

非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议

中华心血管病杂志血栓循证工作组

中国心房颤动(房颤)的特点是患病人数多且卒中发生率高^[1-2],传统抗凝药物华法林使用比例及达标率低。无论是瓣膜病房颤还是非瓣膜病房颤,华法林是研究证据最充分、使用最普遍的口服抗凝药物,但由于剂量个体差异大、药物-药物或药物-食物相互作用常见,需频繁监测凝血指标,加上医生对华法林所致出血的过度担心,影响了其在临床实践中的广泛应用^[3-4]。新型口服抗凝药物(new oral anticoagulant, NOAC)弥补了华法林的不足,近期大规模临床研究证实其在非瓣膜病房颤患者具有更好的风险/获益比^[5-8]。但是,NOAC 仅在有限的非瓣膜病房颤患者中进行过评价,其中还有一些临床问题尚未明确,在瓣膜病房颤患者的应用证据不足。临床医生需要掌握这些药物的药理学特点以及特殊情况下的处理,才能保证在临床实践中合理使用。本建议旨在针对临床常见实用问题对 NOAC 治疗非瓣膜病房颤提供指导建议^[9],诸多问题尚在探索中。

一、NOAC 与华法林比较

华法林通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子的活化而发挥抗凝作用,因个体基因多态性的影响、与药物和食物的相互作用等原因,华法林剂量的个体差异极大,需要监测凝血酶原时间(PT)的国际标准化比值(INR)来调整剂量。近 10 年来,针对凝血瀑布中单个凝血因子的药物陆续研发问世,主要包括因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班)和因子 II a 抑制剂(达比加群酯)。总体上,与华法林比较,NOAC 的共同优势是固定剂量、无需常规监测凝血、药物和(或)食物相互作用很少,颅内出血并发症减少等。但是,NOAC 也存在某些不足,如半衰期短,停药后失效快,导致药物依从性要求高;肾功能不全患者需要调整剂量;尚无常用方法评估抗凝强度;无特异性拮抗剂;目前价格较高等。

上述 4 种 NOAC 均已经公布了 3 期临床研究结果,共入组了 7 万余例具有卒中危险因素的非瓣膜病房颤患者。3 期临床研究的荟萃分析显示^[10],与华法林比较 NOAC 可明显减少 19% 的卒中和血栓栓塞事件,主要源于出血性卒中的减少(51%)。NOAC 还能够减少总死亡率和颅内出血的发生率,但胃肠道出血略增加或相当。与华法林比较,NOAC 低剂量组患者出血事件更少,但卒中事件较多。

NOAC 已经或即将在中国上市。

欧洲心房颤动诊治指南建议所有具有抗凝适应证的非瓣膜病房颤患者,经过评估血栓和出血风险后均应优先选择 NOAC^[11]。鉴于上述证据本建议推荐下列情况下优先使用 NOAC:(1)不能或不愿接受华法林治疗的患者,包括不能或不愿监测 INR。(2)未经过抗凝治疗的患者。(3)以往使用华法林出现出血或 INR 不稳定的患者。

二、NOAC 的作用机制和药理学特性

NOAC 以凝血瀑布中单个凝血因子为靶点,主要为因子 Xa 和因子 II a。NOAC 不但能与游离的凝血因子结合,还能与血栓结合型的凝血因子结合,抑制其活性而发挥抗凝作用。因子 Xa 抑制剂减少凝血酶生成,但不影响已生成的凝血酶活性,对生理性止血功能影响小。与凝血酶比较,因子 Xa 作用较单一,仅有促进凝血和炎症反应的作用。

(一) 药物代谢动力学特点

NOAC 口服后起效快,半衰期短,每日 1 次或 2 次服药,部分通过肾脏清除,肾功能不全患者需要减量。达比加群酯是前体药,生物利用度较低,因此药物吸收或清除过程中的变化就引起血药浓度波动。NOAC 与其他药物相互作用很少,但与细胞色素 P450 3A4 和 P-糖蛋白的强诱导剂和强抑制剂联合应用时禁忌或谨慎(表 1)。

(二) 与药物和食物相互作用

尽管与华法林比较,目前所知与 NOAC 存在相互作用的药物很少,但是仍需密切关注合并用药。与 NOAC 存在相互作用的药物主要通过 P-糖蛋白转运体、细胞色素 P450 3A4 两个途径(表 2)。阿哌沙班主要以原型清除,受细胞色素 P450 3A4 影响很少。依度沙班受细胞色素 P450 3A4 影响也较少。在中国合并应用中药的患者较多,目前还不清楚中药是否与 NOAC 存在相互作用,联合用药需谨慎。

多种抗心律失常药物对 P-糖蛋白有影响,如维拉帕米平片与达比加群酯同服,使达比加群酯的血药浓度增加 180%,但服药间隔超过 2 h 则影响不大。维拉帕米缓释片使达比加群酯血药浓度增加 60%,与依度沙班也存在类似的相互作用。此外,达比加群酯不能与决奈达隆同服,胺碘酮轻微增加达比加群的血药浓度,但是无需调整剂量。NOAC 与其他抗血小板、抗凝及非甾体类药物也会增加出血风险,尤其需要注意 NOAC 与双联抗血小板药物的联合应用。

与空腹服药相比,进食可以增加利伐沙班的吸收和生物

表 1 NOAC 的药物代谢动力学特点

项目	达比加群酯	利伐沙班 ^a	阿哌沙班 ^a	依度沙班 ^b
血浆峰浓度时间(h)	2	2~4	1~4	2~4
血浆谷浓度时间(h)	12~24	16~24	12~24	12~24
生物利用度	3%~7%	66%,与食物同服 100%	50%	62%
前体药	是	否	否	否
肾脏清除(%)	80	35	27	50
肝脏代谢:CYP3A4 参与	否	是(清除)	是(清除,很少)	很少(4%清除)
食物影响吸收	否	增加 39%	很少	增加 6%~22%
需要与食物同服	无	必须	无	无建议
H ₂ 受体拮抗剂/质子泵抑制剂影响吸收	降低 12%~30%	否	否	否
胃肠道不良反应	消化不良	否	否	否
清除半衰期(h)	12~17	6~9(年轻人), 11~13(老年人)	12	9~11

注:^a 中国尚未批适应证,^b 国内外均未上市

表 2 与 NOAC 合并用药的建议

药物	不能联用	联用需谨慎	肾功能不全时	
			不能联用	联用需谨慎
达比加群酯	P-糖蛋白诱导剂(利福平、圣约翰草、卡马西平、苯妥英), HIV 蛋白酶抑制剂, 口服或静脉酮康唑, 伊曲康唑, 环孢霉素, 他克莫司, 决奈达隆	P-糖蛋白强诱导剂, 抗血小板药物, 非甾体类药物, 溶栓药物, 肝素	维拉帕米, 奎尼丁, 胺碘酮, 克拉霉素	未知
利伐沙班	P-糖蛋白与细胞色素 P4503A4 强抑制剂(酮康唑、伊曲康唑), HIV 蛋白酶抑制剂, P-糖蛋白和细胞色素 P4503A4 强诱导剂(利福平、圣约翰草、卡马西平、苯妥英)	抗血小板药物, 非甾体类药物, 溶栓药物, 肝素	未知	P-糖蛋白抑制剂和细胞色素 P4503A4 弱抑制剂(维拉帕米、奎尼丁、地尔硫草、胺碘酮、决奈达隆、非洛地平、红霉素、阿奇霉素)
阿哌沙班 ^a	P-糖蛋白与细胞色素 P4503A4 强抑制剂(酮康唑、伊曲康唑), HIV 蛋白酶抑制剂, P-糖蛋白和细胞色素 P4503A4 强诱导剂(利福平、圣约翰草、卡马西平、苯妥英)	未知	未知	未知
依度沙班 ^b	未知	未知	未知	维拉帕米, 奎尼丁, 决奈达隆

注:^a 中国尚未批适应证,^b 国内外均未上市

利用度,因此利伐沙班应与餐同服。达比加群酯的吸收受到胃肠道酸性环境的影响,抑酸药物可能轻微降低其生物利用度,但无临床意义。

三、NOAC 与凝血检测

服用 NOAC 无需进行常规凝血监测。但是在某些特殊情况下可能需要定量评价 NOAC 的抗凝作用,如急诊手术、严重出血或血栓事件、合并用药、可疑过量等。NOAC 对凝血指标影响的最大程度出现在其到达血浆峰浓度时,大约在服药后 2~4 h。此外,应该估算不同患者 NOAC 的半衰期,如不同肾脏功能患者的达比加群半衰期差异很大。需要注意的是,明确服药时间与凝血指标的采血时间十分重要。

(一) 特异性定量指标

定量评价 NOAC 抗凝强度的实验室指标在临床中并不非常规。INR 不适于监测 NOAC。蝰蛇凝血时间可定量评估达比加群的活性,如蝰蛇凝血时间升高 3 倍提示出血风险增加。稀释的凝血酶时间与达比加群的血浆浓度呈直线相关。

但是,遇到急诊手术时,还不清楚安全的稀释凝血酶时间界值。显色底物法抗 Xa 因子活性可评估利伐沙班和阿哌沙班血浆浓度。但是,还不清楚提示出血或血栓危险升高的界值。稀释 PT 或调整 PT 可以定量评价因子 Xa 抑制剂的抗凝作用^[12]。

(二) 对常规凝血指标的影响

1. 达比加群酯:活化的部分凝血酶原时间(APTT)可以定性评价达比加群的水平和活性,但不同 APTT 试剂的敏感性差异很大。对于服用达比加群酯 150 mg,2 次/d 的患者,峰浓度 APTT 大约为对照的 2 倍,给药后 12 h APTT 约为对照的 1.5 倍。因此,如果达比加群谷浓度时 APTT 超过正常上限 2 倍,提示出血风险增加。达比加群酯对 PT 或 INR 的影响很小。

2. 因子 Xa 抑制剂:不同因子 Xa 抑制剂对 PT 和 APTT 的影响变异性极大,尤其是 APTT,还与不同检测试剂有关。利伐沙班剂量依赖性延长 PT,而阿哌沙班对 PT 的影响较

弱。目前临床上常用的检测 PT 方法为比浊凝固法,其与因子 Xa 抑制剂血药浓度的相关性差,但若 PT 延长超过 2 倍时提示出血风险增加。Neoplastin Plus 方法的检验试剂国际敏感度指数较高,与利伐沙班血浆浓度相关性更好,呈剂量依赖性。

四、NOAC 的适应证和剂量推荐

(一) NOAC 的适应证

3 期临床研究中 NOAC 均与调整剂量华法林 (INR 2 ~ 3) 进行了非劣效比较,其中达比加群酯和依度沙班的研究有 2 个剂量组。所有研究均入选了伴有至少一项卒中危险因素的非瓣膜病房颤,但入选患者的危险评分略有差异,利伐沙班和依度沙班研究中房颤患者的平均评分较高。4 项研究均证实 NOAC 预防血栓栓塞事件的作用至少不劣于华法林(表 3)。

荟萃分析显示,低剂量组 NOAC 出血发生率更低,但是预防卒中事件较高剂量组稍逊。因此,应根据患者特点选择恰当剂量。为减少出血风险,某些患者应该选择低剂量,如 HAS-BLED 评分较高 (≥ 3 分)、高龄 (≥ 80 岁)、肾功能不全 [肌酐清除率 (CrCl): 30 ~ 50 ml/min]、合并用药等。总之,所有适合抗凝治疗的患者均可考虑给予 NOAC,但还需考虑肾功能、患者依从性等实际问题。在充分评估出血风险的前提下,建议 CHADS₂ 评分 1 分以上的患者均可选择 NOAC。

存在药物过敏史、严重肾功能异常或肝功能异常、合用具有明显相互作用的药物、活动性出血的患者均为 NOAC 的禁忌证。

(二) 剂量推荐

1. 达比加群酯:达比加群酯 150 mg, 2 次/d 适用于出血危险低的患者。达比加群酯 110 mg, 2 次/d 适用于出血风险较高的患者,如:HAS-BLED 评分 ≥ 3 分、年龄 ≥ 75 岁、中度肾功能不全 (CrCl 30 ~ 50 ml/min)、联用相互作用的药物等

(表 2)。

2. 利伐沙班:建议多数患者使用利伐沙班 20 mg, 1 次/d。下列患者可选择利伐沙班 15 mg, 1 次/d: 高龄、HAS-BLED 评分 ≥ 3 分、CrCl 30 ~ 49 ml/min 的患者;对 CrCl 15 ~ 29 ml/min 患者,抗凝治疗应慎重,如需要可给予 15 mg, 1 次/d。ROCKET-AF 研究利伐沙班剂量为 20 mg,但是,日本批准的利伐沙班剂量为 15 mg,中国台湾批准剂量为 15 ~ 20 mg。

3. 阿哌沙班:阿哌沙班推荐剂量是 5 mg, 2 次/d,满足以下情况中任意 2 项的患者,推荐使用阿哌沙班 2.5 mg, 2 次/d: 年龄 ≥ 80 岁;体质量 ≤ 60 kg;血清肌酐 ≥ 132.6 $\mu\text{mol/L}$ 。

(三) NOAC 的选择

NOAC 相互之间的间接比较结果并不一致,况且这些研究并没有经过统计学校正,不同研究入选患者的特征差异很大,对照组华法林的 INR 控制质量也不同。在缺乏药物之间直接比较研究的情况下,很难对不同 NOAC 作出推荐。可以依据患者特征、药物耐受性、费用等因素个体化选择药物。

五、新型口服抗凝治疗的长期管理

尽管 NOAC 与华法林比较有优势,但是对长期服药患者仍然需要进行规范的管理,否则难以保证最佳的长期临床效果。与华法林比较,NOAC 半衰期较短,漏服后抗凝作用很快会消失,因此保证长期治疗的依从性至关重要。

1. 治疗前准备:治疗前,先要评估抗凝治疗的风险与获益,对所有患者进行 CHADS₂ 评分^[13] 以及 HAS-BLED 评分^[14], 是否具备抗凝适应证及是否可选择 NOAC。CHADS₂ 评分为:心力衰竭/左室功能不全、高血压、糖尿病、年龄 ≥ 75 岁各计 1 分,卒中/短暂性脑缺血发作/血栓栓塞计 2 分。欧洲指南推荐采用 CHA₂DS₂-VSC 评分从而找到真正低危的患者。CHA₂DS₂-VSC 评分:心力衰竭/左室功能不全、高血压、糖尿病、血管疾病、年龄 65 ~ 74 岁、女性各计 1 分,年

表 3 NOAC 在非瓣膜病房颤 3 期临床研究的主要特征比较

药物及其研究	对照药物 ^a	例数	CHADS ₂ 评分均值	既往卒中史 (%)	平均 TTR (%)	研究分组
达比加群酯						
RE-LY 研究	华法林	18 113	2.1	20	64	150 mg, 2 次/d; 110 mg, 2 次/d
利伐沙班 ^b						
ROCKET-AF 研究	华法林	14 264	3.5	55	55	20 mg, 1 次/d; 15 mg, 1 次/d (CrCl: 30 ~ 50 ml/min)
阿哌沙班 ^b						
ARISTOTAL 研究	华法林	18 206	2.1	19	62	5 mg, 2 次/d; 2.5 mg, 2 次/d [合并任何 2 项: 年龄 ≥ 80 岁或体质量 ≤ 60 kg 或肌酐 ≥ 132.6 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dl)]
AVERROES 研究	阿司匹林	5 599	2.1	13	-	5 mg, 2 次/d; 2.5 mg, 2 次/d [合并任何 2 项: 年龄 ≥ 80 岁或体质量 ≤ 60 kg 或肌酐 ≥ 132.6 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dl)]
依度沙班 ^c						
ENGAGE-TIMI58 研究	华法林	21 105	2.8	28	68	60 mg, 1 次/d; 30 mg, 1 次/d

注: ^a 华法林目标强度 (INR: 2 ~ 3), 阿司匹林 81 ~ 324 mg; ^b 中国尚未批适应证; ^c 国内外均未上市; TTR: INR 在治疗目标范围内的时间

龄 ≥ 75 岁、卒中/短暂性脑缺血发作/血栓栓塞各计 2 分^[15]。目前,鉴于国内抗凝治疗还未被广泛接受,本建议仍然推荐 CHADS₂ 评分。同时要考虑到合并用药,如患者是否正在服用某些可能具有相互作用的药物,是否能够停用。必要时还要考虑合用质子泵抑制剂以减少消化道出血风险。给药前需评价患者的血红蛋白及肝、肾功能。确定使用 NOAC 后,要向患者充分强调用药依从性的重要性。此外,医生需要为患者制定随访方案,给每个患者发放治疗随诊卡片。

2. 随访:所有患者应该至少每 3 个月进行 1 次专门的随访,由有经验的医生或在专业门诊进行。每次随访应该收集下列重要信息:(1)服药依从性,最好能检查患者带回的药物包装。(2)合并用药情况,包括处方、非处方药以及中药。(3)血栓栓塞并发症,包括中枢神经系统、外周血管及肺循环。(4)询问任何可能的不良反应,重点是出血。(5)询问出血事件,发生轻微出血的患者不要轻易停药或减量,如较为频繁或影响患者的生活质量,需要个体化处理。(6)实验室检测:每年检测 1 次血红蛋白及肝、肾功能。每 1~3 个月检测 1 次尿便潜血。

随访周期需要根据患者服用 NOAC 的种类、出血风险及肾功能情况确定,如服用达比加群酯的老年患者可能需要更加严密的监测肾功能。如患者 CrCl 30~60 ml/min 应该每 6 个月监测 1 次,CrCl 15~30 ml/min 的患者每 3 个月监测 1 次。发生任何可能影响患者肝脏和肾脏功能的情况时,随时监测。

因半衰期短,NOAC 在停药后 12~24 h 抗凝作用将大大减低,因此患者依从性对抗凝治疗至关重要,以下建议有助于提高患者的依从性:(1)选择每日给药 1 次的 NOAC 比每日 2 次的依从性更好;(2)重视患者和家属教育:例如发放宣传页、随访卡和建立患者俱乐部等形式;(3)制定严密随访计划,专业门诊随访;(4)考虑患者意见,如能够定期监测 INR,可继续使用华法林;(5)采取辅助措施,如短信提醒等,网络药理学数据库,由药师参与;(6)经过各种方法仍然依从性差的患者,可转为华法林治疗。

六、不同口服抗凝药物的转换

不同抗凝药物转换过程中需要注意保证抗凝不中断的前提下,尽量减少出血风险。

1. 从华法林转换为 NOAC:停用华法林后监测 INR,当 INR < 2.0 时,立即起用 NOAC。

2. NOAC 转换为华法林:从 NOAC 转换为华法林时,两者合用直至 INR 达到目标范围,需注意:合用期间监测 INR 的时间应该在下一次 NOAC 给药之前;NOAC 停用 24 h 后监测 INR 值来确保华法林达到目标强度;换药后 1 个月内密切监测以确保 INR 稳定(至少 3 次 INR 在 2~3)。

服用达比加群酯的患者,因其主要通过肾脏代谢,应该根据肾功能评估给药时间。CrCl ≥ 50 ml/min 的患者,给予华法林 3 d 后停用达比加群酯;CrCl 30~50 ml/min 的患者,给予华法林 2 d 后停用达比加群酯;CrCl 15~30 ml/min 的患者,给予华法林 1 d 后停用达比加群酯。

3. NOAC 之间转换:NOAC 从一种转换为另一种时,在下次服药的时间,即可开始服用新的 NOAC,肾功能不全患者可能需要延迟给药。

4. NOAC 与肝素之间的转换:从注射用抗凝药物转换为 NOAC,普通肝素停药后即可服用 NOAC,低分子肝素则在下次注射时服用 NOAC。从 NOAC 转换为注射用抗凝药物时,在下次服药时给予注射用抗凝药物。慢性肾脏疾病患者 NOAC 半衰期延长,需延迟给药。

5. 抗血小板药物转换为 NOAC:阿司匹林或氯吡格雷停药后即可服用 NOAC。

七、药物过量或漏服

剂量错误在日常实践中很常见,建议患者使用分药盒,以减少漏服或过量。

1. 漏服:漏服后不建议剂量加倍。对于每天 1 次给药的 NOAC,如果发现漏服距下次服药时间大于 12 h,补服 1 次剂量,如果发现漏服距下次服药时间 < 12 h,按下次服药时间服用;对于每天 2 次给药的 NOAC,发现漏服距下次服药时间 > 6 h,补服 1 次,发现漏服距下次服药时间 < 6 h,按下次服药时间服用。如患者不确定是否服药:对于每天 1 次给药的 NOAC,服用当日剂量,次日按原计划服用;对于每天 2 次给药的 NOAC,按下次服药时间给药。

2. 过量:如患者误服双倍剂量,每天 1 次给药的 NOAC,次日正常服用;对于每天 2 次给药的 NOAC,跳过当日第 2 次剂量,次日按原剂量服用。如服药过量时,应该根据剂量给予相应的处理,可能需要住院监测或者采取紧急措施。药物过量会导致患者出血风险增加。处理原则首先要评估是否有出血。

处理:(1)服药后短期内可给予口服活性炭(常规剂量 30~50 g)以减少吸收。(2)可疑过量时,可检测有关凝血指标。(3)目前没有针对 NOAC 的特异性拮抗剂。NOAC 半衰期较短,无出血的患者,可严密观察。(4)如需逆转抗凝作用或者某些患者药物代谢较慢(肾功能不全),处理方法同出血并发症的处理。

八、出血并发症的处理(图 1)

NOAC 合并严重出血尤其是颅内出血的风险低于华法林。由于所有 NOAC 无特异性拮抗剂,也无常用定量评价的实验室检测方法,对于出血的处理还需随着 NOAC 的广泛使用而逐步积累经验。重要的是,NOAC 半衰期短,停药后 12~24 h 抗凝作用基本消失。因此,要了解患者最后一次服药的时间和剂量,以及可能存在的影 响药物代谢动力学的因素,如肾脏功能、合并用药等。

1. 非致命性出血:一般辅助性措施包括:停药、压迫止血、外科手术止血,给予补液和血液动力学支持治疗,保证足够的容量和血小板计数正常。服用达比加群酯的患者发生出血,应该充分利尿,透析有效,但是经验不多。但透析对清除因子 Xa 抑制剂可能无效。

2. 致命性出血:通常指重要脏器的严重出血,如颅内出血。基于为数不多的动物实验和体外研究证据,致命性出血

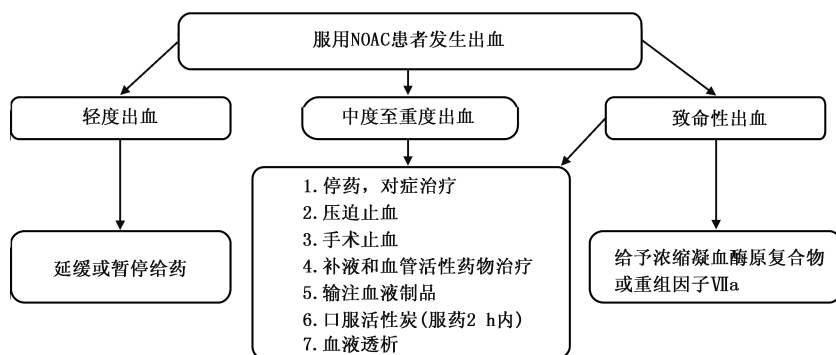


图 1 出血的处理流程

的患者可考虑输注浓缩凝血酶原复合物(剂量为 20 ~ 30 U/kg,可重复 1 ~ 2 次)或活化的凝血酶原复合物。重组因子 VIIa 的疗效还有待评价。还可考虑给予抗纤溶剂和去氨加压素。新鲜冰冻血浆对于逆转抗凝作用不大,但是可用于扩容。传统抗凝药物的特异性拮抗剂对于逆转 NOAC 无益,如维生素 K 和鱼精蛋白。发生出血后,应有相关多学科联合会诊进行治疗决策,包括心血管内科、急诊科和血液科等。

九、特殊临床情况

(一)瓣膜病房颤

心房颤动通常被分为瓣膜病房颤和非瓣膜病房颤,但尚无统一定义。瓣膜病房颤通常指风湿性瓣膜病和人工瓣膜置换术后患者的心房颤动,反之则为非瓣膜病房颤。但是,退行性瓣膜病已逐渐成为瓣膜损害的主要病因,目前还缺乏相关的研究。NOAC 的 3 期研究中入选了部分合并瓣膜病的患者,例如,ASRISTOTLE 研究排除中重度二尖瓣狭窄,ROCKET-AF 研究排除了明显血液动力学异常的二尖瓣狭窄,RE-LY 研究排除了血液动力学异常的瓣膜疾病。ASRISTOTLE 瓣膜病亚组中 4 808 例患者,主要包括了二尖瓣反流(73.3%),三尖瓣反流(44.2%)和主动脉瓣疾病(23.9%)患者,结果瓣膜病与非瓣膜病房颤患者比较,阿哌沙班与华法林的获益风险一致。因此,建议无明显血液动力学异常的瓣膜病患者,采取与非瓣膜病房颤同样的危险分层和处理策略。中重度二尖瓣狭窄的患者和人工瓣膜置换术后的患者 NOAC 禁忌。

(二)老年人

非瓣膜病房颤患者的年龄较大,而年龄即是血栓的危险

因素也是出血的危险因素。老年人合并疾病和联合用药较多,抗凝治疗中尤其需注意评估出血风险。其次,应定期评估肝肾功能。对年龄 ≥ 80 岁的高龄者应在常规推荐剂量的基础上酌情减量。

(三)慢性肾脏疾病(CKD)

慢性肾功能不全为房颤患者血栓栓塞和出血事件的独立危险因素。NOAC 研究中纳入了很多轻中度肾功能不全的患者。建议使用 Cockcroft 公式评估肾小球滤过率并调整剂量(表 4)。肾功能不全患者可优先考虑因子 Xa 抑制剂。

房颤合并 CKD 患者使用 NOAC 需考虑多重因素:(1)评估并监测 CKD 患者的卒中和出血风险。(2)长期服用 NOAC 者应严密监测肾功能,至少 1 年 1 次评估肾功能。肾功能监测频率应该考虑到肾脏疾病的特点和合并疾病的情况,评估肾功能是否短期发生变化。如 CKD 患者(CrCl 30 ~ 60 ml/min)每 6 个月监测 1 次。如遇到可能影响肾功能的急性疾病时,如感染、心力衰竭等,需随时监测。此外,老年人和服用达比加群酯者需重点关注。CKD 4 期(CrCl ≤ 30 ml/min)患者每 3 个月监测 1 次。(3)NOAC 是轻中度 CKD 患者的合理选择;在轻中度肾功能不全的人群中,NOAC 风险获益比与华法林相似。达比加群主要通过肾脏清除,CKD 3 期以上的患者不做首选。(4)在接受透析的患者中也没有临床证据或临床经验,因此不建议使用。

(四)择期外科手术

研究提示服用 NOAC 的患者在 2 年中约有 1/4 患者可能遇到外科手术或有创操作。应依据患者的临床特点(如肾功能、年龄、出血病史、合并用药)和外科手术的性質进行个体化管理。通常,根据患者服用的 NOAC 种类和患者肾功能情况在术前恰当的时间停用 NOAC(表 5),与华法林不同,服用 NOAC 患者无需在围术期采用肝素进行“桥接”。建议每个医院制定围术期 NOAC 的管理流程。

1. 出血低危的手术:出血低危或易于止血的手术,如牙科或白内障、青光眼手术,建议在 NOAC 谷浓度时进行手术,即停药后 12 ~ 24 h。术后应该严密监测出血情况,术后 6 h 确认止血后可重新开始给药。口腔操作的患者可给予氨甲酸漱口,4 次/d,共 5 d。

表 4 肾功能不全患者 NOAC 的剂量推荐

药物	CrCl (ml/min)		
	≥50	30 ~ 49	15 ~ 29
达比加群	150 mg, 2 次/d	110 mg, 2 次/d(高出血风险患者)	禁忌
利伐沙班 ^a	20 mg, 1 次/d	15 mg, 1 次/d	15 mg, 1 次/d
阿哌沙班 ^a	5 mg, 2 次/d	5 mg, 2 次/d 或 2.5 mg, 2 次/d(如合并年龄 ≥ 80 岁或体质量 ≤ 60 kg 或合并用药)	2.5 mg, 2 次/d
依度沙班 ^b	60 mg, 1 次/d 或 30 mg, 1 次/d	剂量减半	禁忌

注:^a 中国尚未批适应证,^b 国内外均未上市

表 5 择期手术前根据手术出血风险和肾功能 NOAC 停药时间

药物	CrCl (ml/min)			
	>80	50~80	30~50	15~30
达比加群酯				
低危	≥24 h	≥36 h	≥48 h	不适用
高危	≥48 h	≥72 h	≥96 h	不适用
利伐沙班				
低危	≥24 h	≥24 h	≥24 h	≥36 h
高危	≥48 h	≥48 h	≥48 h	≥48 h
阿哌沙班				
低危	≥24 h	≥24 h	≥24 h	≥36 h
高危	≥48 h	≥48 h	≥48 h	≥48 h

注:依度沙班无相关数据未列入表中

2. 出血危险较高的手术:术前需至少停药 24 h,还要根据患者的肾功能状态个体化评估停药时间。如服用利伐沙班的患者 CrCl 为 15~30 ml/min 时,应停药 36~48 h。电生理检查、射频消融、起搏器置入和血管造影术按该类手术处理。如止血充分,术后 6~8 h 可重新开始服药。

3. 出血极高危的手术:如脊柱麻醉、硬膜外麻醉和腰穿等操作,必须保证患者的凝血完全恢复正常。常规凝血指标监测并不可靠。

通常,术后止血充分可 6~8 h 后重新开始服药。否则,术后 48~72 h 内需根据患者出血风险、再次手术的可能性等决定恢复用药的最佳时间。

(五)经导管射频消融围术期

有多项小规模研究评价了 NOAC 在射频消融围手术期的应用,结果显示消融后的栓塞和出血风险与华法林相当。荟萃分析显示对射频消融围术期应用达比加群酯与不中断华法林比较,血栓栓塞事件和出血事件差异均无统计学意义^[16]。一项多中心注册研究显示,利伐沙班不中断抗凝与华法林不中断抗凝比较,消融围术期的出血和血栓发生率无差异。该研究中最后一次服药时间为术前晚,术中采用活化凝血时间(ACT)检测下的肝素抗凝^[17]。

建议对于需要进行射频消融手术的患者,可于术前 12~24 h 停用 NOAC,术中 ACT 监测下进行肝素化,手术完成拔除鞘管后当晚或次日恢复使用 NOAC。

(六)外科急诊手术

对于行急诊手术的患者,应停用 NOAC,如果手术可以推迟,至少在末次给药 12 h(最好为 24 h)后进行手术;如果手术不能推迟,术前需要评估出血风险与手术紧急性和必要性。

(七)冠心病

心房颤动合并冠心病非常常见,此时的抗血小板和抗凝治疗的最佳策略临床证据不多。此外,随着 NOAC 的问世,处理将更加复杂。荟萃分析显示双联抗血小板抗凝治疗明显增加出血风险。长期服用华法林的患者可以在不停药的情况下进行经皮冠状动脉介入治疗(PCI),但是关于 NOAC 尚无相关的证据。NOAC 在心房颤动患者进行的 3 期研究

都排除了急性冠状动脉综合征(ACS)、PCI 或其他需要双联抗血小板治疗的患者。RE-LY 研究、ROCKET-AF 研究、ARISTOTAL 研究中合并阿司匹林的亚组分析结果提示,房颤治疗剂量的 NOAC 联合阿司匹林增加出血风险,但低于华法林联合阿司匹林^[18-19]。

这种情况下华法林的证据和经验较为充分。华法林是有效的冠心病二级预防药物,对于稳定的冠心病患者,华法林可以完全替代阿司匹林的作用。该领域的最新研究 WOEST 研究入选了 573 例需要长期口服抗凝治疗(69%为房颤)且需行 PCI(约 1/4 为 ACS)的患者,平均年龄 70 岁,随机接受华法林联合氯吡格雷或华法林联合氯吡格雷及阿司匹林(80 mg),35% 患者置入裸金属支架,联合抗栓时间为 1~12 个月,65% 为药物洗脱支架,联合抗栓时间为至少 12 个月。结果提示,氯吡格雷联合华法林组出血发生率明显下降(19.4% 比 44.4%),复合心血管事件也明显降低(11.1% 比 17.6%)^[20]。但是该研究没有比较华法林联合阿司匹林。

与华法林比较,服用达比加群酯患者心肌梗死事件的数据存在争议,但是 NOAC 风险获益比总体优于华法林。利伐沙班和阿哌沙班的研究中没有发现心肌梗死事件增加。

房颤合并冠心病患者的处理要考虑临床情况综合分析,包括血栓和出血风险。应采取一切措施尽量减少出血风险,包括给予最低有效剂量的阿司匹林(75~100 mg),尤其是联用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂时,裸金属支架可减少联合用药时间,经桡动脉 PCI 可减少穿刺部位出血,预防性使用质子泵抑制剂有助于预防消化道不良反应。

1. 长期 NOAC 治疗患者发生 ACS:综合评估冠心病相关和心房颤动相关的缺血和出血风险,常用的方法包括 GRACE 评分^[21]、CRUSADE 评分^[22]、CHADS₂ 评分和 HAS-BLED 评分。

入院时:房颤患者发生 ACS 时应该立即暂停 NOAC。
(1)立即给予阿司匹林口服,并根据患者出血风险先择恰当的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,普拉格雷和替格瑞洛尚无相关数据。
(2)停用 NOAC 至少 12 h 后再给予静脉抗凝药物。
(3)ST 段抬高型心肌梗死患者首选直接 PCI 时,尽量避免使用糖蛋白 II b/III a 拮抗剂。若必须进行溶栓治疗,凝血指标应在正常范围内。
(4)行 PCI 患者,首选桡动脉途径。需置入支架的患者首选裸金属支架,目的是尽量缩短长期联合抗血小板与抗凝治疗。急诊手术时,可考虑评估相关的凝血指标。

出院时:ACS 患者稳定并停用静脉抗凝治疗后可重新口服抗凝药物,联合至少 1 种抗血小板药物。伴心肌梗死史者如选择 NOAC 可考虑选择利伐沙班。

ACS 出院后 1 年内:根据患者的血栓和出血评分个体化处理,联合口服抗凝和抗血小板药物治疗的时间应该尽量短。基于目前证据,最佳选择是华法林联合氯吡格雷,裸金属支架 1 个月,药物支架 3~6 个月。此后,出血高危患者可口服抗凝药物单药治疗。如患者抗血小板治疗需 1 年且 HAS-BLED ≥ 3 分,建议联用低剂量 NOAC,而肾功能不全和

高龄患者可选择华法林(INR 2~2.5)。

2. 近期 ACS 患者新发房颤:根据患者置入支架的种类和房颤距 ACS 的时间,给予个体化处理。根据 CHASD₂ 评分考虑给予抗凝治疗,可选择华法林或 NOAC,NOAC 应首选因子 Xa 抑制剂。尽管低剂量利伐沙班(2.5 mg,2 次/d)联合双联抗血小板可降低冠心病事件,但是并没有在房颤患者中的研究证据。如选择达比加群酯,应该选择低剂量(110 mg,2 次/d)且联合阿司匹林或氯吡格雷。

患者 CHASD₂ 评分为低危(0 分)而 GRACE 评分高(>118 分)可双联抗血小板治疗。患者 CHASD₂ 评分为中高危(≥1 分),GRACE 评分为低危且 ACS 后 1~3 个月(置入 DES 术后 6 个月)可考虑华法林单药治疗,尤其是 HAS-BLED≥3 分患者。患者 GRACE 评分较高(>118),且 HAS-BLED<3 分,应该口服抗凝药物联合氯吡格雷 6~12 个月。

3. 稳定性冠心病患者新发房颤:以往研究证实,ACS 后华法林可替代阿司匹林。稳定性冠心病伴房颤患者可以根据 CHASD₂ 评分给予华法林单药治疗。房颤 3 期临床研究中约 15%~20% 的患者有心肌梗死史,NOAC 的疗效和安全性在有心肌梗死病史亚组间无差异。因此,也可以选择 NOAC。但是对于冠心病事件风险较高的房颤伴稳定性冠心病事件患者,如选择达比加群酯,应考虑同时联合抗血小板治疗。

(八)房颤复律治疗

目前尚无 NOAC 治疗的房颤患者进行复律治疗的前瞻性研究数据。3 期临床亚组分析提示:NOAC 与华法林相比,联合经食道超声的复律治疗患者卒中风险无差异。如果患者服用 NOAC 依从性好,复律是安全可靠的,否则可考虑术前经食道超声检查。房颤超过 48 h 的患者复律前至少进行 3 周口服抗凝治疗,复律后至少治疗 4 周。

(九)急性卒中和(或)短暂性脑缺血发作

发生卒中的患者应该与神经内科共同协商抗栓治疗的必要性和策略。

1. 出血性卒中:目前没有关于如何处理服用 NOAC 患者发生出血性卒中的数据,NOAC 目前也还没有特异性拮抗剂。原则是尽快纠正抗凝活性,立即停药并给予支持治疗。可以考虑浓缩凝血酶原复合物或重组因子 VIIa。

颅内出血患者的长期治疗需要根据血栓风险和出血复发的风险个体化处理。应寻找并纠正颅内出血的病因,否则抗凝是禁忌的。此时,可考虑介入治疗,如射频消融术根治房颤或左心耳封堵术。如血栓风险高且出血风险低,稳定至少 14 d 最好 1 个月后,经影像学检查证实没有再出血,重新开始 NOAC。

2. 缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作:急性缺血性卒中的患者即使在溶栓时间窗内,如 48 h 内服用抗凝药物,不建议溶栓治疗。此时,可考虑给予颅内血管介入治疗。非瓣膜病房颤患者发生缺血性卒中后,应评估病因,尤其是充分抗凝治疗下(如华法林 INR 2~3)发生缺血性卒中的患者。

缺血性卒中后何时开始抗凝治疗尚缺少证据。应根据个体情况给予处理,如取决于梗死面积大小、年龄、CHASD₂ 和(或)CHA₂DS₂-VSC 评分、是否接受再灌注治疗等。欧洲心律失常学会指南建议:短暂性脑缺血发作 1 d 后起始 NOAC;梗死面积小或非致残性卒中,3 d 后起始 NOAC;中度卒中患者,6 d 后起始 NOAC;大面积梗死如无继发性出血,12 d 后起始 NOAC。低剂量达比加群酯或标准强度华法林(INR 2~3)治疗下发生缺血性卒中的患者,应调整为高剂量达比加群酯(150 mg,2 次/d)或因子 Xa 抑制剂。

(十)合并肿瘤

房颤合并恶性肿瘤患者的数据很少,3 期研究均除外恶性肿瘤患者。此时,需要两个学科会诊协商,综合考虑患者预期寿命、抗肿瘤治疗及肿瘤相关的出血和血栓风险。总体上,肿瘤患者往往处于高凝状态,但是肿瘤疾病和抗肿瘤治疗又会带来出血风险,如泌尿系统、消化系统、手术、化疗药物导致的小血小板减少等。合并肿瘤的房颤患者卒中预防优选华法林和肝素。既往接受 NOAC 抗凝治疗的患者可继续治疗,接受放疗或化疗的患者 NOAC 适当减量或停用,尤其是治疗具有明显骨髓毒性时,同时严密监测肝肾功能、血小板计数和出血迹象。

(执笔:孙艺红)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈步星 丁燕生 董吁钢 方全 郭继鸿 郭艺芳 贺茂林 胡大一 华琦 黄岚 荆志成 李保 李虹伟 李瑞杰 李小鹰 李勇 刘梅林 刘少稳 刘文玲 马长生 史旭波 孙艺红 孙英贤 万征 王玉堂 武剑 杨杰孚 杨天伦 杨新春 杨艳敏 叶平 詹思延 张微微 赵永强 朱建华 朱俊

参 考 文 献

[1] Zhou Z, Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China[J]. J Epidemiol, 2008, 18:209-216.
[2] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study[J]. Circulation, 2014, 129:837-847.
[3] Hu D, Sun Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52:865-868.
[4] Society of Cardiology, Chinese Medical Association. Retrospective investigation of hospitalized patients with atrial fibrillation in mainland China[J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117:1763-1767.
[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] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 364:806-817.
[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] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral

- anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2013, 15:625-651.
- [10] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383:955-962.
- [11] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2719-2747.
- [12] Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11:245-252.
- [13] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation [J]. *JAMA*, 2001, 285:2864-2870.
- [14] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey [J]. *Chest*, 2010, 138:1093-1100.
- [15] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137:263-272.
- [16] Shurrab M, Morillo CA, Schulman S, et al. Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29:1203-1210.
- [17] Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63:982-988.
- [18] Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial [J]. *Circulation*, 2013, 127:634-640.
- [19] Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35:224-232.
- [20] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381:1107-1115.
- [21] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [J]. *BMJ*, 2006, 333:1091.
- [22] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can Rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score [J]. *Circulation*, 2009, 119:1873-1882.

(收稿日期:2014-04-01)

(本文编辑:干岭)

2014 全国心血管病防治指南与临床实践研讨会启事

由中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会组织制订并发表在中华心血管病杂志上的各种有关心血管病防治指南对临床诊疗工作具有指导和规范作用,深受广大临床工作者的喜爱,并成为案头必备的参考资料。为紧跟本学科循证医学发展的新证据,我们组织专家及时对指南进行适时的更新与完善。近年来,已陆续刊出了慢性稳定性心绞痛诊疗指南、中国成人血脂异常防治指南、慢性心力衰竭诊断和治疗指南 2014、胺碘酮抗心律失常治疗应用指南、中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)、急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南、获得性长 QT 间期综合症的防治建议、中国心血管病预防指南、中国高血压防治指南 2010、非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南等。为了便于广大临床工作者学习、掌握和使用指南,并听取指南修订建议,我们已连续多年成功举办了指南与临床实践研讨会,均邀请到参与指南制订的主要专家胡大一、高润霖、霍勇、赵水平、张维忠、黄峻、杨杰孚等教授亲临授课答疑,内容详实、贴近临床,多年来深得与会代表的好评。2014 年 7 月 18 至 20 日将在内蒙古自治区呼和浩特市继续举办全国心血管病防治指南与临床实践研讨会。欢迎广大临床医生踊跃报名参加。参会者可获得 I 类国家级教育学分 6 分。

联系电话:010-85158281/85158200。Email:cjc@cma.org.cn。