

达比加群酯临床应用的几点讨论

郑雪¹ 蒲冬玉²

【摘要】 新型口服抗凝药物达比加群酯较华法林具有许多药代学优点,多项大型临床试验也得出疗效不劣于华法林的结论。本文对达比加群酯进行临床评价,对剂量选择和特殊人群用药、与出血有关的不良反应、解毒剂进展及出血的解决办法等进行分析 and 总结。

【关键词】 达比加群酯;临床评价;不良事件;出血处理

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.08.003

【中图分类号】 R973.2 **【文献标志码】** A

Discussion about Dabigatran Etxilate in Clinical Application

ZHENG Xue^{1△} PU Dongyu²

(¹Department of Clinical Pharmacology, Central Hospital of Zibo, Zibo, Shandong, 255036, China; ²Department of Cardiology, Central Hospital of Zibo)

Corresponding author: ZHENG Xue, E-mail: 15206699616@163.com

Summary Novel oral anticoagulant has many advantages in pharmacokinetics compared with warfarin, and a number of large-scale clinical trials have reached an agreement that the effect of dabigatran etexilate is not inferior to warfarin. The clinical use of dabigatran is discussed and summarized in this article, including dose selection, use in special populations, bleeding-related adverse events, antidote and and bleeding solution.

Key words dabigatran; clinical evaluation; adverse events; treatment of bleeding

抗凝药物被广泛用于血栓栓塞性疾病的预防和治疗,如脑卒中、房颤、急性冠脉综合征(ACS)、肺栓塞、外科手术后静脉血栓栓塞症、风湿性心脏病换瓣术后等。传统药物华法林疗效确切,但治疗窗窄,需频繁监测凝血指标,与多种食物、药物相互作用,一定程度上限制了患者抗凝治疗的依从性。目前3种新型口服抗凝药物引起临床高度关注,即达比加群酯(dabigatran etexilate)、利伐沙班(rivaroxaban)和阿哌沙班(apixaban)。这类药物较华法林具有许多药代学优点,多项大型临床试验也得出疗效不劣于华法林的结论,但是这些药物在应用时也存在一些值得讨论的问题。以下单就达比加群酯在抗凝治疗中存在的一些问题进行初步探讨。

1 剂量选择与特殊人群用药

RE-LY 试验已证实,与华法林相比,达比加群酯(150 mg, 2次/d)能显著降低脑卒中和全身血栓栓塞的发生率,大出血事件的发生率则与华法林相当;达比加群酯(110 mg)在降低脑卒中和全身血栓栓塞的发生率方面与华法林相当,且比华法林更能显著降低大出血事件的发生率^[1]。而在 RELY-A-BLE 试验中发现,与110 mg、每日2次的用法相比,达比加群酯150 mg、每日2次的用法主要出血事件的发生率要高,而卒中和死亡的发生率两者相同^[2]。在 RE-LY 试验中一项预设定的分析发现达比加群酯的血药浓度和患者的特点会影响房颤患

者缺血性或出血事件的发生;达比加群的血药水平取决于患者的肾功能、年龄、体重、性别,与种族、地域分布、阿司匹林或氯吡格雷的使用无关。血药浓度低容易发生缺血性事件,血药浓度高容易发生出血性事件。因此在选择药物剂量时应综合考虑患者的特点^[3]。基因多态性决定达比加群酯的血药浓度及出血风险,全基因组关联分析发现携带有 CES1 rs2244613 次要等位基因的患者占 32.8%,可降低达比加群活性代谢物的作用时间;携带该基因多态性则出血风险较低。该研究提供了这样一种可能性即常规基因分型有助于临床进一步权衡达比加群剂量从而实现个体治疗,进而在药物安全性和有效性达到平衡^[4]。

老年患者血栓并发症的发病率最高,与抗凝相关的出血风险也最高。新型口服抗凝药由于其起效快、药物食物相互作用少、不需频繁监测凝血等优点可以作为老年患者的替代选择,但是在肾功能受损或存在某些药物相互作用时仍然要注意药物剂量的调整^[5]。Barco 等^[6]仔细研究的新口服抗凝药(达比加群、利伐沙班、阿哌沙班)与华法林在老年患者中应用的风险和收益之间的平衡。结果表明,新型口服抗凝药在老年人应用时呈现有力的平衡。

有报道在终末期肾病患者中应用达比加群酯150 mg, 2次/d;4个月后出现鼻出血。实验室检查发现 PT/INR 重度延长,PT 68 s, INR 8.8 s, aPTT 105.7 s,停药5d后上述指标逐渐下降^[7]。达比加群酯在严重肾功能不全的患者中是禁用的,因为约有80%的药物以原型经肾排泄。尽管研究表明服

¹淄博市中心医院临床药理学教研室(山东淄博,255036)

²淄博市中心医院心内科

通信作者:郑雪, E-mail: 15206699616@163.com

用达比加群的患者出现轻微的 aPTT、PT、INR 的升高是合理的,但是 >75 岁的老年患者和慢性肾功能不全的患者在使用该药前需要慎重权衡利弊,使用过程中要密切监测凝血指标。

1 例 77 岁的结肠癌、多发转移性肝癌和肺癌的患者,因慢性房颤行抗凝治疗。刚开始选择华法林,后来因为需要使用氟尿嘧啶类抗肿瘤药物,将华法林替换为达比加群酯。在更换药物后并没有出现并发症和严重的凝血功能障碍,化疗得以继续进行^[8]。因此在计划接受氟尿嘧啶类药物抗肿瘤治疗的患者中可以在抗凝时选择达比加群酯。

2 药物不良事件

有研究发现,在用药超过 8 个月的 221 例患者中有 54 例(约 24.4%)患者发生药品不良事件。其中有 9 例发生主要出血事件,6 例发生非出血主要事件。这 15 例中有 5 例死亡,其中 1 例的死亡原因直接与达比加群酯治疗有关。这项调查同时发现达比加群酯的不良反应更容易发生在之前进行过简单抗凝的患者,而不是之前经过华法林规范治疗的患者^[9]。Clemens 等^[10]将与达比加群酯有关的已完成的临床 II、III 期试验的个体数据进行综合分析发现,达比加群酯在所有评价的临床适应证中,对心血管复合终点整体呈现出积极的效益风险比;使用达比加群酯的患者中发生引心肌梗死的概率与依诺肝素及安慰剂相比是相同的,所以心肌梗死的发生不是与达比加群酯使用相关的药物不良事件。在一项涉及亚洲及非亚洲房颤患者的研究中发现,相同的血压、年龄、INR 条件下华法林导致的出血性中风亚洲人群发病率高于非亚洲人群,达比加群酯可以明显降低出血性中风的发生,并且这种收益在亚洲和非亚洲人群都有体现^[11]。通过一项 Meta 分析发现,新型口服抗凝药达比加群酯和利伐沙班及阿哌沙班在预防房颤患者脑卒中时,都可以降低颅内出血的风险,这 3 种药物都可以作为颅内出血高危风险患者的一线用药考虑^[12]。

两项新研究为达比加群酯治疗房颤患者的出血风险提供了更多的数据。Hernandez 等^[13]报告,对于新诊断房颤并开始抗凝治疗的患者,服用达比加群酯者与服用华法林者相比任何出血形式的相对风险增加 30%,大出血风险增加 58%,胃肠道出血风险增加 85%。这项分析纳入了 2010~2011 年联邦医疗保险人群 5% 的随机样本,使用倾向评分调整基线特征后,达比加群酯组与华法林组相比大出血风险增加,颅内出血风险降低。对所有的亚组患者而言,达比加群酯组患者的大出血和胃肠道出血风险均增加,而使用达比加群酯的非裔美国人或慢性肾脏病患者的出血风险明显增加。第 2 项研究显示^[14],服用达比加群酯者大出血风险未增加,但胃肠道出血风险增加 28%。在这两项研究

中,服用达比加群酯者与服用华法林者相比颅内出血风险显著降低了 65%。从整体上来看关注达比加群酯相关的出血是合理的,但有可能被高估了。在临床研究中,达比加群酯和华法林的出血发生率均较低。由于高估了出血风险并低估了卒中风险,临床医生使用抗凝治疗是不足的,还是要权衡一下风险和获益^[13]。

3 达比加群酯出血的处理

美国 Christiana 医疗系统创伤与神经重症监护科主任 Mark Cipolle 博士在东部创伤外科协会年会上报告,服用新型口服抗凝药的患者一旦遭受创伤,将面临无良好的止血解毒剂可用的窘况。维生素 K 和硫酸鱼精蛋白理论上不能影响新型口服抗凝药物的抗凝活性。Pragst 等^[15]在兔子模型上应用凝血酶原复合物(Berilex P/N)来逆转达比加群酯的抗凝作用,结果发现凝血酶原复合物可以缩短出血时间,减少出血量,并且随着凝血酶原复合物剂量增加,作用逐渐增强,剂量每增加 10 IU/kg 止血率翻倍;由此得出结论——凝血酶原复合物具有逆转达比加群作用的潜在可能性。有报告曾采用活化凝血酶原复合物浓缩液(aPCC)成功逆转部分患者的达比加群药效,但这一方法尚未被广泛接受。首批针对特异性 PCC(Cofact)的随机试验中,有研究显示^[16],12 名健康志愿者每日 2 次服用 20 mg 利伐沙班,单次团注 Cofact 可立即且完全地逆转利伐沙班的抗凝效应,但这种 PCC 对每日 2 次服用达比加群酯 150 mg 的志愿者无解毒效果。在一项健康志愿者的随机交叉体外研究实验中发现,某些非特异性的凝血酶原复合物似乎可以逆转达比加群酯或利伐沙班的抗凝作用,但是需要进行出血风险与效益之间的评估^[17]。目前尚未研发出达比加群酯特异性解药,临床上应根据患者的出血部位和严重程度进行综合治疗,监测凝血酶凝固时间和蛇静脉酶凝固时间等指标有助于判断逆转达比加群酯活性的疗效^[18]。

如发生服用达比加群酯期间出现出血,可根据具体情况处理^[19]:①暂停或延后给药,由于半衰期较短,停药后抗凝作用很快消失;②达比加群酯主要经肾脏排泄,必须维持适度利尿;③服用药物后 2 h 可考虑口服活性炭;④对症治疗,局部压迫、补充体液、手术止血等;⑤如出现达比加群酯相关的致命性出血,可通过透析(HD)尽快扭转凝血障碍,有效降低达比加群酯浓度。停用达比加群酯后 aPTT 和 TT 延长将会改善;⑥使用重组人活化凝血因子 VII(RhF VII a)或 PCCs。宾夕法尼亚州匹兹堡大学医学中心的 Kumar 等^[20]进行了一个系列病例研究,同时提出了管理达比加群酯相关出血的建议,主要包括评估出血的严重程度、进行初步的实验室检查、应用活性炭、使用重组人活化凝血因子 VII

(RhFⅦa)或PCCs、进行透析等,不推荐新鲜冷冻血浆(FFP)和维生素K。

总之,尽管目前公布的大规模临床研究均证实达比加群酯与华法林比较,其抗凝作用起效更快、且半衰期更短,疗效和安全性都优于华法林,并且在降低病死率方面也有优势。但是,该药在临床应用上依然存在一些不尽人意的地方。首先,目前尚无针对达比加群酯的特效解毒剂;其次,ACS患者常规使用新型口服抗凝药是没有根据的,当口服抗凝药加双联抗血小板治疗时有少量益处,但这种给药方案会导致出血率过高^[21],经监测发现,对某些出血高危人群中,新型抗凝药物仍然需要谨慎使用,例如,高龄(≥75岁)、肾功能减退、体质虚弱以及存在其他出血高危因素的患者需要减少剂量并加强监测,以免引起严重出血事件。因此,达比加群酯目前还不能替代华法林,其在临床上的应用和价值还需要不断的进行评价和监测。

参考文献

- [1] HOUSTON D S, ZARYCHANSKI R. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2671, 2674—2675.
- [2] CONNOLLY S J, WALLENTIN L, EZEKOWITZ M D, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study [J]. *Circulation*, 2013, 128: 237—243.
- [3] REILLY P A, LEHR T, HAERTTER S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients; the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 321—328.
- [4] PARE G, ERIKSSON N, LEHR T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding [J]. *Circulation*, 2013, 127: 1404—1412.
- [5] YATES S W. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation; a focus on the older patient [J]. *Int J Gen Med*, 2013, 21: 167—180.
- [6] BARCO S, CHEUNG Y W, EIKELBOOM J W, et al. New oral anticoagulants in elderly patients [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26: 215—224.
- [7] KIM J, YADAVA M, AN I C, et al. Coagulopathy and extremely elevated PT/INR after dabigatran etexilate use in a patient with end-stage renal disease [J]. *Case Rep Med*, 2013, 2013: 131395.
- [8] NAKAJIMA M, UCHIYAMA T, ADACHI A, et al. A case of advanced colon cancer with atrial fibrillation and the use of dabigatran for safe chemotherapy using fluoropyrimidine-based antitumor agents [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40: 1101—1103.
- [9] DONALDSON M, NORBECK A O. Adverse events in patients initiated on dabigatran etexilate therapy in a pharmacist-managed anticoagulation clinic [J]. *Pharm Pract (Granada)*, 2013, 11: 90—95.
- [10] CLEMENS A, FRAESSDORF M, FRIEDMAN J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran; comprehensive analysis of individual subject data by treatment [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 599—615.
- [11] HORI M, CONNOLLY S J, ZHU J, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2013, 44: 1891—1896.
- [12] CHATTERJEE S, SARDAR P, BIONDI-ZOCCAI G, et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70: 1486—1490.
- [13] HERNANDEZ I, BAIK S H, PINERA A, et al. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175: 18—24.
- [14] GRAHAM D J, REICHMAN M E, WERNECKE M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2015, 131: 157—164.
- [15] PRAGST I, ZEITLER S H, 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: 1841—1848.
- [16] EERENBERG E S, KAMPHUISEN P W, SIJPKENS M K, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects [J]. *Circulation*, 2011, 124: 1573—1579.
- [17] MARLU R, HODAJ E, PARIS A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban; a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 217—224.
- [18] 谭胜蓝,周新民,彭娟,等. 逆转达比加群酯抗凝活性的研究进展和处理建议 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(12): 1413—1418.
- [19] 中华心血管病杂志编辑委员会血栓栓塞防治循证工作组. 达比加群酯用于非瓣膜病心房颤动患者卒中预防的临床应用建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(3): 188—192.
- [20] KUMAR R, SMITH R E, HENRY B L. A review of and recommendations for the management of patients with life-threatening dabigatran-associated hemorrhage: a single-center university hospital experience [J]. *J Intensive Care Med*, 2014, [Epub ahead of print]
- [21] KOMÓCSI A, VOROBCSUK A, KEHL D, et al. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 1537—1545.