

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-013

• 论 著 •
• ORIGINAL ARTICLE •

达比加群辅助手术治疗肥厚型心肌病合并心房颤动的应用效果

秦丽 张海涛

(平顶山市第二人民医院心血管内二科, 平顶山 467000)

摘要 目的 观察达比加群辅助手术治疗肥厚型心肌病(HCM)合并心房颤动(AF)的临床效果。方法 选取 121 例 HCM 合并 AF 患者,按照随机数字表法分为对照组和观察组。两组均行射频消融术治疗,对照组 60 例,采用常规抗凝辅助手术治疗,观察组 61 例,采用达比加群辅助手术治疗,比较两组治疗前后的血小板活性、凝血功能变化情况,随访期间的心血管不良事件及不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组的 β -TG、颗粒膜蛋白 CD62P、CD63 均低于对照组,活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间,观察组心血管不良事件发生率、不良反应发生率均低于对照组($P < 0.05$)。结论 达比加群辅助射频消融术治疗能有效抑制 HCM 合并 AF 患者的血小板活性并改善凝血功能,对降低心血管不良事件及药物的不良反应均有积极意义。

关键词: 达比加群; 肥厚型心肌病; 心房颤动; 抗凝治疗

中图分类号: R542.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0089-06

Clinical application of dabigatran assisted surgery in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy with atrial fibrillation

QIN Li, ZHANG Haitao

(Cardiovascular Second Department, Pingdingshan Second People's Hospital, Pingdingshan 467000, China)

Abstract Objective To observe the clinical effect of dabigatran in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with atrial fibrillation (AF). **Methods** 121 patients with HCM combined with AF were selected and randomly divided into the control group and observation group using a digital table method. Both groups underwent radiofrequency ablation treatment, while the control group had 60 patients who were received conventional anticoagulant therapy as an adjuvant surgery. The observation group had 61 patients who were received dabigatran as an adjuvant surgery. The changes in platelet activity and coagulation function before and after treatment were compared between the two groups, as well as the

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ202002183)。

第一作者: 秦丽, 本科, 主管护师, 研究方向为心血管内科疾病的诊治, qingliyu78@yeah.net。

occurrence of cardiovascular adverse events and drug-related side reactions during the follow-up period.

Results After treatment, the observation group's β -TG, granular membrane protein CD62P, CD63 were lower than those of control group, while activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) were higher than those of control group ($P < 0.05$); during the follow-up period, the incidence of cardiovascular adverse events and adverse reactions in observation group were lower than those in control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Dabigatran assisted radiofrequency ablation can effectively inhibit platelet activity and improve coagulation function in patients with HCM and AF, and has positive significance in reducing of cardiovascular adverse events and drug adverse reactions.

Keywords: dabigatran; hypertrophic cardiomyopathy; atrial fibrillation; anticoagulant therapy

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 为一种以心室非对称性肥厚为主要解剖特征的多基因遗传性心脏病, 此类患者临床多伴有劳力性呼吸困难及乏力, 随病情进展还可出现胸痛、心悸、晕厥等相关症状, 但也有部分患者的首发症状即为猝死^[1]。心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 为 HCM 患者常见的心律失常表现之一, 也是导致患者病情恶化甚至发生心血管死亡的危险因素。目前, 临床针对 HCM 合并 AF 患者多以心脏射频消融术为主要治疗方法, 其成功率较高^[2]。但有研究指出^[3], 部分患者经首次射频消融术治疗后窦性心律维持率低, 存在早期复发风险, 且手术相关操作或可损伤患者房室束, 并引发房室传导阻滞或血管栓塞、出血, 在 HCM 合并 AF 患者射频消融术治疗时予以积极抗凝至关重要^[4]。华法林为辅助射频消融术常见抗凝药, 但此药抗凝效果难以预测, 治疗过程中需长期、持续监测凝血指标, 其临床应用存在一定局限^[5]。达比加群为一种新型口服抗凝药, 此药性质稳定、不易与其他药物发生相互作用, 目前已在多种心血管病围手术期抗凝管理中得到广泛应用。本研究旨在分析达比加群辅助手术治疗 HCM 合并 AF 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 4 月至 2022 年 4 月平顶山市第二人民医院收治 HCM 合并 AF 患者 121 例, 按照随机数字表法分为观察组 61 例和对照组 60 例。观察组

男 31 例, 女 30 例; 年龄 43~77 岁, 平均(60.5±5.3) 岁; HCM 病程 3~6 年, 平均(4.5±1.3) 年; AF 病程 5~10 月, 平均(7.6±2.5) 个月。发病类型: 25 例为持续性 AF, 36 例为阵发性 AF。对照组男 32 例, 女 28 例; 年龄 45~75 岁, 平均(61.4±5.2) 岁; HCM 病程 4~5 年, 平均(4.5±1.7) 年; AF 病程 6~9 个月, 平均(7.4±2.4) 个月。发病类型: 28 例为持续性 AF, 32 例为阵发性 AF。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得平顶山市第二人民医院医学伦理委员会审核批准(T636)。

纳入标准: ①入组患者均符合 HCM 诊断要点^[7]; ②均伴有不同程度 AF 症状^[8]; ③均符合射频消融术治疗指征^[9]且自愿接受手术治疗; ④均知情、同意且自愿参与研究。

排除标准: ①伴先天性心脏病或瓣膜性心脏病; ②伴冠心病、心肌梗死等其他心血管病; ③接受过心脏支架手术治疗或安装心脏起搏器; ④伴心室对称性肥厚表现^[10]; ⑤伴精神、认知障碍性疾病。

1.2 方法

两组均统一接受射频消融术治疗, 对照组予以常规抗凝治疗, 具体如下。①常规抗凝治疗: 于术前 3 d 予以口服华法林钠片(齐鲁制药有限公司, 国药准字: H37021314), 每次 2.5 mg, 1 次/日, 期间密切监测凝血功能, 将国际标准化比值(INR)^[11]维持在 2.0~3.0, 若控制不佳则按 0.75 mg 增加单次用药剂量, 于射频消融术当日停用抗凝药, 术后首日继续按原用药方案服药 3 d。②射频消融术大致步骤: 经电复率评估窦房结功能后, 阻断升主动脉血流并向心

脏内灌注停跳液,应用 GY-8100 型射频消融治疗仪(河南华南医电科技有限公司)隔离左右心房消融线;在胸腔镜引导下实施改良迷宫 IV 手术^[12],依次切割左右心房消融线。缝合切口后于心外安装临时起搏导线,由护士协助密切监测心电及体征指标,待患者恢复进食后予以服用胺碘酮(江苏晨牌药业集团股份有限公司,国药准字: H32021944),每次 200 mg,3 次/日,连续服药 3 个月。

观察组采用达比加群辅助手术治疗,于术前 3 d 予以口服达比加群(德国勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字: J20130065),每次 110 mg,2 次/日,手术当日需在术前停药 1 次,术后服药 1 次,次日则继续按原用药方案服药 3 d。射频消融术操作步骤同对照组。

1.3 观察指标

①采集患者外周静脉血作抗凝处理后以 3 000 r/min(半径 10 cm)的速度离心 5 min 后将血清样本送入 AU5800 型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)中检测两组 β -血小板球蛋白(β -TG)检测方法为免疫比浊法。同时采用 CytoFLEX 型流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测颗粒膜

蛋白 CD62P、CD63 表达情况。②检测并对比两组凝血功能改善情况,检测样本同上,检测设备为 AU5800 型全自动生化分析仪,检测方法为放射免疫法。③治疗结束后随访期间,统计并对比两组患者的心血管不良事件以及药物相关副反应。心血管不良事件主要包括出血性事件和栓塞性事件。不良反应包括血小板减少、肝肾功能损伤、胃肠不适、皮疹过敏等。随访从 2022 年 5 月起至 2023 年 4 月,随访时间为 1 年。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板活性

治疗前,两组血小板活性比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组的 β -TG、CD62P、CD63 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),如表 1 所示。

表 1 两组血小板活性比较

组别	n/例	β -TG/(ng/mL)		CD62P/%		CD63/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61	25.75 \pm 5.16	17.25 \pm 5.11*	70.33 \pm 10.17	56.13 \pm 10.41*	20.45 \pm 5.44	10.45 \pm 3.76*
对照组	60	25.33 \pm 5.48	20.33 \pm 5.22*	70.25 \pm 10.32	61.44 \pm 10.39*	20.38 \pm 5.36	12.77 \pm 3.19*
t		0.434	3.280	0.043	2.808	0.071	3.657
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 凝血功能

治疗前,两组凝血功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组的活化部分凝血活酶时间

(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),如表 2 所示。

表 2 两组凝血功能比较

组别	n/例	APTT/s		PT/s		TT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61	24.11±5.16	32.15±5.41*	7.61±2.25	12.47±4.16*	18.45±5.11	26.61±5.44*
对照组	60	24.32±5.05	29.33±5.18*	7.33±2.36	10.44±3.41*	18.36±5.23	23.19±5.18*
<i>t</i>		0.226	2.928	0.668	2.933	0.096	3.541
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 心血管不良事件

随访期间, 观察组的心血管不良事件发生率

8.20% (5/61) 低于对照组 21.67% (13/60), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 如表 3 所示。

表 3 两组心血管不良事件比较

组别	n/例	栓塞性事件/例		出血性事件/例		总发生率/%
		肺栓塞	缺血性卒中	消化道出血	颅内出血	
观察组	61	2	1	1	1	8.20
对照组	60	3	3	4	3	21.67
χ^2						7.141
<i>P</i>						<0.05

2.4 不良反应

随访期间, 观察组的不良反应总发生率 6.56%

(4/61) 低于对照组 20.00% (12/60), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 如表 4 所示。

表 4 两组不良反应比较

组别	n/例	血小板减少/例	肝肾功能损伤/例	胃肠不适/例	皮疹过敏/例	总发生率/%
观察组	61	0	2	1	1	6.56
对照组	60	3	4	3	2	20.00
χ^2						7.842
<i>P</i>						<0.05

3 讨论

HCM 为一种常见遗传性心血管病, 也是导致青壮年群体发生心源性猝死的危险因素。AF 为 HCM 患者病情进展至一定阶段后较为常见的心律失常表现之一, 也是诱发多种心血管不良事件的重要原因^[13]。目前, 针对 HCM 合并 AF 患者, 临床多以改善临床症状、减少并发症发生风险为主要治疗原则, 除予以积极药物干预外, 待体征、病情恢复平稳后实施手术也是挽救患者生命、降低病死风险的重要手

段。射频消融术为治疗 AF 患者的常见术式, 但对于 HCM 合并 AF 患者而言, 因心肌细胞肥大及细胞表面存在广泛瘢痕, 受左房容积扩大及心房纤维化影响, 此类患者经射频消融术治疗后早期复发风险较高^[14]。且有研究指出^[15], HCM 合并 AF 患者经射频消融术治疗后, 极易发生血栓栓塞或出血事件, 考虑与术中操作不当、导致房室束损伤相关。因此, 在射频消融术围手术期实施积极抗凝管理对降低心血管不良事件发生风险有重要意义。

既往临床常将华法林辅助用于 HCM 合并 AF 患者射频消融术的围手术期抗凝治疗中。实践表明^[16] 华法林的作用机制主要在于通过拮抗维生素 K 而影响肝脏细胞凝血因子合成。虽此药起效迅速且作用时间长, 但因其代谢率较低, 为降低出血风险需长期监测患者的凝血指标变化情况。达比加群为一种新型口服抗凝药, 此药可通过直接作用凝血酶因子而产生抗凝效果, 其代谢不受肝脏细胞限制, 安全性更高^[17]。本研究结果显示, 观察组经达比加群辅助手术治疗后, β -TG、CD62P、CD63 均低于对照组, 提示此药在抑制血小板活性方面更具临床优势。达比加群为一种非维生素 K 拮抗型口服抗凝剂, 可通过抑制凝血酶因子表达而抑制血小板活性, 对改善患者凝血功能也有积极作用^[18]。本研究结果显示, 治疗后, 观察组的凝血功能指标均优于对照组, 与冯莉等^[19] 研究结果近似。分析原因为经口服给药后, 达比加群酯可在血浆、肝脏的水解代谢下转化为具有药理活性的达比加群, 通过直接作用于凝血酶能有效预防纤维蛋白原水解, 并降低血栓形成风险^[20]。本研究结果显示, 观察组随访期间的心血管不良事件总发生率低于对照组。此外, 本研究结果还显示, 观察组不良反应总发生率低于对照组, 提示与常规抗凝治疗相比, 达比加群的用药安全性更高, 考虑与此药半衰期短、可不经肝脏代谢等原因相关。

4 结论

达比加群辅助手术治疗 HCM 合并 AF, 能有效通过抑制凝血酶因子而降低患者血小板活性, 对改善患者凝血功能、降低血栓栓塞、出血性事件及药物的不良反应均有积极意义。

参考文献

- [1] 陈刘林, 郝春艳. 肥厚型心肌病患者心源性猝死风险的识别及预防[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(11): 871-875.
- [2] SECO M, LAU J C, MEDI C, et al. Atrial fibrillation management during septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2022, 30(1): 98-107.
- [3] 邓家龙, 闻松男, 白融, 等. 肥厚型心肌病患者心房颤

- 动导管消融术后早期复发对远期预后的影响[J]. 心血管病杂志, 2022, 41(1): 41-46.
- [4] FREEMAN J V, SHRADER P, PIEPER K S, et al. Outcomes and anticoagulation use after catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2019, 12(12): e007612.
- [5] 胡永仓, 陈恩友, 杨世杰, 等. 利伐沙班对比华法林用于心房颤动射频消融围手术期抗凝的疗效及安全性[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(8): 1918-1923.
- [6] 汤诗韵, 李承宗, 李菲, 等. 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药对心房颤动射频消融术中活化凝血时间达标的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2023, 37(1): 21-25.
- [7] 邹玉宝, 惠汝太, 宋雷. 《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南》解读[J]. 上海大学学报(自然科学版), 2018, 24(1): 1-8.
- [8] 吴雪迎, 姚可欣, 龙德勇, 等. 心房颤动管理指南的变迁与发展[J]. 中国医刊, 2021, 56(2): 120-123.
- [9] 陈居刚, 黄彦生, 董淑娟, 等. 心房颤动射频消融术后的复发与优化管理[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2021, 35(6): 580-583.
- [10] 张明龙, 杨文琦, 王晓东, 等. 左心室肥厚的心电图诊断新标准在中国人群中的诊断价值及其影响因素[J]. 心脏杂志, 2022, 34(2): 178-182.
- [11] VAN DEN BESSELAAR A M H P, COBBAERT C M. Assignment of international normalized ratio to frozen and freeze-dried pooled plasmas[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(12): 2089-2097.
- [12] 高进, 宋辰, 陈枫杰, 等. 外科心房颤动射频消融迷宫 IV 手术相关的冠状动脉解剖学研究[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(11): 1138-1143.
- [13] 顾立华, 化学胜. 肥厚型心肌病并持续性心房颤动患者远期预后的危险因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(12): 16-20.
- [14] 刘晓晨, 李晶晶, 王岳胜. 超声心动图、心脏磁共振和心电图 P 波电位预测心房颤动射频消融术后复发的应用价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(3): 501-504.
- [15] 贾静, 付微, 唐山丹, 等. 心房颤动射频消融术后血栓栓塞事件的危险因素研究[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(6): 580-582.
- [16] 罗潇, 陈艳梅, 黄青霞, 等. 非瓣膜性持续性心房颤动患者华法林抗凝治疗稳定性达标情况及其五种计算方

- 法的比较[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(6) : 89-93.
- [17] FERRO J M ,COUTINHO J M ,DENTALI F ,et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol , 2019 ,76(12) : 1457- 1465.
- [18] 陈洋宝,杨芳,黄陈斌. 达比加群酯在非瓣膜性心房颤动抗凝治疗中的有效性[J]. 临床合理用药杂志, 2022 ,15(5) : 57-60.
- [19] 冯莉,贾长琪,李新. 达比加群与利伐沙班在非瓣膜性心房颤动抗凝治疗中的临床监测研究[J]. 心脑血管病杂志, 2022 ,41(12) : 1212-1215.
- [20] 贾莉,刘思明,阚萌萌,等. 非瓣膜性心房颤动患者应用利伐沙班与达比加群酯长期抗凝治疗的有效性及安全性评价[J]. 中国医药, 2022 ,17(8) : 1131-1134.

[收稿日期: 2023-07-25]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]