

高龄心房颤动患者抗凝治疗中国专家共识(2024)

中国老年保健医学研究会血栓防治分会,《中华老年心脑血管病杂志》编辑委员会

关键词:心房颤动;高龄;专家共识;抗凝治疗

心房颤动是高龄老年常见心律失常,显著增加心力衰竭、血栓栓塞事件及全因死亡风险。为规范年龄 ≥ 80 岁高龄心房颤动患者抗凝管理,中国老年保健医学研究会血栓防治分会特制定《高龄心房颤动患者抗凝治疗中国专家共识 2024》。

1 高龄心房颤动特点

1.1 高龄心房颤动流行病学特点 心房颤动患病率随增龄而显著增加, ≥ 80 岁高龄人群心房颤动患病率显著上升,80~84岁人群患病率为6.52%,95岁以上高达8.18%。在 ≥ 80 岁高龄心房颤动患者中,男女比例约为1.2:1。

1.2 高龄患者心房颤动发生危险因素 高龄患者心房颤动发生是多种因素综合作用的结果。增龄是重要独立危险因素,随着增龄,高龄心房颤动患者常出现多种慢病共存,这些疾病相互作用和影响,增加心房颤动发生风险。共病需要多种药物治疗,势必会增加药物间相互作用,影响心房颤动治疗效果。对于共病高龄心房颤动患者,需采取综合管理策略。

1.3 高龄心房颤动患者的心房颤动筛查 筛查是高龄心房颤动预防和管理的首要环节。通常可通过触摸脉搏来初步判断脉律是否规整。目前越来越多具有相关应用程序的智能设备如智能手机、腕表等可长时间追踪脉律,因而更加便捷实用,但确诊有赖于心电图检查,包括常规12导联心电图、24 h动态心电图(Holter)、长程Holter监测、远程心电监测等。

专家建议 1: 高龄心房颤动的筛查需结合多种方法,建议首选Holter,并根据患者具体情况制定个性化筛查方案。

1.4 高龄心房颤动患者血流动力学特点 心房颤动患者心室不规则搏动使心脏泵血功能遭受影响,同时由于高龄老年心室顺应性下降,心房颤动时心排量通常低于正常水平。长期心室律不规律和心

排量变化会加重心脏负担,导致心肌细胞缺氧、损伤和纤维化,进而引发心力衰竭。高龄心房颤动由于心脏储备功能低下,更易发生心力衰竭和缺血事件,同时由于血管壁弹性下降、凝血功能亢进等因素,血栓形成风险进一步增加,一旦血栓形成并脱落则可引发严重栓塞事件如脑卒中、心肌梗死等。

1.5 高龄心房颤动重要器官生理功能变化对抗栓药物的影响 高龄心房颤动重要器官生理功能变化可直接影响药物吸收、分布、代谢和排泄,因而增加药物不良反应风险。高龄患者多存在肾功能减退,这是导致包括华法林等抗凝药物出血的独立危险因素。临床需根据患者具体情况相应调整剂量。对不能接受标准剂量直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulant, DOAC)的高龄非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)患者,低剂量DOAC治疗能显著降低脑卒中风险。

专家建议 2: 高龄心房颤动抗凝治疗应基于患者个体情况如器官功能、出血和血栓风险等因素综合评估后确定方案。

2 高龄老年心房颤动的诊断及分类与分期

2.1 心房颤动诊断 体单导联心电图(≥ 30 s)或标准12导联心电图(≥ 10 s)显示P波消失,代之以大小、形态及时限均不规则的颤动波(f波),RR间期绝对不规则。

2.2 心房颤动分类 同一般年龄人群。

2.3 心房颤动分期^[1] 根据心房颤动发生发展不同阶段将心房颤动分为4期:心房颤动风险期、心房颤动前期、心房颤动期和永久性心房颤动期(表1)。

专家建议 3: 建议将高龄心房颤动作为一种连续性疾病进行管理,进行准确分类和分期有助于风险评估及诊疗策略选择。

3 高龄心房颤动患者的评估

3.1 高龄心房颤动患者综合评估 高龄心房颤动患者综合评估(comprehensive geriatric assessment):

表 1 心房颤动的分期及临床特征

分期	临床分期	临床特征	解释
1 期	心房颤动风险期	无心房颤动,但存在心房颤动发生密切相关的危险因素	可纠正的危险因素:肥胖、缺乏运动、高血压、睡眠呼吸暂停综合征、饮酒和糖尿病;不可纠正的危险因素:遗传特征和年龄
2 期	心房颤动前期	无心房颤动,但已存在进一步诱发心房颤动的结构或电活动异常的证据	证据包括:心房增大、频发房性期前收缩、短阵房性心动过速、心房扑动或其他合并症(如心力衰竭、心脏瓣膜病、冠心病、肥厚型心肌病、神经肌肉疾病和甲状腺疾病)
3 期	阵发性心房颤动(3A)	心房颤动持续时间 ≤ 7 d	
	持续性心房颤动(3B)	心房颤动持续时间 > 7 d	
	持久性心房颤动(3C)	心房颤动持续时间 > 1 年	
	心房颤动消融成功(3D)	指心房颤动经成功消融或外科干预后未再发心房颤动	
4 期	永久性心房颤动	指经患者及医师共同商定后不再积极寻求转复为窦性心律的节律管理策略	对于心电图显示近乎直线的极细小 f 波或心脏磁共振成像显示左心房纤维化面积占左心房面积 30% 以上的心房颤动转复并长期维持窦性心律可能性很低

包括基本健康状况评估(如生命体征、既往史、用药史及症状评估等)、营养膳食评估、日常生活能力评估[日常生活活动能力量表(activities of daily living, ADL)和工具性日常生活活动能力量表(instrumental activities of daily living, IADL)]、认知功能评估、衰弱评估、步态异常与跌倒风险评估、共病状态及多重用药评估等,可参考《老年健康综合评估与管理应用指南》^[2]。

3.1.1 营养膳食评估 营养状态直接影响老年人身体健康、疾病管理及生活质量。可参照简化版微型营养评估量表(mini nutritional assessment short form, MNA-SF)。

3.1.2 日常生活能力评估 通常采用 ADL 和 IADL 来评估老年人活动能力,可以应用 IADL 评估^[2]。

3.1.3 衰弱评估 对于高龄老年进行衰弱评估,可参照表 2 进行初步评估,具体方法可参考《老年人衰弱预防中国专家共识》^[3]。

3.1.4 步态和平衡功能 可通过计时起立-步行测验、Berg 平衡量表(Berg balance scale)、Tinetti 步态和平衡量表(Tinetti performance oriented mobility assessment)测量,可参考《老年人跌倒风险综合管理专家共识》^[4]。

3.1.5 高龄老年患者共病特征 可能对用药安全性产生影响,其多重用药安全评估具体可参考《高龄老年共病患者多重用药安全性管理专家共识》^[5]。

表 2 衰弱的诊断标准(基于 FRIED 标准)

测量指标	FRIED 标准
体质量减轻	1 年内体质量减轻 > 4.5 kg
疲劳	自我感觉 1 周内做任何事情都很吃力(或)无法进行
体力活动减少	自我报告,女性 < 376 kJ,男性 < 536 kJ
行走缓慢	日常步速步行 4 m;女性身高 < 159 cm,男性身高 < 173 cm,速度 < 0.76 m/s;女性身高 ≥ 159 cm,男性身高 ≥ 173 cm,速度 < 0.80 m/s
(握力)虚弱	握力:女性: BMI < 23.0 kg/m ² 时 < 17 kg; BMI 23.1~26.0 kg/m ² 时 < 17.3 kg; BMI 26.1~29.0 kg/m ² 时 < 18 kg; BMI > 29.0 kg/m ² 时 < 21 kg。男性: BMI < 24.0 kg/m ² 时 < 29 kg; BMI 24.1~26.0 kg/m ² 时 < 30 kg; BMI 26.1~28.0 kg/m ² 时 < 30 kg; BMI > 28.0 kg/m ² 时 < 32 kg

注:上述 5 项指标中有 2 项阳性诊断为衰弱前期,3 项及以上诊断为衰弱;BMI=体质量指数

专家建议 4: 高龄心房颤动患者抗凝治疗前推荐进行老年综合评估,包括一般情况、营养、衰弱、步态异常及跌倒风险、共病与多种用药等。

3.2 高龄心房颤动患者血栓栓塞风险评估及评分标准 CHA₂DS₂-VASc 评分是目前应用最广泛的脑卒中/血栓栓塞风险评估工具。2024 年欧洲心脏病学会推出的心房颤动管理指南将该评分中性别项去除,改为 CHA₂DS₂-VA 评分^[6]。根据该评分, ≥ 80 岁高龄患者均为脑卒中高危患者,均应接受抗凝治疗。心房扑动与心房颤动具有等同脑卒中风险,抗凝管理与心房颤动相仿。

由于 CHA₂DS₂-VASc 评分在慢性肾病等特定人群中表现欠佳,全球抗凝剂实地登记研究-心房颤动(GARFIELD-AF)及我国学者推出的 CAS 评分等新型风险评估系统加入了吸烟状况、肾病和痴呆症等额外变量,有助于特定高龄患者在 CHA₂DS₂-VASc 评分基础上进行更精准风险分层^[7]。

专家建议 5: 根据 CHA₂DS₂-VASc 评分或 CHA₂DS₂-VA 评分,高龄老年均为脑卒中/血栓栓塞高危人群,在无禁忌证时,应积极考虑抗凝治疗。

3.3 高龄心房颤动患者抗凝治疗的出血风险评估 高龄心房颤动常合并多种基础疾病,同时是高出血风险人群。HAS-BLED 评分是目前较广泛的抗凝出血风险预测模型,但该评分在高龄患者中难以区分真正出血高危患者使其应用受限;此外,高龄老年心房颤动临床复杂性也是影响预后的重要因素,如贫血、衰弱、跌倒风险、认知功能障碍及多重用药等均增加抗凝治疗的复杂度。心房颤动抗凝的其他出血风险评估包括 HEMORR₂HAGES 评分(肝、肾疾病、酒精滥用、恶性肿瘤、年龄 ≥ 75 岁、血小板计数或功能降低、再出血风险、未控制的高血压、贫血、遗传因素、过度跌倒风险、脑卒中)和 ATRIA 评分(贫血、肾病、年龄 ≥ 75 岁、既往出血、高血压)。这

些评分工具较 HAS-BLED 增加了多个可能导致高龄老年患者出血风险增加的非特异因素(如恶性肿瘤、过度跌倒风险及贫血等),在 HAS-BLED 评分基础上对特定人群可进一步精准评估出血风险。2024 年欧洲心脏病学会推出的心房颤动管理指南不推荐首先使用 HAS-BLED 等出血评分指导抗凝治疗,强调应首先管理可纠正的出血危险因素(如血压控制、酒精摄入、避免不必要的抗血小板药物或抗炎药物使用)^[6]。临床医师应兼顾脑卒中与出血风险之间的平衡,重视两者的动态变化和相互重叠作用,每次复查时均应重新进行个体化评估。

专家建议 6:(1)建议对高龄心房颤动进行出血风险评估,优先管理可纠正的出血危险因素。(2)高龄患者的临床复杂性可影响抗凝治疗策略,推荐在积极管理共病及合并症基础上应用抗凝治疗。

4 高龄心房颤动患者的抗凝治疗

4.1 高龄老年心房颤动抗凝治疗现状 抗凝治疗可有效预防高龄心房颤动患者脑卒中发生。新型 DOAC 已成为心房颤动和静脉血栓的首选和标准疗法。RCT 证据支持 DOAC 的安全性和有效性,不需频繁监测凝血功能及更易管理,新诊断高龄心房颤动 DOAC 应用不断增加,但仍然存在的出血风险使其应用并未充分,我国高龄心房颤动患者仅 26.4% 接受了 DOAC 治疗^[8]。同时,高龄心房颤动人群本身即被视为脆弱群体,常合并认知障碍、多重用药、多病共存等,血栓栓塞和出血风险更高,尤其是衰弱、跌倒等相关出血事件增加等顾虑,使 DOAC 应用更加不充分或剂量不足,还可因贫血、体质量过轻、肾功能受损等原因中止使用。

因此,高龄心房颤动患者使用抗凝剂情况复杂,应全面综合评估风险及净获益后,制定个体化抗凝决策。对有高出血风险的高龄心房颤动患者,抗凝治疗更具挑战性。

专家建议 7:(1)抗凝治疗是预防高龄心房颤动患者血栓栓塞事件的最有效方法,但高出血风险等使抗凝治疗并不充分。(2)抗凝治疗前应全面综合评估,权衡获益和风险后决定个体化抗凝方案。(3)NVAf 首选 DOAC 抗凝治疗。

4.2 高龄心房颤动患者抗凝治疗启动时机及抗凝药物种类选择 持续超过 48 h 的任何类型高龄心房颤动,无抗凝禁忌证时,均应启动抗凝治疗。复发的阵发性心房颤动,应立即开始抗凝治疗^[9]。

目前抗凝药物包括两类:维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)及 DOAC。瓣膜性心

房颤动,严重肾功能不全(肌酐清除率 ≤ 15 ml/min 和极低体质量患者),应选用华法林进行抗凝;NVAf 首选 DOAC,或患者不愿接受华法林、华法林应用后国际标准化比值(international normalized ratio, INR)波动显著患者也可选择 DOAC。

专家建议 8:(1)持续超过 48 h 的任何类型高龄心房颤动,无抗凝禁忌证时均应启动抗凝治疗。(2)复发的阵发性心房颤动,应立即开始抗凝治疗。(3)瓣膜性心房颤动选择 VKA, NVAf 首选 DOAC。

4.3 高龄心房颤动患者应用 DOAC DOAC 目前有两类,可逆性直接凝血酶抑制剂(达比加群酯)和 Xa 凝血因子直接抑制剂(利伐沙班和艾多沙班)。现有 RCT 证据表明,3 种 DOAC 疗效均与华法林相似或更优,且在老年和体弱患者更安全,其中艾多沙班还可显著减少老年心房颤动患者大出血事件^[9]。高龄心房颤动患者应用 DOAC 时仍需综合评估,特别是合并共病的出血风险。有研究显示,接受标准剂量的高龄人群临床净效益优于接受低剂量人群^[10];故建议使用标准 DOAC 剂量,并密切监测出血事件。

由于 DOAC 均不同程度从肾脏清除,治疗时必须考虑肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl),以避免过量应用和出血。利伐沙班(35%)从肾脏清除比例较低,在 CrCl 15~30 ml/min 之间时可首选。但 CrCl < 15 ml/min 时避免使用任何 DOAC,应选用华法林。抗凝期间应定期监测肾功能以纠正可改变的肾功能衰退,并适当调整 DOAC 剂量。有研究显示,利伐沙班可降低冠心病,包括心肌梗死和急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)事件风险^[11],建议冠心病合并心房颤动时首选(表 3)。

表 3 根据肾功能情况选择 DOAC 种类和剂量参照表

CrCl (ml/min)	达比加群酯	利伐沙班	艾多沙班
≥ 50	110 mg, 2 次/d	15 mg, 1 次/d	30 mg, 1 次/d
30~49	110 mg, 2 次/d	15 mg, 1 次/d	30 mg, 1 次/d
15~29	不推荐	10 mg, 1 次/d (慎用)	15 mg, 1 次/d (慎用)
< 15	不推荐	不推荐	不推荐

由于特定 DOAC 的不同代谢途径,在应用 DOAC 之前必须始终评估药物相互作用,如合用某些抗心律失常药物需减少 DOAC 剂量(决奈达隆、维拉帕米、地尔硫草、胺碘酮等);应用多种抗肿瘤药、抗癫痫药和抗真菌药都禁止使用 DOAC^[12]。

专家建议 9:(1)高龄心房颤动患者是出血高风险

险人群,应用 DOAC 期间应密切观察和监测。(2) 准确评估肾功能有助预测出血风险,并根据 CrCl 选择 DOAC 种类和剂量;CrCl 30~50 ml/min 应适当减少 DOAC 用量。(3)CrCl 15~29 ml/min 时,可首选利伐沙班;CrCl<15 ml/min 以下时避免使用任何 DOAC,考虑应用华法林,冠心病合并心房颤动患者建议首选利伐沙班。(4)DOAC 应用期间需综合评估衰老、虚弱、贫血、认知障碍和跌倒风险等相关风险,注意潜在药物间相互作用。

4.4 高龄心房颤动患者华法林治疗 强有力证据表明,机械心脏瓣膜患者无论年龄大小,都应终身使用 VKA 抗凝治疗。心脏机械瓣置换术后、中重度二尖瓣狭窄、严重慢性肾脏病(CrCl≤15 ml/min)、极低体质量等合并心房颤动患者,仅可应用 VKA 治疗。

高龄心房颤动患者应用华法林期间应常规监测凝血功能,维持 INR 1.6~2.5^[13]。建议起始每天 1 次服用华法林 2.5~3 mg,每 3 天复查 1 次 INR,根据 INR 及时调整药物剂量,直至 INR 达标;之后每周复查 1 次,2 周后如 INR 达标可每月复查 1 次 INR。

华法林治疗主要问题是出血,颅内出血在 80 岁以后显著增加,尤其是在治疗的第 1~3 个月。高龄患者 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分、出血史、合用 NSAID、虚弱、贫血等,大出血发生率增高,应给予严密监测和评估。使用期间充分向患者说明药物间相互作用、维生素 K 食物摄入建议、遵医嘱服用、按时监测凝血功能以及密切观察出血反应等,可减少出血不良事件。最新心房颤动指南强调 VKA 治疗的高质量管理,使治疗目标范围内时间(time in therapeutic range, TTR) > 70% 以上,确保有效性和

安全性^[14]。

专家建议 10: (1) 华法林适用于心脏机械瓣置换、中重度二尖瓣狭窄、严重慢性肾脏病(eGFR≤15 ml/min)、极低体质量等心房颤动患者。(2) 应用华法林应严格进行临床监测,评估出血风险,维持 INR 1.6~2.5。(3) 充分考虑药物间相互作用、维生素 K 食物摄入、良好指导教育等,有助减少华法林不良反应发生。(4) 重视华法林治疗质量管理,保持 TTR > 70% 以上,可确保安全性和有效性。

4.5 高龄心房颤动患者抗凝治疗并发出血的处置及停药指征 高龄老人发生出血并发症及死亡风险增加,特别是颅内出血。多达 25%~50% 高龄心房颤动患者因出血而停用抗凝剂^[15]。应严密监测和评估,尽早识别危及生命的大出血,并迅速控制出血、稳定生命体征。

轻微出血可继续服用抗凝剂,但应密切监测出血加重可能,必要时停用抗凝剂并对症处理;严重出血或致命性大出血,需立即停止抗凝治疗,根据情况给予特异性逆转剂、输血或新鲜冷冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)、凝血酶复合物等支持治疗。

关键部位出血(例如颅内、眼部、胸部、腹部、心包、腹膜后)、危及生命或对一般控制措施反应欠佳的大出血,可给予特异性抗凝逆转剂治疗。依达赛珠单抗用于达比加群酯;安得塞奈(andexanet alfa, AA)用于 FXa 抑制剂;非特异性 4 因子凝血酶原复合物浓缩物(Four-factor prothrombin complex concentrate, 4F-PCC)可作为挽救生命的措施。华法林相关出血,可根据体质量及 INR 静脉注射维生素 K 和(或)4F-PCC。4F-PCC 的剂量为每剂 25 U/kg 体质量,最高 2500 U,AA 的剂量根据药品说明书而定(图 1)^[6]。对有生命危险的大出血、或局部治疗

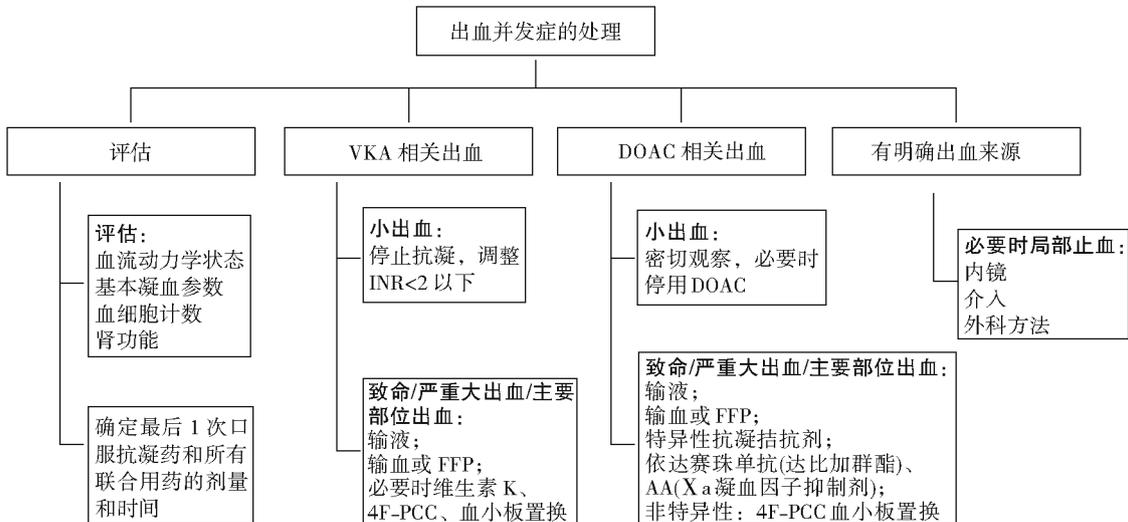


图 1 抗凝治疗出血并发症的处理流程

不能控制出血源者必要时可进行内镜、放射或外科机械止血。

专家建议 11: (1) 高龄老年发生出血并发症可增加患者死亡风险, 这是停用抗凝剂导致血栓栓塞的重要原因。(2) 小出血可继续服用抗凝剂, 如加重则停用抗凝剂, 稳定后尽快重启。(3) 出现临床相关大出血或致命性大出血, 应立即停用抗凝剂并对症治疗。(4) 对威胁生命的大出血可应用特异性抗凝逆转剂, 必要时应用内镜、放射或外科机械止血等治疗。

4.6 高龄心房颤动患者出血后重启抗凝治疗的时机及药物选择 高龄心房颤动患者抗凝出血后是否恢复以及何时恢复抗凝需进行综合评估, 考虑出血部位、严重程度、血栓形成、再出血风险、是否存在可改变的出血风险因素(包括高龄、肝病、肾功能衰竭、癌症、血小板减少症、抗血小板药物使用、高剂量 DOAC、INR 控制不佳的过度抗凝等)。如存在多发颅内微出血、无法逆转或治疗的出血原因、自发出血、未控制的高血压、长期酒精摄入、冠状动脉介入治疗后双联抗血小板治疗等情况, 一般倾向不重启抗凝。

对于出血原因消除的高龄患者通常可恢复抗凝治疗。一般胃肠道出血有效控制 1 周后可重启抗凝治疗。颅内出血患者需经多学科综合评估脑卒中获益和再出血风险, 7~8 周后考虑重启 DOAC。由于高龄患者脑微出血较常见, 特别是合并脑淀粉样血管病时颅内出血风险增加, 因此, 建议重启抗凝之前进行头颅磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)检查, 评估是否存在脑淀粉样血管病和脑微出血。此外, 非创伤性/自发性病因(如高血压脑实质出血、缺血性脑卒中、慢性硬膜下出血等)通常与较高的复发出血风险相关, 是否适合恢复及何时恢复有赖于个体风险-获益综合评估。对有血栓形成和出血风险, 且有恢复抗凝相对或绝对禁忌证者, 可考虑左心耳封堵术^[16]。

高龄老年、低体质量或体弱 NVAf 患者, 可首选艾多沙班, 其次达比加群酯和利伐沙班^[16]。鉴于高龄患者依从性和认知功能问题, 可选择 1 次/d 的 DOAC, 如利伐沙班或艾多沙班。应严密监测肝肾功能、出血症状和体征, 并密切随访(表 4)。

专家建议 12: (1) 高龄心房颤动患者出血后应在全面评估风险-获益后, 确定是否重启抗凝; 继发性出血原因消除后可恢复抗凝; 胃肠道出血有效控制 1 周后一般可重启抗凝。(2) 颅内出血患者经多学科综合评估脑卒中获益和再出血风险, 7~8 周后

考虑重启 DOAC。(3) 重启抗凝之前建议进行 SWI 检查, 明确是否存在脑淀粉样血管病和脑微出血。(4) 对具有血栓形成和出血风险者, 可考虑左心耳封堵术。(5) 重启 DOAC 应重视个体化, 首选艾多沙班, 其次达比加群酯和利伐沙班; 选择 1 次/d 的 DOAC 可提高依从性; 应密切监测和随访, 避免出血复发风险。

表 4 抗凝药物选择及重启抗凝时机

临床情况和药物选择	处理建议
继发性出血	出血原因消除后可以恢复抗凝治疗
胃肠道出血	有效控制 1 周后可以重启抗凝治疗
颅内出血	多学科团队会诊评估脑卒中获益和再出血风险, 在 7~8 周后可以考虑重启 DOAC; 重启抗凝之前进行 SWI 检查, 评估是否存在脑淀粉样血管病和脑微出血
非创伤性/自发性病因	评估出血复发风险-获益净效益后决定
冠心病、既往心肌梗死病史, 或高危 ACS 风险	建议首选利伐沙班
高栓塞和高出血风险且具有恢复抗凝禁忌证	考虑左心耳封堵术
药物选择	首选艾多沙班, 次选达比加群酯和利伐沙班
考虑依从性	选择 1 次/d 的 DOAC, 如利伐沙班或艾多沙班

5 高龄心房颤动患者抗凝治疗的实验室检查及监测

5.1 高龄心房颤动患者抗凝治疗的实验室检查

5.1.1 VKA 类抗凝剂实验室检查 华法林是 VKA 类最常用药物, 利用 INR 反映华法林抗凝强度。华法林治疗窗较窄, 治疗强度控制不当可导致出血或抗凝无效, 定期评估抗凝治疗强度和稳定性至关重要。TTR 用于评估华法林治疗的有效性和稳定性, TTR 越高, 预防血栓栓塞的有效性和安全性越好。

专家建议 13: 推荐高龄患者 INR 为 1.6~2.5, 维持 TTR>70%, 计算 TTR 时应包括不少于 6 个月的 INR 监测值^[8]。

5.1.2 DOAC 的实验室检查

(1) 凝血酶抑制剂——达比加群酯

活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT): aPTT 会随达比加群酯浓度升高延长。大多数接受达比加群酯治疗患者 aPTT 比值>1.2(患者 aPTT/正常对照 aPTT), 因此 aPTT 可用于达比加群酯抗凝效果的定性评估。正常 aPTT 可以排除高于治疗剂量的达比加群酯, 不能排除治疗范围内的达比加群酯。不同厂家的 aPTT 试剂敏感性不一, 且 aPTT 还会受痕痕抗凝物、内源性因子缺乏等因素影响。所以, 在应用

aPTT 评估患者抗凝治疗状态时应综合分析。

凝血酶时间(thrombin time, TT):达比加群酯可使 TT 延长,且 TT 对达比加群酯有很高敏感性。使用不同试剂检测时,低于 30 μg/L 浓度的达比加群酯可使 TT 明显延长,50 μg/L 或更高浓度达比加群酯可使 TT 高出检测范围上限。正常 TT 可以表明几乎没有达比加群酯作用。

稀释凝血酶时间(diluted TT, dTT):为克服 TT 试验太敏感,将 1 份患者血浆用 3 份正常人混合血浆稀释,加入固定量凝血酶启动凝血反应,检测 dTT,同时测定含有已知浓度达比加群酯血浆样本的 dTT 进行定标,将患者血浆检测出的 dTT 与该标准曲线比对,即可得到达比加群酯浓度,范围为 0~500 μg/L。

ecarin 蛇毒凝固时间(ecarin clotting time, ECT):ecarin 蛇毒特异地激活凝血酶原,产生不稳定的凝血酶,该凝血酶可被达比加群酯抑制,从而测定达比加群酯抗凝活性。纤维蛋白原和凝血酶缺乏会影响测试准确性。达比加群酯血浆浓度与 ECT 结果呈线性。ECT 试验改进后出现 ecarin 蛇毒发色试验,是将 ecarin 蛇毒加入血浆样本中,通过发色底物测量不稳定凝血酶产生。ecarin 蛇毒发色试验不是基于血浆凝固的实验,所以不受纤维蛋白原影响。ecarin 蛇毒的检测不受肝素干扰,在使用肝素的情况下会有更大应用价值。

专家建议 14:(1)aPTT 和 TT 可作为达比加群酯抗凝药物的筛查试验,采用 dTT 或者 ECT 可定量检测达比加群酯血药浓度,与金标准有很好相关性。

(2)直接 FXa 抑制剂利伐沙班、艾多沙班的实验室检查

凝血酶原时间(prothrombin time,PT):利伐沙班对 PT 影响最强,其次是艾多沙班。PT 随利伐沙班浓度增长而延长,不同试剂敏感性不同。对于艾多沙班,PT 延长在服药后 2 h 达峰值,但影响有限,可变性多,致使 PT 不适合艾多沙班抗凝效果的常规筛查试验。

抗 FXa 试验(发色底物法):抗 FXa 试验测定利伐沙班类的原理。利伐沙班类药物直接与 FXa 结合并灭活 FXa,剩余的 FXa 水解发色底物 S-2765,释放出黄色对硝基苯胺,其颜色深浅与血浆中利伐沙班类药物浓度呈负相关(图 2)^[17]。

专家建议 15:PT 可作为利伐沙班类抗凝药的筛查试验,采用抗 FXa 试验可定量检测利伐沙班血药浓度,与金标准有很好相关性。

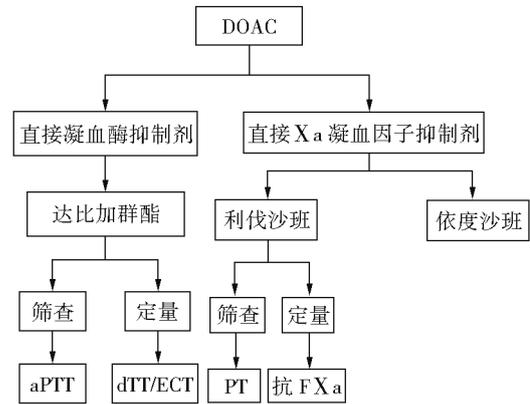


图 2 推荐 DOAC 实验室监测流程

5.2 高龄心房颤动患者抗凝治疗的动态监测及策略调整

5.2.1 华法林抗凝治疗的动态监测及策略调整

华法林抗凝疗效确切,但不同个体有效剂量变异幅度较大且有效治疗窗较窄,且其抗凝作用易受多种食物和药物影响,应在用药过程中定期监测凝血功能及 INR。年龄≥75 岁、肝肾功能减退等是华法林抗凝出血的独立危险因素。高龄患者应平衡血栓及出血风险后将 INR 维持在有效值低限^[17]。

专家建议 16:高龄或出血高危患者 INR 为 1.6~2.5,如 6 个月内 2 次 INR>5.0 或<1.5,或 1 次 INR>8.0,均为 INR 不稳定,应积极寻找引起 INR 波动原因。

5.2.2 DOAC 抗凝治疗的动态监测及策略调整

(1)推荐非紧急情况下,对高龄患者进行 DOAC 检查。在监测药物浓度时,患者应服药 5 次或以上使 DOAC 趋于稳定状态。在下一次服药前,测定血浆 DOAC 谷浓度,血浆浓度值应在相应的浓度范围内。(2)紧急情况下,急性出血和确定适当逆转抗凝方案时,测定 DOAC 浓度有助于确定其对出血的影响,确定何时进行干预。推荐根据血浆 DOAC 浓度使用逆转剂,达比加群酯浓度在严重出血患者>50 μg/L、高出血风险需处理时>30 μg/L,可考虑使用逆转剂。

专家建议 17:(1)使用 DOAC 发生大出血或致命性出血风险较低,无须反复监测凝血状况^[14]。当发生严重出血或血栓栓塞事件、需手术操作时、明显肝肾功能异常、出现可疑药物相互作用或过量用药时需及时检测凝血状况^[8]。(2)高龄、肾功能受损及存在其他出血高危因素者需相应减少 DOAC 剂量,避免引起严重出血。对已接受 DOAC 进行抗凝治疗的患者,应定期复查肝肾功能并调整抗凝方案,必要时停用 DOAC 或转换为华法林。

6 特定共病高龄心房颤动患者的抗凝治疗

6.1 高龄心房颤动患者合并缺血性脑卒中的抗凝治疗

心房颤动与缺血性脑卒中在高龄老年群体中并存的比例高。目前国内外相关指南,一致推荐口服抗凝药物用于 NVAf 缺血性脑卒中,以降低卒中复发风险,相关共识并未明确年龄分层^[1]。目前无确切文献指导高龄心房颤动合并缺血性脑卒中口服抗凝药物治疗。两项研究显示,心房颤动合并既往卒中或短暂性脑缺血发作者,DOAC 对复发缺血性脑卒中、颅内出血及全因死亡的复合事件疗效优于 VKA 且与年龄分层无显著相关,即使最年长老年亦同样有效^[18]。高龄患者缺血及出血风险均显著增加,且由于器官功能衰退、多种疾病共存,进一步增加了高龄心房颤动合并缺血性脑卒中急性期抗凝治疗的复杂性。2018 年 EHRA 提出以卒中临床严重程度(美国国立卫生研究院卒中量表评分)来确定抗凝时机^[19]。2021 年 AHA/ASA 建议在急性缺血性脑卒中发生后 2~14 d 启动抗凝,高危出血转化患者建议延迟 14 d 后再开始抗凝^[20]。

TIMING 和 ELAN 是针对泛年龄段心房颤动合并急性缺血性脑卒中后 DOAC 启动时间的 RCT 研究。TIMING 研究发现,早期(≤ 4 d)DOAC 抗凝不劣于延迟(5~10 d)抗凝,且症状性脑出血、大出血总体发生率低^[21]。该试验入组高比例高龄患者, ≥ 75 岁占 67.6%,超高龄(> 84 岁)超过 1/4 (28.6%)。ELAN 研究 2 组年龄的中位数分别为 77 岁和 78 岁^[22]。该研究中脑卒中严重程度以基线梗死部位及体积大小确定,结果显示,早期抗凝组 30 d 包括缺血性脑卒中复发、全身栓塞性事件、严重颅内出血、症状性颅内出血及血管性死亡的复合事件发生率较延迟抗凝组降低 1.18%。TIMING 和 ELAN 的研究结果对高龄心房颤动合并急性缺血性脑卒中患者是适用和可参考的。

专家建议 18: (1) 高龄心房颤动患者急性脑卒中后再发脑卒中风险高,根据临床严重程度和权衡出血转化风险后,可考虑重启抗凝治疗,优选 DOAC。(2) 结合目前指南推荐及最新 RCT 研究,建议在联合美国国立卫生研究院卒中量表评分和卒中影像综合评估脑卒中类型、全面考虑高龄心房颤动合并急性缺血性脑卒中患者整体状况基础上,选择个体化抗凝时机。

6.2 高龄心房颤动患者合并出血性脑卒中 (intracranial hemorrhage, ICH) 的抗凝治疗 ICH 包括脑出血、蛛网膜下腔出血。一项卒中登记数据(中

位年龄 79 岁)显示,首次发生脑出血患者中 21.9% 合并心房颤动^[23]。

2023 年一项荟萃分析提示,口服抗凝药可明显降低发生严重缺血性心血管事件的风险,出血事件无增加。此外,启动抗凝剂与避免抗凝剂患者在全因死亡、1 年后死亡或依赖性方面也无差异^[24]。

目前尚无确切证据指导高龄心房颤动合并 ICH 重启抗凝治疗的时机和药物选择(参考 4.2 部分)。亚洲心房颤动脑卒中预防科学声明建议有颅内出血病史者,应根据脑卒中二级预防获益和 ICH 复发的风险因素,制定个体化抗凝方案。ENGAGEAF-TIMI 试验对 ≥ 80 岁心房颤动患者艾多沙班 60 mg、30 mg 和艾多沙班 30 mg、华法林治疗的缺血和出血预后的对比研究显示,30 mg/d 艾多沙班治疗时大出血事件低于 60 mg/d 及华法林,且缺血性事件无增加^[25];提示即使目前无减量标准,高龄老年心房颤动也可考虑减低抗凝药物剂量。脑小血管病患者脑微出血、继发于脑血管淀粉样变的脑叶出血、自发性或与华法林相关脑出血在老年患者中较常见,且可增加 ICH 风险,重启抗凝治疗前建议进行脑 SWI 检查。

专家建议 19: (1) 高龄心房颤动合并 ICH 重启口服抗凝药治疗的时机和药物选择应采用个性化定制方案。(2) 抗凝治疗前应筛查脑淀粉样变性、脑微出血等高风险因素。(3) 高龄高出血风险患者可考虑使用低剂量抗凝药物。

6.3 高龄心房颤动合并肿瘤的抗凝治疗 肿瘤患者发生心房颤动显著高于非肿瘤人群,合并心房颤动的发生率随年龄增长显著增高,由于肿瘤患者病理生理状态复杂,血栓和出血风险均增加。一项英国人群研究发现合并乳腺癌或前列腺癌心房颤动患者,脑卒中风险显著高于无肿瘤者。研究发现特别是血液系统恶性肿瘤、肺癌、前列腺癌、结肠癌及合并肝肾不全者出血风险更高^[26]。

现有心房颤动指南推荐应对栓塞风险增高的心房颤动患者进行抗凝治疗,但高龄肿瘤患者并发心房颤动,抗凝治疗因高出血风险面临挑战。一项英国流行病学研究发现 > 85 岁高龄心房颤动合并肿瘤患者口服抗凝处方率最低^[27]。一项日本前瞻性多中心 ANAFIE 队列研究对 > 75 岁心房颤动患者研究发现,肿瘤组和无肿瘤组脑卒中/全身性栓塞事件的 2 年发生率相似。肿瘤组患者大出血发生率、全因死亡发生率和净临床结局发生率均高于非肿瘤组患者。与华法林相比,进展性肿瘤患者未观察到 DOAC 与脑卒中/全身性栓塞事件、大出血等风险

降低相关^[28]。

专家建议 20: (1) 对栓塞风险增高的老年心房颤动合并肿瘤患者抗凝治疗是合理的, 但进行特异性治疗或高出血风险的患者, 抗凝治疗应谨慎。(2) 华法林、DOAC 均可作为老年心房颤动合并肿瘤患者的治疗药物。

6.4 高龄心房颤动患者合并衰弱的抗凝治疗 一项大样本荟萃分析发现, 心房颤动患者合并衰弱风险约为 40%, 高龄老年心房颤动患者合并衰弱的风险最高可达 82%^[29]。

衰弱与跌倒发生呈正相关, 反复跌倒会显著增加颅内出血风险, 因此衰弱和反复跌倒成为临床不对患者进行抗凝的常见原因之一。荟萃研究显示, 合并衰弱的心房颤动患者使用抗凝药物比例低于无衰弱心房颤动患者。不建议将合并衰弱作为高龄老年心房颤动患者抗凝治疗的禁忌证, 应充分评估患者血栓栓塞和出血风险, 权衡抗凝治疗获益与出血风险后决定。

一项荟萃分析显示, 与华法林相比, 心房颤动合并衰弱患者服用 DOAC 可降低缺血性脑卒中和全因死亡风险, 且大出血与颅内出血风险更低^[30]。ELDERCARE-AF 研究亚组分析, 纳入 ≥ 80 岁心房颤动合并衰弱患者, 发现小剂量艾多沙班 (15 mg/d) 可显著减少脑卒中或系统性血栓事件, 且不显著增加出血事件^[31]。因此, 对于合并衰弱的高龄老年心房颤动患者, 首次处方抗凝药物时可考虑优选 DOAC, 并酌情减少药物剂量。对高龄心房颤动患者, 是否应将 VKA 转换为 DOAC 仍存争议。一项多中心、开放标签、随机对照研究显示, 对高龄心房颤动合并衰弱者, 将 INR 指导的 VKA 转换为 DOAC 与出血事件增多相关, 而血栓栓塞事件发生并未减少^[32]。

专家建议 21: (1) 不建议将合并衰弱作为高龄老年心房颤动患者抗凝治疗的禁忌证, 应充分评估患者血栓栓塞和出血风险, 权衡抗凝治疗获益与出血风险后决定。严重衰弱及疾病终末期患者不适合抗凝治疗。(2) 对合并衰弱的高龄心房颤动患者抗凝治疗可优先选择 DOAC, 对既往长期服用 VKA 的高龄心房颤动患者, 可继续使用 VKA。

6.5 高龄心房颤动患者合并心力衰竭的抗凝治疗 高龄心力衰竭患者常合并心房颤动。高龄、心力衰竭及常伴发的肾功能不全等决定了血栓事件的高危特征和抗凝重要性, 出血风险因素也更复杂, 包括高龄、抗血小板治疗、肝肾功能不全、贫血、多种药物治疗、跌倒、虚弱等。良好权衡血栓与出血收益是抗凝

治疗的关键基础。HAS-BLED 评分等可能无法准确反映抗凝治疗带来的额外出血风险。目前共识认为, DOAC 对高龄心房颤动血栓预防作用不劣于华法林, 而大出血风险低于华法林。尚无确切临床证据支持最优 DOAC 选择。美国老年医学会将华法林、利伐沙班和达比加群酯列入潜在不适当药物名单中, 建议 ≥ 80 岁患者应慎用^[33-34]。

专家建议 22: 高龄心房颤动患者合并心力衰竭时, 血栓与出血风险明显增加, 需要个体化权衡利弊。DOAC 对高龄心房颤动患者血栓预防疗效不劣于华法林, 而大出血风险低于华法林, 推荐 DOAC 优先于华法林选择。

6.6 高龄心房颤动合并瓣膜病 临床上将瓣膜性心房颤动定义为与血流动力学显著相关的中重度二尖瓣狭窄及人工机械心脏瓣膜相关心房颤动, 瓣膜性心脏病 (valvular heart disease, VHD) 称为欧洲心律学会 (European Heart Rhythm Society, EHRA) 1 型, 其他原因心房颤动为 NVAf, 简称 EHRA 2 型 VHD^[35]。

临床上高龄 1 型 VHD 合并心房颤动相对少见。现有研究表明, ≥ 80 岁患者出血风险增加同时血栓栓塞事件和全因死亡率与普通人群无差异。指南推荐抗凝药物选择华法林, 我国建议治疗 INR 目标范围 1.6~2.5。

对于高龄 2 型 VHD 合并心房颤动患者, 大型 RCT 研究及亚组分析表明, DOAC 对减少脑卒中或全身性栓塞疗效较华法林更优, 且 DOAC 颅内出血更少, 但并未降低伴有心房颤动的 2 型 VHD 心房颤动患者总体病死率。DOAC 对高龄患者血栓栓塞预防和副反应疗效可能更优于华法林, 依从性更好, 不同 DOAC 间存在细微差异。

对生物瓣膜 (外科手术或介入治疗) 或瓣膜修复术后患者, 抗凝剂选择存在一定争议, 如经导管主动脉瓣置换术 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) 术后。针对 2 型 VHD 生物瓣或瓣膜修复合并心房颤动患者研究显示, DOAC 不增加脑卒中、出血或死亡风险, 发生大出血风险较华法林更低。但是目前达比加群酯和利伐沙班的研发商并不建议上述药物应用于人工心脏生物瓣膜置换术患者。对置换生物瓣膜的心房颤动患者采用 DOAC 进行抗凝治疗时, 应与患者详细沟通, 共同制订决策^[36]。

专家建议 23: (1) 高龄心房颤动患者合并中重度二尖瓣狭窄或机械瓣膜, 出血风险增加, 但血栓栓塞事件和全因死亡率无差异, 推荐华法林治疗。(2)

高龄心房颤动合并非 VHD 患者,推荐优先选择 DOAC。(3)高龄心房颤动合并生物瓣膜或瓣膜修复术后,除 TAVI 外,DOAC 治疗不劣于华法林,推荐 DOAC 或华法林治疗。

6.7 高龄心房颤动合并心肌病 扩张型心肌病高龄心房颤动患者抗凝,其循证证据来源于 RCT 研究的心力衰竭亚组,建议个体化权衡抗凝与出血的收益。目前共识指出,DOAC 对高龄心房颤动血栓预防效果不劣于华法林,而大出血风险低于华法林。

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)心房颤动发生率显著升高,心房颤动发生时血栓栓塞风险亦显著升高。即使 CHA₂DS₂-VASc 评分为 0,发生栓塞事件的概率也很高。HCM 相关心房颤动被认为是一种严重并发症,与患者脑卒中的高风险以及病死率增加有关。近年多数指南建议,所有 HCM 合并心房颤动患者第 1 次临床心房颤动发作后即应开始口服抗凝剂治疗,即使只有单次心房颤动短暂发作亦如此。积极抗凝治疗已显著降低了 HCM 患者脑卒中风险。临床证据表明,DOAC 与华法林对 HCM 合并心房颤动患者出血风险和抗凝效果疗效无明显差异。两项来自美国和韩国的大型 HCM 和心房颤动患者真实世界数据表明,DOAC 治疗对降低血栓栓塞事件风险与 VKA 治疗相似,除不增加出血风险外,对降低病死率和颅内出血更具优势。由于 HCM 特殊的解剖和血流动力学特征,HCM 合并心房颤动的节律控制也受到临床重视,控制心室率的策略对于无症状(或症状轻微)心房颤动患者具有良好疗效。对大多数症状明显且生活质量受损的心房颤动患者,特别是心脏储备显著不良的高龄患者,恢复和维持窦性心律必要性更强^[37]。

转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变性(transthyroid hormone protein cardiac amyloidosis, TTRCA)患者有明显的限制性心肌病表型,高龄患者发病多见,且伴心房颤动比例显著升高。血栓栓塞事件是 TTRCA 伴发心房颤动常见并发症,且 TTRCA 左心耳血栓发生率也升高,抗凝效果亦较差,即使经过 28 d 规范抗凝治疗,其左心房血栓比例仍可达 43%。同时,由于淀粉样蛋白沉积导致血管壁脆弱,更易发生出血。鉴于该类患者出血发生率高、抗凝禁忌证多或尽管进行了抗凝治疗但仍发生心房血栓的患者,左心耳封堵术可能是 TTRCA 患者重要替代方案^[38]。

专家建议 24:(1)高龄 HCM 相关心房颤动是一种严重并发症。建议所有 HCM 合并心房颤动患

者第 1 次临床心房颤动发作后即开始口服抗凝治疗,DOAC 优于华法林。由于 HCM 特殊血流动力学特征,建议优选节律控制。(2)高龄心房颤动合并限制性心肌病,特别是 TTRCA 患者,血栓风险及出血风险均显著升高,推荐 DOAC 优于华法林。可考虑左心耳封堵术作为 TTRCA 患者重要替代方案。

7 高龄心房颤动患者心脏手术后抗凝治疗

7.1 高龄心房颤动患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后抗凝治疗 高龄 PCI 合并心房颤动抗凝曾是过去 10 年研究的热点。高龄患者由于较高出血风险等特殊性和药物的选择和使用提出了更高要求。PCI 合并心房颤动患者,抗血栓治疗管理的关键是良好平衡出血、冠状动脉缺血事件和脑卒中风险,抗血小板和抗凝药物的合理联合具有严峻挑战性。多项 RCT 表明,与三联抗血栓疗法相比,双联(单抗血小板联合 DOAC 抗凝治疗)疗法具有更好安全性,减少三联抗凝治疗应用时间已被证实可明显减少出血事件。抗凝及抗血小板联合治疗时,DOAC 比 VKA 具有更好安全性,尤其是大出血发生率显著降低,应该优先考虑包含 DOAC 的双联抗凝治疗策略。高强度抗凝方案时间已明显缩短,ESC、AHA 和国内指南均已将三联抗凝治疗应用减少至 PCI 后 7 d。对于经过术前综合评估需 PCI 的高龄患者,可以良好耐受该种抗凝方案。此外,超过 50%~70%接受包含阿司匹林抗血栓治疗方案的患者,同时接受质子泵抑制剂治疗有助于减少消化道症状^[39]。

专家建议 25:(1)高龄心房颤动患者 ACS 接受 PCI 术以及慢性冠状动脉综合征接受择期 PCI 术后,建议采用三联抗凝治疗 1 周,继以 DOAC 联合氯吡格雷双联抗凝方案治疗 6~12 个月,1 年后可单独使用 DOAC。(2)高龄心房颤动患者 PCI 术后接受包含 ASA 的抗血栓治疗方案时,使用包括质子泵抑制剂在内的黏膜保护治疗可能有助于减少消化道症状。

7.2 高龄心房颤动患者冠状动脉旁路移植术(coronary artery byass graft, CABG)术后抗凝 高龄 CABG 后合并心房颤动患者,临床多见于 CABG 多年后伴发心房颤动,按照指南可以采用单一抗凝治疗对 CABG 进行二级预防及心房颤动抗凝,推荐 DOAC 单药治疗。正在进行抗凝治疗的高龄心房颤动患者即将进行 CABG 时,术前应全面评估实施 CABG 时围术期血栓、心力衰竭以及感染等复杂问

题。目前指南推荐应择期行 CABG, 抗凝治疗在术前停用, 不进行桥接治疗。术后推荐单一抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)与 DOAC 联合治疗 1 年, 之后根据 CHA₂DS₂-VASc 评分, 可以 DOAC 单药治疗或低剂量阿司匹林+DOAC^[40]。

CABG 术后心房颤动是目前研究的一个热点, CABG 本身对凝血功能影响较大, CABG 术后心房颤动虽然大多数是短暂一过性的, 但发作超过 24~48 h 高血栓风险患者, 建议在口服抗血小板基础上加用抗凝治疗。高龄患者采用单一抗血小板药物+DOAC, 避免三联抗血栓治疗。新近多个研究显示, CABG 术后心房颤动患者可能与非手术心房颤动患者病理生理机制存在不同, 其血栓发生率相对较低, 接受 DOAC 治疗者, 血栓栓塞和病死率与未接受抗凝治疗的患者相似, 但出血风险显著升高, 如果患者心房颤动已转为窦性心律, 常规 4 周抗凝治疗不仅不能减少栓塞, 尚可能增加出血事件^[41]。

专家建议 26: (1) 病情稳定的 CABG 术后 1 年以上的高龄心房颤动患者, 推荐单用抗凝治疗, DOAC 优于华法林。(2) 慢性心房颤动择期 CABG 围术期, 抗凝治疗在术前停用, 不进行桥接治疗, 术后单一抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)与 DOAC 联用 1 年, 之后可 DOAC 单药治疗。

7.3 高龄心房颤动患者非心脏手术或操作围术期抗凝 高龄心房颤动围术期抗凝由手术本身大小、基础状况、综合评估决定, 抗凝治疗临床获益与风险在手术决策中必须综合考虑, 包括围术期血栓和出血的高危因素、抗凝桥接、停用与恢复等。可参照普通年龄围术期抗凝治疗指南^[42]。

专家建议 27: (1) 高龄心房颤动患者, 拔牙、根管治疗等小型牙科手术、皮肤科表浅手术、白内障、青光眼等眼科小手术、胃肠镜检查等出血风险较低的小手术, 围术期不建议停用抗凝治疗。(2) 应用 DOAC 的高龄心房颤动患者, 择期手术建议手术前 1~2 d(高出血风险)停用利伐沙班或艾多沙班, 达比加群酯根据肌酐清除率和出血风险在术前 1~4 d 停用, DOAC 在围术期停用时, 无需肝素类桥接治疗。条件允许情况下, 术后 24 h 恢复 DOAC 治疗, 高出血风险患者术后 48~72 h 恢复 DOAC。(3) 应用华法林的高龄患者, 建议在择期手术前 5 d 停用华法林, 不需肝素类桥接治疗; 条件允许情况下, 术后 24 h 以常规剂量恢复华法林治疗, 高出血风险患者术后 48~72 h 恢复。血栓风险极高者, 如 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 7 分高龄心房颤动患者, 可考虑给予肝素桥接治疗。

7.4 主动脉瓣介入治疗的心房颤动患者抗凝治疗

TAVI 是治疗严重主动脉瓣狭窄的重要微创手术, 9%~40% 的 TAVI 患者出现心房颤动, 增加了血栓形成风险, 其全因死亡和心血管死亡风险增加 2 倍以上。ENVISAGE-TAVI AF 研究纳入患者年龄明显高于其他临床试验 10~20 岁, 平均年龄达 82 岁, 结果表明, 与 VKA 相比, 艾多沙班有更好的依从性和有效性, 但出血风险也更高, 特别是胃肠道大出血, 即使是低剂量组出血事件也显著增多^[43]。现有指南共识均已涉及高龄患者, 甚至大多数资料直接来源于高龄患者, 抗凝治疗可基本依照现有指南, 同时仍应强调个体化原则。

中国 TAVI 指南建议, 合并心房颤动的 TAVI 患者终身口服抗凝药, 并依据 CHA₂DS₂-VASc 评分, 选用 VKA 或新型口服抗凝剂。高龄患者应充分评估出血风险并对出血事件进行详细预估, 口服 VKA 抗凝患者, 应进行严格 INR 监测教育^[44]。

专家建议 28: 高龄 TAVI 伴发心房颤动患者抗凝治疗是必要的, 建议终身服用口服抗凝药物, DOAC 对华法林在血栓出血事件上优势并不明显, 甚至胃肠道出血比例更高, 推荐使用 VKA(首选)或 DOAC 进行抗凝治疗。

顾问组成员(按姓氏笔画排序): 白小涓(中国医科大学附属盛京医院), 丛玉隆(解放军总医院第二医学中心), 李小鹰(解放军总医院第二医学中心), 高学文(内蒙古自治区人民医院), 郭新贵(复旦大学附属华东医院)

执笔专家(按姓氏笔画排序): 丁宇(中国老年保健医学研究会血栓防治分会), 王海军(解放军总医院第二医学中心), 尹新华(深圳大学总医院), 司全金(解放军总医院第二医学中心), 刘小利(浙江大学医学院附属浙江医院), 屈晨雪(北京大学第一医院), 鲁晓春(解放军总医院第二医学中心)

专家组成员(按姓氏笔画排序): 丁宇(中国老年保健医学研究会血栓防治分会), 王海军(解放军总医院第二医学中心), 尹新华(深圳大学总医院), 白小涓(中国医科大学附属盛京医院), 丛玉隆(解放军总医院第二医学中心), 司全金(解放军总医院第二医学中心), 刘小利(浙江大学医学院附属浙江医院), 刘双梅(青岛市市立医院), 乔成栋(兰州大学第一医院), 李小鹰(解放军总医院第二医学中心), 汪芳(北京医院), 吴锦晖(四川大学华西医院), 屈晨雪(北京大学第一医院), 柳志红(中国医学科学院阜外医院), 高学文(内蒙古自治区人民医院), 郭新贵(复旦大学附属华东医院), 董建增(首都医科大学附属北京安贞医院), 鲁晓春(解放军总医院第二医学中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on

- clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2024, 149(1): e1-e156. DOI:10.1016/CIR.0000000000001193.
- [2] 四川大学华西医院,北京医院,中国老年保健医学杂志编辑委员会.老年健康综合评估与管理应用指南[J]. *中国老年保健医学*, 2022, 20(6): 3-14. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2022.06.001.
- [3] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会.老年人衰弱预防中国专家共识(2022)[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(5): 503-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.05.001.
- [4] 皮红英,高远,侯惠如,等.老年人跌倒风险综合管理专家共识[J]. *中华保健医学杂志*, 2022, 24(6): 439-441. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2022.06.001.
- [5] 国家重点研发项目(2018YFC2002400)课题组,中国老年医学学会医养结合促进委员会.高龄老年共病患者多重用药安全性管理专家共识[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(5): 548-554. DOI:10.3969/j.issn.1674-3245.2021.05.040.
- [6] Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(36): 3314-3414. DOI:10.1093/eurheartj/ehae176.
- [7] 邓家龙,何柳,蒋超,等.CAS评分和CHA2DS2-VASc评分指导我国非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗的预后比较[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(9): 888-894. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210826-00740.
- [8] 中华医学会老年医学分会心血管学组,中国老年保健医学研究会老年心脑血管病分会.老年心房颤动诊治中国专家共识(2024)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2024, 28(2): 103-124. DOI:10.3760/cma.j.cn113859-20240130-00012.
- [9] Bonanad C, Formiga F, Anguita M, et al. Oral anticoagulant use and appropriateness in elderly patients with atrial fibrillation in complex clinical conditions: ACONVENIENCE study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(24): 7423. DOI: 10.3390/jcm11247423.
- [10] Perreault S, Côté R, Dragomir A, et al. Effectiveness and safety of low-dose versus standard-dose rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0277744. DOI:10.1371/journal.pone.0277744.
- [11] Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13): e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559.
- [12] Goldstein R, Jacobs AR, Zighan L, et al. Interactions between direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications: potential implications on DOAC treatment[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(3): 203-214. DOI: 10.1007/s40263-023-00990-0.
- [13] Gurol ME, Sposato LA. Advances in neurocardiology: focus on anticoagulation for valvular heart disease with and without atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2022, 53(12): 3763-3768. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.039310.
- [14] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会.心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572-618. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230416-00221.
- [15] Giustozzi M, Castellucci LA, Barnes GD. Management of anti-coagulant treatment and anticoagulation-related complications in nonagenarians[J]. *Hamostaseologie*, 2020, 40(3): 292-300. DOI:10.1055/a-1174-1290.
- [16] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15-88. DOI: 10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.
- [17] Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 update of the international council for standardization in haematology recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(8): 1008-1020. DOI:10.1055/a-1450-8178.
- [18] Polymeris AA, Macha K, Paciaroni M, et al. Oral anticoagulants in the oldest old with recent stroke and atrial fibrillation[J]. *Ann Neurol*, 2022, 91(1): 78-88. DOI: 10.1002/ana.26267.
- [19] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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.
- [20] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
- [21] Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al. Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study[J]. *Circulation*, 2022, 146(14): 1056-1066. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666.
- [22] Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(26): 2411-2421. DOI: 10.1056/NEJMoa2303048.
- [23] Gabet A, Olié V, Béjot Y. Atrial fibrillation in spontaneous intracerebral hemorrhage, Dijon Stroke Registry (2006-2017)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(17): e020040. DOI: 10.1161/JAHA.120.020040.
- [24] Al-Shahi Salman R, Stephen J, Tierney JF, et al. Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1140-1149. DOI:10.1016/S1474-4422(23)00315-0.
- [25] Zimmerman A, Braunwald E, Steffel J, et al. Dose reduction of

- edoxaban in patients 80 years and older with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(9): 817-825. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.1793.
- [26] Ajabnoor AM, Parisi R, Zghebi SS, et al. Common cancer types and risk of stroke and bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based study in England[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(19): e029423. DOI: 10.1161/JAHA.123.029423.
- [27] Ajabnoor AM, Parisi R, Zghebi SS, et al. Oral anticoagulant prescribing among patients with cancer and atrial fibrillation in England, 2009-2019[J]. *Cancer*, 2024, 130(8): 1316-1329. DOI: 10.1002/cncr.35152.
- [28] Ikeda T, Yamashita T, Akao M, et al. Effect of cancer on clinical outcomes in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation—substudy of the ANAFIE registry[J]. *Circ J*, 2022, 86(2): 202-210. DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0631.
- [29] Proietti M, Romiti GF, Raparelli V, et al. Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 1, 187, 000 patients [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79: 101652. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101652.
- [30] Zeng S, Zheng Y, Jiang J, et al. Effectiveness and safety of DOACs vs. warfarin in patients with atrial fibrillation and frailty: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 907197. DOI: 10.3389/fcvm.2022.907197.
- [31] Akashi S, Oguri M, Ikeno E, et al. Outcomes and safety of very-low-dose edoxaban in frail patients with atrial fibrillation in the ELDERCARE-AF randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(8): e2228500. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28500.
- [32] Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2024, 149(4): 279-289. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
- [33] Bhatia K, Ladd LM, Carr KH, et al. Contemporary antiplatelet and anticoagulant therapies for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(5): 235-262. DOI: 10.1007/s11910-023-01266-2.
- [34] By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update 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.
- [35] Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE)[J]. *Europace*, 2017, 19(11): 1757-1758. DOI: 10.1093/europace/eux240.
- [36] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(2): e183-e353. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002.
- [37] Rowin EJ, Link MS, Maron MS, et al. Evolving contemporary management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2023, 148(22): 1797-1811. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065037.
- [38] Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, et al. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a review[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(2): 297-302. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.09.018.
- [39] Chow JK, Bagai A, Tan MK, et al. Antithrombotic therapies in Canadian atrial fibrillation patients with concomitant coronary artery disease: insights from the CONNECT AF + PCI-II program[J]. *J Cardiol*, 2023, 82(2): 153-161. DOI: 10.1016/j.jjcc.2023.03.004.
- [40] 中国冠状动脉旁路移植术后二级预防专家共识组, 中国医师协会心血管医师分会冠心病外科学组, 中华医学会胸心血管外科学分会冠心病外科学组, 中国冠状动脉旁路移植术后二级预防专家共识(2020版)[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(4): 193-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20210202-00094.
- [41] van de Kar MRD, van Brakel TJ, Van't Veer M, et al. Anticoagulation for post-operative atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting: a meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(29): 2620-2630. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae267.
- [42] Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline[J]. *CHEST*, 2022, 162(5): e207-e243. DOI: 10.1016/j.chest.2022.07.025.
- [43] Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(23): 2150-2160. DOI: 10.1056/NEJMoa2111016.
- [44] 国家心血管病中心, 国家结构性心脏病介入质控中心, 中华医学会心血管病学分会, 等. 经导管主动脉瓣置换术临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(12): 886-900. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221106-02332.

(收稿日期: 2024-09-16)

(本文编辑: 顾菊芳)