰竭;另一方面造成心房出现血液瘀滞,形成血栓,严重威胁患者生命安全^[6]。临床多通过药物进行治疗,阿司匹林+氯吡格雷是临床常用治疗心脑血管疾病药物,二者都具有抑制血小板活性和聚集作用,防止对血管的黏附,达到防止血栓形成,但该药物治疗部分患者存在不良反应,临床为降低出血风险则通过与其他药物联合治疗,但目前抗凝药物种类繁多,如何选择有效且副作用较低药物成为临床研究重点^[7-8]。

华法林是临床常用于防治血栓栓塞性疾病药物,能够抑制维

生素K与其他凝血因子的合成从而达到抗凝作用,还能减少蛋白S和蛋白C的合成,其药效作用稳定^[9];也有研究指出,达比加群酯具有稳定、可预测的抗凝作用,能够阻挡纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻挡血栓形成,且胃肠吸收较好,与其他药物合用无不良反应^[10]。本研究结果显示:治疗后,两组患者凝血功能指标、血栓事件及不良反应情况对比均无统计学意义($P>0.05$),但达比加群酯组出血总发生率低于华法林组($P<0.05$),说明两组药物治疗其临床效果均为显著,但达比加群酯联合阿司匹林+氯吡格雷治疗比华法林联合阿司匹林+氯吡格雷治疗其安全性更高。原因在于,华法林能够通过阻挡维生素K抑制肝细胞中凝血因子

的合成, 但该药物需要通过谷氨酸转变为 γ -羧基谷氨酸再与钙离子结合才能使凝血活性得到发挥, 其过程缓慢, 导致药效起效慢, 且药效受肝酶、细胞色素P450等多种因素影响, 需要监测INR值调整药剂, 差异过大则会引起患者出现严重出血并发症, 影响治疗效果。达比加群酯经口服胃肠道吸收后能通过肝及血浆转化为抗凝血活性小分子的达比加群, 能够抑制游离凝血酶和与纤维蛋白绑定的凝血酶, 阻止纤维蛋白原裂解和血小板聚集, 从而达到有效的、稳定的抗凝作用, 与阿司匹林+氯吡格雷联合治疗使抗血小板聚集作用发挥最大, 且达比加群酯自身无药理活性, 不受药物、饮食等因素影响, 不需要调整药物剂量, 从而出血风险得到降低, 临床治疗质量得到提升^[11-12]。

综上所述,达比加群酯及华法林分别联合阿司匹林+氯吡格雷治疗PCI术后房颤患者效果显著,患者凝血功能得到有效改善,但达比加群酯辅助治疗效果更佳,能有效降低患者出血风险,且安全性良好,更具应用价值。

参考文献

- [1] 周燕,何英,鲍兆娟,等.冠心病患者初次经皮冠状动脉介入治疗术中真实体验的质性研究[J]. 护士进修杂志, 2023, 38(6): 564-568.
- [2] 李宏建. 基层收缩压和阿司匹林+氯吡格雷双重抗血小板治疗与卒中复发风险的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(8): 640.

- [3] 尤佳, 朱业, 顾翔. 老年心房颤动患者华法林抗凝治疗的临床管理病例分析二例[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(7): 764-765.
- [4] 杨蕾, 杜秋红. 达比加群酯在冠心病PCI合并心房颤动高出血风险患者抗栓治疗中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 54-58.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [6] 王增智, 韩康宁, 李杰, 等. 心房颤动对老年急性肺血栓栓塞患者院内不良结局的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(7): 760-765.
- [7] 刘晓文, 高永超, 刘昌佳, 等. 不同剂量重组组织型纤溶酶原激活剂联合双抗治疗轻型急性缺血性脑卒中的疗效[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(4): 465-468, 475.
- [8] 张青. 三联及三联抗凝用于冠心病合并心房颤动患者冠状动脉支架术后的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(4): 455-460.
- [9] 张亚芳, 杨平, 吴成斌. 非瓣膜性房颤患者基因多态性对华法林抗栓治疗疗效的影响研究[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(10): 921-926.
- [10] 梁蕊, 张文玉, 赵晚菲, 等. 达比加群酯胶囊在中国健康受试者中的生物等效性和药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(22): 3326-3330.
- [11] 邢昕, 毛电泳. 华法林基因多态性检测指导用药对房颤患者INR、TTR值的影响[J]. 医学临床研究, 2023, 40(2): 216-219.
- [12] 左丽, 卞佳成, 吴文宇, 等. 达比加群酯出血异常分析及风险控制建议[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2536-2539.

(收稿日期：2024-08-25)

(校对编辑：江丽华)

(上接第 57 页)

PCT是一种可反映全身炎症程度的蛋白质,主要由甲状腺C细胞合成,在严重感染、多器官功能衰竭等情况下其水平会急剧上升^[16];CRP是肝脏生成的急性时相蛋白,在细菌感染、炎症反应状态下会快速释放入血,导致血液中的浓度急剧上升,hs-CRP是超敏CRP,对细菌感染、炎症反应有更高的敏感度,在重症肺炎患者血清中呈明显高表达^[17];sFTL-1是一种糖蛋白,其可加重炎症反应,损伤内皮细胞,影响患者机体的免疫水平,导致多器官损伤、病情恶化,重症肺炎患者血清sFTL-1水平呈现出明显升高的现象^[18]。本研究将哌拉西林他唑巴坦钠联合应用于重症肺炎治疗中,并与单纯常规治疗的效果相比,结果显示与对照组疗效对比,观察组显著更高;与对照组治疗后的FEV1、FEV1%pred、FEV1/FVC水平对比,观察组显著更高;与对照组治疗后的PCT、hs-CRP、sFTL-1水平对比,观察组显著更低($P<0.05$)。以上结果表明,联合治疗方案的实施可以提高疗效,更好地改善患者体内的炎性状态,改善患者肺功能。究其原因在于常规促排痰、抗炎药物虽能通过改善气道顺应性、减轻肺部炎症等作用改善患者症状,促进肺功能恢复,但对部分伴肺部感染,尤其是耐药菌种感染的重症肺炎患者而言,取得的疗效欠佳。而哌拉西林他唑巴坦钠可抑制内酰胺酶、拓扑异构酶等多种酶的活性,发挥广谱抗菌作用,并降低耐药菌产生。重症肺炎患者肺泡内的中性粒细胞、单核巨噬细胞会释放炎性递质,刺激多种细胞因子,作用于PCT、hs-CRP、sFTL-1相关通路,促进其表达上升,并致使外周循环中的炎性递质向肺泡、肺间质转移,加重肺损害。哌拉西林他唑巴坦钠还可对肺部炎性递质的释放进行抑制,减轻对PCT、hs-CRP、sFTL-1相关通路造成的刺激,下调其表达水平,减轻呼吸道、肺部炎症,促进肺通气障碍改善及肺功能恢复。本研究还发现两组不良反应发生率无明显差异($P>0.05$),说明重症肺炎治疗中应用哌拉西林他唑巴坦钠安全性高,并不会增加不良反应发生风险。

综上所述,重症肺炎治疗中应用哌拉西林他唑巴坦钠有助于提高疗效,促进患者肺功能改善,也能减轻炎症,且具有较高的安全性,值得推广。

参考文献

- [1]何芳,刘美成.盐酸氨溴索联合纤维支气管镜吸痰治疗老年重症肺炎的疗效及对患者APACHEⅢ评分及氧合指数的影响[J].河北医学,2019,25(1):78-82.

- [2] 方荣, 韩丹, 诸炳辉, 等. 盐酸氨溴索联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗重症肺炎的临床疗效及其对肺功能、外周血Th17细胞/Treg细胞的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(1): 83-86.
- [3] 陈亮, 卓越, 曾宗鼎, 等. 血必净注射液联合盐酸氨溴索治疗对老年重症肺炎患者免疫功能 and 炎性因子的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(8): 1411-1413.
- [4] 张文华, 曾多, 张磊磊. 血必净注射液联合盐酸氨溴索对老年重症肺炎患者呼吸力学、血气指标及细胞因子水平的影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2431-2434.
- [5] 李敏, 邵换璋, 热毒宁注射液联合哌拉西林他唑巴坦治疗重症肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(12): 2790-2794.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
- [7] 李莉, 吴芬, 沈江红. 胸腺肽 α 联合哌拉西林他唑巴坦治疗重症肺炎的疗效观察及对患者血浆降钙素原、超敏C反应蛋白和可溶性血管内皮生长因子受体1变化的影响[J]. 中国基层医药, 2020, 27(19): 2365-2369.
- [8] 熊丽荣, 李海明, 方海川, 等. 老年重症肺炎多药耐药菌感染临床特点及头孢哌酮/舒巴坦联合胸腺肽 α 1的治疗效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(10): 1474-1478.
- [9] 龚敬, 陆伟, 史刚, 等. 比阿培南联合莫西沙星对老年重症肺炎患者炎性指标和不良反应的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(5): 721-727.
- [10] 冯献荣, 吴楠, 牛微微. 乌司他丁联合注射用亚胺培南西司他丁钠治疗重症肺炎伴呼吸衰竭的临床效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 123-126.
- [11] 王丁超, 张艳刚, 苏秀平, 等. 清肺消炎汤联合盐酸氨溴索治疗老年重症肺炎的疗效及其对血清IL-1 β 、sTREM-1、HMGB1表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2265-2269.
- [12] 陈建东, 黄立, 陈凯, 等. 莫西沙星注射液联合吸入性乙酰半胱氨酸治疗重症肺炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 920-923.
- [13] 张春媚, 张红伟, 王帅, 等. 血必净联合哌拉西林/他唑巴坦在重症肺炎治疗中的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2128-2131.
- [14] 于季红, 闫中强, 赵秀梅, 等. 阿米卡星联合哌拉西林他唑巴坦治疗老年重症肺炎的临床疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(18): 2759-2763.
- [15] 郑艳妮, 贺芬, 沙海旺, 等. 血必净注射液联合比阿培南对重症肺炎患者肺功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23): 4561-4564, 4592.
- [16] 宋林燕, 杨晓帆, 黄正米, 等. 亚胺培南西司他丁联合利奈唑胺治疗老年重症肺炎的研究[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 172-175.
- [17] 陈晓妹, 杨宇, 迟诚. 乌司他丁联合大剂量氨溴索对重症肺炎疗效及对炎性因子、sTREM-1和sCD163的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(14): 2182-2184, 2188.
- [18] 彭林强, 薛满, 马春利, 等. 头孢噻肟钠联合酚妥拉明治疗重症肺炎疗效及对患儿肺功能、免疫功能、炎症因子水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(11): 1556-1559.

(收稿日期: 2024-05-25)

(校对编辑：江丽华)