

[文章编号] 1007-7669(2016)04-0248-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.04.005

达比加群酯用于预防心房颤动患者脑卒中时致消化道出血的危险因素与预防措施

曾莉莉^a, 张云琛^a, 陈惠弟^b, 赵佳丽^a

(中国人民解放军第175医院/厦门大学附属东南医院 a. 药学科, b. 消化内科, 福建 漳州 363000)

[关键词] 达比加群酯; 胃肠出血; 危险因素; 心房颤动; 卒中

[摘要] 新型口服直接凝血酶抑制剂达比加群酯预防卒中疗效确切, 但消化道出血风险不容小视。本文结合近5年达比加群酯用于预防心房颤动患者脑卒中时致消化道出血的临床随机试验和详细个案报道, 对达比加群酯致消化道出血的可能危险因素、预防达比加群酯致消化道出血的措施等作一综述。临床医师应权衡应用达比加群酯的利弊, 保证治疗的安全、有效。

[中图分类号] R973.2 [文献标志码] A

Risk factors of gastrointestinal bleeding with dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation patients and its preventive strategies

ZENG Li-li^a, ZHANG Yun-chen^a, CHEN Hui-di^b, ZHAO Jia-li^a

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Gastroenterology, the 175th Hospital of PLA/the Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou FUJIAN 363000, China)

[KEY WORDS] dabigatran etexilate; gastrointestinal bleeding; risk factors; atrial fibrillation; stroke

[ABSTRACT] Dabigatran etexilate, a new direct thrombin inhibitor, has precise clinical curative effect on reducing the risk of stroke in patients with atrial fibrillation, but the risk for major gastrointestinal bleeding is significant. This paper reviewed risk factors and preventive strategies of gastrointestinal bleeding with dabigatran etexilate for stroke in atrial fibrillation patients according to randomized trials and case reports in recent five years. Clinician should balance the risk of bleeding with treatment outcome of dabigatran etexilate to ensure the effectiveness and safety of treatment.

目前, 脑血管病居我国死亡原因首位。其中, 脑卒中是单病种致残率最高的疾病, 具有高发病率、高致残率、高复发率和高死亡率等特点, 给患者造成极大的健康危害和经济负担。研究显示, 非瓣膜性心房颤动 (non-valvular atrial fibrillation,

房颤) 是引发脑卒中的独立危险因素, 风险为正常人群的5倍^[1,2]。及时、有效地抗凝治疗是防治房颤导致的脑卒中及其并发症的重要措施。

抗凝药物在降低卒中风险的同时, 可能导致出血风险。目前我国房颤患者大多数接受抗血小

[收稿日期] 2015-12-11 [接受日期] 2016-03-16

[作者简介] 曾莉莉, 女, 药师, 硕士, 主要从事心血管药理与临床药学研究, Phn: 86-596-297-5694, E-mail: miluangle1989@163.com

板治疗, 采取抗凝治疗的比例低, 此现象可能与临床医生对抗凝药物的出血风险过度担忧有关。维生素 K 拮抗剂华法林虽可显著降低血栓栓塞事件, 但由于其治疗窗狭窄, 临床应用时需频繁监测患者凝血功能并调整其剂量以维持疗效、降低出血风险, 个体差异大且易受药物食物相互作用影响, 一定程度上限制了其临床作用的发挥。不同于华法林, 新型口服直接凝血酶抑制剂达比加群酯 (dabigatran exexilate), 具有较低的药物相互作用, 无需依赖于常规的凝血功能监测和反复的剂量调整, 且具有药理学优势, 已先后被多个国家包括中国批准用于成年房颤患者卒中和全身性栓塞的预防。一项由全球 44 个国家共 951 个中心组织的长期抗凝治疗随机评估研究 (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-LY), 证实达比加群酯在预防卒中方面不劣于华法林, 且出血风险较低, 其疗效得到肯定^[3]。但 2014 年美国 FDA 发布了药品安全警示: 一项纳入 134 000 多名患者的研究显示, 达比加群酯引起胃肠道出血的风险较华法林高^[4], 应引起重视。在抗凝治疗中如何权衡利弊选择适宜的抗凝药物, 是对临床医师的挑战, 因此探讨达比加群酯用于预防房颤患者脑卒中时致消化道出血的可能危险因素, 可为临床医师开展安全有效的抗凝治疗提供参考, 也是推动我国房颤相关卒中预防水平提高的重要保证。循证医学过度重视群体的共性, 但可能忽视个性。本文结合近 5 年达比加群酯致消化道出血的详细个案报道, 对达比加群酯致消化道出血的可能危险因素、预防达比加群酯致消化道出血的措施等作一综述。

达比加群酯致消化道出血的危险因素 达比加群酯致消化道出血的危险因素可能包括肾功能水平、年龄、体重、原患疾病、药物相互作用、抗凝药物的转换、处方错误等。

1 患者肾功能 达比加群酯与华法林有不同的药动学特点, 其大于 80% 以原型经肾脏排泄。在肾功能正常的机体中, 达比加群酯的半衰期是 12 ~ 14 h, 而在肾功能损伤的患者中可延长至 18.7 h 甚至 27.5 h^[5]。RE-LY 试验剔除了肌酐清除率小于 30 mL·min⁻¹ 的患者^[3], 不能代表达比加群酯应用于肾功能损伤患者的安全性。一名慢性肾功能不全患者接受达比加群酯 (150 mg, bid) 治疗后排黑便, 可能是由于其肾功能下降, 导致达比加群酯暴露增加、蓄积中毒引起消化道出血的不良反应^[6]。

多项研究均强调, 应密切关注接受达比加群酯治疗患者的肾功能水平及变化, 建议根据患者肾功能水平调节达比加群酯的剂量^[7,8], 调整为 110 mg, bid 和 75 mg, bid 等; 或换用其他药物如华法林等^[9]。

2 患者年龄 达比加群酯致高龄患者出血的风险大于华法林 (5.1% vs. 4.3%)^[10]。一项回顾性风险因素研究结果显示: 高龄患者 (> 75 岁) 是达比加群酯致出血的高危因素之一^[11]。这可能与老年人的肝肾代谢功能下降有关。由于房颤患者多为高龄患者, 因此应密切关注中老年患者 (> 60 岁), 特别是高龄患者 (> 75 岁) 的肾功能变化。建议大于 75 岁的高龄患者达比加群酯的用量调整为 110 mg, bid^[12], 此外, 综合分析患者病理生理条件再做适当调整。

3 患者体重 体重是药物排泄的影响因素之一。纳入 RE-LY 试验的患者平均体重为 83 kg, 不能代表达比加群酯应用于低体重 (< 60 kg) 患者的安全性。研究显示, 50% 出血患者的体重低于 60 kg^[13]。基于老年人的代谢特点, 对于低体重的患者, 应考虑调整剂量^[14]。

4 原患疾病 特殊患者的抗凝治疗需谨慎。1 例房颤合并全垂体功能减退的患者接受了达比加群酯的治疗后死亡, 该作者认为与达比加群酯有关^[15]。研究认为全垂体功能减退与血流动力学紊乱有关, 提示全垂体功能减退可能是达比加群酯致消化道出血的一个罕见的危险因素^[16], 选用达比加群酯需谨慎, 具体机制有待深入研究。房颤患者还常合并冠心病。抗血小板和抗凝治疗的最佳策略临床证据不多, 争议较大^[17,18], 部分荟萃分析显示抗凝药联用抗血小板药可明显增加出血风险^[19]。因此, 应考虑临床情况综合分析, 包括血栓形成和出血风险。

5 药物相互作用 老年人常联合应用多种药物。虽然与华法林相比, 达比加群酯较少受药物的影响, 但对于长期服用多种药物的老年人, 药物相互作用仍值得重视。

5.1 P-糖蛋白抑制剂 达比加群酯的吸收受 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的影响^[20]。P-gp 是一种 170 kD (1 D = 0.992 1) 大小的 ATP 能量依赖型的外排蛋白, 即“药物溢出泵”, 能将吸收进入浆膜侧的药物重新泵回黏膜侧, 导致药物吸收减少, 生物利用度降低。抑制 P-gp 的药物溢出泵作用可有效地提高某些口服药物的吸收率, 降低肝、

肾清除率。已知普罗帕酮^[21]、红霉素^[22]、胺碘酮及决奈达隆为 P-gp 抑制剂^[23], 联用可增加达比加群酯的吸收, 可能引起抗凝过度。

5.2 非甾体类抗炎药 环氧合酶抑制剂可抑制具有保护胃黏膜作用的前列腺素合成。个案报道显示^[24], 服用达比加群酯出现消化道出血的患者, 如果在用药期间同时接受非甾体类抗炎药治疗, 可能会加大出血风险, 临床实践中应慎重或避免两者联用。

5.3 类固醇类激素药物 长期应用甲泼尼龙^[25]、氟替卡松^[26]和泼尼松等可导致胃炎、肠出血的发生, 与达比加群酯联用可增大消化道出血的风险, 应慎重联用或密切监测出血事件的发生。

6 抗凝药物的转换 不少出血发生在更换抗凝药物时期^[27]。一部分消化道出血的患者曾接受华法林抗凝治疗, 后来由于 INR 评分不合格, 或考虑达比加群酯更为方便而停用华法林改用达比加群酯^[15, 24]。研究表明, 停用华法林改用达比加群酯的患者消化道出血率明显大于继续使用华法林进行抗凝治疗的患者^[27], 这可能与达比加群酯的本身作用有关, 但也提醒我们, 抗凝药物的更换应密切关注机体的状态, 保证在抗凝不中断的前提下, 尽量减少出血。

7 处方错误 1 例瓣膜置换术后患者接受了达比加群酯的预防治疗^[24], 但是其用于预防该类患者的脑卒中是没有临床证据支撑的, 属于适应证不适宜。临床医生应明确达比加群酯的适应证, 慎重开处方。医师与药师应参照指南建议综合分析, 正确选用抗凝药物^[28, 29]。另外, 应结合临床综合调整剂量。应注意需适当降低达比加群酯剂量的情况, 如患者肾功能损伤、高龄、合并抗血小板药物^[30]等。随着达比加群酯进入中国市场, 其在老年房颤患者的应用将日益广泛, 而达比加群酯在出血高风险患者的剂量调整仍需深入分析与评价。

预防达比加群酯致消化道出血的措施 华法林作为房颤患者卒中预防的金标准已有 50 多年历史, 而我们也已充分认识到其局限性。达比加群酯作为一种新型的口服直接凝血酶抑制剂, 恒定剂量给药时即可发挥稳定强效的抗凝作用, 在临床疗效、患者依从性及安全性等方面具有更多优势。更可喜的是, 首个达比加群酯特异性拮抗剂 idarucizumab 通过 FDA 加速审批项目批准用于快速逆转达比加群酯的抗凝效果^[31]。达比加群酯用于预防房颤患者脑卒中时, 致消化道出血的危险因

素可能包括肾功能水平、年龄、体重、原患疾病、药物相互作用、抗凝药物的转换和处方错误等。防范大于未然, 临床医师应权衡利弊, 明确达比加群酯的适应证和禁忌证。参照血栓栓塞防治循证工作组编写的《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》^[32]; 关注国内外最新应用达比加群酯的注意事项更新^[33]; 充分开展出血风险评分、卒中风险评分等, 正确评价抗凝治疗的效益-风险, 是预防消化道出血的重要措施。通过全面评估达比加群酯的临床疗效和出血风险^[12], 选择合适剂量。此外, 积极开展患者及其家属宣教, 强调按时按量服用达比加群酯的必要性^[34], 并定期随访, 监测^[35]服药期间特别是用药前 40 d 的可疑出血事件及肝、肾功能改变^[36], 这是达比加群酯安全、有效应用于临床的重要前提。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] BELL S, NAND J, DAWES M. Anticoagulation - associated upper gastrointestinal haemorrhage[J]. *Intern Med J*, 2013, 43(8): 952.
- [3] POLLER L, JESPERSEN J, IBRAHIM S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(27): 2673-2674.
- [4] SOUTHWORTH MR, REICHMAN ME, UNGER EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1272-1274.
- [5] STANGIER J, RATHGEN K, STAHL H, *et al.* Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open - label, parallel - group, single-centre study[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(4): 259-268.
- [6] ESCOBAR C, BARRIOS V. Dabigatran and bleeding risk: the importance of a correct prescription[J]. *J Emerg Med*, 2014, 46(6): 831-832.
- [7] LEHR T, HAERTTER S, LIESENFELD KH, *et al.* Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(9): 1373-1378.
- [8] LEIBOLD MJ. Optimal dabigatran dosage in patients with moderate renal impairment[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(23): 2067-2068.
- [9] NIELSEN PB, LANE DA, RASMUSSEN LH, *et al.* Renal function and non - vitamin K oral anticoagulants in comparison

- with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(5): 418-429.
- [10] EIKELBOOM JW, WALLENTIN L, CONNOLLY SJ, *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial[J]. *Circulation*, 2011, 123(21): 2363-2372.
- [11] HERNANDEZ I, BAIK SH, PINERA A, *et al.* Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(1): 18-24.
- [12] DEFELIPE-MIMBRERA A, ALONSO CANOVAS A, GUILLAN M, *et al.* Dabigatran in secondary stroke prevention: clinical experience with 106 patients[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 567026.
- [13] BRYAN A, JAMES J, JOHN B. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9): 864-866.
- [14] LEGRAND M, MATEO J, ARIBAUD A, *et al.* The use of dabigatran in elderly patients[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(14): 1285-1286.
- [15] GUNES F, ASIK M, TEMIZ A, *et al.* Gastrointestinal bleeding associated with dabigatran in a patient with panhypopituitarism[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2014, 126(1-2): 62-63.
- [16] OLIVEIRA MC, KRAMER CK, MARRONI CP, *et al.* Acquired factor VIII and von Willebrand factor (aFVIII/VWF) deficiency and hypothyroidism in a case with hypopituitarism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16(1): 107-109.
- [17] LIU J, FAN M, ZHAO J, *et al.* Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 205: 89-96.
- [18] CAMERON C, COYLE D, RICHTER T, *et al.* Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6): e004301.
- [19] ZHANG JT, CHEN KP, ZHANG S. Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4): e409.
- [20] GELISSE P, CREPEL A. Comment on "gastrointestinal bleeding under dabigatran"[J]. *J Postgrad Med*, 2014, 60(4): 413-414.
- [21] BACHMAKOV I, REKERSBRINK S, HOFMANN U, *et al.* Characterisation of (R/S)-propafenone and its metabolites as substrates and inhibitors of P-glycoprotein[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2005, 371(3): 195-201.
- [22] SCHWARZ UI, GRAMATTE T, KRAPPWEIS J, *et al.* P-glycoprotein inhibitor erythromycin increases oral bioavailability of talinolol in humans[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2000, 38(4): 161-167.
- [23] WEISS J, DORMANN SM, MARTIN - FACKLAM M, *et al.* Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(1): 197-204.
- [24] STOLLBERGER C, LINDNER K, FINSTERER J. Gastrointestinal bleeding under dabigatran[J]. *J Postgrad Med*, 2014, 60(2): 192-193.
- [25] KERNAN L, ITO S, SHIRAZI F, *et al.* Fatal gastrointestinal hemorrhage after a single dose of dabigatran[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2012, 50(7): 571-573.
- [26] WYCHOWSKI MK, KOUIDES PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(4): e10.
- [27] VAUGHAN SARRAZIN MS, JONES M, MAZUR A, *et al.* Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran[J]. *Am J Med*, 2014, 127(12): 1179-1185.
- [28] CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY, *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]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369-2429.
- [29] PAUL S, HAMOUDA D, PRASHAR R, *et al.* Management of dabigatran-induced bleeding with continuous venovenous hemodialysis[J]. *Int J Hematol*, 2015, 101(16): 594-597.
- [30] FELLOWS SE, ROSINI JM, CURTIS JA, *et al.* Hemorrhagic gastritis with dabigatran in a patient with renal insufficiency[J]. *J Emerg Med*, 2013, 44(2): e221-e225.
- [31] DAS A, LIU D. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2015, 4: 25.
- [32] 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): 188-191.
- [33] MCDONALD CJ, KALISCH ELLETT LM, BARRATT JD, *et al.* An international comparison of spontaneous adverse event reports and potentially inappropriate medicine use associated with dabigatran[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(4): 399-405.
- [34] Hanon O. Novel oral anticoagulants and atrial fibrillation in the elderly[J]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2013, 11(1 Suppl): 34-40.
- [35] LEE PY, HAN SY, MIYAHARA RK. Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacist-managed anticoagulation clinic versus usual care[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(13): 1154-1161.
- [36] SHERID M, SIFUENTES H, SULAIMAN S, *et al.* Risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran: a head-to-head comparative study with rivaroxaban[J]. *Digestion*, 2014, 90(2): 137-146.