

论著·临床研究

阿哌沙班治疗非瓣膜性房颤有效性和安全性的 Meta 分析

李庆勇¹, 牛锁成^{1△}, 何贵生¹, 管文娟¹, 龙爱芳¹, 何志宁¹, 杨跃进²

(1. 河南省濮阳市人民医院心内二科 457000; 2. 中国医学科学院阜外心血管病医院, 北京 100026)

摘要:目的 与华法林及阿司匹林比较, Meta 分析阿哌沙班治疗非瓣膜性房颤的有效性和安全性。方法 通过检索 Medline、Cochrane 数据库、中国知网(CNKI)及万方数据库, 收集 2001 年 1 月至 2012 年 12 月有关阿哌沙班与华法林及阿司匹林比较的随机对照临床试验。按纳入标准及排除标准选择文献和提取资料, 采用 RevMan5.1 软件对患者全因病死率、脑卒中及周围动脉栓塞发生率、全因出血及颅内出血率进行 Meta 分析。结果 共纳入 3 项研究, 包括 24 022 例患者。Meta 分析显示, 与华法林及阿司匹林比较, 阿哌沙班明显降低房颤患者全因病死率[RR=0.88(95%CI:0.80~0.99), P<0.01]、脑卒中发生率[RR=0.58(95%CI:0.34~0.98), P=0.04]及颅内出血发生率[RR=0.46(95%CI:0.34~0.61), P<0.01]; 两组周围动脉栓塞率[RR=0.50(95%CI:0.06~4.41), P=0.53]及全因出血率[RR=0.78(95%CI:0.49~1.23), P=0.29]无明显差异。结论 阿哌沙班可有效降低房颤患者脑卒中、全因病死及颅内出血的风险, 疗效优于传统药物华法林及阿司匹林。

关键词:心房颤动; 阿哌沙班; 阿司匹林; 华法林

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.023

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)04-0437-03

Meta analysis of efficacy and safety of Apixaban in patients with atrial fibrillation

Li Qingyong¹, Niu Suocheng^{1△}, He Guisheng¹, Guan Wenjuan¹, Long Aifang¹, He Zhining¹, Yang Yuejin²

(1. the Second Department of Cardiology, Puyang People's Hospital, Puyang, Henan 457000, China;

2. Fuwai Cardiovascular Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100026, China)

Abstract: Objective To analysis of the efficacy and safety of Apixaban versus warfarin and aspirin in patients with atrial fibrillation. Methods The Medline, Cochrane database, CNKI database and Chinese WanFang were searched to collect data from randomized controlled trials about Apixaban compared with Warfarin or aspirin in patients with atrial fibrillation from January 1st, 2001 to December 1st, 2012. Meta-analysis of data including death from any cause, stroke, periphery embolism, major bleeding and intracranial bleeding were carried out by using the RevMan5.1 package. Results A total of 24 022 patients with atrial fibrillation were collected from 3 studies. Compared with Warfarin and aspirin, the lower rates of death from any cause [RR=0.88(95%CI:0.80-0.99), P<0.01], stroke [RR=0.58(95%CI:0.34-0.98), P=0.04] and intracranial bleeding [RR=0.46(95%CI:0.34-0.61), P<0.01] were observed in patients with atrial fibrillation by using Apixaban; there were no differences between Apixaban group and the Warfarin and aspirin group about periphery embolism [RR=0.50(95%CI:0.06-4.41), P=0.53] and major bleeding [RR=0.78(95%CI:0.49-1.23), P=0.29]. Conclusion The effects of the Oral Anticoagulants (Apixaban) which had the lower risk of death, stroke and intracranial bleeding were beter than the traditional drug warfarin and aspirin.

Key words: atrial fibrillation; apixaban; aspirin; warfarin

心房纤颤(atrial fibrillation, AF)是缺血性脑卒中常见的危险因素。华法林通过干扰维生素 K 依赖凝血因子的代谢合成而发挥抗凝作用, 广泛应用于脑卒中的预防, 但华法林需要定期监测 INR, 受食物、药物影响大, 肾功能不全及高龄患者发生脑出血的风险大, 限制了其临床应用^[1]。阿司匹林同样应用于房颤脑卒中的预防, 效果较华法林欠佳^[2]。阿哌沙班是一种新型凝血 Xa 因子竞争性抑制剂, 受食物、药物影响小, 无需监测凝血 INR, 可有效预防血栓栓塞的发生, 出血的风险较华法林低^[3-4], 本文将 Meta 分析阿哌沙班与华法林联合阿司匹林比较相关的随机对照临床试验, 以系统评价阿哌沙班预防非瓣膜性房颤脑卒中的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准及排除标准 纳入标准: (1) 入选临床试验采用随机对照的方法; (2) 随访时间大于 12 周, 随访丢失病例数不大于 40 例; (3) 对照组为华法林(INR 值: 2~3) 或者阿司匹林(81~324 mg); (4) 评价指标主要终点包含全因病死率和脑卒中发生率, 次要终点包含出血发生率, 颅内出血发生率; (5) 临

床试验纳入的病例为非瓣膜性房颤患者, 需要排除风湿性心脏病瓣膜性房颤患者。排除标准: (1) 非随机对照的临床实验、非治疗性试验、动物试验、细胞学试验等; (2) 对照组非华法林及阿司匹林组; (3) 评价指标不全; (4) 随访时间小于 12 周, 失防病例大于 40 例。 (5) 临床病例包含瓣膜性房颤患者。

1.2 检索策略 全面检索 Medline、Cochrane 数据库、中国知网(CNKI)、万方数据库等, 英文文献以“Apixaban”; “Aspirin”; “Warfarin”; “Atrial Fibrillation”; “stroke”等为检索词, 以“clinic trial 或者 treatment”加以限制; 中文文献以“阿哌沙班”, “阿司匹林”, “华法林”, “心房颤动”, “脑卒中”等为检索词。检索年限为 2001 年 1 月至 2012 年 12 月。对检索的文献按照 MOOSE 指南进行质量评价^[5]。

1.3 统计学处理 采用 RevMan5.1 软件统计分析。计数资料采用相对危险度(RR)及 95%CI 为效应指标, 以 P<0.05 为有差异统计学意义。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验, 以 P<0.1 为显著性水准, 异质性大小以 I^2 值表示(范围 0~100%), 若研究间无统计学异质性[P>0.1, I^2 <50%], 采用

表 1 纳入 Meta 分析 3 项研究的一般资料

研究	药物	样本例数		随访时间	实验设计
		试验组	华法林组		
Connolly 等 ^[6] 2011	阿司匹林	2 808	2 791	≥1 年	随机对照双盲多中心
Granger 等 ^[7] 2011	阿哌沙班	9 120	9 081	≥1 年	随机对照双盲多中心
Ogawa 等 ^[8] 2011	阿哌沙班	148	74	12 周	2 : 1 对照单中心 (Japan)

表 2 纳入 Meta 分析 3 项研究的患者基本特征

指标	临床试验					
	Connolly 等 ^[6] 2011		Granger 等 ^[7] 2011		Ogawa 等 ^[8] 2011	
	阿哌沙班	阿司匹林	阿哌沙班	阿司匹林	阿哌沙班	阿司匹林
平均年龄 (岁)	69.6	71.7	70.0	70.0	69.7	71.7
女 (%)	41.0	42.0	35.5	35.0	16.2	18.9
永久性 AF (%)	27.0	27.0	15.1	15.5	NA	NA
CHADS2 积分 ≥2	64.0	63.0	66.0	66.0	60.1	50
CHF 史 (%)	40.0	38.0	35.5	35.4	0.7	2.7
TIA 史 (%)	56.9	55.5	19.2	19.7	28.4	27.0
T2DM (%)	19.0	20.0	25.0	24.9	25.0	20.3
HT (%)	86.0	87.0	87.3	87.6	82.4	85.1

CHF: 心功能不全; TIA: 短暂脑缺血发作; HT: 高血压; T2DM: 2 型糖尿病; HT: 高血压病; NA: 未描述。

固定效应模型进行 Meta 分析; 若研究间存在统计学异质性 [$P<0.1, I^2>50\%$], 采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结 果

2.1 纳入研究情况及质量评价 共检索出英文文献 209 篇, 中文文献 37 篇, 采用随机对照临床双盲试验限定后, 英文文献剩余 9 篇, 中文剩余 0 篇; 详细阅读英文文体及摘要, 发现内容重复的且为同一研究亚组分析的 4 篇, 评价指标不全的 2 篇, 只有 3 篇英文文献满足纳入标准。纳入的 3 项研究的病例数约 24 022 例, 纳入研究基本情况及患者临床特征, 见表 1、2。

2.2 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林脑卒中、周围动脉栓塞发生率的比较 阿哌沙班组脑卒中发生率同传统药物华法林 (INR: 2~3) 联合阿司匹林比较, 各研究间存在明显的异质性 ($I^2=78\%, P=0.01$), 因此采用随机效应模型对两组变量进行合并分析, 阿哌沙班组脑卒中发生率低于华法林联合阿司匹林组, 差异有统计学意义 [$Z=2.05, P=0.04, RR=0.58(95\% CI: 0.34\sim0.98)$], 见图 1。因研究间存在异质性 ($I^2=85\%, P<0.01$), 采用随机效应模型对两组外周动脉栓塞发生率进行亚组分析显示, 阿哌沙班组周围动脉栓塞发生率同华法林联合阿司匹林组比较, 差异无统计学意义 [$Z=0.62, P=0.53, RR=0.50(95\% CI: 0.06\sim4.41)$], 见图 2。

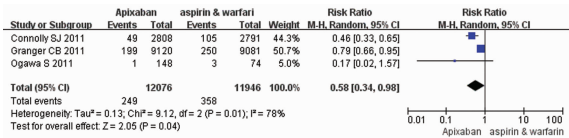


图 1 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林脑卒中发生率的比较

2.3 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林全因出血、颅内出血发生率比较 阿哌沙班组全因出血率同华法林 (INR: 2~3) 及阿司匹林比较, 有明显的异质性 ($I^2=67\%, P=0.05$), 因此采用随机效应模型对两组变量进行合并分析, 阿哌沙班组全因出血

发生率同华法林联合阿司匹林组比较, 差异有统计学意义 [$Z=1.07, P=0.29, RR=0.78(95\% CI: 0.49\sim1.23)$], 见图 3。采用固定效应模型 ($I^2=38\%, P=0.20$) 对两组颅内出血发生率进行亚组分析显示, 阿哌沙班组颅内出血发生率低于华法林联合阿司匹林组, 差异有统计学意义 [$Z=5.22, P<0.01, RR=0.46(95\% CI: 0.34\sim0.61)$], 见图 4。

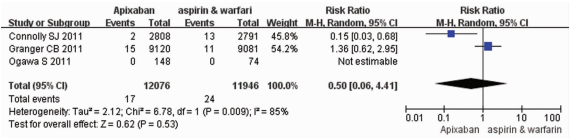


图 2 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林动脉栓塞发生率的比较

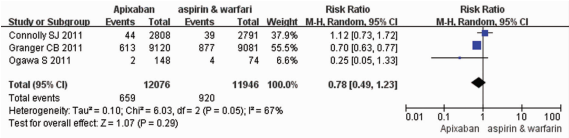


图 3 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林全因出血发生率的比较

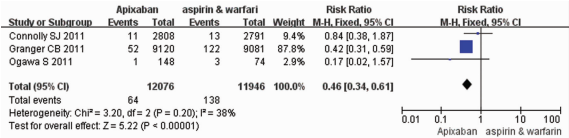


图 4 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林颅内出血发生率的比较

2.4 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林全因病死率比较 新型抗凝药物阿哌沙班全因病死率同传统药物华法林 (INR: 2~3)、阿司匹林比较, 各研究间无明显的异质性 ($I^2=0\%, P=0.34$), 因此采用固定效应模型对两组变量进行合并分析, 阿哌

沙班组全因病死亡率低于华法林联合阿司匹林组,差异有统计学意义 $[Z=2.61,P<0.01,RR=0.88(95\%CI:0.80\sim0.97)]$ 。



图 5 阿哌沙班与华法林联合阿司匹林全因病死亡率比较

3 讨 论

心房颤动是临床最常见的快速性心律失常,主要危害是增加脑卒中和周围动脉栓塞的风险,而脑卒中是房颤患者致死致残的主要原因。美国胸科医师学会(ACCP)指南建议CHADS₂评分大于或等于2分的房颤患者无禁忌证均应该服用抗凝药物以预防脑卒中的发生,I类指征A级证据^[1]。华法林是目前房颤患者应用最广泛的预防血栓栓塞(脑卒中)的药物。一项Meta分析显示,华法林可有效降低房颤卒中发生率约68%,全因病死亡率降低约33%,但服用华法林需要定期监测凝血INR,受食物、药物影响较大,肾功能不全及高龄患者发生脑出血的风险较大,限制了其临床应用^[9]。

新型口服抗凝药物阿哌沙班为凝血Xa因子竞争性抑制剂,使房颤抗凝治疗进入了一个崭新的后华法林时代,为房颤抗凝预防动脉栓塞治疗提供了新的途径。Granger等^[7]研究是一项关于阿哌沙班与华法林的随机对照双盲的临床试验,共9088例房颤患者纳入阿哌沙班组,9052例房颤患者纳入华法林组,平均随访1.8年显示:阿哌沙班较华法林降低脑卒中风险约21%,全因死亡风险约11%。Connolly等^[6]是一项关于阿哌沙班与阿司匹林的随机对照双盲的临床试验,2808例房颤患者纳入阿哌沙班组,2791例房颤患者纳入阿司匹林组(81~324 mg/d),平均随访1.1年结果显示:阿哌沙班组房颤患者脑卒中发生率(1.6%/年 vs. 3.7%/年)及全因病死亡率(3.5%/年 vs. 4.4%/年)低于阿司匹林组。本研究Meta分析关于阿哌沙班的3项临床试验发现,阿哌沙班组全因病死亡率及脑卒中发生率均低于华法林联合阿司匹林组,而周围动脉血栓栓塞率同华法林组无明显差异,明确了阿哌沙班抗凝治疗的有效性。

抗凝药物有效预防房颤血栓栓塞风险的同时却带来了出血风险的增加,尤其是高龄合并肾功能不全的房颤患者。Granger等^[7]研究显示,阿哌沙班组全因出血率及颅内出血率均低于华法林组,出血风险较华法林降低约31%。Connolly等^[6]研究显示,阿哌沙班组全因出血率(1.4%/年 vs. 31.2%/年)及颅内出血率(HR 0.85,95%CI:0.38~1.90,P=0.69)同阿司匹林比较,差异无统计学意义(P>0.05)。本研究Meta分析关于阿哌沙班的3项临床试验发现,阿哌沙班组全因出血发生率同华法林联合阿司匹林组差异有统计学意义(P<0.05),而颅内出血率则低于华法林联合阿司匹林组,明确了阿哌沙班抗凝治疗的安全性。

利伐沙班是另外一种凝血Xa因子竞争性抑制剂,关于利伐沙班^[10]同华法林比较的ROCKET-AF研究共纳入14264例房颤患者,随机分为利伐沙班组与华法林组,随访1年结果显示:利伐沙班组房颤患者脑卒中发生率及全因出血概率同华法林无差异,即利伐沙班同华法林等效。阿哌沙班同华法林相

比不仅降低了脑卒中发生率,同时降低了出血的风险。阿哌沙班治疗房颤的疗效可能更优于利伐沙班。

综上所述,新型口服抗凝药物阿哌沙班可有效降低房颤患者脑卒中及全因病死亡的风险,同时避免了全因出血及颅内出血风险的增加,疗效优于传统药物华法林联合阿司匹林,为房颤抗凝治疗提供了新的选择。

参考文献:

[1] You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 142(2): e531-575.

[2] Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk (ACTIVE-W) [J]. Stroke, 2008, 39: 1482-1486.

[3] Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9855): 1749-1758.

[4] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(4): 315-322.

[5] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting: Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. JAMA, 2000, 283(15): 2000-2012.

[6] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 364(9): 806-817.

[7] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 981-992.

[8] Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Circ J, 2011, 75(8): 1852-1859.

[9] Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. Arch Intern Med, 2012, 172(8): 623-631.

[10] 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.