

选择性凝血因子 Xa 抑制剂:磺达肝癸钠的临床应用研究进展

谢星星 刘学 雷丹丹 余志刚

(雅安市人民医院药剂科,四川雅安 625000)

【摘要】磺达肝癸钠为全球首个人工合成的长效选择性凝血因子 Xa 抑制剂,多项临床前研究证实其是一种有效和安全的抗凝药物,2001 年首次在美国上市,随后分别于 2002 年和 2007 年在欧洲和日本上市。迄今为止,已被批准用于静脉血栓栓塞症、急性冠状动脉综合征及深静脉血栓的预防和治疗。近几年,磺达肝癸钠在心房颤动抗凝、肝硬化门静脉血栓形成、新型冠状病毒肺炎患者的抗血栓和抗炎、肝素诱导的血小板减少症的临床应用也有了长足发展。现综述磺达肝癸钠在上述疾病治疗方面的临床应用,以供临床参考。

【关键词】磺达肝癸钠;选择性凝血因子 Xa 抑制剂;静脉血栓栓塞;心房颤动抗凝;临床应用

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.017

Clinical Application of Selective Coagulation Factor Xa Inhibitor: Fondaparinux

XIE Xingxing, LIU Xue, LEI Dandan, YU Zhigang

(Department of Pharmacy, Yaan People's Hospital, Yaan 625000, Sichuan, China)

【Abstract】 Fondaparinux is the world's first synthetic long-acting selective coagulation factor Xa inhibitor and has been proven to be an effective and safe anticoagulant in preclinical studies. It was first listed in the United States in 2001, followed by Europe in 2002 and Japan in 2007. So far, fondaparinux has been approved for the prevention and treatment of venous thromboembolism, acute coronary syndrome and deep vein thrombosis. In recent years, it has also made great progress in the clinical application of anticoagulant in atrial fibrillation, portal venous thromboembolism, anti-thrombotic and anti-inflammatory in patients with COVID-19, and heparin-induced thrombocytopenia. This article reviews the clinical application of fondaparinux in the treatment of the above diseases for clinical reference.

【Key words】 Fondaparinux; Selective coagulation factor Xa inhibitor; Venous thromboembolism; Anticoagulation of atrial fibrillation; Clinical application

相比于传统抗凝药物如肝素、低分子肝素或维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)对各种凝血因子均有抑制作用,大多数抗凝新药都侧重于开发更具有预测效果的特定凝血抑制剂,而凝血因子 Xa 就是其中一种主要的开发靶点,其位于凝血级联的内外通路连接处^[1],在凝血瀑布中发挥中和作用,从而有效阻断凝血级联和凝血酶的形成^[2]。磺达肝癸钠(fondaparinux, FPX)的开发应用正是基于此,通过抗凝血酶Ⅲ介导选择性抑制凝血因子 Xa,增强抗凝血酶Ⅲ对 Xa 因子的天然中和作用,当抗凝血酶与 Xa 因子结合,FPX 就从其结合位点释放,催化其他抗凝血酶分子与 Xa 因子的结合,发挥间接抑制和抗栓作用^[3-5]。多种动物模型临床前研究证实 FPX 是一种有效的抗凝药物,并在世界各地的众多临床试验中得到了进一步的验证。2001 年 FPX 首次在美国上市,随

后分别于 2002 年、2007 年在欧洲、日本上市。迄今为止,已被批准用于静脉血栓栓塞症和急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的治疗和预防。近几年,FPX 在心房颤动(房颤)抗凝、肝硬化门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)、新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者的抗血栓和抗炎、ACS、肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)的临床应用中也有了长足发展,现综述 FPX 在上述疾病治疗方面的临床研究,以供临床参考。

1 房颤的抗凝治疗

现代医学方法倡导房颤的治疗以患者为中心,以控制症状为导向的治疗思路^[6]。有症状的持续性房颤将严重影响患者的生活质量,为减轻这些症状,除了提供必要的药物外,还应进行心律控制,如心脏复

律以恢复窦性心律。然而,有研究^[7]表明,转复期存在血栓栓塞较高风险,需进行必要的预防性抗凝治疗。在一项 FPX 治疗左心房血栓的病例报告^[8]中,与 VKA 相比,患者通过持续 4 周的 FPX 抗凝治疗后,血栓清除率为 78.6% (VKA 组为 50.0%)。另一项关于房颤患者华法林抗凝治疗控制质量的影响因素研究^[9]中,与 VKA 相比,有血栓风险患者使用 FPX 的平均住院时间明显缩短,分别为 5.9 d 和 8.1 d。安全性临床研究方面,基于一项 FPX 经食管超声心动图检查引导房颤电复律(SAFE-AF)的安全性国际 II 期临床前试验^[10],与 VKA 相比,在房颤中使用 FPX 与较低的系统性血栓栓塞发生率相关,但主要终点事件(包括卒中、全身多发血栓栓塞、心肌梗死和死亡)发生率相对较高(1.7% vs 1.2%),其中出血发生率分别为 1.7% 和 0.6%。而在一项 FPX 联合依诺肝素、VKA 预防非瓣膜性房颤复律血栓栓塞并发症的安全性和有效性的随机、前瞻性多中心试验^[11]中,相比于单用依诺肝素和 VKA,联合 FPX 可显著降低不良事件发生率(FPX 联合依诺肝素组 2.8% vs FPX 联合 VKA 组 4.8%),其中大出血发生率分别为 0.8% (FPX 联合依诺肝素组)和 2.4% (FPX 联合 VKA 组)。而相比于利伐沙班预防转复的非瓣膜性房颤患者心血管事件的有效性和安全性研究(X-VerT),在卒中、全身多发血栓栓塞、心肌梗死和死亡等主要安全性指标方面,利伐沙班发生率为 0.50%,VKA 为 1.02%,其中致死和大出血发生率分别为 0.61% 和 0.80%。无论是 SAFE-AF,还是 X-VerT 试验,相比于同类抗凝机制的 FPX 在上述评价安全性指标方面优势均不够明显,因此,在房颤患者的抗凝治疗策略中,可考虑短期使用 FPX,待急性症状控制后换用常规抗凝剂,亦可采用低剂量 FPX 联合其他抗凝剂的动态调整方案。

2 肝硬化 PVT 的治疗

肝硬化 PVT 是深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的重要临床表现之一。PVT 是肝硬化失代偿期罕见和严重的并发症,可发生复发性上消化道出血和难治性腹水,据 Gulley 等^[12]的研究显示,肝硬化患者 DVT 发生率为 0.5%,肝硬化患者 DVT 发生率高于非肝硬化患者。有研究^[13]指出,早期抗凝治疗可提高门静脉再通率,约 60% 的抗凝患者可实现再通。一项关于 FPX 与低分子肝素治疗肝硬化 PVT 的比较研究^[14]表明,FPX 似乎比低分子肝素能更有效地治疗 PVT,即使减少剂量,也能发挥完全抗栓作用,提示在肝硬化 PVT 的可能治疗方法中,FPX 应被考虑在临床治疗决策中。该项研究纳入 124 例患者,聚氯乙烯支架受累者占 84%,脾静脉受累者占 13%,肠系膜上静脉受累

者占 36%。41 例(33%)患者接受 FPX 治疗,83 例(67%)患者接受低分子肝素治疗。结果在 36 个月的治疗期内,特别是处方剂量减少时,FPX 治疗组血栓消退率明显高于低分子肝素治疗组(77% vs 51%, $P=0.001$),多因素回归分析显示,使用全剂量 FPX ($HR=1.78, P=0.035$)是门静脉完全再通的独立预测因子。Zhang 等^[15]对 FPX 治疗 7 例失代偿期肝硬化患者急性 PVT 效果的研究显示,2 例患者给药 7 d 后 PVT 完全消失,靶血管通畅;4 例患者给药 14 d 后 PVT 完全消失,1 例患者给药 21 d 后 PVT 完全通畅,再通率为 100%。与治疗前数据比较,7 例患者血小板计数和凝血酶时间均未显著降低,D-二聚体在治疗期间显著下降。说明 FPX 可作为 PVT 治疗的较为理想的推荐药物,且在给药剂量方面不受常规剂量影响,临床可依据患者具体情况个体化选择。

3 COVID-19 患者的抗血栓和抗炎作用

越来越多的数据显示 COVID-19 住院患者的静脉血栓栓塞事件发生率较高^[16],而往往炎症和高凝状态共存是静脉血栓栓塞事件的主要危险因素^[17-19]。目前肝素类抗血栓药物在 COVID-19 阳性患者中的抗病毒作用备受关注,如依诺肝素除具有特定的抗血栓作用外,在体外对 SARS-CoV-2 还具有抗炎和抗病毒活性^[20-21]。一项回顾性分析^[22]比较 SARS-CoV-2 阳性住院患者在使用依诺肝素(40 mg 或 60 mg, 1 次/d)或 FPX(2.5 mg, 1 次/d)进行血栓预防和抗炎作用的研究,纳入了 2020 年 2 月 18 日—4 月 30 日意大利 5 家医院中 100 例 COVID-19 确诊患者,通过分析患者纤维蛋白原、D-二聚体、乳酸脱氢酶、白介素-6 和入院 3 周后 C 反应蛋白,以评估治疗期间炎症和血栓前凝血标志物的变化。结果显示,FPX 对降低 C 反应蛋白有效,对 D-二聚体无效;依诺肝素对降低 D-二聚体有效,对 C 反应蛋白无效。两种药物对白介素-6 和乳酸脱氢酶均有降低作用,对纤维蛋白原均无显著作用。一项 FPX 用于 100 例 COVID-19 患者的多中心真实世界研究^[23],比较了 FPX 与依诺肝素对照治疗对 COVID-19 患者的肺栓塞、DVT、大出血、急性呼吸窘迫综合征和住院死亡率的影响,结果在随访过程中,11 例患者发生静脉血栓栓塞,其中依诺肝素组发生率为 14.5%,FPX 组为 5.3%;4 例患者发生出血事件,其中依诺肝素组为 3.2%,FPX 组为 5.3%;17 例患者发生急性呼吸窘迫综合征,其中依诺肝素组为 17.7%,FPX 组为 15.8%;10 例患者死亡,全因死亡率依诺肝素组为 9.7%,FPX 组为 10.5%。尽管已有较多有关 FPX 用于 COVID-19 患者抗栓和抗炎治疗的临床研究数据发布,但应用证据仍不够充分,对 FPX

用于 COVID-19 患者的抗血栓和抗炎争议也普遍存在。据 Russo 等^[23]的研究显示,仍有 38% 的 COVID-19 患者在住院期间接受了 FPX 治疗,一定程度上反映了 FPX 在预防 COVID-19 患者静脉血栓栓塞的应用中发挥着越来越重要的角色。波兰《2019 冠状病毒病大流行期间静脉血栓栓塞的抗凝管理指南》^[24] 和美国血液学学会《2021 年静脉血栓栓塞管理指南:癌症患者的预防和治疗》^[25] 也明确提出,通过获益-风险评估,FPX 可在紧急情况下用于 COVID-19 重症患者的抗栓治疗。综上,认为 FPX 在 COVID-19 患者的抗栓与抗炎治疗决策中可作为重要的替代药物或紧急使用药物。

4 ACS 的治疗

在欧美开展的一项大型 FPX 与依诺肝素对照治疗非 ST 段抬高型 ACS (non-ST-elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 早期抗凝的非劣效性随机临床试验^[26-27] 显示,FPX 和依诺肝素在降低 9 d 死亡率、心肌梗死和难治性缺血发生风险方面的效果相似,在 180 d 的跟踪随访研究中,与依诺肝素相比,FPX 也与较低的 NSTEMI-ACS 发病率和改善总生存率相关。另一项基于 2 094 例 NSTEMI-ACS 患者的临床随机对照研究^[28] 中,与接受依诺肝素治疗的患者相比,FPX 的净不良临床事件(如出血、全因死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)的发生风险显著降低,持续时间为 30 d。Almendro-Delia 等^[29] 在 FPX 用于糖尿病合并急性 ST 段抬高型心肌梗死未接受再灌注治疗患者的研究中发现,30 d 内发生死亡或心肌再梗死的患者比例,FPX 组 ($n = 1\ 458$, 2.5 mg 皮下注射,1 次/d) 为 12.2%, 对照组 ($n = 1\ 409$, 安慰剂 + 常规护理或肝素常规剂量) 为 15.1%, FPX 在控制死亡率或改善心肌再梗死发生率方面更具优势。同样在 OASIS-6 试验评估皮下 FPX 抗凝治疗策略^[30] 中,在广泛的经皮冠状动脉介入治疗、溶栓或无再灌注治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中,与标准抗凝治疗方法相比,30 d 内使用 2.5 mg FPX (1 次/d) 可显著减少死亡或心肌再梗死的主要临床结局的发生,从对照组的 11.2% 降低到 FPX 组的 9.7%, 而两组严重出血的发生趋势不显著。Bundhun 等^[31] 的一项 meta 分析纳入了 7 项研究,共 9 618 例非 ST 段抬高型心肌梗死患者,结果也显示依诺肝素和 FPX 组的死亡率相似,心肌梗死和卒中在不同随访期无显著差异,但 FPX 组在 30 d 的随访期或中期随访期间,大出血和小出血发生情况仍优于依诺肝素组,轻微、严重和总出血方面有显著差异。最近在巴西的一项研究^[32] 同样证实对于巴西人群,FPX 在 NSTEMI-ACS 住院患者预后的影响优于依诺肝素,并能显著减少合并事件和出血事件的发生。因

此,认为 FPX 相较其他传统抗凝药物,在治疗 ACS 的疗效和安全性方面的优势更为明显,值得推广于 ACS 的一线治疗方案中。

5 HIT 的治疗

HIT 是一种由 IgG 抗体介导的严重药物不良反应^[33]。肝素为一种复杂的糖分子化合物,不具有抗原性,其主要通过自身结构中的链长基团和硫酸化程度影响血小板因子 4 复合物的构象变化,并被体内抗体识别而引起的系列免疫现象^[34]。与典型的药物致血小板减少机制不同,肝素/血小板因子 4 复合物通过免疫球蛋白 Fc 部分 C 末端受体导致血管内血小板活化和聚集,血小板的活化导致血栓前血小板微粒子的释放和凝血酶的生成,而致反常的动脉和静脉血栓形成^[35]。有证据表明,除血小板因子 4 复合物外,肝素结合蛋白也会导致 HIT,其抗体与血小板结合后与内皮细胞结合,导致内皮细胞活化和血管内皮抗凝活性丧失^[36]。当 HIT 发生后,必须立即停止肝素抗凝治疗,并选择其他替代抗凝方案,其中 FPX 被证实可作为 HIT 的治疗方案之一,且患者(包括孕妇、Budd-Chiari 综合征和冠状动脉旁路移植术后)表现出较高的安全性^[37-40]。一项 FPX 治疗 10 例 HIT 患者的单中心临床经验性观察研究^[41] 显示,大部分患者在使用 FPX 5 ~ 7 d 后血小板计数恢复正常,10 例 HIT 患者中,即使存在严重肾功能损害的情况下使用 FPX 也被证明是安全有效的。在另一项 FPX 治疗 HIT 疗效与安全性的临床回顾性研究^[42] 中,通过患者服用 FPX 时是否出现新的、复发的或进展性的血栓栓塞事件,血小板计数的恢复,轻微和严重出血事件评估其疗效与安全性,共筛查 1 022 例患者,符合纳入标准 47 例,其中 HIT 阳性 12 例,阴性 35 例,在 12 例 HIT 阳性患者中,2 例仅接受直接凝血酶抑制剂 (direct thrombin inhibitor, DTI),如阿加曲班和比伐卢定等治疗,2 例仅接受 FPX 治疗,8 例最初接受 DTI 治疗后换用 FPX 治疗 (DTI + FPX),结果 12 例患者中均无复发或进展性血栓栓塞事件发生,但 2 例 (16.7%) 患者出现新的血栓形成,其中 1 例使用阿加曲班,1 例使用 DTI 后换用 FPX; 在出血事件的评估中,DTI 组发生 3 例 (16.7%), FPX 组发生 1 例 (10%), 接受 DTI + FPX 的患者中未出现新的出血事件,3 组出血事件发生率差异均无统计学意义 ($P < 0.05$), 因此认为 FPX 治疗 HIT 的疗效与安全性可靠,据此也进一步验证了 FPX 作为 HIT 常规治疗方案的科学性与合理性。2018 年,美国血液学学会静脉血栓栓塞治疗指南^[43] 和美国胸科医师学会循证临床实践指南《肝素致血小板减少症的治疗和预防:抗血栓治疗和预防血栓形成》(第 9

版)》^[44]发布,其中正式将 FPX 推荐为 HIT 适应证的治疗方案用药,进一步提高了其临床应用证据级别。

6 总结与展望

由于抗 Xa 因子效果取决于血浆中抗凝血酶Ⅲ水平,基于 FPX 的作用机制,笔者认为其对活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间和纤维蛋白原等功能性凝血指标影响也不大。目前,许多国家或区域已进行了大量临床试验,尽管越来越多的学者和研究团队一致认为 FPX 在抗血栓方面并不比传统低分子肝素差,临床观察到的出血事件发生率也不高,在抗凝治疗决策中的角色值得重新定位。近年来,由于 FPX 的高特异性,越来越多的临床试验尝试将其与不同的抗凝/抗血栓药物联合使用,如华法林和阿司匹林等,以达到靶向治疗的目的。希望随着临床研究的深入与入组病例的不断扩大,这种联合治疗方案得以发挥其优势,其生物效果也更加值得期待。但由于传统方法无法监测和评估 FPX 的剂量毒性,用于监测肝素或低分子肝素的传统血凝分析方法并不适用 FPX,因此需开发出新的分析方法予以解决上述问题。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yin ET, Wessler S, Stoll PJ. Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X [J]. *J Biol Chem*, 1971, 246 (11): 3703-3711.
- [2] Walenga JM, Jeske WP, Bara L, et al. Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic pentasaccharide [J]. *Thromb Res*, 1997, 86 (1): 1-36.
- [3] Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9319): 1710-1711.
- [4] Olson ST, Björk I, Sheffer R, et al. Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267 (18): 12528-12538.
- [5] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomized double blind comparison [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9319): 1715-1720.
- [6] Lane DA, Lip GY. Patient's values and preferences for stroke prevention in atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risk with oral anticoagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111 (3): 381-383.
- [7] Lau YC, Brown RA, Lip GY. Fondaparinux in atrial fibrillation—Old dog, new tricks? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108 (2): 85-87.
- [8] Rosa GM, Parodi A, Dorighi U, et al. Left atrial thrombosis in an anticoagulated patient after bioprosthetic valve replacement; report of a case [J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2 (1): 20-23.
- [9] Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score [J]. *Chest*, 2013, 144 (5): 1555-1563.
- [10] Cohen A, Stellbrink C, le Heuzey JY, et al. SAFETY of Fondaparinux in transoesophageal echocardiography-guided Electric cardioversion of Atrial Fibrillation (SAFE-AF) study: a pilot study [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108 (2): 122-131.
- [11] Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial [J]. *Circulation*, 2004, 109 (8): 997-1003.
- [12] Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53 (11): 3012-3017.
- [13] Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (6): 1582-1599.
- [14] Senzolo M, Piano S, Shalaby S, et al. Comparison of fondaparinux and low-molecular-weight heparin in the treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *Am J Med*, 2021, 134 (10): 1278-1285.
- [15] Zhang ZH, Zhang JW, He P, et al. Fondaparinux is effective for acute portal vein thrombosis in decompensated cirrhotic patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (42): e8256.
- [16] Russo V, Bottino R, Carbone A, et al. COVID-19 and heart: from clinical features to pharmacological implications [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (6): 1944.
- [17] Scudiero F, Silverio A, di Maio M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome [J]. *Thromb Res*, 2021, 198: 34-39.
- [18] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [J]. *Thromb Res*, 2020, 191: 145-147.
- [19] Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120 (8): 1230-1232.
- [20] di Micco P, di Micco G, Russo V, et al. Blood targets of adjuvant drugs against COVID-19 [J]. *J Blood Med*, 2020, 11: 237-241.
- [21] Tiwari V, Beer JC, Sankaranarayanan NV, et al. Discovering small-molecule therapeutics against SARS-CoV-2 [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25 (8): 1535-1544.
- [22] Cardillo G, Viggiano GV, Russo V, et al. Antithrombotic and anti-inflammatory effects of fondaparinux and enoxaparin in hospitalized COVID-19 patients: the FONDENOXAVID study [J]. *J Blood Med*, 2021, 12: 69-75.
- [23] Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, et al. Fondaparinux use in patients with COVID-19: a preliminary multicenter real-world experience [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76 (4): 369-371.
- [24] Kosior DA, Undas A, Kopeć G, et al. Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland: an expert opinion of the Section on Pulmonary Circulation of the Polish Cardiac Society [J]. *Kardiol Pol*, 2020, 78 (6): 642-646.
- [25] Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (4): 927-974.
- [26] Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (18): 1742-1751.
- [27] Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (14): 1464-1476.
- [28] Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic syndromes (OASIS)-5 trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (2): 243-249.

- [29] Almendro-Delia M, Izquierdo-Bajo Á, Madrona-Jiménez L, et al. Fondaparinux versus enoxaparin in the contemporary management of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Insights from a multicenter registry [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 332:29-34.
- [30] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction; the OASIS-6 randomized trial [J]. *JAMA*, 2006, 295 (13): 1519-1530.
- [31] Bundhun PK, Shaik M, Yuan J. Choosing between Enoxaparin and Fondaparinux for the management of patients with acute coronary syndrome; a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):116.
- [32] Soeiro AM, Silva PG, Roque EA, et al. Fondaparinux versus enoxaparin-Which is the best anticoagulant for acute coronary syndrome? - Brazilian registry data [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107(3):239-244.
- [33] Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, et al. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(5):437-441.
- [34] Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94(1114):453-457.
- [35] Linkins LA. Heparin induced thrombocytopenia [J]. *BMJ*, 2015, 350:g7566.
- [36] Guyatt GH, Aki EA, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 suppl):7S-47S.
- [37] Chaudhary RK, Khanal N, Giri S, et al. Emerging therapy options in heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2014, 12(1):50-58.
- [38] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8):737-744.
- [39] Badger NO. Fondaparinux (Arixtra (R)), a safe alternative for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia? [J]. *J Pharm Pract*, 2010, 23(3):235-238.
- [40] Cegarra-Sanmartín V, González-Rodríguez R, Paniagua-Iglesias P, et al. Fondaparinux as a safe alternative for managing heparin-induced thrombocytopenia in postoperative cardiac surgery patients [J]. *J Cardiothorac Vase Anesth*, 2014, 28(4):1008-1012.
- [41] Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: single center experience [J]. *Int Angiol*, 2020, 39(1):76-81.
- [42] Snodgrass MN, Shields J, Rai H. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(8):712-717.
- [43] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22):3360-3392.
- [44] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 suppl):e495S-e530S.

收稿日期:2022-02-17

(上接第 648 页)

- [22] Arnold AD, Whinnett ZI, Vijayaraman P. His-Purkinje conduction system pacing: state of the art in 2020 [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2020, 9(3):136-145.
- [23] Ponnusamy SS, Vijayaraman P. How to implant His bundle and left bundle pacing leads: tips and pearls [J]. *Card Fail Rev*, 2021, 7:e13.
- [24] Padala SK, Ellenbogen KA. Left bundle branch pacing is the best approach to physiological pacing [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 1(1):59-67.
- [25] 王尹曼, 陈学颖, 柏瑾, 等. 希氏束起搏的中长期有效性与安全性评价 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2020, 34(5):5.
- [26] Cano Ó, Vijayaraman P. Left bundle branch area pacing: implant technique, definitions, outcomes, and complications [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(11):155.
- [27] Padala SK, Master VM, Terricabras M, et al. Initial experience, safety, and feasibility of left bundle branch area pacing: a multicenter prospective study [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(14):1773-1782.
- [28] Wu S, Sharma PS, Huang W. Novel left ventricular cardiac synchronization: left ventricular septal pacing or left bundle branch pacing? [J]. *Europace*, 2020, 22(suppl_2):ii10-ii18.
- [29] Li X, Qiu C, Xie R, et al. Left bundle branch area pacing delivery of cardiac resynchronization therapy and comparison with biventricular pacing [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(4):1711-1722.
- [30] Heckman L, Vijayaraman P, Luermans J, et al. Novel bradycardia pacing strategies [J]. *Heart*, 2020, 106(24):1883-1889.
- [31] Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: results from the international LBBAP collaborative study group [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(2):135-147.
- [32] Chen X, Ye Y, Wang Z, et al. Cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing vs. optimized biventricular pacing with adaptive algorithm in heart failure with left bundle branch block: a prospective, multi-centre, observational study [J]. *Europace*, 2022, 24(5):807-816.
- [33] Peng X, Chen Y, Wang X, et al. Safety and efficacy of His-bundle pacing/left bundle branch area pacing versus right ventricular pacing: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2021, 62(3):445-459.
- [34] Waddingham PH, Lambiase P, Muthumala A, et al. Left ventricular-only and multipoint pacing in cardiac resynchronization therapy: latest evidence and strategies for use [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2021, 10(2):91-100.
- [35] 李皓晗, 赵青, 郭洁, 等. 单左室起搏实现心脏再同步化治疗对左房结构及功能的影响 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2020, 34(1):20-24.
- [36] Su Y, Hua W, Shen F, et al. Left ventricular-only fusion pacing versus cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a randomized controlled trial [J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(9):1225-1232.
- [37] Carabelli A, Jabeur M, Jacon P, et al. European experience with a first totally leadless cardiac resynchronization therapy pacemaker system [J]. *Europace*, 2021, 23(5):740-747.
- [38] Akhtar Z, Leung LWM, Sohal M, et al. Leadless cardiac resynchronization therapy: a distant Utopia [J]. *Europace*, 2021, 23(5):817.

收稿日期:2022-01-06