

新型口服抗凝药物 治疗VTE临床应用策略

北京协和医院血管外科 陈跃鑫

2017年

医学论坛

抗凝血药（anticoagulant drugs）

一系列通过影响凝血过程中的某些凝血因子阻止凝血过程的药物

2017年

中国药理学论坛



抗凝药物的发展历程

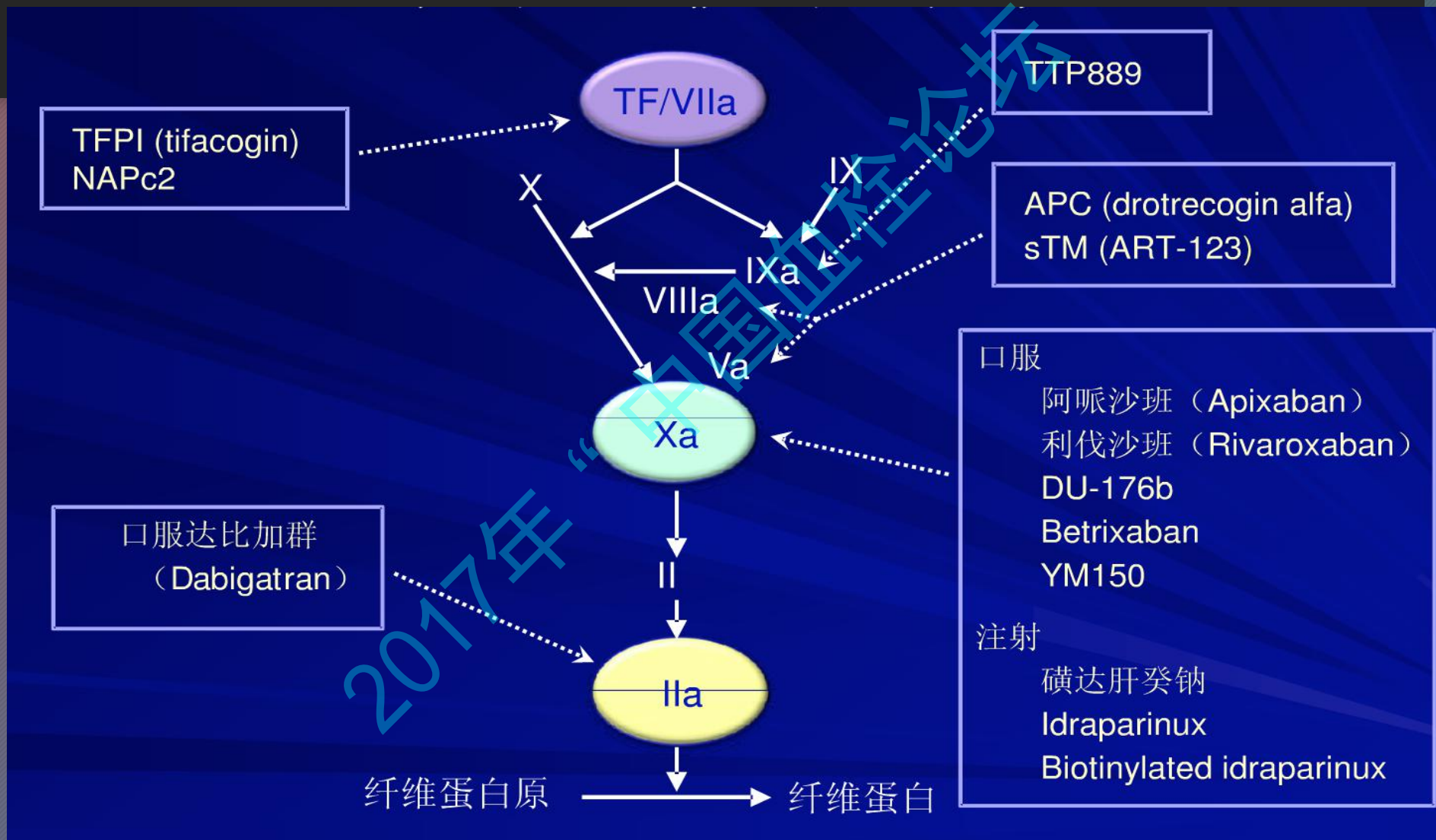


FDA批准的新型抗凝药物及分类

(依度沙班、地西芦定、来匹芦定未获CFDA批准)



现有和在研的新型抗凝药物



各新型抗凝药物在CFDA和FDA的适应证批准情况

药物名称	CFDA	FDA
磺达肝癸钠	<ul style="list-style-type: none"> ①预防下肢重大骨科手术如髌关节骨折、重大膝关节手术或髌关节置换术后静脉血栓形成。 ②治疗无指征进行紧急(<120 min)PCI的不稳定型心绞痛或非ST段抬高性心肌梗死。 ③治疗使用溶栓或初始不接受其他形式再灌注治疗的ST段抬高性心肌梗死。 	<ul style="list-style-type: none"> ①预防髌关节修复或置换、膝关节置换、腹部手术后深静脉血栓形成。 ②与华法林钠联用于急性深静脉血栓形成及肺栓塞。
阿加曲班	<ul style="list-style-type: none"> ①缺血性脑梗死急性期(发病48h内)，改善患者的神经症状(运动麻痹)、日常活动障碍。 ②慢性动脉闭塞症，改善四肢溃疡、静息痛及冷感等。 	<ul style="list-style-type: none"> ①冠状动脉血栓症患者、肝素诱导的血小板减少患者或高危人群的PCI术。 ②预防或治疗肝素诱导的血小板减少患者的血栓形成。
达比加群酯	<p>预防存在以下一个或多个危险因素成人非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞：</p> <ul style="list-style-type: none"> ·先前曾有卒中、短暂性脑缺血发作或全身性栓塞 ·左心室射血分数<40% ·伴有症状的心力衰竭，心功能分级≥2级 ·年龄≥75岁 ·年龄≥65岁，且伴有以下任一疾病：糖尿病、冠心病或高血压 	<ul style="list-style-type: none"> ①已使用肠外抗凝药5-10日的患者治疗深静脉血栓形成和肺栓塞。 ②降低深静脉血栓和肺栓塞复发的风险。 ③预防髌关节置换术后深静脉血栓和肺栓塞。 ⑤降低非瓣膜性心房颤动患者发生脑卒中和全身性栓塞的风险。
利伐沙班	<ul style="list-style-type: none"> ①治疗成人深静脉血栓形成(DVT)，及急性DVT后预防DVT复发和肺栓塞(PE)。 ②具有一种或多种危险因素(如：充血性心力衰竭、高血压、年龄≥75岁、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史)的非瓣膜性房颤成年患者，以预防卒中和全身性栓塞。 ③预防择期髌关节或膝关节置换手术成年患者的静脉血栓形成。 	<ul style="list-style-type: none"> ①治疗肺栓塞和预防肺栓塞复发。 ②治疗深静脉血栓形成。 ③降低具有一种或多种危险因素(如充血性心力衰竭、高血压、年龄≥75岁、糖尿病、有脑卒中或短暂性脑缺血发作病史)的非瓣膜性房颤患者发生脑卒中和全身性栓塞的风险。 ④用于择期髌关节或膝关节置换术患者，以预防静脉血栓形成。
阿哌沙班	<p>用于髌关节或膝关节择期置换术的成年患者，预防静脉血栓栓塞事件。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ①非瓣膜性房颤患者降低卒中和全身性栓塞的风险。 ②成人患者深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)的治疗及复发性DVT和PE的预防。 ③髌关节或膝关节置换术患者，以预防静脉血栓形成。

新型抗凝药物在FDA批准的适应证

	非瓣膜性房颤	VTE 长期治疗	VTE预防	HIT	PCI	ACS二级预防
利伐沙班	✓	✓	✓			
阿哌沙班	✓	✓	✓			
达比加群酯	✓	✓	✓			
磺达肝癸钠		✓	✓			
阿加曲班				✓	✓	

NOACs 拮抗剂研发进展

	非特异性拮抗剂	特异性拮抗剂
达比加群	PCC, aPCC, rFVIIa	Idarucizumab (FDA已批准)
利伐沙班	PCC, aPCC, rFVIIa	Andexanet alfa (III期研究成功, FDA审批中)
阿哌沙班		

<http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=1972736>

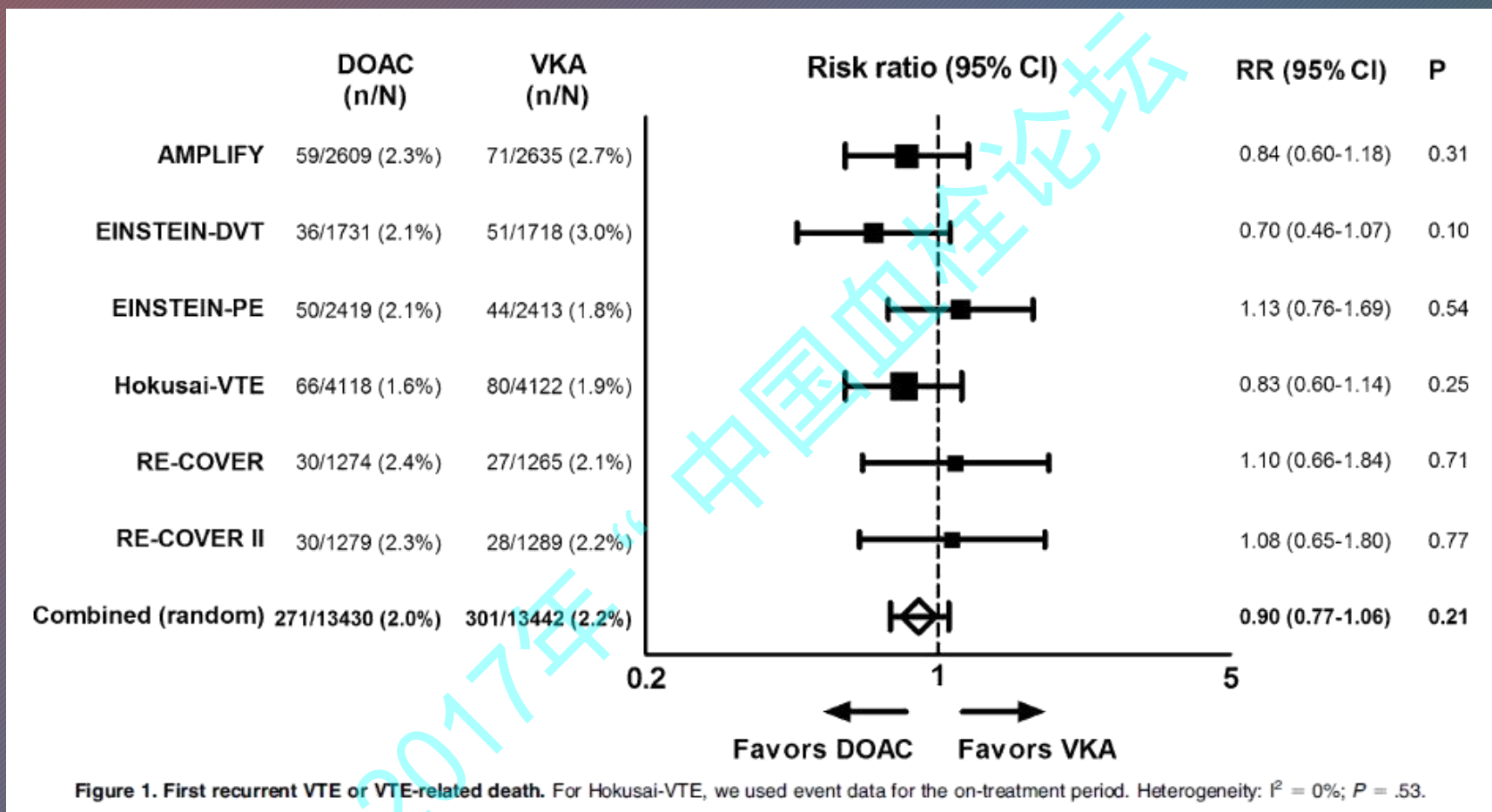
N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2413-24

N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):511-20.

VTE治疗III期研究： NOACs疗效非劣效于传统抗凝方案

达比加群		利伐沙班		阿哌沙班	
研究	主要疗效终点 (vs VKA)	研究	主要疗效终点 (vs LMWH/VKA)	研究	主要疗效终点 (vs LMWH/VKA)
RE-COVER	非劣效 $P < 0.001$	EINSTEIN DVT/PE 汇总分析	非劣效 $P < 0.0001$	AMPLIFY	非劣效 $P < 0.001$
RE-COVER II	非劣效 $P < 0.0001$				

Meta分析：NOACs* vs VKA 疗效相当



*:新型口服抗凝药

荟萃分析：纳入5项比较NOACs(利伐沙班、达比加群、阿哌沙班和依度沙班)与VKA的3期研究，共24455例急性VTE患者，评估NOACs与VKA相比的疗效和安全性

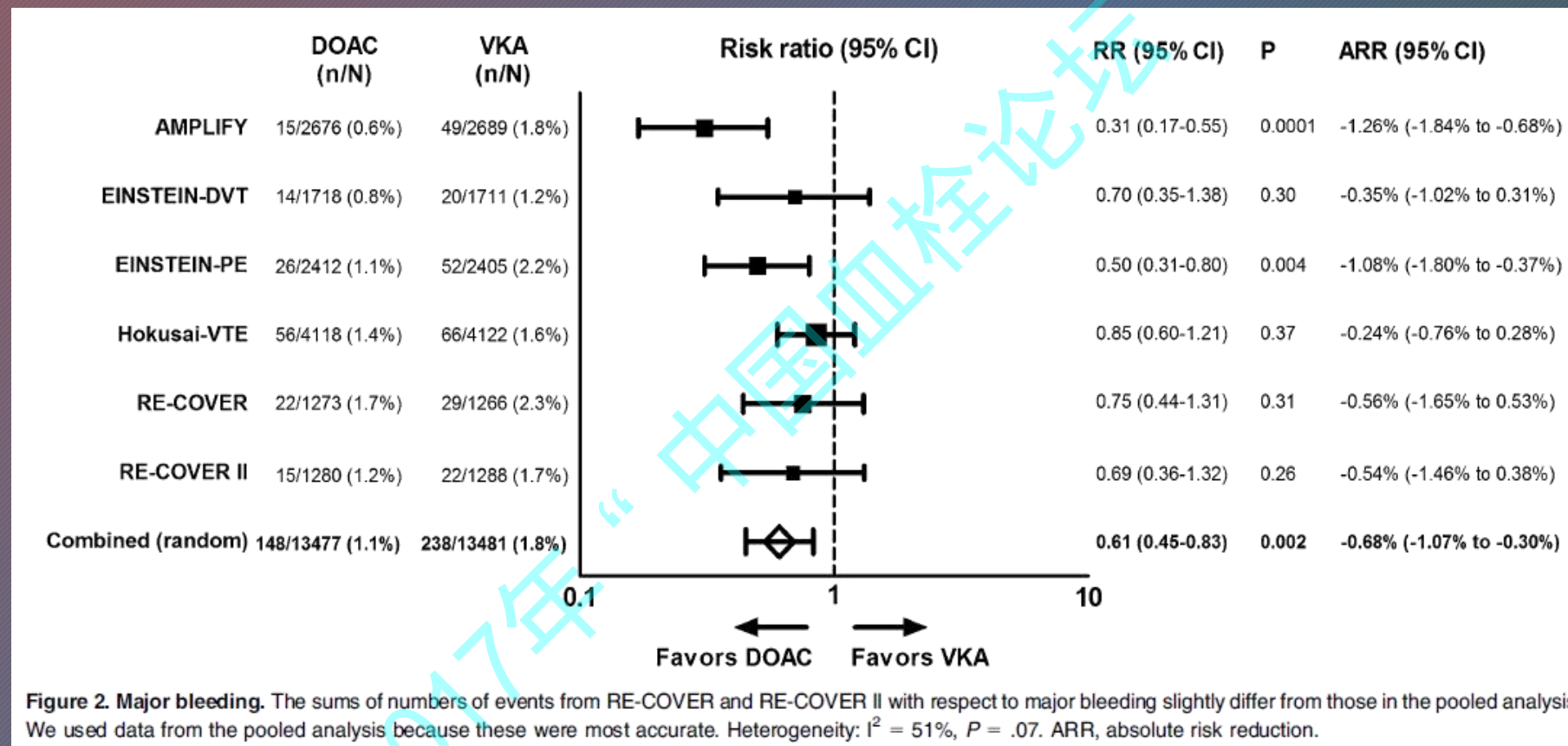
van der Hulle T, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(3):320-8.

VTE治疗III期研究： Xa因子抑制剂大出血风险较传统抗凝方案显著降低

达比加群		利伐沙班		阿哌沙班	
研究	大出血 (vs VKA)	研究	大出血 (vs LMWH/VKA)	研究	大出血 (vs LMWH/VKA)
RE-COVER	相当 HR=0.82 (0.45,1.48)	EINSTEIN DVT/PE 汇总分析	显著降低 HR=0.54 (0.37,0.79)	AMPLIFY	显著降低 HR=0.31 (0.17,0.55)
RE-COVER II	相当 HR=0.69 (0.36,1.32)				

Schulman S, et al. N Engl J Med. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
 Schulman S, et al. Circulation. 2014;129:764-772.
 The EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med 2012;366:1287-97.
 Prins et al. Thrombosis Journal 2013, 11:21.
 Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;369(9):799-808.

Meta分析：NOACs vs VKA 显著降低大出血风险



荟萃分析：纳入5项比较NOACs(利伐沙班、达比加群、阿哌沙班和依度沙班)与LMWH/VKA的3期研究，共24455例急性VTE患者，评估NOACs与VKA相比的疗效和安全性

Meta分析: NOACs vs VKA

显著降低颅内出血、致死性出血风险

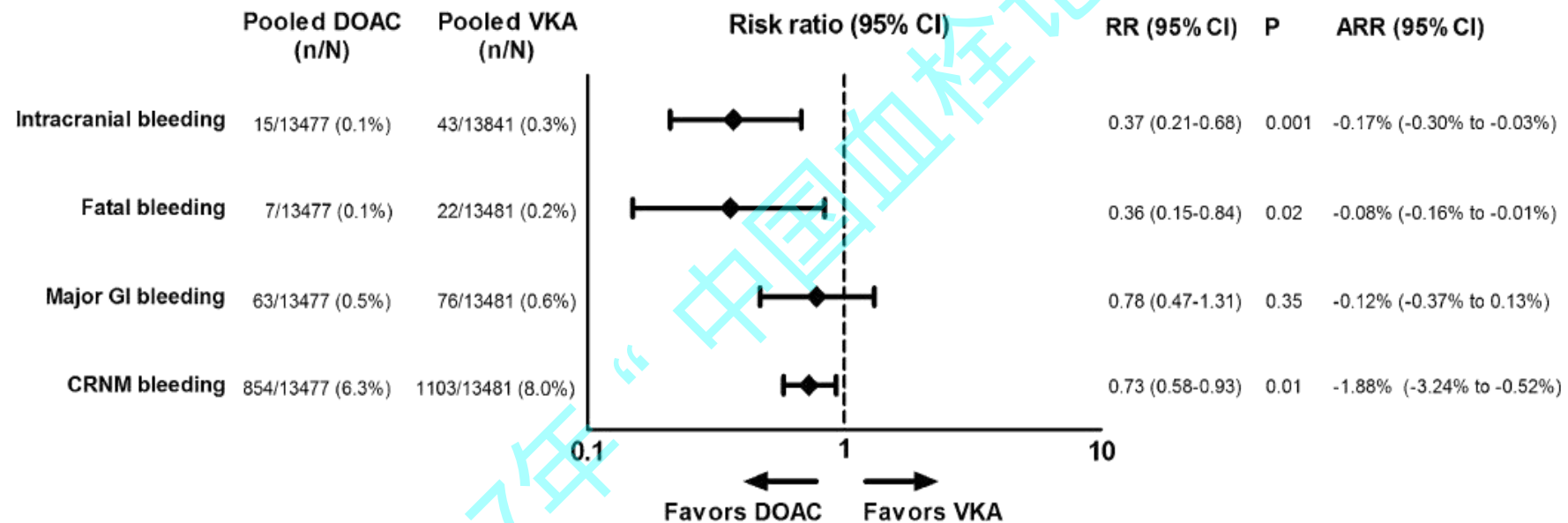


Figure 3. Intracranial, major gastrointestinal, fatal, and clinically relevant nonmajor bleeding. Intracranial bleeding numbers comprise fatal and nonfatal events. Because CRNM bleeding was not a predefined outcome on its own in both RE-COVER studies, we obtained these numbers by subtracting major bleeding numbers from the composite of major and CRNM bleeding. Heterogeneity: intracranial bleeding $I^2 = 0\%$, $P = .66$; major GI bleeding $I^2 = 51\%$, $P = .07$; fatal bleeding $I^2 = 0\%$, $P = .86$; CRNM bleeding $I^2 = 85\%$, $P < .00001$. GI, gastrointestinal.

荟萃分析：纳入5项比较NOACs(利伐沙班、达比加群、阿哌沙班和依度沙班)与LMWH/VKA的3期研究，共24455例急性VTE患者，评估NOACs与VKA相比的疗效和安全性

van der Hulle T, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(3):320-8.

Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: Insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials



Partha Sardar ^{a,*}, Saurav Chatterjee ^b, Carl J. Lavie ^c, Jay S. Giri ^d, Joydeep Ghosh ^e,
Debabrata Mukherjee ^a, Gregory Y.H. Lip ^f

^a Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, TX, United States

^b St Luke's-Roosevelt Hospital of the Mount Sinai Health System, New York, NY, United States

^c John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School, The University of Queensland School of Medicine, New Orleans, LA, United States

^d Cardiovascular Division, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

^e Columbia University of Physicians and Surgeons, New York, NY, United States

^f University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 December 2013

Received in revised form 17 September 2014

Accepted 10 November 2014

Available online 13 November 2014

Keywords:

Bleeding

New oral anticoagulants

Rivaroxaban

Dabigatran

Apixaban

Meta-analysis

ABSTRACT

Background: A meta-analysis was performed to evaluate the risk of major bleeding with the use of New Oral Anticoagulants (NOACs).

Methods: Randomized controlled trials (RCTs) comparing NOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban and darexaban) with comparators were selected.

Results: Fifty trials included 155,537 patients. Pooled analysis of all NOACs for all indications together demonstrated no significant difference between NOACs and comparators for risk of major bleeding (odds ratio [OR] 0.93, 95% CI 0.79–1.09). Pooled analysis also showed that NOACs caused significantly less major bleeding compared to vitamin K antagonists (VKA) (0.77, 0.64–0.91). The analysis for individual NOACs showed risk of major bleeding were not different with rivaroxaban, apixaban or dabigatran compared to pharmacologically active comparators or VKA. Indication specific analysis showed that NOACs were associated with significantly higher major bleeding after hip surgery (1.43, 1.02–1.99), in patients with acute coronary syndrome (ACS), (compared against placebo) (2.89, 2.01–4.14), and for medically ill patients (2.79, 1.69–4.60). For the treatment of acute venous thromboembolism (VTE) or pulmonary embolism (PE), NOACs were associated with significantly less bleeding (0.63, 0.44–0.90). No significant difference was found between NOACs and comparators in treatment of atrial fibrillation and for extended treatment of VTE.

Conclusions: Risk of major bleeding with new oral anticoagulants varies with their indication for use. New agents may be associated with comparatively less major bleeding compared to VKA. NOAC may increase the risk of major bleeding after hip surgery, ACS and acute medically ill patients; but may be associated with less bleeding in treatment of acute VTE/PE.

治疗VTE

NOACs出血

风险显著低

于华法林

Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study

Neena S Abraham,^{1,2,3} Sonal Singh,^{4,5} G Caleb Alexander,^{4,5} Herbert Heien,³ Lindsey R Haas,³ William Crown,⁶ Nilay D Shah^{2,3}

ABSTRACT

OBJECTIVE

To determine the real world risk of gastrointestinal bleeding associated with the use of the novel oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban compared with warfarin.

DESIGN

Retrospective, propensity matched cohort study.

SETTING:

Optum Labs Data Warehouse, a large database including administrative claims data on privately insured and Medicare Advantage enrollees.

PARTICIPANTS

New users of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin from 1 November 2010 to 30 September 2013.

MAIN OUTCOME MEASURES

Incidence rates (events/100 patientyears) and propensity score matched Cox proportional hazards models were used to estimate rates of total gastrointestinal bleeds, upper gastrointestinal bleeds, and lower gastrointestinal bleeds for the novel oral anticoagulants compared with warfarin in patients

per 100 patient years in non-atrial fibrillation patients (warfarin 1.57 (1.25 to 1.99)/100 patient years). In propensity score matched models, the risk of gastrointestinal bleeding with novel oral anticoagulants was similar to that with warfarin in atrial fibrillation patients (dabigatran v warfarin, hazard ratio 0.79 (0.61 to 1.03); rivaroxaban v warfarin, 0.93 (0.69 to 1.25)) and in non-AF patients (dabigatran v warfarin, hazard ratio 1.14 (0.54 to 2.39); rivaroxaban v warfarin, 0.89 (0.60 to 1.32)). The risk of gastrointestinal bleeding increased after age 65, such that by age 76 the risk exceeded that with warfarin among atrial fibrillation patients taking dabigatran (hazard ratio 2.49 (1.61 to 3.83)) and patients with and without atrial fibrillation taking rivaroxaban (2.91 (1.65 to 4.81) and 4.58 (2.40 to 8.72), respectively).

CONCLUSIONS:

The risk of gastrointestinal bleeding related to novel oral anticoagulants was similar to that for warfarin. Caution should be used when prescribing novel oral anticoagulants to older people, particularly those over 75 years of age.

VTE抗凝消化道

出血风险——

达比加群: 4.10

(2.47-6.80)/100

pts/years

华法林: 3.71 (2.16

to 6.40)

利伐沙班: 2.84

(2.30 to 3.52)

与LMWH/VKA相比，VTE抗凝治疗6个月，NOACs疗效和安全性相当或更优

	利伐沙班 ¹	阿哌沙班 ²	达比加群 ^{3,4}	
患者人数	5253	5244	2564	2568
对照组	LMWH/VKA	LMWH/VKA	VKA	
主要疗效终点 (VTE复发率)	显著降低 RR=0.63 (0.42-0.95)	非劣效 RR=0.84 (0.60-1.18)	非劣效 HR=1.10 (0.65-1.84)	非劣效 HR=1.08 (0.64-1.80)
大出血风险	显著降低 RR= 0.48 (0.29,0.80)	显著降低	相当	相当

1. Beyer-Westendorf J, et al. ISTH 2016, Poster presentation CA06
2. Schulman S .et al, International Society on Thrombosis and Haemostasis 9 (Suppl. 2) (2011) 1-970
3. Sam Schulman, et al. N Engl J Med 2009;361:2342-52
4. Agnelli G et al, N Engl J Med 2013;369:799-808;

VTE抗凝治疗3个月，利伐沙班疗效及安全性和LMWH/VKA相当

	利伐沙班	阿哌沙班	达比加群
患者人数	2368	0	0
对照组	LMWH/VKA	-	-
主要疗效终点 (VTE复发率)	相当 RR=1.08 (0.65-1.80)	无数据	无数据
大出血风险	相当 RR= 1.12 (0.52,2.41)		

NOACs在VTE治疗中的临床应用策略

1. 严格把握抗凝适应证，选择合适的抗凝药物，实现个体化用药
2. 规范化抗凝——足量足程、规范转换
3. 提高用药安全性，降低出血风险
 - ① 出血风险评估
 - ② 合并用药的安全性
 - ③ 用药期随访和患者教育
 - ④ 出血事件的应对策略
4. 抗凝监测
5. 特殊人群用药
 - ① 孕妇及哺乳期妇女
 - ② 合并肿瘤的患者

1. 严格把握抗凝适应证，选择合适的抗凝药物

2017年“中国血栓论坛”

NOACs在指南中地位得到提升

2012年 ACCP 9¹

- 不合并肿瘤的DVT或PE患者，长期（3个月）抗凝建议使用**VKA**，优于LMWH，优于利伐沙班或达比加群（2C级）。

2016年 ACCP10²

- 不合并肿瘤的DVT或PE患者，长期（3个月）抗凝建议使用达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班，优于**VKA**（2B级）。

1. Kearon C et al, Chest 2012;141:419S-494S
2. Kearon C, et al. Chest. 2016;149(2):315-52.

急性DVT初始抗凝（0~7天）的药物选择

- 不合并肿瘤的急性DVT的初始抗凝，推荐应用利伐沙班或低分子肝素优于普通肝素和维生素K拮抗剂；
- 合并肿瘤的急性DVT的初始抗凝，推荐应用低分子肝素优于普通肝素和维生素K拮抗剂；

急性DVT长期抗凝（7天～最初3个月）的药物选择

- 不合并肿瘤的DVT患者，长期抗凝（7天～最初3个月）治疗建议应用利伐沙班优于维生素K拮抗剂。
- 不合并肿瘤的DVT患者，长期抗凝（7天～最初3个月）治疗如果不愿意或不能应用利伐沙班，则建议应用维生素K拮抗剂优于低分子肝素。
- 合并肿瘤的DVT患者，长期抗凝（7天～最初3个月）治疗建议应用低分子肝素优于维生素K拮抗剂和利伐沙班

各类口服抗凝药物特点				
项目	华法林	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班
作用机制	维生素K拮抗剂	凝血酶抑制剂	直接Xa因子抑制剂	直接Xa因子抑制剂
起效速度	慢	快	快	快
监测指标	PT/INR	无需常规监测	无需常规监测	无需常规监测
生物利用度	100%	6.5%	10mg: 80%~100% 20mg: 39%~76%	65%
蛋白结合率	99%	35%	92%~95%	87%
达峰时间	90min	1 h; 食物延迟2 h	2~4h	3~4h
半衰期	36~42h	12~17h	5~9h; 11~13h (老年患者)	8h(2.5mg);15h(5mg)
药物相互作用	多种药物与华法林存在相互作用。如抑制或诱导华法林代谢的药物, 与华法林竞争结合血浆蛋白的药物、抑制血小板聚集的药物等	P-糖蛋白抑制剂或诱导剂影响达比加群酯血药浓度	CYP3A4和/或P-糖蛋白抑制剂增加利伐沙班血药浓度	CYP3A4和/或P-糖蛋白和/或乳腺癌耐药蛋白(BCRP)抑制剂增加阿哌沙班血药浓度
食物相互作用	用药期间维生素K的摄入量应保持恒定	无	单次剂量为15mg、20mg时需与食物同服	无
过量解救剂	维生素K、新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物、重组VIIa因子	出现危及生命的大出血可用活性炭、抗纤溶药、凝血酶原复合物解救; Idarucizumab可逆转达比加群酯的抗凝作用, 也	出现危及生命的大出血可用活性炭、抗纤溶药、凝血酶原复合物解救	出现危及生命的大出血可用活性炭、抗纤溶药、凝血酶原复合物解救

新型口服抗凝药物个体化用药指标

项目	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班
年龄	<p>>65岁尤其合并低体重和/或肾功能障碍患者使用时出血风险升高；</p> <p>≥75岁用药需降低剂量；</p> <p>≥80岁用药需极其慎重，建议选择其他药物</p>	<p>对药物暴露或最大血浆浓度无临床显著影响；</p> <p>在药效学上无临床相关改变</p>	<p>≥80岁需参考体重和肌酐清除率适当降低剂量；</p> <p>>65岁患者药物体内药物暴露量约增加30%</p>
体重	<p>有报道指出低体重可增加出血风险； >100kg体内药物暴露量降低20%</p>	<p>体重≤50kg的个体中，C_{max}增加约24%，但不认为具有临床相关性；</p> <p>各体重（<50kg或>120kg）对体内药物暴露量无影响</p>	<p><50kg体内药物暴露量增加20%~30%；</p> <p>>120kg体内药物暴露量降低20%~30%</p>
肝功能	Child-PughB患者无需调整剂量	Child-PughB/C患者避免使用	Child-PughB患者使用需谨慎；Child-PughC患者避免使用
肾功能	<p>轻度肾功能不全 ($CrCl$ 50~80mL·min⁻¹)：无需调整剂量；</p> <p>中度肾功能不全 ($CrCl$ 30~49mL·min⁻¹)：考虑将剂量调整为110 mgBid；</p> <p>严重肾功能不全($CrCl$<29mL·min⁻¹)：禁忌</p>	<p>轻度肾功能不全 ($CrCl$50~80mL·min⁻¹)：无需调整剂量；</p> <p>中度肾功能不全($CrCl$ 30~49mL·min⁻¹)：将深静脉血栓治疗的维持剂量酌情降低到15 mg qd，将非瓣膜性房颤的抗凝治疗剂量降低到15 mg qd；</p> <p>严重肾功能不全($CrCl$15~29 mL·min⁻¹)：避免用于DVT治疗及关节置换术后VTE的预防；慎用于非瓣膜性房颤的抗凝治疗（不建议$CrCl$<15 mL·min⁻¹的患者使用）</p>	<p>严重肾功能不全($CrCl$15~29 mL·min⁻¹)者慎用；不推荐$CrCl$<15mL·min⁻¹患者或透析患者使用。</p>
其他	不可打开胶囊服用，否则生物利用度增加到	单次剂量为15mg、20mg时需与食物同服	无

2. 规范化抗凝——足量足程、规范转换

2017年“中国血栓论坛”

利伐沙班治疗急性DVT标准用法

标准用法



急性DVT抗凝治疗的疗程

- 抗凝治疗是DVT治疗的关键，根据DVT复发率不同，从最初诊断DVT开始，DVT的抗凝治疗被分为三期：（1）初始期（0~7天）；（2）长期抗凝：指7天到最初三个月；（3）延长期抗凝：超过3个月且无明确终止时间点。
- 抗凝疗程的决定往往需要根据DVT发病原因、初发还是复发DVT、DVT部位（中心型/周围型）和出血风险大小等因素来确定。

不规范应用：

- 例如：急性DVT患者 利伐沙班 10mg qd ；各种不规范疗程（2周、1个月、6周、2个月）
- 不规范应用可能带来的后果：
 - （1）VTE蔓延、恶化
 - （2）复发率升高
 - （3）静脉再通能力下降、PTS发生率和严重程度升高、症状改善不明显

可考虑应用10mg qd的情况

- VTE预防
- VTE抗凝疗程结束后，预防血栓复发
- 血栓性浅静脉炎：10mg*4~6周
- 周围型静脉血栓（如肌间静脉血栓），在以下情况时：无血栓蔓延的危险因素、无严重症状、无血栓蔓延的证据（序贯彩超复查）、患者对治疗预期有要求等
- 其他因出血风险高，无法足量抗凝的情况（见后续）

EINSTEIN CHOICE

Objective: Efficacy and safety of reduced-dosed rivaroxaban, standard-dosed rivaroxaban versus ASA for the long-term secondary prevention of recurrent symptomatic VTE in patients with symptomatic DVT and/or PE

Population:
DVT and/or PE after
6–12 months of
anticoagulation†

N~2850

Day 1

R

Rivaroxaban 20 mg Q.D.

n~950

Rivaroxaban 10 mg Q.D.

n~950

ASA 100 mg Q.D.

n~950

12-month treatment duration

1 month
observation
period

Short design:

Multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, active-comparator, event-driven, superiority study

Primary outcome:

Recurrent symptomatic VTE
(fatal and non-fatal PE and DVT)

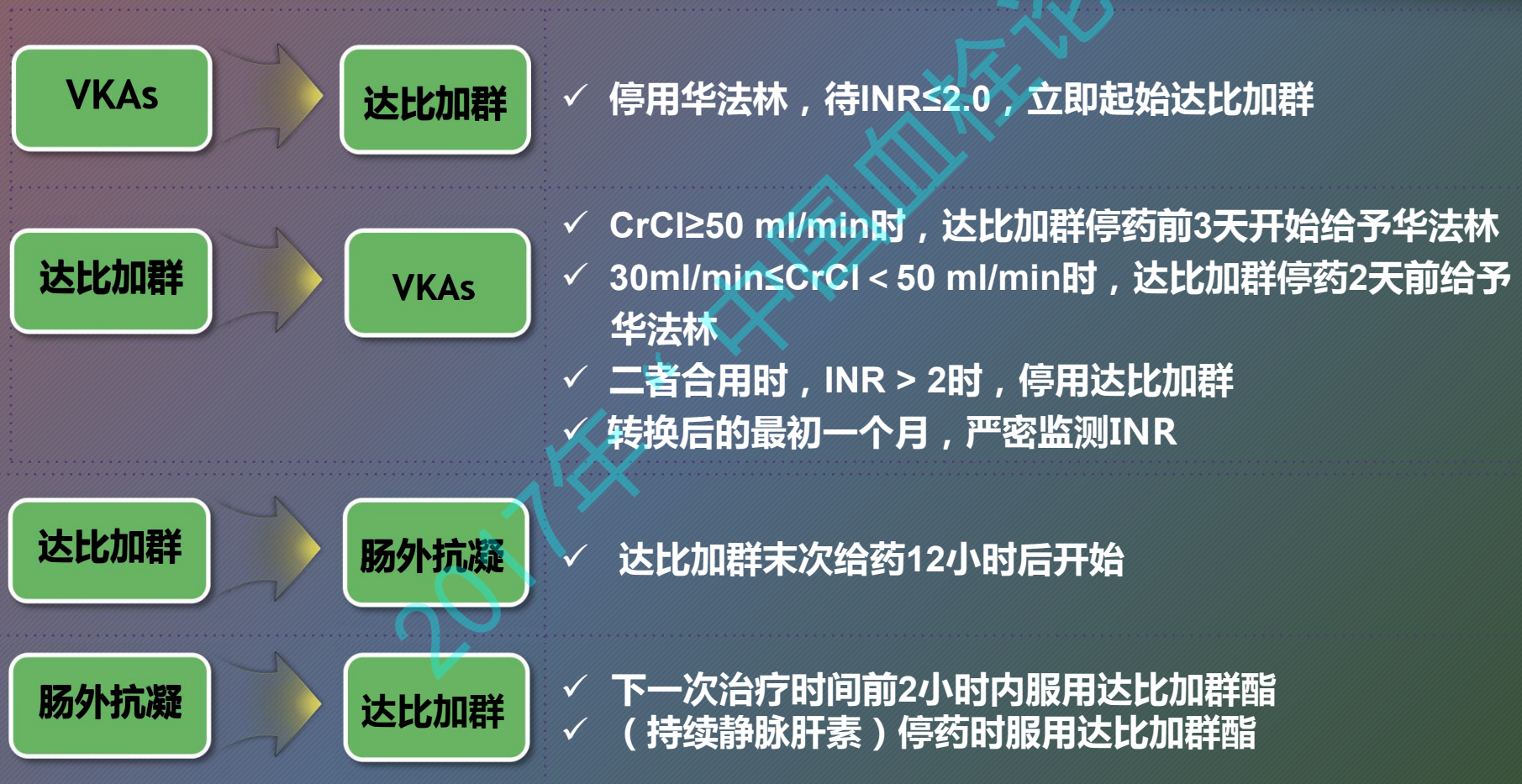
Indication:

VTE_x

规范转换——利伐沙班和其他抗凝药转换



达比加群和其他抗凝药物的转换



达比加群酯外科围手术期的用药建议

- 任何抗凝治疗均会增加手术操作的出血风险。
- 应根据患者的肾功能、手术出血风险暂时停用达比加群酯。

肾功能 (CrCl, ml/min)	择期手术前停用达比加群酯	
	出血风险高或大手术	一般出血风险
≥80	2天前	24小时前
> 50 ~ < 80	2-3天前	1-2天前
> 30 ~ ≤ 50	4天前	2-3天前 (>48小时)

利伐沙班围术期应用

术前

低出血风险手术

- 无需停药
- 但尽量避免在利伐沙班给药后2~4 hr进行有创操作

择期手术

- 建议停用利伐沙班24hr后手术

急诊手术

- 应停利伐沙班至少12hr（最好24hr）；
- 如不能等待停药12hr后进行，需权衡出血风险和急诊手术必要性。

一般手术

- 如果临床情况稳定，且止血充分，可于术后8~12hr恢复利伐沙班给药，无需使用其他抗凝药物进行桥接

术后

硬膜外留置导管

- 不建议应用利伐沙班
- 利伐沙班末次给药18小时后才能取出硬膜外导管；取出导管6小时后才能服用利伐沙班

3. 提高用药安全性，降低出血风险

2017年“中国血栓论坛”

1) 出血风险评估

- 出血风险评估决定了：是否抗凝、抗凝疗程、抗凝强度

药物	推荐剂量	适用人群
达比加群酯	150 mg bid	出血危险低的患者
	110 mg bid	出血风险高的患者，如HAS-BLED \geq 3分、年龄 \geq 75岁、中度肾功能不全等
利伐沙班	20 mg qd	多数患者
	15 mg qd	高龄、HAS-BLED \geq 3分、中度肾功能不全等
阿哌沙班	5 mg bid	标准剂量
	2.5 mg bid	年龄 \geq 80岁、体重 \leq 60 kg；血清肌酐 \geq 132. μ mol/L

HAS—BLED出血危险评分

危险因素	评分
高血压	1
异常肝肾功能各记1分	1或2
卒中	1
出血	1
INR值不稳定	1
老年 $>$ 65岁	1
药物、饮酒各记1分	1或2

2) 合并用药的安全性



达比加群酯与CYP450酶代谢相关药物相互作用

- 达比加群不通过细胞色素P450代谢
- 联用强效P-gp抑制剂、诱导剂时会出现相互作用

禁忌合用

强效P糖蛋白抑制剂显著 增加血药浓度

- 全身性酮康唑，泮达隆
- 依曲康唑、他克莫司、环孢菌素

需要注意

血药浓度增加

- 胺碘酮，奎尼丁，维拉帕米和克拉霉素

血药浓度下降

- 利福平、卡马西平或苯妥英

增加出血风险

- 非甾体消炎药

无显著影响

- 地高辛
- 质子泵抑制剂
- H₂受体抑制剂

药物间的相互作用

		达比加群	阿哌沙班	依度沙班*	利伐沙班
阿托伐他汀	P-gp/CYP3A4 抑制	+18%	阴影	无反应	无反应
地高辛	P-gp 竞争	无反应	无反应	无反应	无反应
维拉帕米	P-gp 竞争, 弱CYP3A4 抑制剂	+12-180% (同时减少剂量和次数)	阴影	+53% (缓释) (减少一半剂量)	轻微影响 (CrCl 15-50 ml/min时需注意)
地尔硫卓	P-gp 竞争, 弱CYP3A4 抑制剂	无反应	+40%	阴影	轻微影响 (CrCl 15-50 ml/min时需注意)
奎尼丁	P-gp 竞争	+50%	阴影	+80% (减少一半剂量)	+50%
胺碘酮	P-gp 竞争	+12-60%	阴影	+53%	轻微影响 (CrCl 15-50 ml/min时需注意)
决奈达隆	P-gp/CYP3A4	+70-100% (美国: 2x75 mg)	阴影	+80% (减少一半剂量)	阴影
酮康唑; 伊曲康唑; 伏立康唑; 泊沙康唑	P-gp 和 BCRP/ CYP3A4	+140-150% (美国: 2x75 mg)	+100%	阴影	最高 +160%

红色 – 禁用; 桔色 – 减少剂量; 黄色 – 如果同时出现其他黄色因素, 需考虑减少剂量; 阴影 – 无相关数据; 从药代动力学方面提出的建议。BCRP: 乳腺癌耐药蛋白; GI: 肠胃; P-gp: P-糖蛋白

3. 用药期随访和患者教育

制定随访方案：随访问期及随访项目

随访问期	每3个月	每1~3个月	每3~6个月	每1年
随访项目	用药依从性、合并用药情况、血栓栓塞并发症、任何可能的不良反应如出血事件、实验室检测	临床常规随访项目 尿便潜血	临床常规随访项目 CrCl 30~60ml/min每6个月监测一次肾功能； CrCl 15~30ml/min每3个月监测一次肾功能	临床常规随访项目 血红蛋白，肝肾功能(肾功能正常)

临床常规随访项目包括：依从性、血栓栓塞征象、合并用药、不良反应、出血事件

4. 出血事件的应对流程



4. NOACs抗凝监测

2017年“中国血栓论坛”

血管外科常用抗凝药物及监测措施

常用抗凝药物	监测措施
华法林	INR (2~3)
普通肝素	APTT (1.5~2倍)
低分子肝素	无需常规监测
磺达肝癸钠 (静脉间接Xa抑制剂)	无需常规监测
阿加曲班 (静脉直接凝血酶抑制剂)	无需常规监测
达比加群 (口服直接凝血酶抑制剂)	无需常规监测
利伐沙班 (口服直接Xa因子抑制剂)	无需常规监测
阿哌沙班	无需常规监测

实例1

- 78岁女性，骨盆骨折急诊入院
- 既往因心房颤动口服利伐沙班20mg qd。12小时前口服了1次利伐沙班。
- 急诊查PT、INR、APTT正常，肾小球滤过率 $50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ （正常为 $>90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）。
- 问题：外科手术小组需要确认患者能否在硬膜外麻醉下安全进行手术？

实例2

- 95岁 男性，急性左下肢DVT
- 利伐沙班10mg qd抗凝
- 1个月后消化道出血
- 凝血： PT 17s， INR 1.54， APTT 47
- 问题： 是否存在抗凝药物过量、如何制定抗凝策略？

2017年“中国血栓论坛”

哪些患者需要考虑抗凝作用监测

- 预估出血风险高（体重小、年龄大、肝功能不全、肾功能不全，既往出血史等）
- 其他需要评估抗凝效果的特殊人群（例如：既往血栓复发史等）
- 疑似药物过量
- 需要急诊大手术，评估残余药物浓度和出血风险
- 发生严重出血事件，指导干预和评估效果
- 溶栓治疗前评估残余药物浓度
- 怀疑患者依从性差

常用NOACs的抗凝监测措施

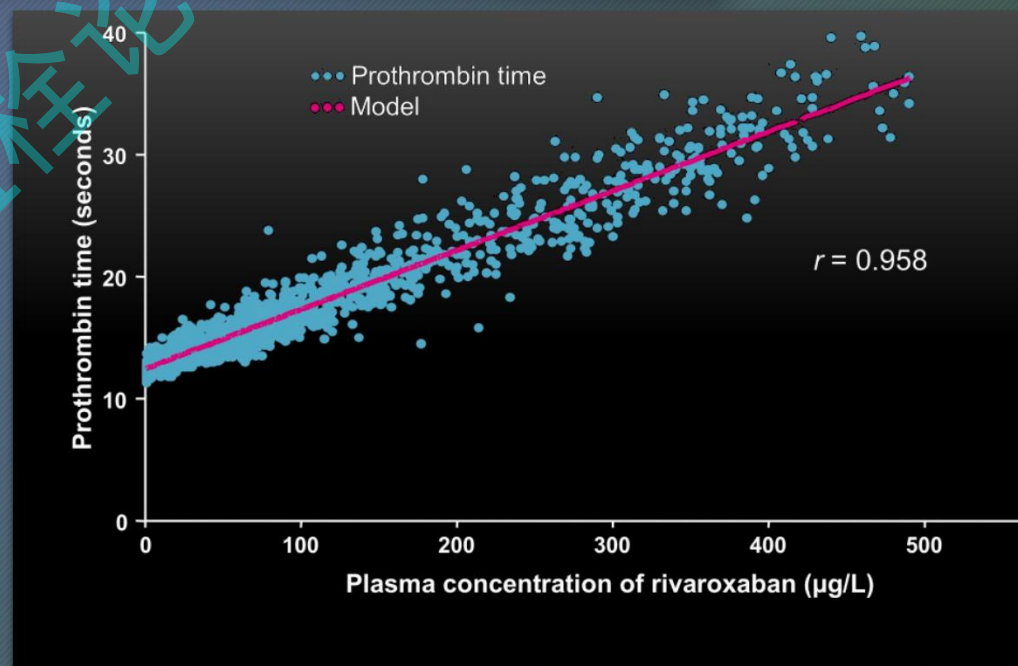
Suggestions for Laboratory Measurement of Target-specific Oral Anticoagulant Agents

Drug	Clinical Objective					
	Determine Whether Clinically Relevant Below On-therapy Drug Levels are Present		Estimate Drug Levels Within On-therapy Range		Determine Whether Above On-therapy Drug Levels are Present	
	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation
Dabigatran	TT	A normal TT likely excludes clinically relevant drug levels	Dilute TT, ECA, ECT	-	APTT, Dilute TT, ECA, ECT	A normal APTT likely excludes excess drug levels. Only dilute TT, ECA, and ECT are suitable for quantitation.
Rivaroxaban	Anti-Xa	Normal anti-Xa activity likely excludes clinically relevant drug levels	Anti-Xa	-	Anti-Xa, PT	A normal PT likely excludes excess drug levels. Only anti-Xa is suitable for quantitation.
Apixaban	Anti-Xa	Normal anti-Xa activity likely excludes clinically relevant drug levels	Anti-Xa	-	Anti-Xa	-

Suggestions for laboratory measurement of the anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban based on clinical objective.

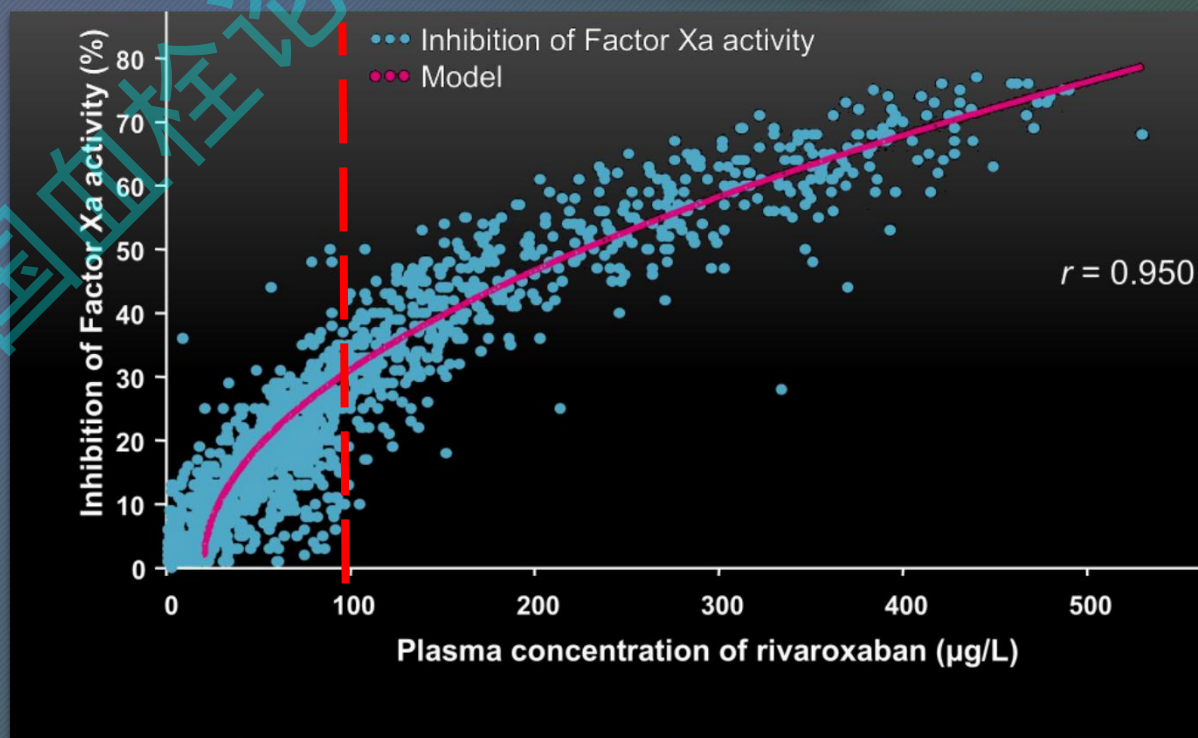
PT与利伐沙班

- 14项研究评估了利伐沙班对PT的影响。
- 利伐沙班的浓度与PT呈浓度依赖的线性关系
- 谷浓度(41-60ng/mL)和峰浓度(219-305ng/mL)时可分别延长PT 6%-19%，50%-135%。
- 目前临床上常用的检测方法为比浊凝固法，与利伐沙班血药浓度的相关性差。
- 而Neoplastin Plus法使用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。
- 服用利伐沙班的患者如PT明显延长，可能提示出血风险增加。



抗Xa活性测定与利伐沙班

- 10项研究评估了利伐沙班对抗Xa活性的影响
- 主要结果：在利伐沙班100-660ng/ml血药浓度的范围中，利伐沙班的血药浓度和抗Xa活性呈现线性相关性。在利伐沙班浓度<100ng/ml时，线性相关性略差
- 抗Xa活性测定可以定量利伐沙班血药浓度



Asmis LM, Alberio L, Angeli Uo, Scherrer A, et Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*, 2012, 129: 492-8.

APTT与利伐沙班

- 5项研究评估了利伐沙班对部分凝血酶原时间(aPTT)的影响
- 虽然利伐沙班以剂量依赖的方式延长aPTT，但利伐沙班的浓度与aPTT的相关性并非呈线性关系。
- 尤其在利伐沙班较低血药浓度时，aPTT更不敏感

其他指标

- TT (thrombin time)、纤维蛋白原、D-dimer、FXIII不受利伐沙班影响

2017年“中国血栓论坛”

Asmis LM, Alberio L, Angeli Uo, Scherrer A, et al-Rivamxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. Thromb Res, 2012, 129:

5. 特殊人群用药

2017年“中国血栓论坛”

1) 孕妇及哺乳期妇女利伐沙班用药指导

孕育及哺乳期妇女	推荐
育龄妇女	<ul style="list-style-type: none">◆ 需要抗凝治疗的育龄妇女必须咨询医师◆ 在接受利伐沙班治疗期间应避孕
妊娠期妇女	<ul style="list-style-type: none">◆ 利伐沙班禁用于妊娠期妇女
分娩	<ul style="list-style-type: none">◆ 尚未在临床试验中研究利伐沙班在分娩期间的安全性及有效性
哺乳期妇女	<ul style="list-style-type: none">◆ 利伐沙班禁用于哺乳期妇女◆ 必须决定究竟是停止哺乳还是停止拜瑞妥®治疗
儿童	<ul style="list-style-type: none">◆ 尚无任何证据明确利伐沙班用于0-18岁儿童的安全性和有效性。因此，不推荐将利伐沙班用于18岁以下的儿童

◆ 尚未在人体中进行过评价利伐沙班对生育力影响的专门研究

2) 合并肿瘤的患者

期待研究结果.....

Cancer Associated thrombosis - expLoring soLutions for patients through Treatment and Prevention with RivarOxaban (CALLISTO)

由四部分组成:

- 1) A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Venous Thromboembolism Prophylaxis in Ambulatory Cancer Participants receiving Chemotherapy (CASSINI)
- 2) Anticoagulation Therapy in SELECTed Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism (SELECT-D)
- 3) Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients - a Randomized Phase III Study (CONKO-011)
- 4) Real-world rivaroxaban use in high-risk patients with cancer-associated thrombosis: Database study

肿瘤患者急性VTE的抗凝治疗

More challenging: 抗凝药物与化疗药物的相互作用

- CYP3A4 抑制剂升高利伐沙班血药浓度: 环孢霉素、他莫昔芬
- CYP3A4 激活剂降低利伐沙班血药浓度: 阿霉素、长春碱

NOACs在VTE治疗中的临床应用策略

1. 严格把握抗凝适应证，选择合适的抗凝药物，实现个体化用药
2. 规范化抗凝——足量足程、规范转换
3. 提高用药安全性，降低出血风险
 - ① 出血风险评估
 - ② 合并用药的安全性
 - ③ 用药期随访和患者教育
 - ④ 出血事件的应对策略
4. 抗凝监测
5. 特殊人群用药
 - ① 孕妇及哺乳期妇女
 - ② 合并肿瘤的患者

谢谢！

2017年“中国血栓论坛”