

新型抗凝药物的研究进展

刘英明¹ 杨晔¹

[摘要] 华法林在临床应用有一定局限性,需要新的抗凝剂来代替。本文主要对新近出现的抗凝药物,如直接 Xa 因子抑制剂、直接凝血酶抑制剂和新型维生素 K 拮抗剂作一综述。

[关键词] 华法林;直接 Xa 因子抑制剂;直接凝血酶抑制剂;维生素 K 拮抗剂

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2012)07-0489-03

Progress in investigation of new anticoagulants

LIU Yingming YANG Ye

(Department of Cardiology, Navy General Hospital of PLA, Beijing, 100048, China)

Corresponding author: LIU Yingming, E-mail: ltlyingming@163.com

Summary Warfarin has variable and unpredictable antithrombotic effect, and needs regular monitoring and dose adjustment. So it is necessary to investigate alternative drugs for warfarin. Some new anticoagulants including direct factor Xa inhibitors, direct thrombin inhibitors and novel vitamin K antagonist were reviewed in this article.

Key words warfarin; direct Xa inhibitor; direct thrombin inhibitor; vitamin K antagonist

华法林是临床常用的抗凝药物,但由于治疗指数窄,有许多药代学和药动力学相互作用,抗凝作用可变且不可预测,需要常规检测并调整剂量,这些局限性使华法林在临床应用受限,因此需要新的抗凝剂来代替。本文主要对新近出现的抗凝药物,如直接 Xa 因子(FXa)抑制剂、直接凝血酶抑制剂(DTIs)和新型维生素 K 拮抗剂作一综述。

1 直接 FXa 抑制剂

直接 FXa 抑制剂能够可逆性抑制凝血酶原复合物中的 FXa,以及游离的 FXa,而间接 FXa 抑制剂只能通过抗凝血酶灭活游离的 FXa。在临床开发中研究最多的直接 FXa 抑制剂包括立伐沙班、阿哌沙班和依多沙班等。

1.1 立伐沙班

立伐沙班口服吸收好,生物利用度较高(60%~80%),与其他类似的丝氨酸蛋白酶类药物相比,其结合 Xa 因子的活性部位较为紧密但又是可逆性的,对 Xa 因子的选择性抑制作用强 10 000 倍^[1]。起效时间 2.5~4 h,半衰期 5~9 h^[2]。经肝和肾清除,患者有明显肝脏损害或严重肾功能损害(肌酐清除率<15 ml/min)是禁忌证,有明显肾功能损害(肌酐清除率 15~30 ml/min)者要谨慎应用。立伐沙班部分经 CY3A4 代谢,也是 P 糖蛋白的底物。对 CY3A4 和 P 糖蛋白同时有强抑制作用的药物(例如蛋白酶抑制剂利托纳韦和酮康唑),与立伐沙班同时应用是禁忌证,同时应用可以增加立伐沙班的血浆水平,增加出血风险。对 CY3A4 和 P 糖蛋白同时抑制作用不强的药物(例如氟康唑和地尔硫

卓),可以谨慎应用。不推荐立伐沙班与其他抗凝剂联合应用。与抗血小板药、非甾体抗炎药物一起应用应谨慎,与附带有抗栓作用的药物一起应用要注意。立伐沙班在成人矫形外科预防血栓的有效性在 RECORD III 期临床研究已经确立^[3]。

ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)是一项前瞻性、随机、双盲双模拟平行组研究,该研究在 14 264 例非瓣膜性心房颤动(房颤)患者中比较每日 1 次利伐沙班(20 mg 或中度肾功能损伤患者使用 15 mg)与剂量调整的华法林(INR2-3)的疗效^[4]。患者必须有脑卒中、短暂性脑缺血或系统性血栓栓塞病史,或者至少有两个独立的脑卒中危险因素。这是一项事件驱动的试验,当累计达到有效事件预设定的数目时结束试验。ROCKET AF 的主要安全性测量指标包括大出血和临床相关的非大出血事件。ROCKET AF 中评价的房颤患者代表了那些现在接受抗凝剂治疗以有助于降低卒中风险的患者群体。在主要有效性终点方面,利伐沙班优于华法林。利伐沙班使预设的治疗人群发生卒中和非中枢神经系统血栓栓塞的相对风险降低了 21% (1.70% : 2.15%, $P=0.015$)。其在有效降低卒中风险的同时,并不引起出血事件风险的增加。与华法林治疗的患者相比,利伐沙班治疗的患者颅内出血的发生率显著降低(0.49% : 0.74%, $P=0.019$)、主要器官出血的发生率显著降低(0.82% : 1.18%, $P=0.007$)以及出血相关性死亡的发生率显著降低(0.24% : 0.48%, $P=0.003$)^[5]。

¹ 中国人民解放军海军总医院心内科(北京,100048)
通信作者:刘英明, E-mail: ltlyingming@163.com

1.2 阿哌沙班

阿哌沙班是一个口服应用、选择性抑制游离以及和血块结合的FXa抑制剂。口服生物利用度高,通过多种渠道(肾脏和粪便)清除,药物相互作用可能性低。起效时间3 h,半衰期8~15 h^[6]。阿哌沙班部分经CYP3A4代谢,如果给予强的CYP3A4抑制剂(如酮康唑、利托纳韦),排除会受到损坏。目前有两个III期研究-ARISTOTLE(Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation)和AVERROES(apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment)正在评估阿哌沙班预防房颤相关的血栓栓塞事件的作用。

1.3 依多沙班

依多沙班是一种高特异性FXa抑制剂,口服可很好吸收,适合每日1次给药,主要经肾脏清除。II期研究结果表明,每日30和60 mg对房颤患者是安全和有效的。一个III期研究-ENGAGE-AF TIMI-48,比较依多沙班和华法林预防非瓣膜性房颤相关的血栓栓塞正在进行。

2 DTIs

DTIs是一类直接与凝血酶结合阻断其对各种底物作用的抗凝剂。DTIs能够灭活溶解的和与血块结合的凝血酶,后者可能有益,因为与血块结合的凝血酶可以进一步引起血栓增大。DTIs不与血浆蛋白结合,因此治疗作用可以预测。

2.1 希美加群

希美加群是一种新型的口服直接凝血酶抑制剂,其几乎克服了华法林的局限性。房颤患者口服凝血酶抑制剂预防脑卒中(SPORTIF)研究II~V,旨在比较希美加群与华法林预防房颤脑卒中的有效性和安全性,结果显示2组脑卒中、死亡和大出血发生率相似。但上市不久后由于肝脏损害退市。

2.2 达比加群酯

达比加群酯是一个双药物前体,没有药物作用,在血清酯酶作用下很快转变成达比加群,胃肠道吸收差(生物利用度5%~6%),药物吸收需酸性环境,有力的抑酸治疗可减少吸收。达比加群酯是一个有力的、竞争性的、可逆的直接凝血酶抑制剂。达比加群可以抑制游离的凝血酶、与纤维蛋白结合的凝血酶,而且可以抑制凝血酶诱导的血小板聚集,这增强了其预防血栓栓塞事件的作用^[7]。联合应用泮托拉唑可使达比加群酯血浆浓度-时间曲线下面积减少30%,但在早期临床试验中没有注意到临床不良反应。雷尼替丁对吸收没有明显作用。为提供低pH值提高吸收,达比加群酯胶囊含有的达比加群用酒石酸核包被,一部分用达比加群酯治

疗的患者消化不良症状被认为由这种酸性物质引起。与食物一起服用不改变达比加群酯的生物利用度,在两个健康志愿者研究中,150 mg达比加群与高热量、脂肪食物一起服用,其生物利用度没有改变^[8]。

达比加群酯是P糖蛋白的底物,联合应用其他诱导或抑制P糖蛋白的药物将影响口服吸收。奎尼丁(P糖蛋白抑制剂)与达比加群酯合用导致大量不良反应,合用是禁忌。中等强度的P糖蛋白抑制剂,如胺碘酮、克拉霉素、环孢菌素等与达比加群酯合用,预期会增加达比加群酯血浆浓度,增加出血危险,建议密切观察。同时应用其他抗栓药会增加出血危险。非甾体抗炎药物,特别是半衰期长的,也可以增加出血危险。尽管aPTT和血浆达比加群水平可以测量,但不需要常规检测达比加群的抗凝作用。肝损害已作为达比加群治疗的注意事项列出,但肝脏毒性还没有成为明显问题。起效时间2 h,一次给药半衰期为8 h,连续给药达17 h,因此,对一些适应证适合每日1次给药^[9]。达比加群酯主要经肾脏原形代谢(80%),粪便排泄只占6%,明显肾功能损害($CrCl < 30$ ml/min)是禁忌证,中等肾功能损害($CrCl 30 \sim 50$ ml/min)建议减量。

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy, Warfarin, Compared with Dabigatran)试验在18 113例有脑卒中危险因素房颤患者中对达比加群酯(110或150 mg每日2次)和华法林预防脑卒中的作用进行了比较^[10]。一级终点是复合脑卒中(出血性或缺血性)或全身性栓塞。安全指标是大出血,定义为血红蛋白水平至少降低20 g/L,至少需要输2 U血,或有症状的重要部位或器官的出血。一级终点每年发生率在华法林组为1.69%,110 mg达比加群酯组为1.53%,150 mg达比加群酯组为1.11%。一级终点在华法林组和达比加群酯组之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。150 mg达比加群酯组大出血率与华法林组差异无统计学意义(3.11% : 3.36%; $P = 0.31$),110 mg达比加群酯组明显低(2.71% : 3.36%; $P = 0.003$)。110 mg和150 mg组出血性脑卒中率(0.12%和0.10%)均比华法林组(0.38%)低,颅内出血率也低(0.23 : 0.30; $P = 0.001$)。复合终点事件(主要心血管事件、重要出血和死亡年发生率)华法林组7.64%,达比加群酯110 mg组7.09% ($P = 0.10$),达比加群酯150 mg组6.91% ($P = 0.04$)。在试验中华法林治疗控制很好(有效药浓度范围时间64%)。总之,达比加群酯110 mg每日2次比华法林安全,而150 mg每日2次略微更有效。严重肾损害(< 30 ml/min)、肝损害或已知对药物不依从者被排除,因此达比加群酯在这些患者中的作用不清楚。达比加群酯有较高的非

出血性不良反应发生率,这可能是由于达比加群酯胶囊成分特点造成,其中含有帮助吸收的酸核。接受达比加群酯的患者心肌梗死发生率也高,心肌梗死的发生率在接受 110 mg 每日 2 次、150 mg 每日 2 次和华法林的患者分别为 0.72%、0.74% 和 0.53%。总之,达比加群酯 150 mg 每日 2 次预防脑卒中优于华法林,在严重不良反应方面不亚于华法林。达比加群酯 110 mg 每日 2 次预防脑卒中不亚于华法林,在严重不良反应方面优于华法林。与华法林相比,两种剂量都能明显降低颅内出血,但导致心肌梗死增加,尽管这一增加只有 150 mg 每日 2 次有统计学意义^[11]。

RELY-ABLE 研究是 RE-LY 试验的延伸,包括服用达比加群酯成功完成 RE-LY 试验的患者。参与者将保持服用达比加群酯(110 mg 或 150 mg 每日 2 次)12~36 个月。这一研究将提供重要的关于达比加群酯长期安全的信息。

3 新型维生素 K 拮抗剂

替卡发林是一种新型维生素 K 拮抗剂,像华法林一样,抑制维生素 K 环氧化物还原酶。替卡发林是华法林的结构类似物,半衰期大约 119 h,与血浆蛋白结合率高。替卡发林和华法林的关键区别是替卡发林不经过肝脏中的细胞色素 P450 酶代谢。替卡发林经在肝脏微粒体中发现的羧酸酯酶类代谢,生成没有活性的代谢产物^[12]。因此,预期这一药物在很大程度上没有代谢性的药物相互作用和细胞色素 P450 酶活性基因差异。与其他新型抗凝剂相比,替卡发林由于与华法林作用方式相同,将会保留华法林的益处,包括可以常规检测、对一系列适应证的有效靶范围、可以用维生素 K 逆转。没有大批药物相互作用和剂量变异的根源,应该会改善 INR 控制,因此改善临床结果。一个标签开放的 II 期研究在 66 例房颤患者中比较了华法林和替卡发林的作用。大部分患者从华法林改为替卡发林(64/66)。服用替卡发林 6~12 周期间在范围内的时间是 71%,在前 12 个月服用华法林的有效药物浓度范围时间 59%($P < 0.01$)。EmbraceAC 是一个 II/III 期随机双盲试验,在需要长期抗凝的患者(房颤、人工心脏瓣膜、静脉血栓栓塞或有心肌梗塞、心肌病病史)中比较了华法林和替卡发林。初期监测指标是 INR 控制,通过 TTR(time in therapeutic range, TTR)测量。纳入了 612 例患者,用华法林或替卡发林治疗至少 6 个月。最初 4 周的开始和稳定期排除,TTR 在替卡发林和华法林组分别为 74.0%和 73.2%($P = 0.506$),没有达到优于华法林的目标。

新型抗凝剂的出现,为克服华法林的局限性带

来了希望,尤其是达比加群酯,有可能取代华法林,成为房颤患者抗凝的新选择。

参考文献

- [1] TURPIE A G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*,2008,29:155-165.
- [2] ZIKRIA J C, ANSELL J. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: on the threshold of change[J]. *Curr Opin Hematol*,2009,16:347-356.
- [3] KAKKAR A K, BRENNER B, DAHL O E, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: A double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2008,372:31-39.
- [4] Executive Steering Committee on behalf of the ROCK-ET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF Study[J]. *Am Heart J*,2010,159:340-347.
- [5] CLELAND J G, COLETTA A P, BUGA L, et al. Clinical trials update from the American Heart Association Meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT[J]. *Eur J Heart Fail*,2011,13:460-465.
- [6] CARREIRO J, ANSELL J. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor; awaiting the verdict[J]. *Exp Opin Invest Drugs*,2008,17:1937-1945.
- [7] SAMAMA M M, GEROTZIAFAS G T. Newer anticoagulants in 2009 [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010,29:92-104.
- [8] STANGIER J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate[J]. *Clin Pharmacokinet*,2008,47:285-295.
- [9] WEITZ J I, HIRSH J, SAMAMA M M. New antithrombotic drugs: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*,2008,133:234S-256S.
- [10] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*,2009,361:1139-1151.
- [11] ANSELL J. Warfarin versus new agents; interpreting the data[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*,2010,201:221-228.
- [12] ELLIS D J, USMAN M H, MILNER P G, et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*,2009,120:1029-1035.

(收稿日期:2011-06-17)