

· 综述 ·

## 我国已上市新型抗凝药物的特点及临床应用进展

尤国皎<sup>a</sup>, 都丽萍<sup>a</sup>, 陈跃鑫<sup>b\*</sup>, 梅丹<sup>a\*</sup>

(1. 中国医学科学院北京协和医学院 协和医院 a. 药剂科, b. 血管外科, 北京 100730)

**【摘要】目的:**为临床规范化使用新型抗凝药物提供借鉴。**方法:**复习有关新型抗凝药的药物特点, 结合临床试验结果, 解读抗凝、抗栓治疗指南的更新要点。**结果:**传统抗凝药肝素、低分子肝素、华法林抗栓效果明确、可靠, 但这些药物仍存在各自的不足。相比之下, 新型抗凝药物具有药代动力学稳定、可固定剂量使用、与药物及食物等相互作用少、药物安全性良好等突出优点。**结论:**新型抗凝药可较大程度上弥补传统药物的缺陷, 为血栓栓塞性疾病、房颤及房颤合并冠心病患者带来了新的希望。

**【关键词】**新型抗凝药; 临床应用; 个体化用药

**【中图分类号】** R973.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)01-0001-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.001

## Characteristics of novel anticoagulants marketed in China and the development of their clinical application

YOU Guo-jiao<sup>a</sup>, DU Li-ping<sup>a</sup>, CHEN Yue-xin<sup>b\*</sup>, MEI Dan<sup>a\*</sup>

(a. Department of pharmacy; b. Department of vascular surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】Objective:** To provide references for the clinical use of new anticoagulants. **Methods:** The characteristics of new anticoagulants were reviewed, clinical trial results were referred, and the update antithrombotic therapy guidelines were interpreted. **Results:** The effects of traditional anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and warfarin) are clear and reliable, but these drugs still have their own drawbacks. In contrast, new anticoagulants have more stable pharmacokinetic properties and fewer drug-drug/food interactions, which make them safer and more convenient. **Conclusion:** New anticoagulants show more advantages compared with the traditional anticoagulants, and have brought new choices for the treatments of thromboembolic disease, atrial fibrillation and coronary heart disease.

**【Key words】** novel anticoagulants; clinical application; personalized medication use

凝血及纤溶是人体内两种相互关联、相互调节的重要机制。凝血功能亢进或纤溶机能减退可以导致血栓栓塞性疾病发生。凝血过程是一个瀑布式的级联酶促反应, 抗凝药物的主要作用原理是通过抑制凝血瀑布中的一个或多个凝血因子, 以阻断凝血瀑布反应, 从而达到防止血栓形成或发展的作用。从第一个用于临床抗凝治疗的肝素, 到第一个口服

维生素 K 拮抗剂华法林, 再到现在的新型抗凝药物利伐沙班、达比加群酯等, 抗凝药物用于血栓栓塞性疾病的治疗历史已近百年, 总体发展趋势是药物作用更趋于单靶点, 更加直接有效, 更加方便安全。笔者拟通过复习有关新型抗凝药物的特点, 并结合临床试验结果和新的抗栓治疗指南, 为临床规范化使用新型抗凝药物提供借鉴。

**【收稿日期】** 2016-10-10

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (81300235); 北京药学会 2016 年临床药学基金项目

**【作者简介】** 尤国皎, 女, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (029) 84775475-8303; E-mail: rprgga\_25@foxmail.com

**【通讯作者】** \* 陈跃鑫, 女, 副主任医师, 硕士生导师; 研究方向: 血管外科疾病的手术及药物治疗、血管疾病的基础研究; Tel: (010) 69152501;

E-mail: cyuexin2007@163.com; \* 梅丹, 女, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 65296527; E-mail: meidan@pumch.cn

1 新型抗凝药物的分类

根据用药途径的不同，与传统抗凝药物一样，新型抗凝药物也分为新型胃肠外抗凝药和新型口服抗凝药（non-vitamin K dependent oral anticoagulants, NOACs）两类，笔者对新型胃肠外抗凝药物的定义为人工合成的小分子胃肠外抗凝药物。美国食品药品监督管理局（FDA）已批准的新型胃肠外抗凝药物有磺达肝癸钠、阿加曲班、地西芦定、比伐芦定和来匹芦定，批准的NOACs有达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。而在国内，依度沙班、地西芦定、来匹芦定3种药物并未获批。另外，可用于重度肾功能受损患者的Xa因子抑制剂贝曲沙班已进入Ⅲ期临床研究，有望使更多患者得到获益。

2 新型抗凝药物的特点

2.1 新型胃肠外抗凝药物特点

传统胃肠外抗凝药物如普通肝素、低分子肝素皆为生物提取的大分子物质，依赖抗凝血酶Ⅲ（AT Ⅲ）发挥抗凝作用，具有一定免疫原性，易诱发肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）。已上市新型胃肠外抗凝药物主要代表药物是磺达肝癸钠和阿加曲班，两者分别作用于Xa因子和凝血酶。磺达肝癸钠与AT结合的亲和力高于普通肝素或低分子肝素，使AT灭活凝血因子Xa的能力显著增强<sup>[1]</sup>。另外，磺达肝癸钠是人工合成的小分子物质，不会与其他血浆蛋白或细胞成分结合，且不与血小板或血小板因子4发生相互作用，因此磺达肝癸几乎不会诱发HIT<sup>[2]</sup>。阿加曲班是一种直接凝血酶抑制药，不依赖AT，而是可逆地直接与凝血酶活性位点结合发挥抗凝作

用。可以作用于已经被纤维蛋白血栓结合的凝血酶，因此对陈旧血栓仍能发挥抗栓作用<sup>[3]</sup>，不但适用于急性血栓形成，对于慢性病变仍然有一定的抗栓作用。新旧两代胃肠外抗凝药物特点见表1。

2.2 口服抗凝药物特点

传统口服抗凝药华法林通过干扰维生素K代谢，非特异性抑制维生素K依赖性凝血因子的合成，从而起到抗凝作用。但是华法林起效、失效慢，且服用期间需定期监测INR，与多种食物药物存在相互作用，所以对患者依从性要求高。近些年，NOACs陆续研发问世，主要包括Xa因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂。总体上，与华法林相比，NOACs的共同优势为剂量固定、无需常规检测凝血、与药物和食物相互作用少，患者服药依从性好，颅内出血并发症减少等，具体对比见表2。达比加群酯是继华法林之后50年来上市的首个新型口服抗凝药物，为直接凝血酶抑制剂（direct thrombin inhibitor, DTI），以浓度依赖的方式特异性阻断凝血酶（游离型或血栓结合型）活性而发挥强效抗血栓作用，与药物食物相互作用小<sup>[4]</sup>。口服直接Xa因子抑制剂利伐沙班和阿哌沙班均为小分子化合物，无需辅助因子可直接作用于因子Xa的活性中心发挥作用。利伐沙班起效迅速，肝肾双通道排泄，多次用药后无蓄积，年龄、性别及体重几乎不影响其PK和PD<sup>[5-6]</sup>。阿哌沙班可以抑制游离及与血栓结合的Xa因子，并抑制凝血酶原活性，对血小板聚集无直接影响，但可间接抑制凝血酶诱导的血小板聚集。

2.3 新型口服抗凝药物的出血风险

对于血栓栓塞性疾病的长期抗凝治疗中，口服抗凝药占有及其重要的地位，因此华法林和NOACs长期用药的出血风险是临床关注的一大焦

表1 各类胃肠外抗凝药物特点

比较项目	阿加曲班	磺达肝癸钠	普通肝素	低分子肝素
相对分子质量	527	1 728	12 000	5 000
作用靶点及方式	凝血酶 / 不依赖 AT Ⅲ <sup>1)</sup>	Xa/ 依赖 AT Ⅲ	凝血酶、Xa/ 依赖 AT Ⅲ	Xa/ 依赖 AT Ⅲ
起效时间	30 min 起效（静脉）	2~3 h 达最大效果（皮下注射）	静脉给药立即起效，皮下注射 20~30 min 起效	3~5 h 达最大效果（皮下注射）
半衰期	39~51 min	17 h	40~90 min（受剂量影响）	3~5 h
监测方法	APTT <sup>2)</sup> /ACT <sup>3)</sup>	不需常规监测	APTT/ACT	不需常规监测
免疫原性	无 / 无 HIT <sup>4)</sup>	弱 / 罕见 HIT	强 / HIT	弱于普通肝素 / HIT
清除部位	肝脏	肾脏	肾脏	肾脏
拮抗剂	无	无	鱼精蛋白	鱼精蛋白部分拮抗

注：<sup>1)</sup>AT Ⅲ- 抗凝血酶 Ⅲ；<sup>2)</sup>APTT- 活化部分凝血活酶时间；<sup>3)</sup>ACT- 激活全血凝固时间；<sup>4)</sup>HIT- 肝素诱导血小板减少症

表 2 各类口服抗凝药物特点<sup>[5-10]</sup>

项目	华法林	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班
作用机制	维生素 K 拮抗剂	凝血酶抑制剂	直接 Xa 因子抑制剂	直接 Xa 因子抑制剂
起效速度	慢	快	快	快
监测指标	PT/INR	无需常规监测	无需常规监测	无需常规监测
生物利用度	100%	6.5%	10 mg: 80%~100% 20 mg: 39%~76%	65%
蛋白结合率	99%	35%	92%~95%	87%
达峰时间	90 min	1 h; 食物延迟 2 h	2~4 h	3~4 h
半衰期	36~42 h	12~17 h	5~9 h; 11~13 h (老年患者)	8 h(2.5 mg); 15 h(5 mg)
药物相互作用	多种药物与华法林存在相互作用。P-糖蛋白抑制剂或诱导剂影响达比加群酯血药浓度与华法林竞争结合血浆蛋白的药物、抑制血小板聚集的药物等		CYP3A4 和 / 或 P-糖蛋白抑制剂增加利伐沙班血药浓度	CYP3A4 和 / 或 P-糖蛋白和 / 或乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 抑制剂增加阿哌沙班血药浓度
食物相互作用	用药期间维生素 K 的摄入量应保持恒定		单次剂量为 15 mg、20 mg 时无需与食物同服	
过量解救剂	维生素 K、新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物、重组 VIIa 因子	出现危及生命的大出血可用活性炭、抗纤溶药、凝血酶原复合物解救; Idarucizumab 可逆转达比加群酯的抗凝作用,也可通过血液透析清除达比加群酯	出现危及生命的大出血可用活性炭、抗纤溶药、凝血酶原复合物解救	出现危及生命的大出血可用活性炭、抗纤溶药、凝血酶原复合物解救

注: INR- 国际标准化比值; PT- 凝血酶原时间

点。越来越多的临床研究指出,达比加群酯、利伐沙班与华法林相比均增加消化道出血风险,但阿哌沙班与华法林相比不增加消化道出血风险<sup>[11]</sup>。所有新型口服抗凝药物与华法林相比均减少颅内出血风险,且不增加致命性出血风险<sup>[12]</sup>(表 3)。

有文献[9]指出,HAS-BLED 出血风险评分(表 4),可以用于指导抗凝药物种类和强度的选择。当 HAS-BLED 评分 $\geq 3$ 分时,使用 NOACs 要酌情减量;有消化道出血史且需要抗凝的患者,除了选择传统口服抗凝药物华法林外,还可选择消化道出血风险较低的阿哌沙班

## 2.4 新型抗凝药物个体化使用参考因素

“个体化用药”是临床合理用药的重要环节,目的是提高药物的疗效,降低药物的不良反应,减少医疗费用。新型抗凝药物的个体化使用同样非常重要,主要参考的个体化指标见表 5。

## 3 已上市新型抗凝药物的临床应用

近年来国内外对于新型抗凝药物的研究越来越多,大量循证证据使新型抗凝药物在指南中的地位日渐重要。

### 3.1 国内获批新型抗凝药物在 CFDA 和 FDA 的适应证批准情况

虽然新型抗凝药物已广泛用于临床,积累了一

表 3 荟萃分析中 NOACs 相对于华法林在出血并发症中的优势比<sup>[12]</sup>

项目	NOACs	研究数量	优势比	95% CI
消化道出血	达比加群酯 150 mg	3	1.49	1.24~1.79
	达比加群酯 110 mg	1	1.09	0.85~1.39
	利伐沙班	4	1.38	1.17~1.62
	阿哌沙班	3	0.82	0.64~1.05
颅内出血	达比加群酯 150 mg	3	0.42	0.30~0.59
	达比加群酯 110 mg	1	0.34	0.23~0.49
	利伐沙班	5	0.60	0.45~0.81
	阿哌沙班	3	0.44	0.33~0.59
临床相关性出血	达比加群酯 150 mg	4	0.64	0.52~0.80
	达比加群酯 110 mg	1	0.52	0.10~2.80
	利伐沙班	5	1.01	0.94~1.08
	阿哌沙班	4	0.58	0.38~0.88
致命性出血	达比加群酯 150 mg	3	0.70	0.44~1.12
	达比加群酯 110 mg	1	0.60	0.36~0.98
	利伐沙班	5	0.48	0.32~0.71
	阿哌沙班	3	0.69	0.30~1.60

表 4 HAS-BLED 出血风险评分

危险因素	评分
高血压	1
异常肝功能 / 肾功能各记 1 分	1 或 2
卒中	1
出血	1
INR 值不稳定	1
老年 > 65 岁	1
药物、饮酒各记 1 分	1 或 2

表5 新型抗凝药物个体化用药指标<sup>[13-15]</sup>

项目	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	阿加曲班	磺达肝癸钠
年龄	65岁尤其合并低体重和/或肾功能障碍患者使用时出血风险升高; ≥75岁用药需降低剂量; ≥80岁用药需极其慎重,建议选择其他药物	对药物暴露或最大血浆浓度无临床显著影响; 在药效学上无临床相关改变	≥80岁需参考体重和肌酐清除率适当降低剂量; >65岁患者药物体内药物暴露量约增加30%	通常老年人需减量用药; 65岁以上的老年患者的不良反应发生率在脑血栓急性期临床试验中为5.0%,在对慢性动脉闭塞症的上市后药物监测中为3.4%	由于肾功能通常随年龄增长而降低,老年患者可以表现为清除减少以及暴露增加,因此老年患者用药出血风险会增高
体重	有报道指出低体重可增加出血风险;>100kg体内药物暴露量降低20%	体重≤50kg的个体中, $C_{max}$ 增加约24%,但不认为具有临床相关性; 各体重(<50kg或>120kg)对体内药物暴露量无影响	<50kg体内药物暴露量增加20%~30%; >120kg体内药物暴露量降低20%~30%	药动学行为不受体重影响	排泄随体重降低而减少;体重<50kg的患者,其出血风险增加
肝功能	Child-PughB患者无需调整剂量	Child-PughB/C患者避免使用	Child-PughB患者使用需谨慎;Child-PughC患者避免使用	Child-Pugh B患者用于肝素诱导的血小板减少综合征血栓形成时,推荐的初始剂量为每分钟 $0.5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,严密监测APTT(直至基线值的1.5~3倍); 肝功能不全者用于肝素诱导的血小板减少伴血栓形成综合征经皮冠脉介入术时,应使用较低的初始剂量,随后严密监测ACT,依据ACT调整剂量使其维持在300~450s	肝功能不全无需调整剂量
肾功能	轻度肾功能不全( $\text{CrCl}$ 50~80 mL/min):无需调整剂量; 中度肾功能不全( $\text{CrCl}$ 30~49 mL/min):考虑将剂量调整为110 mgBid; 严重肾功能不全( $\text{CrCl}$ <29 mL/min):禁忌	轻度肾功能不全( $\text{CrCl}$ 50~80 mL/min):无需调整剂量; 中度肾功能不全( $\text{CrCl}$ 30~49 mL/min):将深静脉血栓治疗的维持剂量酌情降低到15 mg qd,将非瓣膜性房颤的抗凝治疗剂量降低到15 mg qd; 严重肾功能不全( $\text{CrCl}$ 15~29 mL/min):避免用于DVT治疗及关节置换术后VTE的预防;慎用用于非瓣膜性房颤的抗凝治疗(不建议 $\text{CrCl}$ <15 mL/min的患者使用)	严重肾功能不全( $\text{CrCl}$ 15~29 mL/min)者慎用;不推荐 $\text{CrCl}$ <15 mL/min患者或透析患者使用。	肾功能不全患者无需调整剂量	严重肾功能不全(肌酐清除率<20 mL/min)的患者,可造成磺达肝癸钠体内蓄积而增加出血风险,禁用
其他	不可打开胶囊服用,否则生物利用度增加到90%,大幅升高出血风险	单次剂量为15 mg、20 mg 时需与食物同服	无	可根据APTT调整剂量	无

注:数据来源:各药品说明书及相关文献

定的临床经验,但是各国对抗凝药物的临床适应证批准情况仍存在差异,CFDA和FDA对各药的适应证的批准情况见表6。

### 3.2 静脉血栓栓塞症(VTE)的治疗和预防

达比加群酯的RE-COVER/RE-COVERII试验、

利伐沙班的EINSTEIN-DVT/EINSTEIN-PE试验、阿哌沙班的AMPLIFY试验的结果均提示NOACs治疗VTE的疗效不劣于甚至优于标准的肝素桥接华法林方案,且更方便安全。因此,2016年美国胸科医师学会(American college of chest physicians,



表 6 各新型抗凝药物在 CFDA 和 FDA 的适应证批准情况

药物名称	CFDA	FDA
磺达肝癸钠	①预防下肢重大骨科手术如髋关节骨折、重大膝关节手术或髋关节置换术后静脉血栓形成。 ②治疗无指征进行紧急 (<120 min) PCI 的不稳定型心绞痛或非 ST 段抬高性心肌梗死。 ③治疗使用溶栓或初始不接受其他形式再灌注治疗的 ST 段抬高性心肌梗死。	①预防髋关节修复或置换、膝关节置换、腹部手术后深静脉血栓形成。 ②与华法林钠联用于急性深静脉血栓形成及肺栓塞。
阿加曲班	①缺血性脑梗死急性期 (发病 48 h 内), 改善患者的神经症状 (运动麻痹)、日常活动障碍。 ②慢性动脉闭塞症, 改善四肢溃疡、静息痛及冷感等。	①冠状动脉血栓症患者、肝素诱导的血小板减少患者或高危人群的 PCI 术。 ②预防或治疗肝素诱导的血小板减少患者的血栓形成。
达比加群酯	预防存在以下一个或多个危险因素的成人非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞: • 先前曾有卒中、短暂性脑缺血发作或全身性栓塞 • 左心室射血分数 < 40% • 伴有症状的心力衰竭, 心功能分级 ≥ 2 级 • 年龄 ≥ 75 岁 • 年龄 ≥ 65 岁, 且伴有以下任一疾病: 糖尿病、冠心病或高血压	①已使用肠外抗凝药 5~10 d 的患者治疗深静脉血栓形成和肺栓塞。 ②降低深静脉血栓和肺栓塞复发的风险。 ③预防髋关节置换术后深静脉血栓和肺栓塞。 ⑤降低非瓣膜性心房颤动患者发生脑卒中和全身性栓塞的风险。
利伐沙班	①治疗成人深静脉血栓形成 (DVT), 及急性 DVT 后预防 DVT 复发和肺栓塞 (PE)。 ②具有一种或多种危险因素 (如: 充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史) 的非瓣膜性房颤成年患者, 以预防卒中和全身性栓塞。 ③预防择期髋关节或膝关节置换手术成年患者的静脉血栓形成。	①治疗肺栓塞和预防肺栓塞复发。 ②治疗深静脉血栓形成。 ③降低具有一种或多种危险因素 (如充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、有脑卒中或短暂性脑缺血发作病史) 的非瓣膜性房颤患者发生脑卒中和全身性栓塞的风险。 ④用于择期髋关节或膝关节置换术患者, 以预防静脉血栓形成。
阿哌沙班	用于髋关节或膝关节择期置换术的成年患者, 预防静脉血栓栓塞事件。	①非瓣膜性房颤患者降低卒中和全身性栓塞的风险。 ②成人患者深静脉血栓 (DVT) 和肺栓塞 (PE) 的治疗及复发性 DVT 和 PE 的预防。 ③髋关节或膝关节置换术患者, 以预防静脉血栓形成。

ACCP) 发布第 10 版 VTE 抗栓治疗指南, 本指南与之前最大的区别, 就是第一次将 NOACs 作为治疗 VTE 的首选用药, 开启了达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班等 NOACs 的新时代。指南推荐下肢深静脉血栓 (DVT) 或肺栓塞 (PE) 的非癌症患者, 长期 (3 个月) 抗凝治疗, 推荐达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班优于维生素 K 拮抗剂 (IIB)。而 LMWH 在肿瘤相关性 VTE 及使用口服抗凝药物仍复发的患者中具有优势 (IIC) [16]。

中华医学会外科学分会 2012 年《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南第二版》指出, 阿加曲班相对分子质量小, 能进入血栓内部, 对血栓内凝血酶抑制能力强于肝素, 可适用于陈旧血栓患者; 无 HIT 风险, 可用于 HIT 或存在 HIT 风险的患者。磺达肝癸钠剂量个体差异小, 每日 1 次, 无需监测凝血指标, 对肾功能影响小于低分子肝素, 可用于 DVT 的初始治疗。另外, 利伐沙班服用简便、起效快, 可用于 DVT 的急性期治疗及长期治疗 [17]。

《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015)》指出: 急性 PE 患者抗凝治疗除了可选择

传统的肝素和 LMWH 外, 还可选择新型抗凝药物磺达肝癸钠。初始抗凝治疗, LMWH 和磺达肝癸钠优于普通肝素, 且发生大出血和 HIT 的风险低, 因此在临床无禁忌症的时候可优先考虑 [18]。

《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》指出 Xa 因子抑制剂可用于骨科大手术后 VTE 的预防, 包括直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和间接 Xa 因子抑制剂磺达肝癸钠 [19]。

### 3.3 房颤的抗凝治疗

2014 年美国心脏协会 (AHA)、美国心脏病学会 (ACC) 和心律学会 (HRS) 联合发布的《2014 年心房颤动患者治疗指南》全面推荐了达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班 3 种新型口服抗凝药用于房颤的抗凝治疗 (IB); INR 无法达标时推荐直接凝血酶抑制剂或 Xa 抑制剂 (IC) [20]。2016 年欧洲心脏病学会 (ESC) 房颤管理指南提出, 若房颤患者可以使用 NOACs, 则优先选 NOACs (IA) [21]。但是, 对于心脏机械瓣膜置换术后患者, 因 RE-ALIGN 研究提示, 达比加群酯组栓塞及出血事件均高于华法林, 因此建议达比加群酯不得应用于机械瓣膜患者 [22]。

国内2012版《心房颤动抗凝治疗专家共识》指出, NOACs为房颤患者提供了新选择, 但迄今关于NOACs的临床应用研究证据主要来源于非瓣膜性房颤患者, 其在瓣膜病房颤患者中的应用价值尚有待探讨。因此, 目前仍建议瓣膜性和已行瓣膜植入的房颤患者应用传统口服药物华法林抗凝治疗<sup>[23-25]</sup>。

### 3.4 ST段抬高型急性心肌梗死(STEMI)的抗凝治疗

ACC/AHA/SCAI及ESC的STEMI指南对接受非再灌注治疗患者均推荐磺达肝癸钠(ⅡB)<sup>[26-27]</sup>。ACC/AHA/SCAI指南对接受纤维蛋白溶解再灌注治疗患者推荐磺达肝癸钠(ⅡB)<sup>[26]</sup>。ESC指南对接受链激酶溶栓治疗患者推荐磺达肝癸钠(ⅡaB)<sup>[27]</sup>。中华医学会心血管病学分会《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》指出STEMI患者如拟进行直接PCI, 不建议选用磺达肝癸钠; 如选择链激酶溶栓治疗, 建议给予磺达肝癸钠辅助抗凝; 若患者未接受再灌注治疗, 建议给予磺达肝癸钠<sup>[28]</sup>。

### 3.5 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死(UA/NSTEMI)的抗凝治疗

OASIS-5研究奠定了磺达肝癸钠在NSTEMI患者抗凝治疗的地位。2015年ESC发布的《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断与治疗指南》指出, 无论何种治疗策略, 磺达肝癸钠(每日2.5 mg皮下注射)被认为具有最良好的药效和安全性, 如果无法使用磺达肝癸钠, 才建议使用依诺肝素(每日2次1 mg·kg<sup>-1</sup>皮下注射)或普通肝素(ⅡB)<sup>[29]</sup>。国内目前相关临床证据比较滞后, 仅有2007年发布的《不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》, 对UA/NSTEMI的抗凝治疗并未做新型抗凝药物的推荐<sup>[30]</sup>。

### 3.6 急性冠状动脉综合征(ACS)的二级预防

2011年5月的RE-DEEM研究声明因Ⅲ期试验未能筛选出合适的剂量而使达比加群酯用于ACS的二级预防试验最终搁浅。2011年8月的APPRAISE 2研究中, 阿哌沙班因出血风险大于获益, 使试验提前终止。直到2011年11月的ATLASACS 2-TIMI 51研究才带来了好消息, 试验证明利伐沙班可显著降低缺血事件, 且不增加致命性出血风险, 利伐沙班也是唯一在ACS中完成Ⅲ期研究且证明有明显获益的NOAC<sup>[31]</sup>。究其原因可能是因为不同作用靶点的药物对冠脉破裂斑块的作用机制不同, 当斑块破裂时, Xa因子抑制剂从上

游抑制凝血酶生成, 保证斑块破裂处的低浓度凝血酶水平, 但是直接凝血酶抑制剂并不能降低斑块破裂处凝血酶浓度, 因此无法有利阻止血栓形成<sup>[32]</sup>。随后利伐沙班2.5~5 mg bid用于ACS二级预防的适应证得到欧盟批准, 被写入欧洲说明书。

### 3.7 HIT替代抗凝药物的选择

美国ACCP第九版HIT的防治指南中建议对于所有拟诊断和/或确诊为HIT的患者应停用所有肝素类药物, 同时使用阿加曲班、来匹芦定或达那肝素(ⅡC)。需要立即行心脏外科手术的急性和亚急性HIT患者, 建议使用比伐芦定(ⅡC)。需行PCI术的急性和亚急性HIT患者, 建议使用比伐芦定或阿加曲班(ⅡC)。患急性HIT的孕妇, 建议使用达那肝素, 在达那肝素存在禁忌症的情况下可考虑使用来匹芦定和磺达肝癸钠(ⅡC)<sup>[33]</sup>。英国血液学标准委员会(BCSH)发布的《肝素诱导血小板减少症诊断和治疗指南第二版》中对HIT的治疗与预防也做了类似推荐<sup>[34]</sup>。

## 4 小结

综上所述, 以达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、阿加曲班、磺达肝癸钠等为代表的新型抗凝药与传统药物相比显示出较大优势<sup>[35]</sup>, 为VTE、房颤等患者带来了新的希望, 甚至在某些领域可能取代传统药物成为抗凝治疗的一线药物。新型抗凝药物的问世预示着抗凝治疗新时代的到来, 但在临床应用中, 我们仍需要进一步规范这些药物的合理使用, 使其疗效最大化而并发症风险降至最低, 最终实现个体化用药。

### 【参考文献】

- [1] Mastroiacovo D, Sala G, Dentali F. The safety of fondaparinux sodium for the treatment of venous thromboembolism [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(9): 1259-1265.
- [2] Bauer K A. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa[J]. Am J Health- Syst Ph, 2001, 58(Suppl 2):S14-S17.
- [3] Fareed J, Jeske W P. Small-molecule direct antithrombins: argatroban [J]. Best Pract & Res Clin Ha, 2004, 17(1):127-138.
- [4] Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity[J]. Thromb Haemostasis, 2010, 103(6):1116-1127.
- [5] Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor

- Xainhibitor[J]. *Arterioscl Thromb Vas*, 2010, 30(3): 376-381.
- [6] Samama M M. The mechanism of action of rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor-compared with other anticoagulants[J]. *Thromb Res*, 2011,127(6): 497-504.
- [7] Schulman S, Crowther M A. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch [J]. *Blood*, 2012, 119(13):3016-3023.
- [8] Lip G Y, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8): 738-746.
- [9] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(5):285-295.
- [10] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2007, 64(3): 292-303.
- [11] Baber U, Matoris I, Mehran R. Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014,11(12): 693-703.
- [12] Sharma M, Corneliu V R, Patel J P, et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism CLINICAL PERSPECTIVE: systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2015, 132(3): 194-204.
- [13] 周建光, 周颖奇. 新型口服抗凝药的特点和临床研究 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2013, 11(5): 8-14.
- [14] 邓文宁, 马长生. 临床规范使用新型抗凝药物 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(6): 404-407.
- [15] 中华心血管病杂志血栓循证工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(5): 362-369.
- [16] Clive K, Elie A, Joseph O, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- [17] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第二版) [J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(7): 605-607.
- [18] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(3): 197-211.
- [19] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(2): 65-71.
- [20] January C T, Wann L S, Alpert J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-e76.
- [21] 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.
- [22] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-304.
- [23] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)[J]. *Eur Heart J*, 2016, ehv210.
- [24] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15(5): 625-651.
- [25] 胡大一, 郭艺芳. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识 [J]. *心脑血管病防治*, 2012, 12(3): 173-177.
- [26] Levine G N, Bates E R, Blankenship J C, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1235-1250.
- [27] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2569-2619.
- [28] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [29] Roffi M, Patrono C, Collet J P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
- [30] 中华医学会心电生理和起搏分会、中国医师协会心率学专业委员会心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 -2015[J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(5): 321-384.
- [31] Mega J L, Braunwald E, Wiviott S D, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1):9-19.
- [32] Esmon C T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond[J]. *Thromb Haemostasis*, 2013, 111(4): 625-633.
- [33] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl 2): e495S-e530S.
- [34] Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition[J]. *Brit J Haematol*, 2012, 159(5):528-540.
- [35] 郭梦园, 赵志刚, 孙树森, 等. 新型口服抗凝药与华法林临床应用的比较 [J]. *药品评价*, 2015, (4):24-29.