

预防骨科大手术后静脉血栓的新型抗凝药物——磺达肝癸钠

朱振安

骨科大手术可造成血管损伤、血流停滞及血液高凝状态,患者容易形成血栓。如不采取有效的预防措施(物理或者药物的预防),可导致深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)。第7版 ACCP指南报道,在髋关节置换术、膝关节置换术和髌部骨折手术后 DVT 的发生率可达 40%以上,甚至高达 85%^[1]。目前临床上最常使用的预防药物为普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)和维生素 K拮抗剂(VKA)等。磺达肝癸钠是以 Xa 因子为主要靶点的新一代抗凝药物,2001年在美国获得 FDA 的批准后,首先在静脉血栓的防治中取得了卓越的疗效^[2]。2008年,磺达肝癸钠在中国上市,主要适应证为骨科大手术后的静脉血栓的预防。作为新一代抗凝药物,将为中国的抗凝临床实践提供一种新的药物选择。

一、磺达肝癸钠的作用机制和药代动力学

磺达肝癸钠(商品名为安卓)是一种化学合成的高亲和力戊糖结构,选择性抑制 Xa 因子。它通过与抗凝血酶(AT)的活化部位特异性结合,加速 Xa 因子复合物形成约 340 倍,快速抑制 Xa 因子,进而减少凝血酶产生和纤维蛋白形成。与 UFH 和 LMWH 不同,磺达肝癸钠分子量低,大约 1700 道尔顿,除与抗凝血酶结合以外几乎不与其他细胞、蛋白质结合^[2-4]。

磺达肝癸钠皮下给药后吸收完全、迅速,生物利用度达 100%,2 h 即可达到血浆峰浓度。半衰期大约 17 h 因此可每日给药 1 次,3~4 d 后达到稳态血浆浓度。它具有线性、剂量依赖性的药代动力学特性,提供高度可预测的反应,用药过程中无需监测。由于个体内和个体间的变异性均很小,因此可以固定剂量给药^[2]。

体外研究显示,磺达肝癸钠选择性地与其作用靶位抗凝血酶—II 结合,结合率很高(至少 93%),与其他血浆蛋白(包括血小板因子 4 和红细胞的结合率很低。由于磺达肝癸钠与血液中的其他蛋白质或细胞结合很少,所以其药代动力学是可以预测的,其抗凝作用也比较恒定。因此,使用磺达肝癸钠时,不会引起肝素诱发的血小板减少,也不需要监测血小板^[3,4]。

磺达肝癸钠主要以原型经肾脏排泄。在肾功能受损和低体重患者中清除率下降,可能需要调整剂量^[2]。

二、磺达肝癸钠预防静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的剂量探索研究^[5]

磺达肝癸钠的一项剂量研究对照了多剂量(0.75 mg、1.5 mg、3.0 mg、6.0 mg、8.0 mg)皮下注射的磺达肝癸钠(每日 1 次给药,术后(6±2) h 开始用药,疗程 5~10 d)和 1 组依诺肝素(30 mg 每日 2 次,术后开始用药)。主要疗效终点为 VTE 发生率,主要安全性终点为大出血。

研究结果表明,磺达肝癸钠的疗效和安全性都与剂量有关,磺达肝癸钠组 1.5~6.0 mg 组的静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的发生率分别是 6.7%~4.4%,而依诺肝素组的 VTE 发生率是 9.4%。磺达肝癸钠 3.0 mg 组和依诺肝素组的大出血发生率相当,0.75 mg 组(P=0.012)和 1.5 mg 组(P=0.05)的大出血少于依诺肝素组。所以,与低分子肝素相比,用磺达肝癸钠 1.5~3.0 mg 每日 1 次预防 VTE 可显著改善风险/收益比。综合各项考虑,磺达肝癸钠的推荐使用剂量为 2.5 mg 每日 1 次。

三、磺达肝癸钠预防骨科大手术后 VTE 的系列临床研究

磺达肝癸钠 II 期临床研究主要包括 4 项前瞻性、随机、双盲、对比的平行组研究, 验证磺达肝癸钠对骨科大手术后 VTE 预防的疗效, 并与依诺肝素作比较。这 4 项研究涵盖了 24 个国家, 近 300 个研究中心的 7 000 多例患者, 分别为: 髌部骨折手术 (PENIHIFRA)、膝关节大手术 (PENTAMAKS) 和全髋关节置换术 (EHESUS 和 PENTATHLON2000)^[3]。

研究采用了基本相同的用药方案。磺达肝癸钠采用 2.5 mg 每日 1 次, 术后 6 h 左右开始使用, 依诺肝素则基于不同国家的说明书要求分别采用 30 mg 每日 2 次, 术后 12~24 h 开始使用或 40 mg 每日 1 次, 术前 12 h 开始使用。采用双下肢静脉造影确诊 VTE^[6-9]。

主要疗效终点为 11 d 内的 VTE (DVT 肺栓塞, 或两者都有)。患者做双下肢静脉顺行造影, 检查有无 DVT。主要安全性终点为大出血, 包括: 致死性出血, 腹膜后出血、颅内出血、椎管内出血或其他重要器官出血, 导致再次手术的出血, 以及出血指数 ≥ 2 的显性出血。

PENTAMAKS 研究共入选了 1 049 例做膝关节大手术的患者^[6]。膝关节大手术是指胫骨近端或股骨远端切除术, 或以前安装的全膝人工关节至少 1 个部件的修复术。与依诺肝素相比, 磺达肝癸钠可显著降低 11 d 内 VTE 的发生率 (分别是 12.5% 和 27.8%, $P < 0.001$)。磺达肝癸钠组的相对危险性降低 55.2% (95% CI 36.2~70.2 $P < 0.001$)。磺达肝癸钠组在出血导致死亡、再手术或要害器官出血上与依诺肝素组比较没有统计学差异。

EHESUS 研究入选了 2 309 例择期做髋关节置换术的患者^[7]。结果显示 11 d VTE 检出率磺达肝癸钠组为 4%, 依诺肝素组为 9% ($P < 0.0001$)。与依诺肝素相比, 磺达肝癸钠显著降低 VTE 发生率, 相对危险性降低 55.9% (95% CI 33.1~72.8)。在死亡率或临床相关出血发生率这些方面, 两组之间没有差异。磺达肝癸钠在不增加出血风险的情况下, 较依诺肝素组显著降低 VTE 的发生率, 降低绝对值达 5%。

PENTATHLON 研究入选了 2 275 例做髋关节置换术的患者^[8]。到第 11 d 磺达肝癸钠组有 6.1% 的患者、依诺肝素组有 8.3% 的患者发生了 VTE。磺达肝癸钠组较依诺肝素组相对危险性降低了 26.3% (95% CI -10.8~52.8)。发生死亡或临床相关出血的患者数没有统计学差异。

PENIHIFRA 研究入选了 1 711 例髌部骨折手术患者^[9]。结果显示, 与依诺肝素相比, 磺达肝癸钠可显著降低 11 d 内 VTE 的发生率 (分别是 8.3% 和 19.1%; $P < 0.001$)。磺达肝癸钠组的危险性降低 56.4% (95% 可信区间 CI 39.0~70.3), 因此, 磺达肝癸钠使 VTE 的发生概率减半。总体来看, 磺达肝癸钠预防 VTE 的效果优于依诺肝素, 而在死亡率或临床相关出血发生率这些方面, 两组之间的差异没有统计学意义。针对这 4 项临床研究的荟萃分析结果显示磺达肝癸钠可显著降低 11 d 内 VTE 的发生率, 磺达肝癸钠治疗组为 6.8%, 依诺肝素治疗组为 13.7%, 降低 VTE 发生率 50% ($P < 0.001$), 相对风险降低 55.2% ($P < 0.001$)。与此同时临床相关的出血风险并没有增加^[10]。

四、指南的推荐

严格遵循循证医学的临床指南已经成为临床治疗的重要参考与依据。作为抗凝领域内权威指南之一, 2008 年 ACCP 第 8 版《抗栓和溶栓临床实践指南》在《CHEST》上刊登, 吸收总结新的临床研究和实践经验, 对第 7 版进行了进一步的更新, 提出很多新的观点和建议。对于高度怀疑或已确诊为 HII 的患者, 指南将磺达肝癸钠也列为可供选择的抗凝药之一 (推荐级别 2C)。基于临床研究结果与实践经验, 指南提示对于骨科高危患者的 VTE 预防, 磺达肝癸钠比低分子肝素更加有效。并且给予了磺达肝癸钠与低分子肝素同样强烈的推荐力度 (表 1)^[11]。

表 1 骨科大手术药物预防的指南推荐 (ACCP 第 8 版)

	低分子肝素	磺达肝癸钠 *	调整剂量的 VKA
全髋关节置换术	1A	1A	1A
全膝关节置换术	1A	1A	1A
髌部骨折手术	1B	1A	1B

* ACCP 对于磺达肝癸钠使用方法的推荐为首剂注射在手术后 6~24 h

五、总结

尽管临床实践中对骨科大手术患者已经针对静脉血栓给予了各种器械和药物的预防,但是研究显示仍有较高的 VTE 发生率。例如对于全髋关节置换术患者,静脉造影检出的深静脉发生率仍有 16%~30%^[7]。

磺达肝癸钠是一种化学合成的选择性 Xa 因子抑制剂。除了药代动力学方面的不同,与低分子肝素相比较,磺达肝癸钠几乎没有生物污染的风险。已有的临床试验资料证实磺达肝癸钠对骨科大手术后 VTE 的预防具有良好的疗效和安全性,有望对骨科大手术后静脉血栓的预防提供一种较好的治疗选择。

参 考 文 献

- [1] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Chest 2004; 126(3 suppl): 338S-400S
- [2] Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. European Journal of Clinical Investigation 2005; 35 (Suppl 1): 12-20
- [3] Walenga JM, Bara L, Petidou M, et al. The inhibition of the generation of thrombin and the antithrombotic effect of a pentasaccharide with solid anti factor Xa activity. Thrombosis Research 1988; 51(1): 23-33
- [4] Olson ST, Björk J, Sheffer R, et al. Role of the antithrombin binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin protease reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement. J Biol Chem 1992; 267(18): 12528-12538
- [5] Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA, et al. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. N Engl J Med 2001; 344(9): 619-625
- [6] Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N Engl J Med 2001; 345(18): 1305-1310
- [7] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. Lancet 2002; 359(9319): 1715-1720
- [8] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux vs. postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 359(9319): 1721-1726
- [9] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. N Engl J Med 2001; 345(18): 1298-1304
- [10] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of four randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002; 162(16): 1833-1840
- [11] Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Executive summary. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 suppl): 71S-109S

(收稿日期: 2009-01-12)

朱振安. 预防骨科大手术后静脉血栓的新型抗凝药物—磺达肝癸钠 [J/CD]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2009 3(1): 122-124