

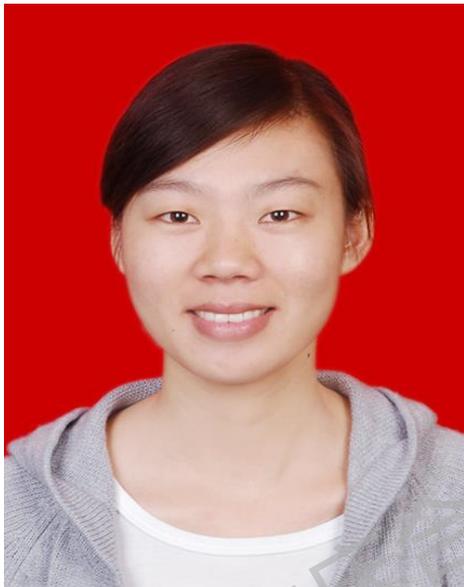
2017年国家级继续医学教育项目 临床合理用药评价新进展培训班



主办单位：长沙市中心医院

2017年8月

湖南长沙



席兰艳，主管药师，硕士研究生，2010年毕业于中南大学药理学专业，心血管内科临床药师，已完成卫计委专科临床药师规范化培训和临床药师师资培训。擅长高血压、冠心病、心房颤动等疾病的药物治疗。参与湖南省科技计划项目1项，发表论文12篇（其中SCI摘要2篇，CSCD核心期刊论文3篇），参编著作1本。

新型口服抗凝药在非瓣膜性房颤患者中的卒中预防



长沙市中心医院药学部

席兰艳

2017年8月18日

内 容

1

房颤相关卒中机制

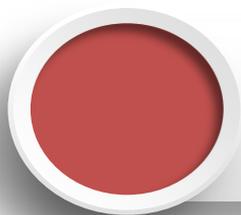
2

NOAC在非瓣膜性房颤患者的应用

3

NOAC的抗凝监测与逆转

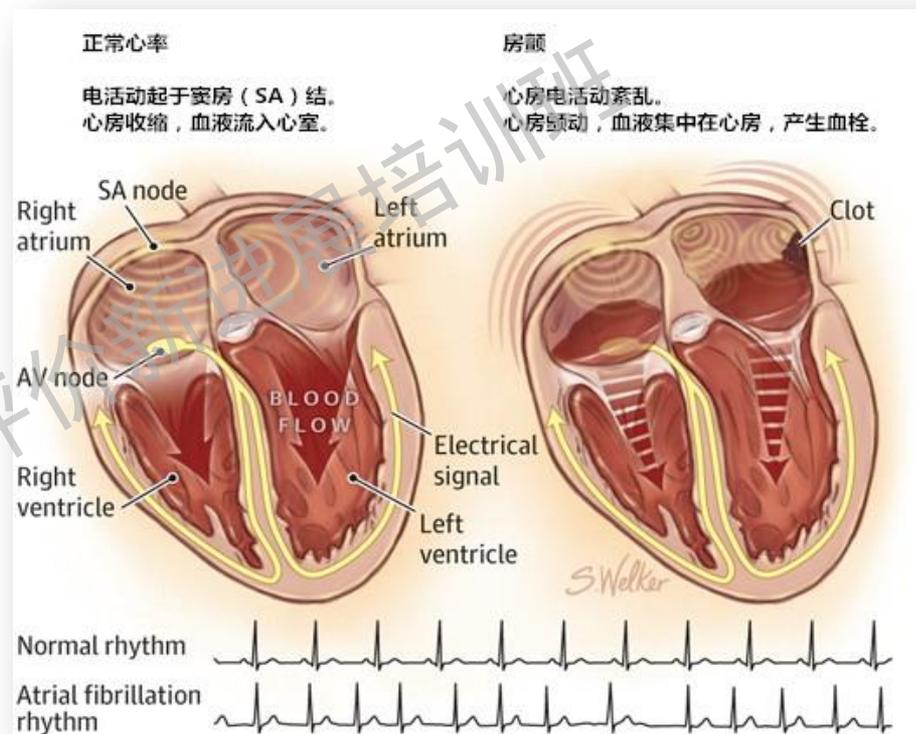
临床合理用药评价新进展培训班



房颤相关卒中机制

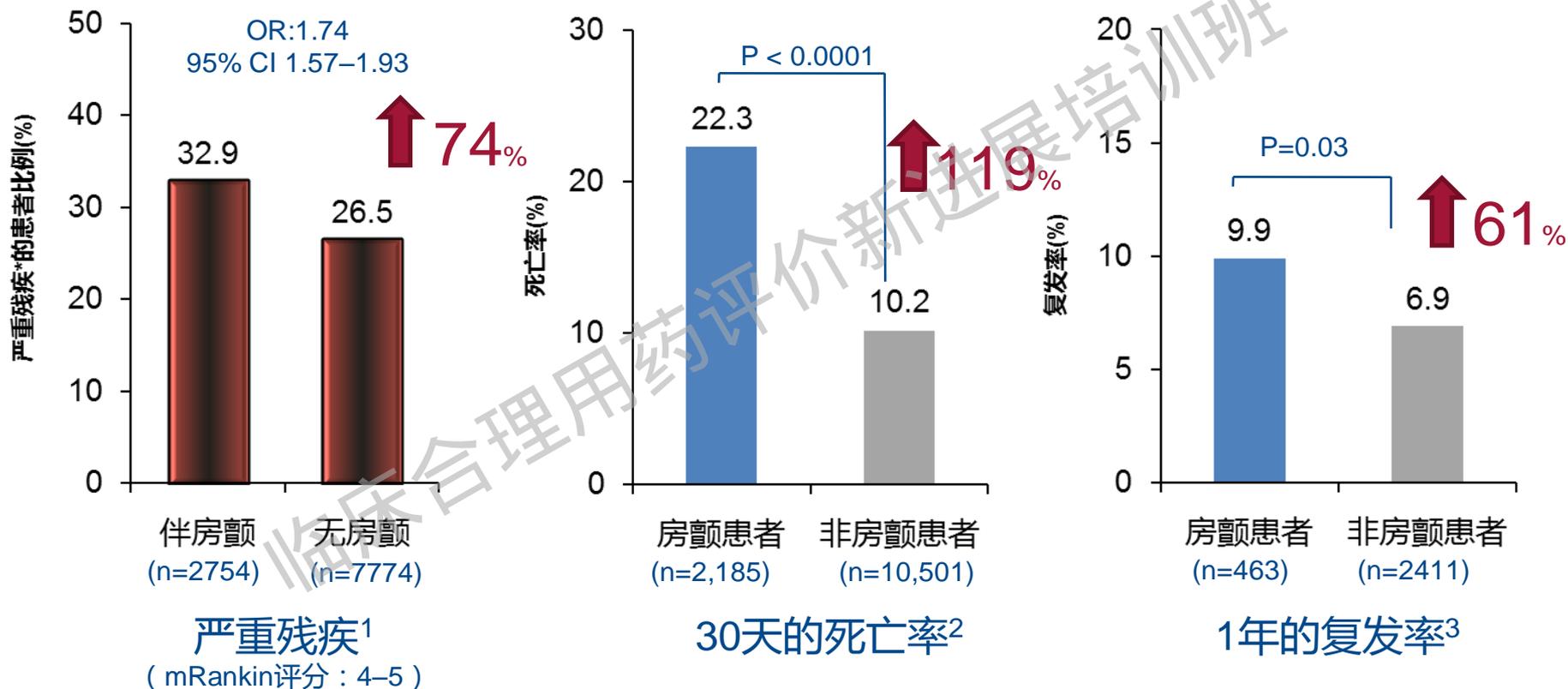
房颤相关卒中

- **房颤**是一种以快速、无序心房电活动为特征的室上性快速性心律失常
- 造成极不规则心室律以及快速或缓慢心室率，**导致心脏泵血功能下降，心房内附壁血栓形成**
- **血栓栓塞**并发症是房颤致死致残的主要原因，而卒中是最常见的表现类型



房颤相关卒中

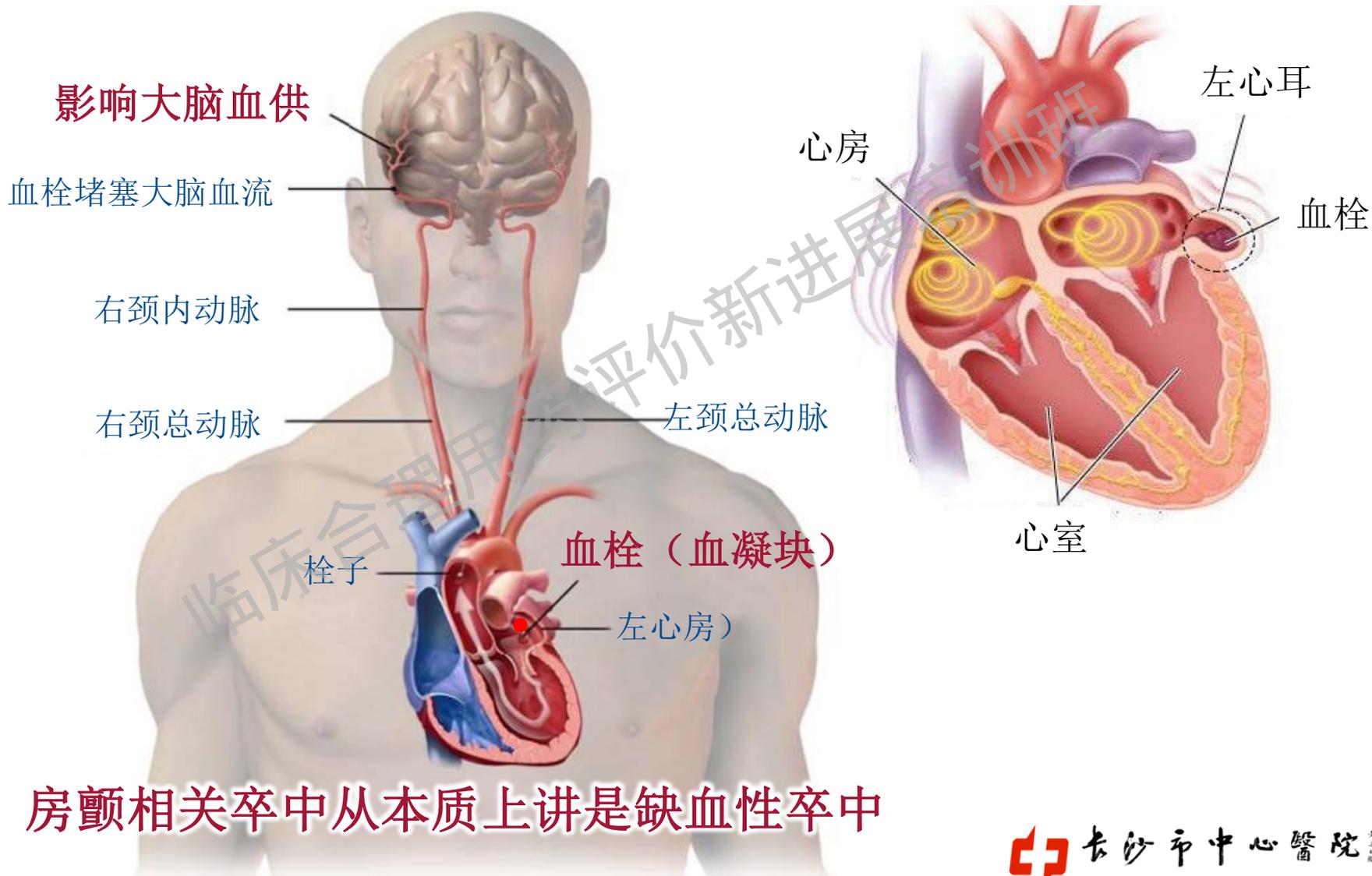
房颤相关卒中 vs. 非房颤相关卒中



mRankin评分：改良 Rankin 量表评分，是用来衡量患者脑卒中后的功能恢复的结果，0-5分，分值越高功能恢复越差。

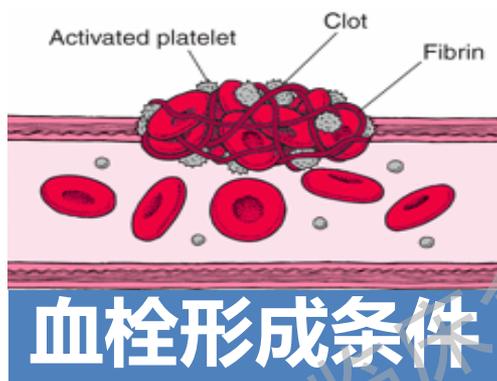
1. McGrath ER, et al. Neurology. 2013;81(9):825-32.
2. Saposnik G, et al. Stroke. 2013; 44(1): 99-104.
3. Mohan KM, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Sep;80(9):1012-8.

房颤相关卒中的病理机制



血栓形成的条件和机制

血栓是由不溶性纤维蛋白、沉积的血小板、积聚的白细胞和陷入的红细胞组成的无结构团块

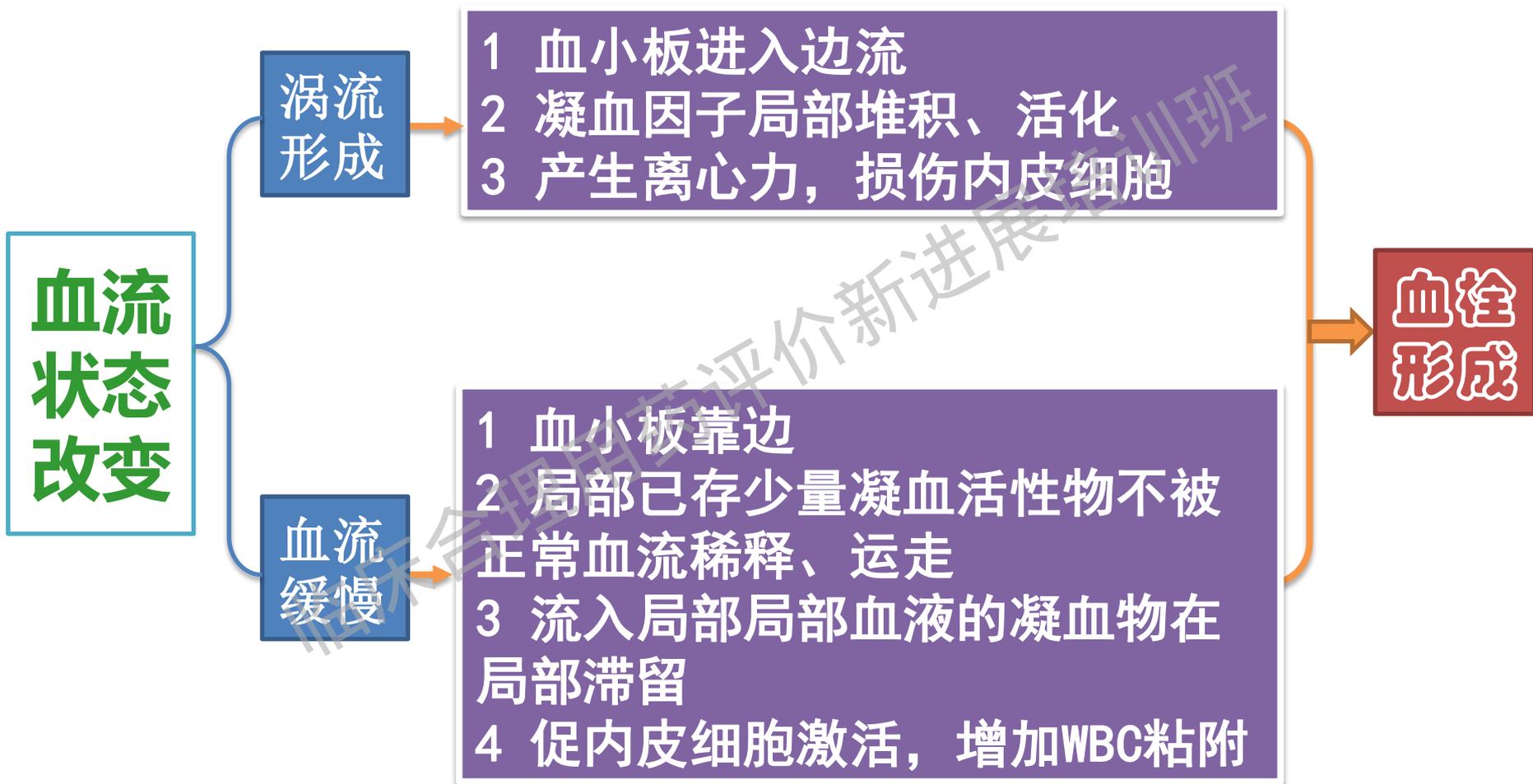


血管内皮细胞的损伤

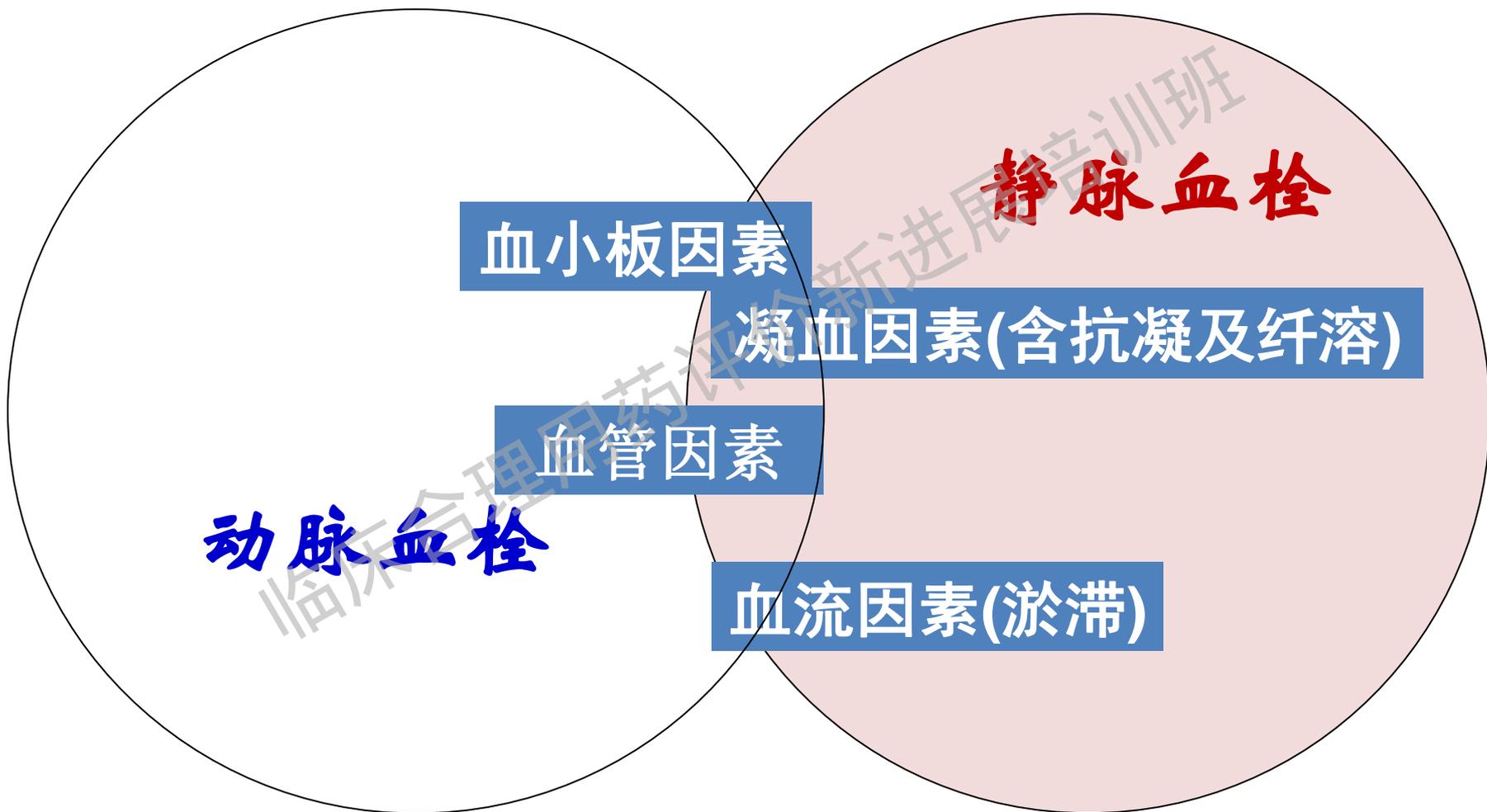
血流状态的改变(速度、方向)

血液凝固性增高

血栓形成的条件和机制



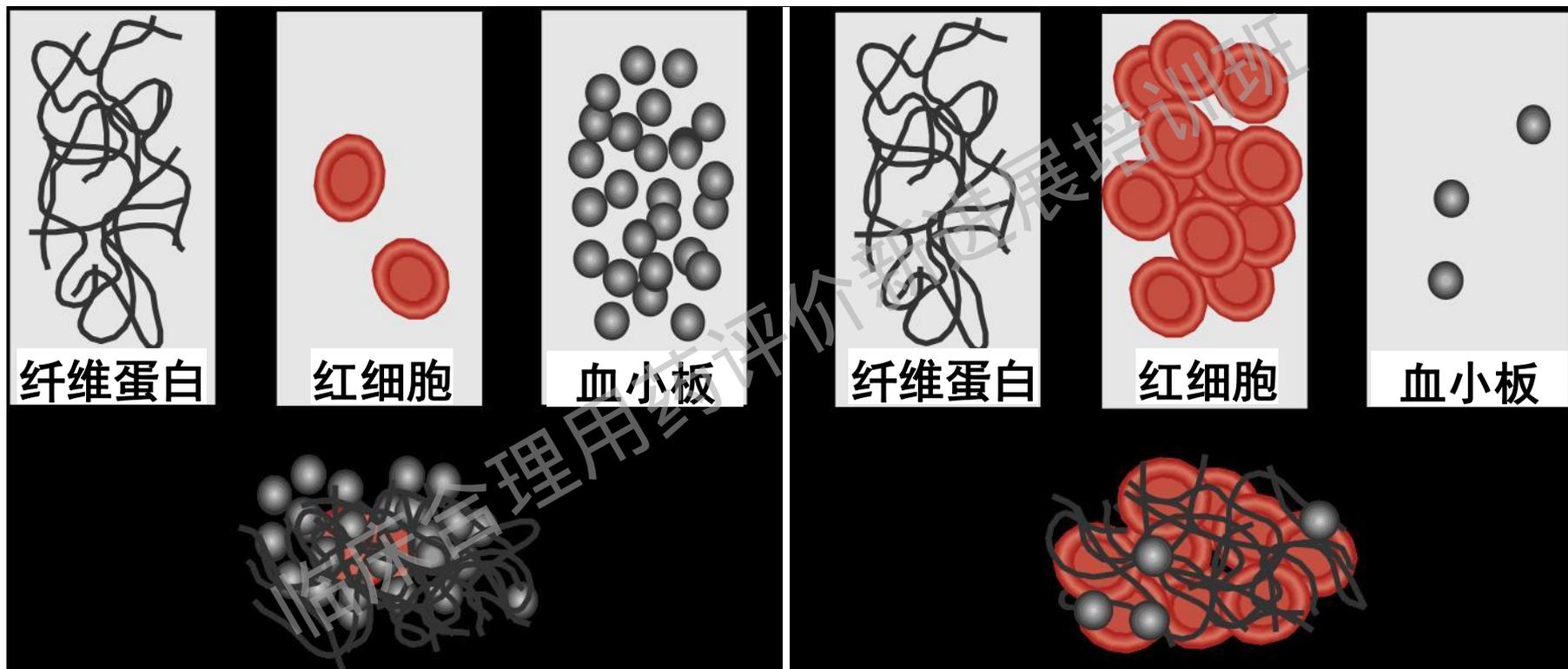
动脉血栓和静脉血栓的形成机制



动脉血栓和静脉血栓的差别

高流速

低流速



纤维蛋白

红细胞

血小板

纤维蛋白

红细胞

血小板

白血栓“动脉血栓”

红血栓“静脉血栓”

房颤患者的心房血栓属于静脉血栓，血栓脱落是发生卒中的主要原因

临床合理用药评价新进展培训班

NOAC在非瓣膜性房颤患者的应用

房颤的卒中预防——抗栓治疗

- 除非患者为孤立性房颤或存在禁忌证，**所有房颤患者**，包括阵发性、持续性或永久性房颤，均**应进行抗凝治疗**
- 《2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE房颤导管和外科消融专家共识》：房颤患者经导管和外科**消融术后至少需口服抗凝治疗2个月**
- 二级预防：AHA/ASA指南推荐：▶大部分卒中或TIA的房颤患者在出现神经症状**14天后启动口服抗凝药物治疗**是合理的（IIa类，B级）。▶存在**高风险出血时**（如大面积梗死、出血性转化的早期影像、未控制的高血压或出血倾向），**延迟启动口服抗凝药物**超过14天时合理的（IIa类，B级）



评估非瓣膜性房颤患者卒中风险

CHADS₂评分

危险因素	计分
充血性心力衰竭 (C)	1分
高血压 (H)	1分
年龄≥75岁 (A)	1分
糖尿病 (D)	1分
既往卒中/TIA (S ₂)	2分
总计	6分

CHA₂DS₂-VASc 评分

项目	计分
充血性心力衰竭/左心室功能障碍 (C)	1分
高血压 (H)	1分
年龄≥75岁 (A)	1分
糖尿病 (D)	1分
脑卒中/TIA/血栓栓塞病史 (S)	2分
血管疾病 (V)	1分
年龄65 - 74岁 (A)	1分
性别(女性, Sc)	1分
总计	9分

CHA ₂ DS ₂ -VASc分值	建议治疗
0分	不需抗栓治疗
1分	口服抗凝药物或阿司匹林或不进行抗栓治疗均可
≥2	需口服抗凝药物

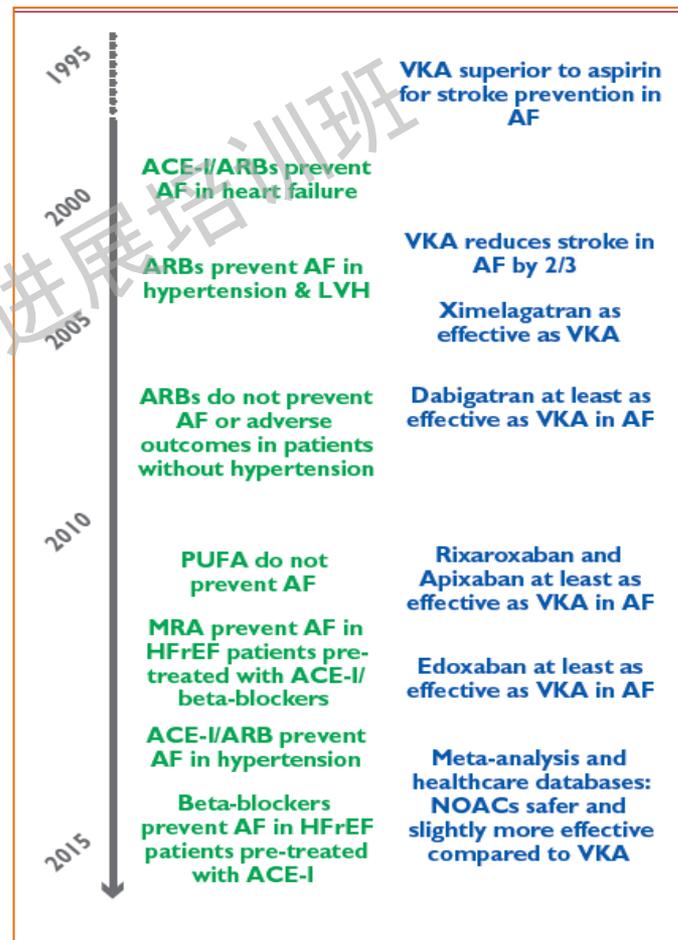
抗凝出血危险评估

HAS-BLED评分

临床特点	计分(分)
高血压(H)	1
肝肾功能异常(各1分,A)	1 或 2
脑卒中(S)	1
出血(B)	1
INR 值易波动(L)	1
老年(如年龄>65岁,E)	1
药物或嗜酒(各1分,D)	1 或 2
最高值	9

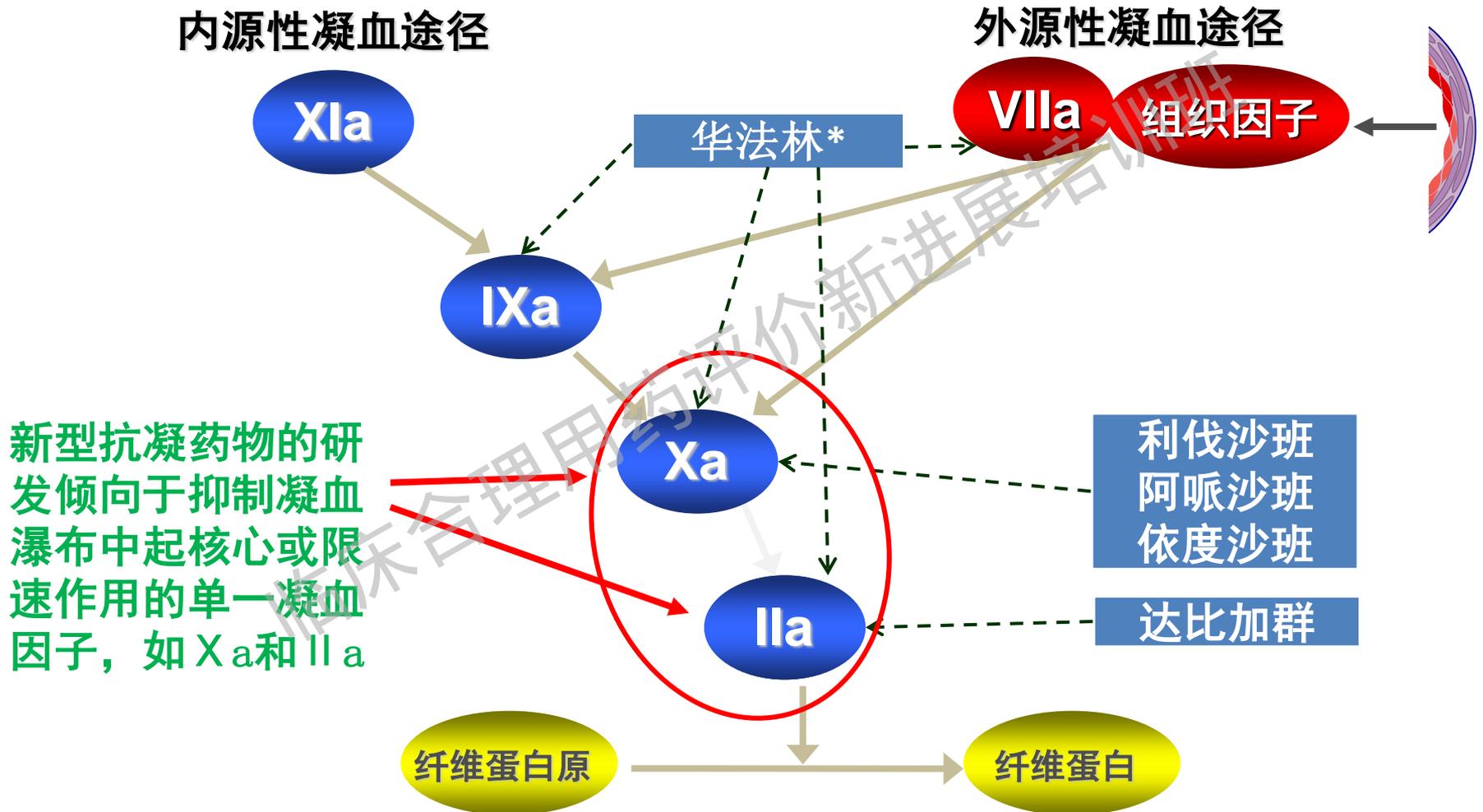
注:高血压定义为收缩压>160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);肝肾功能异常定义为慢性肝病(如肝纤维化)或胆红素>2倍正常值上限,丙氨酸转氨酶>3倍正常值上限;肾功能异常定义为慢性透析或肾移植或血清肌酐 $\geq 200 \mu\text{mol/L}$;出血指既往出血史和/或出血倾向;国际标准化比值(INR)值易波动指INR不稳定,在治疗窗内的时间<60%;药物指合并应用抗血小板药物或非甾体类抗炎药

***高出血风险(积分 ≥ 3), 需要严密观察和随访, 但并不表明不能使用抗凝药**



NOAC: 非维生素K拮抗剂口服抗凝药

传统与新的口服抗凝药物及其作用靶点



NOAC克服了华法林的局限性



权威指南推荐NOAC，用于房颤患者卒中预防



《ESC房颤管理指南2012》

新型口服抗凝药物与维生素K拮抗剂类口服抗凝药相比，可提供更好的有效性、安全性和便利性。因此对于大部分患者，应当考虑用一种口服Xa因子抑制剂（如利伐沙班、阿哌沙班）或一种直接凝血酶抑制剂（达比加群）替代剂量调整的维生素K拮抗剂



《心房颤动抗凝治疗中国专家共识2012》

新型口服抗凝药物预防房颤患者卒中事件的疗效不劣于或优于华法林，而发生严重出血性并发症（特别是颅内出血）的风险低于华法林。新型口服抗凝药物为房颤患者血栓栓塞并发症的预防提供了新选择



《AHA/ACC/HRS房颤管理指南2014》

既往卒中、TIA或CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 2 的非瓣膜性房颤患者推荐使用口服抗凝药，可选择的抗凝药包括华法林（INR 2.0—3.0）（A级），达比加群（B级），利伐沙班（B级），阿哌沙班（B级）

当非瓣膜性房颤患者使用华法林不能维持INR治疗水平时，推荐应用凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂（达比加群，利伐沙班或阿哌沙班）（C级）

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-47.
2. 中华医学心血管病学会,等.中华内科杂志.2012;51(11):916-21.
3. January CT, ET AL j Am Coll Cardiol. 2014 Mar 26. pii:S0735-1097(14)01739-2.

2016 ESC指南推荐高危患者优先选择NOAC

房颤患者选择口服抗凝药物时

NOAC优先于华法林

(I类推荐A级证据)



推荐

等级

水平

使用维生素K拮抗剂治疗时应密切监测，并保持较高的TTR。

I

A

使用维生素K拮抗剂治疗的房颤患者，如果依从性良好却仍然TTR控制不良，或者根据患者意愿，若无NOAC禁忌症（如人工瓣膜），建议转换NOAC治疗。

IIb

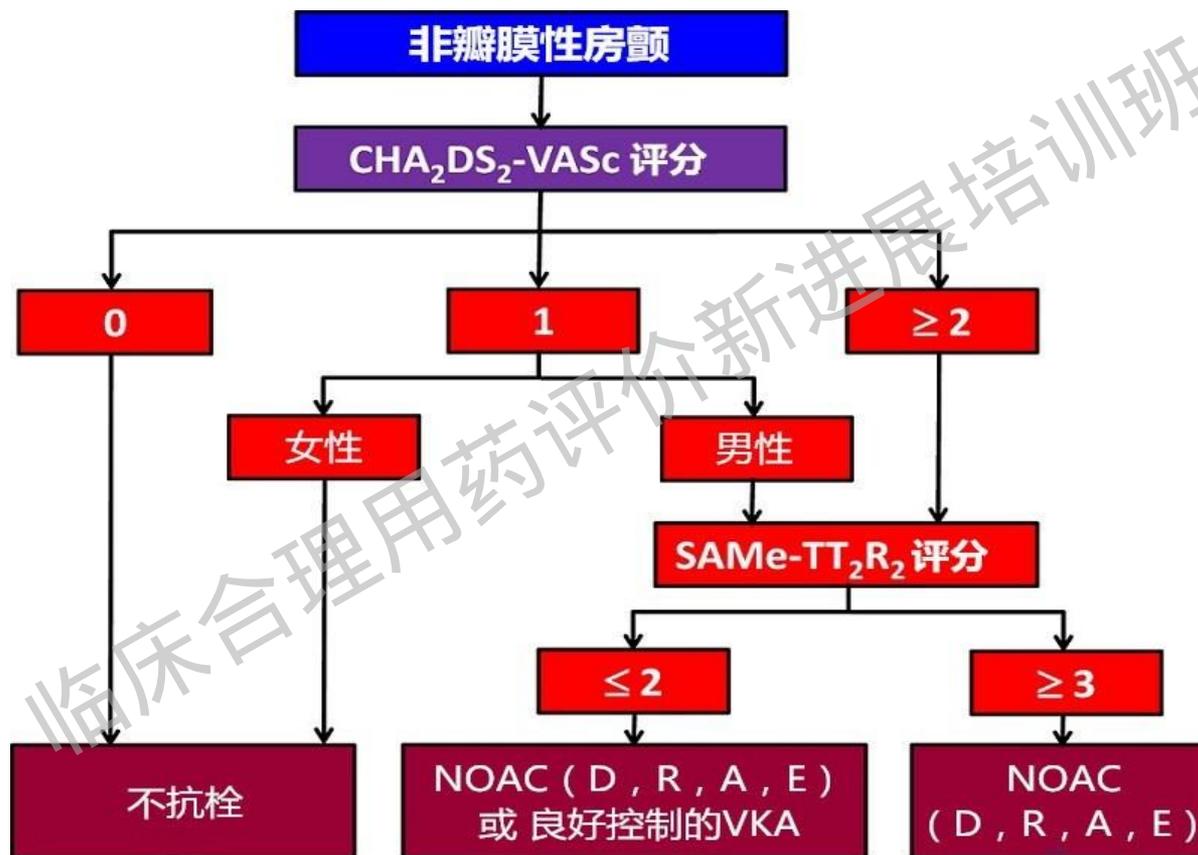
A

TTR：国际标准化比率(INR)在治疗范围内的时间百分比

Kirchhof P, et al. Eur Heart J. 2016 Oct 7; 37(38): 2893-2962.

2017APHRS房颤患者卒中预防共识

亚洲非瓣膜性房颤患者卒中预防管理流程



VKA, 维生素K拮抗剂; NOAC, 非维生素K拮抗剂类口服抗凝药;

D, 达比加群; A, 阿哌沙班; R, 利伐沙班; E, 依度沙班

因子 Xa 抑制剂与因子 IIa 抑制剂药理学性质比较

性质	达比加群	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
靶点	IIa 因子	Xa 因子	Xa 因子	Xa 因子
前体药物	是	否	否	否
生物利用度	6.5%	80%	60%	50%
给药剂量	b.i.d.	q.d.	b.i.d.	q.d.
半衰期	12-17 h	7-11 h	12 h	9-11 h
达峰时间	2h	2-4h	3-4h	1-2h
肾排泄	80%	35%	25%	50%
监测	否	否	否	否
相互作用	P-gp	3A4 / P-gp	3A4	3A4 / P-gp
起效时间	0.5-2h	2-4h	1-4h	1-4h

NOAC剂量建议

药物	剂量	适用人群
达比加群酯	150 mg bid	成人推荐剂量
	110 mg bid	推荐用于存在高出血风险的患者： <ul style="list-style-type: none">• 年龄\geq75岁• 接受强效P-糖蛋白(P-gp)抑制剂联合治疗(如：胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁、克拉霉素)• 合并应用其他可能增加出血风险的药物，如抗血小板类，非甾体消炎药(NSAIDs)等
利伐沙班 (与食物同服)	20mg qd	常规推荐剂量
	15mg qd	低体重 (<50kg)、高龄 (>75岁)

慢性肾脏病患者如何使用NOAC

肾功能损害程度	达比加群酯 推荐剂量	利伐沙班 推荐剂量
CrCl 50–80ml/min 轻度肾功能损害	150 mg bid	20mg qd
CrCl 30–49ml/min 中度肾功能损害	110mg bid	15mg qd
CrCl 15–29ml/min 重度肾功能损害	禁用	15mg qd 谨慎应用
CrCl <15ml/min 肾衰竭	禁用	禁用

肝功能不全患者如何使用NOAC

- 伴有凝血异常和有出血风险的肝损害，包括肝功能分级标准 (Child—Pugh) B和C级肝硬化患者禁用利伐沙班



与NOAC合并用药的建议

- **达比加群**是外流转运体P-pg的底物，不经CYP450酶代谢

药物	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



与NOAC合并用药的建议

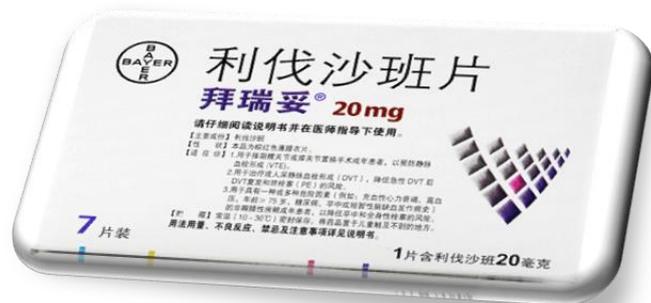
- 利伐沙班主要通过CYP3A4代谢，为转运体蛋白P-糖蛋白（P-gp）的底物

表1 联合用药对利伐沙班血浆浓度影响及推荐级别

影响药物代谢机制	联合药物	对利伐沙班血浆浓度影响	推荐级别
CYP3A4 和 P-gp 强抑制剂	HIV 蛋白酶抑制剂, 唑类抗真菌药(酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑)	增加	不推荐
CYP3A4 和(或)P-gp 中度抑制剂	氟康唑、红霉素、克拉霉素、胺碘酮、维拉帕米	增加但不具有临床相关性	可用;肾功能受损时慎用
CYP3A4 强诱导剂	利福平、苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、贯中连翘(圣约翰草)	降低	慎用
CYP3A4 和(或)P-gp 底物	地高辛、阿托伐他汀、咪达唑仑	不具临床相关性	可用

注:CYP:细胞色素 P450;P-gp:P-糖蛋白;由于决奈达隆使用的临床数据有限,应避免与利伐沙班联合使用

利伐沙班临床应用中国专家组, 中华内科杂志, 2013,52(10):897-902.



NOAC局限性

- NOAC研究**限于非瓣膜病房颤**，初步研究发现对瓣膜病房颤和瓣膜置换术患者血栓栓塞的预防，达比加群的疗效与安全性均差于华法林
- 不建议在机械瓣（B级证据）或中-重度二尖瓣狭窄（C级证据）的房颤患者中使用NOAC
- 上市时间短，需上市后安全性监测数据



NOAC的抗凝监测与逆转

临床合理用药评价新进展培训班

NOAC的凝血功能监测

- NOACs一般无需常规监测凝血指标，因为目前没有明确的指标来反应其抗凝效果.
- 但在某些特殊情况下可能需要定量评估NOACs的抗凝作用

急诊

- 出血事件
- 血栓事件
- 需要急诊手术

特殊临床情况

- 肝肾功能不全
- 潜在药物相互作用
- 怀疑药物过量

NOAC的凝血功能监测

 长沙市中心醫院
CHANGSHA CENTRAL HOSPITAL

会诊记录

姓名: [REDACTED]
科室: [REDACTED]

性别: 女
床号: 22

年龄: [REDACTED]
住院号: [REDACTED]

请药学部会诊

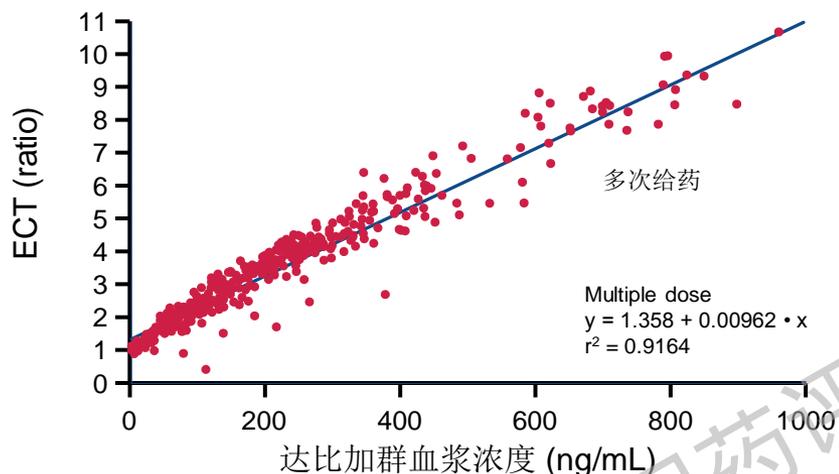
时间2017年03月08日09时57分

简要病史及会诊目的:

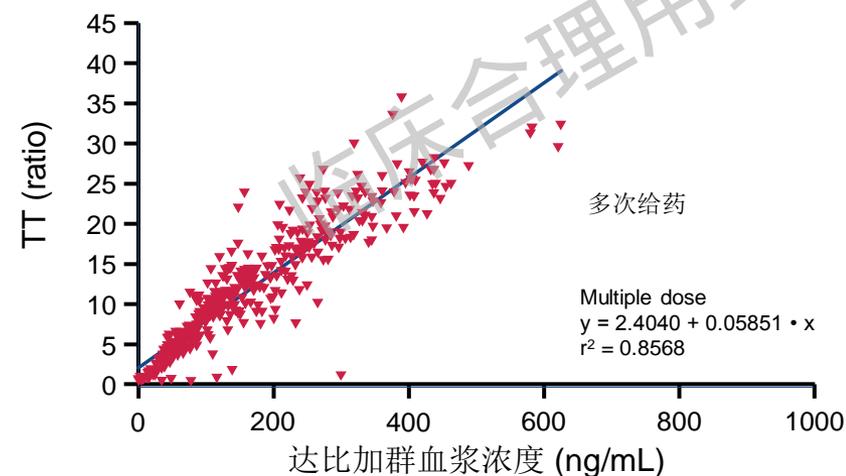
患者因“发现肺部肿块2年余，咳嗽、咳痰、气促1月余”入院，诊断“1. 肺部占位性病
变查因：CA？结核？ 2. 肺部感染 3. 胸腔积液查因：CA？结核？类肺炎旁胸腔积液？ 4. 脑梗
死心源性栓塞型 5. 阵发性心房颤动 6. 左侧人工股骨头置换术后 7. 肝囊肿可能 8. 陈旧性肺
结核”，凝血常规：凝血酶原时间测定 12.0sec；国际标准比率 1.07；凝血酶原活动度
83.2%；活化部分凝血活酶时间 39.1s；凝血酶时间测定 154.8s；纤维蛋白原检测
3.71g/L；高龄患者，患者在服用加比达群抗凝，大便隐血阳性，脑梗死心源性栓塞型患者，
现请贵科医师会诊，指导诊疗，谢谢。

请求会诊者: [REDACTED]

达比加群抑制凝血酶的效果评估



- 凝血酶是血栓形成中发挥关键作用的因素



- 凝血酶凝血时间 (TT) 和 蝮蛇毒凝血时间 (ECT) 直接反映凝血酶被抑制的水平

- 达比加群通过作用于凝血酶对凝血过程具有可预测性较高的、与给药剂量呈线性的直接影响

达比加群酯抗凝活性的监测

- 单剂口服给药后，达比加群的 C_{max} 和AUC与达比加群酯的剂量呈正比例升高，具有线性药代动力学特征，且具有较强的可重复性

检测指标（下限值）	出血风险增高
dTT [ng/ml]	>200
ECT [正常上限的倍数]	>3
aPTT [正常上限的倍数]	>2

Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol . 2007; 64: 292–303.

Stangier J. Clin Pharmacokinet. 2008; 47: 285–95.

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2014

NOAC的凝血功能监测

时间：2017年03月08日11时40分

会诊意见：

病史已悉。

患者90岁女性，因“发现肺部肿块2年余，咳嗽、咳痰、气促1月余”入院，诊断同上。1月前突发左侧肢体乏力，考虑脑梗死 心源性栓塞型，近期服用达比加群抗凝治疗。血常规：红细胞 $3.72 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白浓度 $107g/L$ ，血小板 $175 \times 10^9/L$ ；凝血常规：凝血酶原时间测定 $12.0sec$ ，国际标准比率 1.07 ，凝血酶原活动度 83.2% ，活化部分凝血活酶时间 $39.1s$ ，凝血酶时间测定 $154.8s$ ，纤维蛋白原检测 $3.71g/L$ ；肾功能：肌酐 $36.0\mu mol/L$ ，尿酸 $93.00\mu mol/L$ ；大便隐血阳性；HAS-BLED出血风险评分提示高出血风险。

建议：1、复查凝血常规（达比加群下次给药前抽血），若APTT大于2倍正常上限，暂停或延后达比加群给药；

- 2、达比加群给药剂量不超过 $110mg bid$ ，与食物同服；
- 3、继续加强护胃，监测肝肾功能，及时调整给药剂量；
- 4、复查血常规、大便隐血，监测出血症状与体征。

谢邀！

会诊者：

利伐沙班凝血功能监测

- ◆ 在某些特定情况下，例如药物过量及急诊手术，利伐沙班的水平可使用抗Xa因子标准试剂盒分析测得，了解利伐沙班暴露量有助于临床决策

利伐沙班部分凝血指标监测说明

指标	血浆峰值水平	血浆谷值水平	PT	INR	aPPT	dTT	抗因子Xa显色测定	ECT
监测说明	摄入后2-4h	摄入后16-24h	延长2倍：可能提示出血风险大，但是要求校正	不适用	不适用	不适用	定量：没有出血或血栓阈值数据	不受影响

1. INR(国际标准化率) 2.aPTT(活化部分凝血酶时间) 3.dTT(稀释凝血活酶时间) 4.ECT蝮蛇凝血时间

指南推荐NOACs的监测指标

Table 3 Interpretation of coagulation assays in patients treated with different NOACs

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1–4 h after ingestion	1–2 h after ingestion	2–4 h after ingestion
Plasma trough level	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion ⁹	16–24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ^{5,9}	Prolonged: may indicate excess bleeding risk but local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	At trough: >2x ULN suggests excess bleeding risk	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ⁹	Cannot be used
dTT	At trough: >200 ng/ml or >65 s: excess bleeding risk	Cannot be used	Cannot be used ¹⁰	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	No data yet	Quantitative; ¹⁰ no data on threshold values for bleeding or thrombosis	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis
ECT	At trough: $\geq 3 \times$ ULN: excess bleeding risk	Not affected	Not affected	Not affected

Europace, 2013,15:625-651.

NOACs的逆转

- 达比加群逆转剂 **idarucizumab**、利伐沙班逆转剂 **Andexanet Alfa** 已在美国上市
- 如发生威胁生命的出血，可使用 **活化的凝血酶原复合物（PCC）** 或 **重组活化VIIa因子（rF VIIa）**
- 达比加群蛋白结合率低，透析可作为治疗选择；透析对清除利伐沙班可能无效

总 结



房颤导致的血栓以红色血栓为主，房颤相关卒中本质上是缺血性卒中



NOACs可有效预防非瓣膜性房颤患者卒中，新指南推荐优先选择，监测肾功能给药



使用达比加群酯，谷值时 $dt_t > 200\text{ng/ml}$ ，或ECT检测高于正常上限3倍，或APTT高于正常上限2倍时，提示出血风险增高；使用利伐沙班，监测PT延长2倍以上，可能提示出血风险大



Idarucizumab、Andexanet Alfa可逆转NOACs导致的出血

谢谢!

临床合理用药评价与进展培训班