



抗凝药物的药理特性

南京大学医学院附属鼓楼医院 徐航



早期抗凝药物的研发

肝素的分离

双香豆素的鉴定和纯化

肝素获得FDA批准

华法林获得FDA批准

LMWH获批

1918

1930s

1939

1954

1990s



要求肠胃外给药



治疗窗窄



要求肠胃外给药



起效和失效缓慢



食物和药物相互作用多

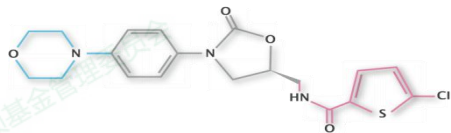


常规凝血监测



90年代后的抗凝药物

首个直接凝血酶抑制剂（希美加群）获得批准，然后于



2006年撤市利伐沙班首次获得EMA批准

肝素的分离

利伐沙班的双香豆素的合成和纯化

肝素获得FDA批准

启动利伐沙班的临床开发 华法林获得FDA批准

LMWH获批

1998

2000

2001

2002

2004

2008

Bayer公司开始寻找新型口服抗凝药



要求肠胃外给药



治疗窗狭窄



要求肠胃外给药

磺达肝癸钠获得FDA批准



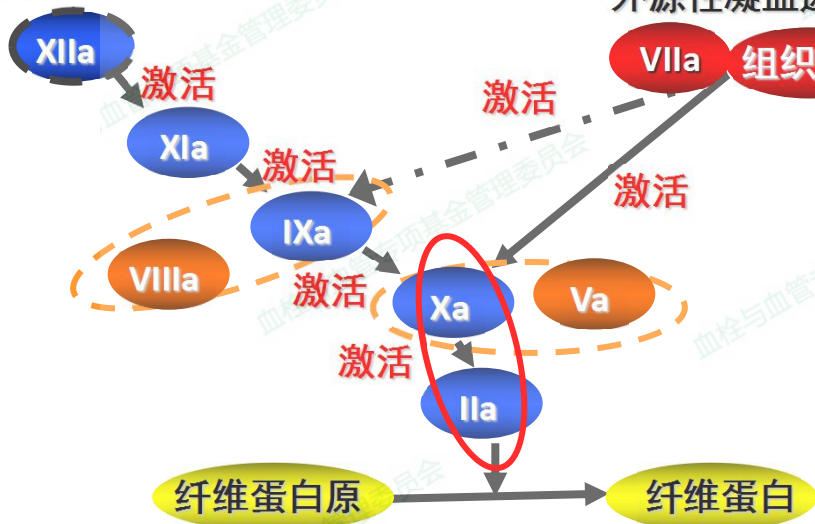
起效和失效缓慢
食物和药物相互作用
定期凝血监测





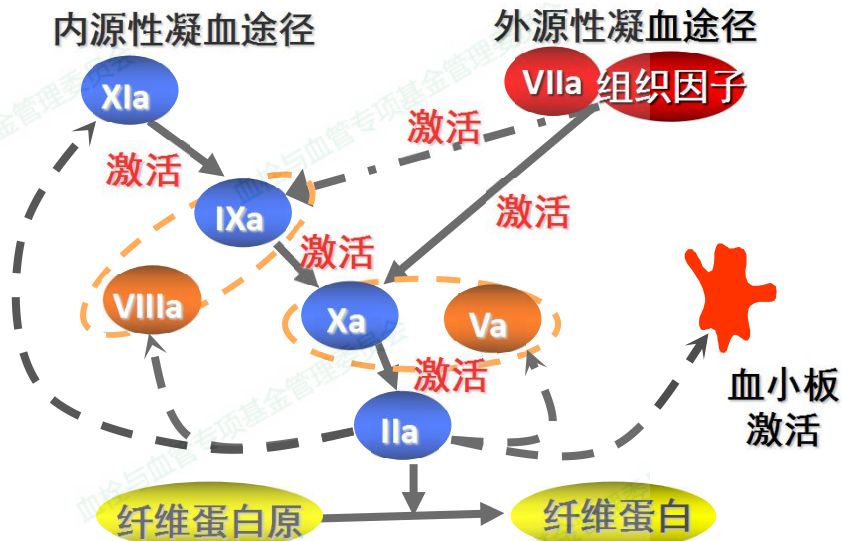
Xa因子与IIa因子是凝血系统的共同途径

接触性血栓途径



外源性凝血途径

VIIa 组织因子





肝素类及戊糖抗Xa/抗IIa比值

肝素、低分子肝素抗IIa活性差异

药物	平均分子量(D)	抗Xa/抗IIa比例
UFH: 普通肝素	15000	100: 100
Tinzaparin: 亭扎肝素	6750	100: 50
Dalteparin: 达肝素	6000	100: 40
Nadroparin: 那屈肝素	4500	100: 28
Enoxaparin: 依诺肝素	4200	100: 20
Fondaparinux: 磺达肝癸钠	1725	100: 0



肝素-低分子肝素-磺达肝癸钠

	普通肝素	低分子肝素	磺达肝癸钠
1.蛋白、内皮细胞、巨噬细胞	高	低	无
2.生物利用度	15-30%	90%	100%
3.激活血小板	强	弱	无
4.血小板4因子中和	强	弱	无
5.肝素诱导的血小板减少症（HIT）	1%	0.1%	0%
6.监测抗凝活性	常规	非常规	不需要
7.骨质疏松症	高	低	无
8.清除方式	网状内皮/肾脏	网状内皮/肾脏	肾脏
9.半衰期（SC）	2h	3-5h	17h
10.根据体重调整	需要	需要	不需要
11.鱼精蛋白中和	可以	部分	不可以

因此磺达肝癸钠药代动力学根据有可预见性，抗凝作用更容易掌握



肝素引起的血小板减少症 (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)

	1型HIT	2型HIT
机制	肝素的直接血小板聚集作用引起	药物-PF-4抗体诱发免疫反应
发生时间	1-4d	<24h(100d内有肝素接触史); 5-14d (无肝素接触史); 数周以后
停药后恢复的时间	4d	4-10d
血小板计数减少	$100 \times 10^9/L$	$(30-55) \times 10^9/L$
血栓形成	无	有 (30-80%)



HIT 的 临 床 诊 断

HIT风险评估4Ts评分（敏感性高，特异性低）

内 容

- 血小板减少 Thrombocytopenia
- 发生时间 Timing
- 血栓或其他后遗症 Thrombosis
- 其他引起血小板减少的原因
oTher cause

标 准

- 4Ts评分低度可能（0-3分），可以除外HIT
- 4Ts评分高度可能（6-8分），抗体阳性，可以诊断HIT
- 4Ts评分中度可能（4-5分），IgG抗体阳性，可诊断HIT

4Ts 评分系统

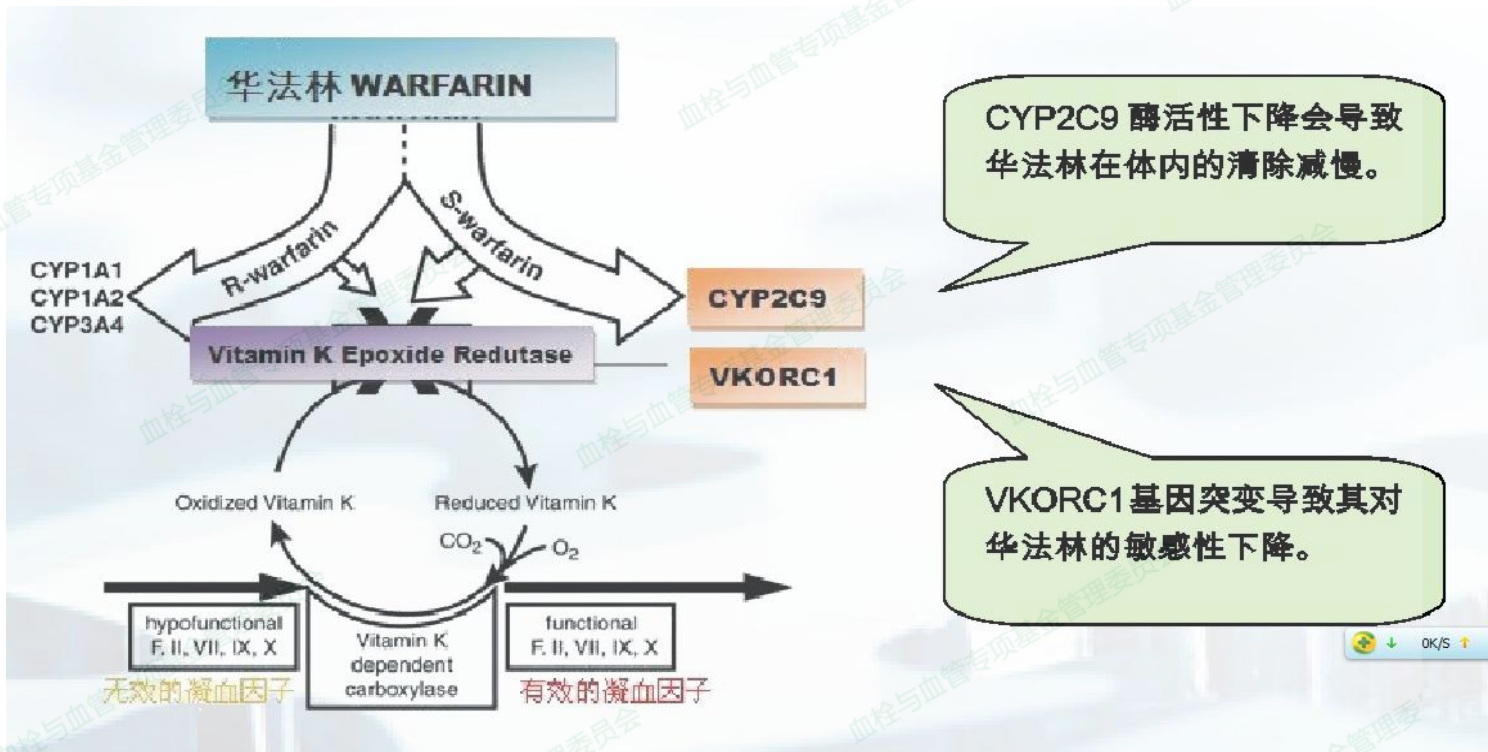


指标	2分	1分	0分	患者
血小板减少	血小板计数相对降低 >50%且最低值 >20×10 ⁹ /L	血小板计数相对降低 30%-50%或最低值在 10×10 ⁹ /L-19×10 ⁹ /L	血小板计数相对降低 <30%或绝对值下降 <10×10 ⁹ /L ✓	血小板: 2.00×10 ⁹ /L
肝素治疗和血小板减少的时间差	明确应用肝素后5-10d 或≤1d(在过去30d内 接触过肝素)	应用肝素>10d或 ≤1d(在过去30-100d 内接触过肝素)	≤1d但无肝素接触史 ✓	2d
血栓形成	明确的新发血栓、注 射部位皮肤坏死、过 敏反应、肾上腺出血	抗凝治疗后再发血栓 可疑血栓、肝素注射 部位皮肤出现红斑	无 ✓	无
其他血小板减少的原 因	无其他原因	感染源不确定的败血 症; 呼吸机使用	手术、菌血症、放化 疗、DIC、输血后紫癜、 其他药物	有

注: 6-8分, 高度可能; 4-5分, 中度可能; 0-3分, 低度可能



华法林药理作用

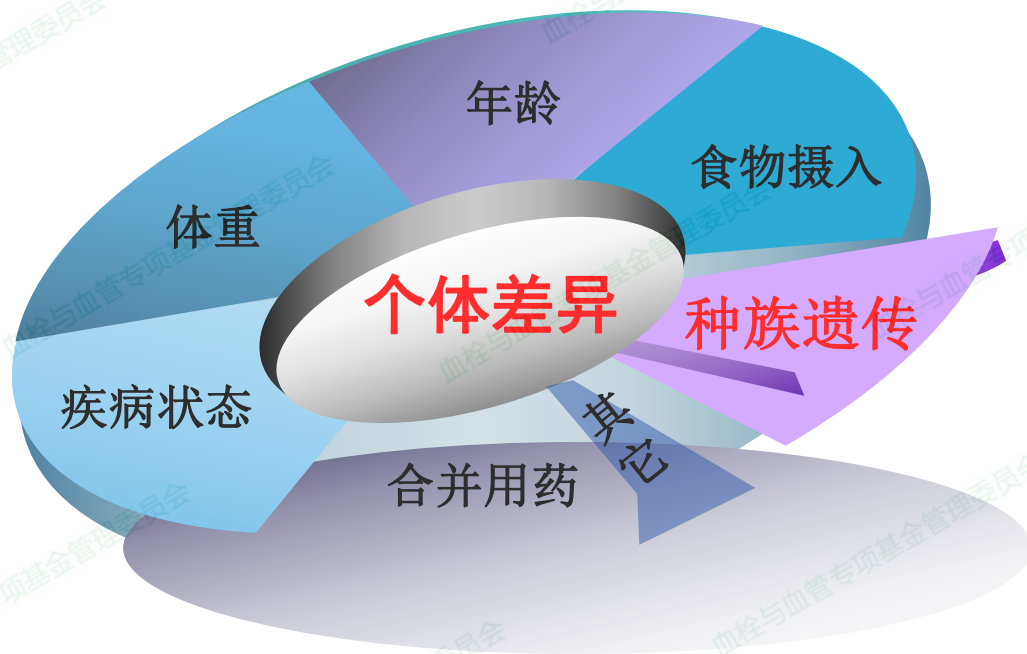


CYP2C9 酶活性下降会导致华法林在体内的清除减慢。

VKORC1 基因突变导致其对华法林的敏感性下降。

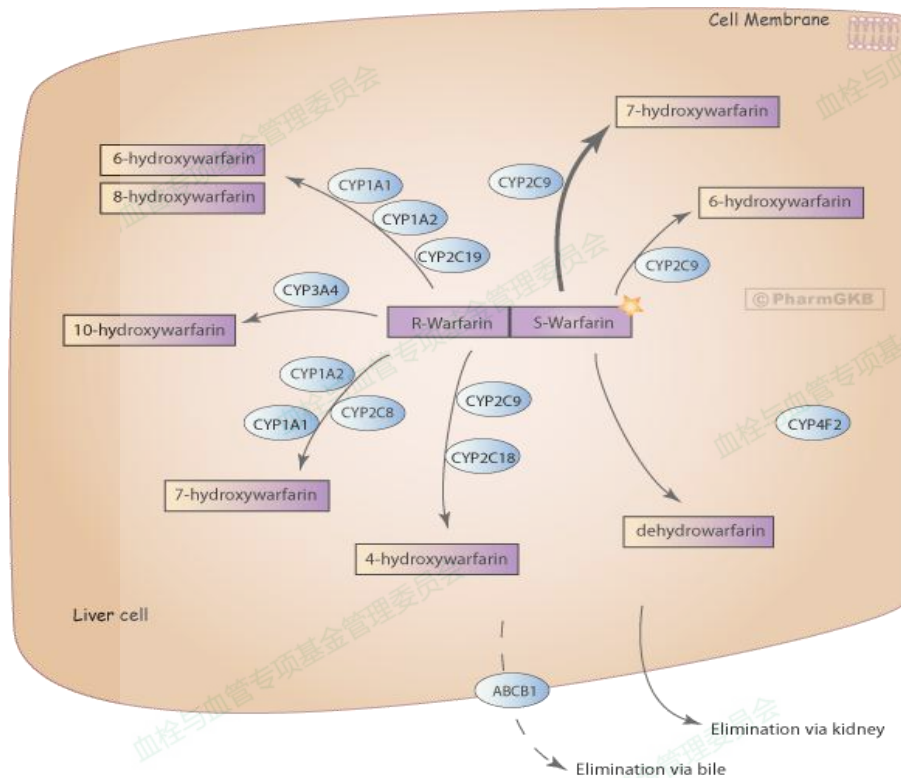


华法林的个体差异





华法林的药动学

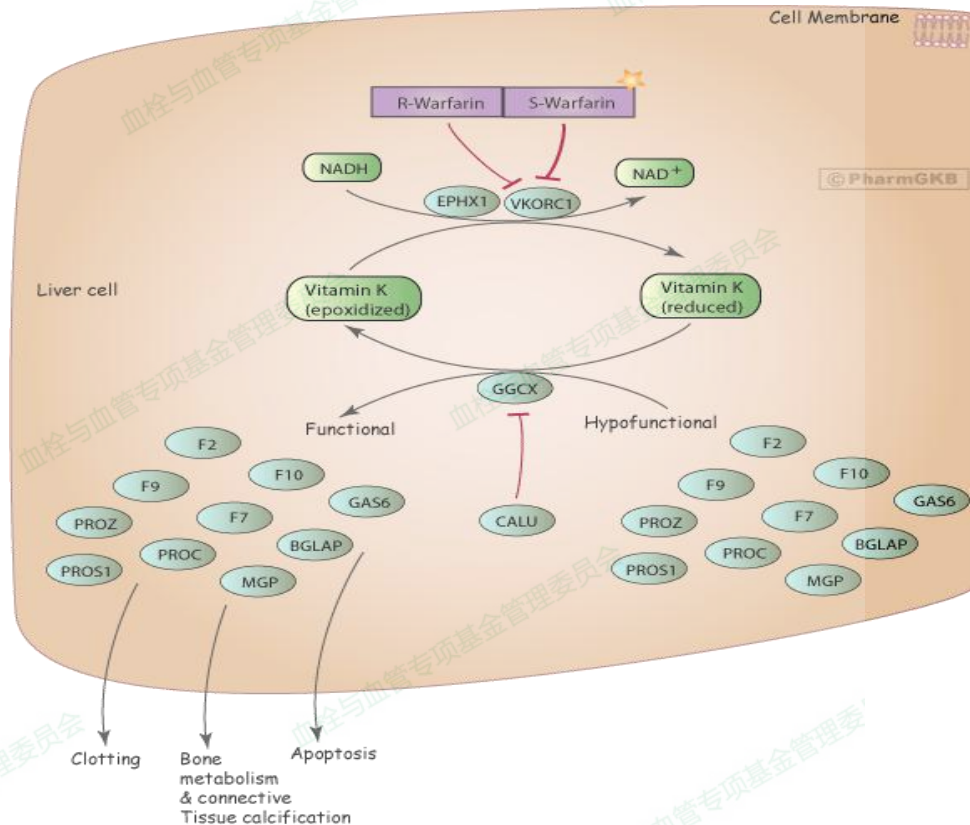


- S-华法林的活性为R-华法林的3倍以上。
- S-华法林主要由CYP2C9代谢，其代谢产物仅有微弱的抗凝作用。
- CYP2C9酶活性下降会导致华法林在体内的清除减慢。



华法林的药效学

- 通过抑制维生素K在肝脏细胞内合成凝血因子F2、F7、F9、F10，从而发挥抗凝作用。
- 体内环氧型维生素K被还原为氢醌型维生素K由**维生素环氧化物还原酶复合体（VKORC）**完成，华法林主要是抑制该酶而产生作用。
- VKORC1基因突变导致其对华法林的敏感性发生变化。



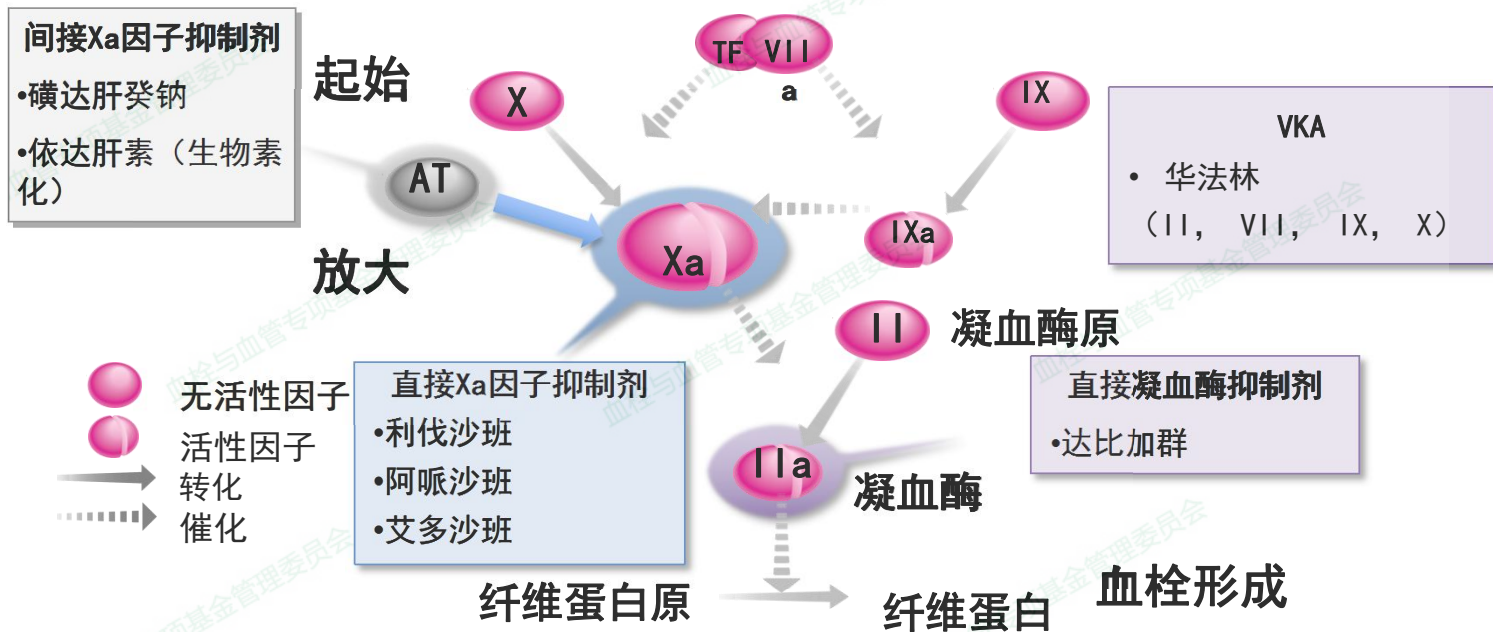


模型概况

模型	人种	样本量	基因变量	目标INR	R ²
IWPC	混合	4043+1009	CYP2C9 VKORC1	2-3	43%
Gage	混合	1015+292	CYP2C9 VKORC1	1.5-3.2	54%
Wadelius	欧洲	1496+181	CYP2C9 VKORC1	2-3	58.7%
Wen	汉 (台湾)	108	CYP2C9 VKORC1	1.7-3.0	62%
Wei	汉	260+65	CYP2C9 VKORC1 CYP4F2	1.5-3.0	51.7%



新型抗凝药物 (NOAC)

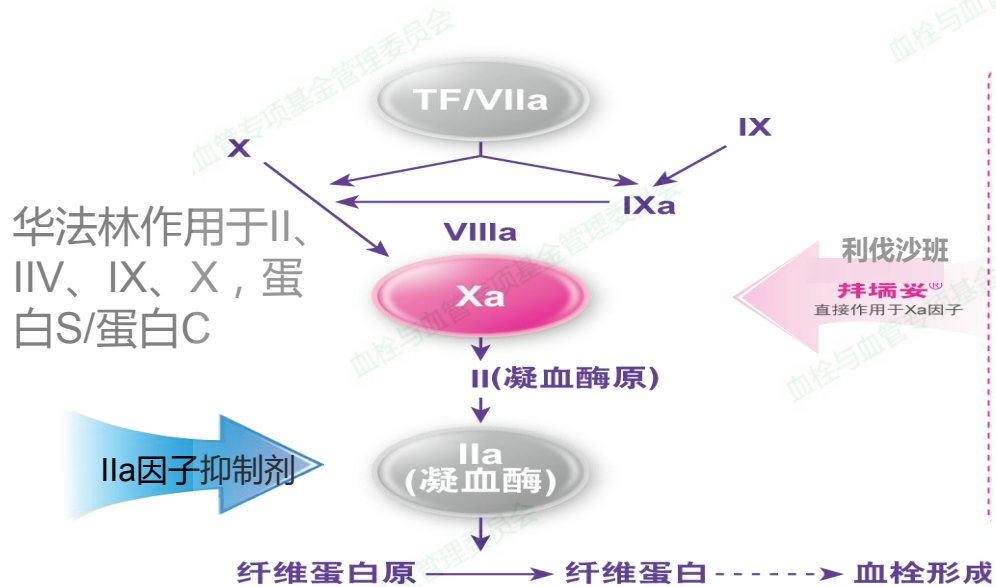


NOAC的研发更多选择了Xa因子作为靶点!

*艾多沙班在中国尚未上市



NOACs 直接单靶点抗凝，优势明显



- 生物利用度高，口服
- 起效快速持续，一日一次
- 治疗窗宽，无需监测INR
- 食物药物相互作用少

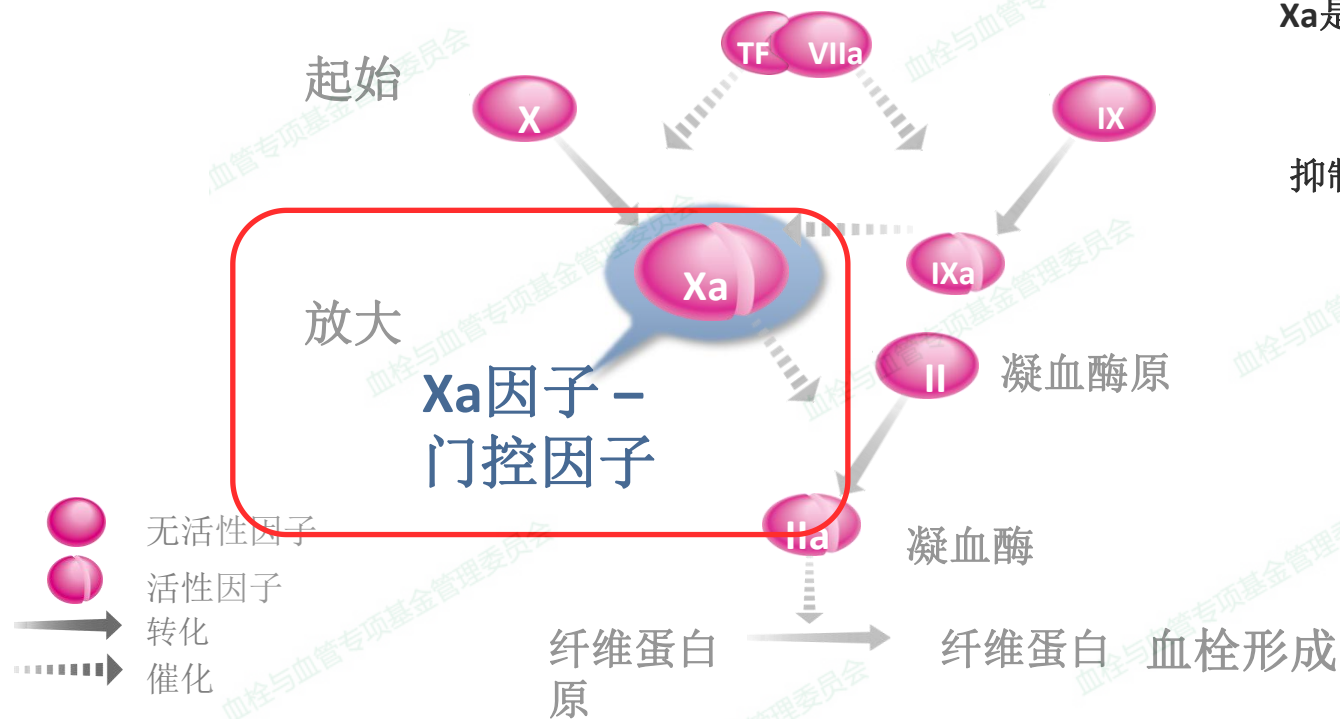


抑制Xa因子和抑制IIa因子的效果是否相同？



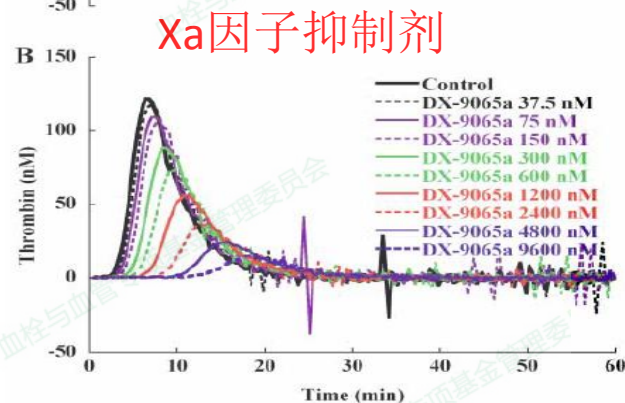
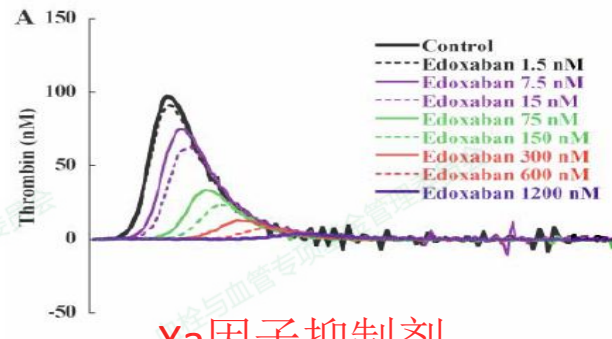
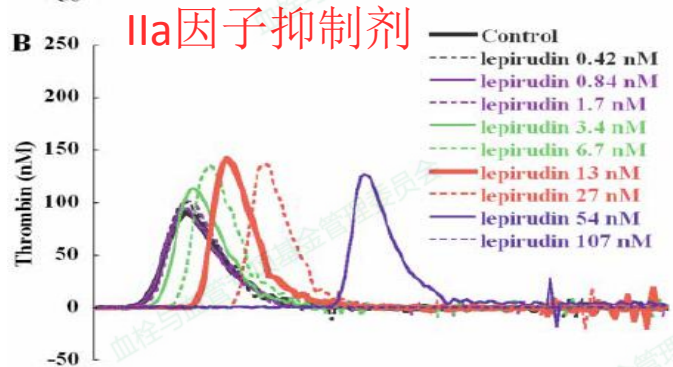
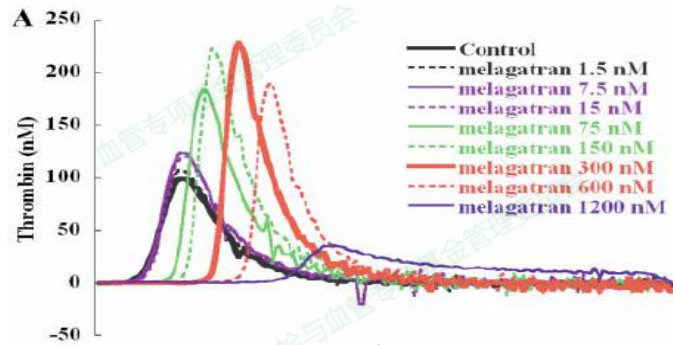


干预Xa因子较干预IIa因子：更高效



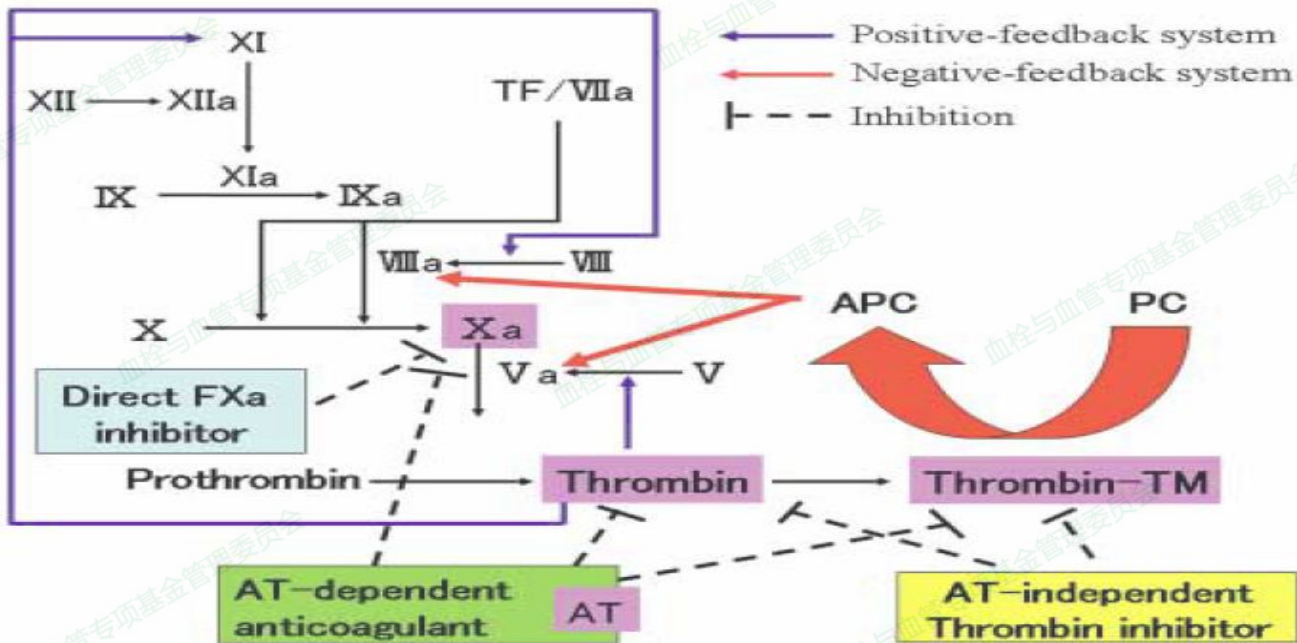
Xa是共同凝血途径的第一步，是凝血瀑布中的关键因子
扩增的主要位点
抑制1分子的Xa因子相当于抑制1000分子的IIa因子

Xa因子抑制剂对凝血酶生成的抑制更规则 不会造成撤药后凝血酶生成的反跳





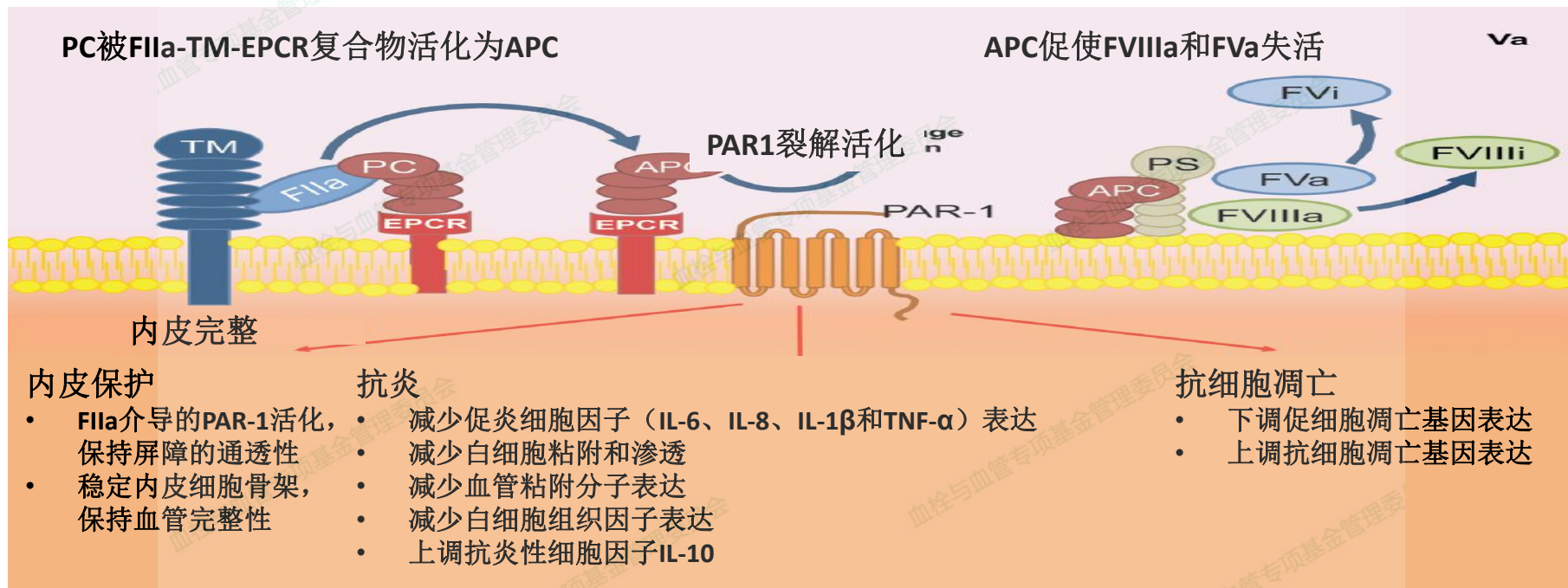
Xa因子抑制剂不会干预PC系统的活化



Xa因子抑制剂的功能具有特异性

不会干预PC系统的内皮保护、抗炎、抗细胞凋亡等作用

FIIa介导活化的APC具有多种保护作用





新型口服抗凝药物药理学性质比较

性质	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班	达比加群
靶点	FXa	FXa	FXa	FIIa
前体药物	否	否	否	是
生物利用度	80%	60%	50%	6%
给药剂量	o.d.	bid	o.d.	bid
半衰期	7-11 h	12 h	9-11 h	12-14 h
肾排泄	33% (66%)	25%	35%	80%
分布容积	50L	21L	>300L	60-70L
血浆蛋白结合率	>90%	87%	40-59%	35%



NOAC药物吸收和胃肠道影响不同

	达比加群	利伐沙班	阿哌沙班	艾多沙班
生物利用度	3-7%	66% (-100%食物)	50%	62%
H2B/PPI吸收	-12-30%	无影响	无影响	无影响
食物吸收	无影响	39%	无影响	6-22%

- 利伐沙班15mg或20mg的剂量要求与食物同服，生物利用度可接近100%
- H2B/PPI略影响达比加群的吸收
- 达比加群的生物利用度低，因此药物吸收或清除过程中的变化就会引起血药浓度的波动



利伐沙班通过肝肾双通道代谢， 患者肾脏负担小

利伐沙班



与食物同服生物利用度~100%

利伐沙班



35%

活性药物肾脏消除



65%

经肝脏代谢

达比加群



与食物同服生物利用度~ 6.5%

达比加群



80%

NOAC在肾功能不全时半衰期的变化不同



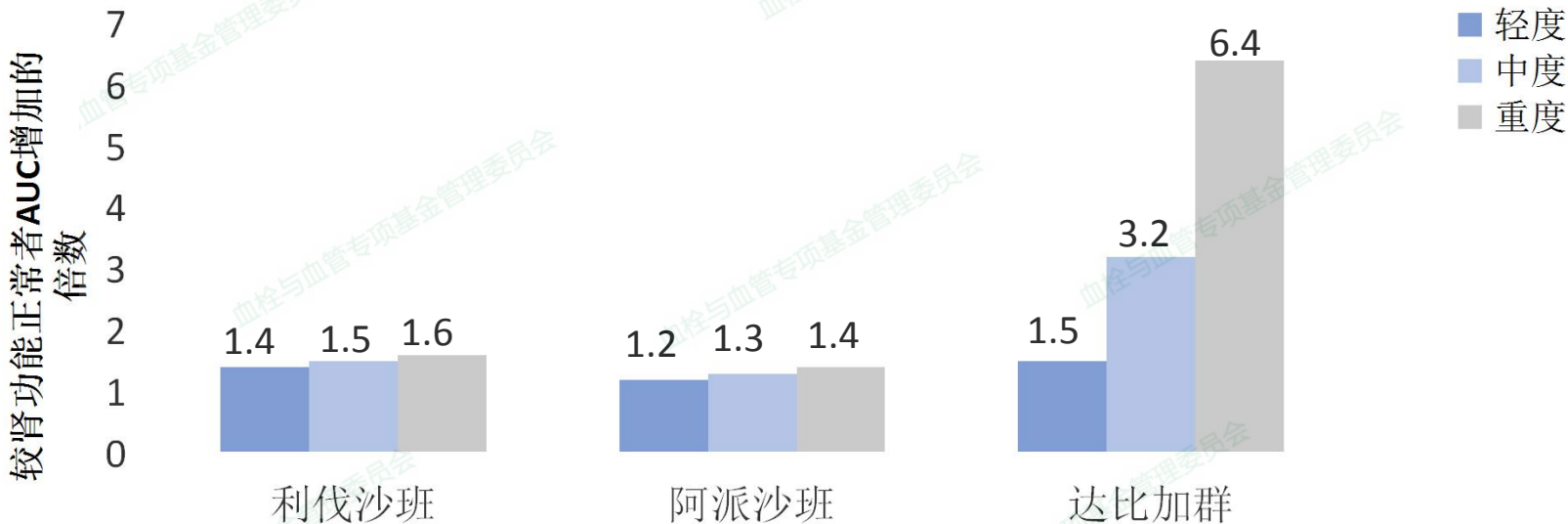
	Dabigatran	Apixalban	Edoxaban	Rivaroxaban
CrCl>80 ml/min	12-17h ⁶¹	12h	10-14h	5-9h(young)
CrCl 50-80 ml/min CKD stage I and II	~17h ¹²² (+50%)	~14.6h ¹²³ (+16%)	~8.6h ¹²⁴ (+32%) ^{smPC}	~8.7h ¹²⁵ (+44%) ¹²⁶
CrCl 30-50 ml/min CKD stage III	~19h ¹²² (+320%)	~17.6h (+29%)	~9.4h ¹²⁴ (+74%) ^{smPC}	~9.0h (+44%) ¹²⁶
CrCl 15-30 ml/min CKD stage IV	~28h ¹²² (+530%)	~17.3h (+44%)	~16.9h ¹²⁴ (+72%) ^{smPC}	~9.5h (+44%) ¹²⁶
CrCl <15 ml/min CKD stage V ;off-dialysis	No data	- (+36%)	- (+93%)	- (+70%) ¹²⁷

CKD chronic kidney disease ;CrCl creatinine clearance

EHRA 2015 update



NOACs在肾功能不全患者 AUC的变化不同



备注：图表数据均基于各自SmPCs. 非头对头比较..

1. Rivaroxaban SmPC; 2. Apixaban SmPC; 3. Dabigatran SmPC; 4. Stangier J et al. Clin Pharmacokinet. 2010;49(4)

NOAC适应症批准情况

Product Name	Indication	EMA/FDA审批情况	CFDA审批情况
Pradaxa® (Dabigatran) 达比加群酯	NVAF卒中预防	EMA: 2011-Aug FDA: 2010-Oct	CFDA: 2013-Feb
	髌髌关节置换术后VTE预防	EMA: 2008-Apr FDA: 2015-11-23	尚未批准
	深静脉血栓的治疗及PE治疗	EMA: 2014-Jun FDA: 2014-Apr	尚未批准
Eliguis® (Apixaban) 阿哌沙班	NVAF卒中预防	EMA: 2012-Nov FDA: 2012-Dec	尚未批准
	髌髌关节置换术后VTE预防	EMA: 2011May FDA: 2014-March	CFDA: 2013-Jan
	深静脉血栓的治疗及PE治疗	EMA: July 29,2014 FDA: Aug 21,2014	尚未批准
Lixiana® (Edoxaban) 爱多沙班	NVAF卒中预防	EMA: June 26,2015 FDA: Jan 8,2015	尚未批准
	髌髌关节置换术后VTE预防	EMA&FDA: 未批准 日本: 2011-Apr	尚未批准
	深静脉血栓的治疗及PE治疗	EMA: June 26,2015 FDA: Jan 8,2015	尚未批准
Xarelto® (Rivaroxaban) 利伐沙班	NVAF卒中预防	EMA: 2011-Dec FDA: 2011-Nov	CFDA: 2015-Apr
	髌髌关节置换术后VTE预防	EMA: 2008-Sep FDA: 2011-Jul	CFDA: 2009-Mar
	深静脉血栓的治疗及PE治疗	EMA: 2011-Dec(DVT治疗) EMA: 2012-Nov(PE治疗) FDA: 2012-Nov	CFDA: 2015-Apr 中国目前获批深静脉血栓的治疗及PE预防

变换 NOACs



	华法林
达比加群	
To	CrCl ≥ 50 ml/min,start warfarin3 days prior to d/c dabigatran CrCl 30-50ml/min,start warfarin2 days prior before d/c dabigatran CrCl 15-30ml/min,start warfarin1 day prior before d/c dabigatran
From	when INR is < 2.0
利伐沙班	
To	start warfarin+parenteral contnue until INR ≥ 2
From	when INR is < 3.0
阿哌沙班	
To	start warfarin+parenteral contnue until INR ≥ 2
From	when INR is < 2.0

Global Pradaxa prescribing information July 2013 ,pradaxa full prescribing information Oct 2010,Xarelto full prescribing information March 2014, Eliquis full prescribing information March 2014

NOAC与常用药物间的相互作用



		达比加群	阿哌沙班	依度沙班*	利伐沙班
阿托伐他汀	P-gp/CYP3A4 抑制	+18%	阴影	无反应	无反应
地高辛	P-gp 竞争	无反应	无反应	无反应	无反应
维拉帕米	P-gp 竞争， 弱CYP3A4 抑制剂	+12-180% (同时减少剂量和次数)	阴影	+ 53% (缓释) (减少一半剂量)	轻微影响 (CrCl 15-50 ml/min时需 注意)
地尔硫卓	P-gp 竞争， 弱CYP3A4 抑制剂	无反应	+40%	阴影	轻微影响 (CrCl 15-50 ml/min时需 注意)
奎尼丁	P-gp 竞争	+50%	阴影	+80% (减少一半剂量)	+50%
胺碘酮	P-gp 竞争	+12-60%	阴影	+53%	轻微影响 (CrCl 15-50 ml/min时需 注意)
决奈达隆	P-gp/CYP3A4	+70-100% (美国：2x75 mg)	阴影	+80% (减少一半剂量)	阴影
酮康唑；伊曲康唑； 伏立康唑；泊沙康唑	P-gp 和 BCRP/ CYP3A4	+140-150% (美国：2x75 mg)	+100%	阴影	最高 +160%

红色 - 禁用；**桔色** - 减少剂量；**黄色** - 如果同时出现其他黄色因素，需考虑减少剂量；**阴影** - 无相关数据；**从药物动力学方面提出的建议**

BCRP: 乳腺癌耐药蛋白； GI: 肠胃； P-gp: P-糖蛋白

Heidbuchel H 等人 Eur Heart J 2013;34:2094-2106; Europace 2013;15:625-651.

中毒解救剂



特征	Idarucizumab/Praxbind	Andexanet alfa(PRT064445)	Arpazine(PER977,cirapar antag)
药物类型	人源化单克隆抗体片段	酶解无效的重组Xa因子	水溶性的合成小分子物质
靶标	达比加群	Xa因子抑制剂	Xa因子抑制剂、达比加群、UFH、LMWH、磺达肝癸钠
临床试验剂量	5g静推	400mg静推，随后4mg/min输注	100-300mg静推
当前研究进展	III期临床试验已完成RE-VERSE AD为前瞻性队列研究III期试验已完成并成功达到主要终点，结果于2015年发表于《新英格兰医学杂志》 NEngUMed.2015Aug6;373(6);511-20.	III期临床试验已完成ANNEXA为前瞻性队列研究，III期试验已完成并成功达到主要终点，结果于2015年发表于《新英格兰医学杂志》 NEngUMed.2015Dec17;373(25);2413-24	II期试验进行中： 随机、单盲对照研究，结果尚未发表 II期注册研究： https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207257?term=use+of+PER977+to+Reverse+the+Anticoagulation+Effect+of+Edoxaban&rank=2
	FDA正式批准上市；2015年10月份 欧盟委员会批准上市：2015年11月27日	FDA未批准 欧盟未批准	FDA未批准

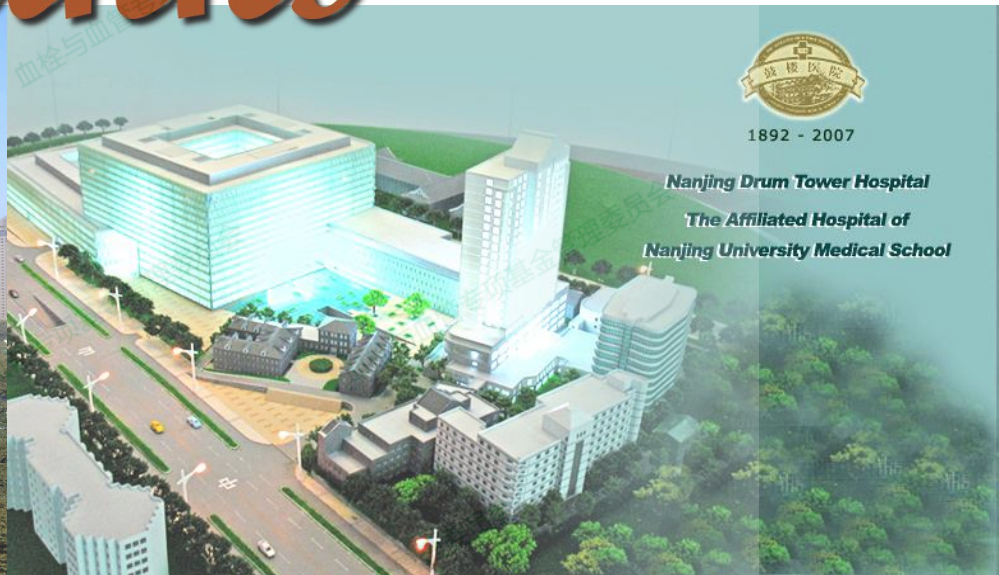


总 结

- 新型口服抗凝药物(NOACs) 为临床抗凝治疗提供新选择, 已获众多权威房颤指南推荐
- 四大方面比较NOAC
 - 多靶点向单靶点方向转化的作用机制, Xa因子抑制剂与IIa因子抑制剂的不同
 - NOACs更加稳定的药代动力学特征
 - NOAC四项III期试验的临床疗效显示, NOACs较华法林显著降低卒中或全身性栓塞事件发生率, 大出血发生率则与华法林相当
 - NOACs治疗窗口宽, 针对不同的患者群选择不同的NOAC
- NOACs (利伐沙班、阿哌沙班、达比加群等) 与华法林相比显示出较大优势, 为血栓栓塞性疾病及房颤患者带来了新的希望



Thanks



1892 - 2007

Nanjing Drum Tower Hospital
The Affiliated Hospital of
Nanjing University Medical School

南京大学医学院附属鼓楼医院

徐航

njglyyxh@126.com