

• 理论探索 •

欧洲心律协会新口服抗凝剂在非瓣膜病性心房颤动病人中的应用实践指南解读

陈 炎 陈亚蓓 陶荣芳

关键词: 新口服抗凝剂; 非瓣膜病性心房颤动; 指南

中图分类号: R541.7 R256.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.02.036 文章编号: 1672-1349(2016)02-0207-04

最近欧洲心律协会(EHRA)发表了《新口服抗凝剂(NOAC)在非瓣膜病性心房颤动病人中的应用实践指南》^[1]。全文共 27 页,15 个章节,由 9 位国际顶级专家执笔,附参考文献 101 篇。主要内容包括: NOAC 病人实践指南的启动和后续计划,如何衡量 NOAC 的抗凝效果? NOAC 的药物相互作用和药代动力学,抗凝治疗方案之间的切换,确保遵守 NOAC 的摄入剂量,如何处理剂量错误? 慢性肾脏疾病病人,假如疑为过量但无出血或凝血试验提示存在出血风险怎么办? 出

血并发症的管理,病人接受有计划的介入或消融,病人接受紧急介入手术,冠状动脉疾病合并心房颤动,NOAC 治疗病人的复律,NOAC 期间出现的急性卒中及恶性肿瘤病人房颤的 NOAC 及维生素 K 拮抗剂(VKA)治疗。NOAC 包括^[2]: 直接凝血酶抑制剂[达比加群(dabigatran)]及活化 X 因子(FXa)抑制剂[利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)]。详见表 1。

表 1 批准用于非瓣膜病性心房颤动病人预防系统性栓塞或卒中的 NOAC

NOAC	作用	剂量
达比加群	直接凝血酶抑制剂	150 mg,每日 2 次;110 mg,每日 2 次
阿哌沙班	FXa 抑制剂	5 mg,每日 2 次;2.5 mg,每日 2 次
依度沙班	FXa 抑制剂	60 mg,每日 1 次;30 mg,每日 1 次;15 mg,每日 1 次
利伐沙班	FXa 抑制剂	20 mg,每日 1 次;15 mg,每日 1 次

1 NOAC 治疗的开始及随访

和其他的用药原则一样,使用 NOAC 前首先应评估其适应证、安全性及病人本人意愿。指南介绍了各种 NOACs 的药代动力学,以尽量减少用药的盲目性。一旦 NOAC 治疗开始,用药者必须做好定期随访,强调发放和携带列有人口统计学和用药信息的抗凝治疗卡片的重要性,以保证病人能获得连贯有序的随访。

2 药物的相互作用

2.1 食物的摄入量和制酸剂 ①由于食物摄入量会影响利伐沙班的吸收和生物利用度(曲线下的血药浓度增加了 39% 的面积),推荐利伐沙班应在进餐时服用;②食物摄入量不影响达比加群的吸收,因此对进餐无特殊要求。服用其他 NOAC 也不必考虑是否进餐^[3]。达比加群在胃肠道中的吸收依赖于酸性环境,

合并使用质子泵抑制剂(PPI)及 H₂-受体阻断剂(H₂RB)可导致生物利用度轻度降低,但对临床疗效无影响。因此,抗酸剂的使用并不构成达比加群使用的禁忌证^[4]。

2.2 心率和节律控制药物 控制心率和抗心律失常药物可与 P 糖蛋白(P-gp)相互作用,因此与 NOAC 合用时应注意 ①维拉帕米:达比加群服用 2 h 内服用维拉帕米立即释放制剂,达比加群的血浆水平可能会增加 180%,两者服用间隔时间≥2 h,可消除这种相互作用(但在临床实践中很难保证安全)。使用维拉帕米缓释制剂达比加群可能会增加 60%。依度沙班也有类似的相互作用。因此这两者与维拉帕米合用时 NOAC 的剂量应减小。②地尔硫卓:有较弱的 P-gp 抑制作用,可使阿哌沙班的血浆浓度增加 40%,为无关的相互作用。③决奈达隆:对达比加群的血浆水平有很强的影响,构成同时使用的禁忌证。对于 FXa-抑制剂尚无有用的数据,但仍应谨慎。虽然胺碘酮可使达比加群血浆水平略有增加,达比加群剂量不必减少,但

作者单位:安徽省明光市中医院(安徽明光 239400),E-mail:mgyc2394@163.com

尚应评估其他因素。

2.3 其他药物 指南列出了其他一些抑制 CYP3A4 和 P-gp 的药物,由于影响较小可以合用。

2.4 药效学相互作用 除了药代动力学的相互作用,联合 NOAC 与其他抗凝剂、血小板抑制剂(阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷、替卡格雷等),非甾体类抗炎药均会增加 NOAC 的出血风险。有数据表明与抗血小板药物合用出血风险至少增加了 60% (类似与维生素 K 拮抗剂合用)。因此,这种合用应仔细权衡每个案例的潜在利益。双重抗血小板药物与 NOAC 联合需要积极的措施,以减少三联疗法用药时间^[5]。

3 不同方案间的切换^[6-7]

3.1 维生素 K 拮抗剂切换为 NOAC 如国际标准化比值(INR)小于 2.0,可直接开始应用 NOAC;如果 INR 为 2.0~2.5,NOAC 可以立即或第 2 天使用。若 INR 大于 2.5,应待其降至 2.5 以下时再考虑使用。

3.2 注射抗凝剂切换为 NOAC 普通肝素(UFH)静脉注射:UFH 停止使用后($t_{1/2} \pm 2$ h) NOAC 就可以立即开始使用。慢性肾脏病(CKD)病人肝素清除时间较长应谨慎使用。低分子肝素(LMWH):在下 1 个剂量 LMWH 使用时即可开始使用 NOAC。

3.3 NOAC 切换为 VKA 由于 VKA 起效慢,NOAC 切换为 VKA 时尤应谨慎,须同时合用 NOAC 和 VKA 5 d~10 d,至 INR 达靶目标,且具有较大的个体差异。同样 LMWH 切换为 VKA 也类似。不推荐苜蓿豆醇和华法林使用负荷剂量,但苯丙香豆素应适量。由于 NOAC 对 INR 可能会有额外的影响(尤其是在 FXa 抑制剂),以下几点为确保抗凝的充分非常重要:在合并用药期间 INR 测定应在下一次服用 NOAC 前,及最后一剂 NOAC(即单独 VKA 治疗)使用后的 24 h 应予以复查,以保证足够的抗凝。推荐在第 1 个月内密切监测 INR,直至已达到稳定的数值(即连续 3 次测量值在 2.0~3.0)。

3.4 NOAC 切换为注射抗凝剂 当 NOAC 应给予下一剂量时注射抗凝剂(UFH,LMWH)即可启动。

3.5 NOAC 切换为 NOAC 当应给予下一剂量 NOAC 时,替代的 NOAC 即可启用,除非治疗血浆浓度较预期的高(如肾功能受损的病人)。在这种情况下,可能需较长的给药间隔时间。

3.6 阿司匹林或氯吡格雷切换为 NOAC 停用阿司匹林或氯吡格雷时 NOAC 可立即开始使用,除非需要联合治疗的,尽管联合用药会增加出血风险。

4 剂量错误及出血并发症的处理^[8]

在日常实践中有关剂量错误的问题是非常普遍

的。通常病人会通过电话与医院办公室,甚至国家毒物中心联络。可取的做法是为这些单位的员工准备在这些情况下应如何建议病人的说明。要防止这些情况的发生应敦促使用 NOAC 病人详细记载药物的用法。

4.1 漏服 不应加倍补服来弥补。漏服 1 剂时,可在用药间期未过半时补服。如 NOAC 给药方案为 12 h 1 次,可在漏服未超过 6 h 时补服;如 NOAC 给药方案为每日 1 次,可在漏服未超过 12 h 时补服。如已无法补服,则应跳过此次用药并规律服用下剂药物。

4.2 误服双倍剂量 对于 12 h 1 次给药方案的可以停药下一个计划剂量(即 12 h 后),并在 24 h 后重新启动服药方案。如为每日 1 次的给药方案,病人应继续正常的给药方案,即不跳过下一个每日剂量。

4.3 不确定是否已服药 有时病人忘记是否已经服过药了,应让病人继续原方案服用。即 12 h 1 次的不用补服,在 12 h 间隔后按计划规律服药;对每日 1 次给药方案的,应补服 1 剂药物后继续按计划用药。

4.4 过量 依据怀疑过量的剂量,建议住院监测或其他紧急措施。

4.5 出血性并发症 由于尚无针对 NOAC 的有效拮抗剂,须严密监测凝血指标。又因多数 NOAC 半衰期约为 12 h,时间是最重要的拮抗剂,在未出血时通常只需密切观察,对于出血病人指南推荐了不同方法。如达比加群可通过血液透析消除,Xa 因子抑制剂因血浆结合力高,透析不能降低其血浆浓度,可试用凝血酶原复合物(PCC)和活化 VII 因子。

4.5.1 非致死性出血 ①了解用药方案及末次用药时间;②估计止血恢复正常时间:达比加群肾功能正常为 12 h~24 h,内生肌酐清除率($CrCl$) 50 mL/min~80 mL/min 为 24 h~36 h, $CrCl$ 30 mL/min~50 mL/min 为 36 h~48 h, $CrCl < 30$ mL/min, ≥ 48 h;Xa 因子抑制剂为 12 h~24 h;③维持利尿;④局部止血措施;⑤补液,需要时用胶体液;⑥必要时可用红细胞和血小板替代物;⑦新鲜冰冻血浆扩容;⑧氨甲环酸,去氨加压素;⑨达比加群可考虑血液透析(不推荐碳柱血液灌流)。

4.5.2 致死性出血 除上述全部治疗外可采用 PCC 25 U/kg,每日 1 次~2 次;活化 PCC 50 IE/kg~200 IE/kg;活化 VII 因子 90 μ g/kg。

5 CKD 病人^[9]

CKD 可使房颤(AF)病人血栓栓塞事件和出血风险显著增加。最近的研究结果表明,肌酐清除率 < 60 mL/min,可能是卒中和全身性栓塞的独立预测因子。VKA 治疗常可使 CKD 病人的中风或血栓栓塞的风险显著降低,但也使出血的风险显著增加。指南建议:①

对伴有轻度、中度 CKD 的 AF 病人使用 NOAC 是合理的选择,NOAC 与 VKA 的获益风险比相近,但 NOAC 因肾功能不全所致出血增多的程度显著低于 VKA;②晚期 CKD 目前尚缺少试验或临床资料对此类病人应用 NOAC 的经验,ESC 在指南中不推荐对其应用 NOAC,所有 NOAC 均没有被批准用于透析病人。AF 病人是否要抗凝治疗主要根据 CHA₂DS₂ 及 CHA₂DS₂-VASc 评分,而无论 CHA₂DS₂ 还是 CHA₂DS₂-VASc 评分均未将肾功能不全纳入评分体系,因此对此类病人还是应根据 CHA₂DS₂ 或 CHA₂DS₂-VASc 评分决定是否抗凝,需要抗凝的仍应考虑 VKA(华法林)抗凝;③由于 NOAC 或多或少会通过肾脏清除,因此在 CKD 病人中须密切随访肾功能,尤其是使用达比加群的(主要经肾清除),监测肾功能尤其重要。

6 手术病人

6.1 外科手术或消融治疗病人

6.1.1 何时停止 NOAC 指南总结了不同 NOAC 的停药标准:①对无严重出血风险的常见手术(如牙科操作,青光眼,白内障),可在 NOAC 谷浓度期间进行,即在末次用药后 12 h(每日 2 次用药的)或 24 h(每日 1 次用药的)进行手术(省略 1 次用药);②轻度出血风险,肾功能正常的,择期手术前 24 h 停用 NOACs;③有严重出血风险,应在手术前 48 h 停用 NOAC。

6.1.2 何时重新启动 NOACs? ①术中可充分止血的,术后 6 h~8 h 重新应用 NOAC;②一般应在术后 48 h~72 h;③指南推荐启用简化静脉血栓预防措施,或在术后 6 h~8 h 应用中等剂量 LMWH。

6.1.3 关于房颤消融 主张持续应用 VKA,INR 2.0~3.0。NOAC 相关临床证据非常有限。

6.2 急诊手术 停用 NOAC。可能的话就在末次用药 12 h,最好 24 h 后手术。

6.3 心脏复律病人 主要基于 ESC 指南 AF 持续时间 >48 h 或持续时间不详的复律前至少应口服抗凝剂 3 周,或行经食管超声心动图排除左房血栓。复律后应继续口服 4 周。

7 房颤合并冠心病病人^[10-11]

7.1 房颤病人 NOAC 治疗期间发生急性冠脉综合征(ACS)管理的推荐 ①暂时停用 NOAC。②立即启动 DAPT,除非在体弱伴高出血风险病人(先单用阿司匹林,以后再用 DAPT,直到 NOAC 抗凝作用完全消失)。在急性阶段不推荐单用氯吡格雷,除非病人对阿司匹林过敏。③小剂量阿司匹林(负荷量 150 mg~300 mg,之后 75 mg/d~100 mg/d),最好与二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂(替卡格雷或普拉格雷优于氯吡格

雷)联用。④在 NOAC 抗凝作用完全消失后应启动注射的抗凝治疗。由于其较低的出血风险,对于非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS),磺达肝癸钠应优先选择。⑤在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的情况下,强烈推荐直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。如果纤溶是唯一可用的再灌注治疗,在 NOAC 作用消失前,不能使用 UFH 或依诺肝素。⑥在 NSTE-ACS 的情况下:如果不是急症,应待 NOAC 作用完全消失后进行延期冠状动脉造影;按具体实践进行围术期抗凝(最好是 UFH 或比伐卢定)。⑦在 PCI 时,因能降低穿刺部位出血风险,经桡动脉途径是首选;如果可能并有适应证,不放支架的球囊血管成形术可显著减少长期三联疗法的需要;裸金属支架可缩短双重或三重治疗疗程而首选;加用注射抗凝,无论最后一剂 NOAC 使用的时间;由于其半衰期短和出血风险低,围术期首选比伐卢定,PCI 术后立即停用;除非是在急救时,否则应避免应用糖蛋白 II b/III a 抑制剂。⑧在需要(广泛)血运重建的病人,冠状动脉旁路手术可避免长期的三联疗法,可能是首选;⑨根据出血和动脉粥样硬化血栓形成的风险,重新启动并减少 NOAC 剂量,以达到双重或三重疗法的最短疗程;⑩新的血小板抑制剂普拉格雷和替卡格雷尚未与口服抗凝剂(OAC)或 NOAC 进行评价。需等待进一步联合这些血小板抑制剂和 NOAC 数据的发表。

7.2 在近期(<1 年)ACS 病人中新发 AF 的推荐

①在动脉粥样硬化血栓形成低危或中危病人中(GRACE 风险评分 <118 分),可考虑在 1 个月~3 个月后应用 VKA 单药治疗[或置入药物洗脱支架(DES)6 个月后],尤其是出血风险升高时(HAS-BLED ≥3);②在动脉粥样硬化血栓形成高危病人中(GRACE 风险评分 >118 分),可能需加用抗血小板单药治疗(优选氯吡格雷),尤其是出血风险尚可接受时(HAS-BLED <3 分);③低 CHA₂DS₂-VASc 评分(即 ≤1 分),但动脉粥样硬化血栓形成风险高的(即 GRACE 风险评分 >118 分)可选择联合抗凝药的双联抗血小板治疗;④如有 NOAC 应用指征,考虑到达比加群导致心肌梗死风险升高,可优选 FXa 抑制剂,但须权衡总体临床效果;⑤如有达比加群应用指征,小剂量(110 mg,每日 2 次)可能会是优选,可联合小剂量阿司匹林或氯吡格雷;⑥超小剂量利伐沙班(2.5 mg 或 5 mg,每日 2 次)结合 DAPT 尚未在 AF 病人中接受评估,当前不推荐。

7.3 >1 年 ACS 病人中关于新发 AF 的推荐 ①由于 ACS 后单用 VKA 优于阿司匹林,因此不联合抗血小板药物的抗凝治疗对多数伴稳定性冠心病的 AF 病

人已足够; ②由于 NOAC 的优点超过 VKA, 而且很可能被保留在稳定性冠心病合并 AF 的治疗, NOAC 很可能是 VKA 安全和有效的替代品; ③在一般情况下, 对于使用哪一种 NOAC 没有特别的推荐, 虽然达比加群有小幅优势(但这并不影响整体临床受益); ④如选中达比加群 较低剂量(110 mg, 每日 2 次) 加低剂量阿司匹林可能是一个明智的选择(对阿司匹林过敏的情况下可选氯吡格雷) 特别是动脉粥样硬化血栓形成高危但出血风险低的病人。

8 卒中

8.1 急性期

8.1.1 急性出血性卒中 脑出血(ICH)病人中有 12%~14% 是接受 VKA 治疗者。治疗口服抗凝剂所致 ICH 指南只限于对 VKA 的策略, 维生素 K 是一种解毒剂, 但其作用太慢不能制止脑出血病灶的扩大。因而有推荐用 PCC 或新鲜冷冻血浆治疗华法林所致 ICH。至于有关 NOAC 的数据尚缺乏, 应尽可能迅速纠正凝血状况。由于没有针对 NOAC 的特效解毒剂, 首先应停用有关药物和支持疗法。有限的资料关于使用特效促凝剂如 PCC 和活化 VII 因子治疗 NOAC 所致严重出血 指南已作讨论, 其疗效和安全性有待进一步评估。

8.1.2 急性缺血性卒中 根据现行指南重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA) 溶栓的时间窗是卒中发病后 4.5 h 之内, 由于 NOAC 的血浆半衰期为 8 h~17 h, 因此无法在 NOAC 末次用药 48 h 内(相当于 4 个血浆半衰期) 进行溶栓治疗。如在 48 h 内曾用过 NOAC 或凝血试验不可用或凝血试验结果有异常, 对阻塞血管行机械再通可考虑作为替代性治疗方案。

8.2 急性期后管理

8.2.1 出血性卒中 如估计新发颅内出血风险低, 而心源性栓塞风险高的, 可在颅内出血后 10 d~14 d 重新应用 NOAC。

8.2.2 缺血性卒中 应视梗死面积决定是否继续应用 NOAC。学者提出 1-3-6-12 法则, 即短暂性脑缺血发作后 1 d, 小型非致残性梗死后 3 d, 中度卒中后 6 d, 大面积梗死应在 2 周或 3 周后重新启动抗凝治疗。

心源性栓塞应尽快启动 NOAC 抗凝治疗, 无需采用 LMWH 过渡, 阿司匹林不可作为替代方案。对不适宜用 VKA 预防血栓栓塞的 AF 病人, Xa 因子抑制剂阿哌沙班预防卒中的效果优于阿司匹林。

9 恶性肿瘤病人

患恶性肿瘤正在接受 NOAC 治疗的稳定的 AF 病

人, 如需 ①接受适度骨髓抑制治疗: 可继续应用 NOAC。②计划实施强效骨髓抑制性化疗或放疗: 考虑暂时减小 NOAC 剂量或停药, 并进行有关检查如全血细胞计数, 肝, 肾功能等。③PPI 及 H2RB: 使用无禁忌, 所有接受抗凝治疗的均应考虑使用。

参考文献:

- [1] Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings *et al*. European Heart Rhythm Association Practical Guidelines on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace* 2013, 15: 625-651.
- [2] 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[J]. *Europace* 2012, 14: 1385-1413.
- [3] Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ *et al*. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J* 2012, 33: 2692-2699.
- [4] Berti D, Hendriks JM, Brandes A *et al*. A proposal for interdisciplinary nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(35): 2725-2730.
- [5] van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran[J]. *Am J Med* 2012, 125: 417-420.
- [6] Huisman MV, Lip GY, Diener HC *et al*. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107: 838-847.
- [7] Douxfils J, Mullier F, Robert S *et al*. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate [J]. *Thromb and Haemost* 2012, 107: 985-997.
- [8] Lahaye SA, Gibbins SL, Ball DG *et al*. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2163-2171.
- [9] Hartter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A *et al*. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after comedication with rifampicin [J]. *Brit J Clin Pharmacol* 2012, 74: 490-500.
- [10] 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.
- [11] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD *et al*. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med* 2012, 366: 9-19.

(收稿日期: 2015-09-20)

(本文编辑: 郭怀印)