

达比加群酯在心房颤动中的应用与探索

詹碧鸣 胡建新 洪葵 程晓曙

【摘要】 心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常之一,是脑卒中的独立危险因素。华法林是抗凝治疗的一线药物,然而,由于其治疗窗窄,患者需长期监测国际标准化比值(INR),且有较高的出血风险,极大地影响了患者的依从性和临床应用。新型口服凝血酶抑制剂达比加群酯在减少血栓栓塞和大出血方面具有优势,已成为当前研究热点。该文对达比加群酯在临床应用中的适应证、与华法林的换药衔接、不良反应等作一综述。

【关键词】 心房颤动;达比加群酯;新型口服抗凝剂

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.009

我国心房颤动(房颤)发病率为 0.77%,80 岁以上人群房颤发病率达 7.5%。非心瓣膜病性房颤人群的脑卒中发病率增加 5~6 倍。抗凝治疗成为预防房颤血栓栓塞事件的关键^[1-2]。达比加群酯是可逆的直接凝血酶抑制剂。RE-LY 三期临床试验显示,在非瓣膜房颤患者的抗凝治疗中,达比加群酯 150 mg 每日 2 次比华法林更有效;110 mg 每日 2 次与华法林有同等效果,而出血风险较低^[3]。欧洲指南已批准将达比加群酯 150 mg 每日 2 次和 100 mg 每日 2 次作为华法林的替代治疗,可减少非瓣膜性房颤患者脑卒中及静脉栓塞事件的发生率^[4]。超过 20% 的房颤患者发生脑卒中^[5]。房颤患者的心血管病死亡率比正常人群增加 1 倍,房颤可导致脑、肺等其他重要器官栓塞,诱发或加重心力衰竭^[6]。由于维生素 K 拮抗剂华法林存在局限性,部分中、高危脑卒中风险、有抗凝指征的患者未接受正规的抗凝治疗^[7]。达比加群酯为这部分患者带来了治疗新希望。最新指南强调抗凝治疗应考虑血栓危险因素以及出血风险^[6]。新提出的 CHA₂DS₂-VASC 评分系统比之前的 CHADS₂ 评分有更好的预测作用,而 HAS-BLED 评分能够较准确地评估出血风险^[7]。

1 与华法林的换药衔接

给予达比加群酯抗凝药物前,须用 Cockcroft-Gault 公式计算患者的肌酐清除率^[8]。欧洲指南指出,达比加群酯禁用于严重肾功能不全患者,即内生肌酐清除率 <30 mL/min。在美国,达比加群酯

75 mg 每日 2 次适用于肌酐清除率为 15~30 mL/min 的患者。此外,用药前检测患者的血细胞计数也是必要的,因为贫血、血小板减少会增加出血风险^[4]。

从华法林换用达比加群酯时,应先停用华法林,并检测 INR。若 INR < 2.0,可立即启动达比加群酯抗凝治疗;若 INR 在 2.0~3.0,达比加群酯应在 2 d 内启动;若 INR > 3.0,应在 2 d 后复查 INR,并在 INR 恢复到 2.0~3.0 后,尽快启动达比加群酯抗凝治疗^[9]。需注意的是,达比加群酯的抗凝作用会受到服用华法林期间 INR 水平的影响^[10]。在静脉血栓事件,包括非出血性事件以及死亡率方面,达比加群酯在治疗 INR 控制欠佳的患者时有明显的优势,而在 INR 控制在标准 2.0~3.0 的患者中无明显获益。达比加群酯(150 mg 每日 2 次)在降低脑卒中、血栓风险,以及达比加群酯(110 mg 每日 2 次)在降低大出血、颅内出血的风险方面,与 INR 的监测水平无关。

2 药物依从性及用药期间随访

达比加群酯不需常规监测 INR,但药物依从性差是临床医生的一大难题^[11],用药期间需确保患者对药物的长期依从性,并随访不良事件的发生。在开始达比加群酯治疗后应在 3~6 个月时随诊,根据药物反应决定随诊周期。常规推荐 1 年复诊 2 次,老年患者(>75 岁)、有不可逆肾损伤的患者,建议 1 年复诊 4 次。达比加群酯主要经过尿液排泄,严重肾功能不全患者禁用^[12]。

3 消化不良的处理

消化不良是药物使用初期常见的不良反应之一^[13]。RE-LY 试验显示,消化不良在达比加群酯、

华法林及对照组的发生率分别为 11.3%、11.8% 及 5.8%^[3]。达比加群酯相关的胃肠道反应常见于食管反流患者,特别是初次服用中等剂量药物的患者,一般不需中断药物治疗。服用达比加群酯或华法林出现胃肠道反应的患者发生消化道出血的风险也较高^[14]。有研究显示,达比加群酯(150 mg 每日 2 次)的消化道出血风险高于华法林(平均发生率 1.51% 对 1.02%, $P = 0.007$)^[4]。研究发现,在中、晚餐时服用药物能够缓解上述不适^[14]。质子泵抑制剂对服用抗凝药出现消化道不适的缓解效果尚未证实。在 RE-LY 试验中有 1/5 的患者在接受达比加群酯抗凝治疗的同时也使用了泮托拉唑钠护胃治疗,虽然药物生物利用度在亚组人群中降低了 12.5%,但是并未对抗凝作用产生显著影响^[11]。

4 监测凝血功能

RE-LY 试验表明,达比加群酯能比华法林更安全、有效地达到预防血栓的目的,并能避免频繁检测凝血功能指标。大部分患者并未从监测凝血指标中获得受益。在高出血风险患者中,推荐给予小剂量药物^[11]。低剂量(100 mg 每日 2 次)推荐应用于年龄 > 80 岁、高出血风险、同时服用维拉帕米的患者^[11]。需定期监测凝血功能的情况如下:(1)疑似药物过量;(2)有急性出血的风险;(3)需行急诊手术。此外,对于中度肾功能不全的患者,建议定期复查肾功能指标。

5 抗凝疗效评估

血浆达比加群酯浓度与抗凝疗效有着密切的联系,临床上通过凝血酶原时间(PT)、蛇静脉酶凝时间反应评价出血风险^[15],建议检测定性试验,即活化部分凝血活酶时间(APTT)、PT^[16]。若要准确地测量达比加群酯的血药浓度,需采用一种校准同族体测定凝血酶抑制剂的方法^[17]。研究发现,服药 2 h 后与 10~16 h 后的血药浓度有明显差异^[18]。推荐以下凝血功能指标用于评估出血风险:(1)APTT:可用于识别过度抗凝,但治疗剂量上达比加群酯活动度的敏感性较差^[19]。APTT > 80 s (高于正常值 2~3 倍)提示高出血风险^[20]。正常范围 APTT 提示无达比加群酯相关的出血风险。大部分服用达比加群酯常规剂量的患者 APTT 在正常值的 1.5~2.0 倍(45~60 s)。然而,APTT 不可用于定量评价达比加群酯的药物浓度。(2)凝血酶时间(TT):实际测量中,其数值受血凝度计和用于测量的凝血酶浓度影响。(3)校准稀释凝血酶时间

(dTT):是用于评价达比加群酯药物浓度的方法^[21]。在服用达比加群酯的非瓣膜性房颤患者中,如果临近下次服药前测定的 dTT > 200 mg/mL,则提示出血风险升高^[16]。(4)PT 和 INR 对监测达比加群酯的活性无意义。已有报道发现 INR 假阳性升高^[19,21]。上述两种方法不推荐使用。

6 出血事件的处理

服用达比加群酯出现出血事件时的建议及注意事项:(1)暂停或延后给予达比加群酯。由于达比加群酯半衰期短,停药后抗凝作用很快消失;(2)达比加群酯主要通过肾脏排除,可给予适度利尿;(3)对症治疗,如局部压迫、补充体液(包括血液和新鲜冰冻血浆)和血管活性药物、手术止血等;(4)服药后 2 h 内可考虑口服活性炭;(5)致命性出血可考虑使用活化的凝血酶原复合物(PCC)或重组活化 VIIa 因子(rFVIIa);(6)维生素 K 不能逆转达比加群酯导致的出血^[19,22-23]。

参 考 文 献

- [1] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004,43(7):491-494.
- [2] 张鹤萍,胡大一. 非心瓣膜疾病性心房颤动与血栓栓塞[J]. 中华心血管病杂志, 2005,33(10):966-967.
- [3] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009,361(12):1139-1151.
- [4] Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2013,26(2):225-237.
- [5] Deplanque D, Leys D, Parnetti L, et al. Stroke prevention and atrial fibrillation: reasons leading to an inappropriate management. Main results of the SAFE II study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004,57(6):798-806.
- [6] 徐敏军,张锋,孙宝贵,等. 心房颤动的远程监测进展[J]. 国际心血管病杂志, 2013,40(6):354-358.
- [7] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Europace, 2010,12(10):1360-1420.
- [8] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976,16(1):31-41.
- [9] Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial [J]. Circulation, 2013, 127(5): 634-640.
- [10] Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Efficacy and safety

- of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation; results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(9):854-855.
- [11] Doggrel SA. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions: does intervention by an allied health professional help? [J]. Drugs Aging, 2010, 27(3):239-254.
- [12] Chin PK, Vella-Brincat JW, Walker SL, et al. Dosing of dabigatran etexilate in relation to renal function and drug interactions at a tertiary hospital[J]. Intern Med J, 2013, 43(7):778-783.
- [13] Noble S, Goa KL. Ticlopidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the prevention of cerebral ischaemia and stroke [J]. Drugs Aging, 1996, 8(3):214-232.
- [14] Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(3):246-252.
- [15] Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(12):1157-1163.
- [16] Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation; Resolving uncertainties in routine practice[J]. Thromb Haemost, 2012, 107(5):838-847.
- [17] Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(5):397-402.
- [18] Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects [J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(1):47-59.
- [19] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity[J]. Thromb Haemost, 2010, 103(6):1116-1127.
- [20] Clemens A, van Ryn J, Sennewald R, et al. Switching from enoxaparin to dabigatran etexilate: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety profile [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(5):607-616.
- [21] DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, et al. Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results[J]. Am J Med, 2011, 124(9):e5-e6.
- [22] Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(9):1841-1848.
- [23] Lee FM, Chan AK, Lau KK, et al. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies[J]. Thromb Res. 2014, 133(5):705-713.

(收稿:2014-09-23 修回:2015-02-09)

(本文编辑:孙 雯)

(上接第 81 页)

- [20] Gavira JJ, Nasarre E, Abizanda G, et al. Repeated implantation of skeletal myoblast in a swine model of chronic myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2010, 31(8):1013-1021.
- [21] Narita T, Shintani Y, Ikebe C, et al. The use of cell-sheet technique eliminates arrhythmogenicity of skeletal myoblast-based therapy to the heart with enhanced therapeutic effects [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1):261-269.
- [22] Tadakuma K, Tanaka N, Haraguchi Y, et al. A device for the rapid transfer/transplantation of living cell sheets with the absence of cell damage [J]. Biomaterials, 2013, 34(36):9018-9025.
- [23] Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, et al. Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 368(1-2):203-214.
- [24] Sekiya N, Matsumiya G, Miyagawa S, et al. Layered implantation of myoblast sheets attenuates adverse cardiac remodeling of the infarcted heart[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 138(4):985-993.
- [25] Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, et al. Transplantation of myoblast sheets that secrete the novel peptide SVVYGLR improves cardiac function in failing hearts [J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(1):102-110.
- [26] Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Cell-sheet Therapy with Omentopexy Promotes Arteriogenesis and Improves Coronary Circulation Physiology in Failing Heart [J]. Mol Ther, 2014, Nov 25. [Epub ahead of print]
- [27] Kolanowski TJ, Rozwadowska N, Malcher A, et al. In vitro and in vivo characteristics of connexin 43-modified human skeletal myoblasts as candidates for prospective stem cell therapy for the failing heart[J]. Int J Cardiol, 2014, 173(1):55-64.
- [28] Kobayashi M, Haraguchi Y, Shimizu T, et al. Real-time, noninvasive optical coherence tomography of cross-sectional living cell-sheets in vitro and in vivo[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2014, Oct 28. [Epub ahead of print]

(收稿:2014-10-23 修回:2014-01-27)

(本文编辑:梁英超)