

新型口服抗凝药物拮抗剂的研究进展

汤洁, 彭佳惠, 张梦媛, 陈萍, 尹长森, 胡立群

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年心血管内科, 合肥 230001]

[摘要] 心房颤动患者大多需要口服抗凝药物, 传统抗凝药物华法林应用临床已逾 60 年, 尽管其作用明确, 但存在各种局限性。近年来新型口服抗凝药(new oral anticoagulant, NOAC)的问世弥补了华法林的不足, 因具有更好的风险/获益比, 成为心房颤动患者的新选择。虽然 NOACs 有着众多优点, 然而缺少特异性的拮抗剂仍限制了其临床应用。不过, 目前 NOACs 拮抗剂的研究已经取得了突破性的进展, 2015 年 10 月美国 FDA 通过加速审批程序批准 idarucizumab 作为达比加群酯的唯一拮抗剂。2018 年 5 月 Andexxa 获 FDA 批准作为 Xa 抑制剂的首个及唯一特异性拮抗药物, 另外, 目前处于研究阶段的 Ciraparantag 也有望成为 NOACs 的特异性拮抗剂。该文将对上述药物的研究进展作简要的综述。

[关键词] 抗凝药, 口服; 心房颤动; 拮抗剂

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.034

Research progress of specific antagonists for new oral anticoagulants Tang Jie, Peng Jiahui, Zhang Mengyuan, Chen Ping, Yin Changsen, Hu Liqun (Department of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Hu Liqun, Email: hlqae3005@126.com

[Abstract] Anticoagulation drugs are used widely for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Warfarin, a traditional anticoagulant drug, its effect is exact, but there are many limitations. In recent years, the advent of new oral anticoagulants (NOAC) made up for the inadequacy of warfarin, which become a new choice for patients with atrial fibrillation due to better risk/benefit ratio. Although NOACs have many virtues, the lack of specific antagonists limits its clinical application. However, a breakthrough has been made in research of antagonists for NOACs. In October 2015, idarucizumab has been approved as the only reversal agents for dabigatran by FDA. In addition, both Andexanetalfa and Ciraparantag are expected to become specificity antagonists for NOACs, while they are still in research stage at present. In this review, the research progress of the above drugs are briefly summarized.

[Keywords] Anticoagulants, Oral; Atrial fibrillation; Antagonists

心房颤动作为一种常见的心律失常, 大大增加了患者卒中和系统性血栓栓塞的风险, 在过去近 60 年的时间里, 维生素 K 拮抗剂(VKA)是仅有的可供临床应用的口服抗凝剂, VKA 使心房颤动患者卒中和系统性血栓栓塞风险降低了近 70%, 然而由于华法林与药物及食物之间复杂的相互作用、个体化剂量差异明显、需频繁监测凝血指标以获得安全有效的治疗窗以及各种出血风险较高等因素大大制约了 VKA 的临床应用。2009 年, 一种新型的口服抗凝药物问世, 并被批准用于非瓣膜性心房颤动患者预防脑栓塞、治疗深静脉血栓和肺栓塞。经过几年的发

展, 目前上市的 NOACs 包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。与华法林相比它们有诸多优势, 包括无需频繁监测凝血指标、与药物食物之间相互作用少、大出血并发症相对较低等^[1]。一项纳入了有关心房颤动患者重要的三阶段临床实验的荟萃分析显示 NOACs 与华法林相比有更好的风险/获益比, 使卒中显著降低 19%, 颅内出血降低 51%, 死亡率下降 10%^[2]。我国学者于 2014 年发表了《非瓣膜性心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议》^[3], 推荐 3 类患者优先应用 NOACs: 不能或不愿接受华法林治疗的患者, 包括不能或不愿监测

基金项目: 安徽省公益性联动项目(1604f0804009)

作者简介: 汤洁, 副主任医师, Email: shinejie@126.com

通信作者: 胡立群, 主任医师, Email: hlqae3005@126.com

INR; 未经过抗凝治疗的患者; 以往使用华法林出现出血或 INR 不稳定的患者。

尽管通常 NOACs 具有更好的安全性, 但出血的风险仍然存在, 对严重出血地有效管理对临床也是一个挑战。与华法林相比, NOACs 的半衰期较短, 因此对于非致命性出血, 采取如停药、压迫止血、口服活性炭、血液透析等措施通常有效, 而对于致命性出血或急诊大手术的患者, 可考虑应用凝血酶原复合物和重组 VII 因子, 但可能会增加血栓栓塞的风险, 故临床应用仍需谨慎。因此, 研发能迅速逆转 NOACs 抗凝作用的特异性拮抗剂对于提高其用药安全性及进一步推广应用至关重要。近年来, 这方面的研究取得了突破性的进展, 2015 年 10 月美国 FDA 率先批准 Idarucizumab 作为达比加群酯的唯一拮抗剂。2018 年 5 月 Andexxa 获 FDA 批准作为首个及唯一一个凝血因子 Xa 抑制剂的特异性拮抗药物, 另外目前在研究的 Ciraparantag 等也有望成为 NOACs 的特异性拮抗剂。

1 Idarucizumab

1.1 药理学特点 Idarucizumab 是一种人源化单克隆抗体片段, 从 IgG1 同种型分子中提取出, 分子质量 47 399 u, 可以逆转达比加群酯的抗凝活性^[4]。其快速逆转作用是由于 Idarucizumab 与达比加群酯的高亲和力, 它与达比加群酯的结合活力是凝血酶的近 350 倍, 这种亲和作用由疏水作用、氢键、盐桥介导。Idarucizumab 的结构类似于凝血酶, 但 Idarucizumab 并不与凝血酶的底物(如凝血因子 V、VIII、X III 和纤维蛋白原)结合, 因此在逆转达比加群酯抗凝作用的同时并不激活凝血因子, 也不会促纤维蛋白原转化成纤维蛋白或促血小板聚集, 也就是说, Idarucizumab 并无凝血酶的酶促作用^[4]。在输注 Idarucizumab 后 72 h 内, 与安慰剂组比较, 不管是血栓形成标志物(如 D-dimer 和凝血素片段)或者内源性凝血酶水平都没有增加^[5]。此外, Idarucizumab 与达比加群酯的结合具有一个鲜明的特点, 就是快速前向结合率和缓慢的后向解联合率, 这个特点使得达比加群酯从结合物中的解离被最小化, 两者的结合几乎不可逆^[4]。因此, Idarucizumab 输注后 5 min 内即可达峰浓度, 而半衰期却接近 45 min, 这个药代动力学特点使其只需短短几分钟时间即可逆转达比加群酯的活性。

1.2 临床前研究及临床研究 近年来的大量临床前研究和临床研究发现 Idarucizumab 可逆转达比加

群酯的抗凝作用。在体和体外研究显示 Idarucizumab 可迅速将达比加群酯延长的凝血相关参数降至基线值^[6], 在针对健康志愿者或有致命性出血或因急诊手术需停药的患者^[7]的研究中, Idarucizumab 可在几分钟内完全逆转大部分患者达比加群酯的抗凝作用^[6-8]。在猪的创伤模型中, Idarucizumab 120 mg/kg 的剂量会引起更低的失血和更高的生存率^[9-10]。RE-VERSE AD 是一项多中心、前瞻性、开放标签 III 期临床研究, 共纳入 503 例口服达比加群酯的患者, 平均年龄 78 岁, 分为出血组($n = 301$)和手术组($n = 202$), 观察的主要终点是第一次静脉予 Idarucizumab 后 4 h 内通过稀释凝血时间(dTT)或蝰蛇毒凝血时间(ECT)来评价对达比加群酯抗凝作用的最大逆转率, 次要终点是临床结果——出血终止、围手术期止血和死亡率。结果表明 91.7% 的患者口服达比加群酯后出现 dTT 或 ECT 较基线水平上升, 而 Idarucizumab 对达比加群酯抗凝作用的最大逆转率可达 100%, 次要终点显示 67.7% 的患者在 24 h 内出血中止(中位时间 2.5 h), 93.4% 的围手术期患者止血正常, 而 5 d 内的死亡率分别为 6.3%/7.9% (出血组/手术组), 90 d 的两组平均死亡率为 18.8% 和 18.9%; 出血组 30 d 和 90 d 的血栓事件发生率分别为 4.8% 和 6.8%; 手术组与此接近, 分别为 5.0% 和 4.6%。伴随疾病对血栓事件的影响更大于逆转治疗。无严重不良安全性事件。最终作者认为, 在紧急情况下 Idarucizumab 可以迅速、持久和安全地逆转达比加群的抗凝作用。基于该实验, 当前推荐的 Idarucizumab 剂量为 5 g 静脉注射, 5~10 min 内分 2 次 2.5 mg(50 mL)序贯给药, 第 2 次给药可能对游离的达比加群酯引起的出血有效。

1.3 临床观察 目前关于 Idarucizumab 的病例报道数量仍较少。Peetermans 等^[11]给 1 例过量服用(150 mg/粒, 125 粒)达比加群酯的 68 岁女患者应用 Idarucizumab 5 mg 后使得延长的活化凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、稀释凝血酶时间(dTT)明显缩短(APTT 从 75 s 降至 26 s, PT 从 26 s 降至 11 s, dTT 从 92 s 降至 27 s), 该患者也因此免于血液透析。Berrouschot 等^[12]报道了 1 例 76 岁因心房颤动长期口服达比加群酯的急性脑梗死患者, 在经 Idarucizumab 成功逆转达比加群酯的抗凝作用之后, 给患者应用组织类型重组纤溶酶原激活物(rtPA)成功溶栓, 患者愈合良好, 1 周后出院, 未发现明显药物不良反应, 也未发现 Idarucizumab 与 rT-

PA 在体内有明显的药物相互作用,该病例也为口服达比加群酯而需要溶栓的患者提供了一个新的治疗方案的参考。Marino 等^[13]报道了一例口服达比加群酯 150 mg(每日 2 次)出现急性肾衰竭及凝血功能障碍的患者,给予 Idarucizumab 5 mg 及血液透析后并不能使凝血指标下降,在追加 5 mg 并继续血液透析后,PT、APTT 值才恢复正常。这也是第 1 例报道使用重复剂量 Idarucizumab 联合血液透析的病例,提示 Idarucizumab 的合适剂量仍需探索。Hofer 等^[14]给 1 例 82 岁外伤性腹膜后动脉出血的口服达比加群酯的患者应用 Idarucizumab,成功地降低凝血指标至正常水平并得以实施手术,但应用过程中出现可疑过敏反应,在第 1 次静脉注射 2.5 mg 药物后患者出现血压下降(70/30 mm Hg)、心动过速、恶心等症状,给予糖皮质激素、肾上腺素、抗组胺药等措施后,患者心率、血压很快恢复,不适缓解,第 2 次 2.5 mg 在间隔 45 min 后缓慢给药,患者未再出现上述症状。另外用药 2 d 后患者血浆达比加群酯浓度再次轻度上升,引起是否会导致再出血的疑虑。

Idarucizumab 被美国 FDA 批准上市不足 2 年,临床资料仍然有限,目前其在真实世界的疗效、合理剂量及安全性仍有待验证及观察探索。

2 Andexanetalfa

2.1 药理学特点 Andexanetalfa 是 Xa 因子抑制剂的特异拮抗剂,包括直接 Xa 因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班及依度沙班)和间接 Xa 因子抑制剂(低分子肝素和磺达肝葵钠)。Andexanetalfa 是一个重组 Xa 因子衍生物,分子质量 38 692 u。不需要通过激活内源性或外源性凝血途径,可快速隔离 Xa 因子抑制剂。通过对 Xa 因子分子进行修饰,用丙氨酸残基代替原来的丝氨酸残基,并删除 γ 羧基谷氨酸残基膜结合位点,因而衍生物不能形成凝血酶原酶复合物,这些修饰使得 Andexanetalfa 对生理性的 Xa 因子依赖途径的凝血激活无反应。同时,保持直接与 Xa 因子或通过凝血酶 III 依赖途径与 Xa 因子的高亲和力,而且这种循环中的结合导致抗凝剂从血管外向血管内重新分配,例如,与 Andexanetalfa 结合的利伐沙班的血药浓度增加六倍,而游离的利伐沙班浓度却很低^[15]。

2.2 临床前研究和临床研究 在离体实验中,Andexanetalfa 可恢复 NOACs 导致的异常抗 Xa 因子活性;在出血动物模型中,Andexanetalfa 可纠正凝血指标,减少出血^[16]。

II 期临床研究中观察到快速有效的剂量依赖性 Xa 抑制剂逆转作用,因此开展了 III 期临床实验——ANNEXA-A (NCT02207725)、ANNEXA-R (NCT02220725)^[17]。在所有研究对象中,至少有 80% 的利伐沙班和阿哌沙班的抗凝活性被 Andexanetalfa 逆转,同时,被 Xa 因子抑制的凝血酶生成及凝血时间得以恢复,血浆游离的非结合型阿哌沙班和利伐沙班浓度明显下降。随后又开展了多中心、前瞻性、开放标签的 ANNEXA-4 (NCT02329327) III 期临床实验。纳入因抗凝治疗而发生急性大出血的患者,18 h 内给予 Andexanetalfa,实验目前正在进行,计划注册 350 例,目前纳入 67 例的初步结果已公布^[18]。消化道出血和脑出血是最常见的纳入指征,所有患者的抗 Xa 因子活性均有效逆转,其中 79% 的患者在 12 h 内达到有效止血^[18]。在 ANNEXA-A 和 ANNEXA-R 研究中未发现血栓事件,然而在 ANNEXA-4 研究中,18% 的患者发生了缺血性并发症,包括心肌梗死、脑梗死、肺栓塞或深静脉血栓。事实上,其中大多数发生于 Andexanetalfa 用药后 3 d,因此考虑患者自身的高凝状态影响更大,而不是假设的拮抗剂的促凝作用所致。然而,ANNEXA-4 研究的一些细节仍未披露,例如在出血后用药的确切时间、伴随用药、一般的支持措施等。以上事实表明目前仍需要强有力的证据来证实该药的安全性。Andexxa 于美国时间 2018 年 5 月 3 日获 FDA 批准,作为首个及唯一一个凝血因子 Xa 抑制剂的特异性拮抗药物,用于当出现危及生命或无控制出血后的抗凝的逆转。Andexxa 的本次批准基于 FDA 加速批准,加速批准认定则是基于健康志愿者抗 Xa 因子活性的基线变化数据而获得,同时该药物获得了 FDA 的突破性疗法及孤儿药资格认定。该适应证的完全批准则可能取决于药物上市后的研究结果,需要证明患者的止血效果有所改善。

3 Ciraparantag

3.1 药理学特点 Ciraparantag(双精氨酸哌嗪,之前被命名为 aripazine 或 PER977)是一个小分子量(512 Da)、水溶性、阳离子合成分子,可以与普通肝素、低分子肝素、磺达肝葵钠及所有 NOACs 结合。Ciraparantag 通过非共价氢键直接特异性地与 NOACs 和肝素结合,从而逆转其抗凝作用。Ciraparantag 没有促凝作用,不与人体血浆中任何凝血因子或清蛋白结合,也没有发现明显的药物之间相互作用(包括赖诺普利、丙胺苯丙酮、地高辛、双氢克尿噻

及氯吡格雷等)^[19]。

3.2 临床前研究和临床研究 在临床前研究中, Ciraparantag 在鼠断尾模型实验中能有效逆转 NOACs 活性, 明显减少出血。临床前安全评价显示暴露于 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量下的大鼠或狗 2 周内未发现明显不良反应^[19]。随后, 在人体试验中, 采用了 19.4 mg/d 的剂量。I 期试验是一项双盲、单剂量、安慰剂对照研究(NCT01826266), 观察单剂量 PER977 对单剂量依度沙班的拮抗作用, 健康志愿者口服 60 mg 依度沙班, 之后 3 h 给予单剂量 Ciraparantag 静脉注射, 观察药代动力学和药效学指标。延长的全凝血时间均在 10 min 内恢复至基线水平之上的 10% 以内, 拮抗作用持续 24 h ^[20]。实验应用扫描电子显微镜检查法发现血栓内纤维蛋白直径从 250 nm 明显缩小至 125 nm 。Ciraparantag 对 D-二聚体、凝血酶原片段 1.2、组织因子途径抑制剂以及全凝血时间等血栓前期的指标均没有显著影响。在 I/II 期研究中(单递增剂量 PER977 对依诺肝素的药代动力学和药效学研究, NCT02206100), Ciraparantag 同样阻断了依诺肝素(1.5 mg/kg)的抗凝活性^[21]。

II 期研究仍在进行, 结果值得期待。关于 PER977 的一项随机、序列、单盲研究计划纳入 50 例患者, 目的在于探索拮抗后恢复依度沙班抗凝活性的 Ciraparantag 适合剂量, 确立 Ciraparantag 需要怎样的合适剂量可阻断依度沙班的抗凝活性, 并在 21 h 内恢复其抗凝活性(NCT02207257)。另一项研究旨在观察 Ciraparantag 对逆转利伐沙班抗凝作用的有效性和安全性(NCT03172910)。

4 总结和展望

在非瓣膜性心房颤动患者中, NOACs 的应用越来越多, 尽管临床上需要用到特异性拮抗剂的情况并不多, 但它们的问世让临床医生在处方 NOACs 时更有把握, 也减少了一些不合理的低剂量处方。Idarucizumab 是目前最早被批准的 NOACs 拮抗剂, 用于拮抗达比加群酯。Andexanet alfa 被 FDA 认定为“孤儿药”, 作为一个突破性的新药于今年 5 月初刚刚通过加速审批程序而被批准上市。Ciraparantag 目前正在进行 II 期临床实验, 也已被 FDA 授予快速通道。相信随着更多的 NOACs 特异拮抗剂的问世, NOACs 终将取代传统口服抗凝药物成为抗凝治疗中的主力军。

参考文献

[1] GOETTE A, MERINO J L, EZEKOWITZ M D, et al.

Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial [J]. Lancet, 2016, 388(10055):1995-2003.

[2] RUFF C T, GIUGLIANO R P, 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 [J]. Lancet, 2014, 383(9921):955-962.

[3] 中华心血管病杂志血栓循证工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(5):362-369.

[4] SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization [J]. Blood, 2013, 121(18):3554-3562.

[5] POLLACK C V JR, REILLY P A, BERNSTEIN R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(1):198-205.

[6] GLUND S, STANGIER J, SCHMOHL M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial [J]. Lancet, 2015, 386(9994):680-690.

[7] GLUND S, MOSCHETTI V, NORRIS S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran [J]. Thromb Haemos, 2015, 113:943-951.

[8] GLUND S, STANGIER J, VAN R J, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(2):207-208.

[9] HONICKEL M, SPRONK H M, ROSSAINT R, et al. Dose requirements for idarucizumab reversal of dabigatran in a lethal porcine trauma model with continuous bleeding [J]. Thromb Haemost, 2017, 117:1370-1378.

[10] POLLACK C V JR, REILLY P A, VAN RYN J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis [J]. N Engl J Med, 2017, 377:431-441.

[11] PEETERMANS M, POLLACK C JR, REILLY P, et al. Idarucizumab for dabigatran overdose [J]. Clin Toxicol (Phila), 2016, 54(8):644-646.

[12] BERROUSCHOT J, STOLL A, HOGH T, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran antico-