

新型口服抗凝药的特点和临床研究

周建光 周颖奇

中国人民解放军第 411 医院神经内科 (上海 200081)

【摘要】口服抗凝药在心脑血管血栓疾病的防治中发挥了重要作用,新型口服抗凝药包括直接凝血酶抑制剂达比加群, Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、贝曲西班和依杜沙班,无需监测、相互作用少,循证医学试验证实术后血栓、心房颤动,以及急性冠脉综合征中疗效及安全性好于华发林、依诺肝素等,不良反应小。

【关键词】抗凝药; 达比加群; 利伐沙班; 阿哌沙班; 贝曲西班; 依杜沙班

【中图分类号】R937.2; R541.75

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.003

Characteristics and clinical research of new oral anticoagulants Zhou Jian-guang, Zhou Ying-qi. No. 411 Hospital of CPLA, Shanghai 200081, China

【Abstract】Oral anticoagulants play an important role in the prevention and management of heart and cerebral thrombosis disease. New oral anticoagulants including dabigatran etexilate (direct thrombin inhibitor) and inhibition of factor Xa such as rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban. Monitoring is not necessary and less interaction is found in these new oral anticoagulants. Evidence-based medical tests confirm that new oral anticoagulants are more safety and efficacy and less adverse reactions than warfarin and enoxaparin on postoperative blood clots, atrial fibrillation and acute coronary syndrome.

【Key words】Anticoagulants; Pabigatran etexilate; Rivaroxaban; Apixaban; Edoxaban; Betrixaban

心脑血管血栓性疾病是目前世界上高发病率、致残率及致死率的重要原因,静脉、动脉、心腔和微循环均可发生血栓,因此,抗凝治疗在心脑血管疾病治疗中占有重要地位。华发林是过去半个世纪证实的抗凝疗效确切、安全、价格便宜的口服抗凝药,在心脑血管血栓疾病的防治中发挥了重要作用,但因起效缓慢,抗凝效果影响因素多、安全窗窄、出血率高以及需经常检测国际标准化比值 (INR) 等缺点,临床应用常常受限。针对华发林的缺点,新型口服抗凝剂不断问世,并且在欧美国家得到循证医学的支持,疗效及安全性好于华发林。

1 新型口服抗凝剂的特点

第一个进入临床使用的口服直接凝血酶抑制剂是希美加群 (ximelagatran), 该药起效快, 效价恒定, 与常用药物无相互作用, 停药后作用快速逆转, 无免疫原性, 用药过程中一般无

需进行剂量调整。但是由于肝脏毒性的发生率达 6%, 于 2006 年停用。其他新型口服抗凝剂的特点见表 1。

2 新型口服抗凝剂的临床研究

2.1 达比加群酯

2.1.1 防治深静脉血栓 达比加群酯对防治术后深静脉血栓具有良好的作用, I ~ III 期临床试验均已取得成功。BISTRO II 研究^[1]比较不同剂量达比加群酯 (50mg、150mg、300mg、225mg, 术后 1 ~ 4h 应用) 预防全髋、膝关节置换术深静脉血栓的有效性和安全性, 1464 例有效病例进入分析。发现不同剂量达比加群酯血栓发生率为 28.5%、17.4%、16.6% 和 13.1%, 呈现显著的剂量依赖性, 对照组依诺肝素血栓发生率为 24%, 达比加群酯组与依诺肝素组的深静脉血栓发生率相似, 但大出血发生率低 (0.3% 对 2.0%), 其余组深静脉血栓均低于依诺肝素组,

表 1 新型口服抗凝剂的特点

药物	作用机制	药代作用特点	适应证	注意事项
达比加群酯 (dabigatran etexilate)	与凝血酶的纤维蛋白特 异性位点结合, 阻断纤 维蛋白原裂解	口服吸收后释放达比加群, 起效快, 作用强, 1h 达高峰, 半衰期 14 ~ 17h, 不受饮食影响, 与细胞色素 P ₄₅₀ 之间没有交互作用, 药物相互 作用少。不用检测凝血指标	2010 年首先获得美国食品 药品监督局 (FDA) 批准, 适用于有非瓣膜性心房颤 动患者中减低卒中和全身 栓塞的风险	肾功能不全慎用, 消化不 良发生率高, 无解毒剂逆 转其抗凝作用
利伐沙班 (Rivaroxaban)	直接阻断游离和结合状 态的因子 Xa 与底物相 互作用	生物利用度高, 1.5 ~ 2h 达血药高 峰, 半衰期受年龄影响, 健康青年 人为 9 h。老年人可达 12 h。通过肝、 肾双通道 (1/3 通过肾脏, 2/3 通过 肝脏) 清除, 起效快, 与常用药物 无相互作用, 不需监测凝血指标	用于预防髋关节和膝关节 置换术后患者深静脉血栓 (DVT) 和肺栓塞 (PE) 的形成。也可用于预防非 瓣膜性心房纤颤患者脑卒 中和非中枢神经系统性栓 塞, 降低冠状动脉综合征 复发的风险	轻度肾功能不全慎用, 肌 酐清除率 $\leq 30\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 禁用, 严重出血或紧急干 预需要快速纠正凝血时, 这些药物缺乏相关的解 毒药
阿哌沙班 (Apixaban)	高选择性和可逆性抑制 游离因子 Xa 的活性	口服生物利用度高, 吸收快, 3h 可 达血药高峰, 半衰期 8 ~ 15h, 可通 过肾脏和粪便等多途径清除, 抗凝 效应逆转较快, 药物相互作用极小, 不需监测凝血指标		抗血小板药物合用可增 加剂量依赖性出血率
依杜沙班 (edoxaban)	直接与因子 Xa 活性部 位结合, 抑制活性	不需监测凝血指标。经口给药后 1 ~ 5h, 其血药浓度即可达峰值, 而一旦被吸收, 主要经肾排泄, 消 除半衰期为 8 ~ 11h		体重 $\leq 60\text{kg}$, 中度以上 肾功能不权需调整剂量
贝曲西班 (Betrixaban)	直接抑制因子 Xa	相对分子质量 452, 它生物利用度为 34%, 有效半衰期 20 h, 每日 1 次, 起效迅速, 不依赖于细胞色素 P ₄₅₀ 途径, 无药物之间的相互作用。唯 一不从肾脏排泄的抗凝药物, 基本 通过胆汁排泄		大剂量较为常见的不良 反应为恶心、呕吐、腹泻 等消化道症状

但大出血发生率与依诺肝素组相似。研究表明达比加群酯在 100 ~ 300mg 范围内术后早期应用安全有效。Ⅲ期临床试验如 RE-MODEL, RE-NOVATEI、II, RE-MOBILZE 等全髋、膝关节置换术深静脉血栓预防研究的 Meta 分析^[2], 结果表明主要终点事件、静脉血栓症和全因死亡率的联合终点, 严重出血发生率, 肝功能异常发生率达比加群酯与依诺肝素相比均无统计学意义, 但效益费用比达比加群酯 220mg 比依诺肝素 40mg 好, 头对头分析显示在全髋、膝关节置换术深静脉血栓预防上达比加群酯优于利伐沙班和阿哌沙班。

达比加群酯在其他深静脉血栓防治上亦具有良好效果, RE-COVER 研究^[3]是一项随机、双盲、对照临床试验, 共收集 29 个国家 228 个医学中心 2539 例急性静脉血栓性栓塞患者, 1274 例达比加群酯 (150mg), 1265 例华发林

(INR2 ~ 3), 结果证实达比加群酯疗效与华法林相似, 重大出血事件发生率与华法林相似, 总出血事件发生率较华法林低。但达比加群酯组有更多消化不良及停药个案。

2.1.2 心脏病患者预防栓塞 首先把达比加群酯应用心房颤动患者的 PETRO 研究^[4], 结果表明达比加群酯 (150mg) 与华发林 (INR2 ~ 3) 在预防血栓及出血事件上相似, 未见相关肝脏毒性。RELY 研究^[5]则是迄今为止规模最大的心房颤动Ⅲ期临床试验, 由 44 个国家 900 个医学研究中心参与, 共 18113 例心房颤动患者, 结果达比加群酯 (110mg) 终点事件与华发林相似, 大出血的年发生率却低于华发林 (3.36% 对 2.71%), 达比加群酯 (150mg) 终点事件低于华发林组 (1.11% 比 1.69%), 达比加群酯 (150mg) 可减少心血管疾病的致死率达 15%; 大出血的年发生率则与华发林相似。达比加群 (110mg)

和 (150mg) 分别有 11.8% 和 11.3% 出现消化不良, 华发林组则为 5.3%, 严密监测未发现肝脏毒性。RE-LY 研究进一步分析手术以及有创性治疗患者的出血情况, 4951 例患者至少有 1 种创伤性因素, 其中 24.7% 为达比加群酯 110mg, 25.4% 达比加群酯 150mg, 25.9% 为华发林治疗, 主要出血事件达比加群酯 110mg 为 3.8%, 150mg 为 5.1%, 华发林为 4.6%, 差异无统计学意义^[6]。达比加群酯用于包括急诊手术的患者也是安全的。

RE-ALIGN^[7] 是正在进行的 II 期临床开放设计研究, 观察达比加群酯用于心脏换瓣术后抗凝治疗的疗效及安全性, 目前已有 405 例入组, 270 例接受达比加群酯治疗, 临床疗效及安全性正在分析。

2.2 利伐沙班

2.2.1 防治深静脉血栓 ODLXa-DVT 研究^[8] 比较不同剂量利伐沙班 (10mg、20mg、30 mgbid, 40mgqd) 与依诺肝素 (依诺肝素 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 联合华发林预防深静脉血栓的 II 期临床试验, 3 个月时有有效终点利伐沙班组为 53.0%、59.2%、56.9% 和 43.8%, 依诺肝素联合组为 45.9%, 差异无统计学意义。没有发现利伐沙班存在剂量效应关系。但利伐沙班组大出血发生率分别为 1.7%、1.7%、3.3% 和 1.7%, 对照组无出血。结果显示预防深静脉血栓时利伐沙班每日 10 mg 为最佳剂量, 但是安全性低于依诺肝素联合华发林。EinsteinDVT 研究^[9] 显示利伐沙班 (20mg、30mg、40mgqd) 血栓发生率为 5.4% ~ 6.6%, 效果优于肝素 (UFH 或 LMWH) 联合华发林的 9.9%。预防全髋 / 全膝置换 / 术后静脉血栓疗效的 RECORD 系列 1 ~ 4 研究^[10-11] 发现利伐沙班 (10mg) 比依诺肝素更加有效预防静脉血栓的发生, 可使静脉血栓及相关事件的风险降低 49% ~ 70%, 严重静脉血栓事件的风险降低 62% ~ 88%, 同时有效地降低非致死性症状性肺栓塞发生率及相关死亡率, 在 RECORD 系列研究中, 各种程度出血事件的发生率与对照组相似。Eriksson 等^[12] 发现依诺肝素可使丙氨酸

转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 比上限值升高大于 3 倍分别为 11.2% 和 8.8%, 而利伐沙班组分别为 3.9% ~ 6.4% 和 3.3% ~ 8.3%。

急性深静脉血栓防治方面, EINSTEINDVT III 期临床试验^[13], 发现利伐沙班组和依诺肝素 + 华法林组总静脉血栓栓塞分别为 2.1% 对 3.0%, 反复深静脉血栓分别为 0.8% 对 1.6%, 非致命性肺栓塞分别为 1.2% 对 1.0%, 大出血和有临床意义的非大出血两组相似, AST 升高分别为 0.1% 对 0.2%。结果证实利伐沙班与依诺肝素 + 华法林长期维持治疗的方案预防静脉血栓事件差异无统计学意义, 安全性相似, 且利伐沙班无肝脏毒性作用, 其他不良事件少见。

对于肺栓塞的防治, EINSTEIN PE 试验^[14] 纳入 4832 例急性肺栓塞患者, 结果显示症状复发率利伐沙班与标准治疗比为 2.0% 比 1.8%, 不优于标准治疗, 安全性分析出血比相似 (0.3% 对 1.4%), 但是大出血减少 (1.1% 对 2.2%), 其他不良反应相似。提示利伐沙班可作为替代治疗方案。

2.2.2 心脏病患者预防栓塞 心房颤动患者利伐沙班预防血栓的研究 ROCKET-AF^[15] 是多中心、双盲、前瞻性、非劣性、III 期临床试验。约 14000 例心房颤动患者随机入利伐沙班 (20mg) 组和华发林 (INR2 ~ 3) 对照组。研究结果显示, 利伐沙班和华法林组疗效相当, 主要疗效终点事件发生率分别为每年 1.7% 和每年 2.2%, 次要疗效终点事件 (卒中、非中枢神经系统性栓塞、心肌梗死和血管性死亡的复合事件) 相对风险显著降低 15%, 且利伐沙班组心肌梗死和全因死亡风险亦有降低趋势 (HR 分别为 0.81 和 0.85), 大出血事件和临床相关的非大出血事件发生率相似, 分别为每年 14.9% 和每年 14.5%, 而利伐沙班组颅内出血 (0.5% 对 0.7%)、关键器官出血 (0.8% 对 1.2%) 和致死性出血 (0.2% 对 0.5%) 发生率显著低于华法林组。两组在其他不良事件发生率方面亦无显著性差异, 利伐沙班组胃肠道不适未见增加。利伐沙班与华法林抗凝治疗比较, 其卒中和非中枢神经系统栓塞事件发生率更低。ROCKET AF 亚组分析^[16], 7468 例

患者 (52%) 有卒中 (4907 例) 或短暂性脑缺血发作 (TIA) (2561 例) 史, 6796 例 (48%) 无, 主要终点事件有卒中或 TIA 史者利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 2.79% 和 2.96%, 无卒中或 TIA 史者主要终点事件利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 1.44% 和 1.88%, 出血事件有卒中或 TIA 史者利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 13.31% 和 13.87%, 无卒中或 TIA 史者主要终点事件利伐沙班与华法林抗凝治疗分别为 16.69% 和 15.19%, 结果表明卒中或 TIA 史对应用利伐沙班无影响。

利伐沙班防治急性冠脉综合征血栓, ATLAS ACS-TIMI46 II 期临床研究^[17]是随机、双盲、对照试验, 27 个国家 297 个中心入组 3491 例急性冠脉综合征患者, 患者随机分组再给予利伐沙班或安慰剂, 疗程 6 个月。评价利伐沙班在不同日剂量时的疗效和安全性。结果显示主要终点事件利伐沙班与对照组为 5.6% 对 7.0%, 次要终点事件包括心肌梗死, 卒中发生率及死亡率, 利伐沙班与对照组为 3.9% 对 5.5%, 但无剂量依赖性, 出血风险则为剂量依赖性 (风险为 5mg2.21、10mg3.35、15mg3.60 和 20mg5.06); 常见不良反应为胸痛, 两组相比为 10.7% 对 10.2%。III 期研究 ATLAS ACS TIMI 51 中计划纳入 16000 例患者, 总共将有超过 60000 例急性冠脉综合征患者被纳入利伐沙班的临床研发计划中, 以评价低剂量利伐沙班联合治疗的疗效和安全性。

2.3 阿哌沙班

2.3.1 防治深静脉血栓 阿哌沙班预防术后静脉血栓疗效肯定, ADVANCE-2 研究^[18]是多中心、随机、双盲的 III 期全膝关节置换术后静脉血栓栓塞症的预防试验, 观察组 1528 例, 阿哌沙班 2.5mg, 手术后 12 ~ 14h 给药, 对照组 1529 例, 依诺肝素 40mg 皮下注射, 手术前 12h 给药, 观察 10 ~ 14d, 结果栓塞率 15% 对 24%, 绝对风险降低 9.3%, 出血率 4% 对 5%, 两组相似, 表明阿哌沙班在预防全膝关节置换术后静脉血栓栓塞的疗效优于依诺肝素, 最适宜剂量 2.5mg, 于手术后给药。

2.3.2 心脏病患者预防栓塞 临床上既往不能耐受华发林的患者, 只能应用抗血小板制剂, 效果相对较差。AVERROES 研究^[19]采用双盲试验, 随机选取 5599 例有脑卒中危险但不能耐受维生素 K 拮抗剂抗凝治疗的心房颤动患者, 试验提前终止, 因为阿哌沙班组与阿司匹林组相比有明显的优势, 卒中及全身栓塞 1.6% 对 3.7%, 死亡率 3.5% 对 4.4%, 在主要的出血事件或颅内出血方面没有明显差异, 而且阿哌沙班组患者很少停药, 说明比阿司匹林更能耐受, 首次因心血管病的年住院风险阿哌沙班组为 12.6%, 阿司匹林组为 15.9% ($P < 0.001$)。结果显示阿哌沙班能显著降低不适于应用华法林的心房颤动患者的卒中和非卒中性栓塞风险, 而不增加出血。AVERROES 亚组分析^[20], 有卒中或 TIA 史者卒中或全身血栓发生率阿哌沙班与阿司匹林分别为 2.39% 和 9.16%, 无卒中或 TIA 史者卒中或全身血栓发生率阿哌沙班与阿司匹林分别为 1.68% 和 3.06%, 出血事件有卒中或 TIA 史者阿哌沙班比阿司匹林频繁发生, 但风险比相似, 结果表明卒中或 TIA 史的卒中高危患者应用阿哌沙班绝对获益。与抗凝剂华法林相比, 在 39 个国家 1034 中心进行 ARISTOTLE 研究^[21], 18201 例心房颤动患者随机分入阿哌沙班 2.5mgbid 与华法林 (INR2 ~ 3) 组, 结果主要终点事件卒中和全身栓塞阿哌沙班组降低了 21%, 出血风险降低 31%, 死亡率降低 11%。优于华法林组。

在急性冠脉综合征患者研究上, 阿哌沙班有一定疗效, 但是不如阿司匹林好。APPRAISE^[22]是双盲、安慰剂对照的 II 期研究, 1715 例为近期急性冠脉综合征的患者, 且均正在服用阿司匹林, 76% 服用氯吡格雷, 随机入组阿哌沙班 2.5mgbid (317 例)、10 mgqd (318 例)、10mgbid (248 例) 和 20mgqd (221 例) 组, 安慰剂组 (611 例), 观察 6 个月, 主要终点为大出血或临床相关的非大出血, 次要终点为心血管死亡、心肌梗死、严重反复缺血或缺血性卒中。研究中两个大剂量阿哌沙班组的总出血事件过多, 试验中止。结果显示与安慰剂相比,

阿哌沙班 2.5 mgbid 和 10 mgqd 可导致大出血或临床相关非大出血呈剂量依赖性增加。与安慰剂相比,阿哌沙班 2.5 mgbid 和 10 mgqd 可降低缺血事件发生率。与单用阿司匹林患者相比,服用阿司匹林联合氯吡格雷患者的出血增加更明显,缺血事件减少则不明显。

2.4 贝曲西班

2.4.1 防治深静脉血栓 在美国和加拿大进行探索性临床试验^[23],215 例髋关节术后患者按照 2:2:1 随机入组贝曲西班 15mg、40mg 组(剂量采用盲法)和依诺肝素 30mg 组,结果静脉栓塞贝曲西班 15mg 组为 20%,40mg 组为 15%,依诺肝素组为 10%,贝曲西班 15mg 组无出血,贝曲西班 40mg 组 2.4% 临床意义的非大出血,依诺肝素组 2.3% 大出血,4.6% 临床意义的非大出血,说明贝曲西班疗效有剂量依赖性,以及比依诺肝素耐受性好。

2.4.2 心脏病患者预防栓塞 EXPLORE.Xa 研究^[24]是 II 期临床试验,508 例非瓣膜性心房颤动患者随机分为贝曲西班 40mg、60mg、80mg 组,以及对照组(华法林),结果 40 mg 贝曲西班组主要终点发生率小于华法林组,其余两组则与华法林相近,贝曲西班组 ALT 大于 2 倍正常值上限的为 2.4% (与华法林组的 2.4% 相同),贝曲西班常见的不良反应为恶心、呕吐、腹泻等,主要发生于 60mg 和 80mg 组。

2.5 依杜沙班

2.5.1 防治深静脉血栓 早期进行的 II 期临床试验主要为安全性及疗效的观察,Fuji 等^[25]报道依杜沙班用于全髋关节置换术后深静脉血栓的预防,患者随机分入依杜沙班 5mg、15 mg、30 mg 及 60 mgqd 和安慰剂组,11 ~ 14d 后静脉血栓发生率依杜沙班组分别为 29.5%、26.1%、12.5% 和 9.1%,安慰剂组为 48.3%,出血率各组相似,表明依杜沙班预防全髋关节置换术后静脉血栓具有剂量依赖性,效果良好且无出血。Raskob 等^[26]报道全膝关节置换术后依杜沙班 15mg、30 mg、60 mg、90 mg 和对照组(达肝

素钠),术后 6h 应用持续 7 ~ 10d,深静脉血栓发生率依杜沙班组为 28.2%、21.2%、15.2% 和 10.6%,达肝素钠组为 43.8%,出血率低且各组相似,表明依杜沙班预防全髋关节置换术后深静脉血栓同样具有剂量依赖性,效果良好。STARSJ-V 研究^[27]是 III 期临床试验,共 610 例行髋关节置换术的患者随机分依杜沙班 30mg 组和依诺肝素 2000IU 皮下注射组。结果显示依杜沙班组与依诺肝素组患者两组均未见肺栓塞发生,深静脉血栓 2.4% 对 6.9%,相对风险降低 65.7%。血清 AST 升高明显低于依诺肝素(2.6% 对 10%),两组临床出血事件发生率无显著性差异(2.6% 对 3.7%),均无颅内出血及死亡病例。证实依杜沙班的安全性及有效性优于依诺肝素。

2.5.2 心脏病患者预防栓塞 依杜沙班用于心房颤动患者,Weitz 等^[28]对 1146 例非瓣膜性心房颤动患者进行不同剂量依杜沙班(30mgqd 或 bid; 60mgqd 或 bid)与华法林标准疗法安全性的比较,结果发现,12 周后依杜沙班(30mg, 60mg)剂量组严重及不严重的临床出血事件发生率与华法林组相似,但依杜沙班(30mgbid; 60mgbid)剂量组的此不良事件发生率却明显高于华法林组;各治疗组中肝酶水平持续升高的人数无显著差异,卒中发生率也相当。表明依杜沙班(30mg, 60mg)剂量组的安全性与华法林相似,且耐受性良好。ENGAGE AF-TIMI 48^[29]是正在进行的 III 期临床研究,约 20500 例心房颤动史患者入组,依杜沙班 60mgqd 和 30mgqd 组与华法林组(INR2 ~ 3)对照,主要终点为卒中和全身栓塞,以及大出血事件,进一步评价依杜沙班与华法林相比的疗效及安全性。

3 新型口服抗凝剂指南推荐

2010 欧洲心脏病学会(ESC)指南^[30]建议以下情况达比加群可考虑作为华法林的替代治疗:如果出血危险低,可考虑应用达比加群 150mg;如果出血风险高,可考虑应用达比加群 110mg。

2011 年美国心脏病学会基金会/美国心脏病学会/美国心律学会(ACCF/AHA/HRS)指南^[31]

建议具有卒中或全身栓塞危险因素的心房颤动患者, 无植入人工心脏瓣膜或无影响血流动力学的瓣膜病, 无严重肾功能不全 (肌酐清除率小于 $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 或严重肝脏疾病 (影响基线凝血功能), 达比加群可以作为华法林的替代治疗 (I, B)。其他新型抗凝剂目前尚无指南推荐, 预计随研究的深入, 将不断进入新的指南。

2012 年美国心脏学会 / 美国卒中学会 (AHA/ASA) 对于非瓣膜性心房颤动患者预防卒中的新建议: 对于非瓣膜性心房颤动, 至少有一个其他危险因素, 而且最多只具备以下情况中的一项 (年龄大于 80 岁、体重低于 60kg、血清肌酐大于 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$), 不适宜用华法林治疗患者, 阿哌沙班 5mg 可有效替代阿司匹林, 适宜用华法林治疗患者, 阿哌沙班 5mg 替代华法林是相对安全和有效的; 以下情况超过 2 项 (大于 80 岁、体重小于 60kg、血清肌酐大于 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$), 不适宜用华法林治疗患者, 可以考虑用阿哌沙班 2.5mg 替代阿司匹林, 适宜用华法林治疗患者, 可以考虑用阿哌沙班 2.5mg 替代华法林。对于非瓣膜性心房颤动, 具有中度卒中风险 (有 TIA、卒中或全身栓塞病史, 或有大于 2 个的其他危险因素), 利伐沙班 20mg 替换华法林是合理的, 伴有肾功能损害的非瓣膜性心房颤动, 具有中度卒中风险 (有 TIA、卒中或全身性栓塞病史, 或有大于 2 个的其他危险因素), 内生肌酐清除率 ($15 \sim 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), 可以考虑用利伐沙班 15mg 替换华法林, 但安全性和有效性尚未确定。如果内生肌酐清除率小于 $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 不应该使用利伐沙班。达比加群、利伐沙班或阿哌沙班与抗血小板药物的联合使用的安全性和有效性尚未确定^[32]。

新型口服抗凝药物为抗凝治疗提供了新的选择, 目前的临床研究结果显示各方面性能均优于传统抗凝药物, 新的药物还会不断出现^[33], 例如新的 Xa 因子抑制剂 betrixaban, letaxaban, darexaban, eribaxaban, and LY517717, 以及第一个口服 IXa 抑制剂 TTP889, 这些药物的更大规模的临床试验有的正在进行, 随着结果的公布, 对于它们的认识还会不断完善。

【参考文献】

- [1] Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(1): 103–111.
- [2] Burness CB, McKeage KD. Abigatran etexilate: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery[J]. Drugs, 2012, 72(7):963–986.
- [3] Maria Cristina CONSTANTINESCU. Dabigatran is as effective as Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism the RE-COVER study[J]. Maedica (Buchar), 2010, 5(1): 77–78.
- [4] The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of thromboembolism after knee arthroplasty surgery[J]. J Arthroplasty, 2009, 24(1):1–9.
- [5] 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.
- [6] Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial[J]. Circulation, 2012, 126(3): 343–348.
- [7] Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN) [J]. Am Heart J, 2012, 163(6): 931–937.
- [8] 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.
- [9] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2010, 363(26): 2499–2510.
- [10] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty(RE-CORD4): a randomized trial[J]. Lancet, 2009, 373(9676): 1673–1680.
- [11] Kwong LM. Rivaroxaban, an oral, direct factor xa inhibitor: a new option for thromboprophylaxis[J]. Orthopedics, 2012, 35(6): 932–939.
- [12] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26): 2765–2775.

- [13] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. [J]. N Engl J Med, 2010, 363(26): 2499–510.
- [14] EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2012, 366(14): 1287–1297.
- [15] ROCKET 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(3): 340–347.
- [16] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(4): 315–322.
- [17] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS—TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial[J]. Lancet, 2009, 374(9683): 29–38.
- [18] Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial[J]. Lancet, 2010, 375(9717): 807–815.
- [19] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 364(9): 806–817.
- [20] Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(3): 225–231.
- [21] Lopes RD, Alexander JH, AL-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale[J]. Am heart J, 2010, 159(3): 331–339.
- [22] Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 365(8): 699–708.
- [23] Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT) [J]. Thromb Haemost, 2009, 101(1): 68–76.
- [24] Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa) [J]. Eur Heart J. 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]
- [25] Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(11): 2458–2468.
- [26] Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomised double-blind dose-response study[J]. Thromb Haemost, 2010, 104(3): 642–649.
- [27] Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J–V trial. Abstract 3320[C]. Proceedings of the American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, Fla, USA, 2010.
- [28] Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation[J]. Thromb Haemost, 2010, 104(3): 633–641.
- [29] Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation—thrombolysis In myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF—TIMI 48) [J]. Am Heart J, 2010, 160(4): 635–641.
- [30] Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. Circulation, 2011, 123(10): 1144–1150.
- [31] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(2): 223–242.
- [32] Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association[J]. Stroke, 2012, 43(12): 3442–53.
- [33] Ahrens I, Peter K, Lip GY, et al. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. drugs under clinical investigation[J]. Discov Med, 2012, 13(73): 445–450.