

达比加群酯在心房颤动伴左心耳血栓中的应用*

韦怡春, 李菊香[△], 俞建华, 颜素娟, 程晓曙
(南昌大学第二附属医院心内科 330006)

[中图法分类号] R541

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)27-3887-02

新型口服抗凝药(NOAC)凝血酶抑制剂达比加群酯通过可逆性地与凝血酶结合而发挥抗凝作用^[1-2]。临床试验证明,达比加群酯可有效降低房颤患者卒中风险,是一种有效且安全性较好的口服抗凝药^[3-5]。本文报道 2 例达比加群酯对心房颤动伴左心耳血栓的疗效及安全性。

1 临床资料

病例 1:男,51 岁,反复心悸发作 2 月余,再发 4 d。患者于 2 个月前无明显诱因出现心悸,心电图提示心房颤动,食道超声未见血栓,经胺碘酮治疗后转为窦性心律。以胺碘酮、华法林维持治疗 2 周后自行停药。有高血压病史 4 年余,服用氨氯地平 and 依那普利血压控制良好。超声心动图提示左心室肥厚,心电图显示左心室肥厚劳损。4 d 前再次发作心悸,心电图提示心房颤动,仅持续 4~5 h 心悸自行缓解。2 d 后患者感到胸闷不适,行冠脉 CT 血管造影(CTA)检查时,发现左房充盈缺损,进一步经食道超声检查证实为左心耳血栓,大小 7 mm×8 mm(图 1)。给予达比加群酯 110 mg(每天 2 次)治疗 1 个月,复查食道超声,左心耳血栓消失(图 2)。患者无明显不适,未出现出血等并发症,肝、肾功能无明显变化,国际标准凝血时间 1.03。

病例 2:男,63 岁,体检发现心房颤动 1 年余,偶有胸闷、心悸等不适。高血压病史 2 年余,服盐酸贝那普利及氨氯地平治疗,血压控制良好。超声心动图提示左室舒张功能不全,左房 40 mm,于外院行房颤射频消融治疗,术后服用索他洛尔、华法林治疗。半年后房颤复发,患者不规律服用阿司匹林。3 个月前,患者因胸闷在外院行胸部 CTA 检查发现充盈缺损,经食道超声检查证实为左心耳血栓,大小 14 mm×8 mm(图 3)。给予达比加群酯 110 mg(每天 2 次)治疗 3 个月,复查食道超声,左心耳血栓消失(图 4)。患者无明显不适,未出现出血等并发症。复查肝功能、肾功能、血尿常规无明显异常发现,国际标准凝血时间 0.94。

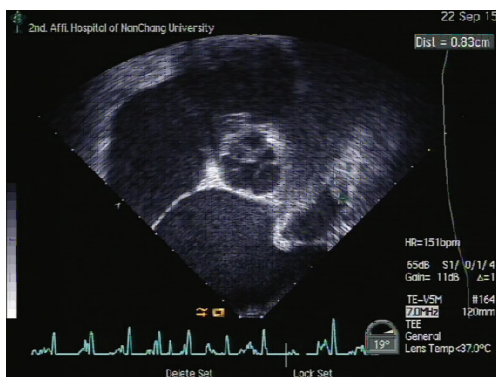


图 1 TEE 左心耳血栓(7 mm×8 mm)



图 2 1 个月后复查血栓消失

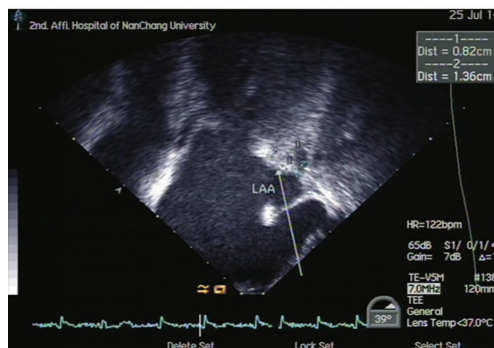


图 3 TEE 左心耳血栓(14 mm×8 mm)



图 4 3 个月后复查血栓消失

2 讨论

凝血酶抑制剂达比加群酯通过可逆性地与凝血酶结合发挥抗凝作用,系列研究表明,达比加群具有良好的预防房颤、脑卒中的作用^[6-8]。著名的 RE-LY 研究^[9-11]表明,小剂量达比加群酯(110 mg)的作用与经典的口服抗凝药物华法林相当,而大剂量的达比加群酯(150 mg)疗效优于华法林,而出血尤其大出血的发生率明显低于华法林,是目前认为疗效好而不良反

* 基金项目:国家十二五“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09303305)。 作者简介:韦怡春(1990—),硕士,住院医师,主要从事心律失常的研究。 △ 通信作者,E-mail:ljsx12@126.com。

应相对较少的新型口服抗凝药物。因此,达比加群酯降低非瓣膜房颤患者中风风险的安全性及有效性已得到公认,各大指南已将其列为房颤卒中预防的适应证,2014 AHA/ACC/HRS 最新房颤指南首次将达比加群酯作为 NVA 高危患者 I 类推荐^[12]。目前,FDA 增加的达比加群酯新适应证包括深静脉血栓(DVT)与肺动脉栓塞(PE)治疗及复发风险的降低。然而,所有前期研究均针对房颤的卒中预防,对于心房已形成的血栓是否能够溶解消除,尚不清楚。

本文报道 2 例房颤患者,并不是房颤卒中的高危患者,CHADS-VASC 评分仅 1 分,依据指南可选择抗凝或阿司匹林治疗,而 2 例患者药物依从性差,不愿服药而自行停用华法林抗凝治疗导致左房血栓形成。在发现左心耳血栓后,给予达比加群酯 110 mg(每天 2 次)治疗,分别于 1 个月和 3 个月后血栓消失,表明达比加群酯对已形成的左心耳血栓可能有一定溶解作用。其作用机制可能是达比加群与凝血酶的活性位点结合^[1,13-15],不仅可以特异并可逆性地抑制游离凝血酶的作用,而且可以抑制与血块结合的凝血酶的作用,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,另外可以抑制凝血因子Ⅲ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅺ及凝血酶诱导的血小板聚集达到抗凝作用,阻止血栓进一步形成,同时人体会启动纤维蛋白溶解系统使已形成的血栓破坏,从而使已形成的左心耳血栓消除,当然达比加群酯参与其中的具体机制还不是十分清楚。但本文 2 例患者,从病史推测发生血栓的时间不长,且血栓体积不是很大。对于时间较长和血栓体积较大的情况,能否达到同样的效果需要更多的病例来证实。

参考文献

- [1] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(6): 1116-1127.
- [2] Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants[J]. *Europace*, 2016, 18(7): 955-964.
- [3] Hanley CM, Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(2): 165-171.
- [4] Gomezoutos A, Terleirafernandez AI, Calvorojas G, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation; a systematic review and meta-analysis of subgroups[J]. *Thrombosis*, 2013; 640723.
- [5] Bancroft T, Lim J, Wang C, et al. Health care resource utilization, costs, and persistence in patients newly diagnosed as having nonvalvular atrial fibrillation and newly

treated with dabigatran versus warfarin in the United States[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(3): 545-556.

- [6] O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation; a review of clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(4): 894-901.
- [7] Mohd HM, Shaharuddin S, Long CM, et al. Preliminary study of safety and efficacy of warfarin versus dabigatran in atrial fibrillation patients in a tertiary hospital in Malaysia[J]. *Value Health*, 2015, 18(7): A378.
- [8] Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation; a Bayesian meta-analysis approach[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(1): 7-20.
- [9] Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation; results from the RE-LY trial[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196(2): 127-131.
- [10] Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al. Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(8): 1204-1209.
- [11] 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.
- [12] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): 2071-2104.
- [13] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(5): 285-295.
- [14] Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(3): 292-303.
- [15] Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009, 15 Suppl 1: 9-16.

(收稿日期:2016-11-06 修回日期:2017-05-22)

(上接第 3886 页)

- [11] 叶子激,袁丽.住院糖尿病患者安全风险管理的实践与研究,2013,10(2):134-135.
- [12] 赵桂花,靳立敏.人性化管理模式在护理管理中的应用[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(21): 140-141.
- [13] 陈月,张宏晨.护士一般自我效能感的研究进展[J]. *护理*

实践与研究,2013,10(2):134-135.

- [14] 朱芬芬,蔡小红,闻彩芬,等.护生自我效能感培养的研究进展[J]. *中国实用护理杂志*, 2011, 27(14): 7-9.

(收稿日期:2016-11-25 修回日期:2017-05-12)