

- 2003, 47(3): 323-328.
- [30] Sohraby R, Attridge RL, Hughes DW. Use of propofol-containing versus benzodiazepine regimens for alcohol withdrawal requiring mechanical ventilation. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(4): 456-461.
- [31] Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, et al. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(1): 34-42.
- [32] Lutz UC, Batra A. Diagnostics and therapy of alcohol withdrawal syndrome: focus on delirium tremens and withdrawal seizure. *Psychiatr Prax*, 2010, 37(6): 271-278.
- [33] Yanta JH, Swartzentruber GS, Pizon AF, et al. Alcohol Withdrawal Syndrome: Improving Outcomes Through Early Identification And Aggressive Treatment Strategies. *Emerg Med Pract*, 2015, 17(6): 1-20.

新型口服抗凝药预防非瓣膜性房颤发生脑卒中的研究进展

张静, 焦文文 综述 江文 审校

第四军医大学西京医院神经内科, 陕西省西安市 710032

摘要: 缺血性脑卒中是房颤最严重的并发症, 国内外指南均推荐非瓣膜性房颤患者口服抗凝药来预防脑卒中的发生。华法林是预防非瓣膜性房颤患者脑卒中最有效的药物, 但因其的众多缺点限制了广泛应用。目前很多临床试验表明新型口服抗凝药物(达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班等)克服了华法林的缺点, 并有很好的预防效果。但是因为它增加了房颤患者胃肠出血风险、需要根据肾功能调整药量、无有效的拮抗剂、价格昂贵等原因并未广泛应用于临床。

关键词: 非瓣膜性房颤; 脑卒中; 华法林; 新型口服抗凝药

非瓣膜性房颤是指除了风湿性二尖瓣狭窄和人工心脏瓣膜置换以及二尖瓣成形术的其它疾病引起的房颤, 约占全部房颤的 70%。非瓣膜性房颤的患病率随年龄的增加而增加^[1], 它是缺血性脑卒中的重要独立危险因素, 可使脑卒中的发生率增加 50%^[2]。房颤相关的脑卒中往往会产生严重的神经功能障碍, 而且早期复发率高, 复发后患者的死亡率也会大大升高^[3]。所以对于非瓣膜性房颤患者而言, 预防脑卒中的发生显得尤为重要, 口服抗凝药是预防非瓣膜性房颤发生脑卒中最有效的方法, 包括华法林和新型抗凝药, 本文着重就新型口服抗凝药预防非瓣膜性房颤发生脑卒中的研究进展作一综述。

1 非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的风险评估及其抗凝药物的使用

2014 年美国心脏病协会(American Heart Associ-

ation, AHA) 和美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC) 房颤患者管理指南^[4]中推荐使用 CHA₂DS₂-VASc 评分系统来预测非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的风险。CHA₂DS₂-VASc 评分系统总分为 9 分, 其内容包括: 充血性心力衰竭、高血压各 1 分; 年龄 ≥ 75 岁 2 分; 2 型糖尿病 1 分; 先前卒中史或者 TIA 史或系统性栓塞史 2 分; 血管疾病 1 分; 年龄在 65 ~ 74 岁之间 1 分; 女性 1 分。根据 2014 年 AHA/ACC 房颤患者管理指南^[4], CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 分时推荐口服抗凝药预防脑卒中的发生, 抗凝药可选择华法林[国际标准化比值(international normalized ratio, INR)控制在 2.0 ~ 3.0 之间]或新型抗凝药(达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班)。

2 华法林在预防非瓣膜性房颤发生脑卒中中的不足 维生素 K 拮抗剂华法林是目前房颤患者脑卒

基金项目: 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2013KTZB03-02-02)

收稿日期: 2015-09-07; 修回日期: 2015-11-11

作者简介: 张静(1989-), 女, 硕士研究生在读, 主要从事脑血管疾病研究。

通讯作者: 江文(1969-), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事癫痫及重症脑血管疾病研究。E-mail: jiangwen@fmmu.edu.cn.

中预防的最主要药物,但是其存在诸多局限。一方面,华法林与众多食物和药物可发生相互作用,其代谢基因存在多态性,在不同人群中使用的疗效不一致,而且其治疗窗较窄,需要频繁监测 INR 值和调整剂量;另一方面,华法林起效较慢,在开始应用阶段需要与注射用抗凝药物重叠使用,增加了其应用的难度^[5]。最重要的是,在当今中国的医疗体制之下,华法林用药复杂带来的出血风险是阻碍临床医生使用华法林的一个主要原因。研究显示在使用华法林的人群中,每年大的出血事件发生率平均为 2%,致命性出血率为 1.8%^[6],每年颅内出血率为 0.74%,而且与华法林相关的颅内出血死亡率比其他颅内出血高 35%^[7]。由于华法林的自身局限性以及医生对出血风险的惧怕,导致我国抗凝药物在心源性脑卒中二级预防中的使用率仅为 22%,远低于美国 98% 水平^[8]。由于华法林的诸多缺点,促进了新型口服抗凝药的研发。

3 新型抗凝药预防非瓣膜性房颤发生脑卒中的临床试验结果

3.1 达比加群酯

达比加群酯(dabigatran)是一种直接凝血酶抑制剂,是第一个被批准应用于房颤患者脑卒中预防的药物。RE-LY 试验是一个多中心、随机的临床试验,用以比较达比加群酯和华法林预防非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的有效性及安全性,主要研究终点是脑卒中或系统性栓塞,主要安全终点是大出血。该试验观察了 18113 例非瓣膜性房颤患者,随机分为达比加群酯两种固定剂量组(110 mg 和 150 mg,2 次/d)及调整剂量的华法林治疗组(INR: 2.0~3.0)。在平均随访 2 年后,结果显示使用达比加群酯 150 mg,2 次/d 来预防房颤患者脑卒中和系统性栓塞发生的疗效优于华法林,大的出血风险与华法林相当;达比加群酯 110 mg,2 次/d 的疗效不劣于华法林,大的出血风险小于华法林。两种剂量的达比加群酯颅内出血风险均小于华法林,但是高剂量的达比加群酯组心肌梗死的发生率以及其它不良反应(例如消化不良)高于华法林^[9]。基于这个实验,2010 年达比加群酯经美国食物与药物监督管理局(FDA)获批成为房颤患者脑卒中预防药物。

3.2 利伐沙班

利伐沙班(rivaroxaban)是凝血因子 Xa 抑制剂,2011 年经 FDA 获批成为预防房颤患者脑卒中发生的药物。ROCKET AF 试验随机入选了 14264 例中

高危脑卒中风险的房颤患者,给予利伐沙班 20 mg/d 或华法林(调整剂量使 INR 为 2.0~3.0)口服,观察其预防脑卒中的疗效。平均随访 1.9 年后,结果显示 20 mg/d 的利伐沙班在预防脑卒中和系统性栓塞的疗效不劣于华法林,利伐沙班组的大出血及临床相关出血风险与华法林组相当,颅内出血事件利伐沙班较华法林少,但胃肠出血风险高于华法林^[10]。

3.3 阿哌沙班

阿哌沙班(apixaban)也是一种凝血因子 Xa 抑制剂,ARISTOTLE 试验比较阿哌沙班与华法林预防房颤患者发生脑卒中及系统性栓塞的效应。共纳入至少有 1 个卒中危险因子的房颤患者 18201 例,随机分配到阿哌沙班组(5 mg,2 次/d)或华法林组(调整剂量使 INR 为 2.0~3.0),经过平均随访期 1.8 年后,结果显示阿哌沙班预防脑卒中及系统性栓塞的疗效优于华法林,而且大出血的风险小于华法林,死亡率也低于华法林^[11]。基于以上试验结果,阿哌沙班在 2012 年获 FDA 批准为房颤患者脑卒中预防的药物。

3.4 依度沙班

依度沙班(edoxaban)是最新的凝血因子 Xa 抑制剂,ENGAGE AF-TIMI48 试验^[12]共纳入 21105 例中高危卒中风险的房颤患者,随机分配到依度沙班组(30 mg/d 与 60 mg/d)和华法林组(调整剂量使 INR 为 2.0~3.0),对比两种不同剂量的依度沙班与华法林在预防房颤患者发生卒中的有效性和安全性的差异,经过平均随访期 2.8 年后,意向性治疗分析显示两种不同剂量依度沙班组与华法林组相比,高剂量(60 mg/d)依度沙班组脑卒中和系统性栓塞发生率低于华法林组,而低剂量(30 mg/d)依度沙班组的疗效不劣于华法林;大的出血风险两种剂量的依度沙班均低于华法林,高剂量依度沙班的年出血率为 2.75%,低剂量年出血率为 1.61%;高剂量依度沙班胃肠出血风险高于华法林,低剂量低于华法林。目前为止依度沙班还未获 FDA 批准,但预计不久可获批成为房颤患者脑卒中预防用药。

虽然以上所述试验都表明新型抗凝药对于预防非瓣膜性房颤发生脑卒中有效,但其均存在一定的缺陷,包括各个试验的非劣效性设计和随访时间相对较短等,而且在所有试验中华法林的 INR 达标率均 $\leq 69%$,如果华法林的达标率升高试验结果

可能会不同^[13]。

4 新型口服抗凝药在临床应用中存在的问题

以上所述关于新型抗凝药的大型临床试验都证明其可预防非瓣膜性房颤患者发生脑卒中,相比华法林其最大益处在于大大的减少了出血性卒中的发生^[14],只有阿哌沙班和依度沙班体现出降低死亡率的效果。新型抗凝药相比华法林有很多优点包括治疗窗宽、能与其发生相互作用的药物少、个体药效差异小,不用频繁监测凝血功能来调整药量,从而相对容易应用于临床^[15],而且对于那些有潜在颅内出血风险的病人是一种更好的选择^[16]。但是在使用新型抗凝药时仍有几点需要注意。

4.1 胃肠出血的风险

与华法林相比,大部分新型抗凝药增加了胃肠出血的风险。低剂量依度沙班(30mg/天)胃肠出血风险小于华法林;阿哌沙班及低剂量达比加群(110mg,2次/天)与华法林相当;高剂量的达比加群(150mg,2次/天)、利伐沙班和依度沙班(60mg/天)的胃肠出血风险均要高于华法林^[9,10,11,12]。在达比加群获批后,不良事件报告系统中报告其有胃肠出血、严重的出血及其他致死性出血的不良反^[17]。所以在使用新型抗凝药时要注意观察是否有胃肠出血的发生;对于与出血无关的其他不良反应,除了达比加群的消化不良发生率高于华法林,其余新型抗凝药均与华法林相当。

4.2 肾功能不全患者的风险

华法林几乎完全通过肝脏代谢清除,肾功能不全的患者不必调整华法林的剂量,而肾功能不全的患者使用新型抗凝药时应减少剂量或禁用。因为所有的新型抗凝药都要经过肾脏代谢清除,27%阿哌沙班经过肾脏排泄;三分之一的利伐沙班直接经肾脏排泄;35%~39%依度沙班经肾脏排泄;静脉注射达比加群后,85%经肾脏排泄。肾功能不全的患者,使用新型抗凝药时将会出现药物消除不足,从而使出血风险升高^[18]。肾功能不全患者使用新型抗凝药时要经常评估肾功能,并且根据肾功能及时的调整药物用量。肌酐清除率在30~49mL/min之间的患者至少每年监测2~3次肾功^[19];年龄>75岁或者存在有可能加剧肾功能恶化的临床情况时(例如血容量减少、尿毒症、使用有肾毒性的药物时)要更加频繁的监测肾功能^[19]。

4.3 出血的风险

华法林造成的出血可以通过注射维生素K来

逆转其作用,而使用新型抗凝药发生出血时目前并没有有效的拮抗剂来反转其作用^[20,21]。但是因为新型抗凝药的半衰期很短,这就意味着时间也许是新型抗凝药最好的“拮抗剂”^[18],而且新型抗凝药有效拮抗剂的研究也在积极进行中,在大鼠模型中,一种合成小分子(PER977)可通过逆转阿哌沙班、利伐沙班以及达比加群的作用减少失血^[15]。凝血因子Xa抑制剂的有效拮抗剂(andexanet alfa)在出血动物的模型中已经证明有止血作用^[22];达比加群拮抗剂(idarucizumab)已经在大鼠模型中证明可以逆转达比加群的作用^[23],目前这两者拮抗剂正在进行III期临床试验,预计不久可用于临床^[18]。

4.4 价格问题

新型抗凝药的价格昂贵,长期服用会给患者造成巨大的经济负担,很多病人都难以做到终身服药,从而使新型抗凝药难以在我国普及。

5 结论与展望

有关非瓣膜性房颤患者脑卒中发生的危险分层以及预防方案一直在发生变化,更加完善的风险评估系统可以帮助临床医生来选择适当的预防性策略来减少与非瓣膜性房颤有关的脑卒中。虽然新型抗凝药克服了华法林的缺点并有很好的预防效果,但所有药物的临床试验数据均来自于国外,缺少国内的试验结果,并且缺乏新型抗凝药之间相互比较的临床研究,无法直接比较各种新型抗凝药之间疗效的差异性。但总体来看,新型抗凝药已经表现出其独特的优越性,相信随着进一步的研究,新型抗凝药拮抗剂缺乏、价格昂贵等问题可逐渐被克服,新型抗凝药将成为一种普及的抗凝药物。

参 考 文 献

- [1] Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*, 2012, 142(6): 1489-1498.
- [2] Orselli AD. Current recommendation for the anticoagulation of patients with atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*, 1996, 29: 20.
- [3] Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr Cardiol Rev*, 2012, 8(1): 54-67.
- [4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014, 130(23): 2071-2104.
- [5] Mitka M. Continuing antithrombotics advised for stroke survivors during certain procedures. *JAMA*, 2013, 309(24): 2537.
- [6] Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(9): 1019-1028.
- [7] Liotta EM, Prabhakaran S. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): 1151-1155.
- [8] 李月平. 华法林在心源性脑卒中二级预防中的应用. *中国全科医学: 医生读者版*, 2012, 15(10): 12-14.
- [9] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [10] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [11] Granger CB, Alexander JH, Memurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [12] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104.
- [13] Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1340-1360.
- [14] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [15] Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 789-798.
- [16] Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of Cardioembolic Stroke. *Neurotherapeutics*, 2011, 8: 488-502.
- [17] Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1272-1274.
- [18] Ment J. Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11(12): 317-332.
- [19] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2719-2747.
- [20] Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol*, 2012, 35(12): 730-737.
- [21] Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*, 2008, 111(10): 4871-4879.
- [22] Lu G, Deguzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013, 19(4): 446-451.
- [23] Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013, 121(18): 3554-3562.