

达比加群酯对伴有房颤的急性卒中患者二级预防的临床观察

马闻建*,刘水平,毕 齐*(首都医科大学附属北京安贞医院神经内科,北京 100029)

中图分类号 R973+.2;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1112-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.36

摘要 目的:观察达比加群酯对伴有房颤的急性卒中患者的抗凝治疗疗效及安全性。方法:纳入伴有房颤的急性卒中患者104例,均具有明确抗凝治疗指征。根据患者对药品价格、药物耐受性、患者意愿、可能存在的药物相互作用分成两组。观察组(55例)使用达比加群酯,对照组(49例)使用华法林,维持其国际标准化比值(INR)为2.0~3.0。比较两组患者血栓事件、出血事件的发生率和凝血功能指标。结果:两组患者均无血栓事件发生。出血事件的发生率观察组患者为3.64%,显著低于对照组的14.29% ($P<0.01$);连续INR离异度观察组患者为4.3%,显著低于对照组的23.2% ($P<0.01$)。两组患者凝血功能指标差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论:与华法林比较,对伴有房颤的急性卒中患者行抗凝治疗应用达比加群酯具备同等疗效,且安全性更高。

关键词 达比加群酯;华法林;心房纤颤;脑卒中

Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation

MA Wen-jian, LIU Shui-ping, BI Qi (Dept. of Neurology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of dabigatran etexilate (DE) for anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and stroke. METHODS: A total of 104 patients with new onset stroke complicated with NVAF who had indication for anticoagulation were involved. They were randomly divided into 2 groups according to the drug prices, drug tolerability, patient preference and possible drug interactions. 55 cases in observation group were given DE and 49 cases in control group were given warfarin, and the INR should be maintained in 2.0-3.0. Thrombosis events, bleeding events and the coagulation function were compared between the two groups. RESULTS: There were no thrombosis events in two groups. The incidence of malignant bleeding events in observation group (3.64%) was significantly lower than control group (14.29%) ($P<0.01$). Continuous INR divorced degree in observation group (4.3%) was significantly lower than control group (23.2%) ($P<0.01$). There was no significant difference in the coagulation function index in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Compared with the warfarin, DE has the same effect and higher safety for anticoagulant therapy in patients with NVAF and stroke.

KEYWORDS Dabigatran etexilate; Warfarin; Atrial fibrillation; Stroke

非瓣膜性心房纤颤是临床中常见的一种心律失常。胡大一等^[1]对于中国房颤住院病例多中心对照研究结果显示,住院患者脑卒中伴发房颤的发生率高达12.1%,且有明显随年龄增加的趋势,80岁以上脑卒中患者患病率高达32.86%。脑卒中显著增加了患者死亡率或致残率。华法林是过去半个世纪证实疗效确切、价格便宜的口服抗凝药,在心脑血管疾病的防治中发挥了重要作用,但因其起效缓慢、抗凝效果影响因素多、安全窗窄、出血率高以及需要监测国际标准化比值(INR)等缺点,临床应用常常受限。近年来,国外抗凝新药达比加群酯替代华法林在房颤患者预防脑卒中中得到广泛应用,且效果显著^[2]。但对于伴有房颤的急性卒中患者,达比加群酯的二级预防效果需要进一步探讨。鉴于此,笔者对达比加群酯对伴有房颤的急性卒中患者的抗凝治疗疗效及安全性进行研究,现报道如下。

* 主治医师。研究方向:脑血管病。电话:010-64456469。E-mail:alexmawen@126.com

通信作者:主任医师,博士生导师。研究方向:脑血管病。电话:010-64456469。E-mail:biqidoctor@163.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择我院2013年4—9月收治的伴有房颤的急性卒中患者104例,采用CHADS₂或CHA₂DS₂-VASc方案进行卒中风险评估,确定所有患者均需抗凝药物治疗。其中,男性50例,女性54例;年龄38~79岁,平均年龄为68.2岁。排除有凝血功能障碍及因消化道溃疡、慢性肾功能不全等原因不能坚持常规抗凝治疗的患者。对于出血风险较高(如大面积脑梗死、出血性转化、未予控制的高血压或出血倾向)的患者也排除在外。根据患者对药品价格、药物耐受性、患者意愿、可能存在的药物相互作用,将使用达比加群酯的55例患者设为观察组,使用华法林的49例患者设为对照组。两组患者的年龄、性别、病史等基本资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。医院医学伦理委员会批准该试验实施,两组患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

观察组单独使用达比加群酯110 mg, bid; 对照组抗凝治疗选择华法林, 2~6 mg 不等。每2~3 d复查凝血酶原时间(PT)及INR,其用量维持患者INR 2.0~3.0,稳定后出院随访。出院

后每2周观察凝血功能指标PT及INR 1次,连续3次稳定后改每1个月检测1次。随访期限为1年。

1.3 观察项目

所有患者出院时及随访中检查PT、活化部分凝血活酶时间(APTT)和INR、纤维蛋白原和D-二聚体。随访1年,记录随访时间、随访次数,随访内容包括轻微出血事件,如皮下出血、牙龈出血、镜下血尿等^[3];血栓事件,如脑栓塞和明确的体动脉栓塞,其诊断主要靠临床症状、体征,头部CT检查及超声,少数经MRI检查确定;恶性出血事件,如脑出血、急性消化道出血或泌尿系出血及胸腔腔出血,女性月经时间超过平常的1倍或月经后贫血(血红蛋白下降20 g/L以上)等出血性事件^[4]。出现1次恶性出血事件后需要拮抗处理的患者,终止观察研究。

1.4 统计学方法

连续INR离异度计算:在随访期间对每例患者连续3次复查INR(无时间窗),离异度越高,提示INR越不稳定。采用SPSS 17.0软件进行统计。PT、INR变量指标以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用*t*检验;INR离异度、事件发生率等指标的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者出院时凝血功能状况

两组患者在住院期间按抗凝设计要求进行治疗,出院时PT、APTT、INR、纤维蛋白原和D-二聚体的检测结果见表1。可见,两组凝血功能指标的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者出院时凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of blood coagulation function between two groups of patients at discharge($\bar{x} \pm s$)

组别	PT, s	APTT, s	INR	D-二聚体, $\mu\text{g/L}$	纤维蛋白原, g/L
观察组	24.7 \pm 5.2	58 \pm 4.4	2.3 \pm 0.4	260 \pm 43	1.2 \pm 0.8
对照组	27.3 \pm 4.1	64 \pm 5.8	2.4 \pm 0.6	223 \pm 35	1.9 \pm 0.4

2.2 两组患者临床随访情况

在临床随访中,按照试验设计,比较两组间平均随访时间、平均随访次数、血栓发生率、出血事件发生率、连续INR离异度的差异,见表2。

表2 两组患者随访期间血栓及出血事件发生情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of thrombus and bleeding events occurring during the follow-up period between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

组别	平均随访时间,月	平均随访次数	血栓发生率, %	出血事件发生率,例(%)	连续INR离异度, %
观察组	11 \pm 3.5	15 \pm 3.8	0	2(3.64%)	4.3
对照组	11 \pm 4.0	16 \pm 4.1	0	7(14.29%)*	23.2*

注:与观察组比较,* $P < 0.01$

Note: vs. observation group, * $P < 0.01$

由表2可见,两组间平均随访时间、平均随访次数、血栓发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者出血事件发生率、连续INR离异度均显著低于对照组($P < 0.01$)。观察组患者恶性出血事件包括脑出血1例,急性消化道出血1例;对

照组恶性出血事件包括脑出血2例,急性消化道出血2例,泌尿系出血1例,女性月经时间超过平常的1倍或月经后贫血(血红蛋白下降20 g/L以上)2例。

3 讨论

房颤患者多采用CHADS₂或CHA₂DS₂-VASc方案进行卒中风险评估,以确定是否需要抗凝药物治疗:低危患者(CHA₂DS₂-VASc=0)、中危患者(CHA₂DS₂-VASc=1~2)、高危患者(CHA₂DS₂-VASc \geq 3),伴有房颤的急性卒中患者基本为高危患者,因此纳入本研究的患者均需进行积极抗凝治疗。欧洲指南建议CHA₂DS₂-VASc评分1分以上的患者均可选择新型口服抗凝药(NOAC)^[5]。2014年美国心脏病学会基金会/美国心脏学会/美国心律协会(ACCF/AHA/HRS)指南^[6]建议对于伴有阵发性或永久性非瓣膜性房颤的卒中患者,华法林、阿哌沙班与达比加群酯均可用于预防卒中复发。应根据患者所存在的危险因素、药品价格(达比加群酯110 mg单粒胶囊价格大约是华法林3 mg单片的30倍)、耐受性、患者意愿、可能存在的药物相互作用以及其他临床特征(肾功能、既往INR控制情况)选择适宜的抗凝药。

本研究结果提示,观察组的连续INR离异度显著低于对照组,分析其原因主要系二者的化学结构、作用机制完全不同所致。

华法林是香豆素类抗凝血药,香豆素类药物通过抑制维生素K环氧化物还原酶,阻止维生素K还原形式KH₂的形成。KH₂是维生素K依赖性凝血因子 γ -羧化的必要条件。KH₂通过对维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X氨基末端谷氨酸残基的 γ -羧化作用,使这4种因子具有生物活性,促进凝血因子结合于磷脂表面,加速凝血过程。华法林通过干扰维生素K环的互变产生抗凝作用,且其抗凝作用受遗传环境、食物、药物及疾病等多种因素影响,治疗窗窄,治疗剂量难以掌握,有较高的出血风险。因此,华法林在临床使用过程中必须监测INR。达比加群酯是一种新型合成直接凝血酶抑制剂,属非肽类的凝血酶抑制剂,口服经胃肠吸收由体内酯酶水解为BIBR1087SE和BIBR951CL两个中间体,而后进一步水解为达比加群,与凝血酶的纤维蛋白特异结合位点结合,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断了凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成。

达比加群酯口服后达血浆峰值浓度时间约为1.5 h,平均半衰期为8 h,约80%以原型经肾脏排出。口服生物利用度为7.2%,血浆蛋白结合率约为35%^[7]。因此,治疗剂量下相对比较安全。达比加群酯不经细胞色素P₄₅₀(CYP)系统代谢,不影响经肝脏CYP2C9及CYP3A4酶系统代谢的药物活性。因此,相对比较安全,但是作为P糖蛋白运载体的底物,达比加群酯可被奎尼丁、胺碘酮、维拉帕米、克拉霉素、利福平和贯叶连翘等作用于P糖蛋白的药物所影响,从而导致其血药浓度改变^[8]。达比加群酯不能与抗真菌药(如氟康唑、伊曲康唑等)和免疫抑制剂(如环孢霉素、他克莫司等)同时服用。与华法林比较,达比加群酯口服吸收快,起效快,半衰期短,不受食物影响,与

细胞色素 P₄₅₀ 之间没有交互作用, 药物相互作用少。综合以上因素, 可以很好地解释达比加群酯的连续 INR 离异度显著低于华法林的现象。

RELY 是达比加群酯迄今为止规模最大的针对房颤抗凝的 III 期临床研究^[9]。研究结果显示, 达比加群酯 110 mg 组在降低主要终点事件方面不劣于华法林组 (RR=0.91, 非劣效性检验 $P<0.01$); 达比加群酯两个剂量组减少大出血发生率方面均优于华法林组。RELY 亚组分析证实了达比加群酯在亚洲人群中应用于房颤治疗的疗效和安全性。RELYABLE 是 RELY 研究的后续研究。结果显示, 两种剂量方案的达比加群酯均能降低缺血性和出血性卒中事件发生率, 且 110 mg、每天 2 次的治疗组大出血发生率低于 150 mg、每天 2 次的治疗组。RELYABLE 研究的总体结果与 RELY 研究结果一致, 进一步证明了达比加群酯在房颤的长期治疗中具有持久的疗效和良好安全性^[10]。

本研究发现, 观察组出血事件的发生率显著低于对照组 ($P<0.01$), 而在抗凝效果方面两者具有同等功效, 这与国际众多研究结果是一致的。

由于非瓣膜性心房纤颤的脑卒中患者急性期出血转换风险高, 故本研究观察组患者服用达比加群酯 110 mg, bid。本研究肯定了达比加群酯对于伴有房颤的急性卒中患者的二级预防作用, 与华法林比较, 达比加群酯卒中的再发率和发生系统性栓塞的几率相似, 但大出血事件显著降低。

最近一项动物实验研究显示, 达比加群酯可通过直接抑制凝血酶保护 β₂ 整合素降低脑血管内皮细胞通透性, 从而降低颅内出血危险^[11]。Gliem M 等^[12]的研究发现, 达比加群酯在卒中后早期应用可降低继发性颅内出血风险, 有望成为心源性栓塞发病后早期应用的口服抗凝药。在本研究中, 入选患者均为卒中急性期患者, 观察组出血风险明显低于对照组, 支持动物实验的结论。脑卒中急性期服用达比加群酯安全性高。

综上所述, 应用达比加群酯抗凝治疗可以显著地降低非瓣膜性心房纤颤患者脑卒中的再发率和系统性栓塞的几率, 临床效果显著, 具有较高的临床安全性。

参考文献

[1] Hu D, Sun Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10): 865.
[2] Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68(16): 1 506.
[3] Pagé P, CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: surgical therapy [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27

(1): 67.

[4] Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(21): 2 039.
[5] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2 719.
[6] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2 160.
[7] Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition, of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(2): 386.
[8] Siddiqui FM, Qureshi AI. Dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, for stroke prevention in patients with atrial fibrillation[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(8): 1 403.
[9] Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(27): 2 673.
[10] Connolly SJ. Randomized comparison of the effects of two doses of dabigatran etexilate on clinical outcomes over 4.3 years results of the RELY-ABLE double-blind randomized trial CS.04. *Clinical Science: Special Reports: Valvular Heart Disease, PAD, Atrial Fibrillation: International Perspectives*[D]. Presented on 7 November 2012 at the American Heart Association Scientific Sessions 2012.
[11] Hawkins BT, Gu YH, Izawa Y, et al. Dabigatran abrogates brain endothelial cell permeability in response to thrombin[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): 2 043.
[12] Gliem M, Hermsen D, van Rooijen N, et al. Secondary intracerebral hemorrhage due to early initiation of oral anticoagulation after ischemic stroke: an experimental study in mice[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3 352.

(收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2015-01-07)

(编辑: 余庆华)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅