

## 指南与共识

## 直接口服抗凝药合理用药和处方质量评价药学建议

中国心胸血管麻醉学会心血管药学会抗凝药师专科协作组

## 摘要

传统口服抗凝药华法林治疗窗窄, 剂量个体差异大, 受众多药物、饮食相互作用的影响, 需要频繁监测国际标准化比值来监测药物的疗效和安全性。直接口服抗凝药(DOAC)由于不需要常规监测凝血功能、饮食顾虑较少、使用便捷, 其处方量迅速增长。尽管 DOAC 治疗有诸多优势, 其管理过程中仍存在新的挑战, 包括处方的不适宜性、药物依从性的要求、潜在的药物相互作用和缺乏特异性监测指标等。由于口服抗凝药有高风险特性, 因此需要通过规范化管理来提升其用药安全。本药学建议的目的是为医师和药师提供 DOAC 的规范化管理措施和处方审核标准, 以期建立 DOAC 相关的用药安全文化。

**关键词** 直接口服抗凝药; 合理用药; 处方质量; 患者安全

**Pharmaceutical Recommendation on Rational Use and the Prescription Quality Evaluation of Direct Oral Anticoagulants**

Anticoagulation-Cardiovascular Pharmacists Collaboration Group, Professional Committee of Cardiovascular Pharmacy, Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology  
Corresponding Author: ZHENG Yingli, Email: zhengyl1625@sina.com

**Abstract**

The traditional oral anticoagulant warfarin has a narrow therapeutic window, large individual dose variation, and is affected by many drug and dietary interactions, so it is necessary to monitor the international normalized ratio (INR) value frequently to monitor the efficacy and safety of the drug. Prescriptions for direct oral anticoagulant (DOAC) have increased rapidly because they do not require routine monitoring of coagulation function, have fewer dietary concerns, and are easy to use. Despite the many advantages of DOAC therapy, new challenges remain in the management of DOAC, including prescription inappropriateness, medication adherence requirements, potential drug interactions, and lack of specific monitoring indicators. Due to the high-risk nature of oral anticoagulants, it is necessary to improve drug safety through standardized management. The purpose of this recommendation is to provide standardized DOAC management measures and prescription review standards for physicians and pharmacists to establish DOAC-related medication safety culture.

**Key words:** direct oral anticoagulants; rational use; prescription quality; patient safety

**Funding:** 2022 Scientific Research Project of Chronic Diseases Control and Health Education (BJMB0012022028007); Clinical Comprehensive Evaluation of Direct Oral Anticoagulants (T2023-ZX037)

(Chinese Circulation Journal, 2024, 39: 217.)

**本建议的目的**

强调作为高警示药物的直接口服抗凝药(DOAC)用药安全的重要性, 针对用药安全各环节制定相应的监护要点和措施, 保障患者用药安全。

**本建议的主要内容**

制定 DOAC 的医/药/护监护要点、处方适宜性评价标准和信息化改善措施, 为确保患者用药安全持续改进。

### 本建议对临床实践和政策的潜在影响

制定建议以期提升医师开具 DOAC 的处方质量, 改善药师和检验医师实施 DOAC 的规范化和个体化监护, 协助处理 DOAC 相关的用药安全事件, 最终实现患者用药安全的目标。

作为口服抗凝治疗的基石, 华法林此前没有可替代的其他治疗选择<sup>[1]</sup>。DOAC 的研发和上市明显改变了抗凝治疗的现状, 避免了华法林治疗的诸多不便, 包括频繁监测国际标准化比值 (INR) 以调整剂量、药物相互作用多、饮食顾虑和围术期桥接管理等。自 2009 年起, 中国陆续上市了 4 种 DOAC, 包括直接凝血酶抑制剂达比加群酯以及直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班。DOAC 起效迅速、半衰期短, 且通常以固定剂量给药, 无需常规监测凝血指标, 药物和食物相互作用较少<sup>[2]</sup>。与华法林相比, DOAC 具有相似的有效性, 而在降低大出血 (尤其颅内出血) 方面的安全性更高<sup>[2]</sup>。基于以上优势, 静脉血栓栓塞症和心房颤动相关临床指南将 DOAC 作为一线预防和治疗推荐<sup>[3-6]</sup>。

## 1 本建议制定的背景与方法

### 1.1 DOAC 处方不适宜的用药安全风险

考虑到口服抗凝治疗的风险和获益, 高质量的抗凝照护是一项重要的患者用药安全目标。针对口服抗凝药使用的一些关键环节进行管理, 对于改善患者的临床结局具有积极的影响, 包括确定口服抗凝治疗的指征、合适的抗凝治疗强度、适宜的处方、良好的用药教育、持续的随访监护等。目前国内已有很多成熟的血栓中心 / 抗凝门诊专注于优化抗凝药物的用药安全, 主要通过细化华法林的管理和控制风险环节来实施。然而, 使用 DOAC 的患者同样面临药物相关不良事件风险。由于缺乏明确的监测指标, DOAC 产生了一系列新的安全性和有效性问题。除超说明书用药外, DOAC 处方的不适宜性还主要包括以下方面: (1) 不合理或不适宜的剂量; (2) 不合理的监测 (DOAC 无需常规监测凝血指标, 但仍需临床监护及监测肝肾功能); (3) 潜在在不适宜的合并用药。

来自真实世界的证据表明, DOAC 的使用并不理想, 尤其是在超说明书用药剂量方面<sup>[7]</sup>。ORBIT- II 注册登记研究纳入了超过 11 000 例心房颤动患者, 结果显示, 八分之一的社区患者服用了不适宜剂量的 DOAC<sup>[8]</sup>。多项亚洲真实世界研究报告, DOAC 超

说明书低剂量用药的发生率为 27%~36%<sup>[9-11]</sup>。与接受适宜剂量 DOAC 治疗的心房颤动患者相比, 剂量不足的患者发生缺血性脑卒中的风险通常更高。高龄、女性、高脑卒中 / 出血风险均与超说明书剂量用药相关, 而对于临床医师来说, 开具低剂量处方可能通常是为了降低患者的出血风险<sup>[12]</sup>。与说明书推荐剂量相比, 超说明书高剂量与全因死亡风险增加相关 ( $HR=1.91, P=0.040$ ), 而剂量不足与心血管住院风险增加相关 ( $HR=1.26, P=0.007$ )<sup>[8]</sup>。在接受 DOAC 治疗的肺栓塞患者中, 也发现了类似的结果<sup>[13]</sup>。同时, 由于 DOAC 不需要常规监测, 临床上似乎降低了监测的需求, 也潜在增加了不良事件的发生风险。

DOAC 使用量的增加对传统抗凝管理模式提出了更为复杂的需求。因此, 本共识提出了 DOAC 处方规范化管理和建立用药安全文化的相关措施。

### 1.2 本建议的制定方法

2019 年, 中国医学科学院阜外医院药剂科和中国心胸血管麻醉学会心血管药学会分会牵头制定并发布了《抗凝 (栓) 门诊标准操作规程专家共识》<sup>[14]</sup>, 为药师的抗凝管理服务提供了规范化的指导。随着 DOAC 使用量急剧增加, 为进一步保障抗凝药物的用药安全, 开展 DOAC 合理用药和处方质量改进计划具有重要的实践价值。本建议由中国心胸血管麻醉学会心血管药学会分会抗凝药师专科协作组发起, 于 2023 年 1 月正式启动, 组建了专家指导组和撰写组。专家指导组负责对本建议可能涉及的内容框架进行制定以及对初稿进行审核、修订和审校, 并形成建议通稿; 撰写组由包含临床药学、临床医学和检验学专家的多学科团队组成, 负责按照框架进行说明书和循证医学证据的查询和内容的书写。

## 2 开具适宜的 DOAC 处方

在开具 DOAC 处方之前, 需要考虑诸多关键性因素来确定患者是否适合使用 DOAC。理想的 DOAC 使用人群应符合 DOAC 的适应证且无禁忌证、肝肾功能良好、无潜在的明显药物相互作用、能够保证治疗持续性、服药依从性良好等<sup>[2]</sup>。通常 DOAC 处方不适宜的因素包括适应证、药物选择、剂量、给药方式不适宜。与剂量适宜的患者相比, 有超过 1 项剂量不适宜标准的患者中药物不良事件 (包括血栓栓塞和出血事件) 的发生率更高<sup>[15]</sup>。

### 2.1 基于不同适应证开具适宜的 DOAC 处方

#### 要点

由于每一种 DOAC 具有独特的药物特性和

剂量方案, 国家药品监督管理局(NMPA)批准的抗凝适应证也有所差别, 应基于相应的适应证、年龄、体重、肝肾功能、合并症、合并用药、出血风险、患者偏好等因素制定最优化的抗凝治疗方案(附表 1~4)。应使用 NMPA 批准和(或) DOAC 相关适应证的关键性临床研究所采用的 DOAC 剂量, 不应不恰当地减少或增加 DOAC 的剂量。

### 2.1.1 DOAC 的适应证和禁忌证的评估

表 1 国家药品监督管理局批准的 DOAC 适应证\*

适应证	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	艾多沙班
心房颤动	✓	✓		✓
治疗深静脉血栓形成/肺栓塞, 预防深静脉血栓形成/肺栓塞复发	✓	✓		✓
在完成至少 6 个月静脉血栓栓塞症初始治疗后, 降低持续存在深静脉血栓形成和(或)肺栓塞风险患者的深静脉血栓形成和(或)肺栓塞复发风险		✓		
髋/膝关节置换术后预防静脉血栓栓塞症		✓	✓	
缺血事件高风险的冠状动脉疾病/外周动脉疾病		✓		

注: DOAC: 直接口服抗凝药。\*: 截至 2023 年 12 月 31 日国家药品监督管理局更新的药品说明书。

表 2 避免或不建议使用 DOAC 的情况

项目	具体情况
说明书提示应避免使用	心脏机械瓣膜; 中至重度二尖瓣狭窄合并心房颤动; 妊娠或哺乳; 已应用与 DOAC 有明显相互作用的药物; 重度肝功能不全
证据证明无效和(或)有害, 不建议使用 <sup>[2, 18]</sup>	左心室辅助装置; 不合并心房颤动的左心室收缩功能降低的心力衰竭; 抗磷脂抗体综合征“三阳”(即狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、抗 β <sub>2</sub> -糖蛋白 1 抗体三种磷脂抗体均为阳性); 不明原因的栓塞性脑卒中; 窦性心律者经导管主动脉瓣置换术后

注: DOAC: 直接口服抗凝药。

### 2.1.2 基于适应证的个体化剂量方案

针对治疗深静脉血栓形成和肺栓塞的适应证, 急性期后需要调整剂量。在启用达比加群酯和艾多沙班前, 需短期使用胃肠外抗凝药物; 而利伐沙班在静脉血栓栓塞症治疗的初始阶段(21 d)需要使用较高剂量, 随后减量。静脉血栓栓塞症急性期后未进行减量是用药错误的一个重要来源<sup>[19]</sup>。围术期 DOAC 的停药和重启、其他抗凝药物与 DOAC 之间转换也是需要谨慎考虑的内容。

### 2.2 肾功能和肝功能

#### 要点

基于不同的适应证, DOAC 减量或禁用的肌酐清除率(CrCl)界限有所不同(附表 1~4)。评估肾功能的方法应采用 Cockcroft-Gault 公式计算

NMPA 批准的 DOAC 适应证见表 1。各国药监部门批准的适应证略有差异。美国 FDA 批准利伐沙班用于具有血栓栓塞风险且出血风险不高的内科急重症患者在住院期间和出院后(推荐总疗程为 31~39 d)预防静脉血栓栓塞症和静脉血栓栓塞症相关死亡, 以及 2 岁以上先天性心脏病患儿在 Fontan 手术后预防血栓。DOAC 在 NMPA 适应证外的使用还包括左心室血栓、浅静脉血栓、肺动脉高压等, 应在对患者进行充分说明和告知的情况下签署知情同意书<sup>[16-17]</sup>。避免或不建议使用 DOAC 的情况见表 2。

CrCl, 而非估算肾小球滤过率<sup>[20]</sup>。基于 DOAC 的药品说明书, 重度肝功能不全患者禁用所有的 DOAC, 而利伐沙班还禁用于中度肝功能不全患者(附表 1~4)。

患者在治疗过程中肾功能可能会发生变化, 若未定期监测肾功能, 忽略已发生的肾功能变化可能会导致出血事件的发生。肾功能不全的患者在服用 DOAC 时可能需要采用低剂量方案, 同一药物的不同适应证对肾功能的要求有所不同(附表 1~4); 若患者所需使用的 DOAC 的关键性 III 期临床研究排除了相应的 CrCl 人群, 那么可能需要额外进行监测或调整。

对于 CrCl 为 15~29 ml/min 的患者, 可以考虑使用低剂量的利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班, 但不

应使用达比加群酯(证据等级:低)<sup>[20]</sup>。在超说明书备案和患者知情的情况下,利伐沙班和阿哌沙班可用于合并心房颤动的终末期肾病患者(证据等级:极低)(注:FDA已批准利伐沙班和阿哌沙班用于CrCl < 15 ml/min的心房颤动患者)<sup>[20]</sup>。另外,在CrCl > 95 ml/min的心房颤动患者中,由于与华法林相比,使用标准剂量(60 mg)艾多沙班时缺血性卒中风险增加,因此,FDA警示不应在该类患者中使用艾多沙班。

### 2.3 年龄

#### 要点

美国老年医学会(AGS)在老年人( $\geq 65$ 岁)潜在不适当用药2023版Beers标准中提出,利伐沙班用于静脉血栓栓塞症或心房颤动的长期治疗时,大出血和消化道出血风险高于其他DOAC;达比加群酯用于静脉血栓栓塞症或心房颤动的长期治疗时,消化道出血风险高于华法林<sup>[21]</sup>。因此,建议在上述临床情况下予以密切监护。

目前,NMPA已批准艾多沙班15 mg的日剂量用于年龄 $\geq 80$ 岁、同时满足两种高出血风险因素[重要部位或器官出血史(颅内/眼内/消化道出血)、体重 $\leq 45$  kg、CrCl为15~30 ml/min、长期使用非甾体类抗炎药物、使用抗血小板药物]而不能应用常规剂量艾多沙班或其他口服抗凝药的心房颤动患者。达比加群酯和利伐沙班在高龄(年龄 $\geq 75$ 岁)患者中可使用较低剂量(附表1~4)。此外,由于高龄患者中合并疾病(如肾功能不全)比例的增加,DOAC剂量方案的制定更加棘手。随着越来越多的高龄患者使用DOAC,必须实施恰当的剂量方案和监护,以确保服药的安全性。

利伐沙班片可用于18岁以下且体重 $\geq 30$  kg的儿童和青少年静脉血栓栓塞症治疗;体重 < 30 kg者,应使用利伐沙班干混悬剂(目前国内尚未上市混悬剂)。

### 2.4 药物-药物相互作用

#### 要点

DOAC治疗方案的决策需要考虑潜在的药物相互作用,包括草药和中成药(附表1~4)。

DOAC的血药浓度通常受到细胞色素P450 3A4(CYP3A4)代谢酶和(或)P糖蛋白(P-gp)的影响。

达比加群酯和艾多沙班的剂量方案主要受P-gp抑制剂和诱导剂的影响,而阿哌沙班和利伐沙班剂量主要受P-gp和CYP3A4双重抑制剂或诱导剂的影响。另外,抗血小板药物、其他抗凝药物以及一些中药(主要与丹参、当归、生姜、银杏、甘草、姜黄等有关)可能增加出血风险<sup>[22]</sup>。

### 2.5 药物-食物相互作用

#### 要点

基于某些药物的剂型特点和(或)药代动力学特征,服药方式不当可能影响药物的疗效或安全性,因此,应在开展患者教育时告知正确的服药方式以及服药不当的可能风险。

服用达比加群酯的患者中消化不良的发生率达10%,若与食物同服可减轻这一不良反应。利伐沙班15 mg和20 mg剂量应在餐中服用,这样可以确保足够的生物利用度。

对于管饲给药的患者,阿哌沙班和艾多沙班均可压碎后与水混合成混悬液给药。利伐沙班也可类似地压碎给药,但需注意的是,应避免在胃远端给药(胃远端给药可能使药物吸收率下降),且在给予15 mg或20 mg片剂后,应立即通过肠内营养的方式给予食物。达比加群酯胶囊不应打开或粉碎,因直接服用胶囊内颗粒可能会显著增加该药的生物利用度,导致出血风险增加。

### 2.6 体重

#### 要点

当体重指数(BMI) $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>时,存在治疗失败的可能性;当BMI $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>时,应进行DOAC血药浓度监测或转换为华法林。对于低体重和极低体重患者,可以考虑监测DOAC谷浓度以防药物蓄积;但谷浓度高于预期水平时,尚缺乏相应减量方案的循证证据推荐<sup>[2]</sup>。

在所有的DOAC中,体重过低(<50 kg)和体重过高(>120 kg或BMI $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>)患者的剂量相关数据有限。低体重可能增加DOAC的暴露量,从而增加出血的风险;另外,体重过低的患者肾功能可能会被高估。在体重过低的患者中,阿哌沙班和艾多沙班显示出与华法林一致的疗效和安全性,可能是体重 $\leq 60$  kg患者的首选方案<sup>[2]</sup>。对于肥胖人群,根据药代动力学特性和现有证据,当BMI $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>

时, 使用所有 DOAC 似乎都安全、有效(需排除其他临床相关因素), 但在 BMI>40 kg/m<sup>2</sup> 人群中数据稳定性较差<sup>[2]</sup>。对于病态肥胖或极低体重人群, 如何根据血浆峰浓度或谷浓度评估疗效和安全性仍需更多的经验和数据<sup>[23]</sup>。

## 2.7 合并恶性肿瘤

### 要点

恶性肿瘤患者可能同时有较高的出血和血栓形成风险。如果患者有活动性肿瘤, 则应根据肿瘤位置、抗肿瘤治疗方案和疾病阶段, 权衡抗栓治疗的个体获益与出血风险。

合并肿瘤的急性静脉血栓栓塞症患者, 初始和维持治疗阶段推荐首选口服 Xa 因子抑制剂, 而非低分子量肝素(强推荐, 中等质量证据)<sup>[5]</sup>。出血风险较高的恶性肿瘤患者, 禁用利伐沙班和艾多沙班。利伐沙班说明书提示, 合并胃肠道或泌尿生殖道肿瘤的患者出血风险增加。

## 3 DOAC 治疗的评估与监护

### 3.1 首诊与随访

基线评估对于选择最佳的抗凝治疗方案至关重要。理想情况下, 首诊应在诊室进行, 以便于医务人员与患者建立联系。初诊时通常需要在制定抗凝治疗策略之前, 评估抗凝治疗的风险和获益, 确定患者是否需要接受抗凝治疗, 或是否需要换用其他抗凝药物。无论是患者启用一种抗凝药物, 还是准备换用另一种抗凝药物, 或已长期服用抗凝药物, 均应采用遵循指南结合以患者为中心的方法选择适宜的抗凝药物, 确定患者是否适合使用 DOAC 以及

使用何种剂量。

在治疗期间应对患者进行定期和持续随访(表 3), 可通过诊室、互联网和电话随访相结合的方式提供随访监护。应基于患者情况个体化地制定随访的频率和形式。随访监护的要素包括:(1) 应按照指南/各医疗机构协议中所建议的频率监测血红蛋白、血小板计数、肾功能和肝功能, 或根据临床需要加强监测频率;(2) 每次就诊时应评估出血、血栓栓塞并发症和其他不良反应;(3) 应常规监测血压, 以筛查高血压和低血压, 二者对于服用 DOAC 的患者都有安全隐患(分别与脑出血和晕厥/跌倒相关)<sup>[24]</sup>;(4) 每次就诊时, 应更新并评估合并用药, 必要时可在随访问隔期间监护可能的药物相互作用; 利用电子病历管理系统(EMR)的提醒功能可改善患者用药安全, 例如, 弹窗提示医务人员相应患者具有潜在的药物相互作用;(5) 如有必要, 应在每次接诊时开展 DOAC 在不同临床场景下的过渡期管理, 可利用 EMR 回顾住院和急诊就诊情况;(6) 应回顾患者的既往监护计划, 并询问患者自上次就诊以来出现的任何抗凝治疗相关问题;(7) 当患者入院时, 对于有抗栓药学服务需求的患者, 主诊医师可以通过 EMR 功能告知抗凝门诊/血栓中心相关人员, 以便于安排及时的随访; 在住院期间为患者进行用药教育时, 应告知患者可就诊抗凝门诊/血栓中心;(8) 不同于华法林的长半衰期(约 40 h), DOAC 的半衰期较短(5~17 h), 因此, 漏服 1~2 剂 DOAC 可能会导致抗凝作用消失, 有血栓形成的隐患, 且依从性降低与脑卒中和死亡风险增加相关<sup>[25]</sup>。医务人员在整个治疗过程中积极且持续地与患者沟通能够优化患者的依从性, 这在抗凝门诊/血栓中心更易实现。

表 3 DOAC 治疗的评估与监护

时机/时间间隔	监测指标
第一次就诊前或就诊时(基线评估)	获得基线实验室指标: 年龄; 体重; 血常规: 血红蛋白和血小板计数; 凝血功能; 肾功能(主要目的是通过血清肌酐计算 CrCl); 采用 Child-Pugh 评分评估肝功能
初诊	抗凝药物的选择或转换; 回顾基线实验室检查指标; 药物重整; 药物相互作用的监护; 确定药物是否能够稳定获取; 患者教育(例如药物知识、依从性、不良事件、何时及如何就诊); 获取患者的随访信息
随访	询问药物不良反应; 评估药物相互作用; 药物重整; 患者教育; 评估依从性; 如需要, 更新患者的随访信息
每 3 个月	实验室检测: 如 CrCl 为 15~30 ml/min, 监测肾功能
每 6 个月	实验室检测: 如 CrCl 为 30~60 ml/min, 监测肾功能; 如服用达比加群酯且年龄 >75 岁或虚弱(基于虚弱量表), 监测肾功能
每年	实验室检测: 如 CrCl > 60 ml/min, 监测肾功能; 血红蛋白和血小板计数; 肝功能
根据临床需要	回顾随访记录; 多学科协作; 药物治疗方案和效果评估; 药物相互作用的监护; 依从性评价; 临床场景之间的转换; 肾功能和肝功能可能出现变化的情况下应进行实验室检测

注: DOAC: 直接口服抗凝药; CrCl: 肌酐清除率。

### 3.2 DOAC 监测

服用 DOAC 期间不需要常规检测凝血指标, 但

某此情况下需要额外的评估。

#### 3.2.1 监测场景

由于 DOAC 靶点的特异性、可预测性和宽泛的治疗窗,使其能够固定剂量而无需常规监测凝血指标。但在某些情况下,DOAC 血药浓度监测对于指导治疗方案和告知长期治疗决策是有意义的,但大

多数需要开展 DOAC 实验室检测的情况都属于紧急情况(例如出血、血栓形成、需要手术等),因此实验室检测通常是出于必要而非常规,表 4 列出了可能需要开展 DOAC 监测的临床情形<sup>[2]</sup>。

**表 4 可能需要开展 DOAC 监测的临床情形**

项目	具体内容
检测临床相关的水平	紧急操作或急诊手术; 轴索麻醉; 严重创伤; 急性血栓栓塞可能行溶栓治疗; 出血
检测预期的治疗水平	评估依从性; 突发性 / 意外血栓; 药物相互作用
检测超过预期的治疗水平	出血; 肾功能减退 / 改变; 肝损伤; 药物相互作用; 意外或有意药物过量; 高龄

注: DOAC: 直接口服抗凝药。

**3.2.2 可能的监测指标和意义(表 5、6)**

(1) 凝血酶原时间 (PT): PT 不能反映达比加群酯的浓度变化,但可用于筛查 Xa 因子抑制剂的抗凝效果。不同厂家试剂的灵敏度不一,INR 与 Xa 因子抑制剂的药物浓度呈非线性关系。

(2) 活化部分凝血活酶时间 (APTT): APTT 可作为达比加群酯抗凝效果的筛查指标,如 APTT 正常,可基本除外高浓度达比加群酯。利伐沙班对 APTT 试验的影响小于对 PT 试验的影响,不同厂家试剂也表现出不同的灵敏度,因此 APTT 不适用于筛查利伐沙班的抗凝效果。

(3) 凝血酶时间 (TT): 当血浆存在凝血酶抑制剂时,TT 显著延长,故理论上 TT 可直接反映达比加群酯的抗凝效果。但 TT 试验过于灵敏,在达比加群酯浓度过高时,TT 可能超过测试范围高限。TT 正常时可基本除外体内达比加群酯的抗凝作用。

(4) 液相色谱串联质谱技术 (LC-MS/MS) 血药浓度监测: 由于 LC-MS/MS 特异度、灵敏度、选择性和重现性均较高,因此被作为 DOAC 血药浓度监测的金标准方法,各药物可报告范围在 5~500 ng/ml 之间,可满足绝大多数患者的预期峰浓度和谷浓度

检测。

(5) 抗 Xa 检测(发色底物法): 抗 Xa 可以测定利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班的浓度。研究显示,上述三种 DOAC 的抗 Xa 试验与参考方法 LC-MS/MS 相关性好 ( $r$  分别为 0.97、0.97 和 0.98),提示该方法可用于这三种药物的定量检测<sup>[2, 26]</sup>。但需注意的是,采用抗 Xa 方法检测不同的 Xa 因子抑制剂需要相应的药物定标品。

(6) 稀释凝血酶时间 (dTT) 与 ecarin 蛇毒凝固时间 (ECT): dTT 与 ECT 通过与标准曲线比对来计算达比加群酯浓度。研究显示, dTT、ECT 与参考方法 LC-MS/MS 呈良好线性相关 ( $r$  分别为 0.980 和 0.999),可作为达比加群酯抗凝水平的定量监测试验<sup>[2, 26]</sup>。

**3.3 抗凝药物之间的转换(表 7、8)**

临床实践中有诸多临床情境需要转换抗凝药物,可能的原因包括:(1) 肠外抗凝药物转换为 DOAC: 长期门诊管理;(2) 华法林转换为 DOAC,或一种 DOAC 转换为另一种 DOAC: 药物不耐受(过敏、胃肠道反应等)或首选 DOAC;(3) DOAC 转换为华法林: 药物不耐受(过敏、胃肠道反应等)、肝肾功能不全等。

**表 5 评估 DOAC 血浆浓度或相应抗凝强度的凝血试验特点**

实验室检测项目	DOAC	可及性	试剂依赖性
APTT	达比加群酯	全天; 所有实验室	是
TT	达比加群酯	全天; 所有实验室	是
dTT	达比加群酯	非常规可用,但可以实施	否
ECT	达比加群酯	非常规可用,但可在一些实验室实施	否
PT	利伐沙班、艾多沙班	全天; 所有实验室	是
抗 Xa 检测(发色底物法)	利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班	非常规可用; 如可使用,不是 24 小时可检测; 所有实验室可实施	否
LC-MS/MS	达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班	需要经过培训的工作人员; 只有专门的实验室可以实施	不适用

注: DOAC: 直接口服抗凝药; APTT: 活化部分凝血活酶时间; TT: 凝血酶时间; dTT: 稀释凝血酶时间; ECT: ecarin 蛇毒凝固时间; PT: 凝血酶原时间; LC-MS/MS: 液相色谱串联质谱技术。

表 6 服用不同 DOAC 患者的血浆水平和凝血功能检测

项目	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	艾多沙班
心房颤动患者的预期血浆 DOAC 水平 (ng/ml)*				
标准剂量峰值时的预期血浆水平范围	64~443	184~343	69~321	91~321
标准剂量谷值时的预期血浆水平范围	31~225	12~137	34~230	31~230
DOAC 对常规凝血试验的预期影响				
PT	↑	↑↑(↑)	(↑)	↑(↑)
APTT	↑↑(↑)	↑	(↑)	↑
TT	↑↑↑↑	-	-	-

注:DOAC:直接口服抗凝药;PT:凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血活酶时间;TT:凝血酶时间;dTT:稀释凝血酶时间;ECT:ecarin 蛇毒凝固时间。\*:基于达比加群酯的 dTT/ECT 和 Xa 抑制剂的抗 Xa 检测,达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的数据为第 5~第 95 百分位数,艾多沙班的数据为四分位数范围。表中不同数量的箭头代表对凝血试验结果的影响程度(括号示潜在影响)。-:无影响。

表 7 华法林和 UFH/LMWH 转换为 DOAC 以及 DOAC 之间的转换方法

DOAC	华法林转换为 DOAC	LMWH 转换为 DOAC	UFH 转换为 DOAC	DOAC 之间的转换
达比加群酯	停用华法林, INR < 2.0 时启用达比加群酯	停用 LMWH, 在下次本该使用 LMWH 的 2 h 前启用达比加群酯	停止静脉注射 UFH 后立即启用 DOAC	停用目前使用的 DOAC; 在下次拟使用该 DOAC 的时间启用新的 DOAC
利伐沙班	(1) 对于心房颤动患者, 停用华法林, INR < 3.0 时启用利伐沙班;(2) 对于静脉血栓栓塞症患者, 停用华法林, INR ≤ 2.5 时启用利伐沙班	停用 LMWH, 在下次本该使用 LMWH 的 0~2 h 前启用利伐沙班		
阿哌沙班	停用华法林, INR < 2.0 时启用阿哌沙班	停用 LMWH, 在下次本该使用 LMWH 时启用 DOAC	停止静脉注射 UFH 4 h 后启用艾多沙班	
艾多沙班	停用华法林, INR ≤ 2.5 时启用艾多沙班			

注:UFH:普通肝素;LMWH:低分子量肝素;DOAC:直接口服抗凝药;INR:国际标准化比值。表中推荐基于国家药品监督管理局批准的药品说明书。对于 INR 的界限,应参考说明书和中国人数据/研究,制定个体化的治疗目标范围。

表 8 DOAC 转换为华法林的方法

DOAC	转换为华法林
达比加群酯	启用华法林, 与达比加群酯重叠: CrCl ≥ 50 ml/min 时, 重叠 3 d 后停用达比加群酯; CrCl 为 30~50 ml/min 时, 重叠 2 d 后停用达比加群酯
利伐沙班	华法林和利伐沙班重叠, 直至 INR ≥ 2.0。应在利伐沙班给药 24 h 后、下一次利伐沙班给药之前检测 INR; 停用利伐沙班后, 至少在末次给药 24 h 后, 可检测到可靠的 INR
阿哌沙班	停用阿哌沙班, 在下次拟给予阿哌沙班时启用华法林和低分子量肝素, 并在 INR ≥ 2.0 时停用低分子量肝素
艾多沙班	对于 60 mg qd 的剂量, 减量至 30 mg qd, 同时启用华法林; 对于 30 mg qd 的剂量, 减量至 15 mg qd, 同时启用华法林; 当 INR ≥ 2.0 时, 停用艾多沙班

注:DOAC:直接口服抗凝药;CrCl:肌酐清除率;INR:国际标准化比值。

## 4 DOAC 的抗凝质量评价

倡导由抗凝专科人员(例如抗凝门诊/血栓中心的医务人员)定期进行 DOAC 抗凝质量的评价。

### 4.1 不良事件评价

应在随访时询问和记录国际血栓与止血学会(ISTH)定义的出血事件<sup>[27-28]</sup>以及 DOAC 的关键性临床研究所定义的血栓栓塞事件。可以通过评价 DOAC 相关住院和急诊就诊情况来评估经济性结局和成本节约情况,并通过比较采用常规医护管理 DOAC 治疗的模式与抗凝门诊/血栓中心管理模式来进行卫生经济学评价。

### 4.2 依从性评价

依从性指标可用于预测 DOAC 的有效性结局。

应在每次随访时或随访期间有必要的情况下,评估患者服药的依从性,可通过检查患者携带的 DOAC 药盒中的剩余药片数量或复核 EMR 中患者的续方记录来确定依从性情况。很多因素可能导致依从性不良,包括不良反应(例如,达比加群酯导致的消化不良)、服药频次负担(需要每日服用两次的阿哌沙班和达比加群酯)等。

覆盖天数比例(proportion of days covered, PDC)和药物持有比率(medication possession ratio, MPR)通常是用于评估依从性的两个指标,二者均为利用续方史来评估依从性的方式<sup>[29]</sup>。需要注意的是,PDC 和 MPR 均存在一定的局限性,例如,未考虑到患者浪费、囤积或者实际使用的药品,未统计医

院药房之外的用药情况等。另外, PDC 评估的是治疗的持续性(即规定疗程内持续用药的行为)而非依从性(即患者按照处方的时间间隔和剂量服药的程度)。MPR 未考虑到续方间隙, 依从性可能会被高估<sup>[29]</sup>。此外, 考虑到 DOAC 的半衰期短, 即使漏服 1 剂, 也存在疗效不足的风险; 虽然 80% 被认为是依从性的临界值, 但 DOAC 应以更高的依从性百分比为目标。在无法获得续方史来计算 PDC 或 MPR 的情况下, 可以采用其他经过验证的依从性评估工具, 如 Morisky 药物依从性量表; 该评估量表中纳入了一些需要询问患者的问题以评估服药行为, 从而识别依从性问题<sup>[29]</sup>。

### 5 加强 DOAC 用药安全的信息化管理模式

通过多种干预措施可以改善 DOAC 治疗, 尤其是实施抗凝管理服务的项目<sup>[30]</sup>。患者安全已逐渐纳入医疗机构管理的核心内容, 而抗凝药物作为高警示药品, 需要重点关注其用药错误风险<sup>[31]</sup>。医疗机构可通过信息化建设, 尽可能降低抗凝药物的用药错误风险, 包括但不限于:(1) 开具 DOAC 的医务人员应能够便捷地通过电子渠道获取患者的信息(例如年龄、性别、体重、诊断、既往史、过敏史、肝肾功能、血红蛋白、血小板计数、合并用药等), 以保证处方的适宜性;(2) DOAC 的剂量方案应基于患者当前的实际体重考虑, 可通过信息化提醒功能加以确认;(3) 将计算机医嘱录入系统与实验室检查系统对接, 当出现需要调整治疗方案的异常值时, 可自动提示相关人员;(4) 当新的 DOAC 医嘱录入时, 计算机录入系统会提示医务人员, 以确保相同或不同抗凝药物有足够的给药时间间隔;(5) 通过系统提醒或限制可能的不适宜处方, 例如, 合并 DOAC 禁忌证、严重肾功能障碍、可能发生明显相互作用的用药;(6) 通过信息化生成相关 DOAC 的用药教育材料和随访计划;(7) 通过信息系统建立识别、应对和报告 DOAC 相关不良事件的机制<sup>[32-33]</sup>。

### 6 总结

与常规医疗护理相比, 由抗凝门诊管理华法林的模式已被证实能改善患者结局, 降低医疗费用的支出。DOAC 提出了新的挑战, 包括需要长期监测及保证药物的疗效、安全性和依从性问题。考虑国内抗凝门诊在结构、功能和所提供的服务方面存在异质性, 通过设计合理的流程将 DOAC 管理整合至现有抗凝管理服务的同时, 应探索个性化的管理方法, 包括面诊、线上线下相结合、电话随访和健康宣教的模式。在关注医疗质量的年代, 口服抗凝药

的安全性和有效性对于改善患者结局、降低成本等目标的影响越来越明显。

**专家指导组成员(按贡献大小排序):** 郑英丽(中国医学科学院阜外医院), 杨艳敏(中国医学科学院阜外医院), 梅丹(北京协和医院), 赵荣生(北京大学第三医院), 赵志刚(首都医科大学附属北京天坛医院), 童荣生(四川省人民医院), 林厚文(上海交通大学医学院附属仁济医院), 李晓宇(复旦大学附属中山医院), 张弋(天津市第一中心医院), 黄欣(山东第一医科大学第一附属医院), 董占军(河北省人民医院), 杨宏昕(内蒙古自治区人民医院), 杨进刚(中国医学科学院阜外医院), 侯锐刚(山西医科大学第二医院)

**撰写组成员(按贡献大小排序):** 丁征(中国医学科学院阜外医院), 张青霞(首都医科大学宣武医院), 钱懿轶(云南省阜外心血管病医院), 张洋(中国医学科学院阜外医院), 赵莉(中日友好医院), 彭文星(首都医科大学附属北京安贞医院), 董淑杰(北京大学第三医院), 边原(四川省人民医院), 牟燕(山东第一医科大学第一附属医院), 都丽萍(北京协和医院), 张亚同(北京医院), 张弛(上海交通大学医学院附属仁济医院), 田冬冬(河北省人民医院), 肖莹(天津市第一中心医院), 张丽新(内蒙古自治区人民医院), 张莉(西安交通大学第二附属医院), 王娜(重庆医科大学附属第二医院)

**执笔人:** 丁征(中国医学科学院阜外医院)

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e152S-e184S. DOI: 10.1378/chest.11-2295.
- [2] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. Europace, 2021, 23(10): 1612-1676. DOI: 10.1093/europace/eaab065.
- [3] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [4] Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(8): 1248-1263. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab088.
- [5] Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2021, 160(6): e545-e608. DOI: 10.1016/



- j.chest.2021.07.055.
- [6] Lip G, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1121-1201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
- [7] Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal use of oral anticoagulants in atrial fibrillation: has the introduction of direct oral anticoagulants improved prescribing practices?[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16(3): 183-200. DOI: 10.1007/s40256-016-0161-8.
- [8] Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(24): 2597-2604. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
- [9] Yu HT, Yang PS, Jang E, et al. Label adherence of direct oral anticoagulants dosing and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(12): e14177. DOI: 10.1161/JAHA.119.014177.
- [10] Lee SR, Lee YS, Park JS, et al. Label adherence for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in a prospective cohort of Asian patients with atrial fibrillation[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(3): 277-284. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.3.277.
- [11] Chan YH, Chao TF, Chen SW, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and clinical outcomes in Asian patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(12): 2102-2110. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.07.022.
- [12] Camm A J, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(12): 1425-1436. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.045.
- [13] Chopard R, Serzian G, Humbert S, et al. Non-recommended dosing of direct oral anticoagulants in the treatment of acute pulmonary embolism is related to an increased rate of adverse events[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(3): 283-291. DOI: 10.1007/s11239-018-1690-6.
- [14] 中国心胸血管麻醉学会心血管药学会. 抗凝(栓)门诊标准操作规程专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(10): 944-950. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.10.002.
- [15] Larock AS, Mullier F, Sennesael AL, et al. Appropriateness of prescribing dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(10): 1258-1268. DOI: 10.1177/1060028014540868.
- [16] Brokmeier H, Kido K. Off-label use for direct oral anticoagulants: valvular atrial fibrillation, heart failure, left ventricular thrombus, superficial vein thrombosis, pulmonary hypertension—a systematic review[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(8): 995-1009. DOI: 10.1177/1060028020970618.
- [17] 杨晴, 梁岩, 权欣, 等. 可获取新型口服抗凝药前后心室附壁血栓患者的临床特点及预后[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(12): 1202-1207. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.12.005.
- [18] Bejjani A, Khairani CD, Assi A, et al. When direct oral anticoagulants should not be standard treatment: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(3): 444-465. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.038.
- [19] Simon J, Hawes E, Deyo Z, et al. Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(5): 525-530. DOI: 10.1111/jcpt.12296.
- [20] Chong DT, Andreotti F, Verhamme P, et al. Direct oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: consensus recommendations by the Asian Pacific Society of Cardiology on strategies for thrombotic and bleeding risk management[J]. *Eur Cardiol*, 2021, 16: e23. DOI: 10.15420/ecr.2020.43.
- [21] The 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Updated Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2023, 71(7): 2052-2081. DOI: 10.1111/jgs.18372.
- [22] Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(16): 1509-1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
- [23] 武媛杰, 王园园, 王雪霞, 等. 新型口服抗凝药治疗病态肥胖或高体重静脉血栓栓塞患者的有效性及安全性 Meta 分析[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(2): 195-201. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.02.013.
- [24] Gladstone DJ, Geerts WH, Douketis J, et al. How to monitor patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a practice tool endorsed by Thrombosis Canada, the Canadian Stroke Consortium, the Canadian Cardiovascular Pharmacists Network, and the Canadian Cardiovascular Society[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(5): 382-385. DOI: 10.7326/M15-0143.
- [25] Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(6): 810-817. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.023.
- [26] Gosselin RC, Adecock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 437-450. DOI: 10.1055/s-0038-1627480.
- [27] Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2119-2126. DOI: 10.1111/jth.13140.
- [28] Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(4): 692-694. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- [29] Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 217047. DOI: 10.1155/2015/217047.
- [30] Clark NP. Role of the anticoagulant monitoring service in 2018: beyond warfarin[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 348-352. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.348.
- [31] 丁征, 郑英丽. 充分发挥药师在直接口服抗凝药用药安全管理中的作用[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(7): 337-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220509-00403.
- [32] 宗宇桐, 张青霞, 闫园园, 等. 2017 版 ISMP 抗血栓药物用药安全自我评估标准(中文版)(待续)[J]. *药物不良反应杂志*, 2019, 21(2): 135-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.02.012.
- [33] 宗宇桐, 张青霞, 闫园园, 等. 2017 版 ISMP 抗血栓药物用药安全自我评估标准(中文版)(续完)[J]. *药物不良反应杂志*, 2019, 21(3): 218-222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.03.011.

附表 1 DOAC 用于治疗非瓣膜性心房颤动的剂量方案\*

DOAC	常规剂量	年龄	肾功能	肝功能	合并用药	体重	其他临床情况	用药安全注意事项
达比加群酯	150 mg bid	-	CrCl 50~80 ml/min, 无需调整剂量	-	-	基于现有的临床数据和药理学数据, 无需进行剂量调整, 对于体重 <50 kg 的患者建议进行密切的临床监测	-	直接服用达比加群酯胶囊内颗粒时, 口服生物利用度可能升高达 75%, 因此使用时应始终注意保持胶囊的完整性 (例如, 不可管饲给药, 也不可将胶囊内容物分散在食物或置于饮料中服用)
	150 mg bid 或 110 mg bid	75~80 岁: 基于个体的血栓栓塞风险和出血风险选择 150 mg bid 或 110 mg bid	CrCl 30~50 ml/min: 推荐使用 150 mg bid, 高风险患者降为 110 mg bid	-	与强 P-gp 抑制剂 (胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁、克拉霉素、替格瑞洛等) 联用会导致达比加群酯血药浓度升高, 需谨慎合用; 联合应用 SSRI 或 SNRI 的患者, 出血风险可能增加; 与抗凝药和抗血小板药物联用增加出血风险	基于现有的临床数据和药理学数据, 无需进行剂量调整, 对于体重 <50 kg 的患者建议进行密切的临床监测	胃炎、食管炎或胃食管反流患者; 其他出血风险增加的患者 (如联用强效 P-gp 抑制剂、抗血小板药物); 基于患者的个体血栓栓塞风险和出血风险选择 150 mg bid 或 110 mg bid	
	110 mg bid	≥ 80 岁	-	-	维拉帕米	-	-	-
	禁用	-	CrCl < 30 ml/min	Child-Pugh C 级	禁止联用环孢菌素、他克莫司、决奈达隆、全身用酮康唑、伊曲康唑、利福平、卡马西平、苯妥英等	-	临床无明显活动性出血、合并大出血风险的疾病或临床情况	-
利伐沙班	20 mg qd	-	CrCl 50~80 ml/min, 无需调整剂量	-	-	极端体重 (<50 kg 或 >120 kg) 对利伐沙班的血浆浓度有轻微影响 (<25%)	-	利伐沙班 10 mg 可与食物同服, 也可以单独服用; 15 mg 或 20 mg 片剂应与食物同服。当确定胃管在胃内的位置后, 也可将利伐沙班片压碎, 与 50 ml 水混合成混悬液, 通过鼻胃管或胃饲管给药。由于利伐沙班的吸收依赖于药物释放的部位, 应避免在胃远端给药。压碎的 15 mg 或 20 mg 片剂给药后立即通过肠内营养方式给予食物
	20 mg qd 或 15 mg qd	> 75 岁的患者酌情调整为 15 mg qd	-	-	与克拉霉素、红霉素、氟康唑联用, 可增加利伐沙班药 - 时 AUC, 对大多数患者可能无临床相关性, 但对于高风险患者可能有明显的临床影响。联用 SSRI 或 SNRI 的患者, 出血风险可能增加; 与抗凝药和抗血小板药物联用增加出血风险。低体重患者酌情使用 15 mg qd	-	-	
	15 mg qd	-	CrCl 15~50 ml/min	-	-	-	-	-
	禁用	-	CrCl < 15 ml/min	Child-Pugh B 级或 C 级	对于唑咯类抗真菌药 (如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑) 或 HIV 蛋白酶抑制剂 (如利托那韦) 等全身用药者, 不推荐使用; 由于与决奈达隆联用的临床数据有限, 应避免联用; 与利福平、卡马西平、苯妥英等肝药酶诱导剂合用会降低利伐沙班药 - 时 AUC, 避免同时服用	临床无明显活动性出血、合并大出血风险的疾病或临床情况	-	-
艾多沙班	60 mg qd	-	CrCl 50~80 ml/min	-	胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米无需减量; 联用 SSRI 或 SNRI 的患者, 出血风险可能增加; 与抗凝药和抗血小板药物联用增加出血风险	-	-	艾多沙班可与食物同服, 也可以单独服用; pH 值 ≥ 6.0 时, 艾多沙班极难溶解
	30 mg qd	-	CrCl 15~50 ml/min	-	联用 P-gp 抑制剂: 环孢素、决奈达隆、红霉素、酮康唑	体重 ≤ 60 kg	-	-
	15 mg qd	年龄 ≥ 80 岁, 同时满足两种高出血风险因素 (重要部位或器官出血如颅内/眼内/消化道出血史、体重 ≤ 45 kg、CrCl 15~30 ml/min、长期使用非甾体类抗炎药物、使用抗血小板药物) 而不能应用常规剂量艾多沙班或其他口服抗凝药	-	-	-	-	-	-
	禁用	-	CrCl < 15 ml/min	Child-Pugh C 级	与利福平、卡马西平、苯妥英等肝药酶诱导剂谨慎联用	-	-	-

注: DOAC: 直接口服抗凝药; CrCl: 肌酐清除率; P-gp: P-糖蛋白; SSRI: 5-羟色胺再摄取抑制剂; SNRI: 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; HIV: 人类免疫缺陷病毒; pH: 氢离子浓度指数 (酸碱度)。-: 截至 2023 年 12 月 31 日国家药品监督管理局批准的药品说明书。-: 无特殊要求。

**附表 2 DOAC 用于 VTE (DVT/PE) 的初始治疗和降低 VTE 复发风险的剂量方案\***

DOAC	常规剂量	年龄	肾功能	肝功能	合并用药	体重	其他
达比加群酯	150 mg bid, 应在接受至少 5 d 的肠外抗凝治疗后开始	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF
利伐沙班	(1) 急性 VTE 的初始治疗阶段为前 3 周 15 mg bid, 之后维持 20 mg qd; (2) 完成 6 个月标准抗凝治疗后持续存在 DVT/PE 风险的患者, 推荐 10 mg qd; 血栓复发风险高者, 考虑 20 mg qd; (3) 儿童 VTE (应定期监测体重): 18 岁以下儿童和青少年应接受至少 5 d 初始肠外抗凝药物后开始服用利伐沙班, 剂量和频次应基于儿童的体重调整	同 NVAF	CrCl 50~80 ml/min, 无需调整剂量	同 NVAF	同 NVAF	儿童 VTE: 体重 ≥ 50 kg 推荐 20 mg qd	同 NVAF
	VTE 急性期 (前 3 周) 15 mg bid, 之后维持 15 mg qd		CrCl 30~49 ml/min: 成人出血风险超过 DVT/PE 复发风险时, 调整为 15 mg qd; 儿童不建议使用			儿童 VTE: 体重 30~50 kg 推荐 15 mg qd; 体重 < 30 kg 使用利伐沙班干混悬剂 (国内尚未上市)	
	禁用		CrCl < 30 ml/min				
艾多沙班	经肠外抗凝药治疗至少 5 d 后开始给药, 60 mg qd	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF
	30 mg qd 禁用						

注: DOAC: 直接口服抗凝药; VTE: 静脉血栓栓塞症; DVT: 深静脉血栓形成; PE: 肺栓塞; CrCl: 肌酐清除率; NVAF: 非瓣膜性心房颤动。\*: 截至 2023 年 12 月 31 日国家药品监督管理局批准的药品说明书。

**附表 3 DOAC 用于髌 / 膝关节置换术后的剂量方案\***

DOAC	常规剂量	年龄	肾功能	肝功能	合并用药	体重	其他
利伐沙班	10 mg qd (髌关节术后疗程: 多数老年人 (>65 岁, 膝关节术后疗程 12 d)	- 无需调整剂量	CrCl 30~80 ml/min, 无需调整剂量	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF
	禁用		CrCl < 30 ml/min				
阿哌沙班	2.5 mg bid (髌关节置换术后疗程 32~38 d, 膝关节置换术后疗程 10~14 d)	-	CrCl 15~29 ml/min 可能增加出血风险, 应慎用	轻度肝损伤患者 无需调整剂量	与地尔硫草、萘普生、克拉霉素、胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁联用无需调整剂量	-	-
	不推荐		CrCl < 15 ml/min	有凝血功能异常和临床相关出血风险的肝病 患者禁用; 不推荐中度或重度肝损伤患者 使用	与吡咯类抗真菌药 (如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑及泊沙康唑) 和 HIV 蛋白酶抑制剂 (如利托那韦), 可增加阿哌沙班的暴露量, 增加出血风险; 与利福平、苯妥英、苯巴比妥或圣约翰草合用时, 可使阿哌沙班的平均暴露量降低约 50%		

注: DOAC: 直接口服抗凝药; CrCl: 肌酐清除率; NVAF: 非瓣膜性心房颤动; HIV: 人类免疫缺陷病毒。\*: 截至 2023 年 12 月 31 日国家药品监督管理局批准的药品说明书。-: 无特殊要求。

**附表 4 DOAC 用于治疗冠状动脉疾病 / 外周动脉疾病的剂量方案\***

DOAC	常规剂量	年龄	肾功能	肝功能	合并用药	体重	其他
利伐沙班	与阿司匹林 (75~100 mg qd) 联用, 用于缺血事件高风险的冠状动脉疾病 / 外周动脉疾病成人患者: 2.5 mg bid	-	CrCl 30~80 ml/min 者, 无需调整剂量; CrCl 15~29 ml/min 可能增加出血风险, 应谨慎	同 NVAF	同 NVAF	同 NVAF	联用利伐沙班与阿司匹林的 患者, 只有当获益大于 出血风险时, 才考虑接受 与 NSAID 的联合治疗
	不推荐 / 禁用		年龄 < 18 岁 CrCl < 15 ml/min, 不建议使用				

注: DOAC: 直接口服抗凝药; CrCl: 肌酐清除率; NVAF: 非瓣膜性心房颤动; NSAID: 非甾体类抗炎药。\*: 截至 2023 年 12 月 31 日国家药品监督管理局批准的药品说明书。-: 无特殊要求。

(收稿日期: 2023-11-23)

(编辑: 朱柳媛)