

## 艾多沙班在中国非瓣膜性房颤患者中的群体药代动力学的多中心开放研究

### 2022 年年度报告

新型口服抗凝药(NOAC)是预防非瓣膜性房颤卒中的首选抗凝药物。通常患者服用固定剂量的 NOAC，但是由于 NOAC 剂量受到人口学、种族、肾功能、合并用药等多种因素影响，NOAC 剂量应因人而异。NOAC 的剂量过大或过小，增加出血或栓塞的风险。但是，由于目前缺乏监测 NOAC 抗凝强度的有效指标，NOAC 仍然是固定剂量给药，而不能个体化给药。因此，急需建立一个模型用于预测和调整个体 NOAC 用药剂量，这对于降低国人抗凝相关的不良反应起重要的指导作用。在非瓣膜性房颤患者中开展的大规模临床研究 ENGAGE AF-TIMI 48(一项多国多中心房颤-心梗栓塞患者中的新一代 FXa 抗凝药有效性研究)，建立了艾多沙班的群体药理学模型-ENGAGE 模型，模型数据来源于 46 个国家 1363 个中心，通过此模型可以预测患者的个体用药剂量。但是模型数据的来源中亚裔人群占比极低，无法精确描述亚裔人群的群体药理学特征。2016 年，Takako Shimizu 等人修正了 ENGAGE 群体药理学模型将适用人群扩大到严重肾功能不全的亚裔患者，但仅仅使用 28 例日本患者数据。所以，在这两个临床研究中，中国人使用艾多沙班的群体药理学特性并不明确。若在中国患者中使用已有的群体药理学模型预测个体用药剂量，此药理学模型必须调整后验证。

“艾多沙班在中国非瓣膜性房颤患者中的群体药代动力学的多中心开放研究”旨在通过采集在中国非瓣膜性房颤患者服用艾多沙班后血浆中药物浓度数据，评估 ENGAGE 模型的适用性，并优化模型参数，最大程度准确预测中国患者的用药剂量，对临床实践尤其是在国内基层医疗机构中对非瓣膜性房颤患者的抗凝处置中起重要指导作用。

受北京力生心血管健康基金会公益性经费支持与委托，本研究于 2021 年 11 月 9 日通过阜外医院伦理委员会审批同意，于 2022 年 2 月 23 日召开启动会。2022 年 4 月在中国医学科学院阜外医院开始招募受试者，至今共有 63 名受试者进入筛选（30mg 组 16 人，60mg 组 47 人），经受试者同意后留取基线样本，研究具体进展见表 1。

研究员在住院期间对受试者基线资料仔细评估及与受试者及其家属充分沟通后，共 51 名受试者正式入组（30mg 组 11 人，60mg 组 40 人），对受试者发放药物及研究记录卡，开始三个月的长期随访，受试者需记录每日用药时间、不良反应及合用药物变更情况，必要时及时联系研究员。

每个月研究员将对受试者进行一次院内随访，综合评估患者用药情况并留取样本，因疫情反复，部分受试者未能完成院内随访，药物以邮寄方式发放，研究员对患者进行电话随访并保留用药记录卡图片。

因出现并发症（1）、疫情无法前往医院（3）、工作调动（1）等原因，5 名受试者无法完成研究脱落（30mg 组 2 人，60mg 组 3 人）。

至今共有 40 名患者完成三月随访（30mg 组 8 人，60mg 组 32 人），并留取艾多沙班的药后样本，在与患者充分沟通后，患者正式出组，并对患者发放相应交通补助。

目前有 6 名患者正在随访期间（30mg 组 1 人，60mg 组 5 人）。

因疫情反复影响，艾多沙班在中国非瓣膜性房颤患者中的群体药代动力学的多中心开放研究遇到了很多不可抗力因素，但仍完成了 40% 的预定任务。年后将加快入选进度，因阜外医院缺少 15mg 及 30mg 的受试者，拟将在北京航天总医院/社区招募相应受试者，本研究预计在 2023 年中下旬完成。

**表 1 艾多沙班在中国非瓣膜性房颤患者中的群体药代动力学的多中心开放研究进展**

	<b>30mg 组</b>	<b>60mg 组</b>	<b>合计</b>
<b>筛选</b>	<b>16</b>	<b>47</b>	<b>63</b>
<b>入组</b>	<b>11</b>	<b>40</b>	<b>51</b>
<b>完成试验</b>	<b>8</b>	<b>32</b>	<b>40</b>
<b>脱落</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>随访中</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

主要研究者：华潞

中国医学科学院阜外医院

2023 年 1 月 11 日