

新一代抗血栓药物——Fondaparinux 磺达肝癸钠

陈旭华 梁岩 杨艳敏 朱俊 赵欣然

【摘要】 血栓性疾病目前仍是威胁人类健康的一大类疾病。传统抗凝药物如肝素及低分子肝素作为 II 因子及 Xa 因子的混合抑制剂,已广泛应用于抗血栓治疗中并且成为抗凝治疗中的标准用药。磺达肝癸钠作为一种新型人工合成类 Xa 因子抑制剂,经多项大规模临床试验证实,在急性冠脉综合征、ST 段抬高的急性心肌梗死及静脉血栓栓塞症的治疗中具有抗凝作用稳定可靠,出血反应少等特点,部分适应症中有效性及安全性较传统药物更具优势。

【关键词】 磺达肝癸钠;临床试验;抗凝药物;急性冠脉综合征;静脉血栓栓塞症

1 背景及目的

血栓性疾病目前仍是威胁人类健康的一大类疾患,包括动脉血栓类疾病及静脉血栓类疾病。血栓性疾病的治疗目前主要依靠溶栓药物、抗凝药物和抗血小板药物。传统抗凝药物包括肝素、低分子肝素、华法林。他们作用机制各不相同。目前肝素及低分子肝素已作为动脉系统及静脉系统血栓的标准治疗用药,而华法令则主要用于治疗静脉系统血栓。肝素及低分子肝素不能口服,费用较高,而肝素及华法令都须定期监测特定实验室指标。

Fondaparinux,中文名称磺达肝癸钠,商品名安卓,是一种新型抗血栓药物,已继肝素及低分子肝素后由 FDA 批准适用于多种动静脉血栓症的治疗与预防。

磺达肝癸钠,分子式为 $C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$,分子量为 1728,属人工合成的特异性活化 Xa 因子抑制剂,作用机制为通过选择性的与 ATIII 因子结合,使 ATIII 中和已激活的 Xa 因子的作用增强约 300 倍,从而打断凝血瀑布反应,起到抑制凝血酶(即 IIa 因子)生成及血栓进展的目的。磺达肝癸钠对凝血酶无直接作用,但是通过抑制凝血因子 Xa 可以有效抑制凝血酶生成,据估计每抑制 1 分子 Xa 因子可阻止 50 分子凝血酶产生。当磺达肝癸钠处于治疗浓度范围时,其抑制凝血酶生成作用与药物浓度之间为线性依赖关系,但由于对 Xa 因子的抑制作用最终将达到一个平台期,使得磺达肝癸钠避免了应用肝素时可能出现的过度抗凝。目前研究已证实等量抗栓

浓度下,磺达肝癸钠比肝素出血的几率更低。此外,磺达肝癸钠对血小板也没有已知的作用,当有血小板存在时也能抑制凝血酶的生成,这可能归因于其对血小板释放的肝素中和蛋白如血小板因子 4 (PF4)不敏感。在推荐剂量范围内,磺达肝癸钠不影响纤溶系统活性及出血时间。磺达肝癸钠皮下注射后吸收迅速且完全,生物利用度 100%。体内磺达肝癸钠与 ATIII 高度特异结合,结合率可达 94%,几乎不与血中其他蛋白(包括血小板因子 4)红细胞以及血小板结合。磺达肝癸钠皮下注射后 2~3 h 血药浓度可达到峰值,半衰期约为 17 h,血浆清除率为 5.1~7.9 mL/min,肾脏清除率为 4.5~7.9 mL/min,均与给药剂量无关,以上特点使得磺达肝癸钠适合每天一次给药。磺达肝癸钠代谢主要以原型由肾脏排出,少有明显肝损害,对阿斯匹林及其他非甾体类消炎药、华法林及地高辛的药代动力学没有明显影响^[1]。

2 磺达肝癸钠应用于动脉系统血栓的研究

OASIS-5^[8]是一项研究磺达肝癸钠与抗血小板药物及冠状动脉侵入性治疗联合应用是否可以预防和减少冠状动脉缺血事件发生的大规模随机临床试验,并且观察磺达肝癸钠同依诺肝素相比是否能进一步减少治疗过程中出血事件的发生^[8]。该试验入组了 41 个国家的 20078 名非 ST 段抬高的急性冠脉综合症的患者,随机分入两组,且两组临床特征无显著差异。一组使用磺达肝癸钠(2.5 mg 皮下注射,每天 1 次),另一组使用依诺肝素(每次每公斤体重 1 mg,每日两次),同时联合其他标准治疗,平均使用 6 d 后比较两组 9 d 死亡率、心肌梗死发生率、顽固

作者单位:100037 北京市西城区北礼士路 167 号阜外心血管病研究所内科

性心肌缺血发生率以及严重出血事件及并发症发生率,并对患者随访半年。试验结果:依诺肝素及磺达肝癸钠两组的一级终点事件发生率无显著差异(5.7% vs 5.8%),这点很令人鼓舞。在 30 d 及此次研究结束时的联合终点事件发生率上,磺达肝癸钠组与依诺肝素组虽无显著差异(30 d:805 vs 864, $P=0.13$;研究结束时:1222 vs 1308, $P=0.06$),但磺达肝癸钠组表现出潜在的优势。9 d 严重出血事件发生率上,磺达肝癸钠组明显低于依诺肝素组(2.2% vs 4.1%, $P<0.001$)。综合评价研究初级终点事件发生率及 9 d 严重出血事件发生率,磺达肝癸钠组明显优于依诺肝素组(7.3% vs 9.0%, $P<0.001$)。并且,磺达肝癸钠组患者 30 d 死亡病例及 180 d 死亡病例均较依诺肝素组显著降低(295 vs 352, $P=0.02$;574 vs 638, $P=0.05$)。由该试验可得出结论:在非 ST 段抬高的急性冠脉综合症的患者中,磺达肝癸钠降低 9 d 缺血事件危险性上作用类同依诺肝素,但磺达肝癸钠可明显减少严重出血事件发生率及远期发病率及死亡率^[8]。

OASIS-6^[3]是一项研究磺达肝癸钠在 ST 段抬高的急性心肌梗死患者中的应用的大规模随机临床试验,目的是观察磺达肝癸钠能否安全地应用于急诊再灌注治疗的患者并降低急性心肌梗死患者冠状动脉缺血事件发生率,并且同传统标准治疗相比更具优势^[3]。OASIS-6 的研究背景是建立在肝素应用于 ST 段抬高的急性心肌梗死患者时并不能改善病死率,并与阿司匹林、溶栓剂合用时增加致命性出血发生率的基础上。该试验入组了 41 个国家的 12092 名急性心肌梗死后 12~24 h 就诊的患者。患者入选后分为两组,已接受溶栓治疗或有早期 PCI 可能性的 6434 名患者被分入组 2,其余的 5658 名患者被分入组 1。组 1 患者随机接受磺达肝癸钠 2.5 mg 每日 1 次连续 8 d 皮下注射或安慰剂每日 1 次连续 8 d 皮下注射,或直到患者出院(如患者住院时间不足 8 d),其中有 78% 的患者住院期间接收了溶栓治疗,0.2% 的患者接受了直接 PCI 治疗。组 2 患者被随机分配入 2 个亚组,磺达肝癸钠治疗组及对照组,磺达肝癸钠组予磺达肝癸钠静脉内注射 2.5~5mg 后改为每日皮下注射磺达肝癸钠 2.5 mg 治疗,共 8 d 或直到患者出院(如患者住院时间不足 8 d),对照组接受肝素静脉注射治疗,首剂 60~100 IU/kg 静推,随后以 12 IU/kg/h 静脉泵入,并根据 APTT 调整剂量,维持 24~48 h,随后改为磺达肝癸钠 2.5 mg

qd 或安慰剂皮下注射治疗至第 8 天或患者出院(如患者住院时间不足 8 d)。组 2 患者中有 15.9% 接受了溶栓治疗,53.2% 接受了直接 PCI 治疗。该试验对患者进行了 3~6 个月的随访,并评价了 9 d、30 d、3 个月及 6 个月的再梗发生率及死亡率。试验结果显示:研究过程中整体死亡率下降,而且 30 d 死亡及再梗塞发生率磺达肝癸钠组较对照组明显减低(11.2% vs 9.7%, $P=0.008$)。同样,9 d 初级终点事件发生率(磺达肝癸钠组 7.4% vs 安慰剂组 8.9%, $P=0.003$)及试验终止时统计的初级终点事件总发生率(磺达肝癸钠组 14.8% vs 安慰剂组 13.4%, $P=0.008$)磺达肝癸钠组均明显低于对照组。接受溶栓治疗的患者及未接受任何急诊再灌注治疗的患者从磺达肝癸钠治疗中获益明显,但在直接 PCI 治疗的患者中磺达肝癸钠较肝素并未体现优势^[6]。另外,磺达肝癸钠可显著降低 9 d 心脏压塞的发生率($P=0.02$),且磺达肝癸钠相对于肝素有低严重出血事件发生率的趋势,但未达到统计学上的差异。由该试验得出结论:对于 ST 段抬高的急性心肌梗死患者,尤其是不接受直接 PCI 的患者,磺达肝癸钠可显著降低死亡率及再梗发生率,且不增加出血及脑卒中的发生率^[3]。

3 磺达肝癸钠应用于静脉系统血栓的研究

3.1 下肢静脉系统血栓的预防:对住院治疗期间长期卧床的患者深静脉血栓形成的预防已经引起了全体医疗工作者的高度重视。这类患者部分是由于手术原因,特别是腹部或下肢的手术;部分是因为急性心肌梗死、缺血性脑卒中、重度心力衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、癌症等内科危重症,有报道发生率高达 24~55%^[11]。

对于手术类患者,基于多项大规模临床试验,磺达肝癸钠已被美国药监局批准用于股骨头置换、膝关节手术等多项手术后的预防性抗凝治疗。一项双盲研究^[9]连续入选 1711 例因股骨上 1/3 骨折而接受手术治疗的病人,入选后随机分为两组,分别接受皮下注射磺达肝癸钠 2.5 mg,每天 1 次或依诺肝素 40 mg,每天 1 次治疗,均至少治疗 5 d,随访期为 6 周。终点事件为术后 11 d 发生的静脉血栓栓塞事件,包括深静脉血栓形成和有症状的肺栓塞,并需要有静脉造影证实。结果显示术后 11 天静脉血栓栓塞发生率,磺达肝癸钠组为 8.3%,依诺肝素组为 19.1% ($P<0.001$)。磺达肝癸钠使静脉血栓栓塞

危险降低 56.4% (95% 可信区间为 39.0% ~ 70.3%)。两组病人之间死亡或有临床意义出血的发生率都无显著差异。另三项比较磺达肝癸钠和依诺肝素在骨科手术中预防静脉血栓栓塞症的大型试验(磺达肝癸钠 2.5 mg 皮下注射,一日一次 vs 依诺肝素 30 mg 皮下注射,每 12 h 一次),包括选择性髋关节置换术及全髋关节置换术及大型膝关节手术,结果同样表明磺达肝癸钠的效果明显优于依诺肝素,可使静脉血栓栓塞症发生的相对危险性下降 26.3% ~ 56.4%^[9,15],虽然试验结果发现磺达肝癸钠组术后关节囊内出血发生率明显增加,但致死性及重要脏器出血事件及再手术率并未相应增加。经分析发现关节囊内出血与初次使用磺达肝癸钠时间有关,如果初次使用时间为术后 6 ~ 8 h,磺达肝癸钠组的关节囊内出血事件发生率则与依诺肝素组相似^[9]。

对于腹部手术后卧床的患者,一项随机双盲的临床试验入选了 2927 名癌症相关的腹部术后患者,随机予以磺达肝癸钠 2.5 mg 皮下注射每日一次或达肝素钠 5000 u 皮下注射每日一次,治疗 5 ~ 9 d 后的结果显示,磺达肝癸钠与达肝素钠预防静脉血栓栓塞症的安全性及有效性至少是相同的^[7]。

ARTEMIS 评价了内科急重症患者应用磺达肝癸钠预防静脉血栓栓塞症的有效性及其安全性,该试验是一项多中心双盲随机试验,共入组了 849 名年龄超过 60 岁伴发充血性心力衰竭、急性或慢性肺部疾病且预计卧床时间大于 4 周患者,入组后随机分为两组,分别接受皮下注射磺达肝癸钠 2.5 mg 每日一次或安慰剂治疗 6 ~ 14 d,终点事件为 15 d 内有静脉造影证实或有症状的深静脉血栓形成、致死性或非致死性肺栓塞。结果显示磺达肝癸钠组血栓栓塞症发生率明显低于安慰剂组 (5.6% vs 10.5%, $P=0.029$),危险性相对降低 49.5%,而且,在磺达肝癸钠组致死性肺栓塞发生率为零,而安慰剂组发生率为 1.2% ($P=0.029$)。两组患者严重出血发生率及死亡率相似^[5,10]。

3.2 下肢深静脉血栓的治疗:一项随机双盲临床试验入选了 2205 名有症状的确诊为急性深静脉血栓形成且不伴有肺栓塞的患者,入选后随机予以磺达肝癸钠 5 ~ 10 mg (根据体重) 每日一次或依诺肝素 1 mg/kg 每日一次皮下注射治疗 5 ~ 9 d,并于 3 d 后开始予以华法令口服治疗,观察 97 d,观察期间保证 INR 维持在 2 ~ 3 d。磺达肝癸钠组与依诺肝素

组终点事件发生率分别为:再发深静脉血栓 1.6% vs 2.5%,非致死性肺栓塞 1.8% vs 1.1%,致死性肺栓塞 0.5% vs 0.5%,总的静脉血栓栓塞再发率为 3.9% vs 4.1%,统计学上均无明显差异^[13]。

3.3 肺栓塞:肺栓塞是一类特殊的静脉血栓栓塞表现,可伴或不伴下肢深静脉血栓形成,有报道自然人群中发生率为 5.5% 左右^[2]。有症状的肺栓塞需要抗凝治疗。2005 年的肺栓塞诊治指南中提到了磺达肝癸钠,有临床试验证明,磺达肝癸钠在肺栓塞患者中的抗凝效果及安全性至少与肝素相近^[4,12,14],但目前尚无在以肺栓塞为临床主要表现的患者中比较磺达肝癸钠与低分子肝素疗效的大规模临床试验。

4 探讨磺达肝癸钠在临床应用中的潜力

4.1 阵发性房颤:阵发性房颤的抗凝治疗仍然是一个问题。目前对于阵发性房颤的定义一般为持续时间不超过 7 d 的房颤,理论上认为房颤时心房血栓形成的时间需要 48 h,但经食道超声证实 48 h 内仍有部分患者出现左房血栓形成。据此推测,阵发性房颤的患者特别是有血栓形成高危因素的患者,部分仍可能发生血栓栓塞事件,对这部分病人的抗凝治疗目前成为了争论的焦点,已有观点提出对阵发房颤采用低分子肝素治疗。磺达肝癸钠,作为在动脉栓塞及静脉栓塞中取得肯定结论的新一代抗凝药物,能否应用于阵发性房颤的治疗还有待大规模临床试验证实。

4.2 血液透析:目前低分子肝素在血液透析的抗凝治疗中已成为标准治疗,大规模临床试验已证实低分子肝素较肝素在血液透析的抗凝治疗中同样有效且具有更多的优势,磺达肝癸钠在这方面是否具有同样的疗效有待进一步证明。

结论:内外源性凝血反应的各种始动因子最终需要通过 Xa 因子激活凝血酶原转化成凝血酶,水解纤维蛋白原产生纤维蛋白,导致最初的松软血栓变成后期的较坚硬的血栓并使血栓不断扩大。如能阻止 Xa 因子的激活效应,即可减少大量的凝血因子消耗并取得更完美的抗凝效果。磺达肝癸钠为单纯 Xa 因子抑制物,作用靶点单一,抗凝作用稳定可靠,强度可控制,并且具有给药方便、起效快、出血反应少等特点,而且不会引起血小板减少性血栓栓塞症,使用期间也不需要监测 PT 及 APTT,这些都使磺达肝癸钠相对于传统抗凝药物在临床使用中具有更多

的优势并且具有更广阔的空间。

参 考 文 献

- 1 New anticoagulants, Jack Hirsh, Martin O' Donnell, and Jeffrey I. Weitz, *Blood*, 2005, 105(2):453-463.
- 2 Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure, Beemath A; Stein PD; Skaf E; Al Sibae MR; Alesh I, *The American Journal of Cardiology*, 2006, 98(6.):793-795.
- 3 Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, *JAMA*, 2006, 295(13):1519-1530.
- 4 Fondaparinux: an update on new study results, Bauersachs RM, *Eur J Clin Invest.*, 2005 35(1):27-32.
- 5 Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial, Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, *BMJ*, 2006, 332(7537):325-329.
- 6 Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. , Mehta SR; Steg PG; Granger CB; Bassand JP; Faxon DP; et al, *Circulation*, 2005, 111(11):1390-1397.
- 7 Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. , Alikhan R; Cohen AT; Combe S; Samama MM; et al, *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164(9.):963-968.
- 8 Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. , Yusuf S; Mehta SR; Chrolavicius S; Afzal R; Pogue J; et al, *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(14):1464-1476.
- 9 Fondaparinux Sodium; A Review of its Use in the Prevention of Venous Thromboembolism Following Major Orthopaedic Surgery. , Reynolds NA; Scott LJ, *Drugs*, 2004, 64(14):1575-1596.
- 10 Prevention of venous thromboembolism in critically ill medical patients: A Franco-Canadian cross-sectional study. , Lacherade JC; Cook D; Heyland D; Chrusch C; et al, *Journal of Critical Care*, 2003, 18(4):228-237.
- 11 Venous thromboembolism and its prevention in critical care. , Geerts W; Cook D; Selby R; Etchells E, *Journal of Critical Care*, 2002, 17(2):95-104.
- 12 Factor Xa inhibition in the prevention of venous thromboembolism and treatment of patients with venous thromboembolism. , Bauer KA; Eriksson BI; Lassen MR; Turpie AG, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2002, 8(5):398-404.
- 13 Fondaparinux or Enoxaparin for the Initial Treatment of Symptomatic Deep Venous Thrombosis, H. R. Büller, H. Decousus, A. S. Gallus, M. Gent, *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140(11):867-873.
- 14 Choosing a Parenteral Anticoagulant Agent, D. L. Diuguid, *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345(18):1340-1342.
- 15 Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery, Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG, *New England Journal of Medicine*, 2001, 345(18):1298-304.