



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.004

<http://www.gjbl.net/gjblkx/fileup/PDF/201303202.pdf>

## 挑战肺栓塞——新一代口服抗凝血剂

Sérgio Barra, Luís Paiva, Rui Providência

(Cardiology Department, Coimbra University and Hospital Centre, Coimbra, Portugal)

赵俊<sup>1</sup>译 何建行<sup>2,3</sup>审校

(1. 安徽医科大学微生物学教研室, 合肥 230032; 2. 广州医学院第一附属医院心胸外科, 广州 510120;  
3. 广州呼吸疾病研究所, 广州 510120)

急性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是一种较常见的心血管急症, 每年的发病率约为70/10万<sup>[1]</sup>。肺动脉血管床堵塞可能危及生命且存在可逆急性右心衰竭风险, 这一点突出了早期准确诊断的必要性。初始治疗的主要目标是恢复堵塞的肺动脉血流并预防早期复发。

抗凝治疗在PE患者的治疗方案中具有举足轻重的作用。20世纪60年代, 一项划时代意义的研究<sup>[2]</sup>表明普通肝素治疗较之未行任何治疗具有临床效益, 成为PE患者应该迅速接受抗凝治疗的根据。一贯以来, 急性下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)或PE患者在院内接受普通肝素静脉注射治疗, 然后改口服维生素K拮抗药治疗。在过去15年中, 由于快速抗栓、基于体质量的固定剂量、无需每日监测抗凝药质量浓度, 方便了门诊病人的治疗, 低分子肝素皮下给药已经基本取代普通肝素治疗<sup>[3]</sup>。

无需实验室监测和剂量调整的口服抗凝血药物, 近年来被广为研发。至少有两种口服制剂——选择性凝血酶抑制药达比加群和Xa因子抑制药利伐沙班、阿哌沙班——在骨科手术后的静脉血栓(venous thrombus embolism, VTE)预防中显示出可喜结果<sup>[4-6]</sup>。尽管目前一项随机双盲研究仍在检测阿哌沙班对静脉血栓复发以及DVT或PE患者

死亡的预防作用(阿哌沙班治疗DVT或PE的疗效与安全性研究), 但达比加群和利伐沙班已经显示出对静脉血栓栓塞的潜在治疗价值。

一项对急性VTE患者的随机、双盲、非劣效性试验(RE-COVER试验)发现, 在6个月内预防症状性VTE复发及相关死亡, 固定剂量的达比加群与华法林的疗效相当, 且在安全性方面, 两者亦相当<sup>[7]</sup>。

利伐沙班是一种口服Xa因子直接抑制剂, 无需实验室监控, 也不受食物影响, 只与少数药物有相互作用<sup>[8]</sup>。除了其在骨科手术后预防VTE的能力, 随机对照试验已经证明利伐沙班预防心房纤颤患者脑卒中<sup>[9]</sup>以及治疗冠脉综合征<sup>[9]</sup>的疗效/安全性。在确定利伐沙班单药治疗DVT患者的可行性后<sup>[11]</sup>, EINSTEIN项目正式启动, 它包含3项利伐沙班的随机试验: 一项研究急性DVT的治疗(急性DVT研究); 一项研究急性PE的治疗(急性PE研究); 还有一项研究已接受急性DVT或PE治疗患者的持续治疗(继续治疗研究)。

急性DVT研究是一项比较利伐沙班与标准治疗方案依诺肝素联合维生素K拮抗药治疗急性、症状性DVT患者疗效与安全性的随机开放性研究。结果表明, 利伐沙班单药治疗急性DVT的效果并不逊于标准疗法, 且安全性相近。持续治疗研究

收稿日期 (Date of reception): 2012-04-10

作者简介 (Biography): Sérgio Barra, 主要从事冠状动脉疾病、心脏电生理学以及心律失常的研究。

通信作者 (Corresponding author): Sérgio Nuno Craveiro Barra, Email: sergionbarra@gmail.com.

评价了利伐沙班和安慰剂在超过6~12个月的治疗中的表现, 结果表明前者在预防复发中的临床效益, 尽管增加了出血风险, 但仍可接受(大出血的发病率为0.7%, 非致命性)<sup>[12]</sup>。

急性PE研究是一项随机、开放性、事件驱动的非劣效性试验, 共纳入有或无DVT的4831名急性症状性PE患者, 对利伐沙班治疗(前3周每日两次, 每次15 mg; 之后每日1次, 每次20 mg; 共2420例)与应用依诺肝素再口服维生素K拮抗药的标准治疗(共2413例)3, 6或12个月后进行比较<sup>[13]</sup>。凡是接受过低分子质量肝素、磺达肝素或普通肝素治疗持续超过48 h者, 或在随机分组前接受过一次以上维生素K拮抗药者, 或用纤维蛋白溶解药者均不入选该试验。主要疗效指标是症状性VTE复发, 包括致命性或非致命性PE或DVT; 而主要安全性指标为临床意义的出血, 即大出血和具有临床意义的非严重性出血。单独口服利伐沙班的疗效不亚于标准治疗, 且与年龄、性别、是否肥胖、肾功能水平以及PE严重程度无关。两组的主要安全性复合指标相近, 甚至在最初3个星期利伐沙班密集治疗期也是如此。然而, 利伐沙班组发生大出血的频率明显较低, 主要是因为颅内出血或关键部位出血次数较少。

EINSTEIN项目与RE-COVER研究具有至关重要的意义, 对临床工作的影响重大, 为VTE患者应用单剂的新型口服治疗提供了支持。然而, 急性PE研究有几个方面值得一评:

1) 作者指出, 受试者代表了症状性PE患者人群, 排除了曾接受溶纤维蛋白药治疗的患者。目前美国胸科医师学会推荐血流动力学不稳定, 或血流动力学稳定但具有高风险指标(病态面容、严重呼吸困难、氧饱和度低、肌钙蛋白升高、严重右心功能不全)且出血风险较低的患者采用溶纤维蛋白药治疗<sup>[14]</sup>。5%的PE病人会出现休克, 属于发生大面积PE或高风险表现<sup>[15]</sup>, 适应纤溶治疗。遗憾的是, 急性PE研究并没有说明这个亚组中是否可以使用利伐沙班, 这个问题在将来需要进一步解决。

2) 肌酐清除率低于30 mL/min的患者也被排除在外。抗凝治疗并不应该排除肾功能衰竭和因PE入院的患者(不存在绝对禁忌证的情况下), 并且, 对利伐沙班在这个特殊的患者亚组中的安全性是否优于华法林这个问题的分析具有一定意义。据药厂所述, 利伐沙班并非对严重肾功能不全(肌酐清除率15~29 mL/min)者禁忌, 尽管在使用时需要

严密监测出血征象。

3) 谷丙转氨酶水平升高至正常上限的3倍的患者并没有进入试验, 尽管药厂并未将这种情况列为禁忌症。

4) 在标准治疗组中, 国际标准化比值(international normalized ratio, INR)处于治疗范围内的时间比例为62.7%, 超过3.0的时间比例为15.5%。与当前其他有关VTE<sup>[7,16]</sup>和心房纤颤<sup>[17]</sup>的研究相比, 这些数据是有利的, 但是由于很难达到理想的INR控制, 故它们在临床实际工作中可能不具代表性。维生素K拮抗药在现实患者群体中的安全性可能也不太令人满意。

5) 尽管排除标准应该已经剔除了所有接受低分子质量肝素治疗超过48 h的患者, 但作者提到在纳入试验前仍有“不多于2%的患者接受过2 d以上的低分子质量肝素治疗”。

6) 建议根据现行风险评分对入选患者进行小组风险分层<sup>[18-20]</sup>, 以便根据估计的风险来评估研究结果的一致性及潜在异质性, 可参照最近RE-LY研究<sup>[21]</sup>对非瓣膜心房颤动患者CHADS2评分的亚组分析。

总之, 口服利伐沙班作为静脉血栓形成的初始和持续单药治疗安全有效, 且无需实验室监测。它与达比加群以及一些新制剂使静脉血栓的治疗方法更加多元化。

## 参考文献

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(5): 657-660.
2. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial[J]. *Lancet*, 1960, 1(7138): 1309-1312.
3. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11): 682-687.
4. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1): 77-85.

5. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement[J]. *Circulation*, 2006, 114(22): 2374-2381.
6. Imberti D, Gallerani M, Manfredini R. Therapeutic potential of apixaban in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement surgery[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(2): 208-213.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2342-2352.
8. Kubitzka D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4):412-421.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 883-891.
10. 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.
11. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study[J]. *Blood*, 2008, 112(6): 2242-2247.
12. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
13. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1287-1297.
14. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 546S-592S.
15. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) [J]. *Lancet*, 1999, 353(9162): 1386-1389.
16. Büller HR, Gallus AS, Pillion G, et al. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9811): 123-129.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(27): 1139-1151.
18. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(4):548-552.
19. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(8):1041-6.
20. Barra S, Paiva L, Providência R, et al. LR-PED Rule: Low Risk Pulmonary Embolism Decision Rule —A new decision score for low risk Pulmonary Embolism[J]. *Thromb Res*, 2012 [Epub ahead of print].
21. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(10):660-667, W204.

( 本文编辑 陈丽文 )

本文引用: Sérgio Barra, Luís Paiva, Rui Providência. 挑战肺栓塞——新一代口服抗凝剂 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(3): 202-204. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.004

本文首先以英文发表于 *J Thorac Dis*, 2012, 4(3): 244-246. 本刊已获 *Journal of Thoracic Disease* 和作者同意将该文内容以中文在本刊发表。