达比加群酯应用于轻中度肾功能不全的老年心房颤动患者射频消融术后的安全性观察

周红梅，徐 瑾*，张 清，张 琪，姜 萌，卜 军
（上海交通大学附属仁济医院心内科，上海 200001）

摘要：目的 观察达比加群酯应用于轻中度肾功能不全的老年心房颤动（房颤）患者射频消融术后的安全性。**方法** 根据病例入院时肾小球滤过率估算值（eGFR），将纳入研究的94例老年房颤患者分为正常肾功能组（n = 27）、轻度肾功能不全组（n = 51）及中度肾功能不全组（n = 16）三组。三组患者均接受射频消融治疗，术后6 h开始服用达比加群酯（每次110 mg，一日2次）进行抗凝治疗，监测并比较三组患者用药前、术后48 h及术后1个月时的肝功能、肾功能、血细胞变化，并随访观察患者3个月内有无栓塞及出血事件发生。**结果** 三组患者术后接受达比加群酯抗凝治疗均未发生大出血事件；三组患者间血栓栓塞事件无统计学差异；三组患者应用达比加群酯后监测肝肾功能均未见显著降低，且均无外周血细胞减少。**结论** 达比加群酯应用于轻中度肾功能不全的老年房颤患者射频消融术后是安全的，短期的抗凝治疗不会加重肾功能恶化。

关键词：心房颤动；肾功能不全；达比加群酯；射频消融术
中图分类号：R453 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)12-0826-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.12.007

Observation on the safety of dabigatran in elderly atrial fibrillation patients with mild to moderate renal dysfunction after radiofrequency ablation

ZHOU Hong-mei, XU Jin*, ZHANG Qing, ZHANG Qi, JIANG Meng, BU Jun
(*Department of Cardiovascular, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the safety of dabigatran applied in elderly patients with atrial fibrillation and mild/moderate renal dysfunction after radiofrequency ablation. ***Methods*** A total of 94 elderly atrial fibrillation patients in hospital were selected, and divided into normal renal function group （n=27）and mild renal dysfunction group （n=51）and moderate renal dysfunction group （n=16）based on patients' estimated glomerular filtration rate（eGFR）. All three groups received radiofrequency ablation treatment, and the anticoagulant therapy started with dabigatran（110 mg twice a day） at 6 hours after operation. The renal and liver function and the blood cell data of these patients were measured at the before operation, 48 hours after operation and 1 month after operation. And three months continuous observation for the occurrence of embolization and hemorrhage was made. ***Results*** There were no major bleeding events in the three groups of patients, who received dabigatran as anticoagulant therapy. There was no significant difference in thromboembolic events among the three groups, and neither the reduction in liver and kidney function. In the three group patients treated with dabigatran, no peripheral blood cell reduction was observed. ***Conclusion*** As an anticoagulant, dabigatran can safely use for the elderly atrial fibrillation patients with mild/moderate renal dysfunction after radiofrequency ablation.

Key words: atrial fibrillation; renal dysfunction; dabigatran; radiofrequency ablation

收稿日期：2018-09-27；**修回日期：**2018-10-09
作者简介：周红梅，博士，主治医师，研究方向：心律失常的药物治疗与基础研究。
通信作者：徐 瑾，博士，副教授，副主任医师，研究方向：心律失常的手术治疗与基础研究。
基金项目：上海交通大学医学院附属仁济医院院内培育基金(PYIII-17-034)。

心房颤动又称房颤，是严重危害人类健康的疾病之一，全球房颤发病率随着人口老年化持续上升，不仅带来了脑卒中高危风险，同时也带来了巨大的医疗负担。而老年人群由于合并症的增多以及各脏器功能的减退，尤其是伴发肾功能不全，其同时存在着血栓栓塞事件及出血事件的高发风险，因此在临床治疗中面临着巨大挑战[1]。既往研究显示，抗凝治疗是房颤治疗的基石，可显著降低房颤患者全身血栓栓塞的风险[2-3]。随着房颤射频消融术的广泛开展，围手术期的抗凝治疗更显得尤为重要[4]。传统抗凝药物华法林，由于自身的药理学特点，受多种环境因素影响，治疗窗相对窄，需频繁监测国际标准化比值（INR），且其抗凝效果个体差异较大，药物浓度易受食物及其他药物影响，导致患者的依从性下降，最终影响围手术期抗凝治疗的有效性及安全性[5-6]。

新型口服抗凝药物达比加群酯，与传统药物华法林相比，无需监测 INR，在非瓣膜性房颤患者抗凝中具有独特的优势[7-9]。然而，达比加群酯是一种直接凝血酶抑制剂，其中 80% 以原型经肾排出，肾功能不全时达比加群酯的半衰期显著延长。在我国轻中度肾功能不全的 65 岁以上老年房颤患者应用达比加群酯的安全性及其相关研究尚无报道。本研究旨在评估达比加群酯对轻中度肾功能不全的老年房颤患者，在房颤射频消融术后抗凝治疗中的安全性及有效性，以期为房颤患者围手术期抗凝治疗提供更多的选择及依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入自 2016 年 3 月至 2017 年 3 月于上海交通大学附属仁济医院心内科进行房颤射频消融术的老年患者。纳入标准：①年龄≥ 65 岁；②非瓣膜性房颤患者；③拟入院行射频消融术治疗患者。排除标准：①严重肾功能障碍患者［肾小球滤过率估算值（eGFR）＜ 30（ml/min·1.73 m^2）］包括血液透析患者；②严重的肝功能不全；③消化道溃疡或其他部位有严重的活动性出血；④近 3 个月有外科手术或严重的外伤史；⑤近期有心肌梗死、脑血管意外史，顽固性高血压不能控制等。所有患者均签署知情同意书。

1.2 药品

达比加群酯（商品名：泰毕金），上海勃林殷格翰药业有限公司生产，规格：110 mg/ 粒，生产批号：A41153，A50579。

1.3 研究方法

根据患者入院时 eGFR 分为正常肾功能组［eGFR ≥ 90（ml/min·1.73 m^2）］、轻度肾功能不全组［60（ml/min·1.73 m^2）≤ eGFR ＜ 90（ml/min·1.73 m^2）］及中度肾功能不全组［30（ml/min·1.73 m^2）≤ eGFR ＜ 60（ml/min·1.73 m^2）］三组。通过病历记录收集数据。自患者决定进行手术，入院起至术后 3 个月内的所有手术信息、护理记录、随访信息及并发症情况（包括所有出血事件和血栓栓塞事件）。

1.4 达比加群酯治疗方法

对所有入组患者详细询问病史，行血常规、肝、肾功能、D- 二聚体、甲状腺功能、心电图、心脏超声及食管超声等检查。并对所有患者进行非瓣膜性房颤脑卒中风险评分（CHA2DS2-VASc）和房颤抗凝治疗出血风险评分（HAS-BLED）。成功接受房颤射频消融术患者术后 6 h 开始服用达比加群酯（每次 110 mg，一日 2 次）进行抗凝治疗。患者 CHA2DS2-Vasc ＜ 2 分，术后服用达比加群酯 3 个月；CHA2DS2-Vasc ≥ 2 分，则长期服用达比加群酯。

1.5 围手术期抗凝方案

所有患者术前 1 d 均行经食管超声排除左房血栓；入院前部分患者经过 3 周的华法林或达比加群酯抗凝治疗，接受华法林患者监测 INR 值，使之控制在 2 ～ 3 之间。之后所有患者均停用口服抗凝药，给予低分子肝素皮下注射桥接抗凝至手术前 12 h。

房颤射频消融术中房间隔穿刺后，根据患者体质量给予普通肝素（100 IU/kg），以后每 30 min 动态监测活化凝血时间，目标范围 250 ～ 350 s。

1.6 术后观察内容

观察三组患者接受达比加群酯治疗前、接受治疗 48 h 及用药 1 个月时的肝、肾功能、血常规及出凝血等指标变化情况。同时详细记录术后 3 个月内所有出血事件（脑出血、心脏压塞、消化道出血及穿刺处血肿等）和血栓栓塞事件（脑卒中、短暂性脑缺血发作及其他系统血栓事件）。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理，指标均进行正态性检验，正态分布计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验或方差分析，非正态计量资料组间比较采用非参数秩和检验；计数资料以例或百分比表示，组间比较采用非参数配对检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 94 例老年患者，平均年龄（72.00±4.81）岁，其中男性占 51.06%。依据 eGFR 分为正常肾功能组（$n = 27$）、轻度肾功能不全组（$n = 51$）及中度肾功能不全组（$n = 16$）。三组患者年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、血脂指标等一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$）。肝功能中谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）及总胆红素（TBIL）均无差异，心脏超声数据中左心房（LA）内径、左室射血分数（LVEF）及左心耳（LAA）流速均无差异，但肾功能中肌酐、尿素氮及 eGFR 差异均有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 1。

2.2 随访期间出血及栓塞不良事件

射频消融术后 3 个月内的不良事件随访显示，共有 3 例出血事件发生，出血率为 3.2%，分别为牙龈出血、痰中带血及痔疮出血，无消化道大出血，无致死性出血事件。1 例脑血栓栓塞事件，经过外科取栓后完全康复，未留有后遗症；无其他部位血栓栓塞事件发生，血栓栓塞的发生率为 1.1%。随访中

表 1 三组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of the patients among three groups

项目	正常肾功能组（n=27）	轻度肾功能不全组（n=51）	中度肾功能不全组（n=16）	P
男性/n（%）	14（51.85）	26（50.09）	8（50.00）	＞0.05
年龄/岁	70.00±3.87	72.00±4.67	76.00±5.02	＞0.05
吸烟/n（%）	1（3.70）	5（9.80）	0（0）	＞0.05
高血压/n（%）	14（51.85）	25（49.02）	11（68.75）	＞0.05
糖尿病/n（%）	3（11.11）	7（13.73）	2（12.50）	＞0.05
甘油三酯/mmol·L^{-1}	1.64±0.80	1.67±1.20	1.23±0.35	＞0.05
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L^{-1}	2.44±10.81	2.43±0.92	2.49±0.96	＞0.05
总胆固醇/mmol·L^{-1}	4.29±1.28	4.22±1.07	4.60±1.01	＞0.05
ALT/U·L^{-1}	25.15±16.39	26.53±15.52	26.19±19.04	＞0.05
AST/U·L^{-1}	24.66±10.70	24.76±8.48	33.55±35.12	＞0.05
TBIL/μmol·L^{-1}	15.23±11.14	12.95±4.77	16.37±11.94	＞0.05
肌酐/μmol·L^{-1}	58.37±8.44	72.92±13.02	92.50±22.24	＜0.05
尿素氮/μmol·L^{-1}	5.47±1.38	6.11±1.48	9.78±11.17	＜0.05
eGFR/ml·（min·1.73m^2）$^{-1}$	106.40±14.35	74.50±9.05	52.32±7.99	＜0.05
CHA2DS2评分/分	2.91±1.32	3.68±1.47	3.23±1.55	＞0.05
LA内径/mm	42.19±4.17	42.11±6.09	38.88±6.95	＞0.05
LAA流速/cm·s^{-1}	50.40±217.28	50.69±23.15	54.93±19.35	＞0.05
LVEF/%	62.48±11.01	63.45±27.22	65.00±9.27	＞0.05

无死亡事件发生。

2.3 对肝肾功能的影响

所有入组房颤患者，用药后肝功能和 TBIL 均未超过正常上限 2 倍以上；达比加群酯抗凝后肝功 ALT 仅 2 例超过正常上限 3 倍，考虑可能是由于手术时应急、术中造影剂应用等影响，未停用达比加群酯，一周后复查均正常。图 1、2 结果显示，ALT 和 TBIL 在用药前、术后抗凝 48 h 及 1 个月时均无差异（$P > 0.05$）。表 2、3 结果显示，三组患者用药前、术后抗凝 48 h 及 1 个月时肌酐及尿素氮均无统计学差异（$P > 0.05$）。

表 2　三组患者用药前、术后抗凝 48 h 及用药 1 个月时肌酐变化（$\bar{x}\pm s$，单位：μmol/L）

Table 2　Comparison in creatinine among the three groups before and after anticoagulation for 48 hours and 1 month（$\bar{x}\pm s$，unit: μmol/L）

分组	用药前	术后抗凝 48 h	术后抗凝 1个月
正常肾功能组（n=27）	58.37±8.44	56.24±7.32	55.87±7.64
轻度肾功能不全组（n=51）	72.92±13.02	70.65±15.60	71.53±15.34
中度肾功能不全组（n=16）	92.50±22.24	89.86±16.34	88.74±15.89

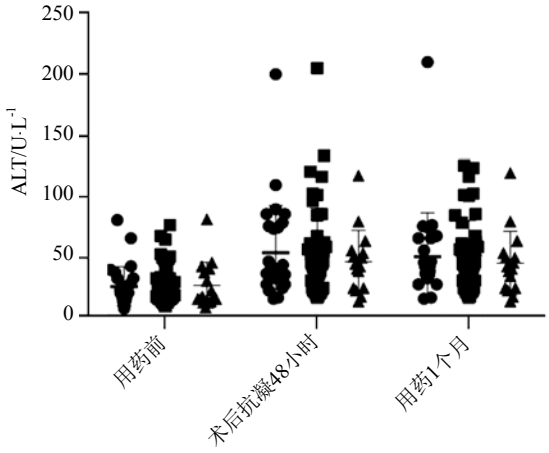
表 3　三组患者用药前、术后抗凝 48 h 及用药 1 个月时尿素氮变化（$\bar{x}\pm s$，单位：mmol/L）

Table 3　Comparison in urea nitrogen among the three groups of elderly patients with atrial fibrillation before and after anticoagulation for 48 hours and 1 month（$\bar{x}\pm s$，unit: μmol/L）

分组	用药前	术后抗凝 48 h	术后抗凝 1个月
正常肾功能组（n=27）	5.47±1.38	4.84±1.32	5.17±1.44
轻度肾功能不全组（n=51）	6.11±1.48	5.75±1.34	5.63±1.41
中度肾功能不全组（n=16）	9.78±1.17	8.36±1.34	8.74±1.29

2.4 其他血项监测与评估

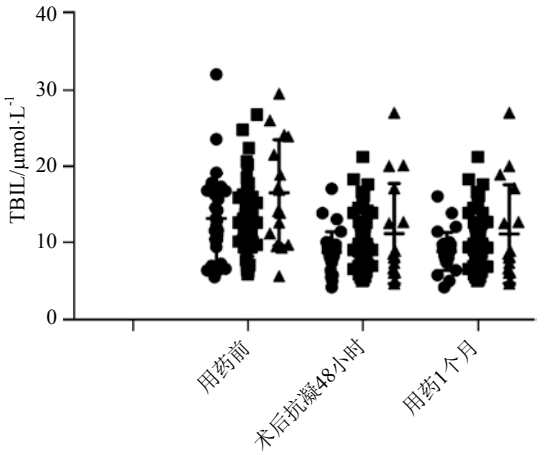
与用药前相比，患者术后接受抗凝治疗 48 h 及 1 个月时，白细胞计数（WBC）、血红蛋白（Hb）及血小板（PLT）的差异无统计学意义（$P > 0.05$）。术后抗凝 48 h 及 1 个月时，D- 二聚体数值较用药前下降，差异具有统计学意义（$P < 0.01$）；接受抗凝治疗 48 h 与 1 个月比较，D- 二聚体水平差异无统计学意义（$P > 0.05$，表 4）。



●–正常肾功能组；■–轻度肾功能不全组；▲–中度肾功能不全组

图 1　三组老年房颤患者在用药前、术后抗凝 48 h 及用药 1 个月时 ALT 变化情况

Figure 1　Changes in ALT among three groups of elderly patients with atrial fibrillation before and after anticoagulation for 48 hours and 1 month



●–正常肾功能组；■–轻度肾功能不全组；▲–中度肾功能不全组

图 2　三组老年房颤患者在用药前、术后抗凝 48 h 及用药 1 个月时 TBIL 变化情况

Figure 2　Changes in TBIL among the three groups of elderly patients with atrial fibrillation before and after anticoagulation for 48 hours and 1 month

3　讨论

本研究结果显示，新型抗凝药物达比加群酯应用于轻中度肾功能不全老年房颤患者射频消融围手

表 4 所有入组患者应用达比加群酯前、后血液指标观察
Table 4 Observation of the blood indexes before and after application of dabigatran in all enrolled patients

项目	用药前	术后抗凝 48 h	用药 1 个月
WBC/$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	5.60±1.65	5.48±1.70	5.69±1.82
Hb/g·L^{-1}	140.94±10.83	129.79±10.12	134.90±23.28
PLT/$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	197.64±54.68	179.67±62.67	202.19±49.76
D-二聚体/ug·ml^{-1}	1.50±1.32	1.25±1.22**	0.11±0.05**

与用药前比较，**$P<0.01$
vs before treatment, **$P<0.01$

术期时，未增加血栓栓塞事件，血栓栓塞事件发生率与既往关于华法林及利伐沙班的研究一致[10]。射频消融术是目前房颤最有效的治疗手段之一，而围手术期血栓栓塞及出血事件是经皮射频导管消融术的主要并发症。在射频消融术围手术期，术前抗凝药物的替换桥接，术中导管本身可损伤内膜，激活凝血系统、活化血小板，左房附壁血栓脱落，术后左房顿抑以及卧床、压迫止血等因素均可使血流缓慢，呈高凝状态，从而导致围手术期血栓栓塞的发生风险增高[11]。Kaseno 等[12] 研究表明，房颤射频消融术围手术期给予达比加群酯抗凝安全、有效，与华法林相比其血栓栓塞发生风险更低。本研究结果显示，尽管有 1 例患者发生栓塞，但发生率与既往文献报道中的传统抗凝药物一致[13]。临床综合分析发现这例患者为肾功能正常组，脑血管造影显示，其血栓区域血管狭窄 90%，本身就具有较高的脑卒中发生风险，且经历了射频消融术的应激，故该例栓塞事件的发生与抗凝药物本身无关。同时提示，这类高危人群应用常规抗凝剂量可能仍无法有效预防栓塞事件的发生。轻中度肾功能不全老年房颤患者围手术期应用达比加群酯是有效的，且既往研究显示，其效果不劣于传统药物华法林及新型抗凝药物利伐沙班[14-17]。

本研究结果显示，无显著的出血事件发生，这与既往文献报道一致[15-16]。尽管肾功能不全会导致达比加群酯的半衰期延长、血药浓度提高，但在轻中度肾功能不全房颤患者中应用达比加群酯并未明显增加出血事件，因此，对于轻中度肾功能不全房颤患者可以安全使用达比加群酯。RE-CIRCUIT 研究表明，与华法林相比，在房颤消融术围手术期应用达比加群酯抗凝，其出血风险更低[18]。该研究为达比加群酯应用于房颤消融术围手术期的安全性提供了有力证据。

本研究结果显示，应用达比加群酯期间患者血肌酐及尿素氮并未较术前升高，提示肾功能无恶化，表明轻中度肾功能不全患者服用达比加群酯是安全的，这与既往研究报道一致[15-16]。同时本研究显示，有 2 例患者在射频消融术后 48 h 出现 ALT 一过性升高，考虑为手术应激、低分子肝素及其他一些药物的影响。之后的随访数据显示，继续应用达比加群酯，改善其他相关因素后，ALT 恢复正常，统计显示肝功能损伤事件并无增多，这与既往研究结果相一致[19]。老年患者伴有多种基础疾病的情况较常见，且多会同时服用多种药物，肝、肾负担较重。达比加群酯因其对患者肝、肾功能影响较小，可安全应用于老年患者，亦使临床医生有更多的治疗方案选择。

本研究结果显示，患者外周血 WBC、Hb 及 PLT 在用药前后均无显著变化，提示对骨髓无明显抑制；且 D- 二聚体在抗凝后显著下降，与姚璐等[20] 研究结果一致，表明血液处于低凝状态，达到房颤抗凝治疗的目的。

本研究是一个单中心的临床研究，样本量有限，且并非随机对照研究，存在一定的局限性，随访时间亦不够长，还需要进一步扩大样本量以及延长观察随访时间。

4 结论

非瓣膜性房颤合并轻中度肾功能不全老年患者围手术期应用达比加群酯未显著增加出血及栓塞事件，且不增加肝、肾损伤事件，无骨髓抑制，具有良好的安全性。

参考文献：

[1] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, *et al*. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(7): 625-635.

[2] Calkins H, Brugada J, Packer DL, *et al*. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up[J]. Heart Rhythm, 2007, 4(6): 816-861.

[3] Wann LS, Curtis AB, January CT, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(1): 157-176.

[4] Cappato R, Calkins H, Chen SA, *et al*. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation[J]. Circulation, 2005, 111(9): 1100-1105.

[5] 朱丹, 李雪丽, 黄秀兰, 等. 华法林临床应用及出血不良反应介绍[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(12): 737-740.

[6] 许俊堂, 胡大一. 华法林的临床应用[J]. 中国医刊, 2004, 39(10): 43-44.

[7] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*. RE-LY steering committee and investigators: dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139 -1151.

[8] Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, *et al*. Antithrombotic therapy in atrial. fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents[J]. Circ J, 2011, 75(7): 1539-1547.

[9] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion[J]. Circulation, 2011, 123(2): 131-136.

[10] Lai CL, Chen HM, Liao MT, *et al*. Dabigatran, rivaroxaban, and. warfarin in the oldest adults with atrial fibrillation in Taiwan[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, doi: 10.1111/jgs.15430.

[11] Viles-Gonzalez JF, Mehta D. Thromboembolic risk and anticoagulation strategies in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Curr Cardiol Rep, 2011, 13(1): 38-42

[12] Kaseno K, Naito S, Nakamura K, *et al*. Efficacy and safety of periprocedural dabigatran in patients undergoing catheter ablation[J]. Circ J, 2012, 76(10): 2337-2342.

[13] Amin A, Keshishian A, Trocio J, *et al*. A real-world observational study of hospitalization and health care costs among nonvalvular atrial fibrillation patients prescribed oral anticoagulants in the U.S. medicare population[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2018, 24(9): 911-920.

[14] Kim YH, Shim J, Tsai CT, *et al*. XANAP: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Asia[J]. J Arrhythm, 2018, 34(4): 418-427.

[15] Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, *et al*. Three-year clinical outcomes associated with warfarin vs. direct oral anticoagulant use among Japanese patients with atrial fibrillation-findings from the SAKURA AF registry[J]. Circ J, 2018, doi: 10.1253/circj.CJ-18-0535.

[16] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891.

[17] Sokolova AA, Daabul IS, Tsarev IL, *et al*. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and reduced kidney function of diabetic and non-diabetic etiologies[J]. Ter Arkh, 2017, 89(12): 10-14.

[18] Løfgren B, Pareek M, Larsen JM, *et al*. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2017, 376(17): 1627-1636.

[19] Gorzelak-Pabiś P, Duraj I, Szlagowska L. Comparison of the safety of rivaroxaban versus dabigatran therapy in patients with persistent atrial fibrillation[J]. Pol Merkur Lekarski, 2014, 37(221): 261-264.

[20] 姚璐, 张薇, 田国祥, 等. 达比加群酯应用于高龄老人非瓣膜性心房颤动患者中的安全性评价[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(5): 547-549.

（责任编辑：王　佳）