

## 新型口服抗凝剂治疗患者的临床管理

### The clinical management of patients with new oral anticoagulant therapy

唐亮<sup>1</sup> 胡豫<sup>1</sup>

[关键词] 新型口服抗凝剂;逆转制剂;急诊手术;出血;血栓性疾病

Key words new oral anticoagulant; reversal agent; emergency operation; hemorrhage; thrombotic disease

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.01.001

[中图分类号] R554 [文献标志码] C



**专家简介:**胡豫,医学博士,教授,主任医师,博士生导师。现任华中科技大学同济医学院附属协和医院副院长,华中科技大学血液病研究所所长,血液科主任。国家重点学科带头人、教育部长江学者特聘教授、国家杰出青年科学基金获得者、卫生部有突出贡献中青年专家。中华医学会血液学分会副主委、中华医学会血液学分会血栓与止血学组组长、中国医师协会血液学分会副会长、中国病理生理学会实验血液学分会副主委、亚太血栓与止血协会常委、中国研究型医院学会生物治疗学会常委、湖北省医学会血液病分会主委等。《Thrombosis Research》副主编、《临床急诊杂志》主编、《中华血液学杂志》副主编、《临床血液学杂志》副主编、《柳叶刀中文版》、英国《Thrombosis Journal》、《Chinese Medical Journal》等编委。

使用维生素 K 拮抗剂(VKAs)是抗凝治疗和预防血栓性疾病的传统疗法,但是该疗法的效果个体差异大,容易受食物和药物影响,需要凝血监测。因此,VKAs 逐渐被新型口服抗凝剂(NOACs)所代替。目前主要有两类 NOACs,它们通过抑制凝血因子 Xa(FXa)或凝血酶发挥作用<sup>[1]</sup>。NOACs 和 VKAs 同样有效,且出血并发症发病率更低,几乎不与其他药物相互作用,加之其具有能够迅速起效(24 h 内)和药代动力学可预测的属性,通常可免除抗凝监测。NOACs 已经被批准用于治疗静脉血栓栓塞症和预防非瓣膜性房颤中的栓塞,其适应证在不断扩大<sup>[2-3]</sup>。目前针对服用 NOACs 的患者在出血、创伤或围手术期管理方面,还没有统一的指南。由于迄今能够快速逆转 NOACs 抗凝效应的措施有限,所以对外科医生来说针对患者做出用药规定仍是一个令人关注的问题。

#### 1 NOACs 相关出血并发症

任何类型的抗凝剂都有潜在的出血风险。根据一项超过 5 万例患者的 III 期临床试验和迄今已有的临床试验可知,服用治疗剂量的 NOACs 出现出血并发症的总体绝对风险与 VKAs 相当,但在

非瓣膜房颤研究中颅内出血的比例较低<sup>[4]</sup>。

最近一项荟萃分析 20 项临床试验,报道了 4 056 次大出血事件<sup>[5]</sup>。对于避免大出血事件,研究人员计算出 NOACs 对 VKAs 的优势比为 0.65 (95% CI 0.52, 0.81),该结果对 NOACs 有利( $P=0.0001$ )。然而,值得注意的是,在校正出血位置后并没有证据表明使用 NOACs 出现致命性出血的概率会降低。

在 ROCKET-AF 研究中,服用利伐沙班和服用 VKAs 出现大出血事件的概率相似(3.60% : 3.45%),而在 EINSTEIN-extension 研究中前者的发病率较低(0.8% : 1.2%)。尽管如此,与 VKAs 相比,长期服用利伐沙班期间黏膜出血(主要是泌尿生殖道、牙龈、鼻和胃肠道)和贫血的发生率更高<sup>[6-7]</sup>。

经证实,达比加群在治疗急性静脉血栓栓塞时与法华林疗效相同。Franchini 等<sup>[8]</sup>使用来自 RECOVER 和 RECOVER II 期试验的混合数据对分别采用达比加群和 VKAs 的出血率,结果表明服用达比加群患者的任何出血事件概率均显著降低(HR 0.70; 95% CI 0.61, 0.79),复合大出血事件和临床相关的非大出血事件概率也是如此(HR 0.62; 95% CI 0.50, 0.76)。此外在双模拟模型中采用达比加群治疗的大出血事件发生率也大幅下

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:胡豫, E-mail: dr\_huyu@126.com

降(HR 0.60;95%CI 0.36,0.99),但是当考虑到整个治疗阶段,两种治疗方案则没有统计学差异。本回顾分析中,在两个治疗组中年龄增加,肾功能衰减,亚洲种族和伴随的抗血小板治疗均与较高的出血率相关。

## 2 评估凝血状况和 NOACs 抗凝效应

与 VKAs 不同,NOACs 的优势之一是可预测的药代动力学免除了常规监测的必要,相关证据表明 NOACs 的大出血发生率较低<sup>[9]</sup>。当接受 NOACs 治疗的患者需要紧急手术时,在实施任何逆转措施前必须确定其抗凝状态。虽然没有针对 NOACs 的特定检测,但是其他实验检查有助于在紧急情况下评估抗凝效应。达比加群最敏感的测定是检测凝血酶时间(TT),而凝血酶原时间(PT)对检测治疗水平灵敏度较低。所有 FXa 抑制剂能够延长 PT,因此 PT 正常值通常可以排除剩余抗凝效应,但是在药物浓度较低时检测灵敏度较低<sup>[10]</sup>。

对两种 NOACs 来说,没有必要监测 INR。虽然 NOACs 可能会导致 INR 升高,应该注意的是 INR 升高与治疗效果无关,不存在监测华法林抗凝水平时观察到的线性关系。研究人员进行了很多常规凝血实验以评估接受 NOACs 治疗患者的凝血状态。常规凝血检测如 PT 和活化部分凝血活酶时间(APTT)不能对抗凝效果和血浆药物浓度提供准确的量化测定。具体来说,达比加群是一个直接凝血酶抑制剂,这使 PT 在反映药物的治疗水平或抗凝剂活性时不够灵敏。虽然较高剂量的达比加群与 APTT 的延长相关<sup>[11]</sup>,但实验证实仅针对浓度高于 200 ng/ml 时才出现线性关系,因此 APTT 也并非评估达比加群水平的理想工具。然而,正常 APTT 可以在用达比加群治疗的患者体内排除显著的抗凝作用。这使 APTT 可作为一个潜在的活性定性标记物,但不适合进行定量评估。NOACs 和抗 Xa 活性的血浆检测是评估抗凝效应的最准确方式。但由于当前的临床前或临床试验不能够提供和建立标准化的检测阈,这种实验室检测方法在多数医院和研究中心均未开展<sup>[12]</sup>。

一般来讲,对没有出血倾向的患者而言,正常 PT 和 APTT 最可能表明药物浓度已经较低,因此这些检测可确认在紧急手术有安全保证,并不会显著增加出血风险。PT 和 APTT 也可用来评估达到安全阈值所需时间,但是不如以药物浓度为基础的评估准确。除了常规凝血功能外,研究人员还建议检查血小板计数和纤维蛋白原水平。血栓弹性图能够提供即时的凝血情况,但由于准确性、实验室间标准化的问题存在并未广泛应用。

## 3 出血和急诊/创伤手术管理

无论是采用 VKAs 或是 NOACs 治疗,对患者

出血处理的基本原则都相似。当前合理的策略主要是出血的紧急控制,包括停药、机械压迫、手术止血措施和输血支持。由于这些制剂的半衰期较短,与 VKAs 不同它们会快速从循环中消失<sup>[8]</sup>。然而,由于长期以来缺乏特定解毒剂和明确的共识指南,严重出血或紧急手术时抗凝管理仍面临挑战。由于 NOACs 半衰期相对较短(7~17 h),对许多患者来说,临时停药并给予合适的支持对症处理已足够<sup>[13]</sup>。如果能够推迟,手术应在最后一次服药后至少 12 h(最优时间为 24 h)后进行。最重要的是应特别注意时间问题,因为 NOACs 的末次剂量和伴随使用的其他药物可能潜在增加出血风险(如抗血小板药物、NSAIDs 或干涉 NOACs 新陈代谢的药物)。

对服用 NOACs 有致命性出血或要求紧急手术患者管理的第一步是识别出血来源和获得止血和血流动力学平衡与稳定。如果支持治疗和停药不足以恢复正常止血功能,则应根据血浆药物浓度给予促凝血药物、抗纤维蛋白溶解物等进行进一步管理。

血液透析在逆转过量达比加群或严重出血时的抗凝效应过程中发挥关键作用,由于这种制剂蛋白结合能力较低,这导致在 4 h 内潜在消除约 60% 的药物。相反由于阿哌沙班或利伐沙班的高蛋白结合能力(两种药物均超过 85%),故透析对服用这两种药物的患者不起作用<sup>[14]</sup>。

为了避免手术出血,一些患者需要药物帮助逆转并减缓潜在出血的可能性。除非有严重出血,一般情况下不推荐预防性应用促凝血液制品如包含因子 II、VII、IX、X、蛋白 C 和 S 的凝血酶原复合物(PCC),或新鲜冷冻血浆(FFP)。在出现大出血时,当常规措施无效时可考虑使用充足人凝血因子 VIIa 制剂<sup>[15]</sup>。

虽然 FFP 已经作为 NOACs 的逆转制剂使用,但是其效果非常有限。另一方面,PCC 能够挽救致命性出血,因为其凝血因子含量丰富,目前有四因子 PCC 和三因子 PCC,很多医院和研究机构将它们用于出血严重患者。

尽管如此,研究人员还需进一步研究 PCC 在致命性出血患者,尤其是那些由于血栓栓塞高危而需要紧急手术患者中的作用。由于先前的研究充分表明 PCC 的使用显著增加血栓风险<sup>[16]</sup>,在给予这些制剂前应仔细进行风险-获益分析,最好有包括血液专家和心脏病学家的多学科团队给予指导建议。对于某些患者,如那些有机机械心脏瓣膜或遗传性易栓症的患者人群,由于高血栓栓塞风险,应禁用促血栓形成制品。

## 4 逆转制剂的研究进展

目前正在研发的有 3 种逆转制剂:idarucizum-

ab,andexanet alfa 和 ciraparantag。其中 idarucizumab 已经在欧洲批准上市,在北美收获批准后,其处方信息正在审核中。这种新型制剂是人源化抗体片段,其与达比加群的亲和结合能力是凝血酶的 30 倍,从而可中和其抗凝血效应。当在急诊手术、致命性或不可控性出血时,需要迅速进行抗凝血效应逆转,其可适用于服用达比加群的患者。通过静脉注射,该制剂可快速持续逆转达比加群诱导的抗凝性,且不良反应较小。值得注意的是,其没有内在促凝活性,也不与其他药物相互作用。因此不能延迟进行紧急手术或应急干预时应考虑 idarucizumab。此外对有急、慢性肾功能不全患者也可以考虑用 idarucizumab 代替血液透析,以达到药物及时清除的目的。事实上,REVERSE-AD 研究的中期结果和当前正在进行的 III 期临床试验表明,在 36 例接受急诊手术的患者中,使用 idarucizumab 能够迅速有效达到止血目的。88%~98% 的患者凝血功能检测可在几分钟内恢复正常,79% 的患者 24 h 内未结合达比加群的浓度持续低于 20 ng/ml。其中仅有 1 例患者 72 h 内出现血栓事件<sup>[17]</sup>。

Ciraparantag(也称为 Aripazine 或 PER977)是一种合成的小分子物质,通过氢键和电荷交互作用可结合普通肝素、低分子量肝素、黄达肝葵钠、达比加群和所有 FXa 直接抑制剂<sup>[18]</sup>。在动物研究中,似乎可降低出血率,人类实验研究已证实其可逆转依度沙班效应。但是有关其可完全逆转抗凝药物的能力有待在临床实践中证实。

Andexanet alfa 是在 CHO 细胞中产生的重组人因子 Xa 突变体,将其中的丝氨酸变更为丙氨酸消除了促凝活性,因此能够防止凝血酶原激活。同时 GLA 结构域也被移除以避免抗凝作用<sup>[19]</sup>。其对所有 FXa 直接抑制剂具有高度亲和力,还保留了对抗凝血酶-肝素类复合物的高度亲和性。因此该制剂不仅能够逆转达比加群和新型因子 Xa 抑制剂,还能够逆转抗凝血酶依赖性低分子肝素和黄达肝葵钠的抗凝效应。逆转因子 Xa 抑制剂的抗凝效应,但是在静脉注射几小时后抗凝作用便恢复到治疗前水平,这意味着需要进行不断输注以取得长期抗凝逆转作用。因此目前的推荐方案是静脉注射加 2 h 持续输注。先前的研究表明该制剂耐受性良好,不良反应最小且无免疫原性。

应当注意的是,这些来源于 I 和 II 期临床前试验的新逆转制剂有待在更具意义的 III 期临床试验中证实。另一方面,这些解毒剂相对来说不常被使用,并且与其他替代疗法相比,它们价格高昂,远期不良反应尚不明确。因此很有必要进行进一步研究来真正评估这些高尖端药品在“真实世界”的实用性。

不久的将来,有关批准的逆转剂如何在医院中

使用的问题便会出现。新药的成本不可忽视,而且其使用可能会被限制在特殊情况中,可能要求得到血液学专家的批准。逆转剂的可用性将为那些对 NOACs 持怀疑态度的人们吃颗定心丸,同时也清除了 NOACs 在临床实践中广泛应用的一大障碍。

综上,NOACs 是预防和治疗血栓性疾病的新药。经临床试验和“真实世界”数据证实该药的疗效、耐受性和安全性良好,且几乎不与其他药物产生交互作用,另外其可预测的抗凝效应也消除了常规监测的必要性。然而外科医生关心的主要问题之一是缺乏特异性逆转剂。直至 2015 年,专门针对这些药物的新型逆转剂正处于研发的各个阶段,等待上市。然而,由于 NOACs 半衰期较短,其天然可逆可能只在个别特殊情况中使用逆转剂。上市后的监管至关重要,因其能够更好地阐明这些有前途药物的作用。

#### 参考文献

- [1] Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Dries DJ. New anticoagulants: A concise review[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73: 983-992.
- [2] Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Oral direct factor Xa inhibitors[J]. Circ Res, 2012, 111: 1069-1078.
- [3] Yaghi S, Kamel H, Elkind MS. Potential new uses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants to treat and prevent stroke[J]. Neurology, 2015, 85: 1078-1084.
- [4] Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology[J]. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2012, 52: 79-99.
- [5] Skaistis J, Tagami T. Risk of fatal bleeding in episodes of major bleeding with new oral anticoagulants and vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10: e0137444.
- [6] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1139-1151.
- [7] Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study) [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9: 841-844.
- [8] Franchini M, Bonfanti C, Mannucci PM. Management of bleeding associated with new oral anticoagulants[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41: 788-801.
- [9] Pinho-Gomes AC, Hague A, Ghosh J. Management of novel oral anticoagulants in emergency and trauma surgery[J]. Surgeon, 2016, 14: 234-239.
- [10] Favaloro EJ, Lippi G. The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing[J]. Biochem Med, 2012, 22: 329-341.
- [11] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin in-

- hibitor; interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103:1116—1127.
- [12] Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104:1263—1271.
- [13] Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants[J]. *Europace*, 2016, 18:955—964.
- [14] Stangier J, Stahle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47:47—59.
- [15] Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35:1736—1745.
- [16] Milling TJ Jr, Refaai MA, Goldstein JN, et al. Thromboembolic events after vitamin K antagonist reversal with 4-factor prothrombin complex concentrate: exploratory analyses of two randomized, plasma-controlled studies[J]. *Ann Emerg Med*, 2016, 67:96—105.
- [17] Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373:511—520.
- [18] Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review[J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2014, 9:2—10.
- [19] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa[J]. *Nat Med*, 2013, 19:446—451.

(收稿日期:2016-11-20)