

# 新型口服抗凝药物——抗凝治疗新选择

陆艳辉 李雅敏 王静 米玉红

100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院急诊重症监护室

通信作者: 米玉红, Email: myhicu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.004

基金项目: 北京市科委专项课题 (Z131107002213113)

**New choice of anticoagulants-new oral anticoagulants** Lu Yanhui, Li Yamin, Wang Jing, Mi Yuhong  
Emergency & Critical Care Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029,  
China

Corresponding author: Mi Yuhong, Email: myhicu@163.com

**Fund program:** Beijing Municipal Science & Technology Commission of China (Z131107002213113)

无论治疗急性血栓栓塞事件还是降低血栓栓塞风险, 抗凝药物临床应用均需权衡抗凝治疗获益和潜在出血风险。长期以来, 首选和标准长期口服抗凝治疗药物是维生素 K 拮抗剂 (VKA), 如华法林。VKA 主要通过影响维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 合成发挥抗凝作用, 同时因影响蛋白 C、蛋白 S、蛋白 Z 合成, 故在抗凝初期存在潜在的促凝作用。新型口服抗凝药物发展趋势是作用于单一靶点、直接发挥抗凝作用、方便长期口服。目前被批准上市的新型口服抗凝药物包括直接凝血酶 (IIa) 抑制剂达比加群 (dabigatran) 以及直接活化凝血因子 X (Xa) 抑制剂, 利伐沙班 (rivaroxaban)、阿哌沙班 (apixaban) 和依度沙班 (edoxaban)。与传统口服抗凝药物 VKA 相比, 新型口服抗凝药物抗凝疗效相当或更优、出血不良反应减少、用药方案简单, 无需常规进行凝血功能监测等特点, 所以患者对新型口服抗凝药物依从性好, 为长期口服抗凝治疗提供了新选择。需要注意的是, 新型口服抗凝药物半衰期显著缩短, 停药或漏服会增加血栓栓塞事件风险。本文将对新型口服抗凝药物临床应用以及研究进展进行简要概述。

## 1 新型口服抗凝药物 (novel oral anticoagulants, NOACs) 概况

### 1.1 凝血因子 Xa 抑制剂

1.1.1 利伐沙班 (rivaroxaban) 利伐沙班应用指征拓展经历了近十年时间。2008 年静脉血栓塞

栓症 (venous thrombo embolism, VTE) 作为利伐沙班首个适应证在加拿大获批。2009 年高危患者髋、膝关节置换术后预防 VTE 在欧盟和中国获批<sup>[1-2]</sup>。2011 年欧盟国家批准利伐沙班应用于急性深静脉血栓形成 (deep venous thrombolism, DVT), 同年欧盟及美国 FDA 批准利伐沙班应用于非瓣膜病房颤卒中预防。2012 年利伐沙班应用于 VTE 治疗及预防获得美国 FDA 批准<sup>[3-4]</sup>。2015 年利伐沙班在中国应用于 VTE 治疗与非瓣膜病房颤卒中及系统性栓塞预防。

无需其他辅因子参与, 利伐沙班直接作用于活化凝血因子 X (Xa) 发挥抗凝作用。单次口服给药后, 利伐沙班达峰浓度时间为 2~4 h, 可以快速发挥抗凝作用, 无需普通肝素或低分子肝素桥接。然而利伐沙班口服生物利用度受到剂量影响, 10 mg 空腹服用生物利用度可以达到 100%, 15 mg 或 20 mg 宜于餐时服用以提高生物利用度至 66% 左右。约 1/3 利伐沙班以原形经肾脏排泄, 因而中度肾脏功能不全患者仍可谨慎应用 (CrCl 15~29 mL/min)。

利伐沙班用于治疗深静脉血栓形成和/或肺血栓栓塞症, 美国食品药品监督管理局推荐前三周剂量为 15 mg, 2 次/d, 之后调整为 20 mg, 1 次/d, 餐时服用; 用于预防深静脉血栓形成和/或肺血栓栓塞症复发, 利伐沙班推荐剂量为 20 mg, 1 次/d, 餐时服用。对于非瓣膜病房颤患者预防卒中以及系统性栓塞, CrCl > 50 mL/min 时, 利伐沙班推荐剂

量为 20 mg, 1 次/d, 与晚餐同服; CrCl 15 ~ 50 mL/min 时, 15 mg, 1 次/d, 与晚餐同服; CrCl < 15 mL/min 时, 不推荐应用利伐沙班进行预防性抗凝治疗。髌关节置换术后预防深静脉血栓形成, 利伐沙班推荐剂量为 10 mg, 每日 1 次服用, 空腹或餐时, 疗程为 35 d; 膝关节置换后利伐沙班推荐剂量依然为 10 mg, 每日 1 次服用, 空腹或餐时, 疗程缩短为 12 d; 中、重度肾脏功能不全患者 (CrCl < 30 mL/min), 不推荐应用利伐沙班预防髌、膝关节置换术后深静脉血栓形成。

活动性出血或既往严重利伐沙班过敏史是利伐沙班应用禁忌证, 利伐沙班不建议用于中、重度肝脏疾病患者。应用利伐沙班抗凝治疗过程中应密切观察有无活动性出血征象, 监测血细胞计数、血红蛋白浓度、红细胞压积, 注意每日尿量, 监测肝肾功能变化。由于利伐沙班蛋白结合率高达 92% ~ 95%, 因而药物过量无法通过血液净化技术清除, 而非特异性浓缩凝血酶原复合物被证实对于利伐沙班过量有效, 利伐沙班特异性拮抗剂尚处于研发阶段。

**1.1.2 阿哌沙班 (apixaban)** 阿哌沙班与利伐沙班抗凝机制相同, 直接作用于活化凝血因子 X (Xa)。2012 年 5 月欧洲委员会 (European Commission) 批准阿哌沙班应用于髌关节或膝关节成形术后 VTE 预防, 每次 2.5 mg, 2 次/d, 术后 12 ~ 24 h 服用。同年 12 月 FDA 批准阿哌沙班用于预防非瓣膜病房颤患者卒中事件。预防非瓣膜病房颤患者卒中阿哌沙班常规推荐剂量为每次 5 mg, 2 次/d。如果非瓣膜病房颤患者存在以下两个因素, 单次剂量减为 2.5 mg, 包括年龄 > 80 岁, 体质量 < 60 kg, 或血清肌酐水平 > 1.5 mg/dL。

阿哌沙班口服生物利用度在 50% 左右。轻、中度肾脏功能损害患者阿哌沙班无需调整剂量, 肾脏功能明显减退 (15 mL/min < CrCl < 30 mL/min) 患者应用阿哌沙班抗凝治疗宜谨慎。患者 CrCl < 15 mL/min、终末期肾病或严重肝病患者不建议应用阿哌沙班。

**1.1.3 依度沙班 (edoxaban)** 依度沙班成为继达比加群、利伐沙班和阿哌沙班之后第四个获得 FDA 批准的新型口服抗凝药, 其直接作用于活化凝血因子 X (Xa)。2015 年 1 月依度沙班被美国 FDA 批准应用于临床抗凝治疗, 适应证包括: (1) 急性深静脉血栓形成和/或急性肺血栓栓塞症

5 ~ 10 d 胃肠外抗凝后序贯抗凝治疗, 常规推荐治疗剂量为每次 60 mg, 1 次/d。(2) 降低非瓣膜病房颤患者卒中和系统性栓塞风险, 推荐治疗剂量为每次 60 mg, 1 次/d。对于 CrCl > 95 mL/min 非瓣膜病房颤患者, 与华法林相比, 依度沙班增加缺血性卒中风险, 不建议应用。对于 15 mL/min < CrCl < 50 mL/min、体质量 < 60 kg 或同时应用 P-糖蛋白 (P-gp) 患者治疗剂量减半为 30 mg; CrCl < 15 mL/min 患者禁用依度沙班。

## 1.2 凝血因子 IIa 抑制剂: 达比加群 (dabigatran)

2010 年 10 月, 美国 FDA 批准达比加群酯应用于预防非瓣膜病房颤患者卒中以及系统性栓塞。达比加群酯是达比加群前体, 达比加群可逆地抑制位于凝血途径终末位置的凝血酶 (IIa), 包括游离形式的凝血酶以及与纤维蛋白结合的凝血酶。单次口服给药后, 达比加群达峰浓度为 1.25 ~ 3 h, 与利伐沙班相似, 可以快速发挥抗凝作用, 无需普通肝素或低分子肝素桥接。约 80% 达比加群经肾脏排泄, 因而达比加群剂量须依据肌酐清除率进行调整。对于 CrCl > 30 mL/min 患者, 推荐剂量为每次 150 mg, 2 次/d; 15 mL/min < CrCl < 30 mL/min 患者, 推荐应用剂量为每次 75 mg, 2 次/d。严重肾脏功能不全 (CrCl < 15 mL/min) 患者不推荐应用达比加群进行抗凝治疗。

达比加群的代谢不受细胞色素 P3A4 (CYP3A4) 影响, 因而与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂同时服用, 不会出现药物-药物间相互作用。然而达比加群是 P-糖蛋白 (P-gp) 作用底物, 因而与 P-gp 抑制剂 (胺碘酮、维拉帕米、酮康唑、奎尼丁、克拉霉素) 或诱导剂 (利福平) 合并应用, 达比加群生物利用度会发生变化。活动性出血或既往严重达比加群过敏史是达比加群应用禁忌证, 严重肝病者不推荐应用达比加群进行抗凝治疗。达比加群为胶囊制剂, 必须吞服, 生物利用度 3% ~ 7%。胶囊破碎或打开后口服生物利用度增加 75%, 出血风险显著增加。临床试验中, 达比加群最常见的药物不良反应为胃炎样综合征 (> 15%), 如消化不良或腹部不适等症状。对于达比加群引起的致命性大出血, 因其与血浆蛋白结合率低 (35%), 可以应用血液透析或血液滤过清除, 非特异性浓缩凝血酶原复合物对达比加群过量无效。

新型口服抗凝药物抗凝作用机制、药物代谢动

力学、临床用药处方等方面与传统口服抗凝药物华法林存在很大差异，各有优劣，见表 1，为非瓣膜

病房颤、静脉血栓栓塞症以及急性冠综合征长期口服抗凝治疗提供了新的选择。

表 1 新型口服抗凝药物与华法林特点对比

特征参数	达比加群	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班	华法林
抗凝作用机制	直接抑制凝血因子	直接抑制凝血因子	直接抑制凝血因子	直接抑制凝血因子	维生素 K 拮抗剂
作用方式	凝血因子 II a	凝血因子 X a	凝血因子 X a	凝血因子 X a	凝血因子 II、VII、IX、X
作用靶点	单一	单一	单一	单一	多靶点
靶点特征	单一	单一	单一	单一	多靶点
其他位点	无	无	无	无	蛋白 C、S、Z (促凝)
实验室监测指标	无需特殊监测	无需特殊监测	无需特殊监测	无需特殊监测	监测 INR
药物代谢特征					
达峰时间	1.25 ~ 3 h	2 ~ 4 h	3 ~ 4 h	3 ~ 4 h	4 h
生物利用度	3% ~ 7%	剂量依赖性 (66%)	50%	60%	99% - 100%
半衰期	12 ~ 17 h	5 ~ 9 h	12 h	9 ~ 11 h	20 ~ 60 h
代谢部位	肝脏代谢	肝脏代谢	肝脏代谢	肝脏代谢	肝脏代谢
清除途径	尿液: 80%	尿液 66%; 粪便 28%	肾脏 27%; 粪便 25%	主要经肾脏	尿液: 92%
临床用药处方					
常规剂量	150 mg/次, 2 次/d	20 mg/次, 1 次/d	5 mg/次, 2 次/d	60 mg/次, 1 次/d	1 ~ 10 mg/d, INR: 2 ~ 3
剂量调整	依肾脏功能 CrCl < 15 mL/min	依肾脏功能 房颤: CrCl < 15 mL/min	不依肾脏功能调整 CrCl < 15 mL/min 患者	依肾脏功能、体质量 CrCl < 15 mL/min 患者 CrCl > 95 mL/min 患者	依 INR 调整
禁忌症或不建议应用	终末期肾病/透析 严重肝脏疾患	DVT 预防: CrCl < 30 mL/min 中、重度肝脏疾患	严重肝脏疾患	严重肝脏疾患	严重肝脏疾病患者 (密切监测)
特异性拮抗剂	无	无	无	无	维生素 K
治疗费用	高	高	高	高	低廉

## 2 新型口服抗凝药物在非瓣膜病房颤患者抗凝应用进展

房颤患者是否给予长期抗凝治疗需评估卒中与系统性栓塞风险，目前主要基于欧洲心脏病学会针对房颤患者抗凝指征推荐的 CHA2DS2-VASc 评分，同时权衡出血风险，参考患者个人意愿。系列随机对照 III 期临床试验结果提示新型口服抗凝药物在非瓣膜病房颤患者预防血栓栓塞事件的有效性和安全性，使新型口服抗凝药物成为继传统长期口服抗药物 VKA 之后的新选择。2015 年 8 月，欧洲心律协会更新了新型口服抗凝药物预防非瓣膜病房颤患者血栓栓塞临床指南<sup>[5]</sup>。

### 2.1 非瓣膜病房颤患者应用新型口服抗凝药物临床指征

非瓣膜病房颤，指非人工机械瓣置换术后房颤患者，或非中、重度二尖瓣狭窄房颤患者，通常是风湿性心脏病二尖瓣中、重度狭窄房颤患者。新型口服抗凝药物，达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班不宜用于以上两类瓣膜病房颤患者长期抗凝治疗。2015 年欧洲指南<sup>[5]</sup>建议新型口服抗凝药物（达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班）

可以用于包括以下非瓣膜病房颤患者卒中以及系统性栓塞预防，即轻、中度自然瓣膜疾病、重度主动脉瓣狭窄（数据有限，多数需要经皮介入或外科干预）、生物瓣膜置换术后（术后 3 个月除外）、二尖瓣修补术后（术后 3 ~ 6 个月除外）、经皮主动脉成形和经导管主动脉瓣植入（无术后资料；需要联合单一或双抗血小板治疗，须评估出血风险）以及肥厚性心肌病（无术后资料）。2014 年美国 AHA/ACC/HRS 联合发布的房颤抗凝治疗指南则不建议将新型口服抗凝药物应用于生物瓣膜置换术后以及瓣膜修补术后房颤患者抗凝治疗。

### 2.2 非瓣膜病房颤患者应用抗凝药物选择 (NOAC vs VKA)

2015 年欧洲指南<sup>[5]</sup>建议，非瓣膜病房颤患者卒中以及系统性栓塞预防优先选择新型口服抗凝药物（达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班），主要基于抗凝药物血栓与出血风险总体获益评估。亚洲人群研究显示，人群普遍对 VKA 表现出异常敏感，尽管 INR 维持在较低水平，但大出血和颅内出血发生率仍显著高于非亚裔人群。亚洲人群中，新型口服抗凝药物研究结果与 VKA 相反，维持有效抗凝疗效情况下，新型口服抗凝药物带来

的出血风险显著降低。上述研究结果提示, 新型口服抗凝药物是亚洲非瓣膜病房颤患者预防卒中以及系统性栓塞的优先选择。

### 2.3 非瓣膜病房颤患者新型口服抗凝药物临床应用

2015 年欧洲指南建议用于非瓣膜病房颤患者降低卒中以及系统性栓塞风险的新型口服抗凝药物包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班,

推荐用法见表 2。不同新型口服抗凝药物治疗适应症与禁忌证不完全相同, 而且不同国家存在的种类、剂型不同。临床选择哪一个新型口服抗凝药物以及给药剂量需考虑患者年龄、体质量、肾脏功能, 考虑患者可能并存的其他疾病以及是否同时服用其他药物。

表 2 新型口服抗凝药物预防非瓣膜病房颤患者卒中或系统性栓塞

特征参数	达比加群	阿哌沙班	依度沙班	利伐沙班
作用机制	II a 抑制剂	Xa 抑制剂	Xa 抑制剂	Xa 抑制剂
单次剂量	150 mg, 2 次/d	5 mg, 2 次/d	60 mg, 1 次/d	20 mg, 1 次/d
减量应用	75 mg, 2 次/d	2.5 mg, 2 次/d	30 mg, 1 次/d	15 mg, 1 次/d
三期临床试验	RE-LY <sup>[6]</sup>	ARISTOTLE <sup>[7]</sup> AVERROES <sup>[8]</sup>	ENGAGE-AF <sup>[9]</sup>	ROCKET-AF <sup>[10]</sup>

## 3 静脉血栓栓塞症 (VTE)

VTE 包括 DVT 及肺动脉血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE), 新型口服抗凝药物已经改变了 VTE 传统治疗方案, 即胃肠外抗凝药物重叠 VKA 抗凝治疗。对于急性症状性 VTE, 新型口服抗凝药物与 VKA 相比表现出相似的疗效, 但出血风险显著降低。对于需延长抗凝治疗 VTE 的二级预防, 新型口服抗凝药物同样表现出了良好的安全性。利伐沙班是第一个被批准上市的凝血因子 Xa 抑制剂, 系列临床试验证实了利伐沙班对 VTE、PTE 治疗以及预防复发的有效性与安全性<sup>[3-4]</sup>。之后, 达比加群、阿哌沙班也相继被欧洲和美国批准用于 VTE 抗凝治疗。2015 年 1 月依度沙班被美国 FDA 批准应用于临床抗凝治疗, 适应症包括急性深静脉血栓形成和/或急性肺血栓栓塞症, 建议 5-10 d 胃肠外抗凝后序贯抗凝治疗。表 3 列出了为 VTE 患者选择不同新型口服抗凝药物时需要考虑的药物特征。

### 3.1 新型口服抗凝药用于 VTE 治疗及预防的 RCT 研究

MAGELLAN 研究<sup>[11]</sup>纳入来自 52 国家 556 个医疗中心的 8 101 例急诊内科住院患者进行的 VTE 预防性研究。研究结果显示, 标准预防 10 d 利伐沙班不劣于依诺肝素。研究将治疗时间延长至 35 d, 结果显示利伐沙班组疗效优于依诺肝素组, 但前者临床明显出血和大出血事件发生率明显高于依诺肝素组, 这一不良反应在很大程度上抵消了利伐沙班预防静脉血栓栓塞症的潜在获益。AMPLIFY 研

究<sup>[12]</sup>随机纳入 5 395 例急性静脉血栓栓塞症患者。对比阿哌沙班 (10 mg/次, 2 次/d, ×7 d; 后 5 mg/次, 2 次/d, 6 个月) 与传统抗凝治疗方案 (皮下注射依诺肝素, 序贯华法林治疗) 临床效果。研究结果显示, 单用口服抗凝药物阿哌沙班治疗急性静脉血栓栓塞症效果不劣于传统治疗, 且口服阿哌沙班可显著减少出血事件。AMPLIFY-EXT 研究<sup>[13]</sup>纳入了 2 482 例静脉血栓栓塞 (VTE) 患者, 这些患者在完成 6 个月 VTE 抗凝治疗之后进行随机分组观察 12 月。结果显示, 与安慰剂比较, 阿哌沙班治疗组患者复发 VTE 或死亡风险明显下降 (2.5 mg/5.0 mg, 2 次/d)。RE-MEDY 和 RE-SONATE 研究<sup>[14]</sup>结果显示, 对于已接受过至少 3 个月抗凝治疗静脉血栓栓塞症 (VTE) 的患者, 达比加群在延长的长期抗凝治疗中效果不劣于华法林, 且显著减少了严重出血并发症。Hokusai VTE<sup>[15]</sup>随机纳入 39 个国家 453 个中心的 8 292 例急性症状性 VTE 患者。比较依杜沙班 (60 mg, 1 次/d) 与华法林 (目标 INR: 2~3) 治疗对症状性 VTE 复发的影响。结果显示对于治疗或长期预防急性症状性 VTE 患者复发方面, 依杜沙班在有效性及安全性方面均不劣于华法林。

### 3.2 临床试验结果适用范围

尽管经系列临床试验证实, 在多数典型 VTE 抗凝治疗中, 新型口服抗凝药物与传统抗凝药物具有相似的疗效与安全性, 然而每个临床试验纳入研究对象都有一定入选与排除标准。综合以往的研究, 主要排除标准总结为需要溶栓治疗的高危患者、存在其他需要抗凝治疗指征患者、出血高危患

者、合并具有临床意义的肝脏疾病患者（包括急性慢性肝炎、肝硬化或丙氨酸转氨酶高于正常上限 3 倍以上）、CrCl < 30 mL/min 患者、预期寿命 < 3 ~ 6 个月患者、应用阿司匹林每日剂量超过 100 mg 患者、应用可能与研究药物存在相互作用的药物、未控制的高血压、哺乳期、妊娠期以及未采取避孕措施有怀孕潜在可能的患者。鉴于此，对于新型口服抗凝药物，目前推荐作为符合不同药物临床试验入选标准的 VTE 患者抗凝治疗方案之一；而对于

不符合临床试验入选标准的其他 VTE 患者，仍建议应用传统抗凝治疗方案（VKA）。存在抗磷脂抗体综合征以及严重超重 VTE 患者，避免应用新型口服抗凝药物达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。恶性肿瘤相关 VTE 患者，低分子肝素单药抗凝治疗仍是一线选择，对于不愿或不能接受长期皮下注射抗凝治疗患者，新型口服抗凝药物或许为备选方案，但不属于常规推荐抗凝药物。

表 3 处方不同新型口服抗凝药物治疗静脉血栓栓塞症需考虑的药物特征

药物	初始 胃肠外抗凝	单药抗凝 方案	按需减量	给药频次	肾脏清除	潜在不良反应
达比加群	√		√	2 次/d	+++	心肌梗死 胃肠出血 消化不良
利伐沙班		√	√	2 次/d, 21 d 序贯 1 次/d	++	胃肠出血
阿哌沙班		√	√	2 次/d	+	N/A
依度沙班	√		√	1 次/d	++	N/A

注：N/A 为无相关资料

### 3.3 美国胸科学会第 10 版对新型口服抗凝药物在静脉血栓栓塞症治疗建议

VTE（DVT 和/或 PTE）是一类有较高复发风险的疾病，尤其是在未接受规范抗凝治疗的患者中复发风险更高。规范、足疗程抗凝治疗可以大大减少 VTE 复发风险。

自 2012 年 2 月美国胸科医师学会（American College of Chest Physicians, ACCP）发表了第 9 版 VTE 抗栓治疗指南<sup>[16]</sup>（the 9th Edition of Antithrombotic Therapy for VTE, AT9）以来，新型口服抗凝药物临床试验与临床应用得到了进一步发展。2016 年初，CHEST 杂志上再次更新了 VTE 抗栓治疗指南与建议<sup>[17]</sup>（the 10th Edition of Antithrombotic Therapy for VTE, ACCP10），对于需要长期和延长抗凝治疗的 VTE 患者如何选择抗凝治疗药物给出了循证医学建议，更新了新型口服抗凝药物治疗地位。对于存在可逆因素（包括手术和非手术因素）引起的 VTE，推荐抗凝治疗 3 个月，而不推荐短期治疗，也不推荐更长抗凝疗程（如 6 个月、12 个月或者 24 个月）或者延长治疗时间。对于不明诱因首次和复发 VTE 患者，则应根据其出血风险综合考虑抗凝疗程，若患者伴有低度或中度出血风险，建议延长抗凝治疗；如伴有高度出血风险，推荐抗凝治疗 3 个月。对于癌症相关

VTE，无论出血风险如何均推荐延长抗凝治疗。但是需要注意的是，延长抗凝治疗并不意味着终身治疗，所有接受延长抗凝治疗的患者，均应定期（例如每年一次）重新评估是否需继续治疗。

对于不合并恶性肿瘤需长期抗凝治疗的下肢近端急性深静脉血栓形成或肺血栓栓塞症患者，ACCP10 建议应用新型口服抗凝药物达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班进行长期抗凝治疗。

达比加群、依度沙班抗凝治疗前，初始宜给予胃肠外抗凝治疗，利伐沙班、阿哌沙班抗凝治疗前无需初始胃肠外抗凝。对于不合并恶性肿瘤需长期抗凝治疗 VTE 患者，ACCP9 建议应用 VKA 而非低分子肝素长期抗凝。该建议主要基于 20 年来大量研究对比 VKA 与低分子肝素抗凝治疗临床疗效及安全性，研究结果提示不合并恶性肿瘤的 VTE 患者 VKA 抗凝治疗复发率低，疗效与低分子肝素相当。同时考虑到应用低分子肝素长期抗凝治疗不仅费用增加，而且增加患者因皮下注射带来的不适和风险。早在 2009-2010 年，已有随机对照临床试验评估新型口服抗凝药物达比加群、利伐沙班治疗 VTE 临床疗效与安全性。但两种药物的研究均选择与 VKA 对比，而未与长期应用低分子肝素抗凝治疗进行比较。之后，四项随机对照临床试验分别对比了不同新型口服抗凝药物（有/无初始肝素抗

凝) 与 VKA (初始重叠肝素抗凝治疗) 对于 VTE 急性期以及长期抗凝治疗的疗效与安全性<sup>[4, 12, 14-15]</sup>。ACCP10 专家组针对新型口服抗凝药物治疗 VTE 原始文献以及荟萃分析认为: (1) 达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班降低 VTE 复发风险疗效与 VKA 相似, 包括合并恶性肿瘤患者; (2) 合并恶性肿瘤患者, 低分子肝素抗凝治疗降低血栓栓塞症复发风险疗效优于 VKA; (3) 研究并未比较新型口服抗凝药物与低分子肝素抗凝治疗降低 VTE 复发风险是否存在差异, 间接对比提示, 合并恶性肿瘤的患者低分子肝素抗凝治疗降低 VTE 复发风险疗效优于新型口服抗凝药物; (4) 不同新型口服抗凝药物降低 VTE 患者复发风险疗效相当; (5) 新型口服抗凝药抗凝治疗出血风险低于 VKA, 尤其是颅内出血; (6) 房颤患者抗凝治疗研究结果提示, 达比加群、利伐沙班、依度沙班抗凝治疗胃肠道出血发生率高于 VKA, 目前 VTE 抗凝治疗患者中尚未见到类似报道; (7) 间接对比资料显示, 阿哌沙班抗凝治疗出血风险似乎低于其他新型口服抗凝药物; (8) 尽管对于新型口服抗凝药物目前尚无特异性拮抗剂, 但其致死性大出血风险并不高于 VKA。基于上述研究结果, 对于未合并恶性肿瘤的 VTE 患者, ACCP10 建议优先选择达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等新型口服抗凝药物, 而非 VKA 进行急性期以及长期抗凝治疗, 另外指南也建议选择何种抗凝药物也需参考患者个人意愿。ACCP10 同时建议, 对于不合并恶性肿瘤需长期抗凝治疗的下肢近端急性深静脉血栓形成/或肺血栓栓塞症而未接受新型口服抗凝药物治疗患者, 建议选择 VKA, 而非低分子肝素。

对于合并恶性肿瘤下肢近端急性深静脉血栓形成或肺血栓栓塞症患者 (恶性肿瘤相关血栓形成), ACCP10 建议应用低分子肝素进行长期抗凝治疗, 而不建议选择 VKA、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班。

2015 年 JAMA 杂志发表了一项新的随机对照临床, 研究纳入 900 例合并恶性肿瘤的 VTE 患者, 对比了低分子肝素与华法令初始抗凝 6 个月临床疗效与安全性, 研究结果提示对于合并恶性肿瘤的 VTE 患者低分子肝素长期抗凝治疗更有效, 两组大出血和病死率差异无统计学意义<sup>[18]</sup>。因而对于合并恶性肿瘤的 VTE 患者, ACCP10 继续建议应用低分子肝素长期抗凝治疗而非 VKA。

## 4 动脉血栓栓塞

### 4.1 抗凝治疗同样是急性冠脉综合征治疗的重要组成部分

阿司匹林联合 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者预防再次血栓事件的基石<sup>[19-20]</sup>。尽管以双联抗血小板治疗为基础的冠心病二级预防广泛开展, 但 ACS 患者 5 年内的病死率及心肌梗死发生率仍高达 24% ~ 31%<sup>[21]</sup>。由于血小板途径及凝血酶途径是冠状动脉血栓形成的基础, 所以在双联抗血小板治疗基础上联合抗凝药物已成为 ACS 患者急性期治疗的常规方案。有研究发现除了 ACS 急性期存在凝血酶水平的升高及纤维蛋白原活性增强外, 在 ACS 发生半年内, 凝血酶水平及活性持续升高<sup>[22]</sup>, 证实 ACS 长期二级预防治疗中抗凝治疗的必要性。

### 4.2 传统口服抗凝药在急性冠脉综合征的相关研究

既往研究证实, 低剂量的华法令 (INR < 2) 联合阿司匹林并不能使 ACS 患者获益。但是增加华法令抗凝力度 (INR 2 ~ 3), 证实预防 ACS 患者缺血事件的复发方面, 华法令联合低剂量的阿司匹林明显优于阿司匹林单药治疗<sup>[23]</sup>。但联用治疗明显增加出血风险, 且并不能改善患者的病死率<sup>[24]</sup>。鉴于上述临床研究结果, 目前指南推荐的华法令在 ACS 患者中应用需尽可能控制三联抗栓 (华法令、阿司匹林、P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂) 时间, 减少出血风险。应用指征多为合并房颤、静脉血栓、心脏机械瓣置换术后 ACS 患者。

### 4.3 新型口服抗凝药在 ACS 患者应用的相关临床研究

4.3.1 凝血酶抑制剂 ESTEEM II 期临床研究<sup>[25]</sup>, 对照希美加群 (首个上市直接凝血酶抑制剂) 联合阿司匹林与阿司匹林单药治疗 ACS, 随访 6 个月内发现, 全因死亡、心肌梗死、缺血复发等临床事件发生率下降 24% ( $P=0.036$ ), 而且与安慰剂组相比无明显出血风险差异。尽管因其严重肝毒性希美沙群已全面撤市, 但 ESTEEM II 期临床研究为新型口服抗凝药在 ACS 长期二级预防治疗的有效性提供了临床依据。RE-DEEM II 期临床试验<sup>[26]</sup>, 纳入 1 861 例 ACS 患者, 其中 99% 的患者均给予双联的抗血小板治疗, 按达比加群使用剂量不同随

机分为 4 组 (剂量分别为 50 mg, 75 mg, 110 mg 及 150 mg), 并与安慰剂对照, 随访 6 个月后发现不同剂量达比加群治疗组出血风险明显增加, 且呈明显的剂量依赖性; D-二聚体水平较安慰剂组有明显下降; 心血管死亡、心梗及脑卒中的复合终点无明显下降。因此该药未进行 III 期临床研究。

4.3.2 凝血因子 Xa 抑制剂 自 2009 年开始, 相继出现了几项大规模的随机对照研究, 评估 Xa 因子抑制剂阿哌沙班、利伐沙班及 Daxaban 治疗 ACS 的临床疗效及安全性。针对阿哌沙班分别进行了 APPRAISE II 期及 APPRAISE III 期临床试验。但最终结果并不乐观, APPRAISE III 期临床试验预计入院 10 800 例 ACS 后患者, 其中 97% 的患者接受阿司匹林抗血小板治疗, 81% 服用双联抗血小板药物。在抗血小板治疗基础上随机加用阿哌沙班 5 mg/次 (2 次/d) 与安慰剂对照, 平均随访 241 d, 研究发现阿哌沙班组以心血管病相关病死率、心肌梗死及脑卒中为主要临床终点事件发生率与安慰剂组相比差异无统计学意义 (7.5% vs. 7.9%; HR 0.95; 95% CI: 0.80 ~ 1.11;  $P=0.51$ ), 但严重出血风险增加 (1.3% vs. 0.5%; HR 2.59; 95% CI: 1.5 ~ 4.46;  $P=0.001$ ), 颅内出血及致死性出血风险显著增加。由于该试验进行中无明显临床获益, 且出血风险显著增加, 故被提前终止 (最终入选 7 392 例患者)<sup>[27]</sup>。新型凝血酶 Xa 因子抑制剂 Daxaban 也进行了针对急性 ST 段抬高心肌梗死及非 ST 段抬高心肌梗死患者的 II 期临床试验 RUBY-1, 共纳入 1 279 例患者, 评估其有效性及安全性。该研究在抗血小板治疗基础上随机加用不同剂量的 Daxaban (10 ~ 60 mg) 及安慰剂, 结果显示出血风险明显增加 ( $P=0.009$ ), 且与剂量相关, 同时各剂量组未见明显临床获益<sup>[28]</sup>。而利伐沙班在 ACS 患者中应用的 II 期及 III 期临床研究带给值得鼓舞的结果。ATLAS ACS TIMI46 II 期临床试验共入选 3 491 例 ACS 患者, 结果显示, 与安慰剂组相比, 利伐沙班组以死亡、急性心肌梗死、脑卒中及出现严重缺血事件需要血管再通治疗为临床终点事件的发生率较安慰剂组降低, 但出血风险成剂量依赖性增加。鉴于上述临床获益, 随后进行的 ATLAS ACS2 TIMI51 III 期大规模临床试验共入选 15 526 例 ACS 患者, 研究来自 44 个国家 766 个临床中心, 随机分为利伐沙班 2.5 mg/次 (2 次/d)、5 mg/次 (2 次/d) 剂量组及安慰剂组, 90% 以上的

患者接受双联抗血小板治疗, 以心血管疾病导致的死亡、急性心肌梗死、脑卒中为观察的临床终点事件。平均用药周期为 13.1 个月, 随访 2 年。研究结果显示: 利伐沙班组与安慰剂组相比降低了临床终点事件发生率 ( $P=0.008$ ), 非冠状动脉旁路移植的严重出血及颅内出血风险增加, 但并未增加致死性出血及其他恶性事件的风险 ( $P=0.66$ )。组间比较发现 5 mg/次 (2 次/d) 组出现致死性出血风险较 2.5 mg/次 (2 次/d) 明显增加 ( $P=0.04$ ), 同时 5 mg/次 (2 次/d) 组与 2.5 mg/次 (2 次/d) 组比较并没有看到明显临床获益<sup>[29]</sup>。对阿哌沙班和利伐沙班临床试验出现不同结果进行进一步分析后发现以下几种可能<sup>[30]</sup>: (1) 入选患者不同: APPRAISE 研究入选患者年龄更大; 存在糖尿病、肾功能衰竭等合并症较多; 基于既往研究提示已服用阿司匹林及噻吩并吡啶双联抗血小板药物后仍有缺血性脑卒中及短暂脑缺血发作, 提示这部分患者可能对强化抗栓治疗效果不佳, 故 ATLAS ACS2 TIMI51 研究排除了存在上述病史的患者。(2) 药物剂量不同: APPRAISE 研究阿哌沙班采用了与房颤治疗相同的剂量, 而 ACS2 TIMI51 研究中利伐沙班剂量仅为房颤治疗剂量的 1/4。

美国 FDA 出于对三联抗栓出血风险的顾虑, 目前尚未批准该适应症, 还需要更多研究进一步探讨。正在进行的 GeMINI ACS1 研究<sup>[31]</sup>, 旨在评估利伐沙班 2.5 mg/次 (2 次/d) 联合双联抗血小板治疗对 ACS 治疗的安全性和有效性, 或有助于我们进一步决策 NOACs 在 ACS 患者中的应用。

## 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0800374.
- [2] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 358 (26): 2776-2786. DOI: 10.1056/NEJMoa076016.
- [3] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (26): 2499-2510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903.
- [4] Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (14): 1287-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572.
- [5] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Europace, 2015, 17 (10): 1467-1507. DOI:

10. 1093/europace/euv309.
- [6] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- [7] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (11): 981-992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [8] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (9): 806-817. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.
- [9] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.
- [10] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (10): 883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- [11] Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (6): 513-523. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096.
- [12] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (9): 799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.
- [13] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (8): 699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
- [14] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129 (7): 764-772. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
- [15] Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (15): 1406-1415. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638.
- [16] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e419S-494S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
- [17] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2016, 149 (2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [18] Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer; a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (7): 677-686. DOI: 10.1001/jama.2015.9243.
- [19] Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- [20] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 130 (25): e344-426. DOI: 10.1161/CIR.000000000000134.
- [21] Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized; the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (22): 2755-2764. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326.
- [22] Skeppholm M, Kallner A, Malmqvist K, et al. Is fibrin formation and thrombin generation increased during and after an acute coronary syndrome? [J] *Thromb Res*, 2011, 128 (5): 483-489. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.03.011.
- [23] van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9327): 109-113.
- [24] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143 (4): 241-250.
- [25] Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction; the ESTEEM randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9386): 789-797.
- [26] Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (22): 2781-2789. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr113.
- [27] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819.
- [28] Apostolakis S, Lip GY. Novel oral anticoagulants; focus on the direct factor Xa inhibitor dorexaban [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21 (7): 1057-1064. DOI: 10.1517/13543784.2012.689286.
- [29] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (1): 9-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
- [30] Bassand JP. Novel oral anticoagulants in acute coronary syndrome; re-evaluating the thrombin hypothesis [J]. *Euro Intervention*, 2014, 9 (11): 1333-1341. DOI: 10.4244/EIJV9I11A224.
- [31] Povicic TJ, Roe MT, Ohman EM, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome; The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study [J]. *Am Heart J*, 2016, 174: 120-128. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.01.004.

(收稿日期: 2016-06-14)

(本文编辑: 何小军)