

利伐沙班与达比加群治疗老年非瓣膜性房颤有效性和安全性的Meta分析

周强,吴燕子,陶瑛瑛,黄晓晖,周国华,魏萌
中国人民解放军东部战区总医院 临床药学科,南京 210002

【摘要】目的 系统评价利伐沙班与达比加群治疗老年非瓣膜性房颤的有效性和安全性。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline、中国知网、万方、维普数据库,收集利伐沙班与达比加群治疗老年非瓣膜性房颤有效性和安全性队列研究,检索时间从建库至2021年2月28日。**结果** 最终纳入了7项研究。Meta分析结果显示,脑卒中/系统性栓塞、心肌梗死的发生率,利伐沙班组与达比加群组差异均无统计学意义($P>0.05$)。大出血、临床相关出血发生率及全因死亡率,利伐沙班组均显著高于达比加群组($P<0.05$)。亚组分析表明,低剂量组和标准剂量组,利伐沙班与达比加群脑卒中/系统性栓塞发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),而利伐沙班组大出血风险高于达比加群组(均 $P<0.05$)。**结论** 利伐沙班与达比加群用于老年非瓣膜性房颤患者的有效性相似,但达比加群安全性更高。

【关键词】 利伐沙班;达比加群;非瓣膜性房颤;老年患者

【中图分类号】 R972;R541.75

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)12-0076-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.017

Efficacy and safety of Rivaroxaban and Dabigatran in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: a Meta analysis

ZHOU Qiang, WU Yan-zi, TAO Ying-ying, HUANG Xiao-hui, ZHOU Guo-hua, WEI Meng
Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Objectives This study was designed to systematically evaluate the efficacy and safety of Rivaroxaban and Dabigatran in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Medline, CNKI, Wanfang, VIP databases were electronically searched to collect cohort studies on efficacy and safety of Rivaroxaban and Dabigatran in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation from inception to February 28, 2021. **Results** A total of 7 studies were included. Overall, there were no significant differences in stroke and systemic embolism ($P>0.05$), myocardial infarction ($P>0.05$) between Rivaroxaban and Dabigatran groups. Major bleeding and all cause death risk were significantly higher with Rivaroxaban than that with Dabigatran ($P<0.05$). The results of subgroup analysis showed that there was no difference in the incidence of stroke and systemic embolism between Rivaroxaban and Dabigatran in both low-dose group and standard-dose group ($P>0.05$), and the risk of Rivaroxaban bleeding was higher than that of Dabigatran ($P<0.05$). **Conclusion** Rivaroxaban and Dabigatran are similar in efficacy in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation, but the safety of Rivaroxaban are higher than those of Dabigatran.

【Key words】 Rivaroxaban; Dabigatran; non-valvular atrial fibrillation; elderly patient

非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)是指不合并风湿性二尖瓣狭窄或心脏瓣膜置换的情况下而出现的房颤。据报道,NVAF患者每年

血栓栓塞发生率约5%^[1];其中,脑卒中/系统性栓塞(systemic embolism, SSE)是致死和致残的首要原因^[2]。维生素拮抗剂长期以来一直用于预防血栓,但

基金项目:2019年国家自然科学基金青年基金项目(61905280);2021年国家自然科学基金青年基金项目(82104303)

第一作者:周强,E-mail:1196008514qq.com

有导致严重出血的风险。根据最新的房颤指南,直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulant, DOAC)已代替华法林成为NVAF患者抗凝治疗的首选^[3]。其中,达比加群酯和利伐沙班是目前国内NVAF患者最常选用的2种DOAC,两药均被批准用于我国NVAF患者的卒中预防。虽然两药用于NVAF患者抗凝的总体安全性和有效性均得到了确证,但针对老年人群仍缺乏两药直接比较的随机对照研究^[4]。基于此,本研究根据临床实际使用情况,运用荟萃分析方法对比了针对老年人群利伐沙班和达比加群酯的安全性和有效性,为NVAF患者的个体化抗凝治疗方案制订提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究对利伐沙班和达比加群酯治疗老年NVAF的有效性和安全性进行系统评价。纳入标准:①研究类型:回顾性队列研究。②研究对象:年龄 ≥ 65 岁,服用利伐沙班或达比加群预防血栓形成的NVAF患者。③干预措施:观察组和对照组分别使用利伐沙班和达比加群进行抗凝治疗。其中利伐沙班与达比加群的标准剂量依据说明书推荐剂量(利伐沙班20 mg每日1次;达比加群150 mg每日2次);肾功能不全患者依据医师临床经验给予低剂量利伐沙班15或10 mg每日1次或达比加群110或75 mg每日2次。④结局指标:主要结局指标为SSE的复合指标(包括脑卒中、系统性栓塞)、大出血(massive bleeding, BB)(脑出血、关键器官出血,任何住院治疗时伴有输血,急性出血后贫血或住院期间死亡)发生率^[5];其他结局指标为心肌梗死、临床相关出血、全因死亡发生率。排除标准:①系统评价或Meta分析、会议摘要、综述、病例分析。②重复发表的文献。③文章质量低。④单中心研究、随访时间短(≤ 30 d)。⑤利伐沙班和达比加群给药剂量不明确或不准确(myocardial infarction, MI)。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统。检索时间从建库至2021年2月28日。采用自由词和主题词相结合的检索策略,

英文主题词包括Rivaroxaban、Dabigatran、non-valvular atrial fibrillation、elderly、direct oral anticoagulant、new oral anticoagulant;中文检索词包括利伐沙班、达比加群、非瓣膜性房颤患者、老年患者。

1.2.2 文献筛选和资料提取 从数据库中检索到的文献由2名研究者严格按照文献纳入与排除标准独立筛选、提取有效数据,并交叉核对,如遇分歧与第3名研究者商议并达成共识,提取的内容包括:①作者姓名、发表年限、试验样本量;②达比加群或利伐沙班给药剂量;③结局指标(抗栓有效率、出血不良反应发生率);④文章质量等相关信息。

1.2.3 文章质量评价 纳入的文献均为队列研究,采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对每个纳入文献质量进行质量评价^[5-11]。评价内容包括研究对象选择(0~4分)、组间可比性(0~2分)、结果/暴露因素测量(0~3分),针对每一部分进行打分。若NOS评分 ≥ 7 分,则文献质量为优良(中低偏倚风险);反之,则为低质量文献(高偏倚风险)。

1.3 统计学方法

采用Revman 5.3软件进行数据分析,利伐沙班组与达比加群组发生结局事件的患者例数作为计数资料,采用比值比(OR)及其95%CI表示。对各文献进行异质性检验,若不存在异质性或异质性较小($I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.1$),则采用固定效应模型进行分析;反之,若存在明显异质性($I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$),则采用随机效应模型进行分析,存在明显异质性的结果采用亚组分析或敏感性风险等方法进行处理。比较结果以森林图展示,采用漏斗图评价纳入文献的发表偏倚。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

依据检索词从各数据库提取出4625篇文献,经阅读题目和摘要初筛后,有2510篇符合要求,对剩下的文章全文阅读进行复筛,最终纳入了7篇队列研究。试验组采用标准剂量或低剂量利伐沙班治疗,对照组采用标准剂量或低剂量达比加群治疗。纳入研究的基本特征见表1。

表1 利伐沙班与达比加群比较研究的基线特征

第一作者	地区	给药剂量(mg/次)		例数(R/D)	男性占比 (R/D, %)	年龄 (R/D, 岁)	随访时 间(月)	结局指标
		R	D					
Lip 2021 ^[6]	美国	低剂量:10或15; 标准剂量:20	低剂量:75; 标准剂量:150	9235/9235	35.5/35.3	82.9/83.3	6~8	①②③④⑤
Laurent 2019 ^[5]	法国	低剂量:15	低剂量:110	4329/4329	36.2/36.2	88.1/88.0	12	①②③④⑤⑦
Steven 2019 ^[7]	美国	低剂量:10或15; 标准剂量:20	低剂量:75; 标准剂量:150	6683/6683	42.5/42.2	84.8/84.8	8	①③④⑤
Graham 2019 ^[8]	美国	标准剂量:20	标准剂量:150	39 583/30 368	53.9/52.4	74.9/75.5	4	①③④⑤⑦
Chao 2018 ^[9]	中国台湾	低剂量:10或15; 标准剂量:20	低剂量:110 标准剂量:150	1736/1489	47.5/51.4	88.8/88.4	6.6	①③④⑤⑥⑦
Lip 2018 ^[10]	美国	低剂量:10或15; 标准剂量:20	低剂量:75; 标准剂量:150	30 682/30 682	-	≥65	8	①③
Graham 2016 ^[11]	美国	低剂量:15; 标准剂量:20	低剂量:75; 标准剂量:150	66 651/52 240	53.0/53.0	≥65	4	①②③④⑤⑥ ⑦

注:①表示脑卒中/系统性栓塞;②表示临床相关出血;③表示大出血;④表示颅内出血;⑤表示消化道出血;⑥表示心肌梗死;⑦表示死亡事件;-表示无相关数据;R表示利伐沙班组;D表示达比加群组

2.2 纳入研究质量评价结果

队列研究共7项:在研究人群选择上,所有研究评分均为4分^[5-11];在组间可比上,所有研究均控制最重要的混杂因素^[5-11],仅有1篇控制了次要的混杂因素^[5];在结果测量上,所有研究的结局事件都进行了准确的评估,有2篇随访不充分^[8,11],有4篇描述了随访是否完整^[5,8-9,11]。7项研究的总分在7~9分之间,纳入的所有文献均为高质量文章。

2.3 有效性和安全性的Meta分析结果

2.3.1 脑卒中/系统性栓塞

共7项队列研究报道了使用利伐沙班组与达比加群组SSE发生风险的关系,各研究间有统计学异质性($P=0.03, I^2=58%$),随机效应模型Meta分析结果显示:2种药物SSE发生率的差异无统计学意义($OR=0.96, 95%CI=0.84\sim1.10, P=0.59$),见图1。

2.3.2 大出血

共6项队列研究报道了使用低剂量

组利伐沙班与达比加群MB发生风险的关系,各研究间有统计学异质性($P=0.04, I^2=57%$),随机效应模型Meta分析结果显示:利伐沙班MB发生风险显著高于达比加群,差异有统计学意义($OR=1.34, 95%CI=1.23\sim1.46, P<0.001$),见图2。

2.3.3 次要结局指标

在安全性方面,利伐沙班组与达比加群组MI发生风险差异无统计学意义($OR=0.87, 95%CI=0.72\sim1.05, P=0.14$);利伐沙班组全因死亡率显著高于达比加群组,差异有统计学意义($OR=1.07, 95%CI=1.01\sim1.14, P<0.05$);利伐沙班组发生临床相关出血事件的风险显著高于达比加群组($OR=1.40, 95%CI=1.31\sim1.50, P<0.001$),差异有统计学意义。结果见图3、图4、图5。

2.5 亚组分析结果

将SSE的复合指标亚组分为脑卒中、系统性栓塞,



图1 利伐沙班组与达比加群组系统性栓塞发生率的比较



图2 利伐沙班组与达比加群组大出血发生率的比较



图3 利伐沙班与达比加群心肌梗死发生率的比较

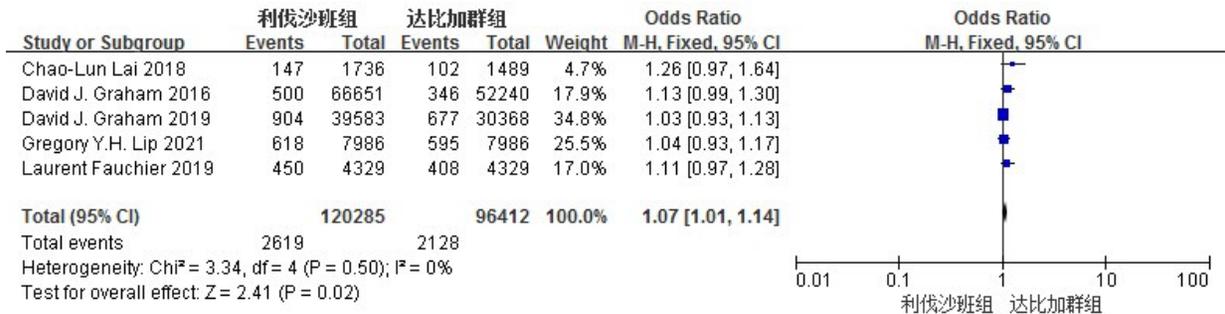


图4 利伐沙班组与达比加群组全因死亡率的比较



图5 利伐沙班与达比加群临床相关出血事件发生率的比较

重点部位出血亚组分为消化道出血、颅内出血。在SSE方面,两组药物发生风险均无统计学意义($P > 0.05$)。在颅内出血方面,利伐沙班组发生风险均显著高于达比加群组($OR=1.54, 95\%CI=1.32\sim 1.80, P < 0.05$);但两组药物消化道出血发生风险无统计学意义($OR=1.14, 95\%CI=0.97\sim 1.35, P=0.12$)。分析结果见表2。

随着年龄的不断增长,老年患者可能需要降低剂量,尤其是合并肾功能不全的患者^[12-13]。因此,将剂量分为低剂量组(利伐沙班10或15 mg 每日1次,达比加群75 mg 每日2次;利伐沙班10或15 mg 每日1次,达比加群110 mg 每日2次)和标准剂量组(利伐沙班20 mg 每日1次,达比加群150 mg 每日2次)进行主要结局指标的Meta分析。无论是低剂量给药还

表2 结局指标的亚组分析

结局指标	纳入研究数(例)	异质性的P值	I ² (%)	采用的模型	OR(95%CI)	Meta分析的P值
有效性指标						
脑卒中	3	0.95	0	固定效应	0.94(0.80~1.12)	0.49
系统性栓塞	3	0.81	0	固定效应	1.11(0.63~1.95)	0.73
安全性指标						
颅内出血	6	0.96	0	固定效应	1.54(1.32~1.80)	<0.05
消化道出血	6	<0.10	81	随机效应	1.14(0.97~1.35)	0.12

是标准剂量给药,利伐沙班与达比加群SSE的发生风险均无统计学差异(均 $P>0.05$);而利伐沙班大出血发生风险均显著高于达比加群(均 $P<0.05$)。结果见表3。

2.6 敏感性分析

同一作者的文章,删去年份较早的研究进行Meta分析^[10-11];主要结局(SSE、大出血)均未发生改变。依次删除一组研究数据后,主要结局指标均未发生翻转。因此,敏感性分析表明结果稳定性较高。

3 讨论

房颤的常见表现形式为快速型心律失常,主要危害是脑卒中/系统性栓塞^[14-16]。该病的患者人数约占世界总人数的2%,近年来患病率呈不断上升的趋势。随着年龄的增长,其患病率从49岁以下人群的不到0.2%上升到60~70岁人群的4%,而80岁以上人群的发生率高达10%~17%^[17]。现有研究证明:使用口服抗凝药可将血栓的风险降低50%以上^[18]。前期的荟萃分析发现:利伐沙班与达比加群对房颤患者卒中/血栓的预防一样有效,利伐沙班较达比加群发生大出血风险显著增加,但所有研究均未针对老年人群进行比较^[19]。

本研究发现利伐沙班组与达比加群组的有效性

无显著性差异,但利伐沙班组的安全性低于达比加群组,尤其是利伐沙班大出血风险是达比加群组的1.33倍。Lip等^[6]的研究结果发现老年患者利伐沙班组大出血的发生率显著高于达比加群组,且结论与本研究一致。

研究的次要结局指标发现利伐沙班死亡发生风险较达比加群组更高。随即进行亚组分析发现:在出血事件发生率方面,利伐沙班组与达比加群组消化道出血风险无显著差异,但前者更易出现颅内出血。可能原因是致命性的颅内出血会增加患者的死亡率^[20]。不同剂量组的亚组分析发现:无论低剂量组还是标准剂量组,利伐沙班与达比加群SSE发生风险均无显著差异,但利伐沙班会增加大出血风险。Blin等^[12]研究的纳入人群 ≥ 18 岁,但两组 >65 岁的人群均超过90%,其研究也发现:在不同剂量组研究中,达比加群等效甚至优效于利伐沙班,达比加群出血事件更少,更安全。

本研究的局限性主要有以下几个方面:①纳入中国区域的文章样本量低,此结论后续仍需大样本的研究来验证。②部分文章中利伐沙班与达比加群两组基线差异大,且有些研究未进行倾向性评分分配(propensity score matching, PSM),结论可能存在一定的偏倚。③不同的纳入排除标准、随访时间、患者肾功能、年龄等因素均会导致异质性的发生,故临床

表3 不同剂量老年患者的亚组分析

组别	纳入研究数(例)	异质性的P值	I ² (%)	采用的模型	OR(95%CI)	Meta分析的P值
低剂量组						
卒中/系统性栓塞	5	<0.10	67	随机效应	1.04(0.81~1.32)	0.77
大出血	4	<0.10	71	随机效应	1.30(1.06~1.60)	<0.05
标准剂量组						
卒中/系统性栓塞	3	0.13	51	随机效应	0.99(0.79~1.24)	0.09
大出血	3	0.48	0	固定效应	1.44(1.33~1.57)	<0.05

决策时仍需综合评估患者。④本次研究仅对利伐沙班和达比加群2种DOAC进行比较,后续可加入其他新型口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anti-coagulant, NOAC),如阿哌沙班、依度沙班为临床决策者提供更多选择。

综上所述,老年房颤患者使用达比加群与利伐沙班治疗的有效性相似,但达比加群大出血事件和全因死亡率更低。因此,NVAF患者在预防SSE方面择优选择达比加群,但随机对照试验和真实世界的研究较少,上述结论仍应谨慎对待。

【参考文献】

- [1] 于向东,孙跃民.新型口服抗凝药物在非瓣膜性房颤卒中预防中的应用进展[J].中国慢性病预防与控制,2015,23(6):455-459.
- [2] Wattigney W A, Mensah G A, Croft J B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention[J]. Circulation, 2003, 108(6):711-716.
- [3] Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S V, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Adult Congenital Heart Disease[J]. Eur Heart J, 2020, 42(6):563-645.
- [4] Schfer A, Flierl U, Berliner D, et al. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(4):555-568.
- [5] Fauchier L, Blin P, Sacher F, et al. Reduced dose of rivaroxaban and dabigatran vs. vitamin K antagonists in very elderly patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort study[J]. Europace, 2020, 22(2):205-215.
- [6] Lip G, Keshishian A V, Kang A L, et al. Oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study[J]. J Intern Med, 2020, 289(1):42-52.
- [7] Deitzelzweig S, Keshishian A, Li X, et al. Comparisons between oral anticoagulants among older nonvalvular atrial fibrillation patients[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(8):1662-1671.
- [8] Graham D J, Baro E, Zhang R, et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation[J]. Am J Med, 2019, 132(5):596-604. e11.
- [9] Lai C L, Chen H M, Liao M T, et al. Dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in the oldest adults with atrial fibrillation in Taiwan[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(8):1567-1574.
- [10] Lip G Y H, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients[J]. Stroke, 2018, 49(12):2933-2944.
- [11] Graham D J, Reichman M E, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(11):1662-1671.
- [12] Blin P, Dureau-Pournin C, Cottin Y, et al. Comparative effectiveness and safety of standard or reduced dose Dabigatran vs. Rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation[J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105(6):1439-1455.
- [13] Schfer A, Flierl U, Berliner D, et al. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(4):555-568.
- [14] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6:213-220.
- [15] 王汝朋,杨水祥.利伐沙班和达比加群酯及华法林在非瓣膜性心房颤动病人抗凝治疗的研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1246-1249.
- [16] 金鹏,周琪,石向明,等.利伐沙班和达比加群酯治疗高龄非瓣膜性房颤病人的安全性及疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(13):1504-1506.
- [17] Pazan F, Collins R, Gil V M, et al. A structured literature review and international consensus validation of FORTA labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019)[J]. Drugs Aging, 2020, 37(7):539-548.
- [18] Hart R G, Pearce L A, Aguilar M I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. Ann Intern Med, 2007, 146:857-867.
- [19] 余小草.达比加群酯与利伐沙班治疗非瓣膜性房颤患者有效性和安全性比较[D].南昌:南昌大学,2020.
- [20] Hart R G, Diener H C, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial[J]. Stroke, 2012, 43(6):1511-1517.

收稿日期:2021-05-18

本文编辑:李君肇