

· 综述 ·

抗凝药物新焦点——Xa 因子直接抑制剂利伐沙班

李秋明, 李 玲 (同济大学附属第十人民医院, 上海 200072)

[摘要] 在对需长期抗凝治疗疾病的处理中, 迫切需要一种不必接受监测以调整剂量的安全有效的口服抗凝药。利伐沙班是一种目前正处于临床开发阶段的口服 Xa 因子直接抑制剂。本品为一种理想的抗凝药物, 口服、每日 1 次、无需监测、无需调整剂量, 不受食物影响, 且疗效确切。本文对其作用机制、药动学、临床研究等进行综述。

[关键词] 抗凝药; Xa 因子直接抑制剂; 利伐沙班

[中图分类号] R96

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2010)01-0001-03

正常的血凝块形成过程作为对损伤的反应有利于保持血管的完整, 但病理性的凝血块会发生于许多临床情况之下。异常的血栓事件包括深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 及其主要的并发症——肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 以及脑卒中和心脏栓塞引起的其他全身临床表现。抗凝药物治疗的目的在于阻止高危患者的病理性血栓形成, 防止已形成血栓的患者血凝块延展或发生栓塞。

除了普通肝素, 低分子肝素, 双羟豆素类抗凝剂这三类常用抗凝药物, 国际上还有几类较新型的抗凝剂正成为新药的开发热点, 其中有二类比较值得关注, 一类是直接凝血酶抑制剂, 包括比伐卢定 (Bivalirudin) 等。另一种是 Xa 因子抑制剂包括间接 Xa 因子抑制剂如磺达肝素 (Fondaparinux) 等和直接 Xa 因子抑制剂如利伐沙班 (Rivaroxaban) 等。在直接 Xa 因子抑制剂中利伐沙班已完成的用于全髌或全膝关节置换术后血栓预防的大型临床试验, 并于 2008 年 9 月 15 日和 10 月 1 日分别在加拿大和欧盟获得上市批准, 近期已在全球多国上市, 用于预防髌或膝关节置换术患者静脉血栓的形成。已完成的一些研究充分显示了利伐沙班在静脉系统血栓防治方面的巨大潜力, 有望成为静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 防治的金标准。

1 药理作用

1.1 作用机制 Xa 因子处于凝血过程中内源性和外源性激活途径共同通路上游交点, 即凝血瀑布共同通路的起始, 是新型抗凝药物的重要靶点。它能将凝血酶原转化为凝血酶, 最终导致纤维蛋白凝块的形成。利伐沙班是一个新合成的小分子, 相对分子量为 436, 本品作为一种口服的特异性的 Xa 因

子抑制剂, 能高度选择性的和竞争性的与 Xa 因子的活性位点结合, 来竞争性抑制游离和结合的 Xa 因子以及凝血酶原活性, 这种结合是可逆的^[1], 利伐沙班可以剂量-依赖方式延长凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (aPTT)。针对 Xa 因子人血浆体外试验结果显示, 利伐沙班可有效抗凝, 且对血小板聚集无直接影响。

1.2 药动学 在健康男性受试者中进行的利伐沙班剂量在 1.25 ~ 80 mg 的单次剂量研究和剂量在 5 ~ 30 mg, 每日 2 次的多次剂量研究。结果显示, 利伐沙班起效迅速, 给药后 2.5 ~ 4 h 达到血药峰浓度。最低和最高剂量药物对 Xa 因子活性抑制作用的峰值波动于 22% ~ 68%。它在胃肠道容易吸收, 生物利用度可达 80%, 并且不受食物的影响。本品在年轻患者中的半衰期为 5 ~ 9 h, 而在老年患者中则被延长至 11 ~ 13 h^[2]。多次给予利伐沙班时, 药-时曲线下面积呈剂量相关性增加, 且在稳态 (第 7 天) 时未发现药物蓄积。利伐沙班主要经由两条途径排泄: 66% 通过肾脏途径, 大约 36% 以原型从尿中排出, 还有 28% 经粪便、胆汁排泄。由于药物大部分经肾脏排泄, 所以在肾功能不全患者使用时需慎重^[3]。

2 临床研究

Xa 因子直接抑制剂利伐沙班于以下领域的研究已经完成或正在进行: 骨科术后静脉血栓形成 (VTE) 的预防; VTE 治疗; 心房颤动患者脑卒中的预防; 急性冠状动脉综合症的二级预防; 急症非外科患者 VTE 的预防。

2.1 用于预防髌或膝关节置换术患者静脉血栓的形成 静脉血栓栓塞是一种严重的威胁生命的疾病, 美国每年有将近 80 万人进行膝关节、髌关节手术置换, 而深静脉血栓是最常见的导致患者再次入院的原因。具有较高安全性的口服药物的问世, 将大大推动抗凝药物在临床的应用。

[作者简介] 李秋明 (1974-), 女, 药师. Tel: 13701626200, E-mail: kurakierss@163.com.

调节骨科手术患者凝血机能,降低 DVT和 PE 风险 (regulation of coagulation in orthopedic surgery to reduce the risk of DVT and pulmonary embolism, RECORD)是一项伐沙班用于 VTE预防的 期临床试验的多中心、随机、活性对照、双盲的国际性研究,评价进行髋关节 (RECORD 1和 2)以及膝关节 (RECORD 3和 4)置换手术的患者,口服利伐沙班 (10 mg)每日一次的安全性和疗效。纳入的髋 膝关节置换术患者超过 12 500例,主要疗效终点为总 VTE (由无症状 DVT、非致死性症状性 DVT、非致死性 PE及全因死亡构成的复合终点);次要疗效终点主要包括重大 VTE (由近端 DVT、PE以及 VTE相关的死亡构成的复合终点)。

4项 RECORD 试验的汇集分析显示,与依诺肝素相比,利伐沙班可显著降低症状性 VTE和死亡的发生率^[4~6];利伐沙班是第一个、也是目前唯一的在降低症状性 VTE和全因死亡发生率方面较依诺肝素拥有更好疗效的抗栓药物;并且本品在达到优效的同时并未显著增加大出血发生风险。

2.2 用于心房颤动患者的卒中预防 抗栓治疗一直以来都是房颤治疗的核心。目前临床上最常用的仍是华法林,但鉴于华法林的缺陷,积极探索其替代治疗已成为迫切需要。利伐沙班目前已经进行该药治疗房颤的 期临床试验 (ROCK-ET-AF研究),将对大约 14 000名房颤患者进行利伐沙班 (20 mg,每日 1次)与华法林之间疗效和安全性的比较,其中中度肾功能不全者 (内生肌酐清除率在 30~49 ml/min之间)将给予利伐沙班 15 mg,每日 1次,该项研究结果将会告诉我们利伐沙班 20 mg,每日 1次的剂量是否适宜房颤的抗栓治疗,也会为其是否有能力取代华法林提供一定的事实依据^[7]。

2.3 用于急性冠状动脉综合症的二级预防 新型口服抗凝药物利伐沙班的一项 II期临床研究结果在 2008年美国心脏协会 (AHA)会议上作为突破性临床试验结果公布。此项研究的主要疗效终点是死亡、心肌梗死 (MI)、卒中,或严重再发缺血需要血管再通者。利伐沙班使主要疗效终点的相对危险下降 (RRR) 21% ($P=0.1$),使次要疗效终点死亡、心肌梗死或卒中的相对危险下降 31%,具有统计学显著性差异 ($P=0.028$)。该结果支持利伐沙班于 2008年年底进入急性冠脉综合征 (ACS)二级预防的 期研究。

3 与其他抗凝药物的比较

3.1 与肝素、低分子肝素、间接 Xa 因子抑制剂的比较 利伐沙班与肝素、低分子肝素、间接 Xa 因子抑制剂如磺达肝素等的本质区别在于肝素等需要与

抗凝血酶 (AT)结合,才能使其产生抗 Xa 因子的活性,而对 Xa 因子无直接作用,长期应用有导致骨质疏松以及潜在的肝素介导的血小板减少的风险。而利伐沙班不需要 ATIII参与,可直接拮抗游离和结合的 Xa 因子。且利伐沙班为口服制剂,使用较为方便,更不需像肝素定期去监测 aPTT或像低分子肝素去监测 Xa 因子,花费额外的检查费用。

3.2 与华法林的比较 华法林起效慢,需肝素过渡,国际标准化比值 (NR)容易波动且不可预测,与多种食物和药物相互作用,治疗窗窄,抗凝需要频繁监测,剂量需个体化。利伐沙班则起效迅速,给药后 2.5~4 h达到血药峰浓度,其与常用药物 (包括乙酰水杨酸、非甾体类抗炎药及地高辛)间的相互作用很小,用药后无需检测。

3.3 与直接凝血酶抑制剂的比较 口服直接凝血酶抑制剂 (direct thrombin inhibitor, DTI)是新型的抗凝剂,2008年上市的全球首个口服凝血酶抑制剂,用于预防人工关节置换术后并发深静脉血栓形成和肺动脉栓塞的达比加群酯 (Dabigatran)就是一种新型口服 DTI。

利伐沙班作为 Xa 因子抑制剂 (factor Xa inhibitor, FXa I)与 DTI相比具有如下优势: Xa 与凝血酶相比是一个更好的靶点,抗凝外作用小,因此安全性高; FXa I被很多研究证明其疗效与剂量呈正相关,但同时又不增加出血风险; FXa I比 DTI更不易在停药后引起凝血酶反跳;抗凝效果强,如选择性 FXa I fondaparinux对 Xa 因子 a 因子的抑制比 (此比值与抗凝效果成正比)为 4:1,而低分子肝素为 1.5:1,普通肝素仅为 1:1^[7]。

4 小结与展望

利伐沙班使抗凝剂的使用更简便、安全,增加了抗凝治疗的可操作性。如果本品能顺利通过临床试验,应用到广大患者中的话,将不再需要建立抗凝门诊,来对患者进行用药监测。患者可以像使用阿司匹林等抗血小板药物一样使抗凝治疗变成很常规的治疗。当然作为一种新药利伐沙班真正对某种疾病的治疗效果还需要更多的循证医学依据。有了那些依据,临床医生也将会更有充分的信心来使用利伐沙班。希望利伐沙班将会给抗凝治疗带来一场革命。

【参考文献】

- [1] Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. J Thromb Haemost 2005, 3: 514.

表 2 诺氟沙星加样回收率测定结果 (n=9)

	取样量 (mg)	样品量 (mg)	测得量 (mg)	加标量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
80%	251.2	2.4798	4.5328	1.9996	102.15	98.84	1.72
	249.8	2.4660	4.5024	1.9996	101.49		
	250.1	2.4690	4.5099	1.9996	101.67		
	248.9	2.4571	4.9706	2.4995	100.57		
100%	249.6	2.4641	4.9512	2.4995	99.50		
	251.1	2.4789	4.9582	2.4995	99.19		
	252.3	2.4907	5.4547	2.9994	98.58		
120%	253.3	2.5006	5.4555	2.9994	98.22		
	248.7	2.4552	5.3865	2.9994	97.23		

结果表明,盐酸利多卡因的平均回收率为 100.24%,RSD 为 1.86%,诺氟沙星的平均回收率为 98.84%,RSD 为 1.72%。

2.8 样品测定 分别取 3 个批次的样品粉末,按 2.1.3 项下制备供试品溶液,依法测定,计算样品中诺氟沙星和盐酸利多卡因的含量,结果见表 3。

表 3 样品含量测定结果

批号	标示量 (%)		平均标示量 (%)	
	诺氟沙星	盐酸利多卡因	诺氟沙星	盐酸利多卡因
090304	96.12	96.46		
090317	98.72	99.24	96.76	96.89
090326	95.43	94.98		

3 讨论

3.1 提取溶剂的选择 由于诺氟沙星理化性质较为特殊,为提高诺氟沙星的提取回收率,同时考虑到盐酸利多卡因的结构特性,分别尝试文献中使用过的甲醇、流动相以及不同浓度的盐酸溶液进行提取^[2],试验结果表明 0.1 mol/L 盐酸溶液提取效果较好。

3.2 提取温度的确定 由于诺氟沙星受明胶海绵基质吸附,常温下超声提取不完全,为提高提取效率,分别尝试置 45、60 超声 60 min,结果表明,

超声时提高温度诺氟沙星溶解充分,回收率更好。

3.3 检测波长的选择 诺氟沙星的紫外吸收明显,最佳检测波长为 278 nm,而盐酸利多卡因紫外吸收较弱,检测波长在 254 nm 处为佳。分别在以上两种波长进行测定,最终确定检测波长在 254 nm 处,两种指标成分均有稳定的紫外吸收。

3.4 色谱柱的选择 中国药典 2005 年版二部中测定诺氟沙星含量的流动相为乙腈-0.025 mol/L 磷酸溶液(三乙胺调 pH 3.0 ± 0.1)(13:87)^[3],而诺氟沙星和盐酸利多卡因在该流动相下拖尾现象明显,适当调整磷酸-三乙胺缓冲液的比例后,可略微改善峰形,峰对称性依然不很理想,参考文献^[4],改为 ODS 色谱柱后,拖尾现象明显改善。

【参考文献】

- [1] 宋炳生,李汉宝.壳糖止血海绵的质量研究[J].医学研究生学报,2005,18(9):790.
- [2] 王海红,骆 瑛.高效液相色谱法测定复方甲硝唑栓中甲硝唑及诺氟沙星的含量[J].中国医院药学杂志,2008,28(1):79.
- [3] 中国药典 2005 版·二部[S].2005:641.
- [4] 颜 晗,王铁杰.HPLC 法盐酸利多卡因注射液含量测定的探讨[J].中国药品标准,2003,4(3):61.

[收稿日期] 2009-04-22
[修回日期] 2009-10-16

(上接第 2 页)

- [2] Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939-an oral direct factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61: 873.
- [3] Mueck W, Becka M, Kubitz D, et al. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban-an oral direct factor Xa inhibitor-in healthy subjects[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2007, 45: 335.
- [4] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-

blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372: 31.

- [5] Eriksson B I, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 26, 358 (26): 2765.
- [6] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 26, 358 (26): 2776.
- [7] 陈敏华,王兴祥.未来心房颤动抗栓——谁主沉浮[J].心血管病学进展,2008,29(2):185.

[收稿日期] 2009-07-14
[修回日期] 2009-09-09