

# 从临床病例分析达比加群的个体化给药方案及用药监测

祁蕙<sup>1</sup> 张伟霞<sup>2</sup>

(1. 成都市第六人民医院药剂科 成都 610051; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科)

**摘要** 通过对1例肾功能不全的非瓣膜性房颤患者达比加群酯给药方案的分析,结合国内外相关临床使用指南和治疗进展,总结、分析影响达比加群酯抗凝效果的相关因素,并根据实验室监测评估个体化治疗的安全性及有效性。

**关键词** 达比加群酯;肾功能不全;P-糖蛋白;活化部分凝血活酶时间;药学监护

**中图分类号**:R97 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-0698(2020)11-0772-04

## Clinical Cases Analysis of Individualized Drug Administration and Drug Monitoring of Dabigatran

Qi Hui<sup>1</sup>, Zhang Weixia<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China; 2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine

**ABSTRACT** Through analysis of dabigatran etexilone dosing regimen in a patient of non-valvular atrial fibrillation with renal insufficiency, according to the latest guidelines and treatment progress, summarized and analyzed the relevant factors affecting the anticoagulant effect of dabigatran etexilate and the laboratory monitoring to assess the safety and efficacy of individualized treatment strategies.

**KEY WORDS** Dabigatran etexilate; Renal insufficiency; P-glycoprotein; Activated partial thromboplastin time; Pharmaceutical care

在非瓣膜性房颤(NVAF)患者中,新型口服抗凝药(NOACs)预防卒中的作用不劣于,甚至优于华法林,而出血风险与华法林相似或更低,因此NOACs在非瓣膜房颤患者中的应用越来越广泛。NOACs的药品说明书及目前的指南均推荐固定剂量给药,并根据肾功能调整给药剂量,但是对于合并多种影响因素的患者,目前无相关调整剂量的推荐。本文以1例肾功能不全合并非瓣膜性房颤的老年患者的抗凝治疗为例,结合目前的研究进展,通过相关实验性监测分析达比加群的个体化给药的可能性。

### 1 病例资料

患者男,81岁,身高160cm,体重50kg。以“反复胸闷气促12年,加重4天”于2019年8月23日入院。入院后诊断为慢性心功能不全急性加重[纽约心脏病学会(NYHA)分级Ⅳ级]、扩张型心肌病[埋藏式心律转复除颤器(ICD)植入术后]、心律失常(持续性房颤,短阵室速)、肾功能异常。患者5年前因持续性房颤开始服用达比加群110mg qd抗凝,2018年12月起开始服用胺碘酮200mg qd(服

5d停2d)控制心律失常,因心衰长期服用琥珀酸美托洛尔缓释片23.75mg qd+沙库巴曲缬沙坦片25mg bid改善心肌重构,地高辛0.125mg qd强心、控制心室率等治疗。入院前生化示:氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)6595pg·ml<sup>-1</sup>,肌酐151μmol·L<sup>-1</sup>;凝血功能:凝血酶原时间(PT)17.7s,活化部分凝血活酶时间(APTT)73.9s。入院体检:P60次/min,R18次/min,BP112/70mmHg。

入院后,继续给予沙库巴曲缬沙坦片25mg bid+琥珀酸美托洛尔缓释片23.75mg qd控制心室率、改善预后,达比加群酯胶囊110mg qd抗凝,胺碘酮200mg控制心室率,地高辛0.125mg强心等治疗,并加用托拉塞米注射液10mg bid利尿。8月24日凝血功能:APTT62.4s↑,PT24.6s↑,凝血酶时间(TT)不凝;8月26日各项检查值:尿素8.8mmol·L<sup>-1</sup>↑,肌酐117μmol·L<sup>-1</sup>↑;APTT47.3s↑,PT18.9s↑,国际标准化比值(INR)1.62,TT不凝。暂停使用达比加群。临床药师认为APTT小于正常值上限(ULN)2倍未提示出血风险增加,建议继续用药,医生采纳;8月27日心超示:全心增大伴中重度

二尖瓣关闭不全,心功能不全,肺动脉高压伴中重度三尖瓣关闭不全,左室射血分数(LVEF)26%;8月30日凝血功能:APTT 41.5 s $\uparrow$ ,PT 17.5 s $\uparrow$ ,INR 1.50,TT不凝。9月4日患者病情平稳,予以出院。治疗期间未见出血,血红蛋白未见降低。

## 2 讨论

### 2.1 影响患者达比加群给药剂量的可能因素

达比加群酯(dabigatran etexilate)为NOACs,吸收后在肝脏内经酯酶催化水解生成活性化合物达比加群,80%的达比加群经尿液排泄。在健康人中,达比加群的半衰期为12~17 h。肾功能是影响达比加群暴露的最重要因素,肌酐清除率(C<sub>cr</sub>)减少到50 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>达比加群暴露增加40%,而C<sub>cr</sub>减少到30 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>达比加群暴露增加90%,严重肾功能不全患者(C<sub>cr</sub><30 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>)其半衰期可延长至27 h<sup>[1,2]</sup>。因此说明书及相关指南推荐根据肾功能情况调整达比加群的给药剂量<sup>[3]</sup>,对于NVAF患者:C<sub>cr</sub> $\geq$ 50 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>时,达比加群酯的推荐剂量为110 mg或150 mg bid;C<sub>cr</sub>为30~50 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>时,推荐剂量为110 mg bid。该例患者入院后肌酐为117  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup>,根据Cockcroft-Gault公式估算其C<sub>cr</sub>为31.01 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>。因此根据肾功能情况,该患者使用达比加群抗凝的推荐剂量应为110 mg bid。此外,年龄 $\geq$ 75岁、心衰(NYHA分级II~IV级)可通过影响C<sub>cr</sub>来影响达比加群的表现清除率(CL/F),增加达比加群AUC。

除肾功能外,药物相互作用也可能影响达比加群的药效。由于达比加群酯是P-糖蛋白外排转运蛋白的底物<sup>[5]</sup>,影响P-糖蛋白的因素可在不同程度上影响达比加群的血药浓度。患者长期服用胺碘酮200 mg qd,而胺碘酮为P-糖蛋白抑制剂。维拉帕米和胺碘酮可使达比加群的生物利用度分别增加23%和12%,NOACs与胺碘酮、氟康唑、苯妥英钠合用时,大出血风险明显增高,其主要机制是由于胺碘酮、氟康唑、苯妥英钠可抑制达比加群的P-糖蛋白转运,减少达比加群的排泄,导致达比加群血药浓度升高<sup>[4-6]</sup>。因此,对于肾损伤(C<sub>cr</sub>30~50 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>)的NVAF患者,当达比加群酯与胺碘酮同时使用时,减少达比加群的剂量是合适的<sup>[7]</sup>。此外,患者长期服用地高辛0.125 mg qd,地高辛为P-糖蛋白的底物,但地高辛对达比加群的血药浓度没有显著影响,对达比加群的抗凝血效果影响不大<sup>[8]</sup>,两药合用时不需调整任何一种药物的剂量。

本例患者为81岁老年男性,合并持续性房颤、慢性心功能不全急性加重(NYHA分级IV级)、肾功能不全(C<sub>cr</sub>31.01 ml $\cdot$ min<sup>-1</sup>)。其CHA2DS2-VASc评分为3分,HAS-BLED评分为2分(年龄>65岁,肾功能不全),提示患者卒中风险高而出血风险不高,根据《心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018》<sup>[3]</sup>应起始华法林或NOACs抗凝治疗。根据该例患者情况,宜选用经肾消除更少的NOACs(如利伐沙班)或华法林,但考虑到患者意愿以及患者长期服用达比加群均未出现出血及血栓事件,继续给予达比加群抗凝也是适宜的。根据肾功能情况,该患者达比加群酯的推荐剂量为110 mg bid,但该患者同时合并多种影响达比加群血药浓度的因素:年龄较大(81岁)、体重较轻[50 kg,体重指数(BMI)为19.53 kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>,低BMI(<23.9 kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>)也是达比加群出血事件的独立预测因子<sup>[9]</sup>,此外还有肾功能不全、服用胺碘酮200 mg qd等因素。对于合并多种影响因素的患者目前没有明确的推荐剂量。但有文献报道,对于有1个或多个危险因素(如高龄、C<sub>cr</sub>下降或体重过轻)的患者,通过调整剂量可能获得更好结果<sup>[10]</sup>。因此根据该患者情况个体化给予达比加群剂量75 mg bid可能更为适宜,但考虑到国内无75 mg的规格,给予150 mg qd或110 mg qd抗凝也是合适的。

### 2.2 实验室监测评估给药方案的有效性及其安全性

通常情况下,NOACs是按固定剂量给药,不需要常规实验室监测。但在某些人群中,如老年人、极端体重者、合并使用存在相互作用的药物、以及肾脏受损或反应差等患者,实验室监测是有必要的<sup>[11]</sup>。LC-MS/MS、稀释凝血酶原时间(dTT)、蝰蛇毒凝血时间(ECT)等都是定量分析达比加群血药浓度的方法<sup>[11]</sup>,但这些检测并不是每个医院都有,且检测时间长、各实验室之间缺乏标准化,此外,目前尚缺乏根据达比加群血药浓度调整给药剂量及给药间隔时间的循证证据。相比而言,常规的凝血功能检测在绝大部分医疗机构较易执行,虽然缺乏必要的敏感性和特异性,但可用于定性评估NOACs的抗凝作用<sup>[12]</sup>。凝血功能检测主要指标包括PT、APTT和TT<sup>[7]</sup>。研究发现,达比加群以浓度依赖的方式延长APTT,剂量-反应曲线在浓度为200~300 ng $\cdot$ ml<sup>-1</sup>时呈线性,而在较高的药物水平时趋于平稳<sup>[11-13]</sup>,APTT延长提示达比加群达到有效治疗浓度,而谷值APTT>2 ULN时提示出血风险增加<sup>[14]</sup>。达比加群对PT的影响不明显,在峰浓度时PT可轻微延

长,但在谷浓度时不会延长,因此,PT 不适合测量或检测达比加群。TT 对达比加群高度敏感,达比加群浓度 $<30 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  可使 TT 显著延长,而达比加群浓度为 $50 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  时 TT 通常大于测量上限,目前推荐的达比加群治疗谷浓度范围为 $31 \sim 225 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ <sup>[15]</sup>,因此,TT 延长并不一定等于高浓度达比加群,但正常 TT 可排除达比加群的存在。可见,APTT 比 TT 和 PT 更适合定性评估达比加群抗凝作用。

该患者 8 月 26 日凝血功能:APTT  $47.3 \text{ s} \uparrow$ , PT  $18.9 \text{ s} \uparrow$ ,TT 不凝;因 TT 不凝,暂停达比加群。临床药师指出 TT 的延长不一定等于高浓度达比加群,采用 APTT 定性评估达比加群的抗凝作用更适宜。患者 APTT 为  $47.3 \text{ s}$ ,明显延长,但 APTT  $< 2 \text{ ULN}$ (正常值范围: $22.3 \sim 38.7 \text{ s}$ ),提示达到抗凝水平,且未提示出血风险增加,同时考虑患者为持续性房颤,CHA<sub>2</sub>VDS<sub>2</sub>-VASc 评分为 3 分,卒中风险高,建议继续达比加群抗凝治疗,医生采纳。在院期间患者谷值 APTT 波动于  $41.5 \sim 62.4 \text{ s}$ ,未出现出血不良反应。患者在给予达比加群  $110 \text{ mg qd}$  的情况下,谷值 APTT 明显延长,但 APTT  $< 2 \text{ ULN}$ ,提示达比加群安全有效。且该例患者长期服用达比加群  $110 \text{ mg qd}$  抗凝,治疗期间无出血及血栓事件的发生。因此,定性评估表明该患者使用达比加群  $110 \text{ mg qd}$  抗凝预防卒中是合适的。

肾功能不全患者服用达比加群监测凝血指标有助于临床决策,尤其是发生出血、血栓事件或怀疑药物过量时,可通过监测 APTT 初步定性评估达比加群抗凝的安全性及有效性。但目前仍缺乏根据凝血实验室指标调整 NOACs 剂量的相关证据,因此服用 NOACs 期间不推荐常规监测凝血指标。目前 NOACs 的剂量调整主要是基于患者的肾功能,因此指南指出服用 NOACs 期间需要定期评估肾功能,且根据患者肾功能情况决定患者的随访频次。根据指南推荐,该患者 C<sub>cr</sub> 为  $31.01 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ,应每 3 个月评估一次肾功能<sup>[15]</sup>。因此,临床药师嘱患者出院后应每 3 个月复查一次肾功能,当心衰急性加重或患感染性疾病时,应及时复查肾功能,必要时可监测 APTT,并在医生指导下调整药物或剂量;用药期间注意避免磕碰,并注意监测有无不明原因皮下瘀斑或出血。

由于达比加群与凝血酶 II a 因子可逆性结合而发挥抗凝作用,若患者在服药期间发生小出血或者无危及生命的大出血时,可通过停药或减量、给予利尿药或透析加速体内清除,逆转达比加群的抗凝效

果<sup>[15]</sup>;而对于危及生命的大出血或者需要急诊手术者,可使用依达赛珠单抗(idarucizumab)特异性逆转达比加群的抗凝作用,依达赛珠单抗可快速、持久、安全地逆转达比加群的抗凝作用,且无论患者肾功能如何,静注依达赛珠单抗  $5 \text{ g}$  可完全逆转达比加群在 98% 患者中的抗凝作用<sup>[16]</sup>。目前,依达赛珠单抗已在国内上市,为达比加群的安全使用提供了保障。

### 3 小结

达比加群为 NOACs,具有药动学可预测、与食品或药物相互作用少、给药剂量固定且一般无需常规监测等优点。但由于达比加群 80% 经肾脏排泄,其前体药物达比加群酯是 P-糖蛋白外排转运蛋白的底物,当 NVAf 患者存在肾功能不全(C<sub>cr</sub>  $30 \sim 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ )、低体重、年龄 $\geq 75$  岁、合并使用 P-糖蛋白抑制药等多种影响血药浓度的因素时,根据患者的具体情况个体化调整剂量,可能是更适宜且可为患者带来更大的获益。目前,在缺乏根据达比加群血药浓度调整给药剂量及给药间隔时间的循证证据的情况下,APTT 可为定性评估达比加群的出血风险与药效提供一定的临床价值。谷值 APTT 明显延长,但 APTT  $< 2 \text{ ULN}$ ,可提示达比加群抗凝治疗的安全性及有效性;当 APTT  $> 2 \text{ ULN}$  时需注意出血风险的增加,必要时需停药或减量。本例仅为个案,个体化调整达比加群的剂量,其有效性及安全性仍有待大样本研究来进一步证实。

### 参 考 文 献

- 1 Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2009, 1 (15 Suppl):9S-16S
- 2 Dansirikul C, Lehr T, Liesenfeld KH, et al. A combined pharmacometric analysis of dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients with atrial fibrillation or undergoing orthopaedic surgery[J]. Thromb Haemost, 2012, 107(4): 775-785
- 3 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4):315-368
- 4 Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11):2168-2175
- 5 Härtter S, Yamamura N, Stangier J, et al. Pharmacokinetics

and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects after oral administration of dabigatran etexilate[J]. *Thromb Haemost*,2012, 107(2):260-269

6 Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in non-valvular atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1250-1259

7 Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(2): 236-248

8 Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(2):243-250

9 Lee CH, Lin TY, Chang SH, et al. Body mass index is an independent predictor of major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients taking dabigatran[J]. *Int J Cardiol*, 2017,228:771-778

10 Reilly PA, 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(4): 321-328

11 Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, . Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(11): 1128-1139

12 Favalaro EJ, Lippi G, Koutts J. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future[J]. *Pathology*, 2011, 43(7):682-692

13 Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International council for standardization in haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 437-450

14 中华医学会心血管病学分会,非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识[J]. *中国心律失常学杂志*,2014,18:321-329

15 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330-1393

16 Eikelboom JW, van Ryn J, Reilly P, et al. Dabigatran reversal with idarucizumab in patients with renal impairment [J]. *J Am Coll Cardio*,2019, 74(14): 1760-1768  
(2020-04-09 收稿 2020-08-04 修回)

~~~~~  
(上接第 751 页)

10 国家药品监督管理局. 个例药品不良反应收集和报告指导原则[EB/OL]. (2018-12-19) [2020-10-12] <http://www.nmpa.gov.cn/xgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>

11 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245

12 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *实用肝脏病杂志*,2017,20(2):后插 1-后插 18

13 王学斌,姚滨,张勇,等. 心脏术后医院感染发生现状及高危因素研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2017,27(7): 1558-1560,1571

14 De Pascale G, Montini L, Pennisi M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria [J]. *Critical Care*, 2014, 18(3):R90

15 李双,张广庆,刘玉才. 替加环素不同治疗方案对 ICU 泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的临床效果对比观察[J]. *中国抗生素杂志*, 2018

16 王凯歌,谭芬,彭红,等. 替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的临床疗效及不良反应 [J]. *中国感染控制杂志*,2016,15(2):97-102

17 Lenhard JR, Smith NM, Bulman ZP, et al. High-dose ampicillin-sulbactam combinations combat polymyxin-resistant

*acinetobacter baumannii* in a hollow-fiber infection model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(3):e01268-16

18 肖永红,胡云建. 蒙特卡洛模拟评估比阿培南治疗革兰阴性菌感染给药方案[J]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9(5):407-411

19 崔红霞,于苏文. 125 例替加环素不良反应回顾性分析[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(8):45-48

20 傅键炯,石佳娜. 替加环素不良反应类型及其防治策略[J]. *浙江中西医结合杂志*,2016,26(4):381-391

21 张青贵,方强,胡娟,等. 替加环素影响重症感染患者纤维蛋白原水平的危险因素分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(2):99-102

22 McGovern PC, Wible M, Korth-Bradley JM, et al. Pancreatitis in tigecycline phase 3 and 4 clinical studies[J]. *J Antimicrob Chemother*,2014,69(3):773-778

23 Steinberg WM. Acute drug and toxin-induced pancreatitis [J]. *Hosp Pract (Off Ed)*,1985,20(5):95-102

24 Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis [J]. *Gastroenterology*,1981,81(6):1134-1136

25 Wan S, Arifi AA, Chan CS. Is hyperamylasemia after cardiac surgery due to cardiopulmonary bypass? [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2002, 10: 115-118  
(2020-06-09 收稿 2020-09-18 修回)