

## 从最新指南与循证医学看直接口服抗凝药逆转剂的疗效与安全性

李晓强

南京大学医学院附属鼓楼医院 血管外科, 南京 210008

**【摘要】** 直接口服抗凝剂(DOAC)已逐渐取代传统抗凝药,其出血风险虽不高但仍需有效处理。DOAC逆转策略包括应用特异性逆转剂和凝血酶原复合物(PCC),但如何选择使用仍需循证证据指导。本文从指南及循证证据出发,探讨分析ANNEXA-4研究和PCC-前瞻性研究中逆转剂andexanet alfa和PCC的疗效与安全性。这两项研究使用了相同的止血效果评估标准,andexanet alfa治疗12 h内患者临床止血和颅内止血效果“非常好/良好”的比例分别为79%和80%,PCC治疗患者相应的比例分别为85%和76%;andexanet alfa治疗随访30 d内患者发生血栓栓塞事件和死亡率分别为18%和15%,PCC治疗患者相应发生率分别为8%和14%。推断特异性逆转剂andexanet alfa和PCC对DOAC相关出血的止血效果和安全性均相同。

**【关键词】** 直接口服抗凝剂; Xa因子抑制剂;andexanet alfa;凝血酶原复合物

**【中图分类号】** R973.1

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)07-0001-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.001

### Efficacy and safety of reversal agents for direct oral anticoagulant: a review of guidelines and evidence

LI Xiao-qiang

Department of Vascular Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

近年来直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOAC)的应用越来越广泛,逐渐取代传统抗凝药成为临床一线的抗凝药物。尽管与传统抗凝药物相比,DOAC的出血风险相当或更小,但依然存在一定的出血风险<sup>[1]</sup>,此时抗凝药物逆转剂的使用对于抗凝后出血的处理具有重要作用。目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的DOAC特异性逆转剂包括用于逆转直接凝血酶抑制剂达比加群的idarucizumab,以及逆转Xa因子抑制剂的andexanet alfa<sup>[2-3]</sup>。此外,非特异性的止血药物如凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)和活化的凝血酶原复合物(activated prothrombin complex concentrate, aPCC)也可被用于逆转DOAC<sup>[4]</sup>。那么临床应用中对于DOAC,如何合理选择逆转剂呢? 本文将从最近发布的两大指南——2019年3月北美抗凝论坛发布的《直接口服抗凝药的逆转指南》<sup>[4]</sup>和2019年2月美国国家综合癌

症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的《肿瘤相关静脉血栓栓塞临床实践指南》出发<sup>[5]</sup>,来探寻DOAC逆转剂的选择问题。

#### 1 指南推荐:特异性逆转剂和PCC均可用于逆转DOAC的作用

北美抗凝论坛《直接口服抗凝药的逆转指南》的建议指出<sup>[4]</sup>:对所有发生DOAC相关大出血的患者建议采用支持性措施;而逆转剂仅用于危及生命、重要器官或采用最佳支持性措施仍未控制的出血,同时需有明确证据或合理预期患者具有临床意义的血浆DOAC水平的情况;对于Xa因子抑制剂或Ⅱ因子抑制剂相关大出血,或因紧急手术需逆转抗凝作用时,推荐采用特异性逆转剂;如没有特异性逆转剂时,建议使用aPCC或4因子凝血酶原复合物(4-factor prothrombin complex concentrate, 4F-PCC)<sup>[4]</sup>。

最新的《肿瘤相关静脉血栓栓塞临床实践指南》<sup>[5]</sup>建议:特异性逆转剂可用于逆转达比加群的抗凝作用;但相关研究数据有限,所以指南优先推荐aPCC或者重组人凝血因子Ⅶ用于致命性出血;当患者肾脏清除率下降、甚至肾功能衰竭时,除了使用达比加群特异性逆转剂外,建议同时进行血液透析(含使用活性炭滤网)。对于利伐沙班,该指南也推荐特异性逆转剂、aPCC和4F-PCC用于逆转其抗凝作用<sup>[5]</sup>。

为什么2019两大指南同时推荐特异性逆转剂和PCC用于逆转DOAC的作用?主要归因于相关的临床研究提供了有力的循证依据。

## 2 循证验证:特异性逆转剂和PCC对DOAC相关出血的止血效果和安全性相同

对于DOAC逆转剂的作用,主要从逆转效率(疗效)和血栓栓塞风险(安全性)两方面进行评估。REVERSE-AD研究<sup>[6]</sup>已经证实idarucizumab可有效逆转达比加群的抗凝作用。而在临床上,Xa因子抑制剂的逆转策略更具挑战性<sup>[3]</sup>。因此我们以逆转Xa因子抑制剂为例,从两项人群特征基本一致的研究——ANNEXA-4研究<sup>[7]</sup>和PCC-前瞻性研究<sup>[8]</sup>,来分别探讨特异性逆转剂与PCC用于危及生命大出血的疗效和安全性。

ANNEXA-4研究<sup>[7]</sup>是一项多中心、前瞻性、开放性、单臂研究,入组了67例使用Xa因子抑制剂后18 h内发生急性大出血的患者,其研究药物andexanet alfa(andexanet),是一种重组的人Xa因子诱饵蛋白,能够特异性逆转Xa因子抑制剂<sup>[3,7]</sup>。所有患者

均在入院后15~30 min内给予andexanet首次静脉注射,随后2 h持续静脉输注。该研究的主要终点是输注andexanet后12 h,抗Xa因子活性的百分比变化和止血效果的评估,即按照症状的改善分为“非常好/良好”的比率。PCC-前瞻性研究<sup>[8]</sup>是一项多中心、队列研究,入组66例使用Xa因子抑制剂后发生大出血的患者,且患者入组时均已采用固定剂量PCC 2000 U进行了治疗。主要疗效终点是由急诊医生或责任医生根据其参考评估标准,评估具有良好的PCC疗效的患者比例,主要安全终点为使用PCC后7 d内血栓栓塞事件的发生情况。

两项研究人群年龄相近,均随访30 d,主要出血类型为颅内出血和消化道出血;但PCC-前瞻性研究以颅内出血(36%)为主,而ANNEXA-4研究以消化道出血(49%)为主。此外,PCC-前瞻性研究中逆转剂给药时间更晚(见表1)。两项研究的止血效果标准均参考了Sarode等<sup>[9]</sup>的PCC评估研究,即将血肿量与基线相比增加幅度≤20%定义为“非常好”,20%~35%为“良好”,>35%则为“较差/无效”。ANNEXA-4研究结果显示,andexanet alfa治疗后12 h内“非常好/良好”的临床止血和颅内止血效果比例分别为79%和80%,PCC治疗患者相应的比例分别为85%和76%<sup>[7-8]</sup>。PCC研究所得的“良好(65%)/中等(20%)”止血比例与ANNEXA-4研究中的“非常好(66%)”和“良好(13%)”比例基本接近;之所以重新命名,是因为“非常好”容易使人对结果产生过于乐观的印象。上述研究结果表明特异性逆转剂andexanet与PCC的临床有效止血效果以及颅内出血的有效止血效果相似(见表2)。然而目前仍缺乏PCC与an-

表1 ANNEXA-4和PCC-前瞻性研究人群基线特征

评价指标	ANNEXA-4(n=67)	PCC-前瞻性研究(n=66)
患者入组前使用的抗凝药物	Xa因子抑制剂	Xa因子抑制剂
入组人群	危及生命的大出血	危及生命的大出血
逆转剂	Andexanet alfa	PCC
年龄(岁)	77.1±10.0	76.9±10.4
颅内出血[n(%)]	28(42)	36(55)
消化道出血[n(%)]	33(49)	16(24)
最后一剂抗凝药物到使用逆转剂的时长(h)	12.8±4.2(利伐沙班) 12.1±4.7(阿哌沙班)	16.9(12~21)

dexanet alpha的直接比较研究,上述两个研究设计上也还存在一些差异,如PCC-前瞻性研究是非干预性研究,无法做药物水平检测或在特定时间点重复影像诊断;且研究中患者最后一次使用利伐沙班或阿哌沙班与PCC治疗之间的时间间隔也比ANNEXA-4研究更长。因此两者具体差异与否,仍有待于进一步的探索。

**表2** ANNEXA-4和PCC-前瞻性研究中颅内出血逆转效果为非常好/良好的比较[n/n(%)]

评价指标	ANNEXA-4 (n=67)	PCC-前瞻性研究 (n=66)
颅内出血疗效*	16/20(80)	25/33(76)
消化道出血 <sup>#</sup>	21/25(84)	13/16(81)
出血疗效 <sup>#</sup>	37/47(79)	56/66(85)

注:\*参考Sarode等研究的颅内出血评估标准;<sup>#</sup>PCC-前瞻性研究中将Sarode等的“非常好/良好”评估标准重命名为“良好/中等”。

ANNEXA-4研究中,患者随访30 d内血栓栓塞事件发生率和死亡率分别为18%(12/67)和15%(10/67);其中3个血栓栓塞事件发生在逆转剂使用后3 d内,其余发生在第4天至第30天<sup>[7]</sup>。而PCC-研究血栓栓塞事件发生率和死亡率分别为8%(5/66)和14%(9/66),5个血栓栓塞病例分别发生在PCC使用后第1、2、9、12和22天,且前4个事件均发生在重启抗凝治疗之前<sup>[8]</sup>。结果比较所得PCC-前瞻性研究的血栓栓塞发生率相对较低。两项研究入组的患者都是血栓高危患者,并在出血时大多已中断抗凝治疗,但PCC-前瞻性研究中逆转剂给药时间更晚,且其中位5 d后恢复抗凝治疗的患者比例为62%,而ANNEXA-4研究为27%;后者研究中12例栓塞患者中仅有1例重启抗凝治疗<sup>[8]</sup>。综上分析,两项研究的安全性结果相似。

综上,从ANNEXA-4研究和PCC-研究可以发

现,当发生Xa因子抑制剂相关的颅内出血等需要使用逆转剂时,特异性逆转剂和PCC的止血效果及安全性均相同。此外,使用特异性逆转剂或PCC后,血栓栓塞事件多发生在重启抗凝之前。然而这两项研究也都存在一定的局限性,如均缺乏对照组,以致无法确认这些药物的逆转效果对临床重要性的影响。尽管如此,这些研究结果仍为临床医生使用DOAC后的止血选择提供了重要参考依据。

## 【参考文献】

- [1] Dabi A, Koutrouvelis A P. Reversal strategies for intracranial hemorrhage related to direct oral anticoagulant medications [J]. Crit Care Res Pract, 2018, 2018:4907164.
- [2] Heo Y A. Andexanet alfa: first global approval [J]. Drugs, 2018, 78(10):1049-1055.
- [3] Rawal A, Ardeshta D, Minhas S, et al. Current status of oral anticoagulant reversal strategies: a review [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(17):411.
- [4] Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum [J]. Am J Hematol, 2019, 94(6):697-709.
- [5] Streiff M B, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease [EB/OL]. (2019-04-20) [2020-01-30]. [https://www.researchgate.net/publication/26319890\\_NCCN\\_clinical\\_practice\\_guidelines\\_in\\_oncology\\_kidney\\_cancer](https://www.researchgate.net/publication/26319890_NCCN_clinical_practice_guidelines_in_oncology_kidney_cancer).
- [6] Pollack C V, Reilly P A, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal [J]. N Engl J Med, 2015, 373(6):511-520.
- [7] Connolly S J, Milling T J, Eikelboom J W, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors [J]. N Engl J Med, 2016, 375(12):1131-1141.
- [8] Schulman S, Gross P L, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study [J]. Thromb Haemost, 2018, 118(5):842-851.
- [9] Sarode R, Milling T J, Refaai M A, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase III b study [J]. Circulation, 2013, 128(11):1234-1243.

收稿日期:2020-03-30

本文编辑:杨昕