

· 标准与讨论 ·

利伐沙班临床应用中国专家建议 ——非瓣膜病心房颤动卒中预防分册

利伐沙班临床应用中国专家组

心房颤动(房颤)最常见的心律失常之一。调查数据显示,我国 30~85 岁居民中房颤患病率为 0.77%^[1]。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。房颤是卒中的独立危险因素,罹患房颤可使卒中风险增加 5 倍^[2]。而房颤所致的卒中致死率、致残率及复发率很高^[3],给患者及社会带来严重经济负担。大量临床研究证实,抗凝治疗在房颤卒中预防中占有重要地位,合理应用抗凝药物可显著降低缺血性卒中发生率,并得到国内外众多权威指南的广泛推荐^[4,6]。然而目前我国房颤患者抗凝治疗显著不足^[1],传统抗凝药物华法林需定期监测凝血相关指标和调整剂量,且与多种药物和(或)食物存在相互作用,限制了其临床广泛应用。

新型口服抗凝药物具有起效迅速、疗效可预测、无需常规凝血监测和常规调整剂量等优势。其中直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班在我国获准用于非瓣膜病房颤患者预防卒中和非中枢神经系统全身性栓塞。本专家建议旨在帮助我国广大临床工作者合理规范使用利伐沙班(此专家建议待房颤卒中预防适应证批准后参考)。以下重点讨论利伐沙班在非瓣膜病房颤患者使用的相关临床问题。

一、利伐沙班的作用机制及药理学特征^[7-14]

Xa 因子为内源性和外源性凝血途径的关键环节,是共同凝血途径的第一步。每分子 Xa 因子活化产生大约 1000 分子凝血酶,因此抑制 Xa 因子比灭活凝血酶具有更强的抑制纤维蛋白形成的作用。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。与凝血酶相比,Xa 因子作用较单一,仅有促进凝血和炎症反应的作用。

利伐沙班特异性、直接抑制游离和结合的 Xa 因子,阻断凝血酶生成而抑制血栓形成;口服吸收迅速,2~4 h 达血浆峰浓度(C_{max});血浆浓度-时间曲线呈剂量依赖性;口服 10 mg 绝对生物利用度为 80%~100%。利伐沙班 15 mg 和 20 mg 均应与餐同服,几乎完全吸收。与人体血浆蛋白(主要是白蛋白)结合率较高,约 92%~95%。利伐沙班主要通过细胞色素 P₄₅₀ 3A4(CYP3A4)代谢。1/3 有活性的原型药物经肾脏清除,2/3 被代谢为无活性的代谢产物,通过粪便和尿液排泄;平均终末消除半衰期为 7~11 h。在髌关节置

换患者的研究显示,利伐沙班 20 mg,1 次/d 与 10 mg,2 次/d 血浆峰浓度与谷浓度 90% 的区间范围重叠^[13],且利伐沙班可 24 h 有效抑制凝血酶生成^[14]。

二、利伐沙班适用人群和剂量^[15]

对于 CHADS₂≥1(具有以下任一项:充血性心力衰竭、高血压、年龄≥75 岁、糖尿病、卒中或一过性脑缺血发作病史)且无抗凝禁忌证的非瓣膜病房颤患者,建议利伐沙班 20 mg,1 次/d。对肌酐清除率(C_{cr})30~49 ml/min 的患者,建议给予 15 mg,1 次/d。对 C_{cr} 15~29 ml/min 患者,抗凝治疗应慎重,如需要可给予 15 mg,1 次/d。

三、禁忌证

利伐沙班禁用于下述患者:对利伐沙班或片剂中任何辅料过敏;有活动性出血;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;孕妇及哺乳期妇女;C_{cr} < 15 ml/min;血小板低于 20×10⁹/L。

四、利伐沙班抗凝活性的检测

临床试验证实,利伐沙班抗凝作用可预测性好、治疗窗宽、多次给药后无蓄积、与药物和食物相互作用少、无需常规监测凝血指标^[10,16-19]。临床常用指标,如凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、国际标准化比值(INR)等不能反映利伐沙班的抗凝作用,不建议服用利伐沙班的患者进行上述检测^[20]。但是,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。

尽管服用利伐沙班无需常规监测凝血功能,但是在特殊情况下,如疑似过量、急诊手术、发生严重出血事件、需要溶栓或者可疑依从性差,可测定抗 Xa 因子活性或敏感性试剂测定 PT 评估利伐沙班的抗凝作用和出血风险^[20],测定时应注明采血时间。服药 2~4 h 测为峰浓度,而下次服药前测为谷浓度。根据临床情况选择恰当采血时间。

1. PT:采用 Neoplastin Plus 法测定 PT 可评估利伐沙班的抗凝作用。目前临床上常用的检测 PT 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^[12,17]。

2. 抗 Xa 因子活性测定:采用显色底物法抗 Xa 因子活性可测定利伐沙班血浆浓度^[21]。由于 Xa 因子活性的抑制程度与利伐沙班血浆浓度密切相关,该方法测定利伐沙班血浆浓度特异性强,灵敏度高^[20,22-23]。

五、利伐沙班用于非瓣膜病房颤卒中预防的研究证据
利伐沙班用于非瓣膜病房颤患者与华法林疗效对比

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.031

通信作者:胡大一,北京大学人民医院心脏中心,100044,Email:dayi.hu@medmail.com.cn;孙艺红,Email:yihongsun72@163.com

(ROCKET-AF)的Ⅲ期临床研究^[17]采用随机、双盲、临床终点事件驱动设计,共纳入 14 264 例非瓣膜病房颤患者,利伐沙班 20 mg 每天 1 次与华法林(INR 2~3)比较,结果显示,在意向治疗(ITT)人群,利伐沙班组和华法林组主要疗效终点事件年发生率(卒中或非中枢神经系统全身性栓塞事件)分别为 1.7% 和 2.2% (非劣效性检验 $P < 0.001$);而治疗期人群中,利伐沙班组主要疗效终点事件相对风险降低 21% (优效性检验 $P < 0.001$);次要疗效终点事件[卒中、非中枢神经系统性栓塞、心肌梗死(MI)和血管性死亡的复合事件]相对风险显著降低 15% ($P = 0.01$),且利伐沙班组 MI 和全因死亡风险亦有降低趋势。利伐沙班组大出血和临床相关的非大出血事件率与华法林组相当。与华法林组相比,利伐沙班组患者颅内出血、关键器官出血和致死性出血的相对风险分别降低 33%、31% 和 50%。

亚组分析显示^[24-30],包括复律、MI、卒中和(或)短暂脑缺血发作(TIA)、肾功能不全、老年、心力衰竭和糖尿病各亚组主要疗效终点和安全性终点与研究总体结果一致。

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($HR = 0.44, 95\% CI 0.18 \sim 1.08$);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($P = 0.013$)。肝功能异常发生率也低于华法林组。

六、利伐沙班在特殊情况下的使用

(一) 围术期^[21,31]

1. 术前:长期服用利伐沙班的患者,如拟行择期手术,建议停用利伐沙班 24 h 后手术。

如需急诊手术,应停用利伐沙班后至少 12 h (最好 24 h);如不能等待停药 12 h 后进行,可检测抗 Xa 活性,并权衡出血风险和急诊手术必要性。

低出血风险手术时,如体表脓肿切开或简单拔牙(不超过 3 颗),无需停药。但应尽量避免在利伐沙班给药后 2~4 h 进行有创操作。

2. 术后:手术(择期或急诊手术)或有创操作后,如果临床情况稳定,且止血充分,可于术后 8~12 h 恢复利伐沙班给药,无需使用其他抗凝药物进行桥接。

3. 轴索麻醉(包括脊柱和硬膜外麻醉):轴索麻醉(脊柱/硬膜外麻醉)或脊柱/硬膜外穿刺时,抗凝可增加硬膜外或硬膜下血肿风险。患者应至少停药 24 h,否则不推荐进行轴索麻醉,应改为全麻。接受有创性脊柱穿刺(如腰穿)的患者,利伐沙班给药需延迟 24 h。

4. 硬膜外留置导管:术后使用硬膜外留置导管的患者如抗凝治疗有发生硬膜外或硬膜下血肿的风险,不建议使用利伐沙班。

(二) 特殊患者^[21,32-33]

1. 高龄:高龄(年龄 ≥ 75 岁)既是血栓栓塞也是出血的

重要危险因素^[32-33]。利伐沙班在老年人的半衰期为 11~13 h,较年轻人(5~9 h)延长。同时,年龄与肾功能密切相关,肾小球滤过率随着年龄增加而降低。因此,需要估算并严密监测老年人的肾功能变化。

- 对于肾功能正常的老年患者,推荐 20 mg, 1 次/d;对于 $Ccr \geq 50$ ml/min 的老年患者,推荐 20 mg, 1 次/d;对于 $Ccr 30 \sim 49$ ml/min 的老年患者,推荐 15 mg, 1 次/d。应定期监测肾功能。
- 建议年龄 ≥ 75 岁且体重 ≤ 50 kg 的患者给药剂量为 15 mg, 1 次/d。

2. 高出血风险患者:对于 HAS-BLED^[34] 评分 ≥ 3 的患者,建议剂量为 15 mg, 1 次/d。

3. 肾功能不全:所有非瓣膜病房颤患者应该定期评估肾功能(Ccr 或肾小球滤过率)。

- 轻度肾功能不全($Ccr 50 \sim 80$ ml/min):剂量 20 mg, 1 次/d,建议每年复查肾功能。
- 中度肾功能不全($Ccr 30 \sim 49$ ml/min):剂量 15 mg, 1 次/d,建议每半年复查肾功能。
- 重度肾功能不全($Ccr 15 \sim 29$ ml/min):慎用利伐沙班,如需使用,剂量为 15 mg, 1 次/d;每 3 个月复查肾功能。
- $Ccr < 15$ ml/min:不建议使用利伐沙班;对已用药患者,如肾功能恶化至 $Ccr < 15$ ml/min,应停药。

注: $Ccr = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [0.814 \times \text{血浆肌酐}(\mu\text{mol/L})]$, 计算过程中应注意肌酐的单位,女性计算时需乘以系数 0.85。

4. 肝功能异常:轻度肝损害患者(Child-Pugh 分级 A)无需调整剂量。

- 利伐沙班禁用于凝血功能障碍、出血风险高的肝病患者,包括肝硬化患者(Child-Pugh 分级 B 和 C)。

5. 非瓣膜病房颤合并急性冠状动脉综合征(ACS)和(或)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者:

(1) 房颤患者发作 ACS:服用利伐沙班的非瓣膜病房颤患者,发生 ACS 时,应暂停利伐沙班,并给予双重抗血小板治疗(DAPT)。但对于出血风险高的患者应先仅给予阿司匹林,在利伐沙班停药 24 h 后再考虑 DAPT 治疗。

对于急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,不推荐溶栓治疗,强烈建议直接 PCI 治疗;但若只能进行溶栓治疗,待利伐沙班停药 24 h 后再给予其他抗凝:如普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)和磺达肝癸钠。

对于非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者,应尽量在利伐沙班停药 24 h 后再行冠状动脉造影术和介入治疗。

对于准备行 PCI 患者:建议经桡动脉途径,以降低穿刺部位出血风险;如有适应证或条件允许,建议行球囊血管成形术或裸金属支架(BMS),以减少(长期)三联治疗的必要性;术中可同时给予静脉抗凝治疗,推荐比伐卢定,但术后应立即停药;应尽量避免使用糖蛋白(GP) II b/III a 拮抗剂;术后尽量缩短双联或三联治疗时间。

对于多支病变患者,建议行心脏旁路移植术,以避免长

期三联治疗。

目前尚无新型 ADP 受体拮抗剂如普拉格雷、替卡格雷等与利伐沙班联合治疗的证据。

(2) 房颤合并 ACS 的长期治疗:口服抗凝药物联合抗血小板治疗会增加出血风险,应综合采用 GRACE、CHA2DS2/CHA2DS2-VASc 和 HAS-BLED 评分系统评估患者动脉粥样硬化血栓形成、心源性卒中和出血风险并进行个体化治疗。

对于非瓣膜病房颤合并 ACS 未行 PCI 的患者,可选择单联抗血小板如氯吡格雷联合华法林。如进行 PCI 术,根据临床具体情况推荐三联或双联抗栓治疗(抗血小板联合抗凝治疗)。应尽量缩短三联治疗时间[建议裸金属支架置入术后治疗 1 个月;药物洗脱支架(DES)治疗 3 个月,最多 6 个月],除非患者缺血性事件残余风险较高。之后可考虑单联抗血小板治疗联合华法林治疗。在该领域利伐沙班还缺乏研究证据,但是利伐沙班可与单个抗血小板药物联合。

(3) 稳定性冠心病(CAD):对于 CAD 患者新发房颤的治疗,可单独给予华法林抗凝治疗,不建议联合抗血小板治疗。利伐沙班可作为华法林的替代药物。

6. 非瓣膜病房颤复律和(或)射频消融:ROCKET-AF 研究中 364 例行心脏复律和射频消融患者的分析结果显示,利伐沙班组与华法林组患者长期卒中发生率和生存率差异无统计学意义;但是尚无更大规模的前瞻性研究证据。

对房颤患者行心脏复律之前,应口服抗凝药治疗至少 3 周。对于服药依从性较好的患者,利伐沙班可安全有效替代华法林;若患者依从性较差,应先行经食管超声心动图(TEE)检查以排除左心房血栓。复律后继续抗凝治疗至少 4 周。

建议射频消融术前抗凝 3 周,射频消融后至少抗凝 2 个月。对卒中高风险患者,特别是年龄 ≥ 75 岁或有卒中和(或)TIA 史患者,在射频消融后需长期抗凝治疗^[35]。

7. 非瓣膜病性房颤合并急性缺血性卒中:(1)急性期:对利伐沙班用药 48 h 内者,不建议进行重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓治疗,可考虑介入治疗进行血运重建。(2)恢复期:缺血性卒中急性发作后,如梗死体积小且无继发性颅内出血风险时,可继续利伐沙班治疗。建议遵从“1-3-6-12”原则,即:TIA 发作后 1 d、轻度梗死(非致残性小梗死)发生后 3 d、中度梗死发生后 6 d、重度梗死(累及大部分动脉供血区的大梗死)发生后 12 d(甚至 3 周),可给予利

伐沙班。

(三) 抗凝药物之间的转换^[21]

由于不同的抗凝药物作用机制和药物代谢动力学不同,当患者需要从一种抗凝药物转换为另一种时,需兼顾疗效和安全性。

1. 由华法林转为利伐沙班:如果患者从华法林转换为利伐沙班,应先停华法林,密切监测 INR。INR ≤ 2.0 时可立即给予利伐沙班。INR 在 2.0~2.5 之间(目标范围低值)时可开始给利伐沙班,但最好为次日给药。INR > 2.5 ,应连续监测 INR 到上述范围再开始给药。

2. 由利伐沙班转为华法林:从利伐沙班转换为华法林的患者,需重叠使用两个药物直至 INR ≥ 2.0 ,停用利伐沙班。应晨服华法林和晚餐时服利伐沙班,华法林从标准剂量起始,并根据 INR 调整剂量。应在利伐沙班给药 24 h 后,即下一次利伐沙班给药之前检测 INR。第 1 个月内,严密监测 INR,直至 INR 稳定(即连续 3 次监测 INR 均为 2.0~3.0)。

3. 与静脉或皮下注射抗凝药物转换:对接受静脉或皮下注射抗凝药物(LMWH 和磺达肝癸钠)治疗的患者,应于下次注射抗凝药物时给予利伐沙班。静脉普通肝素治疗患者,停药后即可给予利伐沙班。如利伐沙班患者需转换为注射用抗凝药物,应于下次利伐沙班给药时开始。

(四) 联合用药^[21]

联合用药可能影响利伐沙班的药代动力学和药效学,尤其是在高出血风险(例如肾功能不全)患者应该注意。总体上,与利伐沙班存在相互作用的药物较少。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。利伐沙班在与影响这些通路的药物联合使用时应谨慎(表 1)。

- 与其他抗凝药物和抗血小板药物联合使用会增加出血风险,必须评估获益-风险后谨慎使用。利伐沙班可与小剂量阿司匹林(≤ 100 mg/d)合用,不建议利伐沙班与双联抗血小板联合(阿司匹林联合氯吡格雷或者其他噻吩并吡啶药物,例如噻氯匹定、普拉格雷、替格瑞洛)。
- 与非甾体消炎药物(例如萘普生和布洛芬)联用可能增加出血风险。

七、利伐沙班的不良反应及处理原则^[21]

主要不良反应为出血,其他常见不良反应包括恶心、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)升高和转氨酶升高。轻微出血包括鼻衄、牙龈出血、淤斑、月经量增多等;严重出血表现为消化

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

道出血、肉眼血尿等;危及生命的出血如颅内出血等。严重出血的年发生率 < 1%。

1. 预防:非瓣膜病房颤患者在抗凝治疗前及治疗过程中应注意评估患者出血风险(推荐 HAS-BLED 评分)^[34,36]。HAS-BLED 评分 0~2 者属于低出血风险患者, HAS-BLED ≥ 3 时提示出血风险增加;但 HAS-BLED ≥ 3 不是抗凝治疗的禁忌,与低出血风险患者相比,高出血风险患者可从降低卒中风险中更多获益,应积极改善可纠正的出血危险因素,如良好控制血压、定期评估肾功能、尽量减少联合用药(如抗血小板药物和非甾体消炎药物等)。并注意严密临床监测。

2. 处理^[21]:根据出血严重程度和部位个体化处理。

发生轻度或局部出血时,首先应延迟或暂停给药,行局部压迫止血。

严重出血时停用利伐沙班;可给予活性炭或洗胃,减少药物吸收。进行局部压迫,根据情况评估是否需要采取手术,给予补液、输血、血液动力学支持治疗等措施。必要时可给予止血治疗,如凝血酶原复合物浓缩物(PCC)、新鲜冷冻血浆(FFP)、重组凝血因子 VIIa(rFVIIa)。

危及生命的出血:停用利伐沙班;如可能应手术止血;同时给予补液、输血、血液动力学等支持治疗,并积极给予 PCC、FFP 等止血治疗。

3. 药物过量处理:由于吸收程度有限,服用利伐沙班 50 mg 会出现上限效应,血浆药物水平不会随剂量增加而进一步升高。如果利伐沙班用药过量,应首先评估患者是否出血。无出血的患者,服药后短时间内可使用活性炭或洗胃,减少吸收,监测相关的凝血指标(见“四、利伐沙班抗凝活性的检测”);如发生出血,参考出血的处理。

八、患者的长期管理

对服用利伐沙班的房颤患者,应定期随访与管理。利伐沙班每天 1 次给药有利于提高患者依从性。患者接受抗凝治疗后 1 个月及此后每 3 个月随访 1 次。建议在抗凝专业门诊进行患者随访。评估内容包括:服药依从性、血栓栓塞事件、出血事件、其他不良事件、联合用药情况及血液学检查评估等(具体内容见表 2)。

九、利伐沙班在心血管疾病预防的现状和展望

全球已有超过 7.5 万例患者入组利伐沙班多个大型国际临床研究,对其进行多领域疗效和安全性评价。目前利伐沙班在全球已广泛用于择期髌、膝关节置换术后静脉血栓栓塞症(VTE)预防,非瓣膜病房颤患者卒中和全身性栓塞预防,以及 VTE 治疗和二级预防。在利伐沙班已经上市的欧美国家,目前已有 500 万例患者的用药经验。包括 28 项抗凝研究的 Meta 分析结果也证实^[37],与对照组相比,利伐沙班均显著降低冠状动脉事件风险。此外, Xa 因子抑制剂的特异性拮抗剂 PRT4445 的临床研究预计将于 2013 年下半年完成,体外实验和临床前实验证实, PRT4445 可快速、持续逆转利伐沙班抗凝活性。

与传统抗凝治疗比较,利伐沙班可以简化非瓣膜病房颤患者的抗凝治疗,改善临床预后。应了解使用新型口服抗凝

药可能会面临的问题,遵循推荐意见,尤其在特殊患者人群,以取得最佳的临床效果。

表 2 患者随访与管理建议

随访内容	频率	管理建议
用药依从性	每次随访时	嘱患者携带其未服用完的药片,记录并分析依从性 再次强调严格遵医嘱服药的重要性 告知患者有利于提高服药依从性的辅助措施
血栓栓塞事件	每次随访时	体循环(TIA、卒中、外周动脉) 肺循环
出血事件	每次随访时	轻微出血:是否采取预防性措施(如 PPI、痔切除术等);同时鼓励患者继续抗凝治疗 影响患者生活质量的出血或出血风险:是否可预防 是否需调整抗凝治疗的适应证或用药剂量
其他不良事件	每次随访时	评估不良事件是否与利伐沙班相关,以决定是否继续治疗、暂停治疗或换用其他抗凝药物
联合用药情况	每次随访时	询问患者是否联用其他药物 仔细询问患者合并用药及频率;即使是短暂服药也可能存在风险
血液学评估	每年评估 每 6 个月评估 每 3 个月评估 有指征时评估	血红蛋白、肝肾功能检查 如患者 Ccr 30~60 ml/min 如患者 Ccr 15~30 ml/min 如出现影响肾或肝功能的症状

注:TIA:短暂脑缺血发作;PPI:质子泵抑制剂;Ccr:肌酐清除率

核心专家组名单(按姓氏汉语拼音排序):曹克将(江苏省人民医院);丛洪良(天津胸科医院);董吁钢(中山大学附属第一医院);傅国胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);高传玉(河南省人民医院);郭继鸿(北京大学人民医院);韩雅玲(沈阳军区总医院);刘少稳(上海市第一人民医院);李小鹰(解放军总医院);李焰生(上海交通大学医学院附属仁济医院);马长生(首都医科大学附属北京安贞医院);戚文航(上海交通大学医学院附属瑞金医院);阮长耿(苏州大学附属第一医院);孙英贤(中国医科大学附属第一医院);万征(天津医科大学总医院);汪道文(华中科技大学同济医学院附属同济医院);王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院);吴书林(广东省人民医院);许顶立(南方医科大学南方医院);杨天伦(中南大学湘雅医院);杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院);杨延宗(大连医科大学附属第一医院);殷跃辉(重庆医科大学附属第二医院);袁祖贻(西安交通大学医学院附属第一医院);张薇(山东大学齐鲁医院);赵永强(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);朱俊(中国医学科学院阜外心血管病医院)

专家组名单(按姓氏汉语拼音排序):安丰双(山东大学齐鲁医院);陈林(福建省立医院);高海青(山东大学齐鲁医院);何兆初(广州医学院附属第一医院);贾大林(中国医科大学第一附属医院);姜铁民(天津武警总医院);柯永胜(皖南医学院附属弋矶山医院);李东野(徐州医学院附属医院);李晓东(中国医科大学附属盛京医院);廖德宁(第二军医大学附属长征医院);刘兵(第四军医大学西京医院);刘俊明(新疆生产建设兵团总医院);卢成志(天津市第一中心医院);罗素新(重庆医科大学附属第一医院);陆再英(华

中科技大学同济医学院附属同济医院);马依彤(新疆医科大学第一附属医院);邱春光(郑州大学第一附属医院);屈百鸣(浙江省人民医院);沈法荣(浙江绿城医院);史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院);苏国海(济南市中心医院);苏晞(武汉亚洲心脏病医院);汤宝鹏(新疆医科大学第一附属医院);田野(哈尔滨医科大学第一附属医院);王邦宁(安徽医科大学附属第一医院);汪芳(卫生部北京医院);吴黎明(福建医科大学附属协和医院);向定成(广州军区总医院);徐耕(浙江大学医学院附属第二医院);徐伟(南京鼓楼医院);薛小临(西安交通大学医学院附属第一医院);严激(安徽省立医院);杨侃(中南大学湘雅三医院);杨萍(吉林大学中日联谊医院);杨向军(苏州大学附属第一医院);杨艳敏(中国医学科学院阜外心血管病医院);朱文青(复旦大学医学院附属中山医院);郑良荣(浙江大学医学院附属第一医院);周京敏(复旦大学医学院附属中山医院);周晓芳(四川省人民医院);郑亚西(贵州省人民医院)

参 考 文 献

- [1] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究. 中华内科杂志,2004,43:491-494.
- [2] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke; the Framingham Study. *Stroke*, 1991,22:983-988.
- [3] Xu G, Liu X, Wu W, et al. Recurrence after ischemic stroke in Chinese patients: impact of uncontrolled modifiable risk factors. *Cerebrovasc Dis*,2007,23:117-120.
- [4] Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012,141(2 Suppl): e601S-636S.
- [5] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 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. *Europace*, 2012,14:1385-1413.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国生物医学工程学会心律分会, 等. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识. 中华内科杂志,2012,51:916-921.
- [7] McCart GM, Kayser SR. Therapeutic equivalency of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother*, 2002, 36:1042-1057.
- [8] Ieko M, Tarumi T, Takeda M, et al. Synthetic selective inhibitors of coagulation factor X a strongly inhibit thrombin generation without affecting initial thrombin forming time necessary for platelet activation in hemostasis. *J Thromb Haemost*, 2004,2:612-618.
- [9] Turpie AG. Oral, direct factor X a inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27:1238-1247.
- [10] Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor X a inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61: 873-880.
- [11] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2765-2775.
- [12] Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*, 2005,78:412-421.
- [13] Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*, 2008, 100:453-461.
- [14] Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, et al. Effects of the oral, direct factor X a inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol*,2007, 47:1398-1407.
- [15] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
- [16] Bayer Pharma AG. Xarelto® Summary of Product Characteristics. [2013-07-28]. http://www.xarelto.com/html/downloads/2013-07_SPC_June2013_Fz_low.pdf.
- [17] Kubitz D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*, 2008,24: 2757-2765.
- [18] Mueck W, Becka M, Kubitz D, et al. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor X a inhibitor--in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007,45: 335-344.
- [19] Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor X a inhibitor--in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47: 203-216.
- [20] Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests; a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*, 2012, 129: 492-498.
- [21] Turpie AG, Kreutz R, Llau J, et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factor X a inhibitor. *Thromb Haemost*,2012,108:876-886.
- [22] Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit*, 2010,32: 673-679.
- [23] Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Evaluation of the anti-factor X a chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost*, 2012,107:379-387.
- [24] Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013,61:1998-2006.
- [25] Mahaffey KW, White HD, Nessel CC, et al. Ischemic cardiac outcomes in patients with AF treated with vitamin K antagonism or factor X a inhibition: results from the ROCKET AF Trial. *Circulation*, 2011, 124: A13482.
- [26] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*, 2012,11:315-322.
- [27] Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011, 32:2387-2394.
- [28] Halperin JL, Wojdyla D, Piccini JP, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET-AF trial. *Stroke*, 2012, 43: A148.
- [29] van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Rivaroxaban is associated with a reduced risk of thromboembolic events and hemorrhagic stroke in patient with heart failure: Insights from ROCKET AF. *Circulation*, 2012, 126: A14365.
- [30] Halperin JL, Bloomgarden Z, Hellkamp A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes: a subgroup analysis of the ROCKET AF trial. *Circulation*, 2012, 126: A15544.
- [31] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, 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.

[32] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica*, 2006, 91: 1046-1051.

[33] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thromb Haemost*, 2008, 100: 780-788.

[34] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, 12:1360-1420.

[35] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 33:171-257.

[36] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 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: 2719-2747.

[37] Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*, 2012 Oct 6; 2 (5). <http://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001592.long>.

(收稿日期:2013-07-31)

(本文编辑:侯鉴君)

· 医海拾贝 ·

近日一项研究监测了行慢性输血治疗(CTT)患者输血前后血液动力学和血液学指标的变化,来检验镰状细胞贫血患者输血后血液学指标的变化是否存在性别差异。结果发现,与女性输血后携氧能力升高相反,男性输血后携氧能力下降,这可能与男性血管阻力的增加大于携氧能力的增加有关(*Transfusion*, 2013, 53:1059-1068)。

近日一项研究通过对 205 名连续无偿献血者采用指尖针刺法、静脉穿刺法以及闭塞光谱法进行贫血筛查发现,闭塞光谱法的精确性和可行性似乎更好且舒适度较高(*Transfusion*, 2013, 53: 766-769)。

近日一项前瞻性临床试验对 2019 例 2 型糖尿病、中度贫血和慢性肾脏病(CKD)患者进行随访,测量其血红蛋白(Hb)水平,以明确未服用或少量服用促红细胞生成素后 Hb 水平随时间的变化。结果发现,随访期内未服用或少量服用依泊汀 α 时 Hb 水平稳定;尽管不进行长效促红细胞生成素治疗,但大多数中度贫血、非透析依赖型 CKD 和 2 型糖尿病患者都能保持稳定的 Hb 水平(*Am J Kidney Dis*, 2013, 61:238-246)。

近日一项双盲试验将 2486 例已完

成 6 至 12 个月抗凝治疗的静脉血栓栓塞患者随机分配接受两种剂量(2.5 mg 和 5 mg)阿哌沙班或安慰剂治疗,2 次/d,结果显示阿哌沙班延伸抗凝治疗可降低静脉血栓栓塞的复发风险,且不会增加主要出血事件的发生率(*N Engl J Med*, 2013, 368:699-708)。

为探究使用传统或年龄校正后 D-二聚体临界值诊断疑似静脉血栓栓塞老年患者的准确性,近日一项研究对纳入了 12 497 名疑似患者的 13 项研究进行了 Meta 分析,结果发现,年龄校正的 D-二聚体检测法临界值极大程度地提高了诊断特异度,且未改变灵敏度(*BMJ*, 2013, 346: f2492)。

近日一项观察性研究分析了 300 例骨髓增生异常综合征(MDS)患者服用阿扎胞苷或地西他滨后整体反应率、总生存期、生存率和白血病转化率等指标的变化情况,结果显示阿扎胞苷和地西他滨的疗效具有可比性,阿扎胞苷组生存率明显较高(*Br J Haematol*, 2013, 161: 339-347)。

近日一项研究对 56 例行造血干细胞移植的连续骨髓增生异常综合征(MDS)患者的结局进行了回顾性分析,并统计患者的 2 年无病生存率和复发

率,结果发现,对去甲基化药物反应的差异导致了造血干细胞移植的不同结局(*Eur J Haematol*, 2013, 90:111-120)。

近日一项长期开放标签试验的中期分析对 299 例服用艾曲波帕的慢性免疫性血小板减少症患者的血小板计数和不良事件进行了调查,结果发现,艾曲波帕长期治疗(3 年)整体上是安全的,耐受性良好,能有效维持血小板计数在理想范围内(*Blood*, 2013, 121:537-545)。

近日一项研究将 133 例新诊断为原发免疫性血小板减少症的患者随机分配接受地塞米松单一疗法或地塞米松 + 利妥昔单抗联合疗法,中位随访时间 922 d,结果显示,相比于地塞米松单一疗法组,利妥昔单抗 + 地塞米松组诱发反应的发生率更高,而疾病复发的间隔时间更长(*Blood*, 2013, 121:1976-1981)。

近日一项长期开放标签试验将 292 例免疫性血小板减少症(ITP)患者分配接受罗米司亭治疗,持续 5 年,结果显示罗米司亭长期治疗 ITP 患者安全且耐受良好,有效性在稳定剂量下维持可长达 5 年(*Br J Haematol*, 2013, 161:411-423)。

(中国医科大学医学信息学系
黄亚明 潘现伟 编译)