

利伐沙班治疗非瓣膜性心房颤动有效性 及安全性荟萃分析

张 剑,刘东梅*,张 伟,韩建伦,郝光军,叶生明

(榆林市第一医院暨延安大学第二附属医院,陕西 榆林 719000)

摘要:目的 系统分析利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者的有效性及安全性。方法 计算机检索中国科技期刊全文数据库、万方数据库,纳入符合入选标准的文献进行统计分析。结果 共纳入5篇文献,结果显示利伐沙班与华法林治疗有效率无明显差异($OR=0.80,95\%CI 0.4\sim 1.6$),出血风险明显降低($OR=0.54,95\%CI 0.31\sim 0.91$)。结论 利伐沙班与华法林治疗 NVAF 患者相比较,其预防栓塞有效性相当,出血发生风险降低。利伐沙班是安全、有效的药物,具有广阔的临床应用前景。

关键词:利伐沙班;华法林;非瓣膜性心房颤动;meta 分析

中图分类号:R541.7⁺5 文献标识码:A 文章编号:1672-2639(2017)01-0026-02

Validity and safety of rivaroxaban in treating non – valvular atrial fibrillation :a meta – analysis

ZHANG Jian ,LIU Dong-mei* ,ZHANG Wei ,HAN Jian-lun
HAO Guang-jun ,YE Sheng-ming

(The First Hospiatal of Yulin and the Second Affiliated Hospital of Yan'an University, Yulin 719000, China)

Abstract: Objective A meta – analysis of published papers regarding this subject was conducted in the present study, aims to estimate the validity and safety of rivaroxaban and warfarin in non – valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** Pubmed database was searched up to August, 2015 to identify eligible studies. Pooled odds ratio (OR) estimates and 95% confidence intervals (CI s) were calculated. **Results** Hemorrhage risk of rivaroxaban was less than warfarin ($OR=0.54,95\%CI 0.31\sim 0.91$), while embolism risk equally ($OR=0.80,95\%CI 0.4\sim 1.6$). **Conclusion** Rivaroxaban was safer than warfarin for the treatment of NVAF patients.

Key words: Rivaroxaban; Warfarin; NVAF; Meta – analysis

心房颤动是最常见的心律失常类型之一,该症可明显增加脑卒中发生风险,房颤相关的缺血性卒中致死风险高,房颤患者需接受抗凝治疗以降低脑卒中等风险。传统抗凝药物华法林因需频繁检测凝血功能限制了其临床应用。本文就新型口服抗凝药利伐沙班的有效性及其安全性作荟萃分析,探讨其临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 检索方法

计算机检索中国科技期刊全文数据库及万方数据库,检索日期截至2015年8月,检索词包括“利伐沙班”、“华法林”、“心房颤动”。必要时联系通讯作者以获得相关数据。两名研究者按照纳入与排除标

作者简介:张 剑(1984—),男,山西临汾人,主治医师,研究方向:心血管内科。

* 通讯作者:刘东梅(1985—),女,陕西绥德人,主治医师,研究方向:肿瘤内科。

准及 PRISMA 流程^[1] 独立筛选文献, 争议通过讨论或第三位研究者裁定。根据 Cochrane 系统评价手册推荐的质量评价方法用统一的质量评价表对纳入研究进行方法学质量评价: 采用何种随机分配方法, 方法是否正确; 是否进行分配隐藏, 方法是否正确; 是否采用盲法; 有无失访及退出。纳入标准: (1) 研究对象为我国 NVAF 患者; (2) 设立利伐沙班治疗组及华法林治疗组; (3) 提供随访后发生栓塞及出血患者例数数据。排除标准: (1) 重复数据; (2) 非临床研究; (3) 无可用有效数据。提取数据: (1) 文题、第一作者、发表杂志及时间; (2) 治疗组及对照组病例数、病例特征; (3) 随访数据, 包括发生栓塞及出血患者例数。

1.2 统计学分析

采用 STATA 12.0 软件对所收集的数据进行统计分析, 二分类数据采用比值比 (OR) 及 95% 置信区间 (CI) 为统计量。异质性检验结果无显著性差异时采用固定效应模型, 否则采用随机效应模型。

1.3 发表偏倚和敏感性分析

随数据生成漏斗图, 若图形对称则提示不存在明显发表偏倚。每次排除一篇文献计算统计结果进行敏感性分析, 用以评价研究结果稳定性。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到 49 篇相关文献, 通过阅读文题及摘要排除 44 篇, 5 篇文献阅读全文, 最终 5 篇文献入选^[2-6]。质量评价均为 B 级。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 利伐沙班与华法林栓塞治疗结果 利伐沙班与华法林栓塞发生率比较, 差异无统计学意义 ($OR = 0.80, 95\% CI 0.4 \sim 1.6$), 见图 1。利伐沙班与华法林出血发生率比较, 利伐沙班组出血发生率明显降低 ($OR = 0.54, 95\% CI 0.31 \sim 0.91$), 见图 2。

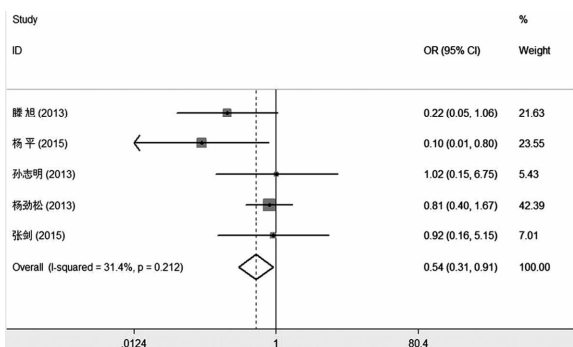


图 1 利伐沙班与华法林栓塞发生率比较森林图

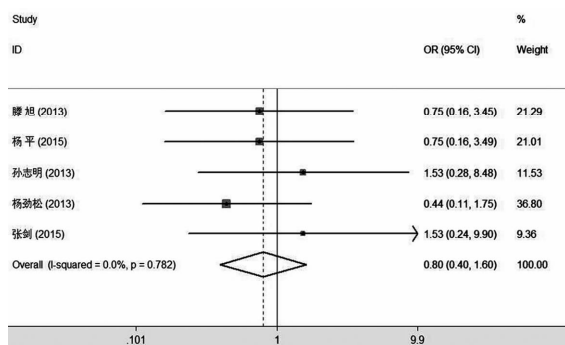


图 2 利伐沙班与华法林出血发生率比较森林图

2.2.2 发表偏倚及敏感性分析 漏斗图图形对称, 提示无明显发表偏倚。依次排除 5 篇文献, 研究结果无明显改变, 提示研究结果稳定。

3 讨论

心房颤动是最常见的心律失常类型之一, 其人群发生率约 1% ~ 2%。心房颤动可增加脑卒中发生风险, 约有五分之一的脑卒中发生与房颤相关。房颤相关的缺血性卒中往往是致死性的, 幸存者遗留肢体功能障碍及再发卒中风险高于其他原因引起的卒中患者。心房颤动相关性卒中的死亡风险及社会负担增高, 需引起临床重视^[7]。华法林虽然能降低房颤患者缺血性脑卒中的发生率, 但它需要频繁监测凝血酶原时间调整剂量, 并受到药物食物等的影响, 使其临床应用受到限制。随着直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班及直接凝血酶抑制剂达比加群等新型口服抗凝剂的出现, 一些大型的随机对照试验证明新型口服抗凝药可作为 NVAF 抗凝治疗的另一个重要选择^[8]。

循证指南表明对于 NVAF 患者, 达比加群利伐沙班和阿哌沙班抗凝预防卒中的效果至少与华法林相当, 且颅内出血的风险低, 三氟柳联合醋硝香豆醇可能比单用醋硝香豆醇更能降低卒中风险。氯吡格雷联合阿司匹林预防卒中的效果不及华法林, 但颅内出血的风险低。与单用阿司匹林相比, 氯吡格雷联合阿司匹林更能降低卒中风险, 但会增加严重出血的风险。阿哌沙班比阿司匹林更能减少卒中风险, 而出血风险相似。同时推荐常规地对有短暂性脑缺血发作 (TIA) 或卒中史的患者予以抗凝治疗, 慎重选择抗凝剂^[9]。Xa 因子抑制剂与华法林对房颤患者抗凝疗效比较的 Meta 分析结果表明, 新型口服抗凝剂利伐沙班“阿哌沙班”依度沙班的最大优势在于出血风险减少和用药方便。(下转第 34 页)

中患者特定病变位置有可能与情绪障碍存在关联。随后,有研究还表明,脑卒中后抑郁与额叶、颞叶和基底节病变相关^[7]。最近的研究还进一步证实,边缘皮质纹状体与苍白球丘脑之间的联系和重度抑郁障碍病理生理学相关^[8]。Terroni 等^[9]人报道,缺血性脑卒中患者左皮质中较大病变与抑郁高发生率有关。这些研究结果支持了我们的结果,大脑某些部位缺血性病变可以增加脑卒中后抑郁发生风险。本研究使用 MRI 评估急性脑梗死患者的梗塞部位。对于急性脑缺血的检测, MRI 提供了更高的图像分辨率,比 CT 更敏感,能明确梗死部位和范围。

总之,基于 HADM 评分的早期脑卒中后抑郁症发生率是 16.9%,这与以往的研究是一致的。急性脑梗死患者,特别是在额叶和颞叶部位病变患者,应仔细评估早期症状并治疗抑郁症状。

参考文献:

- [1] Leentjens AF, Aben I, Lodder J, et al. General and disease-specific risk factors for depression after ischemic stroke: a two-step Cox regression analysis [J]. *Int Psychogeriatr*, 2006, 18(4): 739-748.
- [2] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 1961-1969.

(上接第 27 页)但目前此类药物临床使用时间过短和上市后可能昂贵的价格,同时缺乏明确的解救药物,尚不足以将这些药物作为一线用药考虑^[10]。

本研究荟萃分析我国利伐沙班与华法林疗效对比研究结果,表明利伐沙班与华法林相比,治疗 NVAf 患者预防栓塞效果相当,出血风险明显降低,有其临床优势,值得在临床推广应用。

参考文献:

- [1] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62: 1006-1012.
- [2] 滕旭,刘丽敏. 利伐沙班对非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的疗效观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42(5): 571-573.
- [3] 杨平. 利伐沙班与华法林对非瓣膜性房颤预防血栓栓塞 128 例疗效观察 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(1): 14-16.
- [4] 孙志明. 利伐沙班与华法林对非瓣膜性房颤预防血栓栓塞疗效对比 [J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42(7): 923-924.

- [3] 邓建中,齐进兴,赵彦玲,等. 脑梗死后抑郁焦虑状态相关因素分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(2): 26-27.
- [4] 李爱萍,李庆军,肖卫民. 中青年急性脑梗死后抑郁和焦虑状态的发生及影响因素 [J]. *广东医学*, 2014, 35(3): 412-415.
- [5] Whyte EM, Mulsant BH. Post-stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment [J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3): 253-264.
- [6] Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation [J]. *Stroke*, 1983, 14(5): 736-741.
- [7] Yang S, Hua P, Shang X, et al. Predictors of early post ischemic stroke apathy and depression: a cross-sectional study [J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(12): 1-10.
- [8] Hasler G, Fromm S, Carlson PJ, et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(5): 521-531.
- [9] Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2011, 12(7): 539-548.

[收稿日期 2016-04-26; 责任编辑 梁毅]

- [5] 杨劲松,赵正焱. 利伐沙班与华法林预防心房颤动卒中安全性的对比 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(16): 3988-3989.
- [6] 张剑,张伟. 利伐沙班与华法林用于非瓣膜性心房颤动患者栓塞预防的有效性和安全性分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(15): 1761-1762.
- [7] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Europace*, 2010, 12(10): 1360-1420.
- [8] 蒋周琴,舒茂琴. 心房颤动抗凝治疗及其临床应用进展 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(29): 3569-3571.
- [9] 高丽,潘元美,陈莺,等. 循证指南更新:非瓣膜性心房颤动的卒中预防美国神经病学学会指南制定分委会的报告 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2014, 11(1): 35-40.
- [10] 刘入源,郭凤,阿尔达克. Xa 因子抑制剂与华法林对房颤患者抗凝疗效的比较 - Meta 分析与系统性评价 [J]. *新疆医学*, 2015, 45(4): 443-435.

[收稿日期 2016-07-07; 责任编辑 梁毅]