

新型口服抗凝药利伐沙班在血栓性疾病中的应用进展

全力力 黎明江 易 欣

摘 要 血栓性疾病是一组严重威胁人类生命健康的循环系统疾病,药物抗凝是目前治疗这类疾病的重要措施,作为新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants,NOAC)的代表,利伐沙班为抗凝治疗提供了更加安全有效的策略,越来越多的研究者和临床医务工作者开始关注利伐沙班在血栓性疾病中的应用问题。本文将对利伐沙班在血栓性疾病中的应用进行综述,为临床治疗和预防提供参考。

关键词 利伐沙班 凝血因子 新型口服抗凝药物(NOAC) 血栓形成

中图分类号 R54.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.004

血栓性疾病主要因血栓形成后阻断局部血流或脱落成为栓子堵塞血管,造成局部组织器官缺血坏死甚至功能障碍,常伴随各系统疾病发生,在很大程度上增加了原发疾病的诊治难度,同时血栓形成也是造成疾病预后欠佳和症状反复发作的关键因素。当前对于这类疾病重在预防性抗凝治疗,常用的抗凝药物主要包括华法林和肝素,这些药物存在许多缺陷,如华法林安全窗口窄、易受食物及药物相互作用的影响、出血风险大,同时需长期监测凝血功能,降低了患者治疗的依从性;而肝素不能口服、不能长期使用等使临床应用受到限制。近些年,为克服传统抗凝药物的局限性,以X因子抑制剂-利伐沙班为代表的新型口服抗凝药物(NOAC)被广泛研究应用于心房颤动脑卒中和静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)的预防,并取得很大进展^[1]。除此之外,利伐沙班还被积极研发用于冠心病二级预防、外周动脉性疾病(peripheral artery disease,PAD)的治疗,大量多中心临床研究均证实了利伐沙班临床应用的有效性和安全性。

一、利伐沙班的抗凝机制

利伐沙班是一种直接的、特异性的凝血因子X抑制剂,通过可逆性结合于X因子的活性位点而抑制其活性。Perzbom等^[2]在体外药物代谢动力学研究显示,利伐沙班对X抑制具有选择性,并证实是丝氨酸蛋白酶的10万倍,可使凝血酶原活性降低50%

以上,同时还能抑制与血凝块结合的Xa活性,减少凝血酶引起的凝血系统和血小板的活化,而对血小板聚集无直接影响。此外,Gulseth等^[3]在人血浆离体研究中发现低单剂量(5mg)利伐沙班可分别使人血浆中胶原和组织因子诱导的内源性凝血酶活化潜能降低约80%和40%,并且与间接因子Xa抑制剂(磺达肝癸钠)相比,不需要任何辅因子来发挥其抗凝作用。相关研究还发现,在人血浆中,利伐沙班浓度依赖性地抑制凝血酶的产生,最强的抑制效应出现在服药1~4h后,可持续8~12h,在24h内恢复正常,治疗剂量(5~20mg)的利伐沙班通过抑制凝血酶的产生来增加全血凝块的通透性和降解性,延长凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间,但不能抑制预先存在的凝血酶的活性^[4]。

二、利伐沙班在体内的代谢

利伐沙班口服吸收迅速,吸收入血后90%以上与白蛋白可逆性结合,约2~4h达到最大血药浓度,对周围组织亲和力较低,研究发现10mg剂量的利伐沙班与进食无明显相关性,20mg剂量与食物同服绝对生物利用度可达到80%~100%,并且不同患者人群的研究结果是一致的^[5]。药物代谢研究表明,利伐沙班在体内经历肝脏和肾脏的双重消除模式,其中2/3经肾脏,1/3经肝脏,药物半衰期为5~9h,老年患者时间延长,为11~13h。一方面,对于肾脏清除途径,50%以药物原型被清除,50%以非活性代谢物被清除;另一方面,利伐沙班的肝脏清除是通过细胞色素P450系统,即CYP3A4、CYP2J2、P-糖蛋白机制进行代谢,机体肝脏、肾脏功能水平对利伐沙班代谢产生不同程度的影响。

Kubitza等^[6]进行了一项双中心、非盲的队列研

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81700249)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:黎明江,教授,主任医师,电子信箱:mingjiangli@yahoo.

com.cn

究,旨在评估肾功能不全对利伐沙班药物代谢的影响,结果发现利伐沙班清除率随着肾功能损害程度的增加而降低,继而导致血药浓度和药理学效应增加;基于此,有研究者建议,对于肌酐清除率 30 ~ 49ml/min 的患者,推荐利伐沙班剂量为 15mg,对于肌酐清除率 < 30ml/min 的患者通常不建议使用;至于肝功能对利伐沙班代谢的影响,Kubitza 等^[7]研究发现,中度(Child - PughB 和 C 级)以上肝功能损害降低利伐沙班总体清除率,同样导致药理学效应增强,故利伐沙班在肝病合并凝血障碍和临床相关出血风险的患者中使用需慎重。除此之外,Kubitza 等^[8]还研究了年龄、性别、体重对利伐沙班药物代谢的影响,在各受试组中,未观察到与年龄、性别和体重相关的显著药理学参数差异。因此,利伐沙班无需因年龄、性别和体重进行剂量调整,并且已经得到了Ⅲ期研究数据的进一步支持,不过目前还没有利伐沙班在 18 岁以下患者应用的临床研究数据。

三、利伐沙班与药物之间的相互作用

利伐沙班与部分临床常用处方药物相互作用的研究数据有限,Olivier 等^[9]通过对 87 例心房颤动伴冠心病患者联合应用利伐沙班和抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷)进行了单中心观察研究,通过多电极凝集测量法测定二磷酸腺苷和花生四烯酸诱导的血小板聚集功能,结果与对照组相比,利伐沙班应用前后血小板聚集功能没有明显差异,提示抗血小板药物对血小板聚集的抑制作用不受利伐沙班治疗的影响。然而,利伐沙班与临床部分药物也存在相互作用,有研究发现伐沙班能够抑制膜转运蛋白 P - 糖蛋白系统,与许多唑类抗真菌剂和蛋白酶抑制剂相互作用,影响其药物代谢,据相关报道,红霉素可使利伐沙班的活性增加约 34%,由于抗凝血效应增强,当与这类抗生素联合应用时,需适当减低利伐沙班用药剂量^[10]。另外,一项体外药物抑制研究显示,胺碘酮能够抑制利伐沙班经肝脏代谢,使利伐沙班暴露增加 37% 以上,胺碘酮是用于心房颤动治疗的常用抗心律失常药物,能够对 CYP3A4 和 CYP2J2 产生抑制作用,并且能抑制 P - 糖蛋白,从而影响利伐沙班的药理学特性^[11]。

四、利伐沙班在血栓性疾病中的应用

血栓性疾病的发生、发展是一个涉及循环系统多阶段变化的复杂过程,患者出现临床症状而就医时,血栓往往已经形成并导致血管栓塞,造成心脏、脑、肾脏等重要靶器官不可逆的功能障碍。血栓形成的主

要病因为静脉血液淤滞、血管内皮损伤、血液高凝状态,如能在血栓形成的早期进行诊断并及时采取预防性抗凝治疗,则能降低血栓性疾病的危害^[12]。因此,对于有血栓形成高危患者,给予适当剂量和合理疗程的利伐沙班抗凝治疗,可以预防血栓形成和进展。以下主要介绍利伐沙班在心房颤动脑卒中预防、VTE、冠心病二级预防、PAD 中的应用现状。

1. 利伐沙班在心房颤动中的应用:心房颤动是临床上比较常见的一种心律失常,血栓性并发症导致其具有很高的致残和致死率,利伐沙班用于心房颤动脑卒中预防已得到大量临床研究数据的支持。2016 年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南及 2014 年美国心脏病协会/美国心脏病学会指南均明确指出,对于 CHA2DS2 - VASc 评分超过上限者(男性 > 2 分,女性 > 3 分),利伐沙班可代替华法林用于心房颤动患者脑卒中预防,并建议医生和患者有必要学习如何在特定临床实践中有效和安全地使用利伐沙班等 NOAC^[13,14]。

ROCKET - AF 研究是一项多中心的前瞻性随机双盲试验,主要比较利伐沙班固定剂量(20mg 或 15mg,每日 1 次)与调整剂量的华法林(国际标准化比值 2.0 ~ 3.0)在心房颤动脑卒中预防的有效性、安全性中,既往实验各亚组已经证实了利伐沙班用于心房颤动脑卒中预防的有效性和安全性不劣于华法林^[15]。在此基础上,有研究进一步发现,对于肾功能不全患者,利伐沙班同样是有吸引力的替代治疗药物。Fordyce 等^[16]对 3320 例心房颤动伴肾功能不全(肌酐清除率下降 20%)患者进行了一项研究,随访 24 周发现,15mg 或者 20mg 利伐沙班可以使脑卒中、心血管死亡、心肌梗死风险降低,而脑出血等严重出血事件未见明显增加,且以消化道出血常见。

近年来,也有越来越多的研究将利伐沙班用于心房颤动导管消融围手术期抗凝治疗,Camm 等^[17]对 173 例接受导管消融术的心房颤动患者开展了一项前瞻性研究,并根据围手术期是否服用利伐沙班随机分为利伐沙班组($n = 102$)和非利伐沙班($n = 71$),观察 30 天发现症状性静脉栓塞事件和出血发生率均低于对照组,提示心房颤动接受消融患者围术期使用利伐沙班治疗可降低血栓形成的风险,这与 Lakireddy 等^[17]对 642 例接受心房颤动导管消融术患者的研究结果相似,连续应用利伐沙班可以预防血栓形成,明显降低血栓发生风险,对于心房颤动持续时间超过 48h 患者,在行消融手术前至少 3 周内使用利伐沙班抗凝也是安全的。尽管如此,心房颤动导管消融

术围手术期应用利伐沙班的合理剂量及用药时机仍需要进一步研究。

2. 利伐沙班在静脉血栓栓塞症的应用:静脉血栓栓塞症主要包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。VTE 多发生于骨折固定术、关节置换术后、癌症患者术后长期卧床以及肢体活动障碍的人群,以下肢部位最常见;而 PE 常继发于 DVT,是由于内源性或外源性栓子堵塞肺动脉主干或分支引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征,未经治疗的急性肺栓塞患者病死率高达 30%,给患者造成严重的经济负担^[18]。

利伐沙班可以有效用于 DVT 和 PE 的治疗。Kaymaz 等^[19]在 EINSTEIN 实验亚组研究中比较了的利伐沙班(20mg/d 或 10mg/d)和阿司匹林(100mg/d)治疗 DVT 抗凝疗效,共纳入了 3365 例 DVT 患者,研究随访时间为 12 个月,结果发现血栓性事件发生率分别为 1.5%、1.2% 和 4.4%,而 3 个治疗组的大出血发生率相似。由此可知,静脉血栓栓塞症患者在延长抗凝期间,与阿司匹林相比,治疗剂量(20mg)或预防剂量(10mg)可显著降低 VTE 复发的风险,而不会增加出血风险。另外,Wang 等^[20]最新研究分析了利伐沙班与传统抗凝药物(肝素和华法林)在肺栓塞患者中的总体疗效和经济效益,该研究共收录 1918 例 PE 患者,在 90 天的随访中,利伐沙班使用组复发性 VTE、严重出血、和死亡低于标准抗凝药物治疗组;同时,与传统抗凝药物相比,还发现利伐沙班治疗组每名患者的门诊就诊次数平均减少 2.2 次,平均住院费用减低 2688 美元,这项研究结果表明,利伐沙班可减轻 PE 患者治疗的经济负担,且疗效不劣于肝素和华法林。

3. 利伐沙班在冠心病中的应用:冠心病是血小板聚集和凝血酶激活导致的急性血栓事件,是世界范围内心血管疾病发生率和病死率增加的主要原因,来自美国心脏协会的最新一项调查数据显示,心血管疾病可使死亡风险增加 2~6 倍,因此,合理的抗凝治疗对改善冠心病患者预后和降低病死率有重要意义^[21]。近些年,利伐沙班在双联抗血小板(阿司匹林和氯吡格雷)治疗基础之上用于冠心病二级预防成为研究的焦点。2015 年欧洲心脏病学会指南指出,对于高缺血风险和低出血风险的冠心病患者,推荐利伐沙班(2.5mg,每天 2 次)联合阿司匹林或双联抗血小板药物用于冠心病二级预防。

Korjian 等在 ATLAS ACS 2 - TIMI 51 试验研究中

纳入 12626 例心肌酶阳性的急性冠脉综合征患者,并排除既往脑卒中史或短暂性脑缺血发作史,在平均随访 23 个月后发现,利伐沙班(2.5mg,2 次/天)可降低心血管死亡、心肌梗死或脑卒中风险,虽然主要出血风险增加 1.2%,但致命性出血和颅内出血与对照组相似。Connolly 等在 COMPASS 研究中将 8313 例稳定型冠心病患者在阿司匹林治疗基础上联合应用利伐沙班,结果发现心肌梗死、脑卒中等发生率比对照组降低 2%,心血管病死率减少 23%,但出血事件增加了 1%,提示利伐沙班加阿司匹林联合治疗比单独使用阿司匹林的效果更好,但应该注意潜在的出血增加风险。

另外一项临床研究表明,对于冠心病伴心房颤动行冠脉支架置入术后患者,在常规口服利伐沙班治疗的基础上,单用氯吡格雷比联合应用双联抗血小板药物具有更高的安全性。Dewilde 等^[22]通过比较 573 例心房颤动伴冠脉支架置入术后患者应用氯吡格雷同氯吡格雷联合阿司匹林治疗的临床疗效后发现,后者使出血事件发生率增加 25%,而心肌梗死、脑卒中等血栓性事件发生率差异无统计学意义,表明利伐沙班等 NOAC 加氯吡格雷治疗基础上,单独使用氯吡格雷会明显降低出血风险,同时具有相似的临床治疗效果。由此可见,对于接受利伐沙班治疗的冠脉支架置入术后患者,若考虑联合使用利伐沙班与氯吡格雷进行治疗,不必常规加入阿司匹林,尤其是对于高缺血风险和低出血风险的冠心病患者,可减少心血管死亡、心肌梗死、脑卒中等心血管事件的发生。

4. 利伐沙班在外周动脉性疾病中的应用:外周动脉性疾病(PAD)常在终末期造成急性或慢性肢体缺血坏死,并可能导致截肢,部分研究发现利伐沙班抗凝治疗可降低 PAD 患者发生急性肢体缺血和截肢的风险。Anand 等进行了一项多中心、双盲、随机安慰剂对照试验,该实验研究共纳入 7470 例 PAD 患者,研究发现,与单独使用阿司匹林(100mg/d)相比,利伐沙班 2.5mg,2 次/天联合阿司匹林 100mg/d 可以使主要不良心血管事件减少 28%,而出血事件增加 1%,但无重要器官和致命性出血发生。然而,Jones 等将来自 ROCKET 实验组中 839 例 PAD 患者使用利伐沙班和华法林的治疗效果进行比较发现,两组疗效结果相似,但使用利伐沙班治疗的 PAD 患者具有更高的出血风险。以上研究数据分析表明,对于 PAD 治疗,利伐沙班不劣于华法林和阿司匹林,因此,对于不愿意使用华法林或者长期治疗有经济负担患者,可

考虑利伐沙班用于 PAD 的预防和治疗。

综上所述,利伐沙班使抗凝剂的使用更简便、安全,增加了抗凝治疗的可操作性,同时,从疾病治疗的长期疗效来看,在一定程度上降低了致残率和病死率,逐步成为抗凝策略的常规选择,但要完全取代传统抗凝药还有许多问题有待解决,如肾功能障对利伐沙班药物代谢的影响、使用利伐沙班等 NOAC 时一旦发生严重出血,尚缺乏有效拮抗剂;另外,结合目前已有的研究数据,尚不能支持利伐沙班用于未成年患者的治疗;最后对于长期用药的效果和并发症等问题,还有待于深入研究,尤其在药物用量方面,利伐沙班连续和间断使用何者更好、如何使用、以及最佳使用时间等,都值得深入探讨。针对这些问题,今后尚需开展更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验以提供更加可靠的临床应用依据。

参考文献

- 1 Antoniou S. Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic disease[J]. J Pharm Pharmacology, 2015,67(8):1119 – 1132
- 2 Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, *et al.* In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59 – 7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor[J]. J Thromb Haemost, 2005,3(3):514 – 521
- 3 Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa[J]. Am J Health Syst Pharm, 2008,65(16):1520 – 1529
- 4 Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants [J]. Thromb Res, 2011,127(6):497 – 504
- 5 Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, *et al.* Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban[J]. Clin Pharmacokinet, 2014,53(1):1 – 16
- 6 Kubitz D, Becka M, Mueck W, *et al.* Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. Br J Clin Pharmacol, 2010,70(5):703 – 712
- 7 Kubitz D, Roth A, Becka M, *et al.* Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013,76(1):89 – 98
- 8 Kubitz D, Becka M, Roth A, *et al.* The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. J Clin Pharmacol, 2013,53(3):249 – 255
- 9 Olivier CB, Weik P, Meyer M, *et al.* Dabigatran and rivaroxaban do not affect AA – and ADP – induced platelet aggregation in patients receiving concomitant platelet inhibitors[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016,42(2):161 – 166
- 10 Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, *et al.* An open – label study

to estimate the effect of steady – state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function[J]. J Clin Pharmacol, 2014,54(12):1407 – 1420

- 11 Cheong EJ, Goh JJ, Hong Y, *et al.* Application of static modeling – in the prediction of in vivo drug – drug interactions between rivaroxaban and antiarrhythmic agents based on in vitro inhibition studies[J]. Drug Metab Dispos, 2017,45(3):260 – 268
- 12 Preuss C, Stoll M. Inherited risk factors for thrombotic diseases in children: the genome – wide perspective[J]. Semin Thromb Hemost, 2011,37(7):848 – 855
- 13 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Europace, 2016,18(11):1609 – 1678
- 14 January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation, 2014,130(23):2071 – 2104
- 15 Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxaban once – daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF trial) [J]. Am Heart J, 2015,170(4):675 – 682
- 16 Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, *et al.* On – treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF [J]. Circulation, 2016,134(1):37 – 47
- 17 Lakkireddy D, Reddy Y M, Di Biase L, *et al.* Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,63(10):982 – 988
- 18 Tarbox A K, Swaroop M. Pulmonary embolism[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2013,3(1):69 – 72
- 19 Kaymaz C. Einstein choice: comparison of rivaroxaban treatment and prophylactic doses with aspirin in the extended treatment of patients with venous thromboembolism[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017,45(Suppl 4):1 – 7
- 20 Wang L, Baser O, Wells P, *et al.* Overall effectiveness of rivaroxaban in patients with pulmonary embolism[J]. Clin Ther, 2017,39(7):1426 – 1436
- 21 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2017,135(10):e146 – e603
- 22 Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open – label, randomised, controlled trial [J]. Lancet, 2013,381(9872):1107 – 1115

(收稿日期:2018 – 01 – 23)

(修回日期:2018 – 02 – 05)