

# 达比加群及其逆转剂在心血管疾病中的研究进展

赵丹 周鹏

(成都医学院第一附属医院心血管内科, 四川 成都 610500)

**【摘要】**新型口服抗凝药通过抑制凝血酶促反应中特定凝血因子的途径预防和治疗血栓,包括凝血酶抑制剂(达比加群)和凝血因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依杜沙班等),主要用于非瓣膜性心房颤动、肺栓塞和关节置换术后深静脉血栓的预防和治疗等。达比加群可产生有效、可预测、稳定的抗凝效果,且较少与药物食物发生相互作用,无需常规进行凝血功能监测及剂量调整,临床应用更加方便。随着依达赛珠单抗的获批,达比加群成为第一种拥有特异性逆转剂的新型口服抗凝药,标志着抗凝治疗进入了一个新阶段。现将达比加群酯的药物作用机制、药物相互作用、在心血管疾病中的研究进展及其逆转剂做一简要综述。

**【关键词】**达比加群;心房颤动;冠心病;静脉血栓;依达赛珠单抗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.034

## Dabigatran and Its Reversal Agent in Cardiovascular Diseases

ZHAO Dan, ZHOU Peng

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China)

**【Abstract】**New oral anticoagulants inhibit blood coagulation pathways in particular of the clotting factors, for example thrombin inhibitors (dabigatran etexilate) and blood coagulation factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, etc.). It is mainly used for the prevention and treatment of non-valvular atrial fibrillation, pulmonary embolism and deep venous thrombosis after joint replacement. Dabigatran can produce effective, predictable and stable anticoagulant effect, and has less interaction with drug and food. No routine monitoring of coagulation function and dose adjustment are required, and it is more convenient for clinical application. With the approval of idarucizumab, dabigatran became the first new oral anticoagulants with a specific reversal agent, marking a new stage in anticoagulant therapy. The drug mechanism of action of dabigatran etexilate, drug interactions, its application in cardiovascular diseases and its reversal agents are now briefly reviewed.

**【Key words】**Dabigatran; Atrial fibrillation; Coronary heart disease; Venous thrombosis; Idarucizumab

达比加群作为直接凝血酶抑制剂,首先被批准用于非瓣膜性心房颤动患者的抗凝治疗,用于预防卒中和全身栓塞。因其具有半衰期短、起效迅速、与食物和药物作用较少、无需监测国际标准化比值(INR)等特点,在预防卒中方面更具有优势<sup>[1]</sup>。达比加群作为非瓣膜性心房颤动抗凝治疗新型口服抗凝药(NOAC),其抗凝作用与华法林相当,出血风险较华法林减少约20%,较华法林具有诸多优势<sup>[2]</sup>。RE-LY研究<sup>[3]</sup>表明达比加群抗凝效果明显优于华法林,而主要出血风险与华法林相比,差异无统计学意义。RELY-ABLE研究<sup>[4]</sup>是RE-LY研究的延伸,旨在进一步评估

达比加群酯的安全性,研究发现心房颤动患者长期服用达比加群,具有持久的疗效和安全性。总体而言,接受NOAC治疗的患者消化道出血风险高于接受标准治疗的患者,急性冠脉综合征、深静脉血栓(DVT)或肺栓塞患者应用达比加群和阿哌沙班时更为显著<sup>[5]</sup>。现就达比加群的药物特点和在心血管疾病中的研究进展及其逆转剂予以综述,为临床抗凝治疗提供新思路。

### 1 药物特点

#### 1.1 药物作用机制及相互作用

达比加群酯是一种新型的直接凝血酶抑制剂,是

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81641058);国家临床重点专科建设培育科室专项科研项目(CYFY2017GLPX01);四川省科技厅应用基础研究计划项目(2015JY0275)

**通讯作者:**周鹏, E-mail: ap216g@163.com

达比加群的前体药物,属于非肽类凝血酶抑制剂,口服经胃肠吸收后,在体内转化为具有直接抗凝血活性的达比加群。达比加群结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点,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。达比加群可以从纤维蛋白-凝血酶结合体上解离,发挥可逆的抗凝作用<sup>[6]</sup>。达比加群酯的生物利用度约 6.5%,血药浓度在口服给药 2 h 后达到高峰,半衰期为 12 ~ 17 h,血浆蛋白结合率为 35.0%,约 85% 经尿液排出,达比加群的肾脏清除率与肌酐清除率之间存在线性关系<sup>[7]</sup>。达比加群与药物相互作用少,但达比加群是外转运体 P-糖蛋白运载体(P-gp)的底物,和影响 P-gp 的药物(如酮康唑、决奈达隆、胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米、克拉霉素、利福平和卡马西平等)同时应用可改变其血药浓度,故建议避免同时应用。与质子泵抑制剂及 H<sub>2</sub> 阻滞剂同时应用轻度减少达比加群生物利用度,但不影响临床疗效<sup>[8]</sup>。

## 1.2 药物监测

达比加群相关抗凝效果监测可能有助于避免在其他危险因素存在时药物过量。服用达比加群的患者其 INR 监测不可靠,可能出现 INR 升高的假阳性结果<sup>[9]</sup>,因此不应进行 INR 检测。稀释凝血酶时间,蛇静脉酶凝结时间和活化部分凝血活酶时间可能提供有效的信息。活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间较为敏感,与达比加群表现出曲线-浓度依赖关系,低浓度时急剧增加,蛇静脉酶凝结时间敏感且与药物浓度呈线性相关,但尚未得到推广<sup>[10]</sup>,这些检查尚未标准化,解释结果时应谨慎。

## 2 达比加群最新研究进展

### 2.1 达比加群与心房颤动

心房颤动是最常见的心律失常,其发病率为 1% ~ 2%<sup>[11]</sup>。当存在心脏瓣膜病时,心房颤动的发病率更高,故应引起重视。心房颤动使卒中的相对风险增加 5 倍,在 50 ~ 59 岁患者可归因风险增加 4.6%,80 ~ 89 岁的患者则增加 20% 以上<sup>[12]</sup>。心房颤动与卒中密切相关,并且死亡率和复发率增加。与年轻患者相比,老年心房颤动相关卒中风险增加。年龄也会增加出血风险,包括颅内出血,这是导致死亡和残疾的重要原因,老年患者抗凝治疗净临床获益更大<sup>[13]</sup>。抗凝治疗可使心房颤动患者的卒中风险降低近 60%<sup>[14]</sup>。达比加群是非瓣膜性心房颤动患者抗凝药物的首选,肾功能衰竭和人工心脏瓣膜患者首选华法林<sup>[15]</sup>。Mihai 等<sup>[16]</sup>研究发现发展中国家心房颤动患者诊断 1 年后卒中发生率高于发达国家,由此可见,抗

凝治疗在心房颤动患者管理中的重要性。

RE-DUAL PCI<sup>[17]</sup> 这项多中心研究发现:在接受经皮冠脉介入术(PCI)的心房颤动患者中,接受达比加群和 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂两联疗法的患者出血风险低于三联疗法组,就血栓栓塞事件的风险而言,达比加群双联治疗非劣效于华法林三联治疗。亚组分析发现,对于合并糖尿病的患者,达比加群与华法林疗效相当,安全性更好。心房颤动患者导管消融术后通常采用华法林持续抗凝或间断非维生素 K 拮抗剂口服抗凝治疗。使用非维生素 K 拮抗剂如达比加群进行抗凝治疗可能更安全,但缺乏对照数据。Løfgren 等<sup>[18]</sup> 为了比较持续使用达比加群与华法林在心房颤动患者消融治疗中的安全性,服用达比加群 8 周内大出血事件的发生率低于华法林,轻微出血事件发生率相似。ORBIT-AF 研究<sup>[19]</sup> 的目标是比较达比加群与华法林在心房颤动患者早期治疗中的持续性,此前瞻性研究发现达比加群治疗的患者在 6 个月和 1 年内持续性显著降低。在心房颤动患者中,约 10% 接受 PCI。华法林联合两种抗血小板药物的三联抗血栓治疗是心房颤动患者 PCI 后的标准治疗方案,但具有较高的出血风险,目前心房颤动患者 PCI 后抗栓治疗仍是临床难题。

### 2.2 达比加群与冠心病

关于使用达比加群是否增加心肌梗死风险的问题,由于缺乏关键证据,仍未得到解决。近期 Wei 等<sup>[20]</sup> 荟萃分析证实:接受达比加群治疗的患者心肌梗死的风险较低。与对照组相比,达比加群的使用与心肌梗死风险较高之间未发现明显相关性,累积荟萃分析并未提示达比加群对心肌梗死影响的时间趋势。RE-DEEM 试验<sup>[21]</sup> 表明,低剂量 NOAC 结合单一抗血小板治疗的策略可能是安全的,此策略相关缺血性事件是否显著减少还有待进一步研究。Gaubert 等<sup>[22]</sup> 研究发现,在心房颤动合并急性冠脉综合征患者中,接受达比加群联合氯吡格雷治疗与接受氯吡格雷联合华法林治疗相比,前者增加血栓形成风险,大出血风险无降低。对于冠心病患者的抗凝,尚不能认为达比加群优于华法林,其最佳治疗策略还需更多试验数据来证实。

### 2.3 达比加群与静脉血栓

DVT 发生率约 1‰,如不进行治疗,血栓脱落可导致肺栓塞,其发生率为 3‰ ~ 4‰。如果暴露于某些危险因素,例如既往血栓、长时间静坐(如乘飞机或卧床)、肿瘤、雌激素暴露(妊娠、口服避孕药或激素替代疗法)、创伤等,则发生血栓风险显著增加。目前用于

DVT 患者抗凝治疗的药物仍然是肝素、低分子肝素和维生素 K 拮抗剂等,这些药物具有局限性,可能产生副作用。系统综述显示 NOAC 预防 DVT 及肺栓塞的效果优于标准抗凝治疗,并且出血发生率更低,NOAC 可能是更好的选择<sup>[23]</sup>。Cangemi 等<sup>[24]</sup>研究发现,服用华法林者胃肠道出血发生率(2.5%)是达比加群(0.61%)的四倍多。口服抗凝剂的出血并发症多发生在治疗的第 1 天或几周后,因此,在 3~6 个抗凝治疗周期后是否延长治疗时间需考虑患者的“慢性”出血风险<sup>[25]</sup>。Becattini 等<sup>[26]</sup>认为,在静脉血栓治疗中,NOAC 至少和华法林同样有效。更好地评价 NOAC 在特定患者中的疗效和安全性,将是未来进行临床研究的重点。

### 3 达比加群逆转剂

#### 3.1 依达赛珠单抗作用特点

随着依达赛珠单抗(idarucizumab)在美国和欧洲联盟获批,达比加群成为第一种拥有特异性逆转剂的 NOAC,标志着抗凝治疗进入了一个新阶段<sup>[27]</sup>。依达赛珠单抗是一种单克隆抗体片段,主要用于接受达比加群治疗的患者出现严重出血事件时逆转抗凝作用。依达赛珠单抗能结合游离及与凝血酶结合的达比加群,其亲和力比达比加群的亲和力高 350 倍,这种结合有效地中和了达比加群循环并抑制其抗凝能力<sup>[28]</sup>,因此它能有效地竞争与凝血酶结合的达比加群,形成达比加群-依达赛珠单抗复合物,主要经肾脏清除<sup>[29]</sup>。年龄、性别和肾功能对依达赛珠单抗逆转达比加群诱导抗凝作用没有影响,依达赛珠单抗具有良好的耐受性和安全性。有研究证实,在老年以及肾功能受损(肌酐清除率 30~90 mL/min)的志愿者中,依达赛珠单抗仍然可即刻、彻底、持续地逆转达比加群的抗凝活性,给药 24 h 后可重启达比加群的抗凝治疗且不影响其效果<sup>[30]</sup>。

#### 3.2 依达赛珠单抗临床研究

Pollack 等<sup>[31]</sup>进行了一项多中心、前瞻性、开放性研究,以确定 5 g 依达赛珠单抗静脉注射是否能逆转达比加群的抗凝作用。该研究得出结论:在紧急情况下,依达赛珠单抗迅速、持久和安全地逆转达比加群的抗凝作用。对于不可控制的出血或将进行紧急手术的患者,依达赛珠单抗是有效的。案例报道表明依达赛珠单抗逆转达比加群抗凝作用后可安全地进行溶栓和血栓切除术<sup>[32]</sup>。若接受达比加群治疗的患者需进行紧急手术,凝血功能表明出血风险高,在手术之前应考虑使用逆转剂,依达赛珠单抗是首选<sup>[33]</sup>。

#### 3.3 达比加群及依达赛珠单抗不良反应

应用任何抗凝药均存在出血风险<sup>[34]</sup>,由于缺乏来自大样本随机对照试验的高质量证据指导临床实践,目前 NOAC 治疗患者出血管理建议仍基于专家共识和有限的临床经验。使用达比加群轻度出血的患者,停止抗凝治疗,采取局部止血措施和临床观察即可。若持续严重出血,监测凝血有助于评估抗凝血作用和潜在的继发性出血性疾病。有案例报道达比加群治疗期间自发性心包积血及使用依达赛珠单抗逆转<sup>[35]</sup>,这是第二例关于达比加群在无诱因情况下导致自发性心包积血的报道。有文献表明,与维生素 K 拮抗剂相比,应用达比加群消化不良的发生率更高<sup>[36]</sup>。在 RE-VERSE AD 研究中,发现 3 例疑似依达赛珠单抗过敏者,分别表现为皮疹、呕吐、憋喘等;所有患者用药 5 d 内的严重不良事件发生率为 23.3%,大多数为原发病或合并症进一步恶化所致。上市后持续监督将有助于进一步评估依达赛珠单抗的有效性和安全性。研究表明在多模式治疗的背景下,高剂量凝血酶原复合浓缩物逆转达比加群和依达赛珠单抗同样有效。虽然凝血酶原复合物浓缩物未获批用于逆转 NOAC,当无法获得依达赛珠单抗或无法确定患者是否服用达比加群时,它可能有价值<sup>[37]</sup>。

### 4 结语

目前达比加群的研究已取得了突破性进展,诸多临床实验证实其在心血管疾病中的应用具有良好的疗效和安全性。以前因没有特异性逆转剂让人们应用达比加群心存顾虑,依达赛珠单抗的问世解决了这个难题,坚定了临床医生应用达比加群的信心,开启了抗凝治疗新篇章。NOAC 现在常用于医疗实践中,在侵入性检查及治疗时,临床医师应与其他学科合作,协助解决 NOAC 剂量、持续或停药时间问题。目前依达赛珠单抗尚未在中国上市,医生将持续关注达比加群及其逆转剂的最新研究进展,争取让更多患者获益。

### 参考文献

- [1] Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2013, 44(7):1891-1896.
- [2] 王伟,周明礼. 达比加群酯抗凝治疗与基因多态性研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3):494-497.
- [3] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12):1139-1151.
- [4] Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study[J]. *Circulation*, 2013, 128(3):237-243.
- [5] Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal

- bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2015, 350:h1857.
- [6] 汤传飞, 黄安民, 王彪. 达比加群酯制备路线[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(33):6946-6947.
  - [7] Stangier J, Rathgen K, Stähle 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.
  - [8] 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.
  - [9] Taune V, Wallén H, Ågren A, et al. Whole blood coagulation assays ROTEM and T-TAS to monitor dabigatran treatment[J]. *Thromb Res*, 2017, 153:76-82.
  - [10] Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring oral direct inhibitors(ODIs) of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(4):756-760.
  - [11] Lee H, Kim TH, Baek YS, et al. The trends of atrial fibrillation-related hospital visit and cost, treatment pattern and mortality in Korea: 10-year nationwide sample cohort data[J]. *Korean Circ J*, 2017, 47(1):56-64.
  - [12] Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(11):639-654.
  - [13] Patti G, Cavallari I, Hanon O, et al. The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265:118-124.
  - [14] Testai FD. The relevance of atrial fibrillation in stroke prevention[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(4):253-255.
  - [15] Laàs DJ, Naidoo M. Oral anticoagulants and atrial fibrillation: A South African perspective[J]. *SAMJ*, 2018, 108(8):640-646.
  - [16] Mihos C, Mariolis A, Letsas KP, et al. Risk of mortality and stroke after atrial fibrillation[J]. *Lancet*, 2017, 389(10072):906.
  - [17] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(16):1513-1524.
  - [18] Løfgren B, Pareek M, Larsen JM. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(17):1627-1636.
  - [19] Jackson LR, Kim S, Shrader P, et al. Early therapeutic persistence on dabigatran versus warfarin therapy in patients with atrial fibrillation; results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(4):435-439.
  - [20] Wei AH, Gu ZC, Zhang C, et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: fact or fiction? A critical meta-analysis of over 580,000 patients from integrating randomized controlled trials and real-world studies[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267:1-7.
  - [21] Guedeney P, Vogel B, Mehran R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant after acute coronary syndrome: is there a role? [J]. *Int Cardiol*, 2018, 13(2):93-98.
  - [22] Gaubert M, Resseguier N, Laine M, et al. Dabigatran versus vitamin K antagonist: an observational across-cohort comparison in acute coronary syndrome patients with atrial fibrillation[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3):465-473.
  - [23] Robertson L, Kesteven P. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6:CD010956.
  - [24] Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, et al. A comparison of the rate of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5):734-739.
  - [25] Klok FA, Hüsle V, Clemens A, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(5):1369-1376.
  - [26] Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(16):1941-1955.
  - [27] 周力, 李虹伟. 达比加群酯特异性逆转剂依达赛珠单抗的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(8):655-657.
  - [28] Reardon DP, Owusu K. Idarucizumab for dabigatran reversal guideline[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2016, 15(2):33-35.
  - [29] Norris S, Ramael S, Ikushima I, et al. Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab during phase I studies[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(8):1815-1825.
  - [30] Glund S, Gan G, Moschetti V, et al. The renal elimination pathways of the dabigatran reversal agent idarucizumab and its impact on dabigatran elimination[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(5):724-733.
  - [31] Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn RJ, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):431-441.
  - [32] Vosko MR, Bocksruker C, et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(3):1-12.
  - [33] Eikelboom JW, Kozeklangenecker S, Exadaktylos A, et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. *Br J Anesth*, 2018, 120(4):645-656.
  - [34] Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding[J]. *Blood*, 2014, 123(8):1152-1158.
  - [35] Jelani Q, Gordon R, Schussheim A. Dabigatran-induced spontaneous hemopericardium and cardiac tamponade[J]. *Tex Heart Inst J*, 2017, 44(5):370-372.
  - [36] Hoffman A, Galle PR. Gastrointestinal disorders and dabigatran[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(1):9-16.
  - [37] Honickel M, Braunschweig T, Rossaint R, et al. Reversing dabigatran anticoagulation with prothrombin complex concentrate versus idarucizumab as part of multimodal hemostatic intervention in an animal model of polytrauma[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(5):852-861.

收稿日期:2019-01-29