

· 临床药师与用药监护 ·

# 从临床案例分析房颤“一站式”术后抗栓个体化给药方案及用药监测

徐蕾<sup>1,2</sup> 杨宇<sup>1</sup> 马婧<sup>1</sup> 李平<sup>1</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科)

**摘要** 房颤“一站式”手术作为一项新兴技术,其术后装置相关性血栓发生率达 3.7%~7.2%,然而目前国内相关的抗栓治疗指南缺乏,抗栓策略无统一标准。本文报道 1 例房颤“一站式”术后老年患者使用新型口服抗凝药达比加群酯抗栓治疗过程,期间药师采用 LC-MS/MS 法对患者进行达比加群稳态谷浓度监测,合理并及时调整给药剂量,在保障抗栓有效性的同时,也努力规避了出血风险,个体化治疗方案得到了临床的认可和采纳,治疗结果亦令人满意。

**关键词** 房颤;左心耳封堵术;达比加群酯;血药浓度监测;个体化给药;药学监护

**中图分类号:**R97 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)06-0404-04

## Clinical Cases Analysis of Individualized Drug Administration and Drug Monitoring of Antithrombotic Therapy after “One-stop” Treatment of Atrial Fibrillation

Xu Lei<sup>1,2</sup>, Yang Yu<sup>1</sup>, Ma Jing<sup>1</sup>, Li Ping<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

**ABSTRACT** As a new technology, “one-stop” surgery for atrial fibrillation has an incidence of 3.7%-7.2% post-operative device-related thrombosis. However, currently there is a lack of relevant antithrombotic treatment guidelines in China, and there is no unified standard of antithrombotic strategy. Through analysis of antithrombotic therapy of a “one-stop” postoperative elderly patient with atrial fibrillation who used dabigatran etexilate, the pharmacist did drug monitoring by LC-MS/MS and adjusted the dose immediately. While ensuring the effectiveness of antithrombotic therapy, the pharmacist also strived to avoid the risk of bleeding. The individualized treatment scheme has been recognized and adopted clinically, and the treatment results are satisfactory.

**KEY WORDS** Atrial fibrillation; Left atrial appendage closure; Dabigatran etexilate; Drug concentration monitoring; Individualized administration; Pharmaceutical care

在我国,房颤(atrial fibrillation, AF)患者约有 800 万~1 000 万人<sup>[1]</sup>,AF 导致死亡的主要原因包括:进行性心衰、心肌梗死、脑卒中及血栓栓塞等。房颤“一站式”手术即导管消融术联合左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC),是目前治疗 AF 的一项新兴技术<sup>[2]</sup>,其通过导管消融电隔离肺静脉与剩余心房<sup>[3]</sup>,阻断肺静脉引起的异位兴奋灶传导,同时封堵左心耳,防止血栓脱落<sup>[4]</sup>,其效果不亚于华法林<sup>[5]</sup>。随着“一站式”手术的开展,装置相关性血栓(device-related thrombus, DRT)的发生率

达 3.7%~7.2%<sup>[6,7]</sup>,除与封堵器械、手术操作、患者自身因素有关,亦和术后采用的抗栓策略密不可分<sup>[8,9]</sup>。然而目前国内关于 LAAC 术后的抗栓缺乏治疗指南,临床用药没有统一标准。本文以 1 例使用新型口服抗凝药(novel oral anticoagulant, NOAC)达比加群酯方案的房颤“一站式”术后患者为例,介绍临床药师通过监测达比加群稳态谷血药浓度而优化抗栓方案的经验。临床药师还结合国内外最新研究进展,为这类手术后的抗栓治疗提供了参考资料。报道如下。

**基金项目:**上海市自然科学基金面上项目(编号:18ZR1424900);上海交通大学医学院新型冠状病毒感染肺炎抗疫相关药事管理与合理用药研究专项课题(编号:JDYX2020KYZX008)

**通信作者:**李平 Tel: 13918663849 E-mail:lipingfd@gmail.com

## 1 病例资料

患者女,71岁,身高164 cm,体重66.9 kg,体重指数(BMI)24.87 kg·m<sup>-2</sup>。2020年9月22日,患者因房颤“一站式”手术后3个月定期复诊入院。患者入院前1年开始出现活动时胸闷气急,活动耐量下降,休息后好转,伴有心悸,并出现颜面部及下肢间断浮肿。动态心电图示:心房颤动,偶发室性早搏。口服华法林2.5 mg qd半年余,期间国际标准化比值(INR)控制不佳。2020年7月3日行房颤导管消融术联合左心耳封堵术,手术顺利,出院带药:达比加群酯胶囊110 mg bid 抗栓治疗,胺碘酮片200 mg tid 控制心律失常,苯磺酸氨氯地平片5 mg qd 控制血压,格列美脲片4 mg qd 及二甲双胍缓释片0.5 g bid 控制血糖。术后1个月随访,胺碘酮片剂量降为200 mg qd,但甲状腺功能检测示:血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)9.60 pmol·L<sup>-1</sup>,促甲状腺激素(TSH)21.10 uIU·mL<sup>-1</sup>,考虑胺碘酮相关性甲状腺功能减退,遂停用胺碘酮。

此次入院体检:P 61次/min,R 29/min,BP 134/74 mmHg;实验室检查:SCr 64.1 μmol·L<sup>-1</sup>,尿酸350 μmol·L<sup>-1</sup>,肾小球滤过率(eGFR)74.02 ml·min<sup>-1</sup>;氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)1149.00 pg·mL<sup>-1</sup>,空腹葡萄糖6.45 mmol·L<sup>-1</sup>,糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)6.50%,凝血酶时间(TT)15.7 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)39.7 s,INR 1.55。入院诊断:①中重度三尖瓣关闭不全;②心功能不全(纽约心脏学会心功能分级Ⅲ级);③阵发性房颤心脏射频消融术后(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC评分:5);④左心耳心脏介入封堵术后状态;⑤高血压(2级,极高危);⑥2型糖尿病。

## 2 主要治疗经过

入院后,继续给予达比加群酯胶囊110 mg bid 抗栓,替米沙坦氢氯噻嗪胶囊1粒 qd 降压,盐酸二甲双胍缓释片0.5 g bid 及格列美脲片4 mg qd 降糖。

入院第2天,查体发现患者下肢存在浮肿,遂加用螺内酯片20 mg qd,呋塞米20 mg qd 利尿,减轻水钠潴留,缓解水肿等心衰症状。当天查食道超声提示:封堵器位置固定良好,器械表面有血栓可见。药师采用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定患者达比加群稳态谷浓度,结果为31.9 ng·mL<sup>-1</sup>。文献报道达比加群稳态谷浓度参考范围31~225 ng·

mL<sup>-1</sup>[10],该患者血药浓度偏低。药师提议调整达比加群酯胶囊剂量至150 mg bid,医生采纳。3 d后复测达比加群谷浓度51.52 ng·mL<sup>-1</sup>,明显升高,患者自诉无其他不适。2020年9月27日患者出院,出院带药:达比加群酯150 mg bid。药师嘱患者一旦出现黑便、呕血、咯血等出血情况需及时就医。1个月后患者复查食道超声提示:封堵器表面无血栓可见,遂停用抗凝药物。该患者住院期间,血钾波动在3.86~4.09 mmol·L<sup>-1</sup>,血糖波动在6.45~6.8 mmol·L<sup>-1</sup>,血压波动在132~135/74~85 mmHg。

## 3 治疗用药分析与优化

### 3.1 房颤“一站式”术后抗栓策略选择

房颤患者单纯行导管消融术,根据指南推荐:术后至少服用华法林或NOAC满2个月,抗凝药物停用不取决于手术成功与否,而是患者的卒中风险(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC评分)[11],高卒中风险患者,术后仍需终身抗凝。而房颤“一站式”手术,结合了导管消融术及左心耳封堵术两部分。患者行左心耳封堵后,可大幅降低卒中事件的发生,继而无需终身服用抗凝药物[2]。但植入封堵器后,封堵器表面内皮化的过程(术后1个月内内皮化可完成90%,术后3个月基本达100%)是DRT的高发期,早期有效的抗栓治疗,可大幅降低DRT的发生率[7]。但迄今为止,术后最佳的抗栓方案并无统一标准,国内亦缺乏指南指导。

早期的PROTECT AF [12,13]及PREVAIL [14,15],是两个最主要的与华法林标准抗凝治疗对照的临床随机对照试验研究。患者植入左心耳封堵装置后,早期给予华法林(控制INR 2~3)联合阿司匹林治疗45 d,继之氯吡格雷(75 mg)联合阿司匹林(81~325 mg)治疗6个月。两研究中长期随访结果均提示:“一站式”手术在预防卒中、系统性血栓等终点事件发生率方面不劣于甚至优于华法林,在降低心血管死亡和主要出血事件上优于华法林。EWOLUTION试验[16]注册研究了109例LAAC术后患者,早期给予NOAC治疗3个月(包括:达比加群、利伐沙班和阿哌沙班),结果DRT发生率仅为1.3%。Enomoto等[17]进一步比较了术后早期分别给予华法林(212例)和NOAC(214例,46%阿哌沙班,46%利伐沙班,7%达比加群,1%依多沙班)治疗6周~4个月,两组间DRT发生率、并发症发生率及术后出血方面,结果均未显示出显著差异,提示房颤“一站式”术后抗栓治疗,华法林与NOAC在安全性及有

效性方面相当。此外,考虑到封堵器植入,双联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷)也是临床常用的方案<sup>[18]</sup>,而 Søndergaard 等<sup>[19]</sup>、Saw 等<sup>[20]</sup>的研究结果均提示,无论单抗或是双抗,DRT 在仅有抗血小板治疗中更为常见,且出血风险高。因此,抗凝药物在术后早期,封堵器表面内皮化尚未完成前,不建议撤停。此外,术后3个月内,一种抗凝药物是否需要联用一种抗血小板药物治疗,Saw 等研究表明:在 DRT 的发生率方面没有显著差异,但联用方案的出血事件发生率更高。

本例患者出血风险高(HAS-BLED 评分为3分),药师认为术后单用抗凝药物治疗是合适的,鉴于该患者既往口服华法林 2.5 mg qd 治疗,INR 控制不佳。术后选择 NOAC 之一的达比加群酯胶囊 110 mg bid 抗栓治疗,也是合理的。但抗栓治疗3个月,食道超声提示:封堵器位置固定良好,器械表面有血栓可见。考虑抗栓效果不佳,有待调整。

### 3.2 达比加群酯胶囊个体化给药方案调整及监测

达比加群酯是 NOAC 的代表药物之一,以前体的形式给药,经体内羧酸酯酶代谢为活性产物:达比加群,发挥抗凝作用,80%经肾脏清除<sup>[21]</sup>。国内该药禁用于 eGFR 15~30 ml·min<sup>-1</sup> 的患者<sup>[22]</sup>;eGFR 30~50 ml·min<sup>-1</sup> 的患者参考给药剂量为 110~150 mg,bid<sup>[23]</sup>。此外,高龄(大于80岁),极端体重(小于50 kg,大于100 kg),亦是预测达比加群酯出血事件的危险因素<sup>[24]</sup>。本例患者71岁,体重66.9 kg,eGFR 为 74.02 ml·min<sup>-1</sup>,经认真评估,推荐达比加群酯剂量为 150 mg bid。鉴于患者术后同时使用胺碘酮片 200 mg tid 控制心律失常,从 PK/PD 角度,达比加群酯作为 P-糖蛋白底物,而胺碘酮是其抑制药,两药合用会增加达比加群血药浓度曲线下面积和峰值,增加老年患者的出血风险,最终确定剂量为 110 mg bid。研究发现:达比加群的抗栓效果与血浆谷浓度密切相关<sup>[25,26]</sup>,但该药血药浓度个体间差异大,峰浓度可差 400 倍,谷浓度可达 700 倍<sup>[27]</sup>。目前常规实验室检测指标并不适用于达比加群的监测,如 TT 值只能作为定性指标判断,与血浆浓度相关性差,用药后往往升高明显,超过检测上限。APTT 值可作为半定量指标,谷值时测定大于 80 s 或高于正常值 2 倍,提示高出血风险。INR 值完全不适用<sup>[28]</sup>。

本例患者为老年,肾功能良好,因涉及联合用药(胺碘酮),初始方案给予低剂量达比加群酯(110 mg bid)治疗3个月,期间停用了胺碘酮。此

次入院测 TT 值 15.7 s,并未显著升高;APTT 值 39.7 s,轻度升高,结合食道超声提示抗栓效果不佳。药师提议进行达比加群稳态谷浓度测定。该药半衰期为 14~17 h,连续服用 3d 血浆浓度即达稳态,血药浓度测定结果为 31.9 ng·ml<sup>-1</sup>。参考文献给出的稳态谷浓度范围 31~225 ng·ml<sup>-1</sup><sup>[10]</sup>,该患者血药浓度偏低。药师建议调整药物剂量至 150 mg bid,医生采纳,同时嘱患者一旦有出现黑便、呕血、咯血等出血情况,应及时告知。调整用药后 3 d,复测血药谷浓度为 51.52 ng·ml<sup>-1</sup>,患者无其他不适主诉。出院带药继续达比加群酯 150 mg bid,1 个月后复查食道超声,封堵器表面无血栓可见,遂停用抗凝药物。鉴于目前常规凝血功能监测指标不适用于达比加群酯,当存在联合用药调整、高龄、肾功能不佳、极端体重等情况,采用血药浓度监测及时调整给药剂量,有重要意义。

## 4 总结与建议

房颤“一站式”手术作为一项新兴技术,术后早期的抗栓策路,目前国内尚缺乏指南,对于患者 DRT 的发生,需要药师更多的关注,及时调整抗栓方案,特别是涉及 NOAC,该类药品在国内上市时间短,医院常规凝血监测指标不适用,更需要临床药师切实的介入。本例患者治疗期间,使用了达比加群酯,由于考虑联合用药(胺碘酮),初始方案给予低剂量的达比加群酯(110 mg bid),结果抗栓效果不佳,药师通过血药浓度监测,合理调整药物剂量,在保障抗栓有效性的同时,也努力规避了出血风险,个体化治疗方案得到了临床的认可和采纳,治疗结果也是满意的。未来相信医生和药师共同携手,必能为患者的用药安全保驾护航。

## 参 考 文 献

- 1 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2015[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2016:1-150
- 2 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(12):937-955
- 3 Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation[J]. Circ Res, 2013, 112(5):849-862
- 4 Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban and a retrospective observational registry providing baseline data [J]. Am Heart J, 2016, 178:126-134
- 5 Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, et al. Percutaneous

- left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2700-2708
- 6 Bergmann MW, Betts TR, Sievert H, et al. Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry[J]. *Euro Intervention*, 2017, 13(7): 877-884
- 7 Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14):1528-1536
- 8 Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure[J]. *Circulation*, 2018, 138(9): 874-885
- 9 Bai Y, Xue X, Duenninger E, et al. Real-world survival data of device-related thrombus following left atrial appendage closure: 4-year experience from a single center [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(8): 1360-1369
- 10 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
- 11 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动指南: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
- 12 Holmes DR,Reddy VY,Turi ZG,et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation;a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*,2009,374(9689): 534-542
- 13 Reddy VY,Doshi SK,Kar S,et al. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure;from the PREVAIL and PROTECT AF trials[J]. *J Am Coll Cardiol*,2017,70(24):2964-2975
- 14 Holmes DR Jr, Kar S,Price MJ,et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy;the PREVAIL trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014,64(1):1-12
- 15 Reddy VY,Sievert H,Halperin J,et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation;a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2014,312(19):1988-1998
- 16 Bergmann MW, Betts TR, Sievert H, et al. Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry[J]. *EuroIntervention*,2017,13(7):877-884
- 17 Enomoto Y, Gadiyaram VK, Gianni C, et al. Use of non-warfarin oral anticoagulants instead of warfarin during left atrial appendage closure with the Watchman device[J]. *Heart Rhythm*, 2017,14(1):19-24
- 18 黄从新,张澍,黄德嘉,等.左心耳干预防心房颤动患者血栓栓塞事件:目前的认识和建议2019[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2019,33(5):385-401
- 19 SØndergaard L, Wong YH, Reddy VY, et al. Propensity-matched comparison of oral anticoagulation versus antiplatelet therapy after left atrial appendage closure with WATCHMAN[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(11):1055-1063
- 20 Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, et al. Antithrombotic therapy and device-related thrombosis following endovascular left atrial appendage closure[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2019, 12(11):1067-1076
- 21 饶志方,王婉钢.新型抗凝血药物能全面代替华法林吗?[J].中国药师,2015,18(7):1211-1212
- 22 January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*,2019, 74(1):104-132
- 23 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
- 24 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
- 25 Lin SY, Tang SC, Kuo CH, et al. Factors affecting serum concentration of dabigatran in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(7):1154-1160
- 26 Chaussade E, Hanon O, Bouilly C, et al. Real-life peak and trough dabigatran plasma measurements over time in hospitalized geriatric patients with atrial fibrillation [J]. *J Nutr Health Aging*,2018,22(1):165-173
- 27 Powell JR. Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients? [J]. *JAMA*, 2015, 313(10): 1013-1014
- 28 Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(11): 1875-1881

(2021-03-10 收稿 2021-04-19 修回)