

口服华法林患者，INR 异常如何调药？一文掌握房颤抗凝 | 长城会 2020

原创 DXY 整理 心血管时间 10月20日

收录于话题

#长城会报道

7个



房颤抗凝，一直是心血管科临床的热点话题，在第三十一届长城会上，来自**北京协和医学院阜外医院**的**刘尚雨博士**就「**心房颤动围手术期的抗凝策略**」一题，做了精彩分享。



刘尚雨

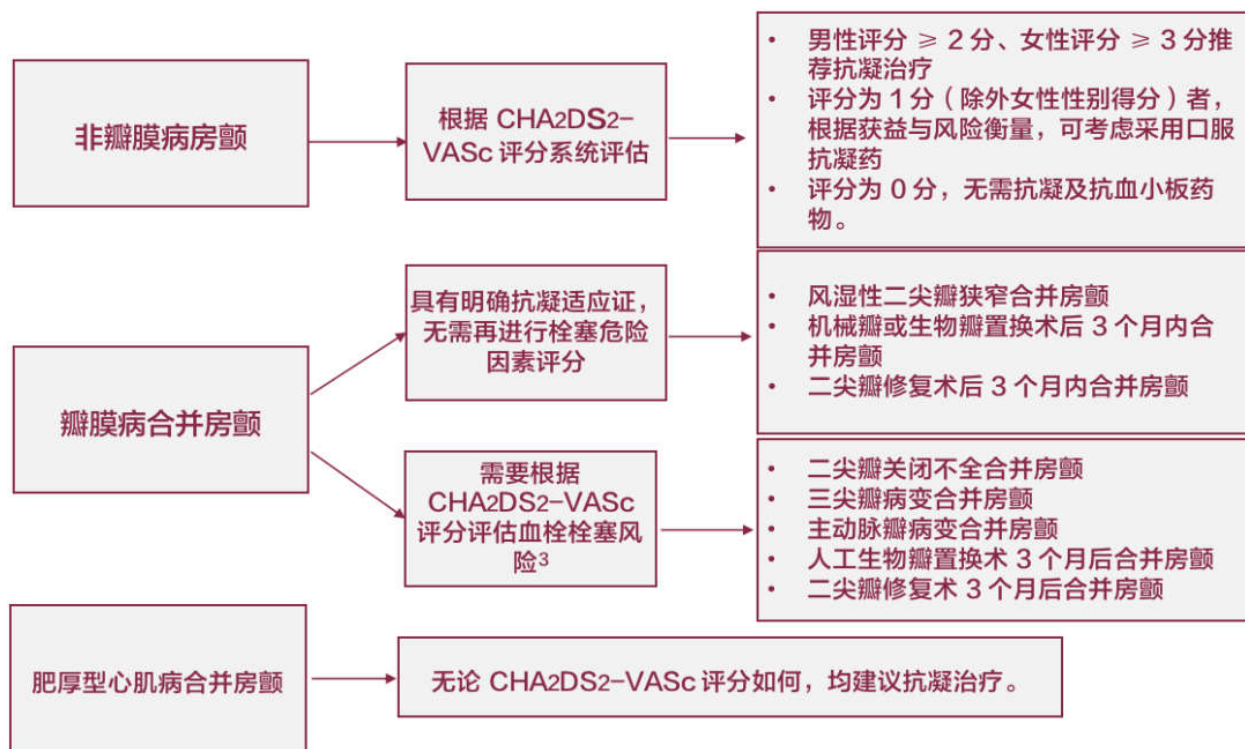
博士研究生

北京协和医学院阜外医院

主要研究方向为复杂心律失常和心肌病的诊断治疗，
参加多项国家课题。

1 注重卒中/出血风险的评估

一、房颤患者卒中风险评估



(点击查看大图)

二、房颤患者出血风险评估

出血风险以及定义		得分
H	未控制的高血压 收缩压 > 160 mmHg	1
A	肝、肾功能异常 透析、移植、血肌酐 > 200 $\mu\text{mol/L}$ ，黄疸，胆红素 > 2 倍正常上限，AST/ALT/ALP > 3 倍正常上限	各 1
S	卒中	1
B	出血史或出血倾向 既往有大出血或贫血或严重血小板减少症	1
L	INR 不稳定 TTR $< 60\%$	1
E	高龄 > 65 岁或极度衰弱	1
D	药物或过量饮酒 合并使用抗板药物或 NSAID，每周饮酒超过 14 次	各 1

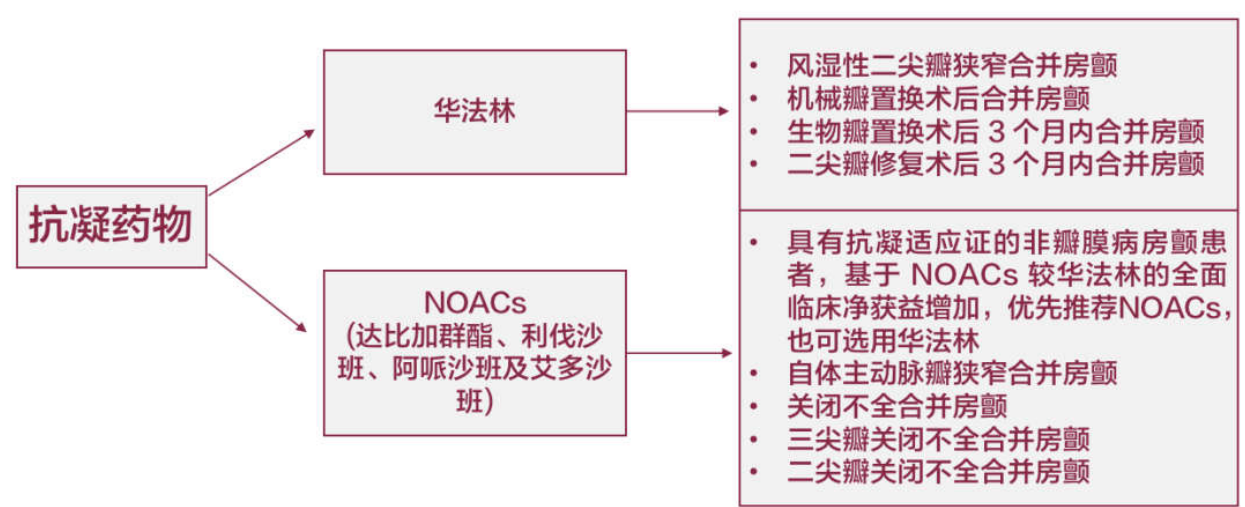
(点击查看大图)

最新指南注重全面、动态评估出血风险因素，强调高出血风险患者不应停用 OAC，因其临床净获益更大；与关注基线出血风险相比，动态的评估出血风险对患者更为重要。

2

适应证不同，药物选择不同

抗凝药物的选择需根据相应的适应证、产品特征以及与患者相关的临床因素，同时也要考虑患者的意愿。



(点击查看大图)

一、华法林

1. 药代动力学特点

- 强水溶性；
- 口服经胃肠道迅速吸收；
- 生物利用度 100%；
- 口服给药后 90 min 达血药浓度峰值；
- 半衰期 36 ~ 42 小时；吸收后与血浆蛋白结合率达 98% ~ 99%；
- 主要在肺、肝、和肾中储积，经肝脏细胞色素 P450 系统代谢，代谢产物由肾脏排泄。

2. 抗凝治疗的初始剂量及剂量调整

1) 初始剂量

建议中国人的初始剂量为 1 ~ 3 mg（国内华法林主要的剂型为 2.5 mg 和 3 mg），可在 2 ~ 4 周达到目标范围。

某些患者如老年、肝功能受损、充血性心力衰竭和出血高风险患者，初始剂量可适当降低。

如果需要快速抗凝，给予普通肝素或低分子肝素与华法林重叠应用 5 天以上，在给予肝素的第 1 天或第 2 天即给予华法林，当 INR 达到目标范围后，停用普通肝素或低分子肝素。

2) 剂量调整

初始剂量治疗 1 周 INR 不达标时，可按照原剂量 5% ~ 20% 的幅度调整剂量并连续（每 3 ~ 5 天）监测 INR，直至其达到目标值（INR 2.0 ~ 3.0）。

3. 抗凝作用的监测

项目	内容
监测指标	INR 是不同实验室测定的 PT 经过凝血活酶的国际敏感指数校正后计算得到的。INR 可使不同实验室测定的凝血指标具有可比性。
抗凝强度	华法林最佳的抗凝强度为 INR（2.0~3.0），此时出血和血栓栓塞的风险均最低。INR 在治疗范围内的时间（TTR）> 60% 的疗效最佳。
监测频率	住院患者口服华法林 2~3 天后开始每日或隔日监测 INR，直到 INR 达到治疗目标并维持至少 2 天。此后，根据 INR 结果的稳定性数天至 1 周监测 1 次，根据情况可延长，出院后稳定患者可每 4 周监测 1 次。门诊患者剂量稳定前应数天至每周监测 1 次，当 INR 稳定后，可以每 4 周监测 1 次。

(点击查看大图)

4. 对于 INR 异常升高和/或出血并发症的处理

INR 异常升高或出血情况	需采取的措施
INR 3.0~4.5 (无出血并发症)	适当降低华法林剂量 (5%~20%) 或停药 1 次, 1~2 天后复查 INR。当 INR 恢复到目标值以内后调整华法林剂量并重新开始治疗。或加强监测 INR 是否能恢复到治疗水平, 同时寻找可能使 INR 升高的因素
INR 4.5~10.0 (无出血并发症)	停用华法林, 肌内注射维生素 K ₁ (1.0~2.5 mg), 6~12 小时后复查 INR。INR < 3 后重新以小剂量华法林开始治疗。
INR ≥ 10.0 (无出血并发症)	停用华法林, 肌内注射维生素 K ₁ (5 mg), 6~12 小时后复查 INR。INR < 3 后重新以小剂量华法林开始治疗。若患者具有出血高危因素, 可考虑输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原浓缩物或重组凝血因子 VIIa。
严重出血 (无论 INR 水平如何)	停用华法林, 肌内注射维生素 K ₁ (5 mg), 输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原浓缩物或重组凝血因子 VIIa, 随时监测 INR。病情稳定后需要重新评估应用华法林治疗的必要性。
轻微出血 INR 在目标范围内时	不必立即停药或减量, 应寻找原因并加强监测

(点击查看大图)

维生素 K₁ 可以静脉、皮下或口服, 静脉内注射维生素 K₁ 可能会发生变态反应, 而口服维生素 K₁ 起效较慢。

当需要紧急逆转抗凝作用时, 可静脉内缓慢注射维生素 K₁。当应用大剂量维生素 K₁ 后继续进行华法林治疗时, 可以给予肝素直到维生素 K₁ 的作用消失, 患者恢复对华法林治疗的反应。

5. 华法林抗凝治疗的不良反应

1) 出血

在非瓣膜病心房颤动患者的前瞻性临床研究中, 华法林目标为 INR 2~3 时严重出血的发生率为每年 1.4%~3.4%, 颅内出血的发生率为每年 0.4%~0.8%。

服用华法林患者的出血风险与抗凝强度、抗凝管理、INR 的稳定性等相关; 与患者相关的出血危险因素如既往出血史、年龄、肿瘤、肝脏和肾脏功能不良、卒中史、酗酒、合并用药尤其是抗血小板药物及非甾体抗炎药等相关。

2) 非出血

急性血栓形成, 包括皮肤坏死和肢体坏疽, 通常在用药的第 3~8 天出现, 可能与蛋白 C 和蛋白 S 缺乏有关; 干扰骨蛋白的合成, 导致骨质疏松和血管钙化。

二、NOACs

1. 药代动力学特点

NOACs（非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药）均作用在凝血瀑布中的单靶点，主要是活化的因子 X（Xa）和因子 II（凝血酶原），分别为 Xa 抑制剂和直接凝血酶抑制剂。

项目	达比加群酯	阿哌沙班	艾多沙班	利伐沙班
生物利用度（%）	3~7	50	62	单独服用：66 与餐同服：80~100
前体药物	是	否	否	否
非肾脏/肾脏清除率（%/％）	20/80	73/27	50/50	65/35
血浆蛋白结合率（%）	35	87	55	95
透析清除	50%~60% （可部分经透析清除）	14% （可部分经透析清除）	不详 （可部分经透析清除）	不详 （可部分经透析清除）
肝脏代谢：CYP3A4 参与	否	是 （对清除有中等作用≈25%）	微弱 （清除<4%）	是 （肝脏清除≈18%）
进食对吸收影响	无影响	无影响	增加 6%~22% 对暴露作用很小	增加 39%
PPI 或 H ₂ 受体阻断剂对吸收影响	减少 12%~30% （对临床无影响）	无影响	无影响	无影响
亚洲种族	增加 25%	无影响	无影响	无影响
清除半衰期（小时）	12~17	12	10~14	5~9（青年） 11~13（老年）
其他	消化不良 （5%~10%）			15 mg/20 mg 必须与食物同服

(点击查看大图)

2. 适应证及禁忌证

1) 适用人群

- 具有危险因素的非瓣膜病房颤患者
- 自体主动脉瓣狭窄或关闭不全合并房颤
- 三尖瓣关闭不全合并房颤
- 二尖瓣关闭不全患者合并房颤

2) 禁忌人群

- 心脏人工机械瓣膜和中度至重度风湿性二尖瓣狭窄的房颤
- 严重肾功能不良

表. 房颤合并瓣膜病变患者使用 NOACs 的适应证与禁忌证

项目	适应证	禁忌证
人工机械瓣膜		✓
中到重度二尖瓣狭窄（通常为风湿性心脏病起源）		✓
轻中度其他自体瓣膜疾病（例如轻、中度主动脉瓣狭窄或反流、退行性二尖瓣反流等）	✓ NOACs 的试验中入选了此类患者	
重度主动脉瓣狭窄	✓ 数据有限（RE-LY 研究排除了此患者），这类患者大部分会进行干预治疗	
生物瓣膜术后 > 3 个月	✓ 可以接受用于因退行性二尖瓣反流或主动脉瓣病变而手术的患者。不建议用于因风湿性二尖瓣狭窄而手术的患者	
二尖瓣修复术后 > 3 个月	✓ 一些 NOACs 研究中纳入了一些此类患者	
PTAI 和 TAVI	✓ 尚无前瞻性研究；也许需要与单联或双联抗血小板药物合用	
肥厚型心肌病	✓ 数据少，但是这类患者可能适合 NOACs	

（点击查看大图）

3. NOACs 与其他抗栓药的桥接与转换

1) 使用普通肝素抗凝的患者 —— 可在停用肝素后立即使用 NOACs，肾功能不良者可延迟数小时。

2) 使用低分子量肝素患者 —— 可在下次应该用药时换用 NOACs。

3) 使用华法林抗凝治疗的患者 —— 停用华法林后，若 $INR < 2.0$ ，可立即换用 NOACs； $INR 2.0 \sim 2.5$ ，最好第 2 天给药； $INR > 2.5$ ，应监测 INR 变化，待 $INR < 2.5$ 后按上述办法换药。

4) 使用口服抗血小板药物患者 —— 可直接换用 NOACs。

4. NOACs 的用药监测

凝血试验有助于确定药物过量的程度和潜在出血风险。正常的活化部分凝血活酶时间（APTT），可排除高浓度的达比加群酯， $APTT > 2$ 倍正常上限，说明出血风险增加；正常 PT 也可排除极高浓度的利伐沙班和艾多沙班。

但这些常规凝血试验并不适用于对这些高血药浓度药物的定量检测。

考虑到 NOACs 相对较短的血浆半衰期，怀疑药物过量时，在无出血的情况下，大部分病例可采取等待观察的方法；对新近发生的急性药物过量（尤其是 ≤ 2 小时者），活性炭（成人标准使用剂量 30 ~ 50 g）有助于减少吸收，任何 NOACs 均可考虑使用。

一、外科围术期的抗凝治疗

围术期何时停用以及何时重启抗凝药物，应同时考虑患者的临床特征（包括年龄、出血史、伴随治疗和肾功能等）和手术的出血风险（极低、低、高出血风险）。

表. 择期外科手术出血风险的分类

出血风险极低的手术
口腔科操作
拔除 1~3 颗牙齿
牙周手术
脓肿切开引流
种植体定位
青光眼或白内障手术
非活检或切除的内镜检查
浅表手术（如脓肿切开引流、小的皮科手术等）
出血风险低的手术（出血不常见或临床影响较小）
内镜活检
前列腺或膀胱活检
电生理检查或射频导管消融（除外复杂的左侧消融）
非冠状动脉的造影检查
起搏器或 ICD 植入术（不存在复杂的解剖学异常，如先天性心脏病）
出血风险高的手术(出血常见和/或临床影响大)
复杂内镜操作 [如息肉切除术、内镜逆行胰胆管造影术（ERCP）+ 括约肌切开术等]；脊髓或硬膜外麻醉；诊断性腰椎穿刺
胸部手术
腹部手术
大型矫形外科手术
肝活检
经尿道前列腺切除术
肾活检
体外冲击波碎石术（ESWL）
出血风险高且血栓栓塞风险高的手术
复杂的左侧消融（肺静脉隔离；部分室速消融）

(点击查看大图)

侵入性外科操作需要临时停用口服抗凝药，但一些损伤性较小的操作，出血风险相对较低，停用抗凝药不是必须的。但需结合患者的临床特征综合判断。

1. 华法林的应用

1) 手术前

正在接受华法林治疗的房颤患者在手术前需暂时停药。若非急诊手术，一般需要在术前 5 天左右（约 5 个半衰期）停用华法林，并使 INR 降低至 1.5 以下。

若 $INR > 1.5$ ，但患者需要及早手术，可予患者口服小剂量（1 ~ 2 mg）维生素 K1，使 INR 尽快恢复正常。

服用华法林治疗的房颤患者，如存在较高血栓栓塞风险，建议桥接治疗：

中度血栓栓塞风险的患者，术前应用低剂量普通肝素（UFH）5000 U 皮下注射或预防剂量的低分子肝素（LMWH）皮下注射；

具有高度血栓栓塞风险的患者，当 INR 下降时，开始全剂量 UFH 或治疗剂量的 LMWH 治疗。术前持续静脉应用 UFH 至术前 6 小时停药。皮下注射 UFH 或 LMWH，术前 24 h 停用。

2) 手术后

根据手术出血的情况，在术后 12 ~ 24 小时重新开始抗凝治疗，出血风险高的手术，可延迟到术后 48 ~ 72 小时再重启抗凝治疗，术后起始可用 UFH 或 LMWH 与华法林重叠。华法林抗凝达标后，停用 UFH 或 LMWH。

2. NOAC 的应用

服用 NOACs 的患者，由于其抗凝效果起效快、半衰期较短、停药后作用消除快，在手术前短期停药和手术后重新服用时**无需桥接治疗**。

1) 手术前

根据出血风险及肾功能状态决定 NOACs 停用时间。

表. 择期手术前末次非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药服药时间 (h)

CrCl (mL/min)	达比加群酯		阿哌沙班-艾多沙班-利伐沙班	
	无重要出血风险和/或能够充分局部止血 在谷浓度时手术（即末次服药后 12 或 24 小时）			
	低危	高危	低危	高危
≥ 80	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
150~79	≥ 36	≥ 72	≥ 24	≥ 48
30~49	≥ 48	≥ 96	≥ 24	≥ 48
15~29	无适应证	无适应证	> 36	> 48
< 15	无正式的适应证			

(点击查看大图)

2) 手术后

如果手术后即刻能够完全止血, 可在 6 ~ 8 小时后开始服用 NOACs。大多数外科手术后 48 ~ 72 小时再重启抗凝治疗。

注: RE-LY 研究中, 达比加群因胃肠道不适停药的比例高于 VKA, 其中 11.3% ~ 11.8% 的患者抱怨胃肠道不适。相关用药如 H₂ 受体拮抗剂、PPI、氢氧化铝镁可使达比加群血药浓度减少 12% ~ 30%。

此外, 利伐沙班片可碾碎服用、可鼻饲; 达比加群酯胶囊不可碾碎服用、不可鼻饲。

二、导管射频消融围术期的抗凝治疗

1. 射频消融术前

房颤持续时间不详或 ≥ 48 小时的患者, 需应用华法林达标或 NOACs 至少 3 周或行经食管超声心动图排除心房内血栓。

华法林抗凝达标者术前无需停药, 维持 INR 2.0 ~ 2.5。NOACs 可以术前 12 ~ 24 小时停用或不停用。

2. 射频消融术中

术中房间隔穿刺前或穿刺后即刻给予普通肝素, 并维持活化凝血时间 (ACT) 在 300 ~ 400 s。

3. 射频消融术后

术后如果止血充分，且已证实无心包积液，鞘管拔出 3 ~ 4 小时后恢复使用 NOACs 或华法林。

消融后应用华法林或 NOACs 抗凝治疗至少 2 个月。此后是否需要长期抗凝取决于栓塞危险因素。

表. 导管消融围术期的抗凝治疗-推荐不间断方案

推荐	类别	等级
对于有卒中危险因素，在导管消融术前没有口服抗凝药物的房颤患者，建议术前卒中风险管理包括开始抗凝和：	I	C
• 在消融前至少 3 周内进行 OAC 治疗， • 或者，在消融前使用 TOE 排除 LA 血栓	II a	C
对于接受房颤导管消融术的患者，如果已经用华法林、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或艾多沙班抗凝，建议在不中断 OAC 的情况下进行消融	I	A
房颤导管消融术后，建议： • 消融后至少 2 个月继续使用华法林或 NOAC 进行全身抗凝治疗，并且 • 消融后 2 个月以上长期持续全身抗凝是基于患者的卒中危险因素，而不是消融过程的明显成功或失败	I	C

(点击查看大图)

三、植入器械围术期的抗凝治疗

对于植入器械（如起搏器）者，近年来的研究报道，围术期不停用华法林，可减少出血及血栓事件；对于服用 NOACs 的患者，推荐采用在手术当日早晨服用、术后第 1 天重新启用抗凝药的策略。

左心耳封堵

临床中，实施左心耳（LAA）封堵/切除最常见的原因是高出血风险或是具有 OAC 禁忌证（较少）。然而，LAA 封堵器尚未在这部分人群中进行实验。

表. 左心耳封堵术后的抗栓治疗

设备/患者	阿司匹林	OAC	氯吡格雷	观点
左心耳封堵器 _w /低出血风险	75-325 mg/天 无限期	术后开始使用华法林（目标 INR 2~3）持续 45 天或经 TOE 确认 LAA 已封堵（分流 < 5 mm） NOAC 是一种可能的替代方案	OAC 停止后开始服用 75 mg/天，持续到术后 6 个月	部分中心在手术过程中不停用 OAC（无证据支持/否认这种做法）
左心耳封堵器 _w /高出血风险	75-325 mg/天 无限期	无	75 mg/天，持续 1~6 个月，同时确认 LAA 已封堵（分流 < 5 mm）	高风险情况下，氯吡格雷给药时间较短
左心耳封堵器 _A	75-325 mg/天 无限期	无	75 mg/天，持续 1~6 个月，同时确认 LAA 已封堵（分流 < 5 mm）	耐受良好的情况下，氯吡格雷可替代需长期服用的阿司匹林

(点击查看大图)

4 抗凝患者活动性出血的管理

一、轻度

华法林：延迟 VKA 直到 INR < 2。

NOAC：延迟 NOAC 1 次剂量或 1 天。

二、中度-重度

增加对症治疗：补液、输血、治疗出血原因（如胃镜）。

华法林：考虑应用维生素 K 进行拮抗（1~10 mg）静脉滴注；

NOAC：若近期服用 NOAC 考虑添加口服活性炭。

三、重度或危及生命

华法林：考虑 PCC 和 FFP，如需要考虑补充血小板；

NOAC：考虑特定的逆转剂，若无逆转剂考虑 PCC，如需要考虑补充血小板。

排版: ly

投稿: wangliya1@dxy.cn

题图来源: 站酷海洛

心血管时间



长按识别
一键关注

投稿及合作

wangliya1@dxy.cn

文章已于2020-10-27修改

收录于话题 #长城会报道·7个

上一篇

下一篇

阅读 9905

赞 37

在看 49



写下你的留言

精选留言



邓凡治

3

植入器械围术期的抗凝治疗没看懂，到底是术前停用还是继续服用啊？

作者

4

围术期不停用华法林；对于服用 NOACs 的患者，推荐采用在手术当日早晨服用、术后第 1 天重新启用抗凝药的策略。





蜗牛

分析透彻，清晰明了，赞👍