

新型口服抗凝药物的研究进展

陈苗苗

浙江大学医学院附属邵逸夫医院 310000

【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】 静脉血栓栓塞症;心房颤动

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-9753 (2019) 07-191-02

1 静脉血栓栓塞症

VTE 包括深静脉血栓形成 (DVT) 和 / 或肺栓塞 (PE)。VTE 的常规急性期治疗为给予 LMWH 或磺达肝癸钠,并与维生素 K 拮抗剂 (VKA) 至少重叠治疗 5d 至国际标准化比率 (INR) ≥ 2.0 。长期治疗推荐给予 VKA 至少 3 个月,部分患者应长达 6 ~ 12 个月或无限期。新型口服抗凝药物治疗和预防 VTE 的研究已显示出劣于或优于常规抗凝治疗,在将来有可能改变 VTE 的治疗策略。

1.1 达比加群

有研究对需给予 6 个月抗凝治疗的近端 DVT 或 PE 患者比较了达比加群与华法林的有效性和安全性^[1]。所有患者初始均给予 LMWH 或普通肝素,然后随机分为华法林组 (INR 2.0-3.0) 或达比加群 150mg bid 组。研究的主要有效性终点为再发 VTE。结果表明研究期间达比加群组的再发 VTE 发生率为 2.4%,华法林组为 2.1% (HR 1.10; 95%CI 0.65-1.84),达到了边缘性非劣效性。但华法林组的主要出血和临床相关非主要出血发生率 (8.8%) 明显高于达比加群组 (5.6%; HR 0.63; 95%CI 0.47-0.94; P=0.002)^[1]。

1.2 利伐沙班

有试验将急性近端 DVT 患者随机分为利伐沙班组和依诺肝素 / 华法林组进行利伐沙班非劣效性和安全性的研究^[4]。利伐沙班组前 3 周给予 15mg bid,随后给予 20mg/d。研究的主要有效性终点为症状性再发 VTE,结果表明利伐沙班组症状性再发 VTE 的发生率为 2.1%,依诺肝素 / 华法林组为 3.0% (HR 0.68; 95%CI 0.44-1.04; P < 0.01)^[4]。两组间主要出血和临床相关非主要出血发生率基本相同。该研究结果表明,利伐沙班治疗急性 DVT 的疗效不劣于常规治疗。另有试验将有症状的急性 PE 患者随机分为利伐沙班组 (前 3 周给予利伐沙班 15mg bid,随后给予 20mg/d) 和常规治疗组 (依诺肝素 / 华法林),结果表明利伐沙班组和常规治疗组的有效性基本相当,但利伐沙班组的主要出血发生率明显低于常规治疗组 (1.1% vs 2.2%; HR 0.49; 95%CI 0.31-0.79; P=0.003)^[5]。

1.3 阿哌沙班

Botticelli DVT 试验对症状性近端 DVT 或广泛性小腿 DVT 患者评估了阿哌沙班治疗的有效性和安全性,主要有效性终点为再发 VTE。患者被随机分为阿哌沙班 5mg bid 组、10mg bid 组、20mg/d 组和 LMWH / 华法林组,治疗的持续时间为 84 ~ 91d。该试验结果表明各组间再发 VTE 的发生率基本相同,

LMWH / 华法林组为 4.2%,阿哌沙班组为 4.7%。主要出血和临床相关非主要出血复合发生率在各组间亦基本相同,阿哌沙班组为 7.3%,LMWH / 华法林组为 7.9%。

2 房颤的血栓栓塞预防

房颤是引发中风的强危险因素,既往的指南推荐房颤患者应给予华法林以预防中风,虽其有较好的疗效,但其临床应用存在一定的局限性。2012 年 ACCP 抗栓指南推荐高危中风风险的房颤患者 (CHADS₂ 评分 ≥ 2) 给予达比加群的强度高于华法林。达比加群是第一个被 FDA 批准用于非瓣膜病房颤患者预防中风和体循环栓塞的 DTI,批准使用的剂量为 150mg bid (肌酐清除率为 15 ~ 30ml/min 的患者给予 75mg bid)。RE-LY 研究对房颤患者比较了达比加群 110mg bid 或 150mg bid 与华法林 (INR 2.0-3.0) 预防中风和体循环栓塞的有效性和安全性,研究的主要有效性终点为中风 (缺血性或出血性) 和体循环栓塞的复合发生率。利伐沙班是第一个被 FDA 批准用于非瓣膜病房颤患者预防中风和体循环栓塞的直接 FXa 抑制剂。批准使用的剂量为每晚睡前服用 20mg (肌酐清除率为 15 ~ 50ml/min 的患者服用 15mg)。利伐沙班不推荐用于肌酐清除率 < 15ml/min 或有中重度肝功能损害的患者。批准的根据源于 ROCKEFELLER 研究。ROCKEFELLER 研究对房颤患者比较了利伐沙班 20mg 与华法林 (INR 2.0-3.0) 预防中风和体循环栓塞的有效性和安全性,研究的主要有效性终点为中风 (缺血性和出血性) 和体循环栓塞的复合发生率,结果表明华法林组每年中风和体循环栓塞的复合发生率为 2.4%,利伐沙班组为 2.1% (HR 0.88; 95%CI 0.75-1.03; P < 0.001);华法林组每年主要出血发生率为 3.4%,利伐沙班组为 3.6% (HR 1.04; 95%CI 0.9-1.20; P=0.58)。利伐沙班组的颅内和致命性出血发生率明显低于华法林组,但胃肠道出血发生率高于华法林组。阿哌沙班是仅有的对不适宜给予华法林治疗的患者 (低危中风风险、有禁忌证) 与阿司匹林进行头对头比较的新型口服抗凝药物,该试验由于阿哌沙班预防中风和体循环栓塞的疗效明显优于阿司匹林,出血风险与阿司匹林基本相同而提前终止^[13]。

以达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班等为代表的 NOAC,通过抑制凝血酶或凝血因子 Xa 途径影响血栓的形成。与华法林比较,其显示出较大的优势。NOAC 的出现为血栓栓塞病和房颤患者带来了新的选择,其短期疗效不劣于甚至优于华法林 (下转第 193 页)

导向,让学生分组讨论,每组派学生发言,最后教师进行总结,要让班级每个学生都参与进心理健康教育课堂,避免以讲解枯燥的心理健康理论为主。

3.1.3 在心理健康教育中,教师不仅要注重教学方法的改进,加强与学生的交流,还要成为学生心灵的好伙伴、好朋友,切实加强学生的交流,这样学生才能敞开心扉与教师交流^[3]。对于个别有心理障碍的同学,教师一定要认真、及时、耐心地心理辅导,帮助学生解除心理障碍。让学生勇敢地表达自己的情感,学会有效的控制并宣泄调节情绪,同时要善于观察周围人的情感,学会包容理解周围的人。

3.1.4 加强护理职业教育,教师应多给学生介绍护理这门职业的现状与发展前景,启发引导学生树立对护理专业的正确认识。让学生了解护理职业并不是所谓的“高级保姆”,而是具有基本理论、专业知识和临床护理技能的技术人才。同时,在毕业生实习前举办“如何适应医院环境”;“护理事业的发展前景”“护理人员就业指导”等讲座,激发学生热爱护理专业,帮助学生树立就业的信心。

3.1.5 建立心理障碍学生的心理健康档案。每年新生入学后,用心理健康调查问卷对新生的心理健康状况进行调查,针对有心理障碍的学生建立心理健康档案,及时对学生进行心理疏导,对学生的心理健康状况进行系统的监控、评价。

3.2 学生层面

学生应要树立远大的理想,在愉悦的情绪中产生一种渴求学习的愿望,从而更加积极主动的学习。当学生在学习上遇到困难,应该通过自己的努力解决答案。在整个教学活动中,老师要不断的激励每一个学生,对于学生的点滴进步应及时地给予适当的表扬,使学生体会到探索的乐趣和成功,更加努力,更加主动地去学习。

3.3 家庭层面

家庭教育对中职学校学生的性格养成和心理健康有重要的影响。

家长应发掘孩子的闪光点,对于孩子的短处应该用爱心、耐心来包容、引导。不能因为成绩不好而否定孩子的一切。

同时家长应多花时间陪伴孩子,倾听孩子内心的想法,一旦发现孩子的情绪或思想不正常,应及时疏导,或与老师一起对孩子进行心理健康指导,而不能放任不管或一味地用金钱满足孩子的物质需要。家长要与孩子平等地沟通,做朋友式的家长,尊重孩子的意见,给孩子自由选择的权利,不能以强硬的态度来要求孩子,苛责孩子,给孩子过多压力^[4]。同时,家长也要不断的学习,丰富自己的知识,提高自身的修养,以更好地指导孩子。

3.4 社会层面

现如今一些不良的社会现象对中职学生影响很大,例如:重利轻德,崇洋媚外、攀比阔气成风,部分中职学生不自觉的调整着自己的生活观念。有害信息充斥文化市场,赌博、出入娱乐场所、盲目追星、黄色网站、网络游戏成了毒害中职学生的精神鸦片,这些对未成年人有着较强的诱惑力,导致学生通宵玩手机,严重影响上课的状态,导致学习成绩下降。政府需要大力弘扬社会主义核心价值观,让核心价值观成为中职学校学生的思想引领,增强学生对党和国家的信心。同时要大力表彰先进人物和典型事迹,用榜样的力量激励中职学校学生奋发图强,锐意进取,为国家和社会做出自己的贡献^[4]。

总之,正处在青春期的未成年中职学校学生非常容易出现心理健康方面的问题,为了给中职学校护理学生营造一个健康、轻松的成长和学习环境,需要学校、学生、家庭、社会四方共同努力。

参考文献:

- [1] 李振国. 学生学习心理问题与调适研究[J]. 新课程研究, 2016(03)
- [2] 夏佳. 浅谈中职生心理健康现状及对策[J]. 职教天地, 2019(10)
- [3] 何花. 中职学校心理健康教育的有效实施探析[J]. 德育与成才研究, 2018(23)
- [4] 刘育典. 中职学校学生的心理健康问题及对策[J]. 课程教育研究, 2019(3)
- [5] 王丹. 儿童急性化脓性中耳炎的临床护理[J]. 吉林医学, 2013, (13):2601-2602.
- [6] 苏炳凤. 心理护理对 He-Ne 激光治疗小儿急性中耳炎依从性的影响[J]. 中外医疗, 2013, (09):22-23.
- [7] 谭亚荣, 刘发香, 孙玉梅, 牟淑玲, 潘春梅. 急性化脓性中耳炎患者的护理[J]. 中国现代药物应用, 2012, (17):116-117.
- [8] 宇宁, 李宇, 苑莹. 小儿急性化脓性中耳炎的病因、治疗及护理措施[J]. 哈尔滨医药, 2011, (06):482-483.
- [9] 韦钧, 郑岩. 85 例胆脂瘤型中耳炎围手术期护理体会[J]. 中国伤残医学, 2007, (04):79-80.
- [10] 康银花. 国外新型抗凝药物的临床研发动态[J]. 中国新药杂志. 2013(01)
- [11] 郑晶, 夏云龙, 杨延宗. 新型口服抗凝药物相关性出血的处理策略现状[J]. 中华临床医师杂志(电子版). 2013(17)
- [12] 陈怡琳, 施仲伟. 抗凝新药利伐沙班临床研究进展[J]. 心血管病学进展. 2009(05)
- [13] 张先龙. 新型口服抗凝药物阿哌沙班[J]. 中华关节外科杂志(电子版). 2014(04)

(上接第 190 页)

[3] 姬敏, 王艳, 陈卉, 李小兰, 王科, 姬玲. 肿节风分散片佐治急性化脓性中耳炎 500 例及护理体会[J]. 中国药业, 2015, (20):121-122.

[4] 陈询. 浅谈急性化脓性中耳炎的护理[J]. 大家健康(学术版), 2015, (01):224-225.

[5] 栾淑丽. 急性化脓性中耳炎的临床治疗及其护理[J]. 中国伤残医学, 2014, (10):279-280.

[6] 袁运桃. 咽鼓管吹张治疗的护理体会[J]. 中外医学研究, 2013, (20):118-119.

(上接第 191 页)

林。但长期疗效及其不良反应还有待进一步研究和长期随访证实。合理规范使用 NOAC, 可更好地造福房颤和血栓栓塞症患者。

参考文献:

- [1] 何改平, 张彬. 新型口服抗凝药物的研究进展[J]. 医学综述. 2015(08)
- [2] 尤国皎, 都丽萍, 陈跃鑫, 梅丹. 我国已上市新型抗凝药物的特点及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志. 2017(01)