

心房颤动新型抗凝药物的应用及进展

张 松

〔作者简介〕 张松,主任医师,博士生导师,美国心脏协会(AHA)会员,上海交通大学医学院附属新华医院心内科副主任,上海市医学会心血管分会心脏急重症学组副组长,中华医学会心血管分会全国青年委员,中华医学会心血管分会心力衰竭学组委员,中国心律学会青年委员。2004 年 9 月~2006 年 7 月在复旦大学附属上海中山医院心内科从事博士后研究工作。2008 年在美国首都华盛顿最大的华盛顿中心医院心脏科作访问学者,主持国家级和省级科研课题共 5 项,SCI 收录杂志《California Journal of Politics and Policy》和《Multivariate Behavioral Research》特约审稿专家。以第一作者在国内外杂志发表论文 30 余篇,其中近几年以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 7 篇,独立招收培养博士和硕士研究生共 11 名。

〔中图分类号〕 R541

〔文献标识码〕 A

近年来,人们利用重组技术从天然生物体内合成了一些新的抗凝药物。这些药物可以弥补华法林功能上的局限性,却有着与华法林相同,甚至优于华法林的疗效,大致分为以下几种:直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitors, DTIs), Xa 因子抑制剂(F Xa inhibitors), IX 因子抑制剂(factor IX inhibitors),组织因子抑制剂和新型的维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)等。未来最可能作为心房颤动抗凝新药用于临床的主要是直接凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂两类药物。

一、常用的新型口服抗凝药

1. 直接凝血酶抑制剂:凝血酶是一种丝氨酸蛋白酶,在凝血级联反应的最后阶段通过使纤维蛋白原转化成纤维蛋白而起着关键作用。它还可以活化 XI、XIII 因子和血小板蛋白酶活化受体,并且可以通过活化 VIII 和 V 因子放大其自身效应。因此,抑制凝血酶的活性被视为有效抗凝的关键步骤。直接凝血酶抑制剂更有效、更安全。现有的直接凝血酶抑制剂有注射和口服两种剂型,前者包括水蛭素、地西卢定、比伐卢定、阿加曲班等,主要用于外科手术、缺血性心脏病的急性抗凝治疗,水蛭素和阿加曲班已被批准用于治疗 HIT 患者,而比伐卢定则作为肝素的替换,批准用于经皮冠状动脉介入治疗的患者;口服用于心房颤动抗凝的药物有两种:希美加群和达比加群酯。

希美加群是最早的口服直接凝血酶抑制剂,是美拉加群(melagatran)的前体药物,口服后在体内经生物转化成美拉加群起抗凝作用。SPORTIF III 和 V 试

验是近年来有关希美加群在心房颤动中预防脑卒中的两项重要试验,均为大型多中心实验。两项结果均显示与华法林相比,希美加群不能降低心房颤动患者的病死率,但可使出血的相对危险性 & 出血事件降低。该药曾分别于 2003 年 12 月和 2004 年 6 月在法国和德国上市,但最终因为其潜在的肝毒性,于 2006 年 2 月撤出市场。

达比加群酯也是口服前体药,在体内经血浆酯酶转化为达比加群而起作用,达比加群是凝血酶可逆的强效竞争性抑制剂。其代谢不通过 CYP450 途径,因此不易与食物和其他药物发生相互作用,且不易受基因多态性的影响,其药代动力学及药效参数均可预测。2010 年 10 月,美国 FDA 批准达比加群酯用于心房颤动患者卒中中的一级预防。2011 AHA 心房颤动指南推荐达比加群酯替代华法林用于心房颤动抗凝治疗,推荐级别为 I 类推荐(证据水平 B 级)。

2. Xa 因子抑制剂:Xa 因子处于连接内源性和外源性凝血途径共同通路的中心枢纽位置,是有效抗凝的重要靶点,一经抑制,内、外源性凝血均被阻断。Xa 因子可以以 1:1000 比例激活凝血酶原,使其转化成凝血酶。Xa 因子抑制剂可以阻止这种凝血酶瀑布式激活从而发挥强效抗凝作用。Xa 因子抑制剂又分为直接 Xa 因子抑制剂和间接 Xa 因子抑制剂,前者可以与 Xa 因子的活性位点相结合,从而阻止 Xa 因子对凝血酶的作用,包括利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban/eliquis)、贝曲沙班(betrixaban)、达瑞沙班(darexaban)、YM150、DU-176b 等,都是可口服的 Xa 因子抑制剂,目前处于不同的开发研究阶段;后者主要是通过诱导抗凝血酶构象变化,从而增

加其对 Xa 因子的灭活能力作用,包括磺达肝素(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)及艾卓肝素的生物素化产品(idraparinux biotinylated),主要为注射用制剂。

利伐沙班是全球首个口服直接 Xa 因子抑制剂,对 Xa 因子具有高度的选择性,它与 Xa 因子的亲和力比凝血酶高上万倍,可以同时作用于处于游离和结合状态的 Xa 因子,对血小板聚集没有直接作用。利伐沙班具有生物利用度高(80%),可每日 1 次固定剂量服用,口服后 2.5~4.0h 药物浓度达到峰值,半衰期 5~9h,通过胆、肾两种途径代谢。利伐沙班量效关系稳定,与食物和药物相互作用小,配量不受性别和体重的影响,是比较理想的新型抗凝药物。

阿哌沙班是高效、可逆、选择性的 Xa 因子的直接抑制剂,对游离及结合状态 Xa 因子均有抑制作用。可一天两次固定剂量给药,在心房颤动患者中预防脑卒中的最适宜剂量仍在临床实验研究阶段。阿哌沙班口服后起效期为 3h,半衰期为 8~15h。多代谢途径,肝肾疾病的患者也能很好地耐受。ARISTOTLE 研究是有关阿哌沙班随机双盲的 III 期临床实验,主要研究阿哌沙班在非瓣膜病心房颤动和至少有一项脑卒中危险因素的患者中预防脑卒中的效果。结果显示阿哌沙班的疗效及安全性均优于华法林。

3. 其他新型抗凝药物:其他抗凝药物包括组织因子抑制剂、IXa 因子抑制剂、重组的血栓调节蛋白(rTH)、海藻硫酸多糖(SPS)、Atrryn 等。这些药物离应用于心房颤动抗凝还有一定距离。

新的抗凝药物层出不穷,很多新抗凝药物具有可预见的药代动力学和药效学参数,不易与食物及其他药物发生相互作用,不受基因多态性的影响,可按固定剂量每天 1~2 次服用,无需定期监测凝血功能及判断是否需要调整用量,弥补了处于传统统治地位的华法林的局限和不足。各种新抗凝药疗效、用途、安全性、研究进展各不相同,其中疗效比较肯定、安全性好、研究较为成熟、能口服、最有可能代替华法林用于心房颤动抗凝的药物主要有达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班,目前直接凝血酶抑制剂达比加群酯和 Xa 因子直接抑制剂利伐沙班均已获准上市,美国 FDA 也已经批准达比加群酯用于心房颤动患者卒中中的一级预防。2011 AHA 心房颤动指南也推荐达比加群酯可替代华法林用于心房颤动抗凝治疗。这 3 种药物根据其自身优势很可能终将成为在心房颤动患者中抗凝治疗的主要力量。

二、新指南中对于新型抗凝药的描述和推荐

1. ESC 2012 心房颤动指南对新型抗凝药的推荐:对于非瓣膜性心房颤动 CHA₂DS₂ VASc 评分 ≥ 2 分的患者推荐口服抗凝药物治疗,如维生素 K 拮抗剂(VKA)(INR 2.0~3.0)、达比加群、利伐沙班等。CHA₂DS₂ VASc 评分 = 1 分的患者,在评价了出血风险和患者意愿后,推荐口服抗凝药物治疗,如 VKA(INR 2.0~3.0)、达比加群、利伐沙班等。

2. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识(2012 版)的描述和推荐:近年来,有关达比加群酯的 RE-LY 研究、有关利伐沙班的 ROCKET-AF 研究以及有关阿哌沙班的 ARISTOTLE 和 AVERROES 研究表明,新型口服抗凝药物预防心房颤动患者卒中事件的疗效不劣于或优于华法林,而发生严重出血性并发症(特别是颅内出血)的风险低于华法林。此外,阿哌沙班的 AVERROES 研究表明,阿哌沙班较阿司匹林更为有效的预防卒中与全身血栓栓塞事件,且不增加严重出血事件风险。

3. 2013 ACCF/AHA/HRS 心房颤动治疗指南的推荐:I 类推荐:对于有脑卒中和全身血栓栓塞危险,但是没有做过心脏瓣膜修复术和没有合并有血流动力学影响的严重心脏瓣膜病患者、不伴严重肾衰竭或严重肝脏疾病心房颤动患者,为了预防脑卒中和全身血栓栓塞性疾病,达比加群可以作为华法林以外的另一选择(证据水平为 B)。

4. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识(2013 版)的描述和推荐:研究提示,在心房颤动患者中应用达比加群酯(150mg,每日 2 次)的疗效优于华法林,其出血并发症与华法林相似;达比加群酯剂量为 110mg,每日 2 次时出血并发症有所减少,而其疗效与华法林相似。现有证据表明利伐沙班在预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件方面的疗效不劣于甚至优于华法林,且具有更好的安全性。研究表明,与调整剂量的华法林相比,阿哌沙班能够更为有效的降低卒中或体循环血栓发生率与出血事件危险性,并降低全因病死率。在现阶段,新型口服抗凝剂主要适用于非瓣膜性心房颤动患者。

5. 2014 美国神经病学学会非瓣膜病心房颤动预防卒中指南的推荐:对于非瓣膜病心房颤动需要用口服抗凝药物的患者为了减少卒中的危险,临床医生应该选择下列方案之一:华法林、目标 INR 2.0~3.0;达比加群 150mg/每日 2 次(如果肌酐清除率 > 30ml/min);利伐沙班 15mg/d(如果肌酐清除率 30~49ml/min)或者 20mg/d;阿哌沙班 5mg/每日 2 次(如果血

清肌酐 $<1.5\text{mg/dl}$ 或 2.5mg 、每日 2 次 (如果血清肌酐 $>1.5\text{mg/dl}$ 并 $<2.5\text{mg/dl}$ 、且体重 $<60\text{kg}$ 和 (或) 年龄 ≥ 80 岁)。对于非瓣膜病心房颤动需要用抗凝药物治疗且颅内出血风险更高的患者,临床医生应该给予达比加群、利伐沙班和阿哌沙班。对于不愿意或者不能顺从检测 INR 的患者,临床医生应该给予达比加群、利伐沙班和阿哌沙班。对于不愿意或者不适合华法林治疗的患者临床医生应该给予阿哌沙班,对于没有阿哌沙班的也可用达比加群和利伐沙班。

6. 2014 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者治疗指南推荐:(1) I 类推荐:对于有过卒中病史、TIA 或者 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ 评分 ≥ 2 分的非瓣膜病心房颤动患者建议口服抗凝药物,可选择华法林 (INR $2.0 \sim 3.0$)、达比加群、利伐沙班或者阿哌沙班。对于在使用华法林而不能维持治疗作用的 INR 水平,则建议应用直接凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂 (达比加群、利伐沙班或者阿哌沙班)。在开始直接凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂治疗以前应该先评价肾功能,而且应该每年至少再评价一次。(2) IIb 类推荐:对于具有中到重度慢性肾脏病患者,当 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ 评分 ≥ 2 分时可以考虑应用减少剂量的直接凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂 (达比加群、利伐沙班或者阿哌沙班) 治疗,但是其安全性和有效性还不确定。

参考文献

1 Knecht S, Wilton SB, Haïssaguerre M. The 2010 update of the ESC

guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2010, 74(12):2534 - 2537
 2 Stambler BS, Portnow AS, Wood MA, *et al*. Proven efficacy of repeated dose intravenous ibutilide, a class III antiarrhythmic drug, for rapid termination of chronic atrial flutter or fibrillation: results of a multicenter placebo controlled study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25 (Suppl):230A
 3 Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, *et al*. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL sotalolol in converting atrial flutter and atrial fibrillation[J]. *Heart*, 1998, 79:568 - 573
 4 Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, *et al*. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31:1414 - 1419
 5 Cotiga D, Arshad A, Aziz E, *et al*. Acute conversion of persistent atrial fibrillation during dofetilide initiation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30(12):1527 - 1530
 6 Banchs JE, Wolbrette DL, Samii SM, *et al*. Efficacy and safety of dofetilide in patients with atrial fibrillation and atrial flutter[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2008, 23(2):111 - 115
 7 Wann LS, Curtis AB, January CT, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with practice guidelines college of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American[J]. *Circulation*, 2011, 123:104 - 123
 8 Antonio C, Steven RM, Seemant C, *et al*. Summary of evidence - based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation, report of the guideline development Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2014, 82:716 - 724
 9 January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al*. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2014, 129:1 - 124

(收稿日期:2014 - 05 - 12)

(上接第 10 页)

6 Marinaccio A, Binazzi A. Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(18):2722 - 2728
 7 Christensen BC. Integrated profiling reveals a global correlation between epigenetic and genetic alterations in mesothelioma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14):5686 - 5694
 8 Fau JD, Daubriac J. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(3):277 - 293
 9 Tsujimura T, Torii I, Sato A, *et al*. Pathological and molecular biological approaches to early mesothelioma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(1):40 - 47
 10 Altomare DA, Menges CW, Xu J, *et al*. Losses of both products of the Cdkn2a/Arf locus contribute to asbestos - induced mesothelioma development and cooperate to accelerate tumorigenesis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18828
 11 Carracedo A, Alimonti A, Pandolfi PP. PTEN level in tumor suppression: how much is too little? [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3):629 - 633
 12 Agarwal V, Campbell A, Beaumont KI, *et al*. PTEN protein expression in malignant pleural mesothelioma[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(2):847 - 851

13 Opitz I, Soltermann A, Abacherli M, *et al*. PTEN expression is a strong predictor of survival in mesothelioma patients[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(3):502 - 506
 14 Holmes D. PI3K pathway inhibitors approach junction[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(8):563 - 564
 15 Shen WH, Balajee AS, Wang J, *et al*. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity [J]. *Cell*, 2007, 128(1):157 - 170
 16 Li AG, Piluso LG, Cai X, *et al*. Mechanistic insights into maintenance of high p53 acetylation by PTEN[J]. *Mol Cell*, 2006, 23(4):575 - 587
 17 de Assis LV, Isoldi MC. The function, mechanisms, and role of the genes PTEN and TP53 and the effects of asbestos in the development of malignant mesothelioma: a review focused on the genes' molecular mechanisms[J]. *Tumour Biol*, 2013, 35(2):889 - 901
 18 Li W, You L, Cooper J, *et al*. Merlin/NF2 suppresses tumorigenesis by inhibiting the E3 ubiquitin ligase CRL4(DCAF1) in the nucleus [J]. *Cell*, 2010, 140(4):477 - 490
 19 Morrow KA, Shevde LA. Merlin: the wizard requires protein stability to function as a tumor suppressor[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(2):400 - 406

(收稿日期:2014 - 04 - 11)

(修回日期:2014 - 04 - 30)