

指南 共识 临床路径

编者按 在心血管疾病的治疗领域,口服抗凝药物的应用是预防和治疗血栓性疾病的关键手段。但由于疾病本身的复杂性、患者的个体差异以及抗凝药物的特性,其管理往往面临诸多挑战。为了应对这些挑战,并提供一个规范化、标准化的工作路径,《口服抗凝药物治疗管理路径专家共识》应运而生。

该共识由首都医科大学附属北京安贞医院牵头,汇聚了来自全国31家医疗机构的药学和医学专家的专业智慧。它不仅综合了国内外最新的指南、专家共识、药品说明书以及权威药学数据库的信息,还融入了抗凝药师、临床医师们丰富的临床实践经验。旨在为临床药师及医师提供一套全面且实用的口服抗凝药物治疗管理路径,帮助他们更好地评估患者适应证与禁忌证,进行血栓和出血风险的准确评估,合理选择药物并调整剂量,确保治疗计划的有效实施,并通过定期随访来优化患者的长期管理。

《口服抗凝药物治疗管理路径专家共识》具有以下几个显著亮点:①系统化:涵盖了从信息收集到后续跟踪随访的整个管理过程;②实用性:结合了实际操作中的具体案例,提供了易于遵循的操作指导;③个性化:强调根据每位患者的具体情况定制个性化的治疗方案。

该共识不仅是对现有文献的一个重要荟萃,也凝聚了抗凝专家的经验及患者的意愿。为改善我国口服抗凝药物的使用现状提出了切实可行的建议。它将有助于提升医疗服务的质量,减少不必要的医疗风险,最终达到改善患者生活质量的目标。期待这一共识能够被广泛采纳,并在实践中不断完善,成为心血管病领域内不可或缺的参考资料。

口服抗凝药物治疗管理路径专家共识

《口服抗凝药物治疗管理路径专家共识》编写组

【摘要】 为更好地规范和优化口服抗凝药物的治疗管理,提高患者的治疗效果和生活质量,由首都医科大学附属北京安贞医院牵头,邀请了全国31家医疗机构的药学和医学专家共同制订了《口服抗凝药物治疗管理路径专家共识》。本共识紧密围绕口服抗凝药物治疗管理的全过程进行阐述,包括信息收集、适应证与禁忌证的评估、血栓和出血风险评估、药物选择与剂量调整、计划实施及后续跟踪随访等,以期规范口服抗凝药物的患者提供参考。

【关键词】 共识;口服抗凝药物;药物治疗管理;路径

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)09-0001-23

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.09.001

Expert consensus on the medication therapy management pathway of oral anticoagulant drugs

Writing committee of expert consensus on the medication therapy management Pathway of Oral anticoagulant drugs

【Abstract】 To enhance the standardization and optimization of therapeutic management for oral anticoagulant drugs, ultimately improving patients' treatment outcomes and quality of life, Beijing Anzhen Hospital, affiliated with Capital Medical University, spearheaded an initiative by inviting pharmaceutical and medical experts from 31 medical institutions nationwide to jointly formulate the "Expert consensus on the medication therapy management pathway of oral anticoagulant drugs". This consensus comprehensively covers the entire process of managing oral anticoagulant therapy, including information collection, evaluation of indications and contraindications, assessment of thrombosis and bleeding risks, drug selection and

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2017YFC0908801)

通信作者:林阳,博士,主任药师,研究方向:药事管理,精准临床药物治疗。E-mail:linyang3623@163.com

dosage adjustment, plan implementation, as well as follow-up, with the aim of providing a reference for managing patients undergoing oral anticoagulant therapy.

【Key words】 consensus; oral anticoagulant drugs; medication therapy management; pathway

口服抗凝药物广泛应用于血栓性疾病的预防和治疗,如深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)、肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、心房颤动(atrial fibrillation, AF)和心脏瓣膜疾病等。由于疾病的复杂性、患者的个体差异以及抗凝药物的特性,口服抗凝药物的治疗管理仍面临诸多挑战。抗凝不足可能导致血栓风险增加;抗凝过度则可能导致不必要的出血。因此,对口服抗凝药物治疗进行规范化的管理至关重要。近年来,国内逐渐开设了以药师为主导的抗凝门诊,抗凝药师在临床实践中的作用日益凸显。目前,不同层级医疗机构药师的理论水平和实践能力参差不齐,不利于规范化、同质化地开展口服抗凝药物治疗管理;加之国内外相关证据不统一,且不一定适用于中国人群,为口服抗凝药物治疗管理带来更多挑战。本共识形成过程:①由首都医科大学附属北京安贞医院牵头,邀请了全国31家医疗机构的药学和医学专家,共同组建了一支具备丰富临床经验和学术造诣的专家团队。②召开共识启动会,明确共识的大纲及核心内容。③综合国内外说明书、指南、专家共识、权威药学数据库(如UpToDate、Lexicomp等)以及最新的临床研究证据,同时结合抗凝药师实践经验,并广泛收集药师与医师的专业意见,以确保共识的全面性和实用性。鉴于国内外的人种差异,本共识在制定时特别注重参考了国内的相关证据,以增强其在中国患者中的适用性和准确性。④在专家团队的指导下,编写组对共识内容进行了多次深入的修订和完善。⑤经过长达12个月,最终形成了适用于中国患者的《口服抗凝药物治疗管理路径专家共识》。

口服抗凝药物治疗管理路径是指药师为门诊或住院服用口服抗凝药物的患者制订并实施的药物治疗管理过程,具体包括信息收集、药物评估、计划实施和后续随访的全过程。本路径涉及口服抗凝药物治疗的多个难点问题,包括适应证与禁忌证的评估、血栓和出血风险评估、药物选择与剂量调整、计划实施及后续跟踪。期冀本共识的制订能够提升药师对口服抗凝药物治疗管理的临床实践水平,优化治疗效

果,并减少不良事件。

1 口服抗凝药物治疗管理路径

口服抗凝药物治疗管理的流程,需结合患者个体情况,进行信息收集、风险评估、药物治疗管理及跟踪随访,具体管理流程见图1。药师可针对使用口服抗凝药物的患者,使用口服抗凝药物治疗管理记录单(图2),通过表单的填写和评估,完成对患者口服抗凝药物的治疗管理。

2 信息收集

信息收集是口服抗凝药物治疗管理的基础,收集患者基本信息、疾病信息、检查信息和药物治疗信息,以便对患者进行出血和血栓风险评估、抗凝药物的疗效和安全性评估等,见图2。

3 药物治疗评估

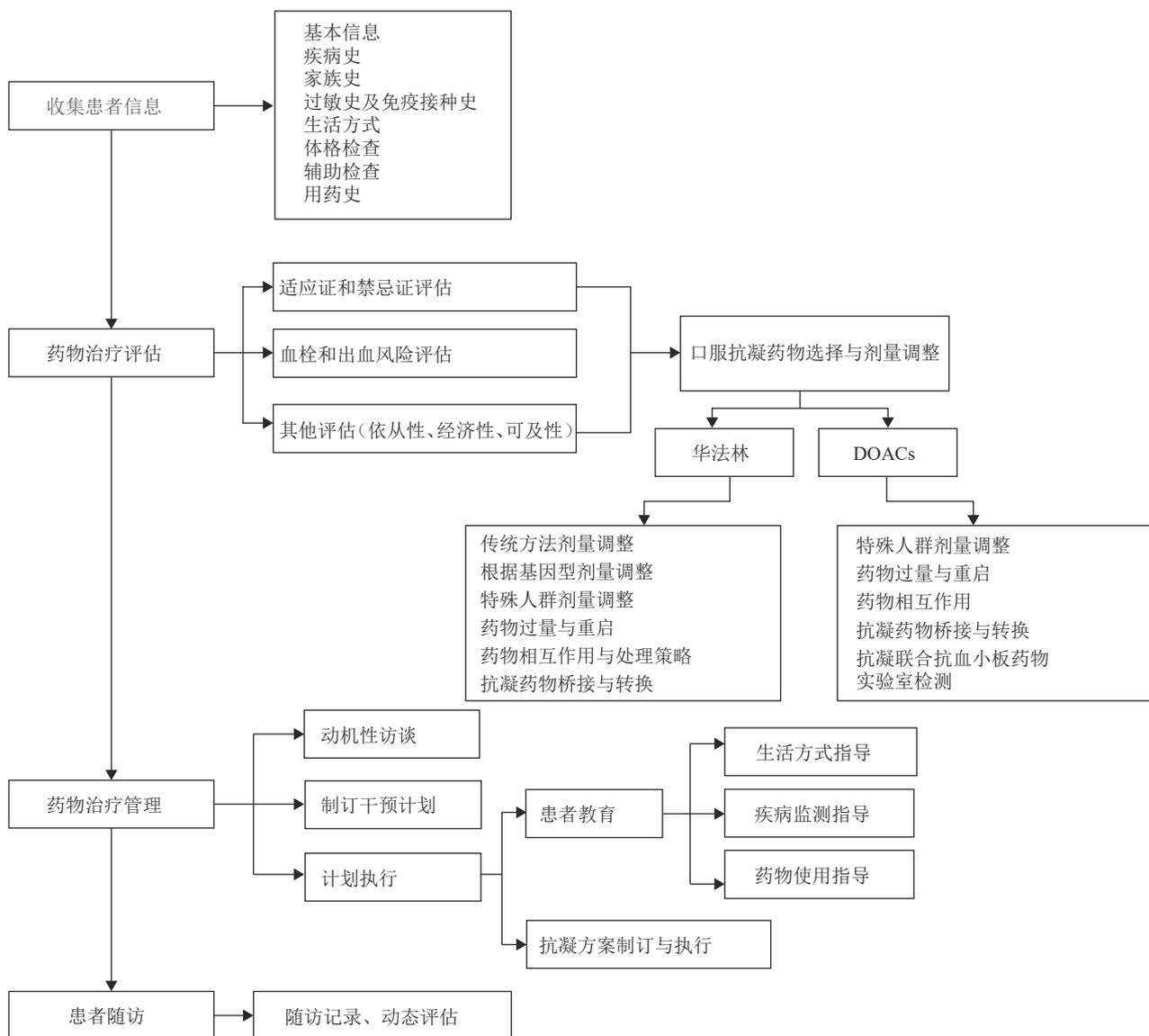
3.1 抗凝适应证和禁忌证的评估

在实施抗凝治疗之前,全面而细致的抗凝适应证与禁忌证评估是不可或缺的步骤,它直接关系到患者接受抗凝治疗的安全性与有效性^[1-2]。

3.1.1 抗凝适应证 无禁忌证均需启动抗凝的情况:包括但不限于心脏机械瓣膜置换术后;近3~6个月内发生血栓事件(DVT/PE、颅内静脉窦血栓、内脏静脉血栓、心源性脑卒中及心房/心室血栓等);风湿性心脏病合并AF;肥厚性心肌病合并AF;AF复律后4周内的患者;安装左室辅助装置的患者等。

需评估后决定是否启动抗凝的情况:用于非瓣膜性心房颤动(nonvalvular atrial fibrillation, NVAf)预防脑卒中;静脉血栓(venous thromboembolism, VTE)的预防;血栓事件发生3~6个月后;抗磷脂综合征以及肾病综合征患者等。

3.1.2 抗凝禁忌证 绝对禁忌证:严重活动性出血;留置椎管内导管;椎管内麻醉/腰椎穿刺;介入性脊柱和疼痛手术;未控制的恶性高血压(收缩压>200 mmHg,



注:DOACs表示直接口服抗凝药

图1 口服抗凝药物治疗管理路径

或舒张压 >120 mmHg)(1 mmHg= 0.133 kPa)。

相对禁忌证:包括但不限于由多处胃肠道毛细血管扩张导致的复发性出血;颅内或脊髓肿瘤;伴重度高血压的大型腹主动脉瘤;稳定的主动脉夹层;近期、计划实施或紧急的低出血风险手术/操作;持续超过48 h的慢性、有临床意义的出血;血小板减少症(血小板计数 $<30\times 10^9/L\sim 50\times 10^9/L$ 或根据临床判断);潜在的出血性凝血病(如血小板或活化部分凝血活酶时间异常,但不包括狼疮抑制剂/抗凝剂)或无法替代治疗的已知的出血性疾病(如血友病,血管性血友病);存在大出血风险的孕产妇(如胎盘前置);严重的血小板

功能障碍;近期进行出血风险高的大手术;跌倒风险高(头部外伤)的患者;中枢神经系统转移瘤;长期接受抗血小板治疗的患者(需重新进行血栓和出血风险评估)。

3.2 血栓和出血风险的评估

血栓风险与出血风险决定了口服抗凝药物方案的选择和剂量方案,是抗凝治疗最重要的一环。患者的个体差异、遗传倾向以及合并疾病等均会对其凝血平衡产生影响。药师作为医疗团队主要成员,可协助医师全面评估患者血栓与出血风险、辅助制订安全、有效的抗凝方案。

适用对象:服用口服抗凝药物的患者 <input type="checkbox"/> 初诊 <input type="checkbox"/> 复诊 日期: 年 月 日	
患者姓名: 性别: 年龄: 病历号:	
患者主诉(就诊原因)	
疾病史	血栓史: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 具体名称、发生时间及情况: 出血史: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 具体名称、发生时间及情况: 手术史: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 具体名称、手术时间及情况: 其他疾病史:
家族史	出血性家族史: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 具体情况: 血栓性家族史: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 具体情况: <input type="checkbox"/> 其他:
不良反应史	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 具体名称及情况:
药物/食物过敏史	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 具体名称及情况:
生活方式	吸烟情况: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 年, 支/日, ; 饮酒情况: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 年 饮食习惯: ; 生活自理: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是
体格检查	血压: <input type="checkbox"/> 未测 <input type="checkbox"/> 已测 mmHg, 脉搏 次/分, 身高: cm, 体质量: kg 其他病理特征: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有 具体名称及情况:
辅助检查	凝血功能: <input type="checkbox"/> 未测 <input type="checkbox"/> 已测, 日期: , 结果评价: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常, 具体情况: _____ 肝功能: <input type="checkbox"/> 未测 <input type="checkbox"/> 已测, 日期: , 结果评价: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常, 具体情况: (ALT _____, AST _____, 直接胆红素 _____, 间接胆红素 _____), Child分级: 肾功能: <input type="checkbox"/> 未测 <input type="checkbox"/> 已测, 日期: , 结果评价: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常 (Scr _____) 血常规: <input type="checkbox"/> 未测 <input type="checkbox"/> 已测, 日期: , 结果评价: <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常, 具体情况: (血红蛋白 _____, 血小板 _____) 血药浓度监测: <input type="checkbox"/> 未测 <input type="checkbox"/> 已测, 日期: , 结果: _____ 影像学检查: 日期: , 具体描述: _____ 其他检查: 日期: , 具体描述: _____
出血和血栓风险评估	
目前所有药物治疗方案	药物名称: ; 用法用量: ; 服药时间: _____
药物治疗方案评估	<input type="checkbox"/> 评估是否需要抗凝 <input type="checkbox"/> 抗凝药物选择的合理性 <input type="checkbox"/> 用法用量的合理性 <input type="checkbox"/> 有无用药禁忌 <input type="checkbox"/> 有无药品不良反应 <input type="checkbox"/> 有无潜在的 药物/食物相互作用 <input type="checkbox"/> 用药经济性 <input type="checkbox"/> 服药依从性 <input type="checkbox"/> 其他影响用药的因素
药物治疗相关问题的发现和干预	药物治疗相关问题: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有 _____ 生活方式相关问题: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有 _____ 干预计划: _____
药学指导和患者教育	<input type="checkbox"/> 服药方式 <input type="checkbox"/> 用法用量指导 <input type="checkbox"/> 抗凝药物监测方法 <input type="checkbox"/> 复查及注意事项 <input type="checkbox"/> 生活方式指导
相关记录和表单	<input type="checkbox"/> 医护人员沟通记录 <input type="checkbox"/> 用药指导单 <input type="checkbox"/> 行动计划 <input type="checkbox"/> 随访计划: 随访时间: 随访原因: 随访方式: _____
药师签名	

图2 口服抗凝药物治疗管理记录单

3.2.1 血栓风险评估 针对需评估后启动抗凝治疗的情况,目前已开发出多种评分工具,用于辅助评估患者的血栓风险与出血风险。对于NVAf患者,可依据CHA₂DS₂-VASc评分(中国版本为CHA₂DS₂-VASc-60^[3])评估卒中风险,男性≥2分、女性≥3分者建议抗凝治疗。对于住院患者VTE预防方面,内科常采用Padua评分^[4],≥4分定义为高血栓风险;外科则常用Caprini^[5]风险评估模型,≥5分定义为高血栓风险。更多疾病血栓风险评估可参考表1。

对于长期进行抗凝的患者,需同时进行血栓风险等级评估(表2),以便在抗凝中断(如因手术、出血等事件)时能够及时调整治疗方案。

3.2.2 出血风险评估 常用的出血风险评估量表^[10]见表3。应基于患者不同的治疗需求,个体化选用出

血评估方法。如对于AF患者,服用华法林可用HAS-BLED评分^[11],服用直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)则可用DOAC Score评估出血风险^[12]。由于出血风险因素可能是动态变化的,诊疗过程中应持续监测并动态评估,同时高出血风险不能作为患者抗凝的禁忌证,应积极调整可纠正的出血风险因素,包括但不限于控制高血压(特别是收缩压>160 mmHg)、提高目标范围内的时间百分比(time in target range, TTR)、减少抗血小板药物或非甾体抗炎药物联用时间、避免酗酒、改善贫血和(或)血小板减少症、治疗肝肾功能不全等。

3.3 其他评估

在制订抗凝方案时,除了考虑血栓与出血风险外,也应考虑抗凝药物是否符合药品说明书的适应证

表1 不同疾病血栓风险评估模型

评估模型	适用人群	评价标准		
		低危	中危	高危
CHA ₂ DS ₂ -VASc或CHA ₂ DS ₂ -VASc-60 ^[3]	非瓣膜性心房颤动	男0分;女1分	男1分;女2分	男≥2分;女≥3分
Padua ^[4]	静脉血栓栓塞症(内科预防)	<4分	-	≥4分
Caprini ^[5]	静脉血栓栓塞症(外科预防)	1~2分	3~4分	≥5分
Khorana ^[6]	静脉血栓栓塞症(内科/门诊肿瘤预防) ^a	0	1	2分高危;≥3分极高危
RAPT ^[7]	静脉血栓栓塞症(创伤患者预防)	<5分	5~14分	>14分
上海 ^[2]	静脉血栓栓塞症(妊娠期/产褥期预防)	0~1分	-	产前3分/产后2~3分为高危;≥4分极高危

注:^a表示对于接受门诊或内科放化疗的肿瘤患者,应用Khorana量表进行评估;对于外科治疗的肿瘤患者,则采用Caprini量表进行风险评价

表2 长期抗凝患者血栓风险等级评估^[8]

风险	高风险	中风险	低风险
心房颤动	CHA ₂ DS ₂ -VASc或CHA ₂ DS ₂ -VASc-60≥7分 3个月内卒中/短暂性脑缺血发作 风湿性二尖瓣疾病	CHA ₂ DS ₂ -VASc或CHA ₂ DS ₂ -VASc-60 5~6分	CHA ₂ DS ₂ -VASc或CHA ₂ DS ₂ -VASc-60 1~4分 无卒中/短暂性脑缺血发作史
静脉血栓栓塞症	3个月内静脉血栓栓塞症 严重的易栓症(如Leiden V或凝血酶原基因G20210A纯合子突变或双杂合子,蛋白C,蛋白S,或抗凝血酶缺乏,多重缺陷) 抗磷脂综合征 ^[9] 具有高血栓风险的活动期肿瘤	3~12个月内的静脉血栓栓塞症 复发的静脉血栓栓塞症 非严重的易栓症(Leiden V或凝血酶原基因G20210A突变杂合子) 活动期肿瘤或近期肿瘤史	静脉血栓栓塞症病史超过12个月 没有其他危险因素
心脏瓣膜病	三尖瓣机械瓣 二尖瓣机械瓣合并至少1个高危因素 ^a 3个月内卒中/短暂性脑缺血发作	二尖瓣机械瓣不合并高危因素 ^a 主动脉瓣机械瓣合并至少1个高危因素 ^a	主动脉瓣机械瓣不合并其他危险因素 ^a 生物瓣膜

注:^a表示心房颤动,卒中史或短暂性脑缺血发作史,中断抗凝导致卒中或短暂性脑缺血发作,高血压,糖尿病,充血性心衰,年龄>75岁

表3 常用出血风险评估量表

评估模型	适用人群	评价标准		
		极低危/低危	中危	高危/极高危
HAS-BLED ^[11]	心房颤动	0~1分	2分	≥3分
DOAC score ^[12]	心房颤动	0~3分极低危;4~5分低危	6~7分中危;	8~9分高危;10分极高危
ABC ^[13]	心房颤动	<1%	1~2%	>3%
ORBIT ^[14]	心房颤动	0~2分	3分	>4分
ATRIA ^[15]	心房颤动	0~3分	4分	5~10分
HEMORR ₂ HAGES ^[16]	心房颤动	0~1分	2~3分	≥4分
Shireman ^[17]	心房颤动	≤1.07分	1.07~2.19分	≥2.19分
IMPROVE ^[18]	静脉血栓栓塞症	<7分	-	≥7分
Ruiz-Gimenez ^[19]	静脉血栓栓塞症	0分	1~4分	>4分
Kuijer ^[20]	静脉血栓栓塞症	0分	1~3分	>3分
OBRI ^[21]	综合	0分	1~2分	3~4分

或是否有超说明书用药依据,是否符合药物减量标准,是否可行非药物治疗替代方案,患者依从性及经济状况,药物治疗监测的可及性等多方面因素,综合考量并个体化制订抗凝方案。

4 口服抗凝药物选择与剂量调整

目前常用的口服抗凝药物主要包括维生素K拮抗剂(如华法林)和DOACs。华法林的适应证广泛,但需频繁监测凝血功能;而DOACs适应证有限,但因其高依从性而逐渐普及,其应用范围正随临床研究的深入而不断拓展。本共识根据最新的国内外相关指南和临床研究证据^[22-23],总结不同血栓性疾病/状态的口服抗凝药物的选择策略,见表4。

4.1 华法林

华法林作为一种广泛用于治疗多种血栓栓塞性疾病/状态的药物,其抗凝效果通过国际标准化比值(international normalized ratio, INR)进行评估。不同疾病需要根据具体情况,确定适宜的抗凝目标和疗程。根据最新的国内外指南和研究证据^[27],常见的血栓栓塞性疾病华法林抗凝治疗目标和疗程见表5。为确保治疗的安全与有效性,建议将TTR维持在65%以上,理想状态下应超过70%^[28-29]。

4.1.1 传统方法的剂量调整 华法林起效慢,个体差异大,受多种因素的影响(如年龄、体质量、遗传因素等),剂量调整较为复杂。中国人群的起始剂量一般是2.5~3.0 mg/d,特殊患者如年龄≥75岁、肝功能

不全、基线INR>1.3、充血性心力衰竭、恶病质、出血风险高和合用可增强华法林抗凝效果的药物(如胺碘酮等),初始剂量可适当降低,如1.25~1.5 mg/d^[34]。

对于急性血栓,华法林初始治疗时常需叠加胃肠外抗凝药物,直至INR达到并稳定于目标范围内1~2 d以上后停用肠外抗凝。对于初次口服华法林的患者,建议每2~3 d监测一次INR,待其稳定并连续至少2次达标后,可逐渐延长监测间隔至5~7 d,再稳定至少2次后调整为每2周监测一次,视情况可延长至每4周监测一次,对于INR极为稳定的患者(至少3个月剂量维持不变),可考虑将监测周期延长至最长每12周一次^[35]。若需调整剂量,应恢复之前的监测频率直到INR再次稳定。华法林初始剂量调整策略(1周内)见表6,而抗凝维持期患者剂量调整策略见表7。

4.1.2 根据基因型剂量调整 对于抗凝效果不佳、特殊人群(孕妇、儿童、高龄等)、极端体质量或高出血风险等患者,可通过基因检测辅助进行华法林剂量调整,一般不推荐常规检测。关键基因VKORC1和CYP2C9的多态性,连同年龄、体质量等个体因素,可解释华法林剂量个体差异的35%~50%。VKORC1 AA/AG相较于GG基因型相比,所需的华法林剂量更低;CYP2C9*1/*3、*3/*3相较于*1/*1也需更低的华法林剂量,中国汉族人群最常见的基因型为VKORC1 AA和CYP2C9*1/*1,所需剂量普遍低于欧美人群^[36]。目前应用较为广泛的剂量预测模型包括:2008年美国华盛顿大学Gage等学者建立的Gage模

表4 不同血栓性疾病/状态口服抗凝药物选择

疾病	华法林	DOACs	备注
瓣膜性疾病			-
机械瓣膜置换术后	√	×	-
生物瓣膜置换和(或)瓣膜成形术后	√	±	3~6个月内建议使用华法林或阿司匹林,之后取决于抗凝指征和其他临床因素
经导管主动脉瓣置入术	√	±	-
房颤			-
瓣膜性房颤	√	×	瓣膜性房颤指房颤合并风湿性瓣膜病(中至重度二尖瓣狭窄,二尖瓣面积 $\leq 1.5\text{cm}^2$)
非瓣膜性房颤	√	√	-
静脉血栓栓塞症			-
不合并肿瘤	√	√	-
合并肿瘤	√	√	静脉血栓栓塞症合并非胃肠道肿瘤,低分子量肝素优于华法林,DOACs不劣于低分子量肝素;静脉血栓栓塞症合并胃肠道肿瘤,阿哌沙班大出血事件低于DOACs ^[24]
抗磷脂综合征	√	×	华法林仍为一线方案
左心室血栓	√	√	DOACs与华法林在出血、全身性栓塞、卒中、死亡率或左室血栓消退方面发生率差异无统计学意义
左室辅助装置	√	±	DOACs证据不足
肾病综合征	√	±	华法林/肝素类药物仍为一线方案,DOACs的经验有限
内脏静脉血栓(门静脉、脾、肠系膜)	√	±	有限的证据提示DOACs是有效的 ^[25]
颅内静脉窦血栓	√	√	有限的证据显示华法林或DOACs似乎是安全有效的 ^[26]
慢性冠状动脉疾病/外周动脉疾病	×	√	仅利伐沙班2.5 mg每日2次与阿司匹林联合用于存在缺血高风险的慢性冠状动脉疾病/外周动脉疾病
慢性血栓栓塞性肺动脉高压	√	±	华法林为首选方案,DOACs的经验有限

注:DOACs表示直接口服抗凝药;√表示可以使用;×表示禁用;±表示证据有限;-未提及

型^[37],2009年国际华法林遗传药理学联盟(IWPC)所建立的IWPC模型^[38],以及Hamberg等开发的基于贝叶斯法的华法林剂量预测辅助工具Warfarin Dose Calculator(WDC)^[39]等。

4.1.3 特殊人群剂量调整

4.1.3.1 老年 老年患者的华法林清除减慢,且常伴随多种疾病和联合用药,导致其出血风险增加,建议适当提高监测频率。对于 ≥ 75 岁或出血风险高危的老年患者,华法林可从1.25~1.5 mg起始,INR达标后可以每1~2周监测一次INR,稳定后可每2~4周监测一次。

4.1.3.2 儿童 儿童抗凝的适应证广泛,包括人工心脏瓣膜置换术后、复杂型先天性心脏病矫治术后(如Fontan术后)、房性心律失常、DVT、川崎病(巨大冠状动脉瘤形成)以及植入心室辅助装置后等。华法林的起始剂量主要依据患儿体质量和年龄,且一般不

使用负荷剂量,说明书和指南等的推荐剂量对于中国儿童普遍偏大。本共识建议,对于2~12岁的儿童,初始剂量设定为每日0.09 mg/kg;对于超过12岁的儿童,初始剂量则调整为每日0.08 mg/kg,最大剂量不应超过3 mg^[40-41]。剂量调整策略可参考成人方案(表6和表7),并需根据患儿的具体情况,如肝功能、心功能和出血风险等因素对初始剂量进行增减。此外,应注意随着患儿年龄和体质量的增加,其华法林维持剂量可能需要相应增加。

4.1.3.3 妊娠期 鉴于华法林可能增加胎儿畸形及出血风险,通常不推荐妊娠期患者使用华法林。对于NVAf、VTE和抗磷脂综合征的治疗或预防,可选择低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)(不易进入胎盘)作为替代方案。然而,对于机械心脏瓣膜置换术后的孕妇,鉴于其较高的血栓事件风险,需根据个体情况及患者意愿制订个体化方案:①对于

表5 不同的血栓栓塞性疾病华法林的抗凝目标与疗程

疾病	目标INR范围 ^a	疗程 ^a
机械瓣膜置换术后		
主动脉瓣	1.8~2.5	终生服用华法林
二尖瓣	1.8~2.5	终生服用华法林
三尖瓣	2.0~3.0	终生服用华法林
合并CABG	目标范围 下限	华法林服用+DAPT 0~1月(根据出血和血栓风险调整),之后服用华法林+SAPT至1年,1年后长期服用华法林(缺血风险高可继续服用华法林+SAPT)
生物瓣膜置换术后		
主动脉瓣(低出血风险)	1.8~2.5	华法林服用3~6个月,之后长期服用ASA
主动脉瓣(高出血风险 ^b 或抗凝禁忌)	-	长期服用ASA
二尖瓣	1.8~2.5	华法林服用3~6个月,之后长期服用ASA
三尖瓣	2.0~3.0	华法林服用3~6个月,之后长期服用ASA
合并CABG(低出血风险)	1.8~2.5	华法林+SAPT服用3~6月;之后服用DAPT ^c 至1年;之后长期服用SAPT
合并CABG(高出血风险 ^b 或抗凝禁忌)	-	长期服用SAPT
经导管主动脉瓣置入术		
低出血风险	1.8~2.5	华法林服用3~6个月,之后长期服用SAPT
高出血风险 ^b 或抗凝禁忌	-	DAPT服用6个月,之后长期服用ASA
合并冠心病或PCI手术	-	DAPT服用至少6个月且至PCI后1年
瓣膜成形术后		
主动脉瓣/二尖瓣成形(低出血风险)	1.5~2.5	华法林服用3~6个月
主动脉瓣/二尖瓣成形(高出血风险 ^b 或抗凝禁忌)	-	ASA服用3~6个月
三尖瓣成形	1.8~2.5	华法林服用3~6个月
房颤	2.0~3.0	长期抗凝
深静脉血栓/肺栓塞		
治疗	2.0~3.0	抗凝3~6个月后,根据血栓风险评估决定是否进行延长长期抗凝
预防	2.0~3.0	预防一般7~14 d,骨科大手术可延长至术后35 d,合并肿瘤者可延长预防时间 ^[30]
抗磷脂综合征 ^[9]		
未发生血栓事件	-	ASA
静脉/动脉血栓事件	2.0~3.0	长期服用华法林,复发/高危者可调整为3.0~4.0,或加ASA
左心室血栓	2.0~3.0	抗凝3~6个月,之后根据血栓风险评估决定是否继续抗凝
左室辅助装置	2.0~3.0	长期抗凝,INR值稳定且PLT>50×10 ⁹ /L后联合服用ASA ^[31-33]
肾病综合征	2.0~3.0	具有抗凝指征 ^d 时,应启动抗凝,动态评估
内脏静脉血栓	2.0~3.0	抗凝3~6个月,之后根据血栓风险评估决定是否继续抗凝
颅内静脉窦血栓	2.0~3.0	至少3~6个月,之后根据血栓风险评估决定是否继续抗凝
慢性血栓栓塞性肺动脉高压	2.0~3.0	长期抗凝,动态评估

注:INR表示国际标准化比值;CABG表示冠状动脉旁路移植术;DAPT表示双联抗血小板药物(指小剂量阿司匹林联合氯吡格雷);ASA表示小剂量阿司匹林;SAPT表示单个抗血小板药物;PCI表示经皮冠状动脉介入治疗;-表示不使用华法林;^a表示若患者合并多种抗凝适应证,通常采用INR值范围更高、疗程更高的标准;^b表示HAS-BLED评分≥3;^c表示阿司匹林联合氯吡格雷/替格瑞洛;^d抗凝指征:血清白蛋白<20~25 g/L合并任一高危因素(蛋白尿>10 g/d,BMI>35 kg/m²;存在易栓基因;纽约心功能分级Ⅲ或Ⅳ;近期有骨科或腹部手术史;长期制动)

表6 华法林初始剂量调整策略(1周内)推荐

时间	目标 INR(1.8~2.5)	目标 INR(2.0~3.0)	剂量调整 ^a
第1天	≤1.3	≤1.3	起始 2.5 mg/3 mg ^b
第2天	≤1.3	≤1.3	剂量不变
	>1.3	>1.3	剂量降低 50% 或停药
第3天	≤1.3	≤1.3	剂量不变
	>1.3~≤1.5	>1.3~≤1.5	剂量不变
	>1.5~≤2.5	>1.5~≤3.0	剂量降低 25~50%
	>2.5	>3.0	停药
第4天	≤1.3	≤1.4	剂量增加 25%
	>1.3~≤1.7	>1.4~≤1.8	剂量不变
	>1.7~≤2.5	>1.8~≤3.0	剂量降低 25~50%
	>2.5	>3.0	停药
第5天	≤1.5	≤1.6	剂量增加 25%
	>1.5~≤1.8	>1.6~≤2.0	剂量不变
	>1.8~≤2.5	>2.0~≤3.0	剂量降低 25% 或不变
	>2.5	>3.0	停药直至 INR≤2.5 或 3.0, 剂量降低 25~50%
第6天	≤1.7	≤1.8	剂量增加 25%
	>1.7~≤2.0	>1.8~≤2.2	剂量不变
	>2.0~≤2.5	>2.2~≤3.0	剂量不变或降低 25%
	>2.5	>3.0	停药直至 INR≤2.5 或 3.0, 剂量降低 25~50%

注: INR 表示国际标准化比值; ^a 表示若 INR 值比前一天升高 ≥1, 给予此模型推荐剂量的 50%; ^b 表示对于年龄 ≥75 岁的老年人, 肝功能不全, 基线 INR >1.3, 充血性心力衰竭, 恶病质, 高出血风险, 合用增强华法林抗凝效果药物的患者, 建议起始剂量 1.25~1.5 mg; 对于体质量 >70 kg 的患者建议起始剂量 3.75~4.5 mg

表7 华法林维持剂量调整策略

目标 INR 2.0~3.0(1.8~2.5)	剂量调整
<1.7(<1.5)*	周剂量增加 10%~25%
1.7~2.0(1.5~1.8)*	周剂量增加 5%~15%; 若前两次 INR 均在目标范围内或存在降低 INR 的一过性因素 ^a , 可维持原剂量并加强 INR 监测
2.0~3.0(1.8~2.5)*	剂量不变
3.0~3.3(2.5~3.0)*	如需减低剂量, 周剂量减少 5%~15%; 若前两次 INR 均在目标范围内或存在升高 INR 的一过性因素 ^b , 可维持原剂量并加强 INR 监测
3.3~3.5(3.0~3.5)*	可暂停 1~2 次给药; 减低周剂量 10%~25%, 若有升高 INR 的一过性因素 ^b , 可考虑维持原剂量并加强 INR 监测
3.5~4.5	暂停给药至 INR 低于目标范围的上限; 减低周剂量 15%~40%
4.5~10.0 (无出血)	停用华法林; 口服或静脉注射维生素 K (1~2.5 mg) ^c , 6~12 h 后复查 INR; INR 低于目标范围的上限后以小剂量华法林重启
≥10.0 (无出血)	停用华法林; 口服或静脉注射维生素 K (5 mg) ^c , 6~12h 后复查 INR; 若患者具有出血高危因素, 可考虑输注 PCC、FFP 或重组凝血因子 VIIa; INR 低于目标范围的上限后以小剂量重启
轻微出血 (如鼻出血、牙龈出血、皮肤小片瘀斑等)	给予对症治疗, 如机械压迫止血或小手术止血; 若 INR 在目标范围内, 积极寻找出血诱因并纠正; 若 INR 超出目标范围, 停用华法林至目标范围上限, 并按上述方案调整华法林剂量; 观察出血症状改善情况, 定期复查血常规, 动态评估
严重出血 (无论 INR 水平如何)	停用华法林; 口服或静脉注射维生素 K (5~10 mg) ^c , 必要时重复给予; 输注 PCC、FFP 或重组凝血因子 VIIa, 随时监测 INR; 病情稳定后需要重新评估应用华法林的必要性

注: INR 表示国际标准化比值; PCC 表示凝血酶原复合物; FFP 表示新鲜冰冻血浆; * 表示括号里的数值对应 INR 目标范围 1.8~2.5; ^a 表示如忘记服药, 服用大量绿叶蔬菜等; ^b 表示如急性酒精摄入, 偶然的饮食改变, 临时合用药物等; ^c 表示不建议皮下注射和肌肉注射

华法林剂量 ≤ 5 mg/d患者,可考虑妊娠期间继续使用华法林直至分娩前2~4周^[42],随后停用华法林并桥接LMWH/普通肝素。②对于华法林剂量 ≤ 5 mg/d但患者担心华法林致畸风险,或剂量 > 5 mg/d的患者,建议妊娠前3个月采用LMWH抗凝,并监测抗Xa因子(治疗剂量目标范围:用药后4~6 h抗Xa因子活性0.8~1.2 U/mL),妊娠第4~9个月可换回华法林,分娩前2~4周停用华法林并桥接LMWH/普通肝素^[43]。此过程注意每次转换时药物间桥接方案(见4.2.4部分),并加强INR监测。③尊重患者意愿,若患者因担心致畸风险而拒绝在孕期使用华法林,则整个孕期全程使用LMWH^[43]。

4.1.3.4 哺乳期 乳汁中华法林的含量极低,婴儿的摄入量很小,因此哺乳期患者可继续服用华法林。

4.1.3.5 月经期 对于多数患者,月经期间无需调整华法林剂量。然而,若月经期间出血量异常增多或出血时间显著延长,则需综合考虑患者的出血与血栓风险。一般来说,当月经量超过80 mL时,即视为大量出血。若出现以下情况:护垫更换频率低于2 h,血凝块直径 > 3 cm或伴有缺铁性贫血(铁蛋白低于50 ng/mL),建议立即查明出血原因(如子宫内膜息肉、子宫肌瘤等),并积极治疗原发病。治疗方法可包括药物对症治疗或子宫内膜消融术等,同时补充铁剂等^[44-45]。

部分专家建议,对于月经期大量出血且无原发病或原发病无法处理的患者,可在月经来之前的1~2天或月经开始时将华法林的剂量减少1/4,待经期快结束时恢复到原来的剂量,但这一方案目前尚未得到充分的证据支持。

4.1.3.6 肝功能不全 肝功能不全时,由于凝血因子合成减少和华法林代谢降低,华法林的抗凝作用可能增加。此类患者应更频繁地监测INR和出血情况。对于肝硬化的患者,若基线凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长,反映了总体止血平衡的不稳定,但不意味着患者处于低凝或高凝状态,在这种情况下,使用华法林时,INR值可能无法准确反映其抗凝效果^[46]。

4.1.3.7 肾功能不全 肾功能不全对华法林抗凝效果影响较小,因此,多数情况下无须根据肾功能调整华法林初始剂量。然而,肾功能不全的患者本身血栓

和出血风险有所增加,因而也应更频繁地检测INR,确保其稳定在治疗范围。值得注意的是,华法林本身也可能导致抗凝剂相关肾病,治疗期间应密切监测患者的肾功能变化。

4.1.3.8 围手术期 围手术期华法林抗凝方案制订时,需考虑手术出血风险和患者的血栓风险。若手术出血风险较低,则不建议停用华法林;若出血风险较高,则建议术前停用华法林3~5 d。同时根据患者血栓风险等级评估(见表2),制订围手术期抗凝策略。如患者存在高栓塞风险(如机械瓣膜置换术后、3个月内发生卒中或短暂性脑缺血发作以及CHA₂DS₂-VASc或CHA₂DS₂-VASc-60评分 ≥ 6 分),建议停用期间使用肝素类药物桥接,待手术止血充分后,评估栓塞风险决定是否重启华法林抗凝。华法林调整方案见表8^[3]。

4.1.3.9 血小板减少患者 当患者血小板减少($< 100 \times 10^9/L$)时,需仔细评估并分析原因(如骨髓抑制、肝脏疾病、脾功能亢进、药物相关血小板减少症、免疫性血小板减少症、感染、恶性肿瘤等),综合患者的血小板水平、血栓风险及出血风险,给予合适的抗凝方案。

若血小板计数为 $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$,建议谨慎使用华法林,并密切监测临床症状、血小板计数和INR值;若血小板稳定在 $40 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$,持续数周至数月,建议在密切监测临床症状、血小板计数和INR的情况下使用华法林,INR控制在目标值下限^[47];若血小板 $< 25 \times 10^9/L$,一般需要暂缓抗凝治疗(具体方案可参考4.2.1.8部分)。

4.1.4 药物过量与重启 华法林药物过量时应根据INR水平和是否有出血症状进行决策,可参考表7给予剂量调整与治疗决策。

出血停止后是否重启抗凝治疗,需重新评估患者血栓和再出血风险,并考虑患者个人意愿。重启抗凝需考虑:①出血部位(即关键或非关键部位);②出血的来源是否明确并治疗;③出血机制(即创伤性或自发性);④是否计划进行进一步的手术或操作干预。重启抗凝前应尽量纠正出血危险因素,包括急性肾功能不全、急性肝损伤、贫血、血小板计数偏低、药物相互作用等。

多数情况下,出血事件纠正后重启抗凝治疗可带来临床获益。患者血栓形成风险高(参考表2)时,可

表8 侵入性操作或外科手术围手术期不同出血风险患者华法林调整方案

调整方案	停用抗凝治疗时机	桥接抗凝	术后重启抗凝治疗时机
轻微 ^a /低 ^b 出血风险合并低血栓风险 ^d	无需中断	无需进行	无需进行
高出血风险 ^c 合并中低血栓风险 ^d	术前3~5 d停用(术前24 h测INR) ^e	无需桥接	48~72 h
高出血风险 ^c 合并高血栓风险 ^d	术前5 d停用(术前24 h测INR) ^e	术前72 h或INR低于目标范围下限时,应用LMWH/UFH桥接,术前12/4 h停用	术后12~24 h重启,24~72 h内联合应用LMWH/UFH直至INR达标

注:LMWH表示低分子量肝素;UFH表示普通肝素;INR表示国际标准化比值;^a表示轻微出血风险操作/手术包括:拔牙(1~3颗牙齿),牙周手术,种植体定位,龈下刮除/清洁;青光眼或白内障手术;非活检或切除的内窥镜检查;浅表手术(如脓肿切开引流,小的皮肤切口切除术,皮肤活检等);起搏器或置入型心律转复除颤器置入术(复杂操作除外);电生理检查或导管消融(复杂操作除外);常规择期冠状动脉/外周动脉介入(复杂操作除外);肌内注射(如疫苗接种);^b表示低出血风险操作/手术包括:复杂牙科操作;内窥镜活检;骨科小手术(足、手、关节镜等);^c表示高出血风险操作/手术包括:外周动脉外科血运重建手术;复杂侵入性心脏介入治疗(包括导线拔除、心外膜室速消融、慢性完全闭塞病变PCI等);神经外科手术;腰椎或硬膜外麻醉;诊断性腰椎穿刺;复杂内镜操作(如多处/大息肉切除术内窥镜逆行胆管造影术+括约肌切开术等);腹部手术(包括肝脏活检);胸部手术;大型泌尿外科手术/活检(包括肾);体外冲击波碎石术;大型骨科手术;^d表示血栓风险等级参考表2;^e表示手术当天或前一天复测INR,若INR≤1.5,可当天手术;若患者INR>1.5,需考虑距离手术时间以及患者体质量、INR值,确定静脉注射维生素K的剂量以及是否需要使用4因子凝血酶原复合物进行拮抗,拮抗后需复测INR,至INR≤1.5

在密切监测下重新开始抗凝治疗;对于中度或高度再出血风险的患者,可进行个体化治疗方案,过渡期间可使用胃肠外抗凝剂(肝素等)。对于消化道大出血已控制且无抗凝禁忌证者,通常在7~14 d后重启抗凝^[48]。对于颅内出血已控制且无抗凝禁忌证者,左室辅助装置患者可在2周左右重启抗凝,机械性心脏瓣膜或出血面积较小的患者可考虑更早地重启抗凝,但需要进行个体化的获益和风险评估,NVAF患者重启抗凝治疗的最佳时机在出血后8周左右^[49],重启抗凝前应再次行脑部影像学检查^[48]。

4.1.5 药物相互作用与处理策略 华法林的药物相互作用机制主要包括:①华法林主要通过肝脏的细胞色素P450酶代谢,抑制或诱导细胞色素P450酶活性的药物,使华法林代谢减慢或加快,影响其抗凝效果;②华法林的血浆蛋白结合率高达98%,蛋白结合率高的药物可竞争性抑制华法林与血浆蛋白结合,增强其抗凝作用;③与影响血小板及凝血系统的药物合用可能导致药效学相互作用。华法林与常用药物/食物相互作用及处理策略见表9。

4.2 直接口服抗凝药

不同种类的DOACs被批准的适应证不完全相同,并且在不同疾病状态时,其用法用量亦有所差异,详见表10。特殊人群的使用指导及剂量调整方案如下。

4.2.1 特殊人群剂量调整

4.2.1.1 老年 老年患者服用DOACs的血浆浓度

常高于年轻患者,但对于大多数老年患者(包括≥75岁),仍优选DOACs而非华法林,这是因为服用DOACs的老年患者颅内出血风险低于华法林。目前尚无随机试验比较老年患者中不同DOACs的优劣。因此,对于老年患者,建议根据其肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)进行个体化的剂量调整。

值得注意的是,关于DOACs在极高龄老年患者(特别是年龄>85岁)中的应用,现有证据仍较为有限。在具体药物使用上,达比加群对≥75岁老年患者可使用110 mg每日2次;利伐沙班在NVAF老年患者中可酌情减至15 mg每日1次以减少出血风险,而对于VTE老年患者尚无明确减量建议;阿哌沙班在≥80岁髌膝关节置换术后患者中无需调整剂量,但用于NVAF或VTE(国内未批准)且符合特定条件(体质量≤60 kg或血清肌酐≥133 μmol/L)时,建议剂量为2.5 mg每日2次;有限的证据显示,艾多沙班15 mg每日1次能降低NVAF患者卒中/体循环栓塞风险且不增加大出血风险,但需满足至少一个特定条件:脏器出血史、体质量≤45 kg、CrCl 15~29 mL/min、常规使用非甾体抗炎药或抗血小板药物,以及因出血风险高而无法耐受其他常规剂量抗凝药^[50-51]。

4.2.1.2 儿童 FDA已批准利伐沙班和达比加群(我国药品监督管理局仅批准利伐沙班)用于儿童VTE患者的治疗和预防复发,剂量参考说明书推荐剂量。其他DOACs(阿哌沙班和艾多沙班)的临床试验

表9 华法林与常用药物/食物相互作用及处理策略

分类	增强抗凝作用	抑制抗凝作用	处理策略
高度可能	抗凝药、溶栓药、抗血小板药;NSAIDs;唑诺酮类/磺胺类/大环内酯类抗菌药,甲硝唑,氟康唑、伏立康唑;胺碘酮;非诺贝特、吉非罗齐;苯丙酸诺龙、睾酮、米非司酮、他莫昔芬、达那唑;卡培他滨、氟尿嘧啶、阿昔单抗、伊马替尼	双氯西林;巴比妥类、扑米酮;利福平	尽量避免合用,如必须合用,可经验性地将华法林剂量减少或增加10%-50%,并密切监测INR
中度可能	外用甲硝唑、替硝唑,四环素类抗生素,甲氧苄啶,特比萘芬,泊沙康唑、伊曲康唑、酮康唑;奎尼丁、决奈达隆、普罗帕酮;瑞舒伐他汀、洛伐他汀;SSRIs抗抑郁药、文拉法辛;甲状腺素、甲硫咪唑、丙硫氧嘧啶;PPI、西咪替丁、雷尼替丁;丙戊酸钠、苯妥英 ^a ;奈玛特韦/利托那韦;托瑞米芬;曲马多;异烟肼;西地那非;别嘌醇;来氟米特;奥利司他	卡马西平、利福喷丁;雌二醇;噻唑吩、噻唑吩啉;波生坦;利巴韦林;消胆胺	密切监测INR并及时调整华法林
轻度可能	辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、依折麦布;甲氨蝶呤;多柔比星;西洛他唑;对乙酰氨基酚;阿卡波糖	维生素C;螺内酯;辅酶Q10	定期监测INR并及时调整华法林剂量
中药	苜蓿、西番莲、洋甘菊、蒲公英、苦木、洋茴香、葫芦巴、红三叶草、山金车、七叶树、草木犀、阿魏、山葵、大茴香、芡实、甘草、荷兰芹、博尔多、龟苓膏、丹参、当归、枸杞、生姜、银杏	圣约翰草、人参、紫锥花、龙牙草、白毛茛、西洋耆	定期监测INR并及时调整华法林剂量
食物	大蒜、生姜、早芹、番木瓜、葡萄柚汁、芒果、蔓越莓等;饮酒 ^b	动物肝脏、绿叶蔬菜、胡萝卜、西红柿、西兰花、蛋黄、红花油、鱼肝油、豆类、海藻类、鳄梨、绿茶等	保持稳定饮食习惯

注:NSAIDs表示非甾体类抗炎药物;INR表示国际标准化比值;SSRIs表示选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;PPI质子泵抑制剂;^a苯妥英先增强后抑制华法林作用;^b短期大量饮酒/酒精中毒可抑制华法林代谢,增强抗凝作用;慢性酗酒者可诱导华法林代谢,降低抗凝作用

表10 直接口服抗凝药物已被批准的适应证及用法用量

药物	NVAf	VTE						CAD/ PAD
		预防	急性期	稳定期 ^c	延长期(6 个月后)	髋关节置换术后	膝关节置换术后	
达比加群	150或110 mg bid	-	胃肠外抗凝 ^b ≥5d	150 mg bid	150 mg bid	初始110 mg,之后220 mg qd, 28~35 d ^d	初始110 mg,之后220 mg qd, 10 d ^d	-
利伐沙班	20 mg qd ^a	10 mg qd	15 mg bid, 21d	20 mg qd	10 mg qd	10 mg qd, 35 d	10 mg qd, 12 d	2.5 mg bid ^d
阿哌沙班	5 mg bid ^a	2.5 mg bid ^a	10 mg bid, 7 d ^a	5 mg bid ^a	2.5 mg bid ^a	2.5 mg bid, 32~38 d	2.5 mg bid, 10~14 d	-
艾多沙班	60 mg qd	-	胃肠外抗凝 ^b ≥5d	60 mg qd	60 mg qd	-	-	-

注:NVAf表示非瓣膜性心房颤动;VTE表示静脉血栓栓塞症;CAD表示冠状动脉疾病;PAD表示外周动脉疾病;-表示无数据;^a表示利伐沙班≥15mg需与食物同服;^b表示急性期胃肠外抗凝通常是普通肝素或低分子肝素;^c表示VTE急性发作后治疗至少3~6个月内;^d表示与阿司匹林联合用于存在缺血高风险的慢性冠状动脉疾病/外周动脉疾病;^e表示为FDA批准适应证;^f表示为EMA批准适应证

正在进行中,暂无推荐剂量。

4.2.1.3 妊娠期与哺乳期 DOACs在动物研究中均显示有生殖毒性,目前均不推荐用于妊娠期患者^[52]。对于哺乳期患者,亦不推荐使用DOACs。

4.2.1.4 月经期 对于多数人群,月经期间无需调整DOACs剂量。若出现月经期大量出血,应首先查明并积极治疗原发病,不建议在月经期间随意降低DOACs的剂量或停药,否则,可能会显著增加患者的

血栓风险。值得注意的是,利伐沙班在经期引发大出血的发生率相对于阿哌沙班、达比加群和华法林更高。因此,对于服用利伐沙班期间出现经期大出血的患者,可考虑更换 DOACs 的种类,如换成阿哌沙班或达比加群^[44]。

4.2.1.5 肝功能不全 肝脏是合成凝血因子的主要器官,大部分 DOACs 都经过肝脏代谢,肝功能异常的患者可出现凝血功能障碍并影响 DOACs 代谢。对于肝功能异常的患者,建议采用 Child-Pugh 分级^[53]指导 DOACs 治疗。Child-Pugh A 级(≤ 6 分)的患者可使用标准剂量 DOACs 治疗,合并肝功能异常的患者应监测肝功能的变化和出血并发症。Child-Pugh B 级(7~9分)的患者因服用利伐沙班时血药浓度显著升高,应避免使用利伐沙班,可谨慎使用阿哌沙班、达比加群和艾多沙班^[3]。对于 Child-Pugh C 级(10~15分)患者,一般不推荐 DOACs,建议使用华法林,并密切监测 INR 值。肝功能不全患者不同国家(地区)DOACs 剂量调整策略详见表 11。

4.2.1.6 肾功能不全 肾脏是 DOACs 清除的重要

途径,肾功能不全会影响 DOACs 的代谢,应根据肾功能损害程度决定是否使用 DOACs 并选择合适的剂量,见表 12。最新证据显示,轻度($\text{CrCl } 60\sim 89 \text{ mL/min}$)和中度肾功能不全患者($\text{CrCl } 30\sim 59 \text{ mL/min}$),DOACs 可能带来更多获益^[54],因而优先选择 DOACs。重度肾功能不全患者($\text{CrCl } 15\sim 29 \text{ mL/min}$),可考虑使用低剂量 Xa 抑制剂或华法林。根据现有 DOACs 应用于终末期肾病患者的临床研究,对于终末期肾病($\text{CrCl } < 15 \text{ mL/min}$)或透析的血栓高风险患者,在权衡血栓、出血风险及患者意愿后,慎重选择华法林或阿哌沙班抗凝治疗^[55-57]。

4.2.1.7 围手术期 服用 DOACs 期间进行择期手术的患者需根据肾功能、手术出血风险决定术前停用抗凝药物的时机,具体抗凝方案调整见表 13。围手术期停用 DOACs 时不建议进行桥接抗凝。手术止血充分后应尽快重启抗凝方案,轻微出血风险可于手术后 6 h 重启,低出血风险患者通常于手术后 12~24 h 重启,高出血风险患者于手术后 48~72 h 重启。

4.2.1.8 血小板减少患者 对于 VTE 预防,若血小

表 11 肝功能不全患者直接口服抗凝药不同国家(地区)剂量调整方案

药品	Child-Pugh 分级	中国	美国	欧洲
阿哌沙班	A	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用	不调整剂量	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用
	B	可能存在内源性凝血异常,且临床经验有限,无法提供给药建议	可能存在内源性凝血异常,且临床经验有限,无法提供给药建议	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用
	C	不建议使用	不建议使用	不建议使用
达比加群	A	AST/ALT>2 倍 ULN 或肝脏疾病时不建议使用	不调整剂量	AST/ALT>2 倍 ULN 或肝脏疾病时不建议使用
	B	AST/ALT>2 倍 ULN 或肝脏疾病时不建议使用	谨慎使用;不调整剂量	AST/ALT>2 倍 ULN 或肝脏疾病时不建议使用
	C	AST/ALT>2 倍 ULN 或肝脏疾病时不建议使用	不建议使用	AST/ALT>2 倍 ULN 或肝脏疾病时不建议使用
艾多沙班	A	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用
	B	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用	不调整剂量;AST/ALT>2 倍 ULN 或 TBIL \geq 1.5 倍 ULN 时谨慎使用
	C	不建议使用	不建议使用	不建议使用
利伐沙班	A	不调整剂量	不调整剂量	不调整剂量
	B	不建议使用	不建议使用	不建议使用
	C	不建议使用	不建议使用	不建议使用

注:ULN 表示正常值上限;AST 表示天冬氨酸氨基转移酶;ALT 表示丙氨酸氨基转移酶;TBIL 表示总胆红素

表 12 肾功能不全患者直接口服抗凝药不同适应证下的推荐剂量

药品/适应证	肾功能正常或轻度不全	中度肾功能不全	重度肾功能不全	严重肾功能不全或透析
达比加群				
NVAF	150/110 mg bid ^a	110 mg bid	不推荐/75 mg bid ^e	不推荐
VTE	150 mg bid	150/110 mg bid ^b	不推荐	不推荐
THA*/TKA*	首剂 110 mg, 之后 220 mg qd	首剂 75 mg, 之后 150 mg qd	不推荐	不推荐
利伐沙班				
NVAF	20 mg qd	15 mg qd	15 mg qd	不推荐
VTE	第 1~21 天: 15 mg bid; 第 22 天后: 20 mg qd; 6 个月: 10 mg qd	第 1~21 天: 15 mg bid; 天后: 20/15 mg qd ^d ; 6 个月: 10 mg qd	不推荐	不推荐
CAD/PAD	2.5 mg bid	2.5 mg bid	2.5 mg bid ^e	不推荐
THA/TKA	10 mg qd	10 mg qd	不推荐	不推荐
阿哌沙班				
NVAF*	5 mg bid ^f	5 mg bid ^f	2.5 mg bid	2.5 mg bid ^g
VTE*	第 1~7 天: 10 mg bid; 第 8 天后: 5 mg bid; 6 个月: 2.5 mg bid	第 1~7 天: 10 mg bid; 第 8 天后: 5 mg bid; 6 个月: 2.5 mg bid	第 1~7 天: 10 mg bid; 第 8 天后: 5 mg bid; 6 个月: 2.5 mg bid	第 1~7 天: 10 mg bid; 第 8 天后: 5 mg bid; 6 个月: 2.5 mg bid ^h
THA/TKA	2.5 mg bid	2.5 mg bid	慎用	不推荐 ^h
艾多沙班				
NVAF	60 mg qd ⁱ	30 mg qd	30 mg qd	不推荐
VTE	60 mg qd ⁱ	30 mg qd	30 mg qd	不推荐

注: NVAF 表示非瓣膜性心房颤动; VTE 表示静脉血栓栓塞症; CAD 表示冠状动脉疾病; PAD 表示外周动脉疾病; THA 表示全髋关节置换术; TKA 表示全膝关节置换术; ^a表示年龄≥75 岁, CrCl 30~50 mL/min, 胃肠道出血史, 或合用强效 P-gp 抑制剂/抗血小板药; 110 mg bid; ^b表示 NMPA 推荐 110 mg bid, FDA 推荐 150 mg bid; ^c表示 NMPA 不推荐, FDA 推荐 75 mg bid; ^d表示 15mg 的建议基于药代动力学模型, 尚无临床研究; ^e表示与阿司匹林联合用于 CAD/PAD, CrCl 15~30 mL/min 时可能增加出血风险, 应谨慎使用; ^f表示血清肌酐≥133 μmol/L, 年龄≥80 岁, 体质量≤60 kg, 满足 2 条: 2.5 mg bid; ^g表示没有临床试验数据, 依据药代动力学数据, FDA 不建议调整剂量, EMA 不建议使用; ^h表示 FDA 不建议调整剂量, EMA 和 NMPA 不建议使用; ⁱ表示 CrCl 15~50 mL/min, 体质量≤60 kg, 合用决奈达隆等 P-gp 抑制剂, 满足 1 条: 30 mg qd; *表示为 FDA 批准适应证; [†]表示为 EMA 批准适应证

表 13 围手术期直接口服抗凝药方案调整

抗凝时机	达比加群		利伐沙班、艾多沙班或阿哌沙班	
	低出血风险 ^a	高出血风险 ^a	低出血风险 ^a	高出血风险 ^a
术前停用抗凝治疗时机				
CrCl≥80 mL/min	≥24 h ^b	≥48 h	≥24 h ^b	≥48 h
CrCl 50~79 mL/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30~49 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15~29 mL/min	无适应证	无适应证	≥36 h	≥48 h
桥接抗凝				
	无需	无需	无需	无需
术后重启抗凝治疗时机				
	12~24 h ^c	48~72 h	12~24 h ^c	48~72 h

注: CrCl 表示肌酐清除率; ^a表示出血风险分级同表 8; ^b表示轻微出血可不间断抗凝或停用 1 次; ^c表示轻微出血风险手术≥6 h 后可重启抗凝

板 $>50 \times 10^9/L$, 按需进行 VTE 预防通常安全的, 血小板 $<20 \times 10^9/L$ 时, 通常不使用抗凝来预防 VTE。血小板 $20 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 时, 预防性抗凝应用视个体情况

而定, 可能适用于血栓栓塞风险特别高的患者, 如高风险恶性肿瘤、VTE 病史的患者。

对于 AF、VTE 治疗及预防复发的患者, 若血小板

减少但 $>50\times 10^9/L$ 时,建议谨慎使用标准剂量的DOACs,并定期评估;对于血小板 $20\times 10^9/L\sim 50\times 10^9/L$ 同时血栓风险较高的患者,建议在多学科评估下谨慎使用标准剂量抗凝,若同时合并 ≥ 1 个出血危险因素,可考虑使用半量的DOACs(但存在抗凝失败的风险);同时密切监测临床出血症状和血小板计数;当患者血小板 $<20\times 10^9/L$ 时,患者自发性出血风险高,不建议抗凝^[47,53]。

对于血栓形成和血小板减少同时存在的疾病,如抗磷脂综合征合并免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)时,应积极进行针对ITP的治疗,将血小板计数提高至 $>50\times 10^9/L$,以进行治疗性抗凝。对于肝素诱导的血小板减少症,即使没有血栓形成,也需使用非肝素抗凝药(如阿加曲班、比伐芦定、磺达肝癸或DOACs)进行全剂量抗凝^[58]。

4.2.1.9 极端体质量患者 体质指数(body mass index, BMI)过高或过低可能会影响DOACs的分布和血药浓度,导致DOACs的暴露增加或降低。因此,对于极端体质量患者建议通过抗凝监测评估抗凝效果(具体见4.2.6部分),若无法进行抗凝监测,应根据患者情况制订抗凝策略。

基于现有证据,对于超重但体质量 ≤ 120 kg或BMI <40 kg/ m^2 的患者,可以使用标准剂量的DOACs;对于体质量 >120 kg或BMI ≥ 40 kg/ m^2 的肥胖患者可

使用标准剂量的利伐沙班和阿哌沙班^[53,59];当BMI ≥ 50 kg/ m^2 时,应进行血药浓度监测或转换为华法林。

对于低体质量(<60 kg)或极低体质量(<50 kg)患者,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,这两种药物可能是此类患者的首选药物,利伐沙班在低体质量患者影响轻微,亦可使用^[53]。具体推荐见表14。

4.2.1.10 胃肠道手术史 胃肠道手术常常会改变胃肠道的结构,从而影响药物的吸收。不同的DOACs在胃肠道的吸收部位存在差异,因而受手术影响的效果也不尽相同^[1,63],见表15。因此,有胃肠道手术史的患者服用口服抗凝药时,需综合考虑手术的具体部位以及药物的吸收部位。

一般来说,由于华法林的抗凝效果可以通过INR值进行监测,对于胃肠道手术史的患者,建议使用华法林,并通过INR值调整剂量^[64]。若患者仍需服用DOACs,建议进行DOACs的血药浓度监测。特别是针对胃肠道恶性肿瘤术后、面临较高出血风险的患者,可考虑采用肠外抗凝药,或胃肠道出血风险较低的DOACs(如阿哌沙班)^[24]。

4.2.2 药物过量与重启 当患者服用DOACs期间发生出血,应评估出血部位、严重程度、血流动力学等因素。对于轻微出血情况,如鼻出血、牙龈出血、皮肤小片瘀斑等,可采取支持性治疗,如机械压迫止血或

表14 极端体质量患者直接口服抗凝药推荐意见

药物	体质量过高		体质量过低	
	现有证据	推荐意见	现有证据	推荐意见
达比加群	与体质量50~100 kg者相比,体质量 >100 kg的患者的达比加群谷浓度降低约20%;抗凝效果差异尚无临床数据,存在治疗失败的可能性 ^[60]	暂不推荐使用	体质量 <50 kg(特别是BMI <20 kg/ m^2)的患者中出血事件可能增加 ^[53] ;考虑监测其血药浓度或换为华法林 ^[53]	暂不推荐使用
利伐沙班	体质量 >120 kg对利伐沙班的血浆浓度有轻微影响($<25\%$),与华法林相比抗凝效果相当	推荐使用	体质量 <50 kg对利伐沙班的血浆浓度有轻微影响($<25\%$);荟萃分析和观察数据在低体质量和严重低体质量患者的安全性较好 ^[61,62]	可以使用
阿哌沙班	与体质量65~85 kg者相比,体质量 >120 kg的患者阿哌沙班暴露量约降低30%,与华法林相比抗凝效果相当	推荐使用	体质量 <50 kg,暴露量升高约30%;对于年龄 ≥ 80 岁,体质量 ≤ 60 kg,Scr ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$ 中至少存在2个条件的患者,推荐剂量2.5 mg bid	推荐使用
艾多沙班	体质量 >120 kg患者没有明确的临床证据	无数据,暂不推荐使用	与高体质量(84 kg)患者相比,低体质量(55 kg)患者的 C_{max} 和AUC分别增加40%和13%;对于体质量 ≤ 60 kg,推荐剂量30 mg qd	推荐使用

注: BMI表示体质量指数; Scr表示血清肌酐; bid表示每日2次; qd表示每日1次; C_{max} 表示峰浓度; AUC表示药时曲线下面积

表 15 不同胃肠道手术类型对直接口服抗凝药物吸收的影响

手术类型	阿哌沙班	达比加群	艾多沙班	利伐沙班
全胃或部分胃切除术	可能降低或不影响	可能降低	可能降低	可能降低或不影响
Roux-en-Y胃旁路术	可能降低或不影响	可能降低	可能降低	可能降低或不影响
远端切除术和短肠综合征	可能降低	可能降低	不影响	不影响
结肠切除术	可能降低	不影响	不影响	不影响

小手术止血,考虑到DOACs的半衰期较短,停药1~2次后凝血功能通常会有所改善。

对于中度出血事件,如消化道出血、血尿等,可能需要补液、输血治疗,并立即查找出血原因进行针对性治疗。若DOACs最后一次服药时间在2~4h内,可尝试口服活性炭或洗胃以减少药物吸收。特别指出的是,达比加群可部分通过血液透析清除,其他DOACs则不能通过透析清除。

对于严重出血,尤其是危及生命的出血、关键部位出血(如脑出血)或导致血流动力学不稳定的出血,应立即给予特异性拮抗剂,如依达赛珠单抗用于达比加群的逆转,或Andexanet alfa用于直接Xa因子抑制剂的逆转。同时,可考虑使用抗纤溶药物(如氨甲环酸、氨基己酸)、凝血酶原复合物、口服活性炭及输血

治疗,必要时进行手术或内镜干预。

一旦患者出血情况得到有效控制,应全面评估患者的出血部位、血栓复发风险、再出血风险及患者个人意愿,制订个性化的DOACs重启策略。重启方案可参考4.1.4部分华法林药物过量与重启。

4.2.3 药物相互作用 DOACs的血药浓度通常受细胞色素P450 3A4(CYP3A4)代谢酶和(或)P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的影响。CYP3A4是其代谢途径,CYP3A4的强抑制剂或诱导剂会减缓或加速DOACs的代谢,从而影响药物浓度。DOACs作为P-gp的底物,在与P-gp的抑制剂或诱导剂合用时,会通过影响P-gp的功能,改变药物的生物利用度或清除率,增强或减弱抗凝疗效,见表16^[53]。

表 16 与直接口服抗凝药发生相互作用的药物及临床意义

相互作用机制及药物	达比加群酯(P-gp)	利伐沙班(P-gp, 3A4)	阿哌沙班(P-gp, 3A4)	艾多沙班(P-gp)
P-gp				
胺碘酮	谨慎使用(AUC ↑ 58%, Cmax ↑ 50%)	轻度影响,谨慎使用	可以联用	谨慎使用(AUC ↑ 40%, Cmax ↑ 66%)
地高辛	无影响	无影响	无影响	无影响
左乙拉西坦	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用
3A4				
氟康唑	无数据	谨慎使用(AUC ↑ 40%, Cmax ↑ 30%)	无数据	无数据
酮康唑	禁用(AUC ↑ 138-153%, Cmax ↑ 135-149%)	禁用(AUC ↑ 160%, Cmax ↑ 70%)	禁用(AUC ↑ 100%, Cmax ↑ 60%)	减量为30mg qd(AUC ↑ 87%, Cmax ↑ 89%)
伏立康唑	无数据	禁用	禁用	无数据
托吡酯	无影响	谨慎使用	谨慎使用	无影响
阿那曲唑	无影响	谨慎使用	谨慎使用	无影响
P-gp, 3A4				
决奈达隆	禁用(AUC ↑ 70%~150%, Cmax ↑ 50%~150%)	中度影响,禁用	可以联用	减量为30mg qd(AUC ↑ 85%, Cmax ↑ 46%)

续表 16 与直接口服抗凝药发生相互作用的药物及临床意义

相互作用机制及药物	达比加群酯(P-gp)	利伐沙班(P-gp, 3A4)	阿哌沙班(P-gp, 3A4)	艾多沙班(P-gp)
维拉帕米	减量至 110 mg bid(AUC ↑ 50%~150%, Cmax ↑ 60%~180% ^{b)})	中度影响 谨慎使用	可以联用	可以联用 (AUC ↑ 50%, Cmax ↑ 53%)
地尔硫草	可以联用	谨慎使用	可以联用(AUC ↑ 40%, Cmax ↑ 30%)	可以联用
克拉霉素	可以联用(AUC ↑ 19%, Cmax ↑ 15%)	谨慎使用 (AUC ↑ 50%, Cmax ↑ 40%)	谨慎使用(AUC ↑ 60%, Cmax ↑ 30%)	谨慎使用 (AUC ↑ 53%, Cmax ↑ 27%)
红霉素	谨慎使用	谨慎使用, CrCl < 80 mL/min 避免使用 (AUC ↑ 30%, Cmax ↑ 30%)	谨慎使用	减量为 30mg qd (AUC ↑ 85%, Cmax ↑ 68%)
泊沙康唑	谨慎使用	禁用	禁用	谨慎使用
环孢素	禁用	谨慎使用	谨慎使用	减量为 30mg qd (AUC ↑ 73%, Cmax ↑ 74%)
他克莫司	禁用	避免使用	避免使用	避免使用
奥卡西平	无影响	谨慎使用	谨慎使用	无影响
卡马西平	禁用	禁用	谨慎使用	谨慎使用
苯妥英钠	禁用	禁用	谨慎使用	谨慎使用
苯巴比妥	谨慎使用	禁用	谨慎使用	谨慎使用
丙戊酸	禁用	禁用	禁用	禁用
紫杉醇	无影响	谨慎使用	谨慎使用	无影响
长春碱	禁用	禁用	禁用	禁用
多柔比星	禁用	禁用	禁用	禁用
伊马替尼	禁用	禁用	禁用	禁用
克唑替尼	禁用	禁用	禁用	禁用
舒尼替尼	禁用	禁用	禁用	禁用
阿比特龙	禁用	禁用	禁用	禁用
阿莫昔芬	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用
3A4, P-gp, BCRP				
利福平	禁用(AUC ↓ 67%, Cmax ↓ 66%)	禁用(AUC ↓ 50%, Cmax ↓ 22%)	禁用(AUC ↓ 54%, Cmax ↓ 42%)	谨慎使用
伊曲康唑	禁用	禁用	禁用	减量为 30mg qd
利托那韦	禁用	禁用(AUC ↑ 150%, Cmax ↑ 60%)	禁用	禁用
血小板				
SSRIs; SNRIs	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用

注: P-gp 表示 P-糖蛋白; 3A4 表示细胞色素 P450 同工酶 3A4; AUC 表示药时曲线下面积; Cmax 表示峰浓度; CrCl 表示肌酐清除率; BCRP 表示乳腺癌耐药蛋白; SSRIs 表示选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; SNRIs 表示 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂

4.2.4 抗凝药物间转换 DOACs 与其他抗凝药物间的转换, 需考虑 DOACs 和转换药物的药代动力学、监测指标、给药频率等, 具体转换方案见表 17。

4.2.5 抗凝联合抗血小板药物 对于同时有抗凝适应证(如 AF、机械瓣膜置换术后等)和抗血小板适应

证(如冠状动脉疾病等)的患者往往需要联用抗凝和抗血小板药物。由于抗凝联合抗血小板药物会显著增加出血风险, 需仔细评估血栓栓塞及出血风险, 选择适宜的抗栓策略, 根据现有证据总结的推荐方案见图 3^[65]。具体建议如下: ①对于抗凝药物的选择, 不合

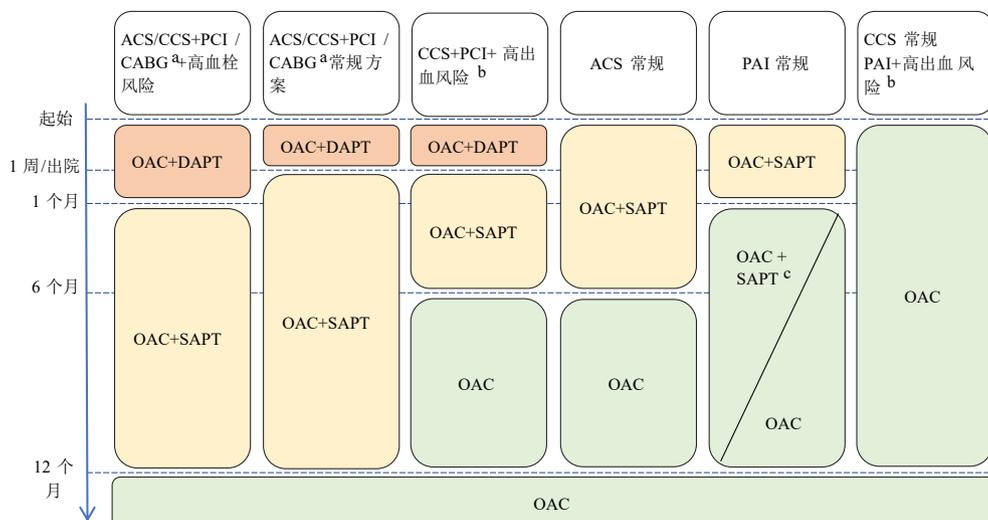
表 17 直接口服抗凝药物与其他抗凝药物的转换方案

转换药物	药物转换方案
DOACs→华法林	达比加群:CrCl≥50 mL/min,联用华法林,3 d后停达比加群;CrCl 30~50 mL/min,联用华法林,2 d后停用达比加群;利伐沙班:与华法林联用,直至INR≥2.0时停利伐沙班;阿哌沙班:停用阿哌沙班,下次计划给予阿哌沙班时启动华法林和LMWH,至INR≥2.0时停LMWH;艾多沙班:60mg qd减量至30 mg qd,或30 mg qd减量至15 mg qd,同时启动华法林,至INR≥2.0时停用艾多沙班
DOACs→LMWH	下次拟服用DOACs时启用LMWH
DOACs→UFH	停用DOACs,下次计划给予DOACs时启动UFH,如有其他适应证(如ACS)可提前启动UFH
DOAC之间互换	停用DOACs,下次计划给予DOACs时启动其他DOACs
华法林→DOACs	停用华法林,INR<2.0时启动达比加群/阿哌沙班;停用华法林,INR<2.5时启动艾多沙班;停用华法林,INR<3.0(AF)或INR≤2.5(VTE)时启动利伐沙班
华法林→LMWH/UFH	停用华法林至INR降至目标范围以下后开始LMWH/UFH
LMWH→DOACs	达比加群:停用LMWH,在下次计划给予LMWH的2 h前启动;利伐沙班:停用LMWH,在下次计划给予LMWH的0~2 h前启动;阿哌沙班/艾多沙班:停用LMWH,在下次计划给予LMWH时启动
LMWH/UFH→华法林	与华法林重叠使用,当INR达到目标范围内并持续≥2 d时停用
UFH→DOACs	达比加群/利伐沙班/阿哌沙班:停用静脉UFH后立即启动;艾多沙班:停用静脉UFH 4h后启动艾多沙班

注:DOACs表示直接口服抗凝药;LMWH表示低分子量肝素;UFH表示普通肝素;CrCl表示肌酐清除率;INR表示国际标准化比值;ACS表示急性冠脉综合征;AF表示心房颤动;VTE表示静脉血栓栓塞症。

并DOACs禁忌证时,优先使用DOACs;②无论联用单个抗血小板药物(single antiplatelet therapy, SAPT)还是双联抗血小板药物(dual antiplatelet therapy, DAPT)治疗,口服抗凝药均可考虑使用较低剂量方案(如利伐沙班15 mg qd或达比加群110 mg bid);对于使用华法林的患者,可将INR控制在目标

范围的低限;③联用SAPT时,优先选用P2Y12受体抑制剂(通常为氯吡格雷);联用DAPT时,由于替格瑞洛出血风险更高,优先使用阿司匹林联合氯吡格雷^[66];④对于胃肠道出血高危患者,当抗凝联合抗血小板药物时,可考虑预防使用质子泵抑制剂或者H₂受体拮抗剂以减低胃肠道出血风险。



注:ACS表示急性冠脉综合征;CCS表示慢性冠脉综合征;PCI表示经皮冠状动脉介入治疗;PAI表示外周动脉介入治疗;OAC表示口服抗凝药;SAPT表示单个抗血小板药物;DAPT表示双联抗血小板药物;^a表示CABG术后合并口服抗凝药适应证证据有限,可根据风险评估使用0~1个月的OAC+DAPT;^b表示HAS-BLED≥3分被认为出血风险高;^c表示证据有限,使用OAC+SAPT的疗程应尽可能短,高血栓风险的外周动脉疾病患者可联合小剂量阿司匹林与利伐沙班2.5 mg bid

图 3 常见抗血小板药物联用口服抗凝药的抗栓方案

4.2.6 实验室检测 DOACs一般不需要检测抗凝效果,但对于特殊人群可能有一定指导意义,主要包括:①高龄患者;②极端体质量患者;③评价出血或血栓患者的抗凝方案;④急症手术(如需溶栓或给予逆转剂);⑤急性肝肾功不全者;⑥怀疑药物蓄积中毒时;⑦合用与DOACs相互作用的药物时;⑧胃肠道吸收障碍者等。

4.2.6.1 血药浓度检测 液相色谱-串联质谱法具备高度的特异性、灵敏度和选择性等优点,是检测DOACs的金标准。一般而言,检测应在患者持续服用DOACs达到稳态(服药3~5 d)后进行,峰浓度应在服药后约2~3 h检测,而谷浓度则在下次服药之前进行。目前已有许多研究测定了DOACs在治疗期间的药物峰浓度及谷浓度,不同适应证下DOACs观察到的血药浓度数据相差很大,目前尚缺乏统一的剂量推荐范围^[59]。由于不同医疗机构之间使用的校准品、样品制备手段等均存在差异,目前实际应用中缺乏统一的检测标准。

4.2.6.2 抗Xa因子活性检测 经过对应药物校准的抗Xa活性试验(anti-FXa)可以定量检测利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班的抗凝效果,在治疗范围内具有良好的线性关系。检测应在患者服用DOACs达到稳态后,最大抗凝效果为服药后约2~3 h(峰浓度),而谷浓度则在服用下次服药之前进行检测,目前尚未确定理想的抗Xa活性范围。该检测方法定量下限较高,在低浓度检测时并不能准确反应体内实际情况。

4.2.6.3 凝血功能检测 PT可随直接Xa抑制剂的血浆浓度升高而延长^[67],但由于不同试剂敏感性不同,结果差异较大。且PT对较低浓度的直接Xa抑制剂不敏感,所以PT正常不能排除直接Xa抑制剂的存在。PT延长可作为评估用药安全性(发生出血事件,怀疑药物蓄积中毒)的初筛手段,但不能用于指导剂量调整。由于INR和国际敏感性指数(international sensitivity index, ISI)均基于华法林的敏感性,因此在接受DOACs治疗的患者中,INR结果不应代替PT^[68]。对于已知采用直接Xa抑制剂治疗的患者,PT延长应视为起效,而不是治疗强度适中或治疗过度。

活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)随着达比加群浓度的增加以浓度依赖性方式延长,较高浓度时曲线趋于平

稳,所以APTT延长也无法判断“治疗强度适中或治疗过度”。APTT不同试剂间存在较大的变异性,因此并不适用于达比加群的常规监测。当APTT检测值高于正常上限2倍时,提示达比加群出血风险增高^[53,69]。

凝血酶时间(thrombin time, TT)对达比加群高度敏感,达比加群浓度低于30 ng/mL即可导致TT显著延长,正常TT值表明达比加群很少或不存在^[70]。达比加群有可能会使TT延长100 s以上,此TT仅用于识别达比加群停药后残留抗凝活性^[70]。

稀释凝血酶时间(dilute the thrombin time, dTT)和蝮蛇毒发色试验(ecarin chromogenic assay, ECA)与液相色谱-串联质谱法呈良好的线性相关,检测下限低于50 ng/mL的水平,可用于达比加群血药浓度的定量测定^[53,71]。

5 患者治疗管理

5.1 动机性访谈

通过动机性访谈,鼓励患者亲自参与抗凝药物治疗管理过程,以提高患者的依从性和执行力,鼓励患者自愿采取健康的生活方式,而非简单服从建议。

5.2 制订干预计划

药物治疗管理的核心目标是解决或预防潜在或已存在的药物治疗相关问题,对发现的药物治疗相关问题制订合理、有效的干预计划和措施。

5.2.1 干预制订原则 制订干预方案时,应遵循以下原则:①鼓励患者通过动机性访谈主动参与方案制订,避免强迫接受;②鼓励患者自主提出解决方案,如患者难以自行提出,药师可提供多个方案供其选择;③根据问题的重要性和紧迫性,每次干预方案应少于4~5项核心内容。

5.2.2 干预计划撰写原则 撰写干预方案时,应遵循以下原则:①方案内容需清晰明确,使患者能够准确理解;②方案应能量化,以便后续随访评估时准确衡量其实施情况;③方案目标应合理,不能过低或偏高;④方案应具有可行性,涉及的人、事、物都应现实可行;⑤方案需具有明确的时限性,规定具体的完成时间。

5.3 计划执行

抗凝治疗患者的药学指导包括药物使用指导(如服药原因、方式、漏服处理及注意事项),不良反应监

测指导(如鼻出血、牙龈出血、瘀斑、黑便等),实验室指标监测(如凝血功能、肝肾功能、电解质等),还应当

包含饮食指导、生活方式指导等。应当针对不同的患者给予相应的患者教育指导,见图4。

要点	华法林	DOACs
服药原因	<ol style="list-style-type: none"> 1. 华法林是一种口服抗凝药物,通过抑制维生素K依赖性凝血因子,抑制新生血栓形成,而发挥抗凝作用; 2. 您因_____(疾病)需要服用华法林; 3. 服药剂量及频率:_____; 4. 用药疗程:_____; 5. 服用华法林目标INR范围为_____ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. DOACs是一种口服抗凝药物,具有抑制凝血的作用,主要用于治疗和预防血栓,如静脉血栓、肺栓塞、脑卒中等; 2. 您因_____(疾病)需要服用_____; 3. 服药剂量及频率:_____; 4. 用药疗程:_____
服药方式	<ol style="list-style-type: none"> 1. 建议每日固定时间服用,尽量避免漏服或多服; 2. 华法林每日服药一次,与或不与食物同服均可 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 建议每日固定时间服用,尽量避免漏服或多服情况; 2. 达比加群酯胶囊需要整粒吞服,不可咀嚼、弄碎或打开胶囊;为避免达比加群酯服药不当引起的食管损伤,建议服药时饮用100 mL以上的水,服用后保持直立或坐位30 min以上; 3. 利伐沙班单次服用15 mg或20 mg时需要与食物同服,单次服用10 mg时与或不于食物同服均可。除了利伐沙班,其他DOACs服用期间不用考虑食物的影响; 4. 如果服用DOACs后在30 min内出现呕吐,应该重新给药;30 min后出现呕吐,则不用重新给药; 5. 对吞咽功能差的患者,可将利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班压碎或溶于水中服用。对于昏迷、意识不清的患者,可将利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班压碎或与50 mL水混合成混悬液,在4 h内通过胃管给药(其中服用>10 mg利伐沙班的患者应同时进食或给予肠内营养,且避免胃管放置于胃远端)。达比加群酯胶囊外壳被去除后生物利用度会增加75%,不建议用于进食困难者
漏服处理	服用华法林时,如果出现漏服,建议当天尽快补服,不建议因漏服而在同一天服用2倍剂量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 服用达比加群酯时,如果出现漏服,若距下次用药时间>6 h,建议尽快补服。若不足6 h,建议忽略,不建议因漏服而在同一天服用2倍剂量; 2. 服用利伐沙班时,如果出现漏服,建议当天尽快补服,不建议因漏服而在同一天服用2倍剂量。服用利伐沙班15 mg每日两次治疗期间,如果出现漏服,建议立即服用,以确保每日服用30 mg,这种情况可能需一次服用两片15 mg片剂; 3. 服用阿哌沙班/艾多沙班时,如果出现漏服,建议当天尽快补服药物,不建议因漏服而在同一天服用2倍剂量
饮食方面	服药期间,保持正常、均衡的饮食,避免急剧变化,避免大量摄入含有维生素K的食物(如动物肝脏、绿叶蔬菜、蛋黄等),同时应避免大量摄入酒精、葡萄柚或蔓越莓汁等	服用DOACs期间,尽量避免大量摄入西柚汁(最大量不超过200 mL)
自我管理	<ol style="list-style-type: none"> 1. 华法林剂量调整需要监测INR,建议服药期间,记录INR结果和华法林剂量; 2. 首次服用华法林时,建议每隔3~5 d监测一次INR。长期服用华法林时,建议不要超过1个月监测一次INR; 3. 建议使用小药盒以方便记录剂量,不同厂家的华法林剂量不完全一致,尽量不要更换其他厂家; 4. 鼓励配备便携式凝血仪并定期校正,在充分掌握华法林使用方法的情况下进行自我监测和自我管理^[73] 	DOACs不需要经常监测凝血指标,如果有条件建议3~6个月监测1次凝血指标和肝肾功能,以防出现异常情况
用药安全	<ol style="list-style-type: none"> 1. 擅自提前停用口服抗凝药物可能引发血栓栓塞风险,务必遵循医生指导,切勿擅自停药; 2. 在服药期间,若因病情需要服用其他药物,请务必咨询医生或药师,并在专业指导下调整用药方案,同时加强监测; 3. 为避免意外伤害导致出血,服药期间请尽量避免参与高风险活动或运动。若有经常摔倒的倾向,请及时告知医师; 4. 服药期间,请密切留意身体变化,特别是注意是否有卒中症状(如嘴角歪斜、言语不清)、皮肤/黏膜出血点、瘀斑、牙龈出血、鼻出血、呕血/咯血、黑便等迹象。一旦发现,请立即就医; 5. 如果即将进行任何外科手术或侵入性操作,请告知医生正在服用抗凝药物的情况; 6. 对于育龄期女性,若有怀孕计划,务必提前告知医生或药师,以便根据具体情况调整抗凝治疗方案 	

注:DOACs表示直接口服抗凝药;INR表示国际标准化比值

图4 口服抗凝药物患者教育指导单

6 患者随访

抗凝药物的治疗管理是长期过程,有效的患者教育与定期随访至关重要。通过为患者持续提供药物治疗调整建议,可保障患者获得最佳的抗凝治疗效果,在降低血栓性事件的同时不增加患者出血风险。随访可采用多种方式进行,包括门诊、电话随访或利用多媒体工具进行远程随访。

制定随访计划需依据患者个体情况,如疾病严重程度、凝血检测结果、出血状况及治疗反应等,并灵活调整随访周期。对于初用华法林或治疗方案调整后的患者,应在3~5 d后随访;当患者INR达到治疗目标并保持稳定后,最长可间隔1个月左右随访一次。对于使用DOACs的患者,应在开始治疗后15~30 d进行随访。在患者计划停用抗凝药物、停药后1、3个月等时间也应进行随访。对病情不稳定、存在其他抗栓合并症、既往INR控制不佳、治疗依从性差、靶器官损害或出现药物不良反应的患者,应适当增加随访频次。此外,随访内容全面覆盖患者治疗进展、血栓与出血风险动态评估、药物不良反应监测及患者依从性等多个方面,并结合凝血检查、肝肾功能等重要指标,为患者提供全方位、精细化、动态的治疗指导,确保抗凝治疗的安全性与有效性。

组织编写机构:口服抗凝药物治疗管理路径编写委员会

指导专家(以姓氏拼音为序):马长生(首都医科大学附属北京安贞医院);刘彤(天津医科大学第二医院);李大魁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);何涛(青岛市立医院);林丽开(武汉大学医院管理研究所);贺勇(四川大学华西医院);唐熠达(北京大学第三医院);翟所迪(北京大学第三医院)

学术委员会

主任委员:林阳(首都医科大学附属北京安贞医院)

执笔人:彭文星(首都医科大学附属北京安贞医院)

路径专家团(以姓氏拼音为序):董占军(河北省人民医院);葛卫红(南京大学医学院附属鼓楼医院);郭澄(上海交通大学医学院附属第六医院);菅凌燕(中国医科大学附属盛京医院);姜玲(中国科学技术大学附属第一医院);李静(青岛大学附属医院);李俐(南京大学医学院附属鼓楼医院);李正翔(天津医科大学总医院);林厚文(上海交通大学医学院附属仁济医院);刘韶(中南大学湘雅医院);卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院);邱峰(重庆医科大学附属第一医院);唐可京(中山大学

附属第一医院);杨勇(四川省人民医院);于鲁海(新疆维吾尔自治区人民医院);张抗怀(西安交通大学第二附属医院);张吟(福建医科大学附属第二医院);赵振宇(天津医科大学朱宪彝纪念医院);郑英丽(中国医学科学院阜外医院)

学术工作组(以姓氏拼音为序):陈国权(金华市中心医院);戴映(温州医科大学附属第一医院);丁征(中国医学科学院阜外医院);董淑杰(北京大学第三医院);高立娜(吉林大学第二医院);李超(北京市西城区广外医院);李梦娇(河北医科大学第四医院);李文超(北京大学首钢医院);彭文星(首都医科大学附属北京安贞医院);徐晓宇(首都医科大学附属北京安贞医院);张永雪(邯郸市第一医院);赵淑娟(河南省人民医院);周洋(首都医科大学附属北京安贞医院)

【参考文献】

- [1] Streiff Mb, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Cans Netw, 2024, 22(7):483-506.
- [2] 李笑天, 狄文, 古航, 等. 上海市产科静脉血栓栓塞症防治的专家共识 [J]. 上海医学, 2020, 43(11):645-50.
- [3] 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.
- [4] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the padua prediction score [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(11):2450-2457.
- [5] Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method [J]. Ann Surg, 2010, 251(2):344-350.
- [6] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis [J]. Blood, 2008, 111(10):4902-4907.
- [7] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 中国骨科创伤患者围手术期静脉血栓栓塞症预防的专家共识 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2012, 14(6):461-463.
- [8] 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.
- [9] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, 6(9):1000-1007.
- [10] Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk scores in atrial fibrillation and venous thromboembolism [J]. Am J Cardiol, 2017, 120(7):1139-1145.
- [11] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey [J]. Chest, 2010, 138(5):1093-1100.
- [12] Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and Validation of the DOAC score: a novel bleeding risk prediction tool for patients with atrial fibrillation on direct-acting oral anticoagulants [J]. Circulation, 2023, 148(12):936-946.
- [13] Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al. The novel biomarker-

- based ABC (age, biomarkers, clinical history)–bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10035):2302–2311.
- [14] O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46):3258–3264.
- [15] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the atria (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(4):395–401.
- [16] Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) [J]. *Am Heart J*, 2006, 151(3):713–719.
- [17] Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients [J]. *Chest*, 2006, 130(5):1390–1396.
- [18] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators [J]. *Chest*, 2011, 139(1):69–79.
- [19] Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(1):26–31.
- [20] Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(5):457–460.
- [21] Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin [J]. *Am J Med*, 1998, 105(2):91–99.
- [22] Hajra A, Ujjawal A, Ghalib N, et al. Expanding indications of nonvitamin k oral anticoagulants beyond nonvalvular atrial fibrillation and venous thromboembolism: a review of emerging clinical evidence [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(1 Pt A):102017.
- [23] Chen A, Stecker E, Bruce AW. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13):e017559.
- [24] Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(10):1181–1201.
- [25] Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited [J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(3):163–170.
- [26] Saposnik G, Bushnell C, Coutinho JM, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Stroke*, 2024, 55(3):e77–e90.
- [27] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38(3):164–174.
- [28] Chao TF, Joung B, Takahashi Y, et al. 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary [J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(1):20–47.
- [29] Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2018, 154(5):1121–1201.
- [30] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体质量建学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会, 等. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021) [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2021, 23(3):185–192.
- [31] 王艺萍, 王文艳, 左明良, 等. 左心室辅助装置植入全程管理专家共识(2023年) [J]. *实用医院临床杂志*, 2024, 21(1):43–55.
- [32] Givertz MM, Defilippis EM, Colvin M, et al. HFSA/SAEM/ISHLT clinical expert consensus document on the emergency management of patients with ventricular assist devices [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(7):677–698.
- [33] Malone G, Abdelsayed G, Bligh F, et al. Advancements in left ventricular assist devices to prevent pump thrombosis and blood coagulopathy [J]. *J Anat*, 2023, 242(1):29–49.
- [34] 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. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1):76–82.
- [35] British Columbia Ministry of Health. Warfarin Guidelines B [EB/OL]. (2023-08-29) [2024-07-22]. <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/warfarin>.
- [36] Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(3):537–544.
- [37] Gage B F, Eby C, Johnson J A, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(3):326–331.
- [38] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):753–764.
- [39] Hamberg AK, Hellman J, Dahlberg J, et al. A Bayesian decision support tool for efficient dose individualization of warfarin in adults and children [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2015, 15:7.
- [40] Law C, Raffini L. A guide to the Use of Anticoagulant Drugs in Children [J]. *Paediatr drugs*, 2015, 17(2):105–114.
- [41] Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl 2):Se737–Se801.
- [42] Abadi S, Einarson A, Koren G. Use of warfarin during pregnancy [J]. *Can Fam Physician*, 2002, 48:695–697.
- [43] Society For Maternal-Fetal Medicine (EMFM), Electronic address pubsof m. org, Pacheco LD, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #61: Anticoagulation in pregnant patients with cardiac disease [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(2):B28–B43.
- [44] Deloughery E, Bannow BS. Anticoagulant therapy for women: implications for menstruation, pregnancy, and lactation [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022, 2022(1):467–473.
- [45] Eijkeren MA, Christiaens GC, Haspels AA, et al. Measured menstrual blood loss in women with a bleeding disorder or using oral anticoagulant therapy [J]. *Am J Obstet Gynecol*,

- 1990, 162(5):1261-1263.
- [46] Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, et al. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19):2162-2175.
- [47] Falanga A, Leader A, Ambaglio C, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer [J]. *Hemasphere*, 2022, 6(8):e750.
- [48] 刘晓辉, 宋景春, 张进华, 等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(12):1169-1179.
- [49] Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2022, 53(7):e282-e361.
- [50] Yoshida T, Nakamura A, Funada J, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban 15 mg According to Renal Function in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ELDERCARE-AF Trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(9):718-720.
- [51] Chao TF, Chan NY, Chan YH, et al. Direct Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation: An Asian Perspective [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(5):707-723.
- [52] Joglar JA, Chung MK, Armbuster 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.
- [53] 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.
- [54] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(Suppl 4):S117-S314.
- [55] 中华医学会心血管病学分会, 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, 等. 非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2014, 18(5):321-329.
- [56] January C T, Wann L S, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1):104-132.
- [57] Kim DG, Kim SH, Park SY, et al. Anticoagulation in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation: a national population-based study [J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(2):sfae029.
- [58] Cirbus K, Simone P, Szwak JA. Rivaroxaban and apixaban for the treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(1):112-118.
- [59] 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.
- [60] Martin K A, Beyer-Westendorf J, Davidson B L, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(8):1874-1882.
- [61] Malik AH, Yandrapalli S, Shetty S, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Europace*, 2020, 22(3):361-367.
- [62] Lee SR, Choi EK, Park CS, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Low Body Weight [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8):919-931.
- [63] Martin KA, Lee CR, Farrell TM, et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance [J]. *Am J Med*, 2017, 130(5):517-524.
- [64] Hakeam HA, Alkhani M, Alyahya Z, et al. Direct Acting Oral Anticoagulants Following Gastrointestinal Tract Surgery [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(6):867-874.
- [65] Espinola-Klein C. When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs? [J]. *Hamostaseologie*, 2022, 42(1):73-79.
- [66] Sembli N, Cheng T, Ravindran W, et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy post coronary artery bypass surgery [J]. *J Card Surg*, 2021, 36(3):1091-1099.
- [67] Blerk MV, Bailleul E, Chatelain B, et al. Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays. A nationwide Belgian survey [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(1):154-164.
- [68] Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, et al. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(5):807-814.
- [69] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(6):1116-1127.
- [70] Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, et al. Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(12):1627-1636.
- [71] Gosselin RC, Adcock 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.

收稿日期:2024-07-30 本文编辑:杨昕