

# 心房颤动抗凝治疗药物研究的新进展

刘 韬 秦 牧 黄从新

心房颤动(简称房颤)是临床上最常见的心律失常,常与慢性心力衰竭、高血压、冠心病等器质心脏病合并存在,并且有很高的致残率和致死率<sup>[1]</sup>。国际上对房颤的流行病学调查显示人群房颤发病率约为 0.5%,且有随年龄上升的趋势<sup>[2,3]</sup>。目前中国房颤的发病率为 0.77%<sup>[4]</sup>,高于国际上的相关研究。房颤导致患者血流动力学紊乱,常引起各种致残率极高的血栓栓塞性事件,尤其以脑卒中最为多见,有研究表明房颤导致的脑卒中,在 50~59 岁的人群中为 1.5%,在 80 岁以上人群可达到 23.5%<sup>[5]</sup>。全球每年约 300 万人罹患房颤相关性卒中,患者的致残率明显上升,其中约半数患者在一年内死亡。因此抑制血栓的形成,预防栓塞性卒中事件,是房颤治疗的目标之一。房颤患者使用抗凝药物有助预防房颤相关性卒中的发生已被多项临床研究证实<sup>[6,7]</sup>。本文对房颤抗凝常用药物及新近出现具有临床价值的抗凝药物进行综述。

## 一、凝血的过程

血液凝固是一系列凝血因子经蛋白酶水解活化的级联反应过程。它可通过内源性和外源性凝血途径启动作用于凝血因子 X 使其激活为凝血因子 Xa,形成凝血酶原酶复合物,进一步作用于凝血因子 II 使其转化为凝血因子 IIa 进入共同途径,使可溶性的纤维蛋白原变成稳定、难溶的纤维蛋白,网罗血细胞而成血凝块。参与凝血过程的 14 种凝血因子大部分为蛋白质,其中 II、VII、IX、X 因子的生成因需要维生素 K 的参与,又被称为依赖维生素 K 的凝血因子。此外,凝血因子 IIa 和 Xa 又可被丝氨酸蛋白酶抑制物所抑制。

根据血液凝固的级联反应原理,把凝血过程中的一些关键凝血因子及与凝血因子作用相关的其他因素作为靶点,研制了相关的抗凝药物。传统的抗凝药物可以分为肠外用药物和肠内用药,前者包括肝素、低

分子肝素,后者以华法林为代表。近年来,研究者开发了几种新型的抗凝药物,包括直接凝血酶抑制剂和凝血因子 Xa 抑制剂。以下对这些传统及新型抗凝药物分别进行介绍。

## 二、肝素及低分子肝素

肝素是一种酸性黏多糖,广泛存在于哺乳动物的肺、肝、肠等组织器官。肝素作为抗凝药物,它通过增强丝氨酸蛋白酶抑制物的活性而起到抗凝的作用,并不直接作用于凝血因子。当血液中缺乏丝氨酸蛋白酶抑制物时,肝素的抗凝作用则很弱。肝素通过丝氨酸蛋白酶抑制物可以抑制 IIa、IXa、Xa 等凝血因子,发挥间接抗凝作用。肝素与低分子肝素的区别在于肝素通过丝氨酸蛋白酶抑制物灭活凝血因子时,必须同时与丝氨酸蛋白酶抑制物和凝血因子结合,而低分子肝素则只需与丝氨酸蛋白酶抑制物结合。临床上肝素最常用于防治血栓栓塞性疾病,如静脉血栓、肺栓塞等,也可用于缺血性心脏病的治疗,如心肌梗死。出血是肝素的最常见不良反应,必要时可鱼精蛋白纠正。但由于肝素需胃肠道外给药,不适用于院外长期使用,而未在房颤患者中广泛使用。

## 三、华法林

华法林属于香豆素类衍生物,是现有已知最有效的口服抗凝药物。华法林通过抑制肝脏维生素 K 环氧化还原酶,阻止 II、VII、IX、X 因子等维生素 K 依赖性凝血因子的羧化过程而起到抗凝的作用。既往研究表明对于房颤患者的抗凝治疗,假如在给予华法林治疗时把国际标准化比值(INR)维持在 2~3,即可使总病死率和卒中病死率分别降低 1/4 与 2/3<sup>[8]</sup>,因此华法林被认为是一种可以降低房颤患者病死率的药物。此外,华法林还具有口服有效及作用时间长特点适合房颤患者的长期使用。但华法林还具有如下缺点:①过窄的治疗窗:治疗时必须把 INR 维持在 2~3 才能发挥治疗作用,治疗效果和大出血风险难以把握。患者必须定期监测 INR 值调整华法林的剂量,这为患者带来极大的不便;②华法林疗效易受其他因素的影响:华法林疗效易受饮食、年龄和其他药物的影

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:黄从新,教授,博士生导师,电子信箱:huangcongxin@yahoo.com.cn

响<sup>[9]</sup>。华法林主要经肝脏细胞色素 P450 (CYP) 酶系代谢,凡是能抑制 CYP 活性的药物或经 CYP 代谢的药物均可使华法林的半衰期延长,抗凝作用增强;此外,血液中的华法林是血浆蛋白结合以保持无活性的状态,而一些药物和食物可竞争性抑制华法林与血浆蛋白结合,使华法林表现为有活性的游离状态,抗凝作用增强,患者出血风险增加。药物之间的相互作用还可以通过用药指导加以避免,而食物对华法林的影响常常让很多患者难以接受。③华法林疗效具有基因多态性:一些研究表明,维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚单位 1 基因 (VKORC1) 和 CYP 2C9 基因 (CYP2C9) 的多态性与导致华法林用量个体差异有关<sup>[10~12]</sup>。CYP2C9 基因控制的是与华法林代谢相关的酶,CYP2C9 基因多态性可使华法林代谢速度减慢,患者华法林的有效血药浓度可以维持更长时间,这与 CYP2C9 基因突变型的个体在接受常规治疗发生药物不良反应的风险增大有关。VKORC1 基因控制是与抗华法林作用相关的酶,当 VKORC1 基因发生突变时,其所控制的酶的转录过程将受到限制,导致抗华法林的能力降低,从而使华法林的药物效应动力学效果增强。总之,当 VKORC1 或 CYP2C9 基因发生突变时,患者所需的华法林剂量将会大大减少。

上述 3 种因素严重限制了华法林在房颤患者中的应用。在国外,有治疗指征的房颤患者中使用华法林进行抗凝治疗的仅有 50%,在我国这一数字则更低。2003 年和 2004 年的两项调查研究显示,华法林的用药比例住院病人当中为 10%,一般人群中大约为 3%<sup>[4,13]</sup>。由于华法林本身存在的这些缺点严重地限制了其在房颤患者的抗凝治疗中的应用,因此迫切需要研究出更安全有效的抗凝药物。

#### 四、新型抗凝药物

理论上抑制凝血过程中的任何一种凝血因子均可达到阻止血栓形成的作用,但只有凝血酶(凝血因子 II a)和凝血因子 X a 是内外源凝血途径中所共有的。因此,抑制凝血酶和凝血因子 X a 能达到更有效的抗凝作用。基于这一点,在过去的十几年当中,几种直接凝血酶抑制剂和凝血因子 X a 抑制剂被研制出来。

1. 直接凝血酶抑制剂:希美加群是第 1 代凝血因子 II a 抑制剂,在其预防非瓣膜性房颤患者脑卒中和全身性栓塞疾病的研究中证实希美加群抗凝的有效性与安全性均与华法林相似,且出血风险显著低于华法林<sup>[14,15]</sup>,但随着希美加群进入临床应用却发现其

可导致患者产生严重的肝损害,有些患者甚至出现了肝衰竭而不得不退出市场<sup>[16]</sup>。

达比加群作为第 2 代凝血因子 II a 抑制剂,在房颤患者以每次 150mg,每日 2 次的剂量进行抗凝治疗时其疗效与安全性均与华法林相似<sup>[17]</sup>。而近期的一项纳入 18113 例房颤患者的研究表明:①对于年龄小于 75 岁的房颤患者使用达比加群(110mg 或 150mg,每日 2 次),无论是颅内还是颅外出血的风险均较华法林组低;②对于年龄大于 75 岁的房颤患者,达比加群颅内出血的风险低于华法林,而颅外出血风险则与华法林相似(110mg,每日 2 次)或高于华法林(150mg,每日 2 次)。但对于所有使用达比加群的房颤患者,均未表现出明显的肝毒性<sup>[18]</sup>。

2. 直接凝血因子 X a 抑制剂:凝血因子 X a 抑制剂可分为:①胃肠道外药物:以静脉注射药物方达帕鲁为代表;②胃肠道内药物:以口服药物艾吡沙班、贝曲西班和利伐沙班为代表。这些药物在治疗深静脉血栓和肺栓塞等相关研究中已被证实具有良好点的疗效和安全性,而对于凝血因子 X a 抑制剂应用于房颤患者的抗凝治疗,相关研究仍在进行中,目前尚无结论<sup>[19~22]</sup>。

这些新型抗凝药物与华法林相比都具有起效快、作用强、低出血风险、不易受食物等其他因素干扰以及无需检测 INR 的特点。此外,直接凝血因子 X a 抑制剂还具有既可抑制游离状态的凝血因子 X a,也可以抑制与凝血酶原复合物内的凝血因子 X a 的特性。这与肝素等间接凝血因子 X a 抑制剂只能作用于游离状态的凝血因子 X a 相比具有更强大的抗凝效果。

但传统的抗凝药物相比,新型抗凝药物同样存在以下的缺点:①药物的有效性未被完整的评价;②由于新型抗凝药物的药效持续时间较短,有些药物需多次服药,影响了患者的依从性;③由于无需检测 INR,一旦发生出血意外不易及时发现;④一旦出现不良反应无有效的解毒药物。

#### 五、展 望

心房颤动是临床上最常见的心律失常类型之一,其高致残率和致死率严重影响了患者的生活质量。房颤传统治疗方法为应用抗心律失常药物以恢复患者的窦性节律,即节律控制法。但对于不能恢复窦性节律或虽恢复窦性节律但不能长久维持的患者,近年来的一些研究提出了以控制心室率并合用抗凝药物进行治疗的方法,即室率控制法。无论是使用节律控制法恢复窦性心律还是使用室率控制法长期抗凝治

疗的过程中均需要使用抗凝药物。合理使用抗凝药物可以有效降低房颤患者各种血栓栓塞性事件的发生率,但由于抗凝药本身的不良反应及抗凝药物种类的缺乏使得很多房颤患者放弃了抗凝治疗,从而导致了各种血栓栓塞性事件的发生。为了克服传统抗凝药的缺点以增加房颤患者抗凝治疗的依从性,直接凝血酶抑制剂和凝血因子 Xa 抑制剂这些新型抗凝药被研发出来。其中的一些新型抗凝药物已经被证实除具有传统抗凝药物相似的疗效外尚具有出血风险低、无需血液检测 INR 等优点,但仍有一些新型药物由于严重的不良反应而退出市场。这些研究提示我们虽然新型药物具有一些优点,但其要完全替代华法林成为房颤患者抗凝治疗的首选药物仍需要一段路程。总之,虽然这些新型抗凝药物的疗效评价及不良反应仍在进一步的研究中,但有望在不久的将来成为适合房颤患者抗凝治疗使用的安全有效的药物,为房颤患者的抗凝治疗带来福音。

#### 参考文献

- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort (the Framingham Heart Study) [J]. JAMA, 1994, 271(11):840-844
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, *et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predispose conditions for atrial fibrillation: population-based estimates[J]. Am J Cardiol, 1998, 82(8A): 2N-9N
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults [J]. JAMA, 2001, 285(18):2370-2375
- 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志,2004,43(7): 491-494
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. Stroke, 1991, 22(8): 983-988
- Bath PMW, Zhao L, Heptinstall S. Current status of stroke prevention in patients with atrial fibrillation[J]. Eur Heart J Suppl, 2005, 7(8):C12-C18
- Hart RG, Benavente O, McBride R, *et al.* Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 1999, 131(17):492-501
- Singer DE. Anticoagulation to prevent stroke in atrial fibrillation and its implications for managed care [J]. Am J Cardiol,1998, 81(5A): 35C-40C
- Klein TE, Altman RB, Eriksson N, *et al.* Estimation of the warfarin dose with clinical and pharma cogenetic data [J]. N Engl J Med, 2009,360(8):753-764
- Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, *et al.* Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity [J]. Blood, 2005, 106(4): 135-140
- Wadelius M, Chen LY, Downes K, *et al.* Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose [J]. Pharmacogenomics J, 2005, 5(9):262-270
- Andrea DG, Ambrosio RL, Perna DP, *et al.* A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin [J]. Blood, 2005, 105(7): 645-649
- 胡大一,孙艺红,周自强,等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素病例对照研究[J]. 中华内科杂志,2003,42(3):157-161
- SPORTIF-III Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF-III): randomized controlled trial [J]. Lancet, 2003,362(9397): 1691-1698
- Albers GW, Diener HC, Frison L, *et al.* Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial [J]. JAMA,2005, 293(6):690-698
- Boos CJ, Lip GY. Ximelagatran: an eulogy [J]. Thromb Res, 2006, 118(3):301-304
- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, *et al.* Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study) [J]. Am J Cardiol, 2007, 100(9):1419-1226
- 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
- Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, *et al.* Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study [J]. Circulation, 2007, 116(2):180-187
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, *et al.* Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372(9632):31-39
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 358(26):2776-2786
- Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD-4) [J]. Lancet, 2009,373(9528):1673-1680

(收稿:2011-07-19)

(修回:2011-09-23)