

## · 指南 · 共识 · 标准 ·

【编者按】 2018-08-21, 美国胸科医师学会 (ACCP) 发布了《2018 CHEST 心房颤动抗栓治疗指南及专家组报告》, 强调心房颤动的管理除要以患者为中心外, 还要讲究 ABC 策略, 以从整体上给予心房颤动患者更好的管理, 其中 A 代表预防卒中 (avoid stroke with anticoagulation), B 代表更好的症状管理 (better symptom management), C 代表心血管危险因素及共病的管理 (cardiovascular and comorbidity risk management)。该指南同时指出, 心房颤动患者应优先使用新型口服抗凝药物 (NOACs) 预防卒中, 而非华法林, 且无论卒中风险如何, 均不应单纯使用抗血小板治疗预防卒中, 足见 NOACs 在抗栓 / 抗凝指南中的地位上升。张广求等系统归纳了 NOACs 的适应证及指南推荐意见, 临床指导价值较高, 敬请关注!

# 新型口服抗凝药物适应证及指南推荐意见

张广求, 张美祥, 王树平

【摘要】 新型口服抗凝药物 (NOACs) 包括直接凝血酶抑制剂 (如希美加群、达比加群酯) 和直接 Xa 因子抑制剂 (如利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲沙班)。与传统口服抗凝药物华法林相比, NOACs 具有抗凝效果稳定、起效迅速、治疗窗宽、剂量固定、服用方便、生物利用度高、受药物和食物影响小、药代动力学确切、不需定期监测国际标准化比值、个体差异小、颅内出血并发症发生风险低等优势, 因此近年来其在最新抗凝指南中的地位逐渐上升。本文主要归纳、总结了 NOACs 的适应证及指南推荐意见, 旨在为 NOACs 的合理选用提供参考。

【关键词】 血栓栓塞; 抗凝药; 药物利用; 指南

【中图分类号】 R 619.2 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.09.001

张广求, 张美祥, 王树平. 新型口服抗凝药物适应证及指南推荐意见 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (9): 1-5. [www.syxnf.net]

ZHANG G Q, ZHANG M X, WANG S P. Indications and guidelines recommendations of new oral anticoagulants [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (9): 1-5.

**Indications and Guidelines Recommendations of New Oral Anticoagulants** ZHANG Guang-qiu, ZHANG Mei-xiang, WANG Shu-ping

Department of Pharmacy, the Central Hospital of Huanggang, Huanggang 438000, China

【Abstract】 New oral anticoagulants (NOACs) include direct thrombin inhibitors (such as ximelagatran and dabigatran etexilate) and direct factor Xa inhibitors (such as rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban). Compared with traditional oral anticoagulant warfarin, NOACs have many advantages, including stable anticoagulant effect, rapid onset of action, wide therapeutic window, fixed dosage, convenient administration, high bioavailability, less affected by drugs and food, exact pharmacokinetics, nonobligatory of regularly monitoring of international standardization ratios, small individual difference and low risk of intracranial hemorrhagic complications, thus the status of NOACs gradually increased in the latest anticoagulation guidelines in recent years. This paper mainly concluded and summarized the indications and guidelines recommendations of NOACs, to provide a reference for rational selection and use of NOACs.

【Key words】 Thromboembolism; Anticoagulants; Drug utilization; Guidebooks

血栓形成和栓塞是多种全身性疾病的常见并发症之一, 而血栓栓塞性疾病如非瓣膜性心房颤动 (NVAF)、静脉血栓栓塞症 (VTE) 是导致急性心肌梗死、肺栓塞、卒中等急性心脑血管事件的最主要原因。据估计, 全球每年因卒中死亡人数约为 600 万, 我国每年新发卒中患者数量约为 250 万, 而每年因卒中死亡人数约为 160 万<sup>[1]</sup>。

抗凝是临床治疗血栓栓塞性疾病的主要手段, 与传统抗

凝药物华法林相比, 新型口服抗凝药物 (NOACs) 具有抗凝效果稳定、起效迅速、治疗窗宽、剂量固定、服用方便、生物利用度高、受药物和食物影响小、药代动力学确切、不需定期监测国际标准化比值 (INR)、个体差异小、颅内出血并发症发生风险低等优势, 因此近年来其在最新抗凝指南中的地位逐渐上升, 已成为临床研究热点之一。本文主要归纳、总结了 NOACs 的适应证及指南推荐意见, 旨在为 NOACs 的合理选用提供参考。

### 1 NOACs 的分类及作用机制

1.1 分类 根据作用靶点可将 NOACs 分为直接凝血酶 (凝血

基金项目: 中国健康促进基金会“新型口服抗凝药物的发展、评价与选用”科研项目 (KNKY-ZX-1601)  
438000 湖北省黄冈市中心医院药剂科

因子Ⅱa)抑制剂和直接Xa因子抑制剂,其中直接凝血酶抑制剂主要包括希美加群、达比加群酯,直接Xa因子抑制剂主要包括利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲沙班。希美加群是第一个应用于临床的直接凝血酶抑制剂,其对凝血酶的抑制作用较强,抗凝效果与华法林相当,但容易造成特异性肝功能损伤(发生率约为6%),因此美国食品药品监督管理局(FDA)于2006-02-14做出将希美加群撤市的决定。

1.2 作用机制 与华法林作用机制不同,NOACs主要通过抑制“凝血瀑布”中的单个凝血因子而影响血栓形成过程中的2个重要靶点——凝血酶和凝血因子Xa,最终达到抑制凝血的目的。直接凝血酶抑制剂达比加群酯为前体药物,口服经胃肠吸收后主要在肝脏及血浆中经非特异性酯酶转化为具有活性的代谢产物达比加群,并可逆性地与凝血酶的纤维蛋白特异性位点结合,继而抑制游离型和血栓结合型凝血因子Ⅱa活性,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白及凝血酶介导的血小板聚集,最终达到阻断“凝血瀑布”的目的,发挥抗凝作用<sup>[2]</sup>。直接Xa因子抑制剂具有高度选择性,主要通过直接抑制丝氨酸蛋白酶凝血因子Xa的活性中心而阻断游离状态和结合状态的凝血Xa与其底物相结合,从而阻断“凝血瀑布”的内源性和外源性途径,抑制凝血酶及纤维蛋白形成,最终达到抑制血栓形成的目的,发挥抗凝作用。

## 2 NOACs的适应证

2.1 达比加群酯 达比加群酯由德国勃林格殷格翰公司研发,是抗凝领域具有里程碑式意义的药物。2008-03-18,欧洲药品管理局(EMA)批准达比加群酯在欧盟27个国家上市,随后加拿大等国陆续批准达比加群酯上市,2011年1月日本厚生省批准达比加群酯在日本上市,目前达比加群酯已在全球81个国家和地区上市。达比加群酯被批准上市的主要证据为RE-LY研究<sup>[3]</sup>,其是一项达比加群酯两种设盲剂量(110 mg和150 mg,均为2次/d)与华法林比较的国际多中心、开放性、随机平行对照研究,共纳入18 113例伴有中至高度卒中及全身性栓塞风险的NVAf患者,结果显示达比加群酯110 mg组、150 mg组、华法林组(INR为2.0~3.0)患者主要终点事件发生率分别为1.53%、1.11%、1.69%,严重出血事件发生率分别为2.71%、3.11%、3.36%,出血性卒中发生率分别为0.12%、0.10%、0.38%,证实达比加群酯可用于NVAf患者卒中及全身血栓栓塞的预防。后续有研究表明,达比加群酯可有效预防髋关节或膝关节置换术后VTE的发生<sup>[4]</sup>,故2014-06-06,EMA批准达比加群酯用于治疗 and 预防深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)。2010-10-19 FDA批准达比加群酯在美国上市并用于NVAf患者卒中及全身血栓栓塞的预防<sup>[5]</sup>;2014-03-07, FDA批准达比加群酯用于防治DVT和PE。

2013-02-22,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准达比加群酯在中国上市并用于存在以下1个或多个危险因素成人NVAf患者卒中及全身血栓栓塞的预防<sup>[5]</sup>:(1)既往有卒中、短暂性脑缺血发作或全身血栓栓塞病史;(2)左心室射血分数<40%;(3)有症状的心力衰竭,心功能分级≥2级;(4)年龄≥75岁;(5)年龄≥65岁且伴有糖尿病、冠心病或高血压中的1种及以上。2017-10-18,CFDA批准达比加群酯用于治疗急性DVT、PE及预防相关死亡,预防复发性DVT、PE及相关死亡。

2.2 直接Xa因子抑制剂 近年来,关于直接Xa因子抑制剂的研究取得较大进展,目前国外已被批准上市直接Xa因子抑制剂包括利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲沙班,国内已被批准上市直接Xa因子抑制剂包括利伐沙班、阿哌沙班,但均为进口。

2.2.1 利伐沙班 利伐沙班由德国拜耳公司和美国强生公司联合研发,是首个口服直接Xa因子抑制剂。2008-09-15,加拿大率先批准利伐沙班上市;2008-09-30,EMA批准利伐沙班在欧盟国家上市并用于预防成人择期髋关节或膝关节置换术患者VTE,主要证据是利伐沙班治疗VTE的Ⅲ期临床试验,其中EINSTEIN PE试验<sup>[6]</sup>共纳入4 832例急性PE患者,结果显示利伐沙班组、依诺肝素+华法林组患者VTE发生率分别为2.0%、1.8%( $P=0.003$ ),但大出血风险明显降低(1.1%比2.2%, $P=0.003$ );EINSTEIN DVT试验<sup>[7]</sup>共纳入3 449例急性DVT患者,结果显示利伐沙班组、依诺肝素+华法林组VTE发生率分别为2.1%、3.0%( $P<0.001$ ),出血事件发生率分别为2.9%、4.2%( $P=0.03$ );EINSTEIN DVT延长试验<sup>[7]</sup>共纳入已完成6~12个月VTE治疗的患者1 197例,结果显示利伐沙班组VTE发生率低于依诺肝素+华法林组(1.3%比7.1%, $P<0.001$ ),主要出血和临床相关出血复合发生率高于依诺肝素+华法林组(6.0%与1.2%, $P<0.001$ ),但利伐沙班组患者临床净收益优于依诺肝素+华法林组(2.0%比7.1%, $P<0.001$ )。

2013-05-24,EMA批准利伐沙班用于依据生物标志物确诊的成人急性冠脉综合征(ACS)患者的二级预防,主要证据是ATLAS ACS 2-TIMI 51研究,该研究是一项国际多中心、随机、双盲Ⅲ期临床试验<sup>[8]</sup>,共纳入15 526例高危患者,结果显示与安慰剂相比,利伐沙班使心血管死亡、心肌梗死或卒中发生率降低16%( $P=0.008$ ),其中利伐沙班2.5 mg、2次/d使心血管死亡风险降低34%( $P=0.002$ )、全因死亡风险降低32%( $P=0.002$ ),虽然利伐沙班导致非冠状动脉旁路移植术相关心肌梗死溶栓治疗(TIMI)大出血( $P<0.001$ )及颅内出血( $P=0.009$ )发生风险增加,但未增加致死性出血风险( $P=0.66$ ),因此利伐沙班成为唯一一种在ACS患者中完成Ⅲ期临床试验并证实有明显获益的NOACs。

此外,利伐沙班还是美国胸科医师学会(ACCP)目前推荐的唯一一种可用于预防髋关节置换术、全膝关节置换术后VTE的NOACs<sup>[9]</sup>。2011-07-05, FDA批准利伐沙班用于降低髋关节或膝关节置换术后血栓、DVT和PE发生风险<sup>[10]</sup>。2011-11-04, FDA批准利伐沙班用于NVAf患者卒中及全身血栓栓塞的预防,主要证据是ROCKET AF研究<sup>[11]</sup>,其是一项多中心、双盲、前瞻性、非劣性Ⅲ期临床试验,共纳入14 264例患者,结果显示利伐沙班组、华法林组卒中或全身血栓栓塞发生率分别为1.7%、2.2%( $P<0.001$ ),大出血及临床相关非大出血事件发生率分别为14.9%、14.5%( $P=0.44$ )。2012-11-04, FDA批准利伐沙班用于治疗急性DVT、PE及预防其复发<sup>[10]</sup>。

2009-03-31,CFDA批准利伐沙班在中国上市并用于成人择期髋关节或膝关节置换术患者VTE的预防<sup>[12]</sup>。2015-05-04,CFDA批准利伐沙班的两个新适应证<sup>[10]</sup>:(1)用于伴1个或多个危险因素成人NVAf患者以降低卒中和全身血栓

塞发生风险; (2) 用于治疗 DVT 以降低急性 DVT 后 DVT 复发及 PE 发生风险。2017-04-27, CFDA 批准利伐沙班用于治疗 PE。

**2.2.2 阿哌沙班** 阿哌沙班由美国百时美施贵宝公司和辉瑞公司联合研发。2011-05-18, EMA 批准阿哌沙班在欧盟 27 国及冰岛、挪威上市并用于成人髋关节或膝关节择期置换术患者 VTE 的预防, 主要证据是阿哌沙班治疗 VTE 的 III 期临床试验, 包括 AMPLIFY 试验<sup>[13]</sup> 和 AMPLIFY 延长试验<sup>[14]</sup>。AMPLIFY 试验共纳入 5 395 例急性 VTE 患者, 结果显示阿哌沙班组、依诺肝素 + 华法林组患者治疗 6 个月后 VTE 及相关死亡发生率分别为 2.3%、2.7%, 阿哌沙班非劣效于依诺肝素 + 华法林 ( $P < 0.001$ ); 阿哌沙班组患者出血终点事件发生率低于依诺肝素 + 华法林组 (4.3% 比 9.7%,  $P < 0.001$ ), 大出血发生率亦低于依诺肝素 + 华法林组 (0.6% 比 1.8%,  $P < 0.001$ )。AMPLIFY 延长试验结果显示, 阿哌沙班 2.5 mg 组、5.0 mg 组患者 VTE 及相关死亡发生率均低于依诺肝素 + 华法林组 (1.7%、1.7% 比 8.8%,  $P < 0.001$ ), 阿哌沙班 2.5 mg 组与 5.0 mg 组患者疗效相当, 阿哌沙班 2.5 mg 组患者出血事件发生率与依诺肝素 + 华法林组 (3.2% 比 2.7%) 相当, 但阿哌沙班 5.0 mg 组患者出血事件发生率 (4.3%) 略高于依诺肝素 + 华法林组。

基于随机、双盲的 ARISTOTLE 试验<sup>[15]</sup> 和 AVERROES 试验<sup>[16]</sup>, EMA 于 2012-11-20 批准阿哌沙班用于具有 1 个或多个危险因素成人 NVAf 患者卒中及全身血栓栓塞的预防。ARISTOTLE 试验共纳入 18 201 例 NVAf 患者, 结果证实与华法林组相比, 阿哌沙班组患者卒中风险降低 21.6%, 大出血风险降低 31.1%, 全因死亡风险降低 10.6%, 出血性卒中风险降低 48.7%, 颅内出血风险降低 58.0%。AVERROES 试验共纳入 5 599 例卒中高危 NVAf 患者, 结果显示阿哌沙班组、阿司匹林组患者卒中或全身血栓栓塞发生率分别为 1.6%、3.7% ( $P < 0.001$ ), 死亡率分别为 3.5%、4.4% ( $P = 0.07$ ), 大出血发生率分别为 1.4%、1.2% ( $P = 0.57$ )。

2012-12-28, FDA 批准阿哌沙班在美国上市并用于降低成人 NVAf 患者卒中及全身血栓栓塞发生风险、成人择期髋关节或膝关节置换术患者 VTE 的预防<sup>[17]</sup>。2013 年 1 月, CFDA 批准阿哌沙班在中国上市并用于成人择期髋关节或膝关节置换术患者 VTE 的预防。

**2.2.3 依度沙班** 依度沙班由日本第一三共制药株式会社研发。2011-04-22, 日本厚生省批准依度沙班在日本上市并用于全膝关节或全髋关节置换术及髋关节术后 VTE 的预防<sup>[18]</sup>。ENGAGE AF-TIMT 48 研究<sup>[19]</sup> 是一项多中心、双盲、非劣效临床试验, 共纳入 21 105 例中高危 NVAf 患者, 结果显示依度沙班 30 mg 组、依度沙班 60 mg 组、华法林组患者卒中或全身血栓栓塞的年发生率分别为 1.61%、1.18%、1.50%, 大出血发生率分别为 1.61%、2.75%、3.43%, 心血管事件所致死亡率分别为 2.71%、2.74%、3.17%, 卒中、全身血栓栓塞或死亡等心血管混合事件发生率分别为 4.23%、3.85%、4.43%, 证实依度沙班 30、60 mg 预防 NVAf 患者卒中和全身血栓栓塞的效果及降低心血管事件所致出血、死亡风险方面的效果均优于华法林。基于 ENGAGE AF-TIMT 48 研究结果, FDA、EMA 分别于 2015-01-08、2015-04-24 批准依度沙班在美国、

欧盟国家上市并用于 NVAf 患者卒中和全身血栓栓塞的预防和治理。2015-06-26, EMA 批准依度沙班用于 DVT 和 PE 的预防和治疗, 或伴以下 1 个或多个危险因素 NVAf 患者: 充血性心力衰竭、高血压、年龄  $\geq 75$  岁、糖尿病、既往有卒中或短暂性脑缺血发作病史。目前, 依度沙班尚未在中国上市。

**2.2.4 贝曲沙班** 贝曲沙班由德国默克公司与美国波托拉制药有限公司联合研发。一项包含 7 513 例存在 VTE 风险患者的随机、双盲、跨国 III 期临床试验<sup>[20]</sup> 结果显示, 贝曲沙班组患者终点事件发生率低于依诺肝素组 (4.4% 比 6.0%)。贝曲沙班组、依诺肝素组患者出血事件发生率分别为 2.4%、1.2%, 主要出血事件发生率分别为 0.67%、0.57%。基于该研究结果, FDA 于 2017-06-23 批准贝曲沙班在美国上市并用于急性发病但未行手术患者 VTE 和 PE 的预防、因活动受限及其他 VTE 危险因素而易出现血栓的急性内科疾病住院患者 VTE 的预防。目前, 贝曲沙班尚未在中国上市。

### 3 NOACs 的指南推荐意见

近年来, NOACs 在最新抗凝指南中的地位逐渐上升。2014-03-28, 美国心脏协会 (AHA)、美国心脏病学会 (ACC)、美国心律学会 (HRS) 联合发布了《2014 AHA/ACC/HRS 心房颤动管理指南》<sup>[21]</sup> 以替代《2006 AHA/ACC/HRS 心房颤动管理指南》, 该指南推荐采用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分代替 CHADS<sub>2</sub> 评分以评估卒中发生风险, 其中 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 2$  分的心房颤动者须使用华法林或 NOACs; 口服华法林病情控制良好的心房颤动患者可继续使用华法林而无需换用 NOACs; 对于不愿或无法定期监测 INR 的心房颤动患者, 应给予 NOACs; 颅内出血风险较高的患者可考虑给予达比加群酯、利伐沙班或阿哌沙班; 胃肠道出血风险较高的患者可考虑给予阿哌沙班, 但对于植入机械瓣膜的心房颤动、终末期肾病或行透析治疗的患者, 因缺乏相关研究证据, 因此不推荐使用 NOACs 进行抗凝治疗。

2015-08-31, 欧洲心律学会 (EHRA) 发布《2015 EHRA 非瓣膜性心房颤动患者服用 NOACs 临床实践指导》<sup>[22]</sup> 并指出亚裔人群更适合选择 NOACs 进行抗凝, 因为与非亚裔人群相比, 亚裔人群对于华法林的耐受性较差且大出血或颅内出血发生风险较高, 而 NOACs 可有效降低亚裔人群出血或颅内出血发生风险; 但由于达比加群酯主要经肾脏代谢, 因此对于合并慢性肾脏病的患者尤其是内生肌酐清除率 (Ccr)  $< 29$  ml/min 者不应将达比加群酯作为首选, 对于 Ccr  $\leq 15$  ml/min、需透析治疗等严重肾功能不全患者则不推荐使用 NOACs, 而应选用华法林。

2016-08-31, 欧洲心脏病学会 (ESC) 公布的《2016 年欧洲心房颤动管理指南》<sup>[23]</sup> 是对《2012 年欧洲心房颤动管理指南》的更新, 在该指南中 NOACs 的地位进一步上升并首次将 NOACs 作为 I A 类推荐药物用于心房颤动患者卒中的预防: 具有卒中或全身血栓栓塞危险因素、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 2$  分的心房颤动患者优先选择 NOACs, 但对于风湿性瓣膜病或机械性心脏瓣膜置换术后心房颤动患者的抗凝治疗仍建议使用华法林, 不推荐使用 NOACs; 既往有卒中病史的心房颤动患者, 首选 NOACs, 次选华法林; 孕妇或计划妊娠者

不宜选用 NOACs。

2016-09-01,《老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)》<sup>[24]</sup>推荐老年心房颤动患者尤其是不能或不愿接受华法林治疗、既往使用华法林出现出血或 INR 不稳定者可优先考虑使用 NOACs,并推荐 NOACs 用于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 1 分、具备抗凝治疗适应证的老年心房颤动患者,但应用前需要评估患者出血风险、肾功能、认知功能、联合用药及治疗依从性等,并根据患者特点选择合适剂量。

2016-10-01,加拿大心血管学会(CCS)发布了《2016 CCS 心房颤动管理指南更新》<sup>[25]</sup>以替代《2014 CCS 心房颤动管理指南》,推荐具备 NOACs 适应证的 NVAf 患者首选达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班,而非华法林,但行机械性心脏瓣膜置换术、有风湿性瓣膜病或中重度左房室瓣狭窄者应禁用 NOACs。

2017-05-12,在第 38 届美国心律学会(HRS 2017)科学年会上,HRS、EHRA、欧洲心律协会(ECAS)、亚太心律学会(APHRS)、拉美心脏起搏与电生理协会(SOLAECE)联合制定并发布了《2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE 心房颤动导管和外科消融专家共识》<sup>[26]</sup>,推荐消融术前、术中和术后均应进行抗凝治疗:消融术前应用华法林或 NOACs 的心房颤动患者应采用不间断抗凝的围术期抗凝策略,其中达比加群酯为 I A 类推荐,利伐沙班为 I B 类推荐;消融术后至少采用华法林或 NOACs 抗凝 2 个月以上(I A 类推荐)以降低卒中发生风险,之后需根据患者卒中危险因素决定是否继续进行抗凝治疗。

2017-08-03,APHRS 发布了《2017 APHRS 心房颤动患者卒中预防共识》<sup>[27]</sup>并推荐使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分评估亚洲 NVAf 患者卒中发生风险:无任何卒中危险因素、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分男性为 0 分及女性为 1 分的心房颤动患者不推荐进行抗凝治疗;至少有一个非性别卒中危险因素的患者如 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分男性 ≥ 1 分及女性 ≥ 2 分的心房颤动患者应考虑采用口服抗凝药物进行治疗,并应优先选择 NOACs(如达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)而非华法林。此外,对于亚洲 NVAf 患者,除非说明书建议使用低剂量,否则应将达比加群酯 150 mg/次、2 次/d,利伐沙班 20 mg/次、1 次/d,阿哌沙班 5 mg/次、2 次/d,依度沙班 60 mg/次、1 次/d 作为心房颤动患者预防卒中的常规剂量。

2018-03-20,在 EHRA 2018 年会上,EHRA 发布了《2018 EHRA NOACs 用于心房颤动患者抗凝治疗的实用指南》<sup>[28]</sup>并推荐心房颤动患者首选 NOACs 预防卒中,而非华法林,尤其是新近开始进行抗凝治疗者,但服用 NOACs 的患者应定期检查肾功能(至少 1 次/年)以及及时调整药物剂量;具有跌倒和硬膜下出血发生风险者应禁用 NOACs,但对于体弱、年老等卒中发生风险较高者,服用 NOACs 可获益;育龄女性服用 NOACs 所致子宫异常出血发生率为 9%~14%,因此应慎用 NOACs。

#### 4 NOACs 的剂量调整及相关出血的处理

4.1 NOACs 的剂量调整 (1) 达比加群酯的推荐剂量为 150 mg/次、2 次/d,其经肾脏代谢率为 80%,因此长期应用达比

加群酯会加重肾脏负担并导致  $t_{1/2}$  延长,因此对于年龄 ≥ 75 岁、Ccr 为 30~49 ml/min 者达比加群酯剂量应减至 110 mg/次、2 次/d;对于 Ccr 为 15~29 ml/min 者,达比加群酯剂量应减至 75 mg/次、2 次/d 以降低出血风险。(2) 利伐沙班的推荐剂量为 20 mg/次、1 次/d,其经肾脏代谢率为 33%,因此对于年龄 ≥ 75 岁或 Ccr 为 30~49 ml/min 者利伐沙班剂量应减至 15 mg/次、1 次/d;Ccr < 29 ml/min 者慎用利伐沙班。(3) 阿哌沙班的推荐剂量为 5 mg/次、2 次/d,其经肾脏代谢率为 25%,因此肾功能不全患者应用阿哌沙班安全性较高,但对于年龄 ≥ 80 岁、体质量 ≤ 60 kg 或 Ccr 为 15~29 ml/min 者,阿哌沙班剂量应减至 2.5 mg/次、2 次/d。(4) 依度沙班的推荐剂量为 60 mg/次、1 次/d,其经肾脏代谢率为 35%,因此对于 Ccr 为 30~49 ml/min 或体质量 ≤ 60 kg 者依度沙班剂量应减少 50% 甚至减至 25%;Ccr < 29 ml/min 者慎用依度沙班。(5) 贝曲沙班的推荐剂量为第 1 天初始负荷剂量为 160 mg(1 次服用),之后改为 80 mg/次、1 次/d、疗程为 35~42 d;由于贝曲沙班主要以原型由胆汁代谢,经肾脏代谢率仅为 5%~7%,是目前经肾脏代谢率最低的 NOACs,因此对于 Ccr ≥ 30 ml/min 者贝曲沙班剂量无需调整,但对于 Ccr 为 15~29 ml/min 者推荐贝曲沙班初始负荷剂量为 80 mg(1 次服用),之后改为 40 mg/次、1 次/d。

4.2 NOACs 相关出血的处理 NOACs 的  $t_{1/2}$  较短,一般停药 6~20 h 后其抗凝作用基本消失,因此对于怀疑 NOACs 相关出血者应密切观察,必要时口服药用炭以减少吸收。对于 NOACs 相关非致命性出血,可采取停药、局部压迫止血、内镜或手术止血等,并注意补液及输血治疗,鼻出血或牙龈出血者可局部给予氨甲环酸;对于 NOACs 相关致命性出血,可考虑应用 4-因子凝血酶原复合物(4F-PCC)或活化的凝血酶原复合物,其中达比加群酯所致大出血应静脉注射特异性逆转剂依达赛珠单抗(idarucizumab),利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班和贝曲沙班所致大出血可使用直接 Xa 因子抑制剂的特异性逆转剂 andexanet alfa(PRT4445)。

#### 5 小结

以达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班及贝曲沙班为代表的 NOACs 克服了传统口服抗凝药华法林的诸多不足,抗凝效果优于或不劣于华法林,耐受性和安全性良好,几乎不与其他药物产生相互作用,出血风险较低,有利于减少颅内出血等的发生,为血栓栓塞性疾病的抗凝治疗提供了更多、更优的选择,可为更多的 NVAf、VTE 等患者带来福音。

#### 参考文献

- [1] 戴蕙旭,何俏,时景璞.ALOX5AP 基因 SG13S89 多态性与中国人缺血性卒中相关性的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2017,17(4):389-394.
- [2] TOMITA H, ARAKI T, KADOKAMI T, et al. Factors influencing trough and 90-minute plasma dabigatran etexilate concentrations among patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Thromb Res, 2016, 145: 100-106. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.027.
- [3] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J,

- 2010, 31 ( 19 ) : 2369-2429.DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.
- [ 4 ] ERIKSSON B I, DAHL O E, HUO M H, et al.Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty ( RE-NOVATE II \* ).A randomized, double-blind, non-inferiority trial [ J ].Thromb Haemost, 2011, 105 ( 4 ) : 721-729.DOI: 10.1160/TH10-10-0679.
- [ 5 ] 任小婵, 罗选娟, 杨欢, 等.新型口服抗凝药的临床应用研究进展 [ J ].中华全科医学, 2018, 16 ( 4 ) : 615-619, 666. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000171.
- [ 6 ] EINSTEIN-PE Investigators, BÜLLER H R, PRINS M H, et al.Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [ J ].N Engl J Med, 2012, 366 ( 14 ) : 1287-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572.
- [ 7 ] EINSTEIN Investigators, BAUERSACHS R, BERKOWITZ S D, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [ J ]. N Engl J Med, 2010, 363 ( 26 ) : 2499-2510.DOI: 10.1056/NEJMoa1007903.
- [ 8 ] MEGA J L, BRAUNWALD E, WIVIOTT S D, et al.Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [ J ].N Engl J Med, 2012, 366 ( 1 ) : 9-19.DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
- [ 9 ] FALCK-YTTER Y, FRANCIS C W, JOHANSON N A, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [ J ]. Chest, 2012, 141 ( 2 Suppl ) : e278S-325S.DOI: 10.1378/chest.11-2404.
- [ 10 ] 罗西.沙班类抗凝血药物研究进展 [ J ].天津药学, 2015, 27 ( 1 ) : 51-54.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2015.01.019.
- [ 11 ] ROCKET AF STUDY Investigators.Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor X a inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study [ J ].Am Heart J, 2010, 159 ( 3 ) : 340-347.e1.DOI: 10.1016/j.ahj.2009.11.025.
- [ 12 ] 郭欣, 夏瑞丰.新型口服抗凝剂利伐沙班在心房颤动抗凝治疗中的研究进展 [ J ].临床医药实践杂志, 2013, 22 ( 9 ) : 688, 707.DOI: 10.3969/j.issn.1671-8631.2013.09.021.
- [ 13 ] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, et al.Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism [ J ]. N Engl J Med, 2013, 369 ( 9 ) : 799-808.DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.
- [ 14 ] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, et al.Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism [ J ]. N Engl J Med, 2013, 368 ( 8 ) : 699-708.DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
- [ 15 ] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [ J ]. N Engl J Med, 2011, 365 ( 11 ) : 981-992.DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [ 16 ] CONNOLLY S J, EIKELBOOM J, JOYNER C, et al.Apixaban in patients with atrial Fibrillation [ J ].N Engl J Med, 2011, 364 ( 9 ) : 806-817.DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.
- [ 17 ] 江肃非.阿哌沙班与依诺肝素预防老年糖尿病患者髌关节置换术后深静脉血栓形成的对比研究 [ J ].血栓与止血杂志, 2013, 19 ( 4 ) : 150-152.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2013.04.002.
- [ 18 ] CAMM A J, BOUNAMEAUX H.Edoxaban: a new oral direct factor X a inhibitor [ J ].Drugs, 2011, 71 ( 12 ) : 1503-1526.DOI: 10.2165/11595540-000000000-00000.
- [ 19 ] GIUGLIANO R P, RUFF C T, BRAUNWALD E, et al.Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [ J ].N Engl J Med, 2013, 369 ( 22 ) : 2093-2104.DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.
- [ 20 ] FDA approved betrixaban ( BEVYXXA, Portola ) for the prophylaxis of venous thromboembolism( VTE ) in adult patients[ EB/OL ].2017-06-23. [ 2018-05-16 ].<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm564422.htm>.
- [ 21 ] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, et al.2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [ J ].J Am Coll Cardiol, 2014, 64 ( 21 ) : e1-76.DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- [ 22 ] HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, et al.Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [ J ].Europace, 2015, 17 ( 10 ) : 1467-1507.DOI: 10.1093/europace/euv309.
- [ 23 ] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al.2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [ J ].Europace, 2016, 18 ( 11 ) : 1609-1678.
- [ 24 ] 《老年人心房颤动诊治中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会.老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016) [ J ].中华老年医学杂志, 2016, 35 ( 9 ) : 915-928.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.001.
- [ 25 ] MACLE L, CAIRNS J, LEBLANC K, et al.2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation [ J ].Can J Cardiol, 2016, 32( 10 ) : 1170-1185.DOI: 10.1016/j.cjca.2016.07.591.
- [ 26 ] CALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R, et al.2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [ J ].Europace, 2018, 20 ( 1 ) : e1-160.DOI: 10.1093/europace/eux274.
- [ 27 ] CHIANG C E, OKUMURA K, ZHANG S, et al.2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation [ J ].J Arrhythm, 2017, 33 ( 4 ) : 345-367.
- [ 28 ] STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA T S, et al.The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [ J ].Eur Heart J, 2018, 39 ( 16 ) : 1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.

(收稿日期: 2018-06-19; 修回日期: 2018-09-13)

(本文编辑: 鹿飞飞)