

新型口服抗凝药在抗磷脂综合征应用的研究进展

周春花, 李咏梅, 尚丽, 黄卉

十堰市人民医院 湖北医药学院附属人民医院妇产科, 湖北 十堰 442000

摘要: 当前治疗和预防抗磷脂综合征血栓形成的主要药物是华法林或者其他维生素 K 拮抗剂。新型口服抗凝药因无需监测国际标准化比值、较少的药物相互作用等优势正逐渐替代华法林成为治疗和预防抗磷脂综合征血栓形成的药物。本文综述了在新型口服抗凝药治疗和预防抗磷脂综合征血栓形成的现状、在临床应用中的相关问题以及潜在的方向。为新型口服抗凝药的临床应用提供参考。

关键词: 新型口服抗凝药; 抗磷脂综合征; 血栓栓塞

中图分类号: R 593.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0426-04

抗磷脂抗体综合征 (APS) 是一种获得性的抗血栓性自身免疫性疾病, 由持续存在的磷脂抗体 (aPL) 介导, 以不良妊娠 (妊娠早期流产和中晚期死胎)、反复血栓形成、血清抗磷脂抗体阳性为临床表现, 在任何孕期都可能出现, 也是复发性流产患者重要的可治疗的病因之一^[1]。APS 血栓形成可以表现为单一或多个血管累及, 其中静脉血栓形成多于动脉血栓形成。静脉血栓以下肢深静脉血栓最常见, 此外还可见于肾脏、肝脏和视网膜。而动脉血栓主要以脑部和上肢多见, 还可累及肾脏、肠系膜及冠状动脉等部位^[2]。

对于 aPL 阳性伴有血栓的患者, 或抗体阳性又有反复流产史的孕妇, 已有足够的研究支持, 需要进行抗凝治疗来改善其不良妊娠结局^[3]。目前治疗 APS 患者血栓形成和二级预防主要方法是长期使用华法林或其他维生素 K 拮抗剂 (VKA)^[4]。预防 APS 患者流产的发生主要是使用低剂量阿司匹林联合或不联合预防或治疗剂量的低分子肝素^[5]。尽管这些方法减少了新的不良事件的风险, 但在一项 5 年的随访研究中发现仍然有 26.8% 的患者会出现新发的血栓栓塞事件^[6]。此外, 华法林的出血风险每年达 2%~3%, 并且口服华法林的患者需要定期监测国际标准化比值 (INR), 而 INR 的检测会因磷脂抗体 (LA) 受到影响。这样即使 INR 达标也可能会出现华法林剂量不足或过量^[7]。低分子肝素每天皮下注射会产生疼痛, 也可能会增加血小板减少症和骨质疏松的风险^[8]。

新型口服抗凝药 (NOACs) 相较华法林而言, 治疗剂量是固定的, 具有可预测的抗凝效果, 且不用监测 INR, 是现在抗凝治疗中重要的里程碑^[9]。此外, NOACs 不受饮食变化和酒精摄入的影响, 与华法林相比, 药物之间的相互作用更少^[10]。本文综述了 NOACs 在 APS 治疗和预防血栓形成的现状, 以及在 APS 患者中与 NOACs 使用相关的问题, 以及潜在的方向。

1 新型口服抗凝药

NOACs 因为能直接抑制凝血级联反应中的某一个凝血因

子, 又被称为直接口服抗凝剂 (DOA) 或非维生素 K 拮抗剂^[11]。NOACs 包括直接凝血酶原抑制剂 (达比加群酯) 和 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班)。NOACs 可以替代 VKA 进行抗凝治疗, 并且已经有越来越广泛的适应证, 详细的产品适应证 (SPC) 包括: 下肢矫形手术的原发性血栓预防, 深静脉血栓 (VTE) 的治疗和二级预防, 非瓣膜房颤和急性冠脉综合征患者预防卒中和全身栓塞^[12]。它们作用迅速, 因此常常不需要低分子肝素进行桥接, 且不受酒精和食物的影响, 与华法林相比, 药物的相互作用更少^[13]。

达比加群酯是一种强有力的、竞争性、可逆的直接凝血酶抑制剂, 它与凝血酶结合, 阻断凝血瀑布反应。Xa 因子抑制剂都是高选择性的、可逆的、竞争性和剂量依赖性的抗凝药。表 1 详细的总结了四种 NOACs 的不同药代和药效学特征^[14]。NOACs 在以下情况下应用时需要特别考虑: 有肝损或肾损的患者, 体重过高或过低的患者, 老年人, 或者那些可能有相互作用的药物^[15]。

2 NOACs 应用于 APS 的临床研究

2.1 NOACs 应用于 APS 的病例报道和队列研究 根据查阅到的数据, NOACs 应用于 APS 的临床报告和病例报道已经有将近 200 例。在这些临床报告中, 有报道者认为, 将华法林转为 NOACs 抗凝治疗后, 血栓栓塞复发^[16-21]。见表 2。也有报道者认为, APS 患者应用 NOACs 与血栓栓塞复发无关^[22-24]。这些临床报告和系列病例报道数据, 有其固有的局限性, 包括选择偏移, 缺少对照组, 且均为回顾性研究设计, 显示 NOACs 治疗 APS 患者复发性栓塞事件的发生主要出现在 NOACs 用于二级预防 APS-相关的动脉或微血管栓塞, 而目前 NOACs 没有用于这一症状的适应证, 并且这类人群使用了高强度抗凝药。虽然 NOACs 应用于 APS 的临床报告和病例报道是足够的, 但是在证据等级上还是要依据随机对照临床试验 (RCT)。

2.2 NOACs 应用于 APS 的随机对照临床研究 目前唯一的已经完成了的关于 NOACs 用于治疗 APS 患者的 RCT 是 RAPS

表 1 NOACs 的药动学和药理学特征

| 项目 | 达比加群酯 | 阿哌沙班 | 依度沙班 | 利伐沙班 |
|---------|--|---|---|--|
| 作用类型 | 直接凝血酶抑制剂 | 直接 Xa 因子抑制剂 | 直接 Xa 因子抑制剂 | 直接 Xa 因子抑制剂 |
| 口服生物利用度 | ≈7% | ≈50% | ≈62% | 不与食物同服≈66% ; 与食物同服≥80% |
| 达峰时间 | 12 ~ 14 h (CrCl > 80 ml/min) | 12 h | 10 ~ 14 h | 5 ~ 9 h; 11 ~ 13 h (老年人) |
| 代谢 | 不通过 CYP450 代谢; 是 P-gp 的底物 | 主要通过 CYP3A4/5 代谢; P-gp 和 BCRP 的底物 | 部分通过 CYP3A4/5 代谢 (< 10%); P-gp 的底物 | 通过 CYP3A4、CYP2J2 和独立于 CYP 机制; P-gp 和 BCRP 的底物 |
| 肾清除率 | 85% | 27% | 35% | 66% (未改变的活性药物, 33%) |
| 肾功能不全时 | 30 < CrCl < 49 时, 减量; CrCl < 30 ml/min, 禁用 | 15 < CrCl < 30, 时, 减量; CrCl < 15 ml/min 禁用 | 15 < CrCl < 49, 时, 减量; CrCl < 15 ml/min 禁用 | 15 < CrCl < 49, 时, 减量; CrCl < 15 ml/min 禁用 |
| 肥胖 | 根据 ISTH 的 SCC 指南建议, BMI > 40 或体重 > 120 kg 时不要用 NOACs (临床数据和可靠的 PK/PD 数据不足) | | | |
| 低体重 | < 50 kg, 出血风险增加 30% | < 50 kg, 出血风险 | ≤ 60 kg, 需要减量 | ≤ 50 kg, 出血风险增加约 25% |

注: CrCl, 肌酐清除率; CYP, 细胞色素 P450; P-gp, P-糖蛋白; BCRP, 乳腺癌耐药蛋白; ISTH, 国际血栓和止血协会; SCC, 科学和标准化委员会; PK, 药动学; PD, 药效学。

表 2 NOACs 治疗 APS 患者出现血栓栓塞复发的病例报道和队列研究

| 项目 | Signorelli F ^[16] | Son M ^[17] | Resseguier AS ^[18] | Noel N ^[19] | Malec K ^[20] | Unlu O ^[21] |
|---------------------|--------------------------------------|------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------|--|
| 研究类型 | 系列病例报道 | 系列病例报道 | 系列病例报道 | 队列研究 | 队列研究 | 系列病例报道 |
| 患者数量 | 8 | 12 | 23 | 26 | 56 | 19 |
| 栓塞史 | VTE: 6 VTE + AT: 2 | VTE: 10 VTE + AT: 2 | VTE: 19 AT: 2 VT + AT: 1 CAPS: 1 | VTE: 13 VTE + AT/MT: 4 AT: 9 | VTE: 19 AT: 2 VTE + AT: 1 | VTE: 3 VTE + AT: 2 VTE + MT: 1 |
| NOACs: 患者人数 | R: 8 | R: 12 | | R: 15 D: 11 | R: 49 D: 4 A: 3 | R: 17 D: 2 |
| SLE | 0 | 4 | 5 | 9 | 33 | NS |
| 结果: NOACs 给药 | 5 VTE: R 2 VTE + AT: R 1 AT: R | 2 VT: R | 1 VTE: R | 1 MT: NS | 4 VTE: R 1 SVT: R 1 AT: R | 2 AT: D 1 VTE + AT: R 1 AT: R 1 MT: R |
| 服用 NOACs 血栓形成的时间(月) | 3 (0.2 ~ 12) | 5, 2 | 20 | 10 (8 ~ 29) | 56.7 (6 ~ 144) | 23.3 ± 22.3 (1 ~ 84) |

注: aPL: 抗磷脂抗体; AT: 短暂性脑缺血发作; CAPS: 灾难性抗磷脂综合征; D: 达比加群; A: 阿哌沙班; MT: 微血管内血栓形成; NS: 没说明; OM: 产科发病率; R: 利伐沙班; SLE: 系统性红斑狼疮; SVT: 浅静脉血栓; VTE: 静脉血栓形成/血栓栓塞。

试验。该试验研究的人群是正在接受华法林治疗 (> 3 个月) 的 APS 患者 (有 VTE 史), 伴或不伴系统性红斑狼疮 (SLE), 试验组为利伐沙班组 (20 mg/d), 对照组为华法林组 (目标 INR 2.5, 范围 2.0 ~ 3.0, ISRCTN68222801; <http://www.ucl.ac.uk/cctu/researchareas/other/othertrials>), 该试验为非劣性比较试验^[25-26]。所有的试验者以 1:1 随机分配到华法林组或利伐沙班组, 根据试验中心和患者类型 (有 SLE/无 SLE) 分层。所有的患者都根据 APS 国际共识^[27] 诊断为血栓性 APS。试验结果的主要衡量方式是测定内源性凝血酶潜能 (ETP) 和其他凝血酶原时间, 从随机化到 42 d, 如果 ETP 的百分比变化没有超过华法林的 20%, 则说明利伐沙班不劣于华法林。总共纳入了 116 名患者, 其中有 SLE 的患者占 19%, 随访了 210 d。如果以 ETP 衡量抗凝强度, 那么在有 VTE 史的 APS 中, 利伐沙班劣于华法林。然而, 在利伐沙班组中, 凝血酶原时间的峰值降低了, 因此总的血栓形成表明栓塞风险没有差异。此外, 在 6 个月的治疗中, 没有出现新发的栓塞事件, 且两组的临床相关和小出血的发生率相当。没有观察到大出血事件。总的血栓图和临床结果表明, 与华法林组相比, 有 VTE 史的需要华

法林治疗 (目标 INR 2.5) 的 APS 患者使用利伐沙班没有增加栓塞风险。在利伐沙班组, 患者生命质量也显著提升了。RAPS 试验证明了利伐沙班的有效性和安全性, 可以作为那些有 VTE 史需要接受抗凝治疗患者的可选的抗凝方案。但是 RAPS 试验没有研究利伐沙班的长期安全性, 而且试验也存在选择偏移, 排除了那些有动脉栓塞事件的患者, 故而还需要更大的多中心临床研究来提供更高证据的证明。

现在, 还有三项大型的 RCT 研究正在进行中, 分别是 TRAPS 研究 (利伐沙班在 APS 的应用研究)、ASTRO-APS 研究 (阿哌沙班 APS 患者血栓形成的二级预防) 和 RISAPS 研究 (利伐沙班在 APS 患者卒中的应用)。

3 NOACs 应用于肥胖 APS 患者的剂量

在前文中已经阐述了体重过高或过低的患者 (体重 > 120 kg 或 < 50 kg) 应用 NOACs 时需要慎重考虑。利伐沙班 1 ~ 3 期研究的综述^[28], 利伐沙班在不同体重范围的药物水平^[29] 以及体重指数对利伐沙班药动学的影响^[30] 等研究结果显示标准剂量的利伐沙班能安全的用于所有体重的患者, 然

而,需要更多的数据。栓塞和出血科学协会和国际标准委员会(ISTH SSC)指南推荐 NOACs 不应该用于标准推荐在肥胖患者(>120 kg),如果非要使用,需要测定药物的峰浓度和谷浓度。如果浓度物在预期的范围内,能继续使用,如果没有,应该转为 VKA。

4 NOACs 在妊娠及哺乳期的研究

NOACs 的生殖毒性现在虽没有完全明确,但现有的证据显示应该尽量避免应用于妊娠及哺乳期的女性。有根据 ISTH SSC 指南建议如下:(1)在应用 NOACs 之前,怀孕的女性尽可能接受有记录的咨询;(2)如果计划怀孕,应该将 NOACs 转换至其他抗凝药,主要是低分子肝素。(3)在服用 NOACs 阶段怀孕的女性,应该迅速停止服用 NOACs,并且转换为低分子肝素;(4)意外地暴露于 NOACs 的患者不会被视作终止妊娠的医学依据;(5)如果在服用 NOACs 期间怀孕了并且打算继续妊娠,那么应该早期进行产科检查和胎儿监护;(6)哺乳期妇女不应使用 NOAC。

5 结 论

RAPS 试验是 NOACs 在 APS 患者的应用上一项重要的临床研究,该研究结果表明利伐沙班可以作为需要进行抗凝治疗的有血栓形成史的 APS 患者的可行的治疗方案之一。在临床上,已经有部分 APS 患者开始接受 NOACs 治疗,但是,有关达比加群酯、阿哌沙班以及依度沙班的临床试验还没有完成。在 NOACs 应用于 APS 的治疗被临床广泛推荐之前,还需要更多、更大型的临床研究提供更多的证据,为 NOACs 在 APS 的个体化治疗提供更多的依据。

参考文献

[1] Akinshina S, Makatsariya A, Bitsadze V, et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis[J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(8):893-899.

[2] Arcadi FA, Portaro S, Giorgianni R, et al. New versus old oral anticoagulants; how can we set the scale needle? considerations on a case report[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(3):E71.

[3] Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10:CD012169.

[4] Barrett A, Moore M, Ferrins P, et al. From a direct oral anticoagulant to warfarin; reasons why patients switch[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(3):719-721.

[5] Bertoletti L, Benhamou Y, Béjot Y, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(4):272-279.

[6] Chang C, Hoyos M, Owusu Y, et al. Direct oral anticoagulant use in atypical thrombosis-related conditions[J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(2):185-197.

[7] Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the an-

tiphospholipid syndrome[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(6):406-417.

[8] Ciampa A, Salapete C, Vivolo S, et al. Oral anticoagulation cost in primary antiphospholipid syndrome: comparison between warfarin and hypothetical rivaroxaban[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(1):135-138.

[9] Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(6):1028-1039.

[10] Dufrost V, Risse J, Wahl D, et al. Direct Oral Anticoagulants use in antiphospholipid syndrome: are these drugs an effective and safe alternative to warfarin? A systematic review of the literature: comment[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(8):52.

[11] Dideriksen D, Damkier P, Nybo M. Rivaroxaban non-responders: do plasma measurements have a place? [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 56(1):e16-e18.

[12] Djulbegovic M, Lee AI. An update on the "Novel" and direct oral anticoagulants, and long-term anticoagulant therapy[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(3):583-593.

[13] Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10):1011-1021.

[14] Dufrost V, Risse J, Wahl D, et al. Direct oral anticoagulants use in antiphospholipid syndrome: are these drugs an effective and safe alternative to warfarin? A systematic review of the literature: response to comment[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(8):52.

[15] Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(4):645-656.

[16] Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, et al. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(3):801-805.

[17] Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, et al. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: A series of 12 cases[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(5):1035-1036.

[18] Resseguier AS, Pereira B, Rieu V, et al. Direct oral anticoagulants: an alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome? [J]. *Lupus*, 2017, 26(12):1297-1303.

[19] Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(8):680-685.

[20] Malec K, Górczyk T, Undas A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome [J]. *Thromb Res*, 2017, 152:93-97.

[21] Unlu O, Cohen H, Jesus GD, et al. Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials & International Networking Registry Analysis: Direct Oral Anticoagulant Use Among Antiphospholipid Syndrome Patients[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 Suppl 10:1064.

[22] Plüß M, Zeisberg M, Müller GA, et al. Therapeutic response to glucocorticoids, anticoagulation and plasma exchange in a patient with primary antiphospholipid syndrome presenting with purpura fulminans [J]. *Lupus*, 2018, 27(13):2170-2173.

- [23] Salem HH. Direct-acting oral anticoagulants: an overview [J]. Saudi J Med Med Sci, 2017, 5(3): 210 - 217.
- [24] Schenkein HA, Thomas RR. Anticardiolipin (aCL) in sera from periodontitis subjects activate Toll-like receptor 4 (TLR4) [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0203494.
- [25] Schofield JR, Hassell K. Dosing considerations in the use of the direct oral anticoagulants in the antiphospholipid syndrome [J]. J Clin Pharm Ther, 2018, 43(1): 104 - 106.
- [26] Sciascia S, Coloma-Bazán E, Radin M, et al. Can we withdraw anticoagulation in patients with antiphospholipid syndrome after seroconversion? [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(11): 1109 - 1114.
- [27] Signorelli F, Balbi GGM, Domingues V, et al. New and upcoming treatments in antiphospholipid syndrome: A comprehensive review [J]. Pharmacol Res, 2018, 133: 108 - 120.
- [28] Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, et al. Longterm outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multi-center study [J]. J Rheumatol, 2017, 44(8): 1165 - 1172.
- [29] Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the thrombosis and haemostasis society of Australia and new zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism [J]. Med J Aust, 2019, 210(5): 227 - 235.
- [30] Urbanski G, Caillon A, Poli C, et al. Hydroxychloroquine partially prevents endothelial dysfunction induced by anti-beta-2-GPI antibodies in an in vivo mouse model of antiphospholipid syndrome [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206814.

收稿日期: 2019 - 05 - 08 编辑: 王国品

· 调查研究 ·

医院 - 社区 - 家庭联合干预对维持性血液透析患者贫血状态的影响

岳丽红, 王海涛, 刘颖, 邱琳琳

长沙市中医医院 (长沙市第八医院) 肾内科, 湖南长沙 410000

摘要: **目的** 调查透析中心维持血液透析(MHD)患者肾性贫血情况,分析医院-社区-家庭联合干预对维持性血液透析患者贫血状态的影响。**方法** 从2015年至2017年中均在长沙市中心医院治疗的MHD患者中随机选取150例作为调查对象,血液净化中心2015年、2016年、2017年MHD患者临床资料,自2016年开始予以医院-社区-家庭联合干预,2015年为干预前组,2016年为干预1年组,2017年为干预2年组,对比分析三组MHD患者的血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)水平,分析医院-社区-家庭联合干预管理后肾性贫血患者治疗的影响。**结果** 医院-社区-家庭联合干预前后对比:干预前后患者血红蛋白由 $(89.67 \pm 18.77) \text{ g/L}$ 变化为 $(94.94 \pm 18.94) \text{ g/L}$ 、 $(96.78 \pm 20.61) \text{ g/L}$,红细胞压积由 $(27.75 \pm 5.85) \%$ 变化为 $(29.79 \pm 6.21) \%$ 、 $(30.54 \pm 6.29) \%$,对比均存在统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 采用医院-社区-家庭联合干预可改善MHD患者肾性贫血状态。

关键词: 医院-社区-家庭; 维持血液透析管理; 贫血

中图分类号: R 473 R 692 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2020)03 - 0429 - 04

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是继肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病之后又一个威胁世界公共卫生安全的慢性非传染性疾病^[1],而贫血作为CKD常见并发症之一,也是导致CKD进展和心血管并发症发病率和死亡率增加的重要危险因素,纠正贫血对改善CKD患者的生活质量、提高生存率具有重要意义^[2]。直接影响维持血液透析(MHD)患者生活质量的重要因素是血液透析质量,而提高血液透析质量与有效的管理相关,因此,如何做好MHD患者的

有效的管理,是医务人员一直探索的问题。近年来社区干预、家庭干预在慢病管理中应用取得的效果^[3-4],认识到社区、家庭干预对疾病防与治的重要性。本研究通过医院-社区-家庭联合干预的管理模式对城乡基层社区MHD患者进行管理,探讨该模式对改善和提升城乡基层社区MHD患者的透析质量的作用,对城乡基层社区MHD患者的管理方法进行探索,为社区卫生服务体系的完善提供参考和依据。