

# 达比加群酯对 1 例肺栓塞患者凝血功能的影响

章晔<sup>a</sup>, 陈晔<sup>b</sup> (浙江中医药大学附属第二医院, a.药剂科, b.呼吸科, 杭州 310005)

**摘要:** 目的 探讨达比加群酯对凝血功能的影响及抗凝活性监测的意义。方法 临床药师根据 1 例肺栓塞患者服用达比加群酯的凝血指标, 提出合理的药物治疗建议。结果 患者部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长超过正常上限(upper limit of normal, ULN)2 倍, 临床药师建议服药后 12 h 重新检验 APTT, 目标值为 1.5 倍 ULN, 患者复查后达标。结论 特殊人群常规凝血指标监测有助于明确抗凝疗效, 采血时机非常关键。APTT 可供定性评估, 但结果解读需谨慎。

**关键词:** 达比加群酯; 肺栓塞; 凝血功能; 临床药师

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)09-1405-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.029

引用本文: 章晔, 陈晔. 达比加群酯对 1 例肺栓塞患者凝血功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1405-1407.

## Effect of Dabigatran Etexilate on Blood Coagulation Indexes in a Patient with Pulmonary Embolism

ZHANG Ye<sup>a</sup>, CHEN Ye<sup>b</sup> (The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, a. Department of Pharmacy, b. Department of Respiratory, Hangzhou 310005, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To discuss the influence of dabigatran etexilate on coagulation function and the significance of anticoagulant activity monitoring. **METHODS** The clinical pharmacist put forward some reasonable drug treatment suggestions according to the coagulation indexes of dabigatran etexilate in a patient with pulmonary embolism. **RESULTS** The patient with activated partial thromboplastin time(APTT) prolonged more than 2 times of the upper limit of normal(ULN), and clinical pharmacist suggested the APTT should be re-examined 12 h after the last dose and target value was 1.5 times of ULN, and the target was met after the re-examination. **CONCLUSION** Routine coagulation tests can help determine anticoagulant effect in specific populations and the timing of blood sampling is very critical. The APTT may provide a qualitative assessment but the results need to carefully interpretate.

**KEY WORDS:** dabigatran etexilate; pulmonary embolism; coagulation assays; clinical pharmacist

肺栓塞是由内源或外源性栓子阻塞肺动脉引起肺循环和右心功能障碍的临床综合征, 肺血栓栓塞症是其最常见的类型。维生素 K 拮抗剂华法林是最常用的抗凝治疗药物, 但近年来的大规模临床试验证实, 非维生素 K 依赖的新型口服抗凝药(non-vitamin K-dependent new oral anticoagulants, NOAC)达比加群酯可替代华法林用于长期抗凝治疗<sup>[1]</sup>。

达比加群酯为前体药物, 口服后经非特异性酯酶转化为具有直接凝血酶抑制活性的代谢产物达比加群, 以浓度依赖方式特异性阻断游离型和纤维蛋白结合型凝血酶活性<sup>[2]</sup>。动物试验与临床试验均证实达比加群可致各项凝血指标改变<sup>[3]</sup>。本研究以临床药师参与的 1 例肺栓塞病例为例, 探讨达比加群酯对凝血功能的影响及抗凝活性监测的意义。

### 1 临床资料

患者, 女, 78 岁, 因“反复咳嗽咳痰、气促 50 年余, 再发伴发热 1 d 余”于 2017 年 4 月 5 日入浙江中医药大学附属第二医院呼吸内科。患者存在慢性阻塞性肺病, 近 3 年病情尚稳定。2017 年 2 月 21 日肺动脉 CTA: 两肺上叶及右下肺动脉栓塞, 故给予低分子肝素钙、华法林抗凝治疗。此次入院诊断为“慢性阻塞性肺病伴急性加重, 肺栓塞”。入院当天凝血功能: 国际标准化比值(international normalized ratio, INR)2.40, 部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)55.5 s[正常上限(upper limit of normal, ULN)36 s], 凝血酶原时间(prothrombin, PT)27.8 s(ULN 13.5 s), 凝血酶时间(thrombin time, TT)16.6 s(ULN 21.5 s)。患者当前治疗方案为华法林 3 mg, qd 与 2.25 mg, qd 交替口服。

作者简介: 章晔, 女, 主管药师 Tel: (0571)85267213 E-mail: zhangye97@126.com

患者入院后继续按原剂量服用华法林, 4月6日 INR 3.02, 华法林减量为 2.25 mg, qd。4月8日 INR 3.68, 华法林继续减量为 1.5 mg, qd。之后复查 INR 在目标范围 2.0~3.0 内。4月15日查 INR 1.52, 调整华法林剂量至 1.5 mg, qd 与 2.25 mg, qd 交替。4月19日 INR 1.64, APTT 35.9 s, PT 18.9 s, TT 19.4 s, 考虑凝血功能控制不理想, 计算患者内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)约 62 mL·min<sup>-1</sup>, 遂停用华法林, 改为达比加群酯 110 mg, bid 口服。4月29日查凝血功能: INR 1.53, APTT 73.0 s, PT 17.7 s, TT 过高测不出。5月1日复查凝血功能: INR 1.87, APTT 90.5 s, PT 18.6 s, TT 过高测不出。因 APTT 显著延长, 临床医师考虑是否应停用达比加群酯。临床药师查阅文献, 依据达比加群可预测的药动学特点及出血事件与其谷浓度的相关性, 建议服药后 12 h (即临近下一次服药前)采血检验 APTT, 目标值为 1.5 倍 ULN, 临床医师采纳。5月3日凝血功能提示 APTT 62.5 s, TT 过高测不出, 达到预期抗凝水平, 患者继续服用达比加群酯。

## 2 分析与讨论

### 2.1 达比加群酯凝血指标监测的意义

临床研究发现<sup>[3]</sup>, 与华法林不同, 达比加群酯单剂量给药后具有固定的药动学模式, 且多次给药后不随时间改变, 在较大剂量范围 (10~1 200 mg·d<sup>-1</sup>) 内, 达比加群的峰浓度( $C_{\max}$ )和药时曲线下面积(AUC)与剂量呈线性关系, 重复给药无蓄积, 表明达比加群的药动学是可预测的, 故采用固定剂量方案。达比加群不经细胞色素 P450 酶系统代谢, 85%以原型经肾脏排泄, Ccr 显著影响药物的暴露量, Ccr 每下降 10 mL·min<sup>-1</sup>, 药物暴露增加 11%<sup>[3]</sup>, 重度肾功能不全患者不推荐使用。多变量分析显示<sup>[4]</sup>, 年龄是预测血药浓度与结局事件最重要的独立因素, 与 <65 岁患者相比, >75 岁患者达比加群血浆浓度增加约 67%, 主要出血和卒中风险增加 2~3 倍, 很可能与此类患者肾功能下降而导致药物排泄减少有关。研究证实, 达比加群能有效抗凝, 且出血风险低, 患者耐受性良好, 不需要常规监测凝血功能, 但特殊临床情况如出血、手术前、急性血栓形成、怀疑药物过量、依从性差和存在药物相互作用, 或特定人群如极端肥胖、老年人和肾功能不全<sup>[5]</sup>, 则有

必要监测凝血指标。本例为 >75 岁的高危患者, Ccr 约 62 mL·min<sup>-1</sup>, 存在轻度肾功能不全, 监测凝血功能有助于评估患者的抗凝状态, 避免出血事件的发生。

### 2.2 达比加群酯的抗凝活性监测指标

目前还没有被 FDA 批准的用于达比加群酯凝血监测的实验方法, 与药物浓度呈现高度线性相关的是校准稀释凝血酶时间(diluted thrombin time, dTT)和蝥蛇毒凝血时间(ecarin clotting time, ECT), 但 dTT 未广泛开展, ECT 也因缺乏标准化而限制使用<sup>[5]</sup>。研究表明<sup>[3]</sup>, 凝血指标 APTT、PT/INR 和 TT 变化与达比加群的血药浓度-时间曲线相平行, 并呈剂量依赖性。由于达比加群直接抑制凝血酶, 导致 TT 过度敏感, 仅在血药浓度低于治疗浓度时具有较好的线性相关性, 且 TT 正常表明无或极小的达比加群血浆浓度<sup>[6]</sup>。PT/INR 的敏感性最低。APTT 敏感性较 PT/INR 高但次于 TT, 其延长与药物浓度呈正相关, 值正常不能排除血药浓度低于正常水平, 而血药浓度较高时则为曲线变化, 且结果易受不同 APTT 试剂的影响, 故不能用于达比加群抗凝效应的定量检测<sup>[5]</sup>。欧洲心脏节律协会实践指南<sup>[7]</sup>指出, APTT 可提供达比加群抗凝活性的定性评估。Sakabe 等发现<sup>[8]</sup>, 服用达比加群的房颤患者中, 低 APTT(<35 s)是缺血性卒中独立的预测因素。因此, 在现有监测条件下, APTT 检测可提供本例患者达比加群疗效和安全性的指导信息。

### 2.3 达比加群酯的凝血功能检测时机

达比加群为强亲脂性, 口服不被胃肠道吸收, 前药形式能提高生物利用度, 绝对生物利用度约 6.5%, 2 h 内达  $C_{\max}$ , 与食物同服  $C_{\max}$  延后 2 h; 血浆蛋白的结合率为 35%, 且不依赖于达比加群血药浓度; 平均终末半衰期在健康老年人中约 11 h, 多次给药后终末半衰期约 12~14 h, 2~3 d 后达到稳态。Logistic 回归分析表明, 缺血性中风和出血事件与达比加群的稳态谷浓度相关, 而回归分析中峰浓度无优势<sup>[4]</sup>, 且波峰时的血标本对抗凝检测影响更大<sup>[9]</sup>。因此, 达比加群酯的服药时间和血液标本获取时间非常关键。欧洲心脏节律协会实践指南<sup>[7]</sup>推荐达稳态后于谷值(即最后一次给药后 12 h)测定, 一般 <10% 的患者 APTT 超过正常上限 2 倍。本例患者由华法林改为达比加群酯时 INR

1.64, APTT 处于正常范围, 符合转换原则<sup>[10]</sup>; 第 1 次检查凝血功能为应用达比加群酯后 10 d, 已达到稳态水平; 第 2 次测定 APTT 明显延长, 临床药师询问后发现, 采血时间为服药后 2 h 左右, 此时血药浓度尚处于峰值, APTT 结果意义不大, 故建议服药后 12 h 重新采血测定。

## 2.4 达比加群酯的凝血监测目标与抗凝疗效

评估紧急情况或高危患者达比加群酯的抗凝效果和出血风险, 谨慎解读凝血检验至关重要。APTT 正常表明缺乏药理学抗凝效应, 谷浓度时 APTT 延长 1.5 倍视为达到预期抗凝水平<sup>[7,9]</sup>。服药后 12~24 h 检测 APTT 达 ULN 2 倍以上, 可能导致出血风险的增加, 对合并出血危险因素的患者应特别注意<sup>[7]</sup>, 建议药物减量处理。临床上可结合 APTT 和 TT 评价达比加群酯的抗凝疗效。APTT 和 TT 均正常提示无效, APTT 延长、TT 正常则达比加群处于低水平, 而 APTT 和 TT 均延长表示有效<sup>[9]</sup>。本例患者复查后 APTT 约为 1.7 倍 ULN, TT 过高测不出, 且无出血表现, 临床医师和临床药师均认为实现预期抗凝目标, 故嘱患者继续服用达比加群酯以足疗程。

## 3 总结

达比加群酯未要求常规监测凝血功能, 但 APTT、TT、PT/INR 等凝血指标可随达比加群血药浓度的增高而延长, 因此紧急情况下, 常规抗凝检测可用于明确抗凝疗效。目前较可靠的 dTT 和 ECT 尚无法实现, 谷值的 APTT 检测对抗凝过度有一定帮助, 监测结果须谨慎判断。临床药师应根据药物特点, 及时发现和解决药物治疗问题, 提出合理化建议, 确保患者临床用药安全有效。

## REFERENCES

- [1] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [2] SAMUELSON B T, CUKER A, SIEGAL D M, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of Direct Oral Anticoagulants(DOACs): A systematic review [J]. Chest, 2016, 151(1): 127-138.
- [3] STANGIER J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate [J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(5): 285-295.
- [4] 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(4): 321-328.
- [5] CUKER A, SIEGAL D M, CROWTHER M A, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(11): 1128-1139.
- [6] ADCOCK D M, GOSSELIN R. Direct oral anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 review [J]. Thromb Res, 2015, 136(1): 7-12.
- [7] HEIDBUCHER H, VERHAMME P, ALINGS M. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Europace, 2013, 15(5): 625-651.
- [8] SAKABE M, YOSHIOKA R, FUJIKI A. Low APTT and BMI predicts the occurrence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12): A1436.
- [9] PATEL S, BEFKADU E. A look at coagulation assays for target-specific oral anticoagulants [EB/OL]. [2017-6-5]. <http://www.healio.com/cardiology/arrhythmia-disorders/news/onlin/e/%7B6d5e7867-b65d-41eb-a622-9062259f8205%7D/a-look-at-coagulation-assays-for-target-specific-oral-anticoagulants>.
- [10] 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.

收稿日期: 2017-09-30

(本文责编: 曹粤锋)