

利伐沙班、达比加群对急性心肌梗死后左心室血栓患者的治疗效果分析

刘雪瑜, 林珍, 欧阳山丹, 杜江涛, 徐昕, 林利仙
(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院药剂科, 福建 厦门 361000)

【摘要】目的: 研究利伐沙班、达比加群对急性心肌梗死(AMI)后左心室血栓(LVT)患者的治疗效果。**方法:** 以行急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)的 129 例 AMI 后 LVT 患者为研究对象,按照不同治疗方案分成华法林组(初始剂量 2.5 mg, 1 次/d,根据国际标准化比值调整)、利伐沙班组(10 mg, 1 次/d)、达比加群组(110 mg, 2 次/d),每组各 43 例。对比三组患者 3 个月内 LVT 溶解率及不良心血管事件(MACE)发生率、出血事件发生率、心肌酶谱指标[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌钙蛋白 I (cTn I)]、肝功能指标。**结果:** 利伐沙班组、达比加群组 LVT 溶解率高于华法林组($P<0.05$);利伐沙班组、达比加群组 MACE 发生率均低于华法林组($P<0.05$),但利伐沙班组、达比加群组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);利伐沙班组、达比加群组出血事件发生率均低于华法林组($P<0.05$);治疗后 7 d、1 个月,利伐沙班组、达比加群组心肌酶谱指标 CK-MB、LDH、cTn I 均低于华法林组($P<0.05$),但利伐沙班组、达比加群组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);三组患者治疗前后各时间点肝功能指标 ALT、AST、TB 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 利伐沙班、达比加群在治疗 AMI 后 LVT 患者的效果相当,且均优于华法林,以上两种药均可促进 LVT 溶解,降低 MACE 和出血事件发生风险,促进心肌功能恢复,且治疗安全性良好。

【关键词】 利伐沙班;达比加群;华法林;急性心肌梗死;左心室血栓

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

Analysis of the therapeutic effect of rivaroxaban and dabigatran on left ventricular thrombus patients after acute myocardial infarction

LIU Xue-yu, LIN Zhen, OUYANG Shan-dan, DU Jiang-tao, XU Xin, LIN Li-xian
(Department of Pharmacy, the 73rd Army Hospital of the PLA, Xiamen 361000, Fujian, China)

【Abstract】Objective: To explore on the therapeutic effect of rivaroxaban and dabigatran on left ventricular thrombus (LVT) patients after acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** 129 post AMI LVT patients who underwent emergency percutaneous coronary intervention (PCI) were divided into three groups according to different treatment methods: warfarin group (initial dose 2.5 mg, once a day, adjusted according to international standard ratio), rivaroxaban group (10 mg, once a day), and dabigatran group (110 mg, twice a day), with 43 patients in each group. The LVT dissolution rate, incidence rates of major adverse cardiovascular events (MACE), incidence rates of bleeding events, myocardial enzyme spectrum indexes [creatinine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), troponin I (cTnI)] and liver function indexes were compared among the three groups of patients within 3 months. **Results:** The dissolution rate of LVT in rivaroxaban group and dabigatran group was higher than that in warfarin group ($P<0.05$). The incidence rates of MACE were lower in rivaroxaban group and dabigatran group than those in warfarin group ($P<0.05$), but there were no statistical differences between rivaroxaban group and dabigatran group ($P>0.05$). The total incidence rate of bleeding events in rivaroxaban group and dabigatran group was lower compared with that in warfarin group ($P<0.05$). After 7 days and 1 month of treatment, the myocardial enzyme spectrum indexes such as CK-MB, LDH and cTnI were lower in rivaroxaban group and dabigatran group compared to warfarin group ($P<0.05$), but no statistical differences were shown between rivaroxaban group and dabigatran group ($P>0.05$). The differences in liver function indexes such as ALT, AST and TB were not statistically significant among the three groups of patients at each time point before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Rivaroxaban and dabigatran are equally effective in treating LVT patients after AMI, and both are superior to warfarin. Both drugs can promote LVT dissolution, reduce the risk of MACE and bleeding events, promote myocardial function recovery, and have good treatment safety.

【Key words】 Rivaroxaban; Dabigatran; Warfarin; Acute myocardial infarction; Left ventricular thrombosis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)发病原因与血液高凝状态、炎症反应、动脉粥样硬化等因素有关,经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)是 AMI 的常见治疗手段,但 AMI 并发症仍是患者死亡的主要原因^[1]。左心室血栓(left ventricular thrombus,LVT)是 AMI 常见并发症,LVT 形成主要与 Virchow's 三联征相关,即 AMI 引起的内皮损伤、血液流动异常、血液淤滞。LVT 可促使左心室功能障碍,一旦发生 LVT 破裂或脱落,则可导致循环栓塞,严重威胁患者的生命安全。相关指南^[2]指出,对 AMI 进行抗凝治疗对降低不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)的发生具有重要作用,然而目前对 LVT 的治疗方案尚存在诸多争议,且缺乏高质量证据。华法林是治疗 LVT 的常见方法,但其高出血风险和不稳定治疗范围使得其治疗效果有限^[3-4]。利伐沙班、达比加群等非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(new-oral-anticoagulants,NOACs)的出现为 LVT 的治疗提供了新的可能性。当前研究多集中于非瓣膜病心房颤动,在 AMI 患者中的应用报道较少。本研究纳入急性前壁心肌梗死患者为研究对象,探讨利伐沙班、达比加群在 AMI 后 LVT 患者中的治疗效果。

表 1 三组患者一般资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

组别	年龄(岁)	性别		体质量指数(kg/m ²)	Killip 分级			
		男	女		I	II	III	IV
华法林组(n=43)	56.41±10.37	28(65.12)	15(34.88)	22.75±2.28	15(34.88)	21(48.84)	5(11.63)	2(4.65)
利伐沙班组(n=43)	57.15±10.28	30(69.77)	13(30.23)	22.64±2.13	15(34.88)	23(53.49)	4(9.30)	1(2.33)
达比加群组(n=43)	58.02±11.37	27(62.79)	16(37.21)	22.52±2.36	13(30.23)	24(55.81)	4(9.30)	2(4.66)
$\chi^2/F/Z$ 值	0.245	0.483		0.112	0.264			
P 值	0.783	0.785		0.895	0.876			

1.2 方法

所有患者由同一医师团队进行急诊 PCI 治疗,术后接受常规治疗。华法林组:给予华法林片,初始剂量为 2.5 mg,1 次/d,于治疗第 2、4、6 d 早晨 8~9 点抽血化验 INR 值。若 INR 值连续三次均处于达标范围(2.0~3.0),则改为每周监测一次 INR 值,维持剂量继续服用;若不达标,则根据所测 INR 值调整华法林的用量(原剂量 5%~20%的幅度调整),每 3~5 d 监测 INR,直至达标。利伐沙班组:给予利伐沙班片 10 mg,1 次/d。达比加群组:给予达比加群酯胶囊 110 mg,2 次/d。三组均持续治疗 1 个月。

1.3 观察指标

(1)LVT 溶解率:LVT 溶解为主要终点事件,PCI 术后随访 1 个月,进行经胸超声心动图检查,记录 LVT 溶解率。(2)MACE:MACE 为次要终点事件,记录随访 1 个月期间 MACE 发生率,MACE 包

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2022 年 1 月至 2024 年 1 月于中国人民解放军陆军第七十三集团军医院就诊的 129 例 AMI 后 LVT 患者为研究对象。按照治疗方案不同将研究对象分为华法林组、利伐沙班组、达比加群组,每组各 43 例。三组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 AMI 诊断标准^[5],且为急性前壁心肌梗死;(2)经影像学确诊合并 LVT;(3)年龄 18~70 岁;(4)患者或其家属同意接受相关治疗并签署知情同意书;(5)接受华法林治疗者具有华法林抗凝指征并能定期配合完成国际标准化比值(international normalized ratio,INR)检测。排除标准:(1)合并恶性肿瘤或精神疾病;(2)存在华法林、利伐沙班、达比加群药物禁忌;(3)近 3 个月内存在出血症状或有出血指征;(4)合并其他心血管疾病或血栓性疾病;(5)严重肝肾功能不全;(6)血液系统疾病、严重感染、自身免疫性疾病等;(7)中途退出或随访失败。本研究经过医院医学伦理委员会批准。

括全因死亡、缺血性脑卒中、再发心肌梗死、心力衰竭、靶血管再次血运重建等。(3)出血事件:记录随访 1 个月期间出血事件发生率,常见消化道出血、牙龈出血、眼底出血、颅内出血等,并根据全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)^[6]评估出血严重程度。轻微:不需要接受治疗,且不影响血流动力学;中度:需输血治疗的,但不影响血流动力学;重度:表现为颅内出血或需紧急干预的出血。(4)心肌酶谱指标:分别于治疗前(PCI 术前)、治疗 7 d、1 个月后,抽取患者空腹静脉血 5 mL,以 2 500 r/min 离心 20 min,分离血清,一部分用于心肌酶谱指标检测,肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(微量法)购于亚科因生物技术有限公司,肌钙蛋白 I(cTnI)试剂盒(化学发光免疫分析法)购于苏州光景生物科技有限公司。(5)肝功能指标:取另一部分血清进行肝功能检查,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TB)试剂盒(活性荧光法)

购于伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.4 统计学分析

以 SPSS 22.0 软件进行数据分析。LVT 溶解率、MACE 发生率、出血事件发生率以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验,Killip 分级采用秩和检验;部分一般资料、心肌酶谱指标、肝功能指标等计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 三组患者 LVT 溶解率及 MACE 发生率的比较 $[n(\%)]$

组别	LVT 溶解	MACE					
		全因死亡	缺血性脑卒中	再发心肌梗死	心力衰竭	靶血管再次血运重建	合计
华法林组($n=43$)	25(58.14)	2(4.65)	3(6.97)	1(2.32)	3(6.97)	1(2.32)	10(23.23)
利伐沙班组($n=43$)	35(81.40) ^①	0(0.00)	2(4.65)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.65) ^①
达比加群组($n=43$)	34(79.07) ^①	0(0.00)	1(2.32)	0(0.00)	1(2.32)	1(2.32)	3(6.96) ^①
χ^2 值	7.136						8.600
P 值	0.028						0.014

① $P < 0.05$,与华法林组比较。

2.2 三组患者出血事件比较

利伐沙班组、达比加群组患者出血事件发生率均低于华法林组($\chi^2=6.615, P=0.037$)。见表 3。

表 3 三组患者出血事件的比较 $[n(\%)]$

组别	消化道出血	牙龈出血	眼底出血	泌尿系统出血	合计
华法林组($n=43$)	2(4.65)	4(9.30)	1(2.32)	1(2.32)	8(18.59)
利伐沙班组($n=43$)	0(0.00)	1(2.32)	0(0.00)	1(2.32)	2(4.65) ^①
达比加群组($n=43$)	1(2.32)	1(2.32)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.65) ^①

① $P < 0.05$,与华法林组比较。

2.3 三组患者心肌酶谱指标比较

治疗后 7 d、1 个月,三组患者血清心肌酶谱指标均降低($P < 0.05$),且利伐沙班组、达比加群组均低于华法林组($P < 0.05$),但利伐沙班组、达比加群组两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 三组患者心肌酶谱指标的比较 $(\bar{x} \pm s)$

时间点	华法林组($n=43$)	利伐沙班组($n=43$)	达比加群组($n=43$)	F 值	P 值
CK-MB(U/L)					
治疗前	82.91 $\pm$ 12.47	84.10 $\pm$ 11.93	82.75 $\pm$ 14.43	0.139	0.871
治疗后 7 d	44.28 $\pm$ 7.56 ^②	35.52 $\pm$ 5.38 ^{①②}	36.63 $\pm$ 6.02 ^{①②}	23.987	<0.001
治疗后 1 个月	30.23 $\pm$ 5.18 ^②	24.49 $\pm$ 3.98 ^{①②}	26.08 $\pm$ 3.55 ^{①②}	20.498	<0.001
LDH(U/L)					
治疗前	407.63 $\pm$ 30.59	409.12 $\pm$ 26.17	411.89 $\pm$ 30.37	0.237	0.789
治疗后 7 d	232.16 $\pm$ 18.62 ^②	219.63 $\pm$ 15.89 ^{①②}	223.46 $\pm$ 16.37 ^{①②}	7.141	<0.001
治疗 1 个月	197.38 $\pm$ 14.47 ^②	185.28 $\pm$ 13.16 ^{①②}	189.75 $\pm$ 14.06 ^{①②}	8.322	<0.001
cTnI(μ g/L)					
治疗前	0.51 $\pm$ 0.31	0.50 $\pm$ 0.35	0.47 $\pm$ 0.32	0.174	0.840
治疗后 7 d	0.38 $\pm$ 0.20 ^②	0.26 $\pm$ 0.18 ^{①②}	0.27 $\pm$ 0.18 ^{①②}	5.457	<0.001
治疗后 1 个月	0.22 $\pm$ 0.13 ^②	0.14 $\pm$ 0.08 ^{①②}	0.15 $\pm$ 0.07 ^{①②}	8.691	<0.001

① $P < 0.05$,与华法林组比较;② $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2 结果

2.1 三组患者 LVT 溶解率及 MACE 发生率比较

利伐沙班组、达比加群组患者 LVT 溶解率高于华法林组($P < 0.05$);利伐沙班组、达比加群组 MACE 发生率均低于华法林组($P < 0.05$),利伐沙班组、达比加群组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 三组患者肝功能指标比较

三组患者治疗前后各时间点肝功能指标 ALT、AST、TB 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 三组患者肝功能指标的比较 $(\bar{x} \pm s)$

时间点	华法林组($n=43$)	利伐沙班组($n=43$)	达比加群组($n=43$)	F 值	P 值
ALT(U/L)					
治疗前	23.06 $\pm$ 3.15	23.14 $\pm$ 3.03	23.32 $\pm$ 2.86	0.084	0.920
治疗后 7 d	24.75 $\pm$ 3.22	24.17 $\pm$ 3.20	24.28 $\pm$ 3.35	0.385	0.682
治疗后 1 个月	24.61 $\pm$ 2.96	24.42 $\pm$ 3.12	24.07 $\pm$ 3.18	0.338	0.714
AST(U/L)					
治疗前	27.28 $\pm$ 3.77	27.14 $\pm$ 3.69	27.34 $\pm$ 3.41	0.034	0.966
治疗后 7 d	28.62 $\pm$ 4.05	28.70 $\pm$ 4.12	28.23 $\pm$ 3.92	0.167	0.846
治疗后 1 个月	28.36 $\pm$ 3.62	28.16 $\pm$ 3.51	27.83 $\pm$ 3.24	0.257	0.774
TB(μ mol/L)					
治疗前	14.28 $\pm$ 2.79	14.43 $\pm$ 3.03	14.01 $\pm$ 2.98	0.226	0.798
治疗后 7 d	15.74 $\pm$ 3.11	15.86 $\pm$ 3.12	15.44 $\pm$ 3.06	0.210	0.811
治疗后 1 个月	15.23 $\pm$ 2.52	15.47 $\pm$ 2.84	15.08 $\pm$ 2.76	0.227	0.798

3 讨论

AMI 患者 PCI 术后 2 周内发生 LVT 的风险较大,故患者 PCI 术后需定期进行经胸超声心动图检查,以早期识别和治疗 LVT。目前 LVT 的治疗方案存在一定争议,既往推荐使用维生素 K 拮抗剂治疗 LVT,但近年来研究^[7]提示,华法林治疗 LVT 的疗效欠佳,且大出血风险明显增加。另有研究^[8-9]显示,NOACs 对 AMI 患者 LVT 形成的预防和治疗效果均优于华法林,且不会增加致死性出血事件的发生。但对不同 NOACs 治疗效果比较,目前临床报道较少。本研究比较直接凝血酶抑制剂(达比

加群)和直接 Xa 因子抑制剂(利伐沙班)治疗 AMI 合并 LVT 的效果。

本研究分析华法林、利伐沙班、达比加群三种治疗方式对 AMI 后 LVT 患者的治疗效果,结果显示,利伐沙班组、达比加群组患者 LVT 溶解率高于华法林组,MACE 发生率低于华法林组($P < 0.05$)。表明利伐沙班、达比加群均能提高 LVT 溶解率,减少 MACE 的发生。分析可能原因:达比加群为直接凝血酶抑制剂,其通过抑制凝血酶的活性,有效减少纤维蛋白的形成,阻断凝血级联反应中的关键步骤,减少血栓形成的风险,同时达比加群能从纤维蛋白—凝血酶结合体上解离,其抗凝作用具有可逆性^[10-11]。利伐沙班是直接 Xa 因子抑制剂,其作用机制是直接 Xa 因子结合,可逆地与凝血酶活性位点结合,阻止凝血酶原转化为凝血酶。另有研究^[12]证实,利伐沙班、达比加群与阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片等联合治疗,并不会对双联抗血小板治疗的抗血小板聚集效果产生明显影响。

AMI 发生早期,心肌细胞发生破裂和坏死,CK-MB、LDH、cTnI 等心肌酶被释放入血液,导致血清心肌酶含量升高,因而临床通常以心肌酶谱指标的变化以衡量心肌细胞的损害程度^[13-14]。本研究显示,治疗 7 d、1 个月后,利伐沙班组、达比加群组 CK-MB、LDH、cTnI 低于华法林组($P < 0.05$)。提示利伐沙班、达比加群能改善 AMI 患者的心肌功能。原因在于利伐沙班、达比加群可发挥高效且稳定的抗凝活性,两种药均可发挥良好的抗栓作用,促使缺血心肌的血流恢复,改善患者的心肌损伤状态^[15]。此外,本研究中利伐沙班组、达比加群组出血事件发生率均低于华法林组,且治疗前后各时间点肝功能指标 ALT、AST、TB 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。进一步证实了利伐沙班、达比加群的治疗安全性良好。

综上,相较于华法林,小剂量短期利伐沙班、达比加群治疗能提高 AMI 患者 LVT 溶解效果,降低 MACE 发生率,改善患者心肌功能,且以上两种治疗方式的出血事件发生率较华法林更低。

参考文献

[1] Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, *et al.* Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 146(15): e205—e223.

[2] Collet JP, Thiele H, Barbato E, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *European Heart Journal*, 2021, 42(14): 1289—1367.

[3] 李宇,冯晓俊,王运红,等. 新型口服抗凝药双联治疗和华法林三联治疗经皮冠状动脉介入治疗术后合并房颤患者有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(10): 998—1004, 1012.

[4] 白鹏,张剑,马波江. 利伐沙班在冠心病合并心房颤动患者经皮冠状动脉介入术后抗栓治疗中的作用[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(2): 199—201, 205.

[5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766—783.

[6] Bergmark BA, Kamphuisen PW, Wiviott SD, *et al.* Comparison of events across bleeding scales in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(22): 1792—1801.

[7] 余巧玲,翟藏威,刘平,等. NOACs 用于非瓣膜性房颤患者左心耳封堵术后抗栓疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2023, 34(16): 2008—2013.

[8] 赵勇,刘鹏云,周海佳,等. 比较经皮左心耳封堵术后新型口服抗凝药与华法林短期抗栓有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(12): 1221—1227.

[9] Zhou J, Wang X, Yu J, *et al.* An analysis of antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary interventions[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2023, 50(7): 583—593.

[10] Talmor-Barkan Y, Yacovzada NS, Rossman H, *et al.* Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial[J]. *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2022, 9(1): 26—37.

[11] Luijckx J, Winkler P, van 't Hof A. Clopidogrel or ticagrelor alongside dabigatran in acute coronary syndrome and indication for NOAC: a study rationale[J]. *Future Cardiology*, 2022, 18(4): 265—274.

[12] 柳浦青,陈静文,寿张轩. 基于 Beers 标准评价住院老年非瓣膜性心房颤动患者直接口服抗凝药物的潜在不当用药研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(35): 4388—4393.

[13] 钱丹丹,吴军,崔杨慧. 利伐沙班联合硫酸氢氯吡格雷在老年急性冠脉综合征合并非瓣膜性心房颤动患者 PCI 术后的应用效果和安全性[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(11): 1326—1329.

[14] 白云,王海峰,朱红艳. 血常规和凝血检测在急性心肌梗死转归期中的临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(1): 48—49, 51.

[15] Grosse GM, Hüsing A, Stang A, *et al.* Early or late initiation of dabigatran versus vitamin-K-antagonists in acute ischemic stroke or TIA: The PRODAST study[J]. *International Journal of Stroke*, 2023, 18(10): 1169—1177.

(收稿日期:2024—11—05 修回日期:2025—03—12)