

新型口服抗凝药在慢性肾病患者中的应用

汪秀衡³, 吴洁², 胡恒境^{1,2*}

(1. 南华大学 基础医学博士后流动站; 2. 南华大学 附属第一医院 心内科;
3. 南华大学 附属第一医院 核医学科, 湖南 衡阳 421000)

摘要:新型口服抗凝剂(NOACs)是一种新研发的凝血因子抑制剂,在各种血栓事件及缺血性心血管事件中发挥着重要的作用,但其在慢性肾病(CKD)3~5期患者中的使用仍存在争议。对不同分期CKD患者推荐使用NOACs、监测评价NOACs所致抗凝相关肾病及NOACs临床应用。

关键词:慢性肾病;新型口服抗凝药;栓塞

中图分类号:R54 文献标志码:A

Application of new orally anticoagulants in patients with chronic kidney disease

WANG Xiu-heng³, WU Jie², HU Heng-jing^{1,2*}

(1. Postdoctoral Research Station of Basic Medicine, University of South China;
2. Department of Cardiology Lab, the First Affiliated Hospital of University of South China;
3. Department of Nuclear Medicine Lab, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421000, China)

Abstract: Novel oral anticoagulants (NOACs) as blood coagulation factor inhibitors have exhibited pivotal role in thromboembolic event and ischemic cardiovascular disease. Nevertheless, its application in chronic kidney disease (CKD) patients of stage 3-5 remains controversial. This paper reviewed currently recommended usage of NOACs in CKD patients of stage 3-5 in the evaluation of anticoagulation related nephropathy, clinical monitoring and assessment of NOACs.

Key words: chronic kidney disease; new oral anticoagulant; embolization

有效的抗凝治疗能显著减少慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者血栓事件及缺血性心血管事件的发生^[1-3]。维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)华法林常用于预防各类血栓栓塞事件的发生。然而VKAs狭窄的治疗窗口极不稳定的药代动力和药效变化,限制了其在CKD患者中的应用^[4]。新型口服抗凝剂(novel oral anticoagulants,

NOACs)通过直接抑制凝血级联反应后期的凝血因子的激活,产生更稳定的药代动力和药效(图1),但随着CKD患者病情进展,NOACs在体内蓄积率及出血风险也随之增加。研究表明CKD 3期患者予NOACs治疗可获较大益处^[1-2],但目前CKD患者中的使用仍存在争议。本文总结了NOACs对CKD患者有效和安全性的认识。

收稿日期:2019-07-04 修回日期:2019-12-06

基金项目:国家自然科学基金(81700306);湖南省自然科学基金(2018JJ3469);中国博士后科学基金(2017M622588);湖南省卫生健康委(C2019115)

*通信作者(corresponding author):bestmanhhj@hotmail.com

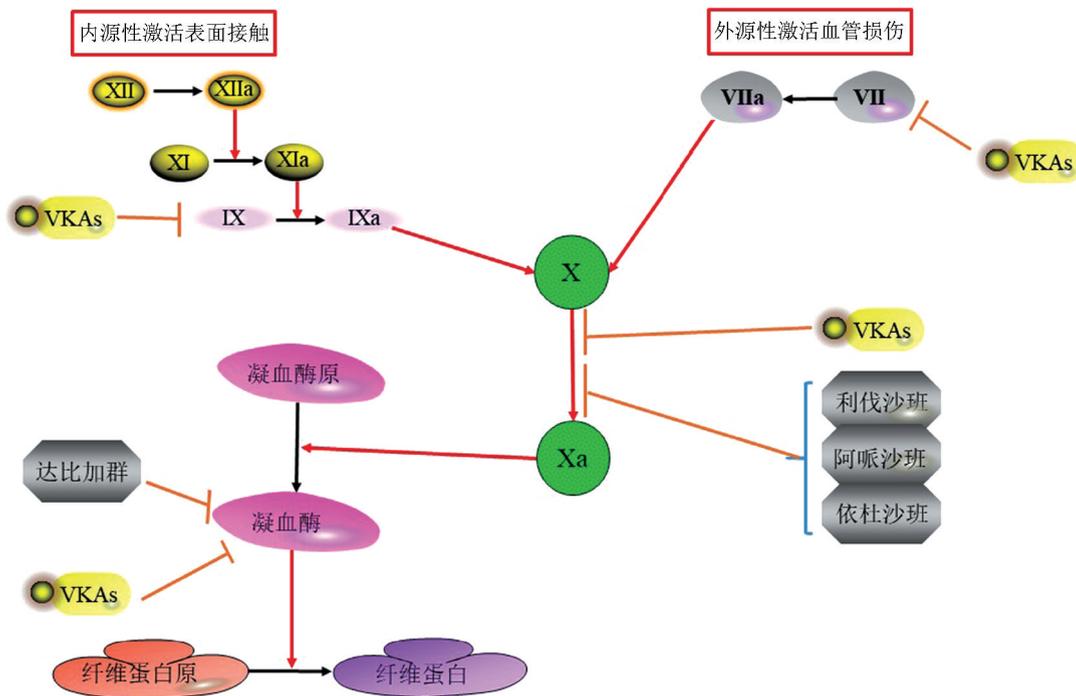


图1 NOACs 和 VKAs 的作用靶点

Fig 1 Targets of NOACs and VKAs

1 NOACs 在 CKD 患者中的应用

1.1 NOACs 的一般特性

目前 NOACs 特指新研发上市的 Xa 因子抑制剂或直接凝血酶抑制剂,前者包括阿哌沙班、利伐沙班和依度沙班,后者有达比加群。达比加群是目前 NOACs 中生物利用度最低的药物,因而血浆中的药物浓度易受到药物吸收和清除的影响。NOACs 主要经肾脏代谢,达比加群约 80% 通过肾脏清除,而依度沙班、利伐沙班和阿哌沙班的排泄率分别约为 50%、33% 和 27%。

肝脏是 NOACs 代谢的另一重要器官。达比加群酯(Dabigatran etexilate)、利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(Apixaban)和依度沙班(Edoxaban)的排泄率分别约为 20%、65%、73% 和 50%,肝脏细胞色素 P450 3A4 是利伐沙班清除的关键蛋白,也可部分清除阿哌沙班^[3]。NOACs 相比华法林起效更快、半衰期更短,且无需进行常规的血液监测。但是 NOACs 的药代动力学不同,在使用前应考虑每个患者的症状和并发症,定期监测肾功能并依据药物相互作用调整治疗量(表 1)。

1.2 CKD 分期对 NOACs 代谢的影响

NOACs 治疗心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者的随机临床试验中,达比加群(RE-LY)^[5]、利伐沙班(ROCKET AF)^[6]、阿哌沙班(ARISTOTLE)^[7]和依度沙班(ENGAGE AF-TIMI 48)^[8]均证明比华法林有更好的预防卒中效果及安全性,且能降低全因死亡率。当 CKD 患者肌酐清除率(creatinine clearance rate, CrCl)降低至 50~79 mL/min 时接受 NOACs 治疗比华法林具有更好的安全性,但随着 CrCl 进一步降低至 25~49 mL/min 时,只有接受阿哌沙班治疗才比华法林有更好的安全性^[9]。轻中度肾功能受损不影响 NOACs 治疗效果及安全性^[2,10],因此 NOACs 是预防轻中度 CKD 患者血栓发生切实可行的方法。然而,这些试验中未提及终末期肾脏疾病患者中 NOACs 的疗效和安全性。随着肾小球滤过率不断降低,NOACs 在体内蓄积及出血风险逐渐增加,故对于不同分期 CKD 患者 NOACs 的使用值得深入剖析。

1.2.1 NOACs 在 CKD 3 期患者中的应用推荐:欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)建议对 CKD 3 期患者进行危险分层后,再决定

表 1 NOACs 的作用与药代动力学
Table 1 Effects of NOACs and pharmacokinetics

项目/药品	达比加群	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
作用机制	直接抑制凝血酶	Xa 因子抑制剂	Xa 因子抑制剂	Xa 因子抑制剂
前体药物	是	否	否	否
给药途径	口服	口服	口服	口服
生物利用度	3~7%	66% (与食同服~100%)	50%	62%
血药浓度达峰时间/hour	1~3	2~4	3~4	1~2
半衰期/hour	12~17	5~13	9~14	10~14
肾清除率	80%	33%	27%	50%
肝细胞色素 P450 3A4	否	大部分是	部分是	极小部分是
食物促进吸收	无影响	39%	无影响	6~22%
消化不良	5~10%	无影响	无影响	无影响
血液检测	TT 或 ECT	抗 Xa 因子活性	抗 Xa 因子活性	抗 Xa 因子活性
特异性逆转剂	Idarucizumab Aripazine	Andexanet alpha Aripazine	Andexanet alpha Aripazine	Andexanet alpha Aripazine
能通过透析清除	是	否	否	否

TT. 凝血酶时间;ECT. 蝰蛇毒凝血时间。

是否启动抗凝治疗^[11]。CKD 1~3 期患者接受 NOACs 治疗相比华法林可显著降低卒中或全身血栓栓塞的风险,并且不增加出血风险,该保护效果随肾功能的减低而增加^[12]。欧美人群 CKD 3 期患者接受 NOACs 治疗(除达比加群),相比接受华法林治疗可大幅减低出血风险。而在亚洲人群中,接受达比加群治疗 CKD 3 期患者出血概率则较利伐沙班低^[13]。最新循证医学也指出 CKD 3 期患者使用足量 NOACs 的获益显著高于华法林^[14]。相比华法林,GFR 30~49 mL/min 的患者使用阿哌沙班的出血风险并不随肾功能减少而增加,达比加群 110 mg 治疗出血效果与华法林持平^[15]。利伐沙班 20 mg 预防卒中和全身栓塞以及发生出血事件与华法林相似,但利伐沙班较少发生致命性出血。依度沙班预防卒中和全身栓塞的有效性和安全性与华法林一致,大出血的发生率相对较低^[1]。目前 FDA 已经批准了在 GFR> 30 mL/min 的患者中使用达比加群(150 mg bid),GFR 30~49 mL/min 的患者使用较小剂量达比加群(110 mg bid)、利伐沙班(15 mg qd)和依度沙班(30 mg qd),而阿哌沙班则可按照标准剂量服用(2.5 mg bid)^[11]。亚太心脏节律学会(Asia Pacific Heart Rhythm Society, APHRS)指出

CrCl 30~49 mL/min 时抗凝治疗效果和安全性 NOACs 优于 VKAs,且亚洲人群中颅内出血的风险相对较低,所以推荐此时给予标准剂量 NOACs^[16]。综上所述在 CKD 3 期患者中使用 NOACs 是安全有效的。

1.2.2 NOACs 在 CKD 4 期患者中的应用推荐:指南建议对 CKD 4 期患者进行血栓风险评估,若为高危则需行抗血栓治疗。目前 ESC 建议对 CrCl< 30 mL/min 的患者禁止使用达比加群、利伐沙班和依杜沙班。如果有以下 3 种标准中的两种:血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dL,年龄 ≥ 80 岁,体质重 ≤ 60 kg,建议使用小剂量阿哌沙班(2.5 mg bid)。当血清肌酐> 2.5 mg/dL 或 CrCl<25 mL/min 时则禁止使用阿哌沙班^[15]。目前 FDA 批准了 GFR 15~29 mL/min 患者使用低剂量达比加群(75 mg bid)、利伐沙班(15 mg qd),依度沙班(30 mg qd)。APHRS 建议在 CrCl 15~30 mL/min 患者中使用低剂量利伐沙班(15 mg qd),阿哌沙班(2.5 mg bid),慎重使用依度沙班(30 mg qd)^[16]。目前华法林在 CKD 4 期患者抗凝中,仍然为首选,在无法使用华法林时,方可考虑使用 NOACs。有研究对 146 例 CrCl<25 mL/min 的成年患者随机分组,分别接受阿哌沙班(2.5 mg bid)或

华法林行抗凝治疗,发现患者的卒中数量及主要出血事件的发生没有显著差异^[17],该试验提示 NOACs 可能是 CKD 4 期患者的合理选择。

1.2.3 NOACs 在 CKD 5 期患者中的使用:CKD 5 期肾衰竭合并有 AF 患者,其血栓栓塞风险明显增加,同时还具较高出血风险,因而抗凝需谨慎。华法林将 INR 控制在 1.5~2.5 区间能降低 CKD 5 期患者卒中风险,而且不增加其脑或消化道出血风险^[18]。究其原因可能是将血液透析、腹膜透析和移植患者统一归纳为“肾脏替代”组进行分析,因而不能充分反映 VKAs 真实情况。相反更多证据显示 VKAs 不仅不能给肾衰竭患者带来益处,反而使卒中、出血和死亡的风险增加 2.2 倍^[19]。因此 ESC 指南对终末期肾病患者使用 VKAs 亮出了“黄牌”,其他指南也因华法林较高的出血率持谨慎态度。由于缺乏前瞻性的 RCTs 研究,VKAs 在 CKD 5 期患者中的使用仍存在争论。与华法林相比,达比加群导致透析患者再住院、出血及死亡的风险更高^[20]。这可能是肾脏对华法林有较高的清除能力。阿哌沙班由于其特殊的药代动力学,可能是终末期肾病中最安全的 NOAC。阿哌沙班不仅比华法林抗凝效果好,而且主要出血风险以及全因死亡率亦显著减低。目前 FDA 已批准肾衰竭患者使用阿哌沙班(5 mg 口服 bid),但 APHRS 不推荐透析肾衰竭患者使用 NOACs。综上所述,肾衰竭患者如需抗凝治疗,应尽量选择华法林,若存在必须使用 NOACs 的情况,则考虑使用阿哌沙班,避免使用其他 NOACs。

2 NOACs 引起的抗凝相关肾病

抗凝剂相关肾病(anticoagulant-related nephropathy, ARN)是指在无明显病因及 INR 比值>3.0 基础上发生的急性肾损伤,伴镜下或肉眼血尿。ARN 是一种新型的、可能被低估的急性肾损伤,与过度口服抗凝药有关。ARN 常见于华法林和醋硝香豆素的使用,最近新的研究指出 NOACs 也可导致 ARN 的发生。ARN 的组织形态学特征为:肾小球出血和红细胞管型致肾小管阻塞,导致急性和慢性肾小管损伤,主要见于远端肾小管病变,而肾小球光镜、电镜、免疫荧光检查正常或轻度异常^[21]。有研究指出达比加群所致出血患者中有 53% 出现急性肾损伤^[22],而在 AF 患者中不论使用标准化剂量

的华法林或者达比加群,GFR 在所有治疗组中下降程度均相似。达比加群剂量依赖性所致的 ARN 多见于啮齿动物,在患有 AF 的亚洲人群中,达比加群(110 mg/150 mg bid)相比华法林,出血事件的数量及急性肾损伤发病率明显降低,而达比加群(110 mg bid)的急性肾损伤及抗凝性肾病发病更低^[23]。因此有理由认为 NOACs 过度抗凝可能是导致 ARN 发生的主要原因,低剂量达比加群可减少肾脏损害。

3 NOACs 的监测与拮抗作用

由于这类药物在肾脏的滤过率水平不同,因此在不同的 CKD 阶段需要进行剂量调整,以免出现过度抗凝导致出血风险及慢性肾损伤的增加,加速肾功能恶化。临床医生需引起重视,并采取更加密切的随访防范此类事件的发生,患者也需有意识的预防此类事件的发生。欧洲心脏节律协会指南建议,长期规律服用 NOACs 的患者,若肾功能正常,至少每年检查 1 次肾功能;如 GFR 在 30~60 mL/min 时,建议至少每 6 个月检查 1 次;若 GFR<30 mL/min 时,则建议至少每 3 个月检查 1 次。注意监测肾功能的变化,并做出相应的药物剂量调整^[24]。与 VKAs 不同的是,NOACs 的药代动力学特性是可以预测的,因此一般情况下不需要监测血液指标,但 CKD 患者需进行监测,对不同种类的 NOACs 需要进行不同的评价。如达比加群需监测凝血酶时间或蝰蛇毒凝血时间,而凝血因子 Xa 抑制剂需评估抗凝血因子 Xa 活性(表 1)。

使用 NOACs 治疗患者的出血管理与其他抗凝剂并无差异,包括体液复苏及血制品的使用。NOACs 特定的逆转剂目前正在开发中,目前初步显示出良好效果。Andexanet alfa 是一种通用凝血因子 Xa 逆转剂,能够以剂量依赖性的方式逆转利伐沙班和阿哌沙班的抗凝作用。依达赛珠(Idarucizumab)是一种单克隆抗体,对达比加群具有很高的亲和力,其 88%~98% 能够在患者中迅速并完全逆转达比加群的抗凝活性。Aripazine 是一种阳离子小分子,可用于结合 NOACs,且已被证明可以逆转依度沙班的抗凝作用(表 1)。

4 问题与展望

CKD 患者使用口服抗凝药物的种类和剂量都

受 CKD 分期的影响。在 CKD 3 期患者中,有证据表明 NOACs 相比华法林具有更大的治疗效果和安全性。然而,由于 NOACs 需要长期治疗,且本身价格较高,为患者家庭及社会带来了巨大的经济负担。并且已接受 NOACs 治疗的患者需定期检测肾功能,以避免 NOACs 的过量使用,导致 ARN 发生。在 CKD 4~5 期患者中,特别是 CKD 5 期,理论上来说,阿哌沙班应该是被许可的 NOACs 中最安全的,因为它具有更低的肾脏清除率,但由于缺乏 RCT 数据,NOACs 目前在大多数指南中不推荐使用^[13-16],特别是符合亚洲人群的 APHRS 指南中亦不推荐使用,相反过量用药可增加出血风险和 ARN 发病可能。

在现今 CKD 4 期和 5 期患者治疗方案中,若风险分层提示需行口服抗凝药治疗,则应使用 VKAs,而不应该优先考虑给予 NOACs 治疗。

CKD 3 期以上患者患缺血性卒中和全身血栓栓塞的风险增加。目前临床 NOACs 试验排除了 CrCl<30 mL/min 的患者,只在 CKD 4 和 5 期小范围患者中观察使用。关于使用华法林和其他 VKAs 也缺少前瞻性的 RCTs 研究。因此,应谨慎对 CKD 4 和 5 期患者行抗凝治疗。传统的口服抗凝药由于自身局限性而并非 CKD 患者的最佳选择,期望在不久的将来,能研发更多新型、疗效可预测的口服抗凝药应用于临床。

参考文献:

- [1] Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, *et al.* Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. *Circulation*, 2016, 134:24-36.
- [2] Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1:451-460.
- [3] Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments[J]. *Lancet*, 2015, 386:281-291.
- [4] Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, *et al.* Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20:912-921.
- [5] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:1139-1151.
- [6] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365:883-891.
- [7] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365:981-992.
- [8] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:2093-2104.
- [9] Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, *et al.* Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104:418-429.
- [10] Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, *et al.* On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF[J]. *Circulation*, 2016, 134:37-47.
- [11] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38:2137-2149.
- [12] Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, *et al.* Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117:69-75.
- [13] Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, *et al.* Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in asians with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68:1389-1401.
- [14] Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, *et al.* Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171:181-189.
- [15] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *et al.* The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use

- of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39: 1330-1393.
- [16] Chiang CE, Okumura K, Zhang S, *et al.* 2017 consensus of the asia pacific heart rhythm society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Arrhythm*, 2017, 33:345-367.
- [17] Zbigniew K, Hubert S, Andrzej J, *et al.* Safety of new oral anticoagulants for patients with chronic kidney disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24:4505-4510.
- [18] Yoon CY, Noh J, Jhee JH, *et al.* Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: a nationwide population-based study[J]. *Stroke*, 2017, 48: 2472-2479.
- [19] Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, *et al.* Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis[J]. *Circulation*, 2014, 129:1196-1203.
- [20] Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, *et al.* Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis[J]. *Circulation*, 2015, 131:972-979.
- [21] Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, *et al.* Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49:1401-1407.
- [22] Berger R, Salhanick SD, Chase M, *et al.* Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin [J]. *Ann Emerg Med*, 2013, 61:475-479.
- [23] Chan YH, Yeh YH, See LC, *et al.* Acute kidney injury in asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68:2272-2283.
- [24] Potpara TS, Lenarczyk R, Larsen TB, *et al.* Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in europe results of the european heart rhythm association survey[J]. *Europace*, 2015, 17:1862-1867.

新闻点击

8岁的认知可预测老年时大脑健康状况

研究发现,如果8岁时的认知表现不错的话,在70岁时进行精神敏锐度测试的成绩也会很不错。

英国研究人员以1946年出生的500多名英国成年人为基础,他们在8岁时接受了阅读理解和其他技能的测试。当他们70岁左右时,接受了记忆和信息处理等技能的测试,还进行了PET扫描以检测大脑中是否有斑块堆积。

研究人员发现,他们在8岁时的标准认知测验中的表现预示着他们在70岁左右的表现。在孩子中得分最高的人可能会在以后的生活中保持这一水平。“认知”是指处理信息、将事情投入记忆、推理和解决问题的能力。

但是,研究人员认为教育也很重要,在正规教育中走得更远的老年人往往得分更高,而不论他们在儿童时期考试成绩如何。过去的许多研究已将较高的教育水平与较低的痴呆风险联系在一起。至于为什么教育对痴呆症风险很重要,原因尚不确定,但是美国神经科学院的研究人员用“认知储备”理论做了解释:痴呆症的特征是异常蛋白质的积累,称为“斑块”。在受过更多教育的人中,大脑可能会更好地弥补这种损伤,从而使其能够长时间正常工作。

该研究发表在《神经学》(*Neurology*)杂志上。

刘晓荻 译

薛惠文 编