

# 抗凝药物的临床个体化应用

李泽<sup>1</sup>, 赵庆春<sup>2\*</sup>

(1. 辽宁省金秋医院药剂科, 辽宁 沈阳 110016; 2. 北部战区总医院药剂科, 辽宁 沈阳 110840)

**[摘要]** 血栓栓塞性疾病致死率、致残率高, 严重影响患者的生活质量及预后。抗凝药物种类繁多、作用特点不尽相同, 目前我国抗凝药物的使用整体形势并不乐观。患者对合理用药知识了解不够、用药依从性差, 抗凝治疗达标率低, 不良反应发生率相对较高。因此, 规范化、合理化、个体化的抗凝治疗至关重要。结合患者病理生理状态与实际治疗需求, 对抗凝药物的特点及临床个体化应用进行综述, 以期为实现抗凝药物个体化治疗、促进合理用药提供参考。

**[关键词]** 血栓栓塞性疾病; 抗凝药物; 个体化治疗; 合理用药

**[中图分类号]** R972; R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 06-0418-08

## Individualized Clinical Administration of Anticoagulant Drugs

LI Ze<sup>1</sup>, ZHAO Qingchun<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Jin Qiu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command of PLA, Shenyang 110840, China)

**[Abstract]** Thromboembolic diseases cause high mortality and disability rates to the patients, which seriously affects their quality of life and prognosis. At present, the overall situation of the administration of anticoagulant drugs in China is not sound due to their wide variety and different mechanisms of action. Patients have insufficient understanding of rational drug administration and poor medication compliance, with a lower rate of achievement of target anticoagulant therapy and a relatively higher incidence of adverse reactions. Therefore, it is essential to standardize, rationalize and individualize anticoagulant therapy. This article analyzes the pathophysiological state of the patients and their actual needs of treatment, and reviews the characteristics of anticoagulant drugs and their individualized application, in an attempt to provide reference for individualized treatment with anticoagulants, and promote their rational administration.

**[Key words]** thromboembolic disease; anticoagulant drug; individualized treatment; rational drug administration

随着社会的发展和人口老龄化的进程, 血栓栓塞性疾病的发病率逐年增加, 现已占据全球疾病总死亡率的首位。据世界卫生组织统计, 全球每年有1 500万人死于血栓栓塞性疾病, 我国每年的发病人数有1 000万, 病死人数有100万, 血栓栓塞性疾病致残率也很高<sup>[1]</sup>。据美国疾病控制中心(centers for disease control and prevention, CDC)估计, 美国每年有将近90万人受静脉血栓的困扰<sup>[2]</sup>。自20世纪30年代肝素被作为首个抗凝药物问世以来, 抗凝药物的发展经历了近百年的历程。抗凝药物在临床使用过程中, 受药物安全性、适应证、剂型以

及患者个体差异等因素影响, 其疗效及安全性千差万别。个体化用药, 就是药物治疗“因人而异”“量体裁衣”, 在充分考虑每个患者的遗传因素、性别、年龄、体质量、生理病理特征以及合并用药等综合情况的基础上制定安全、合理、有效、经济的药物治疗方案。因此, 在抗凝药物的临床使用过程中, 医师和药师应当充分结合抗凝药物的特点, 对不同的个体制定科学合理的个体化药物治疗方案, 从而实现用药者健康利益最大化, 药源性损害与成本最小化。本文结合不同抗凝药物的药动学特点, 分析与探讨其临床应用价值, 以期为患者制定适宜的个体化用药方案, 使抗凝药物在发挥最佳疗效的同时, 减少不良反应的发生。

### 1 血栓栓塞性疾病与常用抗凝药物

目前, 很多疾病治疗过程中均需要同步进行抗凝

**接受日期:** 2020-02-26

**\*通讯作者:** 赵庆春, 主任药师, 博士生导师;

**研究方向:** 基于关键蛋白靶点的活性天然产物及作用机制研究, 临床用药监管与合理用药的循证药学研究等;

**Tel:** 024-28856205; **E-mail:** zhaoqingchun1967@163.com

预防及治疗, 如深静脉血栓 (deep vein thrombus, DVT)、肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)、房颤 (atrial fibrillation, AF)、心脏瓣膜置换术、冠心病 (coronary heart disease, CHD)、骨科大手术、脑卒中、肿瘤等均会伴发血液高凝状态, 规范的抗凝治疗能明显降低血栓栓塞事件的发生<sup>[3-4]</sup>。目前常用的抗凝药物有口服剂型和非口服剂型, 口服制剂包括维生素 K 拮抗剂 (代表药物华法林)、新型口服抗凝药物 (new oral anticoagulants, NOACs); 非口服剂型包括肝素类、磺达肝癸钠、阿加曲班、比伐芦定等。然而, 由于抗凝药物的作用特点、疗效与安全性不同, 抗凝药物价格相差较大, 患者对合理用药知识了解不够、用药依从性差、抗凝治疗达标率低, 导致药品不良反应发生率也很高。来自国际急症内科住院患者静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 调查研究结果显示, 住院的 VTE 高危患者中有 60%~80% 进行了 VTE 预防<sup>[5]</sup>; 而我国内科住院患者中约有 50% 存在 2 种以上的危险因素, 但真正接受 VTE 预防血栓者仅为 13.0%~20.2%<sup>[6]</sup>。

## 2 常见抗凝药物的个体化用药

### 2.1 口服类抗凝药物

#### 2.1.1 华法林

华法林为一种双香豆素类口服抗凝药, 自 1951 年上市至今已有近 70 年的历史, 是目前临床上应用最多、研究证据最充分的口服抗凝药。因其具有疗效确切、作用时间长、服用方便及价格低廉等优点, 被广泛应用于预防和治疗 DVT、PE、心脏瓣膜置换术及 AF 导致的血栓形成, 降低心肌梗死复发及心肌梗死后血栓栓塞死亡的风险等<sup>[7-8]</sup>。华法林在心脏瓣膜病、人工瓣膜置换术后抗栓等领域积累了大量的临床证据, 具有不可替代的地位<sup>[9-10]</sup>。但由于华法林治疗窗窄, 其疗效及安全性易受多种环境因素和患者自身情况的影响, 合用的药物、饮食、疾病状态、遗传等均可干扰华法林的药效, 用药过程患者还需频繁接受监测。因此, 为避免或减少因患者个体差异或客观因素影响华法林的疗效及安全性, 在使用该药过程中, 需考虑下列因素。

**2.1.1.1 遗传因素与人种差异的影响** CYP2C9 和 VKORC1 基因变异可导致 40% 患者使用维持剂量华法林时存在个体差异。CYP2C9 和 VKORC1 基因某些位点的多态性可导致部分患者对华法林的需求量减少。例如, CYP2C9 变异使相应酶的功能降低, 携带 CYP2C9\*2 或 CYP2C9\*3 的个体需要较低剂量的华法林; VKORC1 变异是位于 VKORC1 启动子区域的非编码变异 (VKORC1-1639G>A, rs9923231), -1639G 等位基因破坏了一个转录结合位点 (E-box), 导致启动子活性增加, 因此, 携带 G 等位基因的个体比携带 A 等位基因的个体需要更高剂量的华法林<sup>[11]</sup>。此外, 与西方人相比, 亚洲人华法林肝脏代谢酶存在较大差异, 中国人的有效华法林平均剂量低于西方人, 推荐剂量为 1~3 mg, 而西方人则为 10 mg。另有研究显示, 由于华法林和肝脏受体的亲和力不同, 先天性华法林抵抗的患者需要比常规剂量高出 5~20 倍的用药剂量才能达到抗凝疗效<sup>[12]</sup>。

**2.1.1.2 化学结构的影响** 华法林是 2 种不同活性的 R 和 S 型消旋异构体的混合物, 二者经不同细胞色素酶代谢 (S 构型主要经 CYP2C9 代谢, R 构型主要经 CYP1A2 代谢), 合并使用的食物和药物由于对细胞色素酶作用不同, 对华法林的疗效及安全性存在不同程度的影响。例如, 非瓣膜性房颤 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 患者需使用胺碘酮控制心率及心律, 同时合并使用华法林抗凝, 由于胺碘酮及其活性代谢产物——脱乙基胺碘酮可抑制 CYP2C9 和 CYP1A2 活性, 使 S 与 R 构型华法林的代谢均受到抑制, 尤其是抑制 S 构型华法林代谢, 导致血液中药浓度增高, 出血风险增加, 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 升高。因此, 联合用药前应充分分析可能存在的药物相互作用, 酌情调整患者用药剂量, 如果 INR 连续测得结果位于目标范围之外, 需调整剂量, 升高或降低原剂量的 5%~20%, 调整剂量后继续监测 INR, 除非特殊说明, 华法林的强度均为 INR 目标范围 2.0~3.0<sup>[13]</sup>。

**2.1.1.3 药物药动学与患者病理生理特点** 由于华法林血浆蛋白结合率高达 97% 以上, 透析对该药作用

影响不明显, 而一些血浆蛋白结合率高的药物对华法林的疗效影响较大, 如万古霉素、磺胺类、非甾体抗炎药等; 此外, 患者的疾病状态也会改变华法林的药动学。例如, 感染性心内膜炎患者换瓣术后需使用万古霉素抗感染治疗, 同时使用华法林抗凝, 两药合用的现象非常普遍。然而万古霉素可使华法林的作用增强约 0.5 倍, 二者合用会影响凝血酶原时间 (prothrombin time, PT), 增加出血风险。因此, 若患者合并使用两药, 应注意减少华法林用量, 以防出血。

**2.1.1.4 药物过量** 华法林使用过量将会出现恶心、呕吐、腹泻以及不同程度的出血等症状, 此药过量可使用维生素 K<sub>1</sub> 拮抗, 若出现出血并发症, 给予静脉注射、肌内注射或皮下注射维生素 K<sub>1</sub> 5~10 mg, 还可给予凝血因子浓缩液或新鲜冰冻血浆以逆转华法林作用。维生素 K<sub>1</sub> 价格低廉, 且易获取, 但如果需继续口服抗凝药, 应避免维生素 K<sub>1</sub> 用量超过 10 mg, 否则患者对华法林的抵抗作用将可达 2 周。

综上所述, 在使用华法林过程中需检测患者 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因型, 还应密切检测 INR, 分析食物、药物、各种疾病状态对华法林存在的影响<sup>[12]</sup>, 适时调整用药剂量, 确定最佳的用药疗程, 定期随访患者并对患者实施用药教育, 制定完善的个体化用药方案, 从而提高患者的疗效、用药依从性和安全性。

### 2.1.2 新型口服抗凝药物

NOACs 是非维生素 K<sub>1</sub> 拮抗剂类口服抗凝药, 包括 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲沙班) 和直接凝血酶抑制剂 (达比加群酯), 2 类药物克服了传统口服抗凝药物出血风险大等缺点, 且起效快、半衰期短、不需常规监测凝血指标, 较少受到食物和药物影响, 患者用药依从性好<sup>[14]</sup>。

**2.1.2.1 Xa 因子抑制剂** 利伐沙班获批适应证较多, 主要应用于 NVAf、PE、下肢 DVT、择期髋关节或膝关节置换术及华法林无法耐受等。Xa 因子为内源性和外源性 2 条凝血途径开始共同起作用的凝血因子, 每分子 Xa 因子活化产生大约 1 000 分子凝血酶, 因此, 抑制 Xa 因子比灭活凝血酶具有更强地抑制纤维蛋白形成的作用。利伐沙班可减少凝血

酶生成, 但不影响已生成的凝血酶活性, 对生理性止血功能影响小。该药生物利用度达 80% 以上, 单次用药剂量为 15 或 20 mg 时, 应与食物同服, 几乎完全被吸收, 该药适应证多, 但不同的用药指征与肾功能差异患者的用量及疗程不同。例如, 对于 NVAf 患者, 肌酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) < 15 mL·min<sup>-1</sup> 的肾功能不全患者禁用此药, 而其余适应证合并肾功能不全的患者 (CrCl < 30 mL·min<sup>-1</sup>) 则不可使用利伐沙班。因此, 应根据患者的用药目的制定合适的用法、用量及给药疗程。虽然利伐沙班在使用期间无需常规监测凝血指标, 但对于一些高栓塞或出血风险较高患者, 抗 Xa 因子活性可评估利伐沙班的抗凝作用和出血风险。若上述指标无法测定时, 还可通过敏感性试剂测定 PT 来评估其有效性及安全性, 若 PT 延长超过 2 倍时往往提示出血风险增加。

阿哌沙班在国外的批准适应证同利伐沙班, 但在国内仅获批用于髋关节或膝关节择期置换术、预防静脉血栓栓塞事件。区别于利伐沙班中、高剂量用药时应餐时或餐后用药, 阿哌沙班用药不受进餐影响。阿哌沙班在应用时仍需根据适应证的不同, 结合患者肾功能及体质量、年龄等因素确定适宜的给药剂量及用药疗程。肝功能 Child-Pugh 评分 C 级者禁用阿哌沙班; CrCl < 15 mL·min<sup>-1</sup>、透析患者不推荐使用阿哌沙班。一项关于 AF 患者急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 或经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后抗栓治疗研究显示, 同样用药 6 个月, 接受阿哌沙班治疗组大出血或临床相关非大出血的发生率为 10.5%, 接受华法林治疗组为 14.7%, 接受阿司匹林治疗组为 16.1%, 接受安慰剂治疗组为 9.0%; 接受阿哌沙班治疗组死亡或住院治疗的发生率低于接受华法林治疗组 (23.5% vs 27.4%), 但缺血事件发生率相似, 该研究认为 AF 患者 ACS 或 PCI 后使用阿哌沙班抗栓效果优于使用华法林或阿司匹林方案<sup>[15]</sup>。

依度沙班用于伴有一个或多个风险因素 [如充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、既往卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 病史] 的 NVAf 成人患者, 预防卒中

和体循环栓塞, 亦可用于治疗成人 DVT 和 PE, 以及预防成人 DVT 和 PE 复发。对于肾功能不全,  $\text{CrCl} < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  或透析患者不推荐使用依度沙班。相关指南推荐<sup>[16]</sup>: 无论是否患癌症的腿部 DVT 或 PE 患者, 首次肠外抗凝治疗之后均要服用达比加群或依度沙班, 而不能服用利伐沙班和阿哌沙班, 首次肠外抗凝治疗应与维生素 K<sub>1</sub> 拮抗剂治疗重叠。部分研究显示, 依度沙班在某些适应证上的疗效及安全性不劣于传统抗凝药物华法林及达肝素。一项关于比较依度沙班与维生素 K 拮抗剂抗血栓方案用于 PCI 后 AF 患者的 III b 期试验中, 受试者按 1:1 的比例随机分入依度沙班组 (依度沙班 + P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂) 或维生素 K 拮抗剂 (VKA) 组 (VKA + P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂 + 阿司匹林), 治疗时间 12 个月, 结果显示, 依度沙班组大出血或临床相关非大出血的发生率为 17%, VKA 组大出血或临床相关非大出血的发生率为 20%, 提示依度沙班抗血栓方案用于已接受 PCI 治疗的 AF 患者在出血安全性方面非劣于 VKA 方案, 且缺血事件无显著差异<sup>[17]</sup>。另一项关于依度沙班用于治疗癌症相关静脉血栓栓塞临床试验中, 受试者随机分入依度沙班组 (接受 5 d 低分子肝素治疗后, 口服依度沙班, 一次 60 mg, 一日 1 次) 或达肝素组 (皮下注射, 一次 200 U·kg<sup>-1</sup>, 一日 1 次, 1 个月后减量至一次 150 U·kg<sup>-1</sup>, 一日 1 次), 用药 6~12 个月, 结果显示: 依度沙班组静脉血栓栓塞复发率为 7.9%, 达肝素组为 11.3%; 依度沙班组大出血发生率为 6.9%, 达肝素组为 4.0%; 提示依度沙班用于癌症相关 VTE 效果不劣于达肝素<sup>[18]</sup>。

贝曲沙班由美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年批准上市, 但目前未在国内上市。FDA 批准贝曲沙班用于因中至重度活动受限而有血栓栓塞并发症发生风险或伴有其他 VTE 风险因素的患者预防 VTE。常规应用此药时首剂量需加倍; 对于  $\text{CrCl}$  为 15~30 mL·min<sup>-1</sup> 的肾功能不全者应减量用药,  $\text{CrCl} < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  者禁用此药, 血液透析是否可有效清除本药尚不明确; 肝功能损害者不推荐使用本药。不同于阿哌沙班及依度沙班, 该药应与食物同服。

综上所述, 同样为 Xa 因子抑制剂, 利伐沙班、

阿哌沙班、依度沙班以及贝曲沙班的应用指征、用法用量、对肝肾功能影响均不相同, 应结合患者病理生理特点及药动学特点为患者个体化选药。

**2.1.2.2 直接凝血酶抑制剂** 达比加群酯为前体药物, 口服后经非特异性酯酶转化为活性代谢产物——达比加群, 后者可特异性阻断凝血酶 (II a 因子) 活性, 阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白, 从而阻断了凝血级联反应终末阶段的凝血过程。达比加群酯用于预防 NVAf 患者的脑卒中和全身性栓塞、复发性 DVT 和 (或) PE; 用于治疗 DVT 和 (或) PE。由于该药与血浆蛋白结合率为 35%, 可被透析清除, 透析清除的药物量与血流速度呈正比, 在给予透析患者达比加群酯时, 应酌情加量, 达比加群酯禁用于  $\text{CrCl} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的 NVAf 患者。虽然达比加群酯的生物利用度仅为 6%~7%, 但与食物同服可增加其生物利用度, 因此, 应于餐时或餐后使用此药。对于高出血或血栓栓塞风险患者, 检测校准稀释凝血酶时间 (diluted thrombin time, dTT)、蝰蛇毒凝血时间 (ecarin clotting time, ECT) 是评估达比加群酯活性较可靠的指标<sup>[19]</sup>。因多数医院无法检测上述指标, 可通过活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 检测来判断达比加群酯是否抗凝不足或抗凝过度 (见表 1)。

然而, 为确保患者个体化用药, 提升患者的用药精准性, 临床在选择 NOACs 时仍需考虑以下问题: NOACs 较传统抗凝药物价格昂贵, 对于长期应用抗凝药物的患者经济负担重; 尽管服用 NOACs 无需常规监测凝血功能, 但在疑似用药过量、急诊手术、发生严重出血事件、需要溶栓或可疑依从性差等特殊情况下, 仍需根据检测指标调整用药方案, 而多数检测指标医院无法开展, 难以准确制定 NOACs 个体化用药方案<sup>[20]</sup>; 目前有关儿童应用 NOACs 的安全性和有效性证据缺乏, 尚不推荐儿童使用该类药物, 若儿童需使用抗凝药物, 可酌情考虑选择华法林或普通肝素。另外, 一旦 NOACs 出现用药过量, 不易获取拮抗剂。达比加群酯的拮抗剂——依达赛珠单抗虽已上市, 但其价格昂贵, 且目前该药在临床并未被广泛应用; Xa 因子抑制剂的拮抗剂——andexanet alfa 目前未在国内上市。

表 1 新型口服抗凝药物对比

Table 1 Comparison of new oral anticoagulants

药物名称	药动学参数	国内获批适应症	服药时间	肾功能不全者应用情况	肝功能不全者应用情况
利伐沙班	$t_{1/2}$ = 5~9 h (年轻人)、11~13 h (老年人); $T_{max}$ = 2~4 h; 血浆蛋白结合率 92%~95%	主要用于 NVAF、PE、DVT、择期髋关节或膝关节置换术及华法林无法耐受等	10 mg 可与餐或不与餐同服; 15 mg、20 mg 应与餐同服	NVAF: $CrCl < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 者禁用; 其他适应症: $CrCl < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 者禁用	不推荐 Child-Pugh 评分 B 级和 C 级者使用
阿哌沙班	$t_{1/2}$ = 12 h; $T_{max}$ = 3~4 h; 血浆蛋白结合率 87%	在国内仅获批用于髋关节或膝关节择期置换术、预防 VTE	该药用药不受进食影响	不推荐 $CrCl < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、透析者使用	不推荐 Child-Pugh 评分 C 级者使用
依度沙班	$t_{1/2}$ = 10~14 h; $T_{max}$ = 1~2 h; 血浆蛋白结合率 55%	伴有一个或多个风险因素的 NVAF 成人患者, 预防卒中和体循环栓塞; 亦可用于治疗成人 DVT 和 PE, 以及预防成人 DVT 和 PE 复发	该药用药不受进食影响	不推荐 $CrCl < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、透析者使用	不推荐 Child-Pugh 评分 B 级和 C 级者使用
贝曲沙班	$t_{1/2}$ = 19~27 h; $T_{max}$ = 3~4 h; 血浆蛋白结合率 60%	目前未在国内上市	应与餐同服	不推荐 $CrCl < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 者使用; 血液透析是否可有效清除本药尚未明	不推荐肝功能损害者使用
达比加群酯	$t_{1/2}$ = 12~14 h; $T_{max}$ = 0.5~2 h; 血浆蛋白结合率 34%~35%	用于预防 NVAF 患者的脑卒中、全身性栓塞、复发性 DVT 和 (或) PE; 用于治疗急性 DVT 和 (或) PE	餐时或餐后使用	禁用于 $CrCl < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 者; 透析清除的药量与血流速度呈正比	禁用于 Child-Pugh 评分 C 级者

## 2.2 非口服抗凝药物

### 2.2.1 肝素类

普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 含有长短不一的酸性黏多糖, 是相对分子质量为 5 000~30 000 的混合物, 具有带强负电荷的理化特性, 能干扰凝血过程的许多环节, 在体内外均有抗凝作用。UFH 是最早用于临床的抗凝药物, 广泛应用于预防和治疗各种 VTE、弥漫性血管内凝血等。但该药药效学活性无法预测, 常出现各种出血以及肝素引起的血小板减少 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT)<sup>[21]</sup>、骨质疏松、嗜酸性粒细胞增多等不良反应。此外, 该药还需根据不同的用药目的、给药途径确定相应的用药剂量及给药方法。虽然 UFH 用药限制较多, 仍具备不可替代的优势, 如 UFH 的主要清除途径为网状内皮系统, 静脉给药时药物大部分经网状内皮系统破坏, 极少以原型经尿排出, 可用于任何时期肾功能不全的患者。

低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 临床应用普遍, 种类繁多。其中, 低分子肝素钙、低分子肝素钠这 2 种药物的相对分子质量不同, 抗 Xa/抗 II a 活性比值不同, 其作用特点亦有

不同。例如, 依诺肝素钠 (低分子肝素钠) 抗 Xa/抗 II a 活性比值为 3.6, 而那屈肝素钙 (低分子肝素钙) 抗 Xa/抗 II a 活性比值为 3.2, 后者对 II a 因子的选择性更强, 对于接触性血栓效果相对更优; 此外, 低分子肝素钙皮下注射后不减少细胞间毛细血管的钙胶质, 也不改变血管通透性, 基本上克服了低分子肝素钠皮下注射易致出血的不良反应。LMWH 是肝素经过不同方法裂解生成的盐, 其相对分子质量较 UFH 小, 对 Xa 因子的抑制程度高于 UFH, 较少引起 HIT, 对凝血功能的影响也较小, 因此, 无须像 UFH 那样严密监测凝血功能及血小板水平, 患者应用 LMWH 的安全性及依从性更优于 UFH。由于 LMWH 皮下注射的生物利用度接近 100%, 且半衰期较 UFH 长, 此药在临床应用主要以皮下注射为主, 每日给药 1 次, 适合于长程治疗, 使用简便, 易于操作, 另外, 由于 LMWH 较 UFH 同血浆蛋白和内皮细胞非特异性结合减少, 减少了严重出血、HIT 和骨质疏松症的发生风险, 长程治疗更安全。然而, 不同于 UFH 可用于任何时期的肾功能不全患者, LMWH 不建议用于严重肾功能不全 [肾小球滤过率 ( $eGFR$ )  $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ] 患者 (见表 2)。

表 2 普通肝素与低分子肝素对比

Table 2 Differences between unfractionated heparin and low molecular weight heparin

药物名称	相对分子质量	抗 Xa / 抗 II a 活性比值	特点	肾功能不全者应用情况	其他
肝素	15 000	1.0	适用情况更广; 引起 HIT 等不良反应较多	可用于任何时期肾功能不全的患者	国内制剂儿童可应用
低分子肝素	4 000~6 000	1.5~5.0	引起 HIT 等不良反应较少; 对凝血指标影响及出血风险小; 用药依从性好	eGFR < 30 mL · min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>2</sup> 者不建议使用低分子肝素钙 (eGFR < 15 mL · min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>2</sup> 者依诺肝素钠禁用)	国内药品说明书不推荐儿童应用

综上所述, 肝素类药物虽然在临床应用非常广泛, 但是 LMWH 与 UFH 一样不能抑制已经与血块结合的凝血酶<sup>[22]</sup>, 2 种药物均可引起血小板减少和骨质疏松; 同时, 肝素类药物非口服用药同样给患者带来了不便; 严重肾功能不全者由于可能存在凝血因子缺乏情况, 若使用此类药物可能引起出血, 应谨慎使用; 此外, 二者在应用时需根据患者的体质质量确定用药剂量。因此, 临床在抗凝药物的选择、剂量的确定与不良反应发生风险的评估等方面需结合患者疾病与生理特点, 确定合适的个体化用药方案。

### 2.2.2 磺达肝癸钠

磺达肝癸钠是首个人工合成的 Xa 因子选择性抑制剂, 对凝血酶原无作用。区别于肝素类药物, 磺达肝癸钠不能抑制血小板聚集, 也不与血小板因子发生作用, 临床罕有 HIT 的发生, 此药不被推荐在急诊 PCI 期间常规使用, 被推荐作为不稳定型心绞痛、心肌梗死或 PE 患者的抗凝治疗<sup>[23-24]</sup>。磺达肝癸钠临床上常用于皮下注射给药, 生物利用度可达 100%; 由于此药主要以原型经肾脏排泄, 药物半衰期长, 每日给药 1 次即可, 严重肾功能不全 (CrCl < 20 mL · min<sup>-1</sup>) 或透析患者不推荐使用<sup>[23]</sup>。磺达肝癸钠不通过肝脏的 P450 酶代谢, 因此较少存在药物间的相互作用。

### 2.2.3 比伐芦定

比伐芦定是一种 II a 因子抑制剂, 同时抑制了 II a 因子的正反馈作用, 因此在接触性凝血中的地位高于 Xa 因子抑制剂。比伐芦定直接作用于凝血酶原, 发挥特异、可逆的抗凝作用, 静脉给药方式使得其对 II a 因子的抑制作用强于达比加群, 所以在一定程度上能够抵制接触性凝血途径, 是目前循

证医学证据比较丰富的直接凝血酶抑制剂。2009—2014 年多项研究发现, 虽然比伐芦定使用率近年有所下降, 但比伐芦定较 UFH 出血风险低 [风险差异 (RD) = -3.75%,  $P < 0.001$ ], 但死亡率无显著差异 (RD = -0.10%,  $P = 0.280$ ), 安全性优势明确<sup>[25]</sup>。根据相关指南推荐<sup>[26-27]</sup>, 比伐芦定用于接受直接 PCI、ACS 且伴有 HIT 的患者, 对于高龄 (≥ 75 岁)、近期出血史、出血性脑卒中史、血小板水平偏低者, 该药仍具有重要临床意义。因此, 推荐高龄 (≥ 75 岁) ACS 患者急诊或择期 PCI, 因有出血高危或合并 HIT 等风险者应首选比伐芦定; 对于肾功能损伤患者, 比伐芦定需减量使用, 并根据 eGFR 调整剂量: 重度肾功能不全患者, 将原 1.75 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 用药剂量减为 1.0 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>, 若为透析患者, 给药剂量应减至 0.25 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>。

### 2.2.4 阿加曲班

阿加曲班为静脉应用的 II a 因子抑制剂, 能直接进入血栓内部, 对血栓中凝血酶抑制能力强于肝素类药物, 主要适用于急性期、HIT 及存在 HIT 风险的慢性动脉闭塞症患者的四肢溃疡、静息痛及伴有冷感等症状患者<sup>[28]</sup>。对于出现 HIT 伴血栓形成的患者, 推荐应用非肝素类抗凝药, 如阿加曲班和比伐芦定。由于阿加曲班仅少量经肾脏排出, 肾功能不全患者无需调整用药剂量, 因此, 合并肾功能不全的患者建议应用阿加曲班, 病情稳定后 (如血小板计数恢复至 150 × 10<sup>9</sup> 个/L 以上) 可转为华法林或利伐沙班<sup>[29]</sup>。

## 3 结语与展望

鉴于血栓栓塞性疾病患病率不断增加且严重影响患者预后, 临床医师及药师的抗凝意识应逐渐增强。

在长期抗凝治疗过程中,考虑到华法林的应用受诸多因素影响,患者依从性呈逐渐下降趋势,NOACs在各类血栓栓塞性疾病防治中的有效性及安全性证据更加确切,其在临床中的应用得到了越来越多的认可,在应用过程中,仍需对特殊人群的适应证、用药剂量及安全性加以关注。非口服类抗凝药物由于其具有短程、高效、无需常规监测出血风险、对血

小板影响较小等优势,在临床中也发挥了不可替代的作用。但由于目前我国参照的指南及临床证据大多来源于欧美国家,针对我国患者的临床试验及相关证据仍然欠缺。因此,在临床实际工作中应充分结合患者的疾病及自身特点,注重大规模、多中心的临床试验,总结出更适合于我国患者的抗凝治疗方案,从而进一步提高患者用药的有效性及其安全性。

## 【参考文献】

- [1] 王大为,付研. 急诊血栓栓塞性疾病的诊断与救治[J]. 世界急危重病医学杂志, 2006, 3(4): 1385-1389.
- [2] Beckman M G, Hooper W C, Critchley S E, et al. Venous thromboembolism: a public health concern[J]. *Am J Prev Med*, 2010, 38(4S): S495-S501.
- [3] 韩茹,赵荣生. 口服抗凝药物临床治疗研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(6): 1-5.
- [4] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.
- [5] Persson G, Strömberg J, Svennblad B, et al. Risk of bleeding associated with use of systemic thromboembolic prophylaxis during laparoscopic cholecystectomy[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(7): 979-986.
- [6] 李积凤,杨媛华. 对《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》的解读[J]. 中国医刊, 2016, 51(4): 24-27.
- [7] 孟璐,丁琮洋,安静,等. 口服抗凝药的临床治疗研究进展[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(3): 166-171.
- [8] 张澍,杨艳敏,黄从新,等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(1): 17-30.
- [9] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [10] Otto C M, Kumbhani D J, Alexander K P, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for transcatheter aortic valve replacement in the management of adults with aortic stenosis: a report of the American college of cardiology task force on clinical expert consensus documents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(10): 1313-1346.
- [11] Lee M T, Klein T E. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities[J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(6): 334-338.
- [12] 中华医学会心血管病分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- [13] Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018, 7(1): 55-61.
- [14] 辛世杰,李璇. 抗凝药物的分类与合理应用[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(12): 1138-1140.
- [15] Lopes R D, Vora A N, Liaw D, et al. An open-label, 2×2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: rationale and design of the AUGUSTUS trial[J]. *Am Heart J*, 2018, 200: 17-23.
- [16] Kearon C, Akl E A, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- [17] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1335-1343.
- [18] Raskob G E, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *N*

- Engl J Med*, 2018, 378(7): 615-624.
- [19] Huisman M V, Lip G Y, Diener H C, *et al.* Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(5): 838-847.
- [20] 中华心血管病杂志编辑委员会血栓栓塞防治循证工作组. 达比加群酯用于非瓣膜病心房颤动患者卒中预防的临床应用建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(3): 188-192.
- [21] Arepally G M. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2864-2872.
- [22] 董军, 刘寅. 抗凝药物的进展及临床应用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(12): 1333-1335.
- [23] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10(6): 1-130.
- [24] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [25] Secemsky E A, Kirtane A, Bangalore S, *et al.* Use and effectiveness of bivalirudin versus unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention among patients with ST-segment elevation myocardial infarction in the united states[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(23): 2376-2386.
- [26] Erlinge D, Omerovic E, Föbert O, *et al.* Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1132-1142.
- [27] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [28] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第3版)[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(9): 807-812.
- [29] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14): 1060-1087.



**【专家介绍】**赵庆春：北部战区总医院药学部主任，主任药师，沈阳药科大学兼职教授、博士生导师。

中国医院协会药事管理专委会委员，中华医学会临床药学专委会委员，中国研究型医院协会药物评价专委会常委。辽宁省医学会临床药学会分会候任主委，辽宁省药学会医院药学专业委员会副主委。《沈阳药科大学学报》《中草药》《中国药房》等杂志编委。主要从事基于关键蛋白靶点的活性天然产物及作用机制研究、临床用药监管与合理用药的循证药学研究等。先后主持和承担了国家自然科学基金、军队重大专项课题、科技部重大新药创制科技重大专项、辽宁省科技攻关项目、全军中医药课题等6项；出版专著2部。近年来发表论文100余篇，其中SCI论文33篇。此外，申请各类发明专利5项。