

口服利伐沙班在脑梗死合并心房颤动患者中抗凝时机的研究[△]

俞 芃*, 弥 娜, 王 涵, 尹 娜(北京市回民医院脑病科, 北京 100053)

中图分类号 R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0796-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.008

摘要 目的:探讨口服抗凝血药利伐沙班在脑梗死合并心房颤动患者中抗凝时机的选择,及对患者临床复合血管性事件的影响。方法:选取2019年7月至2020年10月该院收治的脑梗死合并心房颤动患者153例,采用简单随机化法分为A组、B组和C组,各51例。A组患者于脑梗死后<3d开始抗凝治疗,B组患者于脑梗死后3~14d开始抗凝治疗,C组患者于脑梗死后>14d开始抗凝治疗。比较三组患者治疗前后凝血功能指标[凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR)]水平;随访6个月,统计三组患者临床复合血管性事件发生率。结果:治疗后,B组患者的TT、APTT和PT长于A组、C组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访6个月,B组患者的临床复合血管性事件发生率为5.88%(3/51),低于A组(23.53%,12/51)、C组(19.61%,10/51),差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:脑梗死后3~14d是脑梗死合并心房颤动患者抗凝治疗的最佳时机,有助于降低临床复合血管性事件发生风险。

关键词 脑梗死;心房颤动;抗凝时机;凝血功能;临床复合血管性事件

Anticoagulant Timing of Oral Rivaroxaban in Patients with Cerebral Infarction Complicated with Atrial Fibrillation[△]

YU Peng, MI Na, WANG Han, YIN Na (Dept. of Brain Disease, Beijing Huimin Hospital, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the anticoagulant timing of oral anticoagulant rivaroxaban in patients with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation and its effects on clinical complex vascular events. **METHODS:** A total of 153 patients with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation admitted into the hospital from Jul. 2019 to Oct. 2020 were extracted to be divided into group A, B and C by simple randomization, with 51 cases in each group. Anticoagulant therapy was started within 3 d after cerebral infarction in group A, from 3 to 14 d after cerebral infarction in group B, and more than 14 d after cerebral infarction in group C. The coagulation function indicators [thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR)] were compared among three groups before and after treatment. Patients were followed up for 6 months, and the incidence of clinical compound vascular events in three groups was analyzed. **RESULTS:** After treatment, TT, APTT and PT in group B were longer than those in group A and C, with statistically significant difference ($P<0.05$). After 6 months of follow-up, the incidence of clinical compound vascular events in group B (5.88%, 3/51) was lower than that in group A (23.53%, 12/51) and group C (19.61%, 10/51), with statistically significant difference ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** It is the best time for anticoagulant therapy for patients with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation from 3 to 14 d after cerebral infarction, which helps to reduce the risk of clinical compound vascular events.

KEYWORDS Cerebral infarction; Atrial fibrillation; Anticoagulation timing; Coagulation function; Clinical compound vascular events

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床常见心律失常类型之一,也是脑梗死发生的独立危险因素^[1-2]。合并AF的脑梗

死患者的栓塞部位主要位于颈内动脉,栓子可进入大脑中动脉,增加破裂风险,诱发多发病灶,累及双侧前循环,故合并AF的脑梗死患者病情严重,出血转化率更高,治疗难度较大,且病死率更高^[3-4]。研究结果已证实,口服抗凝血药是预防AF导致脑梗死复发的有效手段^[5]。但患者又面临着出血增

△ 基金项目:北京市卫生科技发展专项基金项目(No. 2018-2-119)

* 副主任医师。研究方向:内科、脑血管病、重症。E-mail:

isru0002@21cn.com

加的风险,因此,关于如何在取得最大获益的同时最大限度降低出血风险,是制定脑梗死合并 AF 患者抗凝治疗方案的关键。相关研究表明,脑梗死后 4~14 d 为预防脑梗死合并 AF 发生二次缺血事件的最佳时机^[6]。但研究多侧重于探讨传统抗凝血药华法林或低分子肝素的抗凝时机,鲜少研究新型抗凝血药的抗凝时机。本研究对比分析了不同时间口服利伐沙班对脑梗死合并 AF 患者临床复合血管性事件的影响,明确最优方案,以便为临床应用提供循证参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 7 月至 2020 年 10 月我院收治的脑梗死合并 AF 患者 153 例。纳入标准:(1)均经头颅 CT、磁共振成像等检查,证实为脑梗死;(2)既往 AF 病史明确,或入院后经心电图确诊为新发 AF;(3)发病至入院时间<48 h;(4)AF 患者脑

卒中风险评估评分(CHA₂DS₂-VASc)≥2 分。排除标准:(1)存在利伐沙班使用禁忌证者;(2)合并肝肾等重要脏器器质性病变者;(3)预计生存时间<6 个月者;(4)既往有急性心肌梗死病史者;(5)存在严重出血倾向者;(6)风湿性心脏病合并 AF 者;(7)肌酐清除率<15 mL/min 者;(8)昏迷、意识障碍或精神行为异常者;(9)出血风险评分(HAS-BLED)≥3 分者。

采用简单随机化分组方法,将符合标准的患者按照 1:1 分配,每例患者赋予 1 位随机数,其中 1—51 号为 A 组,52—102 号为 B 组,103—153 号为 C 组。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:2019-07-004),所有研究对象均签署知情同意书。三组患者性别、年龄、体重指数(BMI)、美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评分、CHA₂DS₂-VASc 评分、AF 类型、脑梗死面积和基础疾病等一般资料相似,具有可比性,见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information among three groups

项目	A 组(n=51)	B 组(n=51)	C 组(n=51)	F/χ ²	P
性别(男/女)/例	35/16	33/18	29/22	1.577	0.455
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	62.18±10.27	64.96±8.59	66.05±6.21	2.797	0.064
BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.35±2.06	21.82±1.95	21.53±2.44	1.890	0.155
NIHSS 评分/($\bar{x}\pm s$,分)	13.14±5.09	12.38±6.27	11.05±7.46	1.417	0.246
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分/($\bar{x}\pm s$,分)	5.49±1.27	5.20±1.55	4.78±1.83	2.648	0.074
进行静脉溶栓治疗/例(%)	15 (29.41)	9 (17.65)	13 (25.49)	1.996	0.369
AF 类型/例(%)					
阵发性	11 (21.57)	12 (23.53)	9 (17.65)	1.951	0.745
持久性	16 (31.37)	18 (35.29)	14 (27.45)		
永久性	24 (47.06)	21 (41.18)	28 (54.90)		
脑梗死面积/例(%)					
小梗死	24 (47.06)	20 (39.22)	27 (52.94)	1.939	0.585
中梗死	20 (39.22)	17 (33.33)	13 (25.49)		
大梗死	7 (13.73)	14 (27.45)	11 (21.57)		
基础疾病/例(%)					
高血压	11 (21.57)	15 (29.41)	18 (35.29)	2.361	0.307
高脂血症	4 (7.84)	7 (13.73)	10 (19.61)	2.981	0.225
糖尿病	6 (11.76)	12 (23.53)	14 (27.45)	4.110	0.128

1.2 方法

根据指南推荐予以患者标准化脑卒中单元护理与标准化治疗,监测入院后 24 h 血压、心率、血氧、体温和血糖。发病时间<4.5 h,且无静脉溶栓禁忌证者,予以静脉溶栓,即阿替普酶溶栓(0.9 mg/kg,最大剂量<90 mg,60 s 内静脉注射 10%,剩余 90%维持静脉滴注>1 h)。24 h 后复查头颅 CT,确认患者无出血征象后,实施抗凝治疗。A 组患者于脑梗死后<3 d 进行抗凝治疗,即口服利伐沙班片(规格:10 mg)20 mg/d。B 组患者于脑梗死后 3~14 d 进行抗凝治疗,抗凝药物及其用法、用量同 A 组。C 组患者于脑梗死后>14 d 进行抗凝治疗,抗凝药物及其用法用量同 A 组。各组患者启动抗凝治疗前均复查头颅 CT,排除脑出血征象。

1.3 观察指标

(1)比较三组患者治疗前后的凝血功能。抽取患者空腹肘静脉血 6 mL,采用 AU5800 型全自动凝血分析仪测定凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT),严格参照美国 Beckman Coulter 公司提供的仪器说明书操作。(2)采用电话随访联合上门随访方式随访 6 个月,比较

三组患者临床复合血管性事件发生率,包括缺血事件[脑血管缺血事件(急性缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作)]、出血事件(脑出血及颅外出血事件)。急性缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作应符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]、《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[8]中的诊断标准,并经脑部 CT 扫描发现新的神经功能缺损症状;脑出血符合《中国脑出血诊治指南(2014)》^[9]中的诊断标准,并经脑部 CT 扫描明确脑出血部位、出血量和占位效应等;颅外出血事件包括牙龈出血、眼底出血、鼻出血、血尿、消化道出血和皮下出血。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计数资料用率(%)表示,采用χ²检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两组间比较采用 SNK-q 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。均采用双侧检验,α=0.05,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能

治疗前,三组患者的 TT、APTT 和 PT 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,B 组患者的 TT、APTT 和 PT 长于 A 组、C 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,A 组、C 组患者的 TT、APTT 和 PT 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 三组患者治疗前后凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of coagulation function among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TT	APTT	PT
A 组($n=51$)	治疗前	12.21 \pm 1.53	27.28 \pm 2.61	13.63 \pm 2.84
	治疗后	13.92 \pm 3.05	30.42 \pm 4.13	17.94 \pm 3.30
	<i>t</i>	3.579	4.590	6.902
	<i>P</i>	0.001	<0.001	<0.001
B 组($n=51$)	治疗前	11.66 \pm 1.85	26.97 \pm 3.02	12.78 \pm 3.16
	治疗后	17.10 \pm 2.58 ^{ab}	36.21 \pm 5.28 ^{ab}	23.72 \pm 2.45 ^{ab}
	<i>t</i>	12.237	10.848	19.539
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
C 组($n=51$)	治疗前	11.45 \pm 2.17	26.42 \pm 4.28	12.32 \pm 3.53
	治疗后	14.64 \pm 2.77	31.27 \pm 3.65	18.59 \pm 3.85
	<i>t</i>	6.474	6.158	8.572
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 A 组同时时间点比较,^a $P<0.05$;与 C 组同时时间点比较,^b $P<0.05$

Note:vs. group A at the same time point, ^a $P<0.05$; vs. group C at the same time point, ^b $P<0.05$

2.2 临床复合血管性事件

随访 6 个月,无脱落病例。B 组患者临床复合血管性事件发生率低于 A 组、C 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A 组、C 组患者临床复合血管性事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 三组患者临床复合血管性事件发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of incidence of clinical compound vascular events among three groups [cases (%)]

组别	急性缺血性脑卒中	短暂性脑缺血发作	脑出血	颅内出血事件	合计
A 组($n=51$)	4 (7.84)	3 (5.88)	3 (5.88)	2 (3.92)	12 (23.53)
B 组($n=51$)	1 (1.96)	1 (1.96)	1 (1.96)	0 (0)	3 (5.88)
C 组($n=51$)	2 (3.92)	3 (5.88)	3 (5.88)	2 (3.92)	10 (19.61)
χ^2	2.096	1.198	1.198	2.054	6.407
<i>P</i>	0.351	0.550	0.550	0.358	0.041

3 讨论

利伐沙班是一种口服抗凝血药,能通过直接结合游离 Xa 因子或凝血酶原复合物中 Xa 因子,拮抗凝血酶分子合成,可起到良好的抗凝效果,其预防 AF 患者脑梗死发生的效果与华法林相当,但其在脑梗死合并 AF 患者中的应用时机临床尚未完全明确^[10-11]。相关文献指出,脑梗死合并 AF 患者具有病情进展迅速、病死率高等特点,在采取治疗措施时,除了给予抗血小板、抗凝血药外,还必须考虑患者血栓形成及出血风险,选取较为恰当的抗凝治疗时机,以达到改善预后的目的^[12-13]。

本研究对比了脑梗死后<3 d、3~14 d 和>14 d 等三个抗凝时机的效果,结果发现,B 组患者治疗后的 TT、APTT 和 PT 长于 A 组、C 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明与脑梗死后<3 d 或>14 d 开始抗凝治疗比较,脑梗死后 3~14 d 开始抗

凝治疗能更有效地调节脑梗死合并 AF 患者的凝血功能。分析其原因,由于受微血管完整性损坏、基底膜和细胞外基质降解和血脑屏障破坏等因素的影响,脑梗死后<3 d 早期复发性脑梗死与出血转换风险显著升高;而脑梗死后 3~14 d 开始口服利伐沙班,可选择性地阻断 Xa 因子的活性位点,有助于抑制依附血凝块的凝血酶,快速直接与凝血酶可逆性结合,灭活其凝血功能,进而建立侧支循环,促进栓塞动脉恢复再通,降低颅内出血发生风险^[14]。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》指出,应根据缺血严重程度与出血转化风险评估抗凝时机,若出血风险较低,应于发病后 14 d 内启动抗凝治疗;反之,则需适当延长抗凝治疗启动时间。

此外,越来越多的研究结果表明,急性缺血性脑卒中合并非瓣膜性 AF 早期启用口服抗凝血药治疗,可使治疗获益最大化,颅内出血风险最小化^[15-16]。本研究结果显示,与脑梗死后<3 d 或>14 d 开始抗凝治疗比较,脑梗死后 3~14 d 开始抗凝治疗的脑梗死合并 AF 患者的临床复合血管性事件发生率最低,为 5.88%,与 Paciaroni 等^[17]的研究结果一致,可见脑梗死后 3~14 d 为脑梗死合并 AF 患者的最佳抗凝时机。其主要原因在于,脑梗死后<3 d 出血转化风险极高,会显著增加临床复合血管性事件发生的可能性;脑梗死后>14 d 再行抗凝治疗则会错失最佳时机,同样增加临床复合血管性事件发生风险。值得注意的是,在评估脑梗死合并 AF 患者临床复合血管性事件发生时,还应结合 NIHSS 评分、大面积脑梗死、是否静脉溶栓和 HAS-BLED 评分等因素综合考量。

综上所述,脑梗死后 3~14 d 为脑梗死合并 AF 患者抗凝治疗的最佳时机,有利于减少临床复合血管性事件发生。但本研究存在样本量较小、潜在混杂因素较多等不足,可能高估临床终点事件发生率,需进一步扩大样本量,采取多中心、深层次的研究方法,为研究结果提供更加可靠的理论依据及数据支撑。

参考文献

- 牛礼东,郁金泰,谭兰.心房颤动患者的脑卒中预防[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(1):28-32.
- ZIMETBAUM P. Atrial Fibrillation[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(5): ITC33-ITC48.
- 刘仲仲, 青青丽, 曹欢, 等. 西安地区急性脑梗死合并心房颤动患者短期预后的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2): 43-47.
- 高彩红, 安强, 宋玉娟. 缺血性脑卒中患者心房颤动检出率其影响因素的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(10): 1027-1031.
- 孙沙沙, 曹剑, 刘宏斌, 等. 利伐沙班治疗老年血栓性疾病患者的疗效和安全性[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(1): 43-46.
- 王洋, 崔庆宏, 俞芃, 等. 心房颤动相关急性缺血性脑卒中患者抗凝时机的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(5): 551-553.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

(下转第 804 页)