

新型口服抗凝药物在非瓣膜病心房颤动治疗的中国专家建议（讨论稿）

1. 背景

中国心房颤动（房颤）的特点是患病人数多、卒中患病率高，传统抗凝药物华法林使用的比例低且达标率低。无论是瓣膜病房颤还是非瓣膜病房颤，华法林是循证证据最充分、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/食物相互作用常见，需频繁监测凝血，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（NOAC）克服了华法林的很多缺点，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^[5-6, 7-8]。但是，新型口服抗凝药物仅在有限的非瓣膜病房颤患者中进行了评价，瓣膜病房颤没有证据，在非瓣膜病房颤治疗中还有一些临床问题尚未明确。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。本文旨在针对临床中的常见实用问题指导新型口服抗凝药物在非瓣膜病房颤患者的治疗^[9]，但是很多问题目前还在探索中。

2. 新型口服抗凝药物与华法比较的利弊

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/国际标准化比值（PT/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 Xa 因子抑制剂（利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班）和 IIa 因子抑制剂（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、无常规监测凝血、药物/食物相互作用很少等。

上述 4 个 NOAC 均已经公布了 3 期临床研究的结果，共入组了 7 万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 可明显减少卒中和血栓栓塞事件 19%，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，但是胃肠道出血略增加或相当。与华法林比较，NOAC 低剂量组患者卒中和血栓栓塞的风险相当，出血事件更少，但是卒中事件较华法林组多。（见表 1）NOAC 已经或即将在中国上市。

表 1 与华法林比较，NOAC 的优势和劣势

优势	劣势
半衰期短，起效快、失效快	半衰期短，药物依从性要求高
固定剂量	肾功能不全的患者需要调整剂量
无须常规监测凝血	缺少常用的方法评估抗凝强度
颅内出血并发症减少	胃肠道出血危险略增加
药物、食物相互作用很少	无特异性拮抗剂
	目前价格较高

欧洲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该优先选择 NOAC^[11]，鉴于上述证据本建议推荐下列情况下考虑 NOAC：

- 不愿或不能接受华法林治疗的患者，包括不能或不愿监测 INR
- 未经过抗凝治疗的患者
- 以往使用华法林出现出血或 INR 不稳定的患者

3. 新型口服抗凝药物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 Xa 因子和 IIa 因子。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。Xa 因子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，Xa 因子作用较单一，仅有促进凝血和炎症反应的作用。

3.1 药物代谢动力学特点

NOAC 口服后起效快，半衰期短，每日一次或每日两次服药，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轻微变化就会引起血药浓度较大的波动。NOAC 与其他药物相互作用很少，但是细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 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 2）

表 2 NOAC 的药物代谢动力学特点

	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
血浆峰浓度（小时）	2	2-4	1-4	2-4
血浆谷浓度（小时）	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
清除（非肾脏/肾脏）	20%/80%	65%/35%	73%/27%	50%/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	否	很少	是
与食物同服	无	增加 39%	无	增加 6-22%

H2/PPI 影响吸收	降低 12-30%	否	否	否
胃肠道耐受性	消化不良	否	否	否
清除半衰期（小时）	12-17	6-9（年轻人） 11-13（老年人）	12	9-11

3.2 药物与食物相互作用

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，但是仍然需要密切关注合并用药。与 NOAC 存在相互作用的药物主要通过 P-糖蛋白转运体、CYP3A4 两个途径。（见表 3）阿哌沙班主要以原型清除，受 CYP3A4 影响很少。依度沙班受 CYP3A4 影响也较少。在中国合并应用中药的患者较多，目前还不清楚哪些中药与 NOAC 存在相互作用。但是目前文报道影响上述途径的药物有丹参、人参、贯叶连翘（圣约翰草）、黄连素、五味子和银杏等，联合用药需谨慎。^[12]

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，血药浓度增加 180%，但服药间隔超过 2 小时则影响不大。维拉帕米缓释片使达比加群酯剂量增加 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龙同服，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（NSAIDs）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。

进食可以增加利伐沙班的吸收和生物利用度，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，但没有临床意义。

表 3 与 NOAC 合并用药的建议

	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班*
不能联用	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、决奈达龙	P-糖蛋白与 CYP3A4 强抑制剂（酮康唑、伊曲康唑）；HIV 蛋白酶抑制剂；P-糖蛋白和 CYP3A4 强诱导剂（利福平、圣约翰草、卡马西平、苯妥英）	P-糖蛋白与 CYP3A4 强抑制剂（酮康唑、伊曲康唑）、HIV 蛋白酶抑制剂；P-糖蛋白和 CYP3A4 强诱导剂（利福平、圣约翰草、卡马西平、苯妥英）	
肾功能不全时不能联用	维拉帕米、奎尼丁、胺碘酮、克拉霉素			
联用需谨慎	强 P-糖蛋白诱导剂，抗血小板药物、NSAIDs 纤溶药物、肝素	抗血小板药物、NSAIDs 纤溶药物、肝素		
肾功能不全时联用需谨慎		P-糖蛋白抑制剂和弱 CYP3A4 抑制剂（维拉帕米、奎尼丁、地尔硫唑、胺碘酮、决奈达龙、非洛地平、红霉素、阿奇霉素）		维拉帕米、奎尼丁、决奈达龙

*未上市

4. 新型口服抗凝药物与凝血检测

服用新型口服抗凝药物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 小时。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。

4.1 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非常规。INR 不适于监测 NOAC。蝰蛇凝血时间（ECT）可定量评估达比加群的活性，如 ECT 升高 3 倍提示出血风险增加。稀释的凝血酶时间（dTT）与达比加群的血浆浓度呈直线相关。如 dTT 正常说明达比加群相关的临床抗凝作用存在。但是，遇到急诊手术时，还不清楚安全的 dTT 界值。显色底物法抗 Xa 因子活性可测定利伐沙班和阿哌沙班的血浆浓度^[13]。但是，还不清楚提示出血或血栓危险升高的界值。

4.2 对常规凝血指标的影响

4.2.1 达比加群酯

部分活化的凝血酶原时间（aPTT）可以定性评价达比加群的水平 and 活性，但不同 aPTT 试剂的敏感性差异很大。对于达比加群 150mg 每日两次的患者，峰浓度 aPTT 大约为对照的 2 倍，给药后 12 小时 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。达比加群对 PT 或 INR 的影响很小。

4.2.2 Xa 因子抑制剂

不同 Xa 因子抑制剂对于 PT 和 aPTT 的影响变异度极大，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，相比阿哌沙班对 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，与 Xa 因子抑制剂血药浓度的相关性差，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（ISI）较高，与利伐沙班血浆浓度相关性好，呈剂量依赖性。而稀释的 PT（dPT）或调整 PT（mPT）可以定量评价 Xa 因子抑制剂的抗凝作用^[13]。

5. NOAC 适应证和剂量推荐

5.1 NOAC 的适应证

NOAC 的 3 期临床研究均与调整剂量的 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两个剂量组。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（见表 4）。4 项研究均证实 NOAC 至少不劣于华法林。

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，应该根据患者的特点选择恰当剂量。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（CrCl: 30-50ml/min）、合并用药（见 3.2）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、患者依从性等等实际问题。目前，欧洲指南建议 CHA₂DS₂-VSc 评分 1 分以上的患者均可选择 NOAC^[11]。

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。

表 4 NOAC 在非瓣膜病房颤 3 期临床研究的主要特征比较

	达比加群	利伐沙班	阿哌沙班*	依度沙班*
研究名称	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTAL	ENGAGE-TIMI58
对照药物	华法林 (INR2-3)	华法林 (INR2-3)	华法林 (INR2-3)	华法林 (INR2-3)
样本量	18113	14264	18206	21105
平均 CHADS2 评分	2.1	3.5	2.1	2.8
既往卒中病史	20%	55%	19%	28%
平均 TTR	64	55	62	68
研究药物分组	150mg bid 110mg bid	20mg qd; 15mg qd (CrCl:30 ml/dl - 50ml/dl)	5mg bid; 2.5mg bid (合并任何 2 项: 合并年龄 ≥ 80 岁或体重 ≤ 60 kg 或、肌酐 ≥ 1.5 mg/dl)	60mgqd 30mgqd

*中国尚未上市

5.2 剂量推荐

5.2.1 达比加群酯

达比加群酯 150mg, 2 次/d 适用于大部分患者。达比加群酯 110mg, 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 (CrCl30~50 ml/min); 联用相互作用药物 (见表 3)。

5.2.2 利伐沙班

ROCKET-AF 研究中共纳入 496 例中国非瓣膜病房颤患者，结果显示利伐沙班组卒中或全身性栓塞事件率与华法林组相当（HR= 0.44，95% CI 0.18~1.08）；利伐沙班显著降低出血性卒中风险（P=0.036）。利伐沙班组大出血发生率较低（1.98%比 3.92%，P=0.174）。与华法林相比，利伐沙班显著降低关键器官出血（P=0.036）、颅内出血（P=0.036）及致命性出血的风险（P=0.013）。

但是，目前日本批准的利伐沙班剂量为 15mg，台湾批准剂量为 15mg-20mg。J-ROCKET AF 研究为日本独立进行的利伐沙班 15mg 与华法林（目标 INR2-3，≥70 岁目标 INR 1.6-2.6）比较的非劣效性研究，主要终点为临床相关的出血事件。结果，利伐沙班 15mg 与华法林比较（TTR 51.8%）出血事件不劣于华法林，血栓事件有下降趋势。

建议多数患者适用利伐沙班 20mg，1 次/d。下列患者可选择利伐沙班 15mg,1 次/d：高龄、HASBLED 评分≥3 分、肌酐清除率（Crcl）30~49ml/min 的患者；对 Crcl 15~29ml/min 患者，抗凝治疗应慎重，如需要可给予 15mg, 1 次/d。

5.3 NOAC 的选择

NOAC 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矫正，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。在缺乏头对头研究的情况下，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，如：

- (1) 血栓风险极高同时出血风险极低的患者可以选择达比加群 150mg, 每日两次, 或阿哌沙班
- (2) 肾功能不全或合并消化系统疾病的患者可优先考虑 Xa 因子抑制剂。
- (3) 伴心肌梗死病史的患者可选择利伐沙班。
- (4) 出血危险较高者, 可选择达比加群 110mg,bid 或阿哌沙班。
- (5) 卒中二级预防患者可选择 Xa 因子抑制剂或达比加群 150mg, 每日两次。
- (6) 依从性差的患者, 利伐沙班和依度沙班可以每日一次给药。
- (7) 常规剂量抗凝治疗无效时, 如调华法林 (INR2-3), 建议给予较高剂量的 NOAC。

6. 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管理, 否则难以保证最佳的临床效果。

6.1 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 或 CHA₂DS₂-VSC 评分以及 HAS-BLED 评分, 是否具备抗凝指征及是否可选择 NOAC。同时考虑到合并用药, 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。必要时还要可以考虑合用 PPI 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 NOACs 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。

6.2 随访

所有患者应该至少每 3 个月进行一次专门的随访，应该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) 询问不良反应，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治量，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。

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，如服用达比加群的老年患者可能需要更加严密的监测肾功能。如患者 CrCl:30-60ml/min 应该每 6 个月检测一次，CrCl:15-30ml/min 的患者每 3 个月监测一次。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 小时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良好的依从性：

- (1) 选择每日给药一次的 NOAC 比每日两次的依从性更好；
- (2) 重视患者和家属教育：宣传页、随访卡、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，如希望定期监测 INR，可继续华法林；
- (5) 采取辅助措施，如短信提醒等；网络药学数据库，由药师参与；
- (6) 经过各种方法仍然依从性差的患者，可转换为华法林治疗。

7. 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情况下，尽量减少出血风险。

7.1 从华法林转换为 NOAC

停用华法林后监测 INR，当 $INR < 2.0$ 时，立即起始 NOAC。（注：利伐沙班说明书建议 $INR < 3.0$ 即可给药）

7.2 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 小时后监测 INR 值来确保华法林达到目标强度；换药后一个月内密切监测以确保 INR 稳定(至少 3 次 INR 在 2-3 之间)。

服用达比加群酯的患者，应该根据肾功能评估给药时间，CrCl \geq 50ml/min者，停用达比加群酯 3 天前开始给予华法林，CrCl: 30ml/min -50 ml/min，停用达比加群酯前 2 天给予华法林，CrCl: 15ml/min -30 ml/min，停药 1 天前给予华法林。

7.3 NOAC 之间转换

从一种 NOAC 转换为另外一种时，下次服药时即可开始服用新 NOAC，注意肾功能不全患者可能需要延迟给药。

7.4 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：下次注射低分子肝素时服用 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。注意慢性肾脏疾病患者 NOAC 半衰期延长，需延迟给药。

7.5 抗血小板药物转换为 NOAC

阿司匹林或者氯吡格雷停药后即可服用 NOAC。

8. 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。

8.1 漏服

漏服后不建议剂量加倍。对于一日一次给药的 NOAC，如果距下次服药时间大于 12h，补服一次剂量，如果距下次服药时间不足 12h，按下次服药时间服用；对于一日两次给药的 NOAC，距下次服药时间大于 6h，补服一次，距下次服药时间不足 6h，按下次服药时间服用。如患者不确定是否服药：对于一日一次给药的 NOAC，服用当日剂量，次日按原计划服用；对于一日两次给药的 NOAC，按下次服药时间给药。

8.2 过量

如患者误服双倍剂量，一日一次给药的 NOAC，次日正常服用；对于一日两次给药的 NOAC，跳过当日第二次剂量，次日按原剂量服用。药物过量时，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（见 9）。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。

(1) 服药后短期内可给予口服活性炭（常规剂量为 30g-50g）以减少吸收。

(2) 可疑过量时，可考虑检测有关的凝血指标。

(3) 目前没有针对 NOAC 的特异性拮抗剂。NOAC 半衰期较短，没有出血的患者，可严密观察。

(4) 如需要逆转抗凝作用或者某些患者药物代谢较慢（肾功能不全），处理方法参见 9。

9. 出血并发症的处理

NOAC 合并严重出血，尤其是颅内出血的风险低于华法林。所有 NOAC 没有特异性拮抗剂，也没有常用的定量评价的实验室检测方法。对于出血的处理

还需要随着 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 小时抗凝作用基本消失。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。

9.1 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，给予补液和血流动力学支持治疗，保证足够的容量和血小板计数正常。服用达比加的群患者发生出血，应该充分利尿，透析有效但是经验不多。但透析对清除 Xa 因子抑制剂可能无效。

9.2 致命性出血

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，致命出血的患者可考虑输注浓缩凝血酶原复合物（PCC）或活化的凝血酶原复合物，PCC 剂量为 25U/kg（可重复 2-1 次）。重组因子 VIIa 的疗效还有待评价。还可以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。

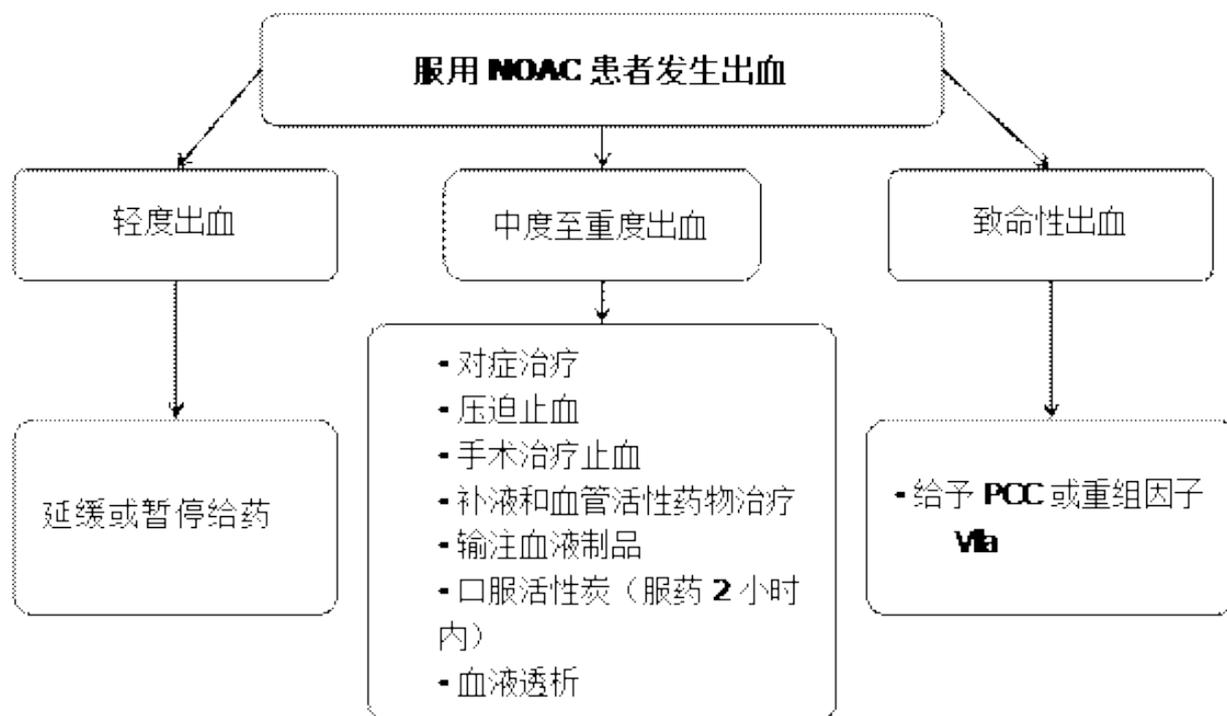


图 1 出血的处理流程

10. 特殊临床情况

10.1 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，但是目前没有统一定义。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，没有相关的研究。新型口服抗凝药物的 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 研究排除了明显血流动力学异常的二尖瓣狭窄，RELY 研究排除了血液动力学异常的瓣膜疾病。ASRISTOTLE 瓣膜病亚组包括 4808 例患者，主要包括了二尖瓣反流（73.3%），三尖瓣反流（44.2%）、主动脉瓣疾病（23.9%）患者，结果限制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。建议没有明显血流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。

10.2 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，应该定期评估肝肾脏功能。对于高龄老年人（年龄 ≥ 80 岁）应该考虑在常规推荐剂量的基础上酌情减量。

10.3 慢性肾功能不全

慢性肾功能不全（CKD）是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 Cock-Croft 公式评估肾小球滤过率（CrCl）。尽管没有研究证据，达比加群和利伐沙班被批准用于严重肾功能不全的患者（CrCl: 15-30ml/min）。

房颤合并 CKD 患者使用 NOAC 需考虑多重因素：

评估并监测 CKD 患者的卒中和出血风险；长期服用 NOAC 的患者应严密监测肾功能，至少一年一次评估肾功能。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，评估肾脏功能是否短期发生变化。如 CKD (CrCl: 30ml/min-60ml/min) 每 6 个月监测一次。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需应重点关注。CKD4 期 (CrCl ≤ 30 ml/min) 患者每 3 个月监测一次。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，CKD3 期以上的肾功能不全患者不做首选。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。

表 5 肾功能不全患者 NOAC 的剂量推荐

	达比加群	利伐沙班	阿哌沙班*	依度沙班**
禁忌 CrCl 界值 (ml/min)	<30	<15	<15	<30

CrCl \geq 50ml/min	150mg, bid	20mg, qd	5mg, bid	60mg, qd/30mg, qd
CrCl:30-49ml/min	高出血风险患者: 110mg, bid	15mg, qd	5mg, bid 或如合并年龄 \geq 80岁或体重 \leq 60kg 或合并用药: 2.5mg bid,	剂量减半
CrCl:15-29ml/min	禁忌	15mg, qd	2.5mg bid	禁忌

*国内尚未批准上市, **国内外均尚未批准上市

10.4 择期外科手术

研究提示服用 NOAC 的患者在 2 年中约四分之一的患者可能遇到外科手术或干预。应依据患者的临床特点（如肾脏功能、年龄、出血病史、合并用药）和外科手术的性质进行个体化管理。与华法林不同，服用 NOAC 患者无需进行“桥接”。建议每个医院制定围手术期 NOAC 的管理流程。

10.4.1 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 小时。术后应该严密监测出血情况，术后 6 小时确认止血后可重新开始给药。口腔操作的患者可给予氨甲环酸漱口，每日 4 次，共 5 天。

10.4.2 出血危险较高的手术

术前需至少停药 24h，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如 CrCl 为 15-30ml/min，应该停药 36-48 小时。电生理检查、射频消融、起搏器植入和血管造影术按该类手术处理。止血充分术后 6-8 小时可重新开始服药。

10.4.3 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 小时后重新开始服药。但是，术后 48-72 小时内需要根据患者的出血风险、再次手术的可能性等决定恢复用药的最佳时间。

表 6 择期手术术前 NOAC 停药时间

CrCl (ml/min)	达比加群酯		利伐沙班		阿哌沙班		依度沙班*	
	出血风险		出血风险		出血风险		出血风险	
	低危	高危	低危	高危	低危	高危	低危	高危
> 80	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h		
50-80	≥36	≥72h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h		
30-50	≥48	≥96h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h		
15-30	不适用	不适用	≥36h	≥48h	≥36h	≥48h		

*无相关数据

10.5 经导管射频消融

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间断华法林比较，血栓栓塞事件和出血事件均无显著差异^[14]。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没有差异。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^[15]。

对于需要进行射频消融手术的患者，可于术前 12~24 小时停用 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。

10.6 急诊外科

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 12h(最好为 24h)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。

10.7 冠状动脉粥样硬化性心脏病（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，随着新型抗血小板药物的问世，处理将更加复杂。荟萃分析显示双联抗血小板治疗联合抗凝明显增加出血风险。长期服用华法林的患者可以在不停药的情况下进行冠状动脉介入治疗（PCI），但是 NOAC 没有相关的证据。新型口服抗凝药物在心房颤动患者进行的 3 期研究都排除了急性冠脉综合征（ACS）、PCI 或需要双联抗血小板治疗的患者。RELY 研究、ROCKET 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 [16,17]。

这种情况下华法林的证据和经验更加充分。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（约四分之一为 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（80mg），35%患者植入 BMS，联合抗栓时间为 1 个月-12 个月，65%为 DES，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%) [18]。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 (75-100mg)，尤其是联用 P2Y12 受体拮抗剂时，裸金属支架 (减少联合用药时间)，桡动脉途径 (减少穿刺部位出血)，预防性使用质子泵抑制剂 (PPI)。下面分 3 种临床情况分别阐述。

10.5.1 长期 NOAC 治疗患者发生急性冠脉综合征

综合评估冠心病相关和心房颤动相关的缺血和出血风险，包括 GRACE 评分、CRUSADE 评分、CHADS₂/CHA₂DS₂-VSc 评分、HAS-BLED 评分。

入院时：房颤患者发生 ACS 时应该立即暂停 NOAC。

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。

停用 NOAC 至少 12h 后再给予静脉抗凝药物。

ST 段抬高心肌梗死患者首选直接 PCI，尽量避免使用糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂。若必须进行溶栓治疗，凝血指标应在正常范围内。

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，也可考虑单纯球囊扩张或冠状动脉旁路移植手术，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，可以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，联合至少一种抗血小板药物。

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 HASBLED 大于 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 2-2.5。见图 2

10.5.2 近期 ACS 患者新发房颤

根据患者植入支架的种类和房颤距 ACS 的时间，给予个体化处理。根据 CHASD₂/CHA₂DS₂-VSc 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（2.5mg,bid）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，应该选择低剂量且联用阿司匹林或氯吡格雷。

患者 CHASD₂/CHA₂DS₂-VSc 评分为低危（≤1 分）而 GRACE 评分高（>118）可双联抗血小板治疗。

患者 CHASD₂/CHA₂DS₂-VSc 评分为高危

1. GRACE 评分为低危且 ACS 后 1-3 个月（植入 DES 术后 6 个月）可考虑华法林单药治疗，尤其是 HASBLED≥3 分患者。

2.患者 GRACE 评分较高(>118), 且 HASBLED<3 分, 应该口服抗凝药物联合氯吡格雷 6-12 个月。

10.5.3 稳定性冠心病患者新发房颤

以往研究证实, ACS 后华法林优于阿司匹林。稳定性冠心病伴房颤患者可以根据 CHA₂DS₂-VSc 评分给予华法林单药治疗。房颤 3 期临床研究中约 6 有 15-20% 的患者有心肌梗死病史, NOAC 的疗效和安全性在有无心肌梗死病史亚组间没有差异。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。

10.8 房颤复律治疗

目前尚无接受 NOAC 治疗的房颤患者进行复律的前瞻性研究数据。3 期临床研究亚组分析提示: NOAC 与华法林相比, 联合经食道超声 (TEE) 的复律治疗患者两组卒中风险无差异。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 TEE。房颤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。

10.9 急性卒中

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。

10.9.1 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 PCC 或重组因子 VIIa，参见 9。

颅内出血患者的长期治疗需要根据血栓风险和颅内出血复发的风险个体化处理。如血栓风险高且出血风险低，稳定至少 10-14 天后，经影像学检查证实没有出血，可重新开始 NOAC。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，如射频消融根治房颤或左心耳封堵术。

10.9.2 缺血性卒中

急性缺血性卒中的患者即使在溶栓时间窗内，如 48 小时内服用抗凝药物，不建议溶栓治疗。服药时间不明的患者，可立即测定 aPTT 或 PT，如延长不建议溶栓。除非患者经过特异性的凝血检测证实凝血正常，均不建议溶栓。此时，可以考虑给予颅内血管介入治疗。

缺血性卒中后抗凝治疗的时机取决于梗死面积的大小：短暂性脑缺血发作 (TIA)，1 天后起始 NOAC；梗死面积小或非致残性卒中，3 天后起始 NOAC；中度卒中患者，6 天后起始 NOAC；大面积梗死如无继发性出血，12 天后起始 NOAC。对于充分抗凝治疗下发生缺血性卒中的患者，应该寻找其他病因。合并颈动脉狭窄的患者应该行内膜剥脱术而不宜行支架治疗。

10.10 合并肿瘤

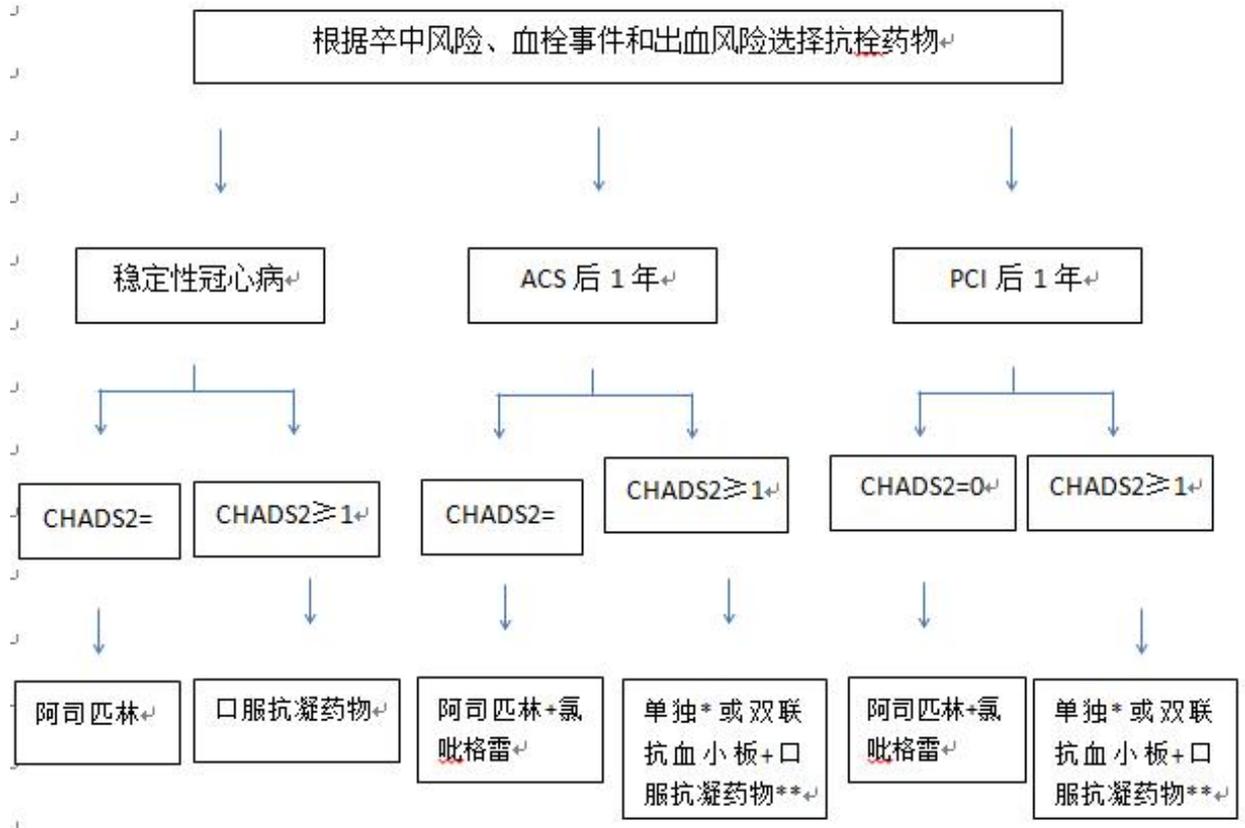
房颤合并恶性肿瘤患者的数据很少，3 期研究均除外恶性肿瘤患者。此时，需要两个学科会诊协商，综合考虑患者预期寿命、抗肿瘤治疗及肿瘤相关的出血和血栓风险。总体上，肿瘤患者往往处于高凝状态，但是肿瘤疾病和抗肿瘤治疗又会带来出血风险，如泌尿系统、消化系统肿瘤、手术、化疗药物导致的小血小板减少等。肿瘤患者的抗栓治疗优选华法林和肝素。既往接受抗凝治

疗的患者可继续 NOAC 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。

缩略语

中文	英文缩写
新型口服抗凝药物	NOAC
凝血酶原时间/国际标准化比值	PT/INR
细胞色素 P450 3A4	CYP 3A4
非甾体类药物	NSAIDS
蝰蛇凝血时间	ECT
稀释的凝血酶时间	dTT
部分活化的凝血酶原时间	aPTT
国际敏感度指数	ISI
稀释的 PT	dPT
调整 PT	mPT
肌酐清除率	CrCl
浓缩凝血酶原复合物	PCC
活化的凝血酶原复合物	aPCC
慢性肾功能不全	CKD
活化凝血时间	ACT
药物洗脱支架	DES
裸金属支架	BMS
质子泵抑制剂	PPI
急性冠脉综合征	ACS
短暂性脑缺血发作	TIA

图 2 冠心病合并房颤患者的长期抗栓治疗



*首选氯吡格雷，**首选华法林（INR2-2.5）

患者随访卡

患者姓名:	随访时间	地点	随访内容
患者联系方式:			
口服抗凝药物名称:			
开始时间:			
适应证:			
处方药物的时间:			
医生或护士的联系方式:			
紧急情况下的联系人和电话:			

患者须知：请务必按医嘱服药！不要漏服药物！不要随意停药！需要服用其他药物时请咨询医生，其他科就诊时请向医生说明，尤其是口腔科和外科！

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 Epidemiol* 2008;18:209-16
- [2] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2013 Dec 17. [Epub ahead of print]
- [3] Hu D, Sun Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2;52(10):865-8.
- [4] Society of Cardiology, Chinese Medical Association. Retrospective investigation of hospitalized patients with atrial fibrillation in mainland China. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Dec;117(12):1763-7.
- [5] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
- [6] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
- [7] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- [8] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Pinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri

M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.

[9] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]

[10] Hein Heidbuchel, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013) 15: 625–651.

[11] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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. *Eur Heart J*, 2012; 33(21): 2719-2747.

[12] 唐霞, 辛华雯。中药常见中草药及其有效成分对 CYP3A 和 P-gp 代谢与转运的影响。《中国药师》2013;: 16 (10) : 1558-1591

[13] Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb;11(2):245-52.

[14] 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. *Can J Cardiol*, 2013 Oct;29(10):1203-10

[15] Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility & Safety of Uninterrupted Rivaroxaban for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: Results from a Multicenter Prospective Registry. *J Am CollCardiol*. 2013 Dec 23. [Epub ahead of print]

[16] Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013 Feb 5;127(5):634-40.

[17] Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, Goto S, Hanna M, Huber K, Husted S, Lewis BS, McMurray JJ, Pais P, Pouleur H, Steg PG, Verheugt FW, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):224-32.

[18] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15.