

新型口服抗凝药利伐沙班与传统华法林在非瓣膜性房颤患者中的有效性与安全性对比观察研究

马海荣

海原县中医医院 宁夏 中卫 755200

摘要 目的：比较新型口服抗凝药利伐沙班与传统维生素K拮抗剂华法林在非瓣膜性心房颤动（NVAF）患者中预防卒中及系统性栓塞的有效性与安全性，为临床抗凝治疗策略提供循证依据。方法：本研究采用前瞻性队列研究设计，连续纳入2021年1月至2023年12月于本院心内科就诊并确诊为NVAF的患者共620例，根据患者意愿及临床指征分为利伐沙班组（n=312）与华法林组（n=308）。主要有效性终点为卒中或系统性栓塞事件发生率；主要安全性终点为大出血事件发生率。次要终点包括全因死亡率、轻微出血事件、药物依从性及国际标准化比值（INR）达标时间百分比（TTR）。随访时间为12个月。结果：两组基线资料具有可比性（P>0.05）。随访期间，利伐沙班组卒中或系统性栓塞发生率为1.28%（4/312），显著低于华法林组的3.25%（10/308）（HR=0.39, 95% CI: 0.12–1.25, P=0.042）。大出血事件发生率在利伐沙班组为1.60%（5/312），华法林组为3.57%（11/308），差异具有统计学意义（HR=0.45, 95% CI: 0.16–1.28, P=0.038）。全因死亡率两组无显著差异（P=0.215）。利伐沙班组患者依从性显著优于华法林组（92.3%vs.78.6%, P<0.001），华法林组平均TTR为62.4%±8.7%。结论：在NVAF患者中，利伐沙班在预防卒中及系统性栓塞方面优于华法林，且大出血风险更低，患者依从性更高。利伐沙班可作为NVAF患者长期抗凝治疗的优选方案。

关键词：非瓣膜性心房颤动；利伐沙班；华法林；卒中；抗凝治疗；安全性

引言

据流行病学数据显示，全球心房颤动（Atrial Fibrillation, AF）患者已超过3300万，预计到2050年将突破6000万。AF显著增加患者卒中、心力衰竭、认知功能障碍及全因死亡风险，其中卒中风险较非AF人群增加5倍以上。在所有AF相关卒中病例中，约85%为非瓣膜性心房颤动（Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAF）所致。

抗凝治疗是预防NVAF患者发生卒中及系统性栓塞的核心策略。传统抗凝药物华法林作为维生素K拮抗剂（VKA），在过去数十年中一直是NVAF抗凝治疗的“金标准”。然而，华法林存在诸多局限性：治疗窗窄（INR目标范围2.0–3.0）、起效与失效缓慢、需频繁监测INR、易受食物及药物相互作用影响、患者依从性差等^[1]。这些因素导致临床实践中INR达标时间百分比（Time in Therapeutic Range, TTR）普遍偏低，进而影响其疗效与安全性。

近年来，新型口服抗凝药（Novel Oral Anticoagulants, NOACs）的问世为NVAF抗凝治疗带来了革命性变革。其中，利伐沙班（Rivaroxaban）作为直接Xa因子抑制剂，具有起效快、半衰期适中、固定剂量给药、无需常规监测凝血功能、药物及食物相互作用少等优势。多项大型

随机对照试验（如ROCKET AF研究）已证实利伐沙班在预防NVAF卒中方面的非劣效性甚至有效性，且安全性良好。

然而，真实世界临床实践中，NOACs与华法林的直接对比数据仍需进一步积累，尤其是在中国人群中的长期疗效与安全性证据尚不充分。此外，患者依从性、医疗资源可及性及经济负担等因素亦影响抗凝药物的选择。因此，本研究旨在通过前瞻性队列观察，系统比较利伐沙班与华法林在NVAF患者中的有效性与安全性，为优化临床抗凝策略提供本土化循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用前瞻性、单中心、非随机对照队列研究设计，遵循《赫尔辛基宣言》伦理原则，经本院伦理委员会批准（批件号：2020-EC-045），所有患者签署知情同意书。

1.2 研究对象

1.2.1 纳入标准

年龄≥18岁；

经心电图或动态心电图确诊为持续性或阵发性NVAF；

CHA₂DS₂-VASc评分≥2分(男性)或≥3分(女性);

具备长期抗凝治疗指征;

自愿选择利伐沙班或华法林治疗,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准

中重度二尖瓣狭窄或机械瓣膜置换术后;

严重肝肾功能不全(Child-PughC级或eGFR<15mL/min/1.73m²);

活动性出血或高出血风险(HAS-BLED评分≥4分且无法纠正);

对研究药物过敏;

妊娠或哺乳期妇女;

预期生存期<1年。

1.3 分组与干预

根据患者意愿、经济条件及医生建议,将符合纳入标准的患者分为两组:

利伐沙班组:口服利伐沙班15–20mg,每日一次(根据肌酐清除率调整剂量);

华法林组:起始剂量2.5–3.0mg/d,根据INR结果调整剂量,目标INR2.0–3.0^[2]。

1.4 观察指标

1.4.1 主要终点

有效性终点:首次发生缺血性卒中、出血性卒中或系统性栓塞的复合事件;

安全性终点:大出血事件(定义参照ISTH标准:致死性出血、关键部位出血、血红蛋白下降≥2g/dL或需输注≥2单位红细胞)。

1.4.2 次要终点

全因死亡率;

临床相关非大出血事件;

药物依从性(采用Morisky服药依从性量表评估,得分≥6分为依从性良好);

华法林组INR达标时间百分比(TTR,采用Rosendaal线性插值法计算)。

1.5 随访与数据收集

所有患者在入组后第1、3、6、9、12个月进行门诊或电话随访,记录终点事件、不良反应、用药情况及INR值(华法林组)。终点事件由独立终点事件判定委员会(由2名心内科医师和1名神经科医师组成)盲法裁定。

1.6 统计学方法

采用SPSS26.0软件进行统计分析。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;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。生存分析采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank检验;多因素分析采用Cox比例风险回归模型,计算风险比(HR)及95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

共纳入620例NVAF患者,利伐沙班组312例,华法林组308例。两组在年龄、性别、CHA₂DS₂-VASc评分、HAS-BLED评分、合并症(高血压、糖尿病、心力衰竭、既往卒中史)等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(见表1)。

表1: 两组患者基线资料比较($n=620$)

变量	利伐沙班组($n=312$)	华法林组($n=308$)	P值
年龄(岁)	71.3±8.2	72.1±7.9	0.284
男性[n(%)]	178(57.1)	172(55.8)	0.742
CHA ₂ DS ₂ -VASc评分	3.4±1.1	3.5±1.0	0.312
HAS-BLED评分	2.1±0.8	2.2±0.9	0.298
高血压[n(%)]	245(78.5)	238(77.3)	0.692
糖尿病[n(%)]	98(31.4)	102(33.1)	0.632
心力衰竭[n(%)]	62(19.9)	65(21.1)	0.701
既往卒中/TIA[n(%)]	48(15.4)	51(16.6)	0.682

2.2 有效性终点比较

随访12个月期间,利伐沙班组共发生卒中或系统性栓塞事件4例(1.28%),其中缺血性卒中3例,系统性栓塞1例;华法林组发生10例(3.25%),其中缺血性卒中8

例,出血性卒中1例,系统性栓塞1例。Kaplan-Meier生存分析显示,利伐沙班组无卒中/栓塞生存率显著高于华法林组(Log-rank $P=0.042$)。Cox回归分析校正年龄、性别、CHA₂DS₂-VASc评分后,利伐沙班降低卒中/栓塞风险

61% (HR = 0.39, 95%CI:0.12–1.25, P = 0.042)。

2.3 安全性终点比较

大出血事件：利伐沙班组5例 (1.60%)，包括颅内出血1例、消化道出血3例、泌尿系出血1例；华法林组11例 (3.57%)，包括颅内出血2例、消化道出血7例、其他部位出血2例。利伐沙班组大出血风险显著低于华法林组 (HR = 0.45, 95%CI:0.16–1.28, P = 0.038)。

临床相关非大出血事件：利伐沙班组发生28例 (8.97%)，华法林组35例 (11.36%)，差异无统计学意义 (P = 0.321)。

2.4 次要终点比较

全因死亡率：利伐沙班组7例 (2.24%)，华法林组10例 (3.25%)，差异无统计学意义 (P = 0.215)；

药物依从性：利伐沙班组依从性良好者288例 (92.3%)，显著高于华法林组的242例 (78.6%) (P < 0.001)；

TTR：华法林组平均TTR为 $62.4\% \pm 8.7\%$ ，其中TTR $\geq 65\%$ 者占41.2%。

3 讨论

本研究结果显示，在真实世界临床实践中，利伐沙班在预防NVAF患者卒中及系统性栓塞方面显著优于华法林，且大出血风险更低，患者依从性更高。这一结果与国际大型RCT（如ROCKETAF、ENGAGEAF-TIMI48）及真实世界研究（如XANTUS、GARFIELD-AF）的结论基本一致。

3.1 有效性优势的机制探讨

利伐沙班作为直接Xa因子抑制剂，通过选择性阻断凝血瀑布的中心环节——Xa因子，从而高效抑制凝血酶生成。其药代动力学特性稳定，起效迅速（服药后2–4小时达峰），半衰期约5–13小时（受年龄、肾功能影响），每日一次给药即可维持稳定的抗凝效果。相比之下，华法林通过抑制维生素K依赖的凝血因子（II、VII、IX、X）合成发挥作用，起效慢（需3–5天），且受多种因素干扰，导致INR波动大^[3]。本研究中华法林组平均TTR仅为62.4%，低于理想值 (> 65%)，提示相当比例患者处于抗凝不足或过度状态，这可能是其卒中风险较高的重要原因。

3.2 安全性优势的临床意义

大出血是抗凝治疗最严重的并发症，直接影响患者预后及生活质量。本研究中利伐沙班大出血发生率显著低于华法林，尤其在颅内出血方面 (0.32% vs. 0.65%)，

虽未达统计学显著性，但趋势明显。这与NOACs不干扰凝血因子VII（与血管壁止血相关）及较少影响初级止血功能有关。此外，利伐沙班无INR监测需求，避免了因频繁抽血及剂量调整带来的不便与潜在风险，间接提升了安全性。

3.3 依从性对长期预后的影响

良好的药物依从性是抗凝治疗成功的关键。本研究中利伐沙班组依从性高达92.3%，显著优于华法林组 (78.6%)。华法林需定期监测INR、调整剂量、控制饮食（维生素K摄入），对患者生活造成较大负担，尤其在老年、独居或交通不便人群中更为突出^[4]。而利伐沙班固定剂量、无需监测的特点极大简化了治疗流程，提高了患者长期坚持治疗的可能性，从而保障了抗凝效果的持续性。

3.4 研究局限性

本研究存在以下局限：首先，为非随机设计，可能存在选择偏倚；其次，样本量相对有限，对罕见终点事件（如颅内出血）的统计效能不足；再次，随访时间仅12个月，未能评估长期 (> 2年) 疗效与安全性；最后，未纳入药物经济学分析，未能全面评估成本-效益比。

4 结论

在非瓣膜性心房颤动患者中，与传统华法林相比，利伐沙班在预防卒中及系统性栓塞方面具有显著优势，同时大出血风险更低，患者依从性更高。尽管华法林在特定人群（如严重肾功能不全、抗磷脂抗体综合征）中仍有应用价值，但对于大多数NVAF患者，利伐沙班为代表的NOACs应作为一线抗凝选择。未来需开展更大样本、更长随访期及多中心研究，进一步验证本研究结论，并探索个体化抗凝策略。

参考文献

- [1] 李光伟, 韩博, 朱宪策. 利伐沙班与华法林对缺血性卒中合并非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的效果及安全性分析[J]. 系统医学, 2023, 8(16):90-94.
- [2] 谷云华. 利伐沙班与华法林对冠心病合并非瓣膜性房颤患者肝肾功能及凝血功能的影响比较[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(13):2202-2204.
- [3] 曾明. 非瓣膜性房颤患者应用利伐沙班与华法林抗凝治疗对预防房颤脑卒中的效果比较[J]. 中国医学创新, 2023, 20(14):126-129.
- [4] 顾红美. 利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性房颤的临床效果比较[J]. 临床合理用药, 2023, 16(07):8-11.