

新型口服抗凝药物拮抗剂的研究进展

张驰原 吴智鸿 李旭平 综述 刘启明 审校
(中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南 长沙 410011)

【摘要】 华法林曾作为唯一的口服抗凝剂在临床应用上已逾 60 年。近年来, 一批新型口服抗凝药物有取代华法林用于血栓栓塞性疾病和非瓣膜性心房颤动卒中预防和治疗的趋势, 新型口服抗凝药物较华法林的优势在其药代动力学的可预测性, 较少的食物与药物相互作用以及无需常规监测凝血指标等。虽然新型口服抗凝药物半衰期较短, 多数情况下无需特异性拮抗剂, 但在大出血或紧急手术时, 缺乏拮抗剂使处理更为困难。目前, 一些关于新型口服抗凝药物潜在特异性拮抗剂已在早期临床试验中表现出良好的疗效和安全性, 现就其研究进展做简要综述。

【关键词】 新型口服抗凝药; 拮抗剂; Idarucizumab; Andexanetalfa; Aripazine

【中图分类号】 R973⁺2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Progression of Specific Antidotes for New Oral Anticoagulants

ZHANG Chiyuan, WU Zhihong, LI Xuping, LIU Qiming

(Department of Cardiology, The Second Xiangya Hospital, Changsha 410011, Hunan, China)

【Abstract】 Warfarin has been the only available oral anticoagulant for more than 60 years. During the past decade, several new oral anticoagulants (NOACs) have been approved for the prophylaxis and treatment of thromboembolism and stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation, which will be treated as a substitute for warfarin. These new agents have several advantages over warfarin including; more predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics, fewer food and drug interactions and a lack of need for routine coagulation monitoring. Specific antidotes for NOACs may not be needed in most situations due to their short half-life, yet the absence of antidotes for these agents may make the situation worse, especially in emergency situations such as life-threatening major bleeding or urgent surgery. Several potentially specific antidotes for NOACs have been developed and have shown promising in early clinical trials, evaluating their efficacy and safety. In this review, the progress made in developing specific antidotes for NOACs is summarized.

【Key words】 New oral anticoagulants; Specific antidotes; Idarucizumab; Andexanetalfa; Aripazine

新型口服抗凝药物 (new oral anticoagulants, NOACs) 的问世是人类在预防和治疗卒中或血栓栓塞性疾病领域里取得的突破性进展。由于起效快、代谢迅速、药代动力学预测性好、药物相互作用少以及无需常规监测凝血指标, NOACs 已作为除华法林外的首选抗凝药物。一系列大规模随机对照试验现已证实, 对于预防心房颤动患者血栓栓塞, NOACs 的疗效不劣于甚至优于华法林^[1-4], 引起颅内出血发生率也较华法林更低。尽管 NOACs 拥有上述众多优势, 在处理相关大出血或紧急手术时, 缺乏特异性拮抗剂仍使 NOACs 在临床应用中受限。

目前, 紧急拮抗 NOACs 的方法主要包括血液透

析、活性炭和凝血因子替代疗法, 疗效均欠佳。血液透析虽能在 2 h 内减少人体血液中达比加群含量 60% ~ 70%^[5], 但透析患者易发生活动性出血, 使置管难以进行。此外, 直接 Xa 因子抑制剂为高分子蛋白质, 对此类药物进行透析基本无效; 活性炭在动物体外实验中虽证实能抑制小肠对达比加群的吸收, 但仍缺乏临床试验结果的支持^[6]; 关于凝血因子替代疗法的研究较多, 主要集中于评估输注凝血因子, 如凝血酶原复合物和重组 VII 因子 (rFVIIa), 在逆转 NOACs 相关出血中的疗效。目前已有部分研究证实此方法在止血过程中的确切疗效^[7-8], 但有试验显示 rFVIIa 能增加血栓栓塞的发生风险^[9], 临床中仍需谨慎补充凝

作者简介: 张驰原 (1990—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事心血管介入治疗研究。Email: zcydsg@163.com

通信作者: 刘启明 (1969—), 主任医师, 教授, 医学博士, 博士生导师, 主要从事心血管病疾病尤其介入心脏病学临床、科研与教学工作。Email: qimingliu@126.com

血因子后机体潜在的促凝血效应。因此,研发 NOACs 特异性拮抗剂对 NOACs 的安全应用及推广至关重要。近年来人类已在该领域取得阶段性成果,研究表明以下三种药物有望成为 NOACs 特异性拮抗剂,分别是 idarucizumab、andexanetalfa 和 aripazine。

1 Idarucizumab

1.1 药理学

Idarucizumab 是一种人源性鼠单克隆抗体片段^[10],能特异性结合达比加群(亲和力是凝血酶的 350 倍)并抑制其抗凝作用。药物代谢动力学(pharmacokinetic, PK)/药效学(pharmacodynamics, PD)研究发现 idarucizumab 在组织内分布受限并维持相对稳定容积(0.06 L/kg),药物清除率偏低[0.87 mL/(min·kg)],半衰期呈双相性(半衰期从 0.4~4.3 h 间变化)。Idarucizumab 结构虽与凝血酶相似,但在体外实验中不与凝血因子(如 V、VIII 因子、纤维蛋白原、蛋白质 C)结合,混入血浆后不缩短凝血时间或加快凝血酶生成及纤维蛋白原转化,同时也无法激活血小板聚集^[10],不参与任何凝血过程。

1.2 临床前研究

与 idarucizumab 相关的临床前研究较少, Schiele 等^[10]在一项小鼠模型研究中发现,通过静脉内注射 idarucizumab 能完全逆转小鼠体内达比加群所致凝血酶时间(thrombin time, TT)延长效应,在单次剂量(30 mg)下该作用可维持 25 min。Toth 等^[11]在恒河猴中也进行了相类似研究,在实验第 1~4 d、第 15~18 d 和 29~32 d 分别给予恒河猴口服达比加群(剂量为 12 mg/(kg·d)预处理,第 4、18、32 d 静脉内注射 idarucizumab(剂量依次为 30、90、175 mg/kg),该实验以稀释的凝血酶时间(dilute thrombin time, dTT)作为评估凝血活动的指标,结果发现注射 idarucizumab 拮抗剂(三种不同剂量)后,恒河猴体内抗凝状态均被完全逆转,逆转程度与剂量相关。

1.3 临床试验

Idarucizumab 现已通过 I、II 期临床试验,正在 III 期试验中。在一项 I 期随机单盲对照临床试验中, Glund 等^[12]评估了 idarucizumab 在 145 例健康受试者中 PK/PD、安全性和耐受性。该试验将所有受试者随机分成 3 组,每组均先予以口服 4 d 达比加群(220 mg 2 次/d),服用后(第 4 天)各组受试者分别静脉注射 1、2、4 g idarucizumab(5 min 内静脉注射完毕),研究显示各组受试者 dTT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)、活化凝血时间、蛇静脉酶凝结时间(ecarin clotting time, ECT)等凝血指标在药物静脉推注 5 min 后回降至基线水平,表明达

比加群的抗凝作用被完全拮抗。此外,接受 1 g idarucizumab 的受试者拮抗作用持续 30 min,而接受 2 g 或 4 g 受试者持续时间大于 12 h。试验中各受试者对组内剂量的 idarucizumab 均耐受,无过敏及血栓栓塞事件发生。Van 等^[13]在另一项临床试验中对 35 例已口服 4 d 达比加群(220 mg 2 次/d)的健康志愿者静脉注射 1~4 g idarucizumab,通过测定纤维蛋白肽(fibrinopeptide, FPA)发现 idarucizumab 能促进伤口周围纤维蛋白形成,但该药物是否有助于伤口止血仍需进一步研究,上述结果反映了 idarucizumab 在健康人群中拮抗达比加群的确切效果。目前,仍有两项与 idarucizumab 相关的 I 期试验和一项 III 期试验正在进行, I 期试验旨在评估 idarucizumab 在亚洲人群中的安全性以及慢性肾脏病患者体内该药物 PK/PD; III 期试验采用单组非盲,纳入人群为已服用达比加群并发生相关出血或因紧急手术需停药的患者,通过静脉注射 5 g idarucizumab 测定患者 dTT、ECT 等凝血指标,评估该药对达比加群的拮抗作用,该试验有望在 2017 年 7 月完成。

2 Andexanetalfa

2.1 药理学

Andexanetalfa 是一种重组型 Xa 因子制剂,在人类 Xa 因子基础上删除 34 个残基片段(包括轻链中的 r-羧基谷氨酸残基)、变异丝氨酸残基活化位点,在重、轻链间合成 RKRRKR 链^[14]而组成。该结构使 andexanetalfa 较自身 Xa 因子更具亲和力,通过竞争性结合小分子直接 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)达到拮抗作用。此外,由于间接 Xa 因子抑制剂(包括低分子肝素或磺达肝癸钠)可通过抗凝血酶 III 途径抑制 Xa 因子,andexanetalfa 能竞争性地结合低分子肝素或活化的戊多糖抗凝血酶 III,故该药亦能拮抗间接 Xa 因子抑制剂^[14],且不表达内在促凝效应。

2.2 临床前研究

与 andexanetalfa 相关的临床前研究主要集中在小鼠或家兔模型。一项肝裂伤-小鼠出血模型中, Lu 等^[14]利用直接 Xa 因子抑制剂预处理小鼠后,通过体内注射 andexanetalfa 发现该药能迅速、完全逆转小鼠的抗凝状态,降低其国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。此外在家兔模型中, Lu 等^[14]通过定量分析得出 andexanetalfa 以 1:1 摩尔比拮抗直接 Xa 因子抑制剂,减少其血浆的游离含量。Hollenbach 等^[15]运用相同模型也证实 andexanetalfa 能拮抗家兔体内利伐沙班并降低血浆 TT 和 aPTT 值。

2.3 临床研究

Andexanetalfa 在 I、II 期临床试验中数据良好,正

在进行Ⅲ期试验。一项Ⅱ期试验评估了 andexanetalfa 拮抗利伐沙班的疗效以及在健康志愿者中药物动力学和安全性^[16]。该试验为双盲、安慰剂-对照试验,招募的健康志愿者均已接受 6 d 利伐沙班(20 mg 1 次/d 口服)抗凝处理,服用后(第 6 天)根据口服 andexanetalfa 剂量(210 mg、420 mg、600 mg、720 mg),将志愿者随机分至不同剂量组或安慰剂组,予以静脉注射相应剂量 andexanetalfa 并监测体内血浆利伐沙班质量浓度。研究显示,不同剂量组(210 mg 组、420 mg 组、600 mg 组、720 mg 组)中抗 Xa 因子作用随 andexanetalfa 剂量增加而降低(依次下降 20%、53%、70%、81%),各组人群中血浆利伐沙班质量浓度较注射前也分别减少 32%、51%、70%、75%。该研究表明 andexanetalfa 在健康志愿者中拮抗利伐沙班的确切疗效,试验中所有志愿者均耐受,无血栓栓塞及其他不良事件发生。此外,在另一项Ⅱ期临床双盲、随机对照试验中,andexanetalfa 对直接 Xa 抑制剂的剂量依赖型拮抗作用也得到证实^[17]。在健康志愿者服用 6 d 阿哌沙班(5 mg 2 次/d,口服)抗凝处理后,不同剂量组中的志愿者分别静脉接受 90 mg、210 mg、420 mg、420 mg + 4 mg/min 追加剂量(45 min 输完)、420 mg + 480 mg 追加剂量(2 d 内输完)、420 mg + 420 mg 追加剂量(45 min 时输注)的 andexanetalfa,2 min 后可观察 210 mg 剂量组、420 mg 剂量组的志愿者体内抗 Xa 因子活力分别下降 80% 和 >90%。该试验还提示 andexanetalfa 逆转抗 Xa 因子能力与下降的血浆阿哌沙班游离分数呈正相关。近期,Portola 制药公司发布一项关于 andexanetalfa Ⅲ期临床试验(ANNEXA-A 研究)的关键研究结果,表明 andexanetalfa 可迅速并显著拮抗阿哌沙班的抗凝活性。与此同时,Portola 公司表示将于 2015 年启动 andexanetalfa 与直接 Xa 因子抑制剂依度沙班的 ANNEXA-E 研究计划。

3 Aripazine

3.1 药理学

Aripazine 是一种新型人工合成的水溶性小分子制剂(D-精氨酸化合物),能通过非共价氢键和电子交换直接结合肝素、低分子肝素、直接 Xa 因子抑制剂、凝血酶抑制剂、Ⅱa 因子抑制剂、磺达肝癸钠等多种抗凝剂^[18]。该药为广谱拮抗剂,其拮抗作用在体外动态光散射实验中亦得到证实^[19]。Aripazine 在静脉注射后 30 min 内起效(一般为 5 ~ 10 min),半衰期为 1.5 d,单次剂量(100 ~ 300 mg)效应能维持 24 h^[18]。

3.2 临床前研究

与 aripazine 相关的临床前研究不多。Portola 制药公司进行了一项小鼠出血模型实验,该研究通过负

荷剂量(利伐沙班 2 mg 和阿哌沙班 1.25 mg 或达比加群 15 mg 的 NOACs 预处理已切除鼠尾的小鼠,随后予以安慰剂或 aripazine 观察小鼠失血量变化,结果发现静脉注射 12.5 mg 和 50 mg aripazine 可分别减少利伐沙班组(或阿哌沙班组)和达比加群组小鼠失血量 >90%。此外,亦有小鼠肝裂伤-出血模型研究证明 aripazine 对依度沙班的有效拮抗作用,减少相应出血事件的发生,上述研究为证明 aripazine 广谱拮抗性提供了重要依据。

3.3 临床研究

Aripazine 目前在Ⅰ、Ⅱ期临床试验中,初期结果均显示其良好的广谱拮抗作用,与 aripazine 相关的第一个Ⅰ期临床试验为双盲、安慰剂-对照研究^[18],该试验纳入 80 例健康志愿者,予以口服 60 mg 依度沙班处理后随机注射不同剂量(5 ~ 300 mg)的 aripazine。研究发现静脉注射 100 ~ 300 mg aripazine 志愿者在 10 ~ 30 min 内即产生拮抗作用并维持 24 h,全血的凝血时间也恢复至正常范围,该试验中无严重不良反应和血栓事件,关于该药其他的Ⅰ、Ⅱ期试验仍在进行,旨在探究 aripazine 在人体内 PK 特性和广谱拮抗作用。

4 总结与展望

综上所述,aripazine 为小分子制剂,能拮抗多种抗凝剂(包括 NOACs、肝素、低分子肝素等),在注射单次剂量后即可起效并维持一定的作用时间,无需追加剂量。Idarucizumab 和 andexanetalfa 均为生物大分子,前者为一种重组蛋白质,后者为人源性鼠抗体片段,两者较 aripazine 作用靶点更为局限。三种药物的动物实验数据均表明在实验室环境下的确切拮抗疗效。在Ⅰ、Ⅱ期临床试验中,idarucizumab 和 andexanetalfa 在健康志愿者里已表现出良好的耐受性及疗效,无相关高凝状态或栓塞事件发生。目前,该两种药物已被 FDA 认可为“突破性治疗药物”并开始进入Ⅲ期临床试验,而 aripazine 仍处在Ⅰ、Ⅱ期临床研究阶段。以上药物的成功研制,可显著提高 NOACs 的使用安全性,减轻患者因误服或多服 NOACs、创伤出血产生的不良后果,增加患者抗凝治疗率,从而间接降低脑卒中风险,亦有助于完善紧急术前准备。尽管上述药物展示出较好前景,研究仍存在不足与缺陷,作者认为有以下三点:(1)虽然此三种药物在一些体外或动物模型研究中已证实其可靠的安全性和疗效,目前仍缺乏大规模临床研究的支持。事实上,由于动物实验方法学或临床试验设计的缺陷,仅约 1/3 动物模型试验的有效阳性结果能被后续临床随机对照试验所验证和支持^[19]。因此,上述药物在动物模型研究中的肯定疗效,能否在病情复杂的人体得以复制仍有待观察;

(2)实验室内不同凝血检测方法上差异可导致检测结果显著不符,使所测凝血指标无法最有效评估 NOACs 的出血程度。例如,aPTT 虽能确切反映达比加群抗凝作用,但因选用检测该值的试剂或方法不同最终影响测定结果,因此需筛选一些可靠凝血指标如 ECT 或 dTT 等准确检测达比加群的抗凝活性并有效评估 NOACs 的出血程度,但实际操作中该类数据较难获得,目前亦无研究证实此方法安全可靠^[20]; (3)研究缺乏对 NOACs 血药质量浓度的有效定量分析和相关出血风险的评估。RELY 研究表明,抗凝相关出血事件的发生与给药后体内 NOACs 血药质量浓度相关^[21],但不同受试者性别、年龄、体质量、肾功能等自身因素的差异均可显著影响该质量浓度,使实验结果产生偏倚,以上所述有待进一步研究与改进。

[参 考 文 献]

- [1] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22):2093-2104.
- [2] Szczerba E. Summary of the article: rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Kardiol Pol*, 2012, 70(1):102-103.
- [3] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981-992.
- [4] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12):1139-1151.
- [5] Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(4):596-605.
- [6] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor; interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(6):1116-1127.
- [7] Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2):253-259.
- [8] Canelo R, Hakim NS, Ringe B. Experience with hystidine tryptophan ketoglutarate versus University Wisconsin preservation solutions in transplantation[J]. *Int Surg*, 2003, 88(3):145-151.
- [9] Levi M, Levy JH, Andersen HF, et al. Safety of recombinant activated factor VII

- in randomized clinical trials[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19):1791-1800.
- [10] 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.
- [11] Toth J, Gan GF, van Ryn J, et al. Reversal of Dabigatran's Anticoagulant Activity in the Monkey by a Specific Antidote and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling[J]. *Stroke*, 2013, 44(2):1.
- [12] 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, 15(3):13-15.
- [13] Van RJ, Schmoll M, Pillu H, et al. Effect of dabigatran on the ability to generate fibrin at a wound site and its reversal by idarucizumab, the antidote to dabigatran, in healthy volunteers: an exploratory marker of blood loss [J]. *Circulation*, 2014, 130(20):463-466.
- [14] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa [J]. *Nat Med*, 2013, 19(4):446-451.
- [15] Hollenbach SJ, Lu G, DeGuzman F, et al. Andexanet-alfa and PER977 (Aripazine) correct blood loss in a rabbit liver laceration model, only andexanet reverses markers of fXa-mediated anticoagulation [J]. *Circulation*, 2014, 130(25):27-30.
- [16] Crowther M, Mathur V, Kitt M, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanetalfa (PRT064445), an antidote for fXa inhibitors [J]. *Blood*, 2014, 124(21):1.
- [17] Crowther M, Kitt M, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors [J]. *Blood*, 2013, 11(2):30.
- [18] Ansell JE, Bakhr SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22):2141-2142.
- [19] Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans [J]. *JAMA*, 2006, 296(14):1731-1732.
- [20] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor; interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103:1116-1127.
- [21] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(4):321-328.

收稿日期:2015-09-06 修回日期:2015-11-27