

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.033

非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂在机械心脏瓣膜置换术后治疗中的应用进展*

李诗思¹, 李松¹, 张永^{2△}

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院心血管外科, 重庆 400037; 2. 中国人民解放军北部战区总医院心血管外科, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 为非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂(NOACs)在机械心脏瓣膜(MHV)置换术后治疗中的临床应用提供参考。方法 统计已公开发表的比较直接凝血酶抑制剂及凝血因子 Xa 抑制剂与华法林用于 MHV 置换术后患者抗凝效果的文献,分析其有效性及安全性。结果与结论 NOACs 在房颤、深静脉血栓、关节置换等的治疗中已逐渐替代华法林。但 RE-ALIGN 的Ⅱ期临床研究结果显示,NOACs 用于 MHV 置换术后患者是绝对禁忌。不过,鉴于其在其他疾病治疗中体现出来的较华法林更好的安全性和类似的疗效,仅凭一个 NOAC 的单次临床试验并不能提供足够的证据来否定 NOACs 用于 MHV 置换术后抗凝的治疗策略。

关键词:机械心脏瓣膜置换术后;口服;非维生素 K 拮抗剂抗凝剂;华法林;抗凝治疗;进展

中图分类号:R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)18-0096-03

Progress of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Applying in Mechanical Heart Valve Replacement

LI Shisi¹, LI Song¹, ZHANG Yong²

(1. Department of Cardiovascular Surgery, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400037; 2. Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning, China 110016)

Abstract: Objective To provide reference for the clinical application of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants(NOACs) in mechanical heart valve(MHV) replacement. **Methods** The published literature comparing the anticoagulant effects of direct thrombin inhibitors and coagulation factor Xa inhibitors with warfarin for patients after MHV replacement was statistically calculated to analyze their effectiveness and safety. **Results and Conclusion** NOACs have gradually replaced warfarin in the treatment of atrial fibrillation, deep vein thrombosis, and joint replacement, but the results of the Phase II clinical study of RE-ALIGN showed that NOACs were absolutely contraindicated in patients after MHV replacement. However, in view of its better safety and similar efficacy than warfarin in the treatment of other diseases, a single clinical trial of NOAC alone cannot provide sufficient evidence to deny the use of NOACs after MHV replacement.

Key words: mechanical heart valve; oral intake; non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; warfarin; anticoagulation therapy; progress

我国瓣膜性心脏病高发,目前已有超过 200 万患者接受瓣膜置换术,其中逾 70% 的患者选择机械心脏瓣膜(MHV),但由于 MHV 极易导致血栓,患者术后需终身接受抗凝治疗^[1]。华法林属双香豆素衍生物,其抗凝机制主要为抑制维生素 K 及其 2,3-环氧化物,是目前 MHV 置换术后患者抗凝治疗的首选药物,同时也用于其他静脉血栓栓塞性疾病、心房颤动血栓栓塞的预防性治疗^[2]。但华法林存在治疗窗较窄、需持续监测凝血功能、易受药物相关作用影响、药代动力学个体差异大等缺点。MHV 置换术后华法林抗凝治疗不当导致的出血与栓塞占术后并发症的 75%^[1]。

新型非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂(NOACs)包括直接凝血酶抑制剂和凝血因子 Xa 抑制剂,前者代表药物为

达比加群,后者主要包括利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班和贝曲沙班。与华法林相比,上述制剂具有吸收迅速、起效快、生物利用度高、半衰期短、与药物和食物的相互作用小、无须常规监测凝血功能、无须频繁调整用药剂量等优点^[3]。已有研究证实,NOACs 在静脉血栓栓塞症、非瓣膜性房颤等疾病的治疗中与华法林疗效相似,且安全性更高,已被批准用于临床^[4]。但 NOACs 用于 MHV 置换术后患者是绝对禁忌,其临床证据源于 RE-ALIGN 的Ⅱ期临床研究结果^[5-6]。但 1 项临床试验难以完全否定新型 NOACs 的抗凝优势,相关探索仍在继续。在此,对目前各型 NOACs 在 MHV 置换术后抗凝中的应用研究进行综述。

1 直接凝血酶抑制剂

以达比加群为例,其属人工合成新型直接凝血酶抑

*基金项目:中国人民解放军陆军军医大学苗圃人才培养计划[2019R054]。

第一作者:李诗思,女,大学本科,主管护师,研究方向为心血管外科护理学,(电子信箱)lishisi3166@163.com。

△通信作者:张永,男,博士研究生,主治医师,研究方向为瓣膜性心脏病发病机制,(电子信箱)283293859@qq.com。

制剂,不依赖于细胞色素 P450 代谢,口服后主要经肾脏排泄,因此与其他药物的相互作用较少,安全性较高^[7]。与华法林相比,达比加群在降低非瓣膜性心房颤动患者脑卒中与全身性栓塞风险方面具有明确优势,是首个被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗的新型 NOACs。同时,有证据亦支持其在关节置换^[8]、深静脉血栓抗凝^[9]治疗中的安全性和优越性。然而,其在 MHV 置换术后应用却是禁忌证,被 FDA 予以黑框警告。

体外构建的瓣膜置换术后的血流动力学模型研究发现,达比加群的抗凝效果与普通肝素和低分子肝素相似^[10]。在 1 项比较达比加群和华法林对主动脉瓣膜置换模型猪抗凝效果的试验中,发现达比加群具有更好的安全性和抗凝效果。但在评估达比加群用于 MHV 置换术后患者的安全性和药代动力学^[5]的 II 期临床试验中,达比加群治疗组患者发生死亡、严重血栓及出血事件比例均较华法林组显著升高^[6]。基于该名为 RE - ALIGN 的试验结果,达比加群被禁止用于 MHV 置换术后患者,相关研究也因此停止。

随着时间的推移,众多学者对 RE - ALIGN 试验提出了相应疑问,并建议再评估该研究^[11]。回顾发现,RE - ALIGN 试验纳入了两组患者,其中 A 组为术后 7 d 内,B 组为术后 3 个月以上。A 组中,服用达比加群患者脑卒中和严重出血事件发生率显著较服用华法林患者高,这也是该试验被叫停的原因。但 B 组中,服用达比加群与华法林患者均未出现脑卒中和重大出血事件,提示在 MHV 置换术后 3 个月服用达比加群较安全。其可能的机制为 MHV 置换术后早期多种凝血途径激活,达比加群的抗凝靶点单一,无法达到有效抗凝,而 3 个月瓣膜和缝线环内皮化完成,瓣膜所致血栓机制稳定^[12]。但有研究发现,若国际标准化比值(INR)达到与华法林相同的 2.0 和 3.5,达比加群的血药浓度需达到 254 ng/mL 和 488 ng/mL^[13]。血药浓度达 250 ng/mL 意味着需每日口服达比加群 1 240 mg,该剂量是 RE - ALIGN 试验中的 2 倍剂量,远超房颤患者每日 300 mg 的剂量。

朱亚彬等^[14]纳入了 66 例冠状动脉支架植入术后行 MHV 置换术患者,对比了达比加群、小剂量华法林联合阿司匹林,常规剂量华法林、氯吡格雷联合阿司匹林的抗凝效果与安全性,发现达比加群可达到华法林的抗凝效果,且较常规剂量华法林组出血事件更少。提示达比加群适用于冠状动脉支架植入术后行 MHV 置换术患者。此外,虽然我国先前多中心研究发现黄种人在 MHV 置换术后较欧美人抗凝强度更低,但达比加群是

否更适用于黄种人,有待进一步研究。

2 凝血因子 Xa 抑制剂

凝血过程是促凝因素激活凝血因子形成凝血酶的一个级联反应,故通过抑制上游凝血因子 Xa 可能更有效率,因为每个凝血因子 Xa 分子可能产生 1 000 个凝血酶分子^[15]。低分子肝素钙对凝血因子 Xa 的抑制作用强于凝血酶,为口服凝血因子 Xa 抑制剂有效预防 MHV 血栓形成方面提供了理论支持^[16]。动物实验发现,30 只 MHV 植入模型猪随机分为不抗凝组(A 组, $n = 10$)、依诺肝素组(B 组, 2 mg/kg, 皮下注射, 每日 2 次)($n = 10$)和利伐沙班组(C 组, 2 mg/kg, 口服, 每日 2 次)($n = 10$)。在第 30 天,动物的平均血栓量 A 组为 760 mg, B 组为 717 mg, C 组为 210 mg。提示利伐沙班用于 MHV 抗凝有效^[17]。另有研究也发现,口服或静脉注射阿哌沙班在异位主动脉瓣模型猪中抗凝疗效与华法林(INR 2.0 ~ 3.0)相似,且在阿哌沙班实验组未出现出血事件,提示凝血因子 Xa 抑制剂较华法林更安全^[18]。

巴西的 1 项临床研究纳入 7 例二尖瓣置换术患者术后 3 个月内 INR 控制不稳定,给予 15 mg 利伐沙班干预(每日 2 次)。随访 3 个月发现,患者均未出现心内血栓、可逆性缺血性神经功能缺损、缺血性或出血性卒中、死亡等并发症^[19]。1 项前瞻性开放式试点研究纳入了 10 例主动脉 MHV 置换患者,术后给予利伐沙班每日 20 mg,随访 180 d,患者均未出现栓塞或出血事件,均未死亡,心脏超声均未发现瓣膜血栓形成。证实利伐沙班对 MHV 置换术后抗凝的安全性和有效性^[20]。但也有临床试验发现二尖瓣^[21]、主动脉瓣^[22] MHV 置换术后患者服用利伐沙班出现严重瓣膜血栓的个案报道。丹麦 1 项关于阿哌沙班临床应用注册登记病例的统计结果发现,在 19 709 例接受阿哌沙班治疗的患者中有 611 例是 MHV 置换术后患者,属该药物的超适应证用药,但无相关用药安全性和疗效的进一步报道^[23]。凝血因子 Xa 抑制剂用于 MHV 置换术后患者的前景是值得期待的,但有待更大样本量的前瞻性临床随机对照试验证实^[11, 24]。

3 展望

尽管众多动物实验及临床试验均证实 NOACs 用于 MHV 置换抗凝治疗的有效性和安全性,但随着 RE - ALIGN 试验的负面结果,让这一领域的研究基本停止。但考虑到 NOACs 在房颤、深静脉血栓、关节置换等疾病治疗中体现出来的优势,单次试验的不利结果不应阻止进一步评估该种治疗方法,因此选择特征性临床适应证患者,如瓣膜置换术后 3 个月、所需抗凝强度较低(单主动脉瓣/单二尖瓣置换)^[25]、肾功能良好、无高血压史等,将

有助于在这一领域继续进行有益探索。同时,随着机械瓣膜材料的改进,其致血栓性降低,可能更适用于NOACs抗凝治疗。人种差异带来的NOACs较华法林更安全的低抗凝强度是否更适用于我国患者,期待进一步的多中心临床试验证实。

参考文献:

- [1] 董力,石应康,许建屏,等. 中国心脏瓣膜术后多中心低强度抗凝治疗注册登记及随访研究[J]. 中华医学杂志,2016,96(19):1489-1494.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2013,52(1):76-82.
- [3] GELOSA P, CASTIGLIONI L, TENCONI M. Pharmacokinetic Drug Interactions of the Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs)[J]. Pharmacol Res,2018,135:60-79.
- [4] LEVY JH, DOUKETIS J, WEITZ JI. Reversal Agents for Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants[J]. Nat Rev Cardiol,2018,15(5):273-281.
- [5] VAN DE WERF F, BRUECKMANN M, CONNOLLY SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (REALIGN)[J]. Am Heart J,2012,163(6):931-937.
- [6] EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BRUECKMANN M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. N Engl J Med,2013,369(13):1206-1214.
- [7] BLOMME ML, BLOMME A. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor[J]. Am J Health Syst Pharm,2011,68(16):1506-1519.
- [8] ERIKSSON BI, DAHL OE, BULLER HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial[J]. J Thromb Haemost,2005,3(1):103-111.
- [9] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism[J]. N Engl J Med,2009,361(24):2342-2352.
- [10] MAEGDEFESSEL L, LINDE T, KRAPIEC F, et al. In vitro comparison of dabigatran, unfractionated heparin, and low-molecular-weight heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves[J]. Thromb Res,2010,126(3):196-200.
- [11] AIMO A, GIUGLIANO RP, DE CATERINA R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves[J]. Circulation,2018,138(13):1356-1365.
- [12] NOBLE S, ASGAR A, CARTIER R, et al. Anatomical-pathological analysis after CoreValve Revalving system implantation[J]. EuroIntervention,2009,5(1):78-85.
- [13] JAFFER IH, STAFFORD AR, FREDENBURGH JC, et al. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation[J]. J Am Heart Assoc,2015,4(8):e002322.
- [14] 朱亚彬,江书胤,王宁夫,等. 达比加群对冠状动脉支架植入术后行瓣膜置换术患者的抗凝效果[J]. 苏州大学学报,2012,32(3):390-393.
- [15] MANN KG, WHELIHAN MF, BUTENAS S, et al. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation[J]. J Thromb Haemost,2007,5(10):2055-2061.
- [16] VAN HAGEN IM, ROOS-HESSELINK JW, RUYTS TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC)[J]. Circulation,2015,132(2):132-142.
- [17] GREITEN LE, MCKELLAR SH, RYSAVY J, et al. Effectiveness of rivaroxaban for thromboprophylaxis of prosthetic heart valves in a porcine heterotopic valve model[J]. Eur J Cardiothorac Surg,2014,45(5):914-919.
- [18] LESTER PA, COLEMAN DM, DIAZ JA, et al. Apixaban Versus Warfarin for Mechanical Heart Valve Thromboprophylaxis in a Swine Aortic Heterotopic Valve Model[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2017,37(5):942-948.
- [19] DURÃES AR, BITAR YS, LIMA ML, et al. Usefulness and safety of rivaroxaban in patients following isolated mitral valve replacement with a mechanical prosthesis[J]. Am J Cardiol,2018,122(6):1047-1050.
- [20] ROOST E, WEBER A, ALBERIO L, et al. Rivaroxaban in patients with mechanical heart valves: A pilot study[J]. Thromb Res,2020,186:1-6.
- [21] SILVA DMC, BRAGA A, DE JESUS I, et al. Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis in a Patient Receiving Rivaroxaban[J]. Cardiology,2019,143(3-4):116-120.
- [22] KUMAR V, KELLY S, RAIZADA A, et al. Mechanical valve thrombosis on rivaroxaban: are novel anticoagulants really an option? [J]. Methodist DeBakey Cardiovasc J,2017,13(2):73-75.
- [23] VINTER N, LINDER M, ANDERSEN M, et al. Classification and characteristics of on-label and off-label apixaban use in Denmark and Sweden[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf,2019,28(6):867-878.
- [24] VERMA A, HA ACT, RUTKA JT, et al. What Surgeons Should Know About Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: A Review[J]. JAMA Surg,2018,153(6):577-585.
- [25] MAKKAR RR, FONTANA G, JILAIHAWI H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves[J]. N Engl J Med,2015,373:2015-2024.

(收稿日期:2020-02-14)