

- [16] Maheshwari M, Sanwatsarkar S, Katakwar M. Pharmacology related to paediatric anaesthesia. *Indian J Anaesth*, 2019, 63(9): 698-706.
- [17] Orliaguet GA, Benabbes Lambert F, Chazot T, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanyl guided by the bispectral monitor in pediatric and adolescent patients; a prospective randomized study. *Anesthesiology*, 2015, 122(4): 759-767.
- [18] Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 1999, 90(6): 1502-1516.
- [19] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesiology*, 1997, 86(1): 10-23.
- [20] 田沐洋, 张建敏, 胡璟. 闭环靶控输注罗库溴铵在患儿麻醉中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(11): 1080-1083.
- [21] Jin N, Yang YC, Teng XF, et al. Effect of transcutaneous acupoint electrical stimulation on propofol usage in closed-loop anesthesia delivery system in pediatric cardiac surgery. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2016, 36(8): 916-921.
- [22] De Jong A, Rollé A, Souche FR, et al. How can I manage anaesthesia in obese patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39(2): 229-238.
- [23] Bataille A, Letourneux JF, Charneau A, et al. Impact of a prophylactic combination of dexamethasone-ondansetron on post-operative nausea and vomiting in obese adult patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy during closed-loop propofol-remifentanyl anaesthesia; a randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(12): 898-905.
- [24] Liu N, Lory C, Assenzo V, et al. Feasibility of closed-loop co-administration of propofol and remifentanyl guided by the bispectral index in obese patients; a prospective cohort comparison. *Br J Anaesth*, 2015, 114(4): 605-614.
- [25] Singh PM, Borle A, Goudra BG. Use of computer-assisted drug therapy outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, 29(4): 506-511.
- [26] Struys MM, De Smet T, Glen JI, et al. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 56-69.
- [27] Hemmerling TM. Robots will perform anesthesia in the near future. *Anesthesiology*, 2020, 132(2): 219-220.
- [28] Absalom AR, Glen JI, Zwart GJ, et al. Target-controlled infusion; a mature technology. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 70-78.

(收稿日期:2020-01-08)

· 综述 ·

新型口服抗凝药的围术期应用进展

王鑫焱 韩如泉

口服抗凝药物被广泛应用于房颤、深静脉血栓栓塞和肺动脉栓塞的治疗以及心血管疾病的二级预防等^[1-2]。传统口服抗凝药物华法林是维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs),治疗范围窄,必须严格监控国际标准化比值(international normalized ratio, INR),根据 INR 调整药物剂量以达到最佳抗凝效果^[3]。近年来应用于临床的新型口服抗凝药(new oral anti-coagulants, NOACs)抗凝效果与华法林类似,具有起效快、半衰期短、不需要常规频繁监测 INR、出血风险低、抗凝作用稳定且可预测的特点^[4-5]。本文针对 NOACs 的特点、药物代谢过程、围术期应用注意事项等方面进行综述,为临床合理使用口服抗凝药,提高患者围术期安全提供参考。

NOACs 的药理学特点

药物代谢动力学特点 2010 年,第一种 NOACs—达比加群(dabigatran)经美国 FDA 批准上市的,开创了新型口服

抗凝药的先河,随之 Xa 因子抑制剂—利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)逐渐被开发上市。上述四种 NOACs 的药物代谢动力学特点详见表 1^[6]。

药物之间相互作用 NOACs 在肠道吸收后,与胃肠道黏膜 P-糖蛋白结合而转运,某些药物可与 NOACs 竞争性结合 P-糖蛋白,降低 NOACs 与 P-糖蛋白结合率,使游离、血浆 NOACs 水平升高。而且,P-糖蛋白参与肾脏消除过程^[7]。CYP3A4 型的细胞色素 P450 参与利伐沙班和阿哌沙班的肝脏清除,影响此途径的药物会干扰 NOACs 的抗凝效果,发生相互作用的药物种类包括抗心律失常药(如胺碘酮、地高辛、维拉帕米等)、他汀类药物(阿托伐他汀)、抗生素(如克拉霉素、利福平等)、抗病毒药物、抗真菌药(氟康唑、伊曲康唑等)、免疫抑制剂(如环孢霉素、他克莫司等)、抗酸药(奥美拉唑等)以及抗癫痫药物(卡马西平等)^[8]。

使用 NOACs 的麻醉前评估

凝血功能 NOACs 药物代谢动力学更为稳定,一般不需要常规的实验室检测确定抗凝效果和调整用药,且

DOI:10.12089/jca.2021.01.022

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科

通信作者:韩如泉,Email: ruquan.han@ccmu.edu.cn

NOACs 使常规凝血检测结果偏离真实值^[9-10]。另外, NOACs 的吸收、分布、代谢、消除过程复杂, 药物的相互作用以及肝肾功能的影响可能导致临床上使用过量或使用不足, 尤其是在急性出血和紧急手术的情况下, 需要立刻评估凝血功能。虽然常规的凝血实验结果不准确, 但紧急情况下迅速检测有助于临床决策。为提高检测的准确度, 使用抗 FXa 显色测定法检测 FXa 抑制剂的血浆浓度^[11]。稀释的凝血酶时间测试 (dilute thrombi time, dTT) 和蛇静脉酶凝结时间 (ecarin clotting assay, ECA) 与达比加群浓度呈线性关系, 可以定量评估达比加群浓度, 其他方法见表 2^[12]。

肾功能 慢性肾脏疾病、术后急性肾损伤、终末期肾病和血液透析患者, NOACs 代谢时间延长, 标准剂量的药物治疗易发生药物蓄积, 增加并发症的发生率^[13], 而且, NOACs 不易通过血液透析消除。因此, 需要根据患者肾功能选择使用 NOACs。ARISTOTLE 试验证明, 在血液透析的患者中, 阿哌沙班组抗凝的安全性优于华法林组, 根据这项研究 FDA 推荐阿哌沙班作为终末期肾病患者可使用的唯一 NOACs^[14]。2018 年欧洲心律协会以肌酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 为分级标准, 推荐了 NOACs 的使用剂量 (图 1)。

肝功能 严重的肝脏疾病干扰肝脏酶和转运蛋白的功

能, 影响药物的肝脏代谢过程, 影响药物疗效^[15]。活动性肝病包括肝硬化、持续的肝酶或胆红素升高的患者 (持续时间 ≥ 1 周, 丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶 ≥ 3 倍正常上限, 或总胆红素水平 ≥ 1.5 倍正常上限) 不能使用 NOACs 抗凝治疗^[5]。根据 Child-Turcotte-Pugh 分级, 四种 NOACs 均禁用于与肝脏疾病相关的凝血障碍和临床相关的出血高风险患者。达比加群、阿哌沙班和依度沙班在肝功能 Child B 级患者中可以谨慎使用^[16] (表 3)。

非紧急手术的 NOACs 管理

停用 NOACs 时间 NOACs 的使用增加了围术期出血风险, 停药时间需根据患者的临床特征 (包括年龄、出血史、联合用药、肾功能) 以及手术因素综合评估^[5, 13, 17]。

极低出血风险 对于创伤小和出血易控制的手术, 不建议停用 NOACs。非紧急手术在最后一次服用 NOACs 后 12~24 h 进行, 术后 6 h 后重启抗凝治疗。应加强对患者术后服药和出血处理的指导。

低出血风险 对于低出血风险的有创手术 (即出血可能性低或者出血结局影响较小)、肾功能正常的患者, 建议

表 1 药物代谢动力学特点的比较

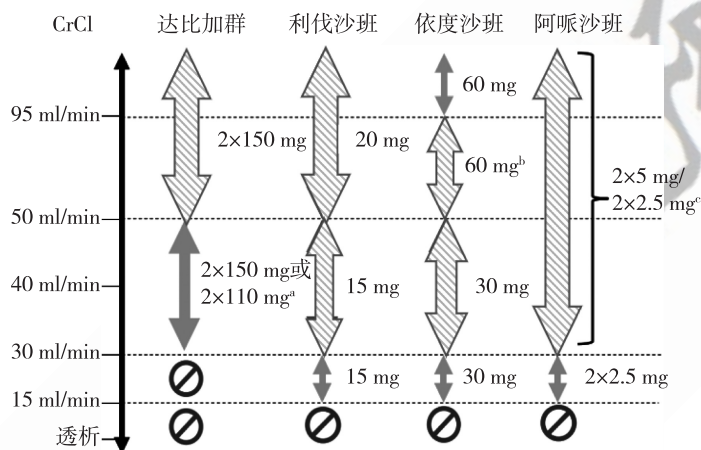
指标	达比加群	阿哌沙班	依度沙班	利伐沙班
作用靶点	直接抑制凝血酶	抑制 FXa	抑制 FXa	抑制 FXa
生物利用度	3%~7%	50%	62%	不进食 66% 进食 80%~100%
半衰期	12~17 h	12 h	10~14 h	年轻人: 5~9 h 老年人: 11~13 h
达峰时间	3 h	3 h	1~2 h	3 h
前药	是	否	否	否
消除				
非肾脏消除	20%	73%	50%	65%
肾脏消除	80%	27%	50%	35%
血浆蛋白结合率	35%	87%	55%	95%
可透析率	50%~60%	14%	0	0
肝脏代谢: CYP3A4	无	有 (中度, 消除 $\approx 25\%$)	有 (微弱, 消除 $< 4\%$)	有 (肝脏消除 $\approx 18\%$)
P-糖蛋白参与代谢	是	是	是	是
食物对吸收的影响	无	无	减少 6%~22%	增加 39%
质子泵抑制剂/H ₂ 抗酸药对吸收的影响	减少 12%~30%	无	无	无
特异性拮抗剂	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa

注: Idarucizumab, 依达赛珠单抗

表 2 NOACs 特异的检测方法

药物	检测方法	监测机制	结果解读
达比加群			
传统方法	TT	血液凝结实验	正常范围:达比加群浓度不影响凝血 升高:达比加群存在且影响凝血
特异方法	LC-MS/MS	分子检测	ng/ml
	dTT	血液凝结实验	ng/ml
	ECT	血液凝结实验	ng/ml
	ECA	显色实验	ng/ml
FXa 抑制剂			
传统方法	LMHW/UFH 的抗 Xa 试验	显色实验	正常范围:FXa 抑制剂浓度不影响凝血 升高:FXa 抑制剂存在且影响凝血
特异方法	LC-MS/MS	分子检测	ng/ml
	NOACs 特异的抗 Xa 试验	显色实验	ng/ml

注:TT = thrombi time,凝血酶时间;LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry, 液相色谱-串联质谱法;ECA = ecarin chromogenic assay, 蛇静脉酶凝时间;ECT = ecarin clotting time, 蛇静脉酶凝血实验;LMWH = low molecular weight heparin, 低分子肝素;UFH = unfractionated heparin, 普通肝素



示推荐使用,纯色箭头表示谨慎使用,禁止符号表示禁止使用;“2x110 mg 住院患者处于高出血风险,可能适用其他降低剂量的替代应用。此外,肾功能受损的患者,需要停用 NOACs,尤其是达比加群(表 4)。”

图 1 根据 Crcl 使用 NOACs

表 3 根据肝功能使用 NOACs

Child-Turcotte-Pugh 分级	达比加群	阿哌沙班	依度沙班	利伐沙班
A(5~6 分)	不减量	不减量	不减量	不减量
B(7~9 分)	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用	禁用
C(10~15 分)	禁用	禁用	禁用	禁用

在非紧急手术前 24 h 服用最后一次的 NOACs。使用达比加群、CrCl<80 ml/min 的患者,考虑分级停药。服用 FXa 抑制剂且 CrCl 为 15~29 ml/min 的患者,至少在术前 36 h 停药。如果患者同时服用决奈达隆、胺碘酮、维拉帕米,在血栓栓塞风险不是很高的情况下(CHA2DS2-VASc 评分≤3 分),建议停药时间再延长 24 h^[18]。对于某些微创操作(例如,植入 ICD)可以适当缩短停药时间。PAUSE 试验将提供更多有关于 NOACs 最后用药量、术前血浆水平与临床结局之间的关系^[19]。

高出血风险 对于严重出血(即出血可能性高或出血结局影响大)的手术,建议至少在术前 48 h 停药。停药时间取决于患者血栓栓塞和出血风险以及抗心律失常药物的联合应用。此外,肾功能受损的患者,需要停用 NOACs,尤其是达比加群(表 4)。

桥接治疗 不建议服用 NOACs 的患者使用低分子肝素或肝素作为术前桥接治疗,而且两种抗凝药物的混合使用会增加出血风险^[20]。Nikolakopoulos 等^[21]研究表明,停用口服抗凝药期间,应用低分子肝素或肝素桥接治疗组大出血风险显著增加,且心血管事件发生率并未减少。

术后恢复使用 NOACs 时间 出血风险控制后,术后 6~8 h 恢复使用 NOACs。但是,某些情况下术后 48~72 h 内就恢复全剂量抗凝治疗易导致出血风险超过血栓栓塞风险。此时可以考虑术后 6~8 h 开始血栓预防治疗,术后 48~72 h 内尽快重启 NOACs 抗凝治疗。目前尚无房颤患者术后减少 NOACs 剂量安全性和有效性的临床研究。

表 4 非紧急手术术前根据肾功能停用 NOACs 的时间

肾功能 CrCl (ml/min)	达比加群		阿哌沙班/依度沙班/ 利伐沙班	
	低出血 风险	高出血 风险	低出血 风险	高出血 风险
≥80	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50~79	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
30~49	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
15~29	不推荐 使用	不推荐 使用	≥36 h	≥48 h
≤15	无明确的指南使用说明			

紧急手术的 NOACs 管理

紧急手术的 NOACs 管理根据紧急程度分为立刻、急迫、尽快三种程序分别进行处理^[5,13,17]。

立刻程序 立刻程序指立即挽救生命、肢体和器官功能,通常涉及心脏、血管、神经外科的急救程序,要求手术必须在诊断后立即进行。尤其在中到高出血风险的手术中,考虑使用达比加群的拮抗剂 Idarucizumab 逆转。关于 Idarucizumab 的 REVERSE-AD 试验中既纳入了出血的患者,同时又纳入了需要紧急手术的患者。Andexanet alfa 的 III 期临床试验只纳入了有过急性大出血病史的患者,没有纳入需要紧急手术干预的患者。没有特异性拮抗剂情况下,应考虑立即使用凝血酶原复合物。应在全身麻醉下进行手术,以减少椎管内麻醉硬膜外血肿的发生风险。

急迫程序 急迫程序指疾病可能危及生命的急性发作或迅速恶化,可能影响肢体或器官存活,手术必须在诊断后几小时内进行。应尽量推迟手术时间,至少要距离最后一次服用 NOACs 12~24 h。等待凝血实验检测结果,评估使用拮抗剂或凝血酶原复合物的必要性。

尽快程序 尽快程序指需要治疗但是病情对于生命、肢体、器官没有直接威胁的情况,要求手术在诊断之后几天内完成。NOACs 的管理建议参照“非紧急手术的 NOACs 管理”。

上述的三种情况,在使用任何止血剂之前,均应获得完整的凝血测试结果评估患者的凝血功能。服用达比加群时 APTT 处于正常值范围内,或者服用利伐沙班(或依度沙班)时 PT 处于正常值范围内,可以排除相应药物的血浆浓度偏高的情况。需要注意常规凝血检查并不能排除所有 NOACs 是否处于预期治疗水平。特异的检测方法有助于判断 NOACs 的治疗效果。另外,需要评估年龄、联合用药、肝肾功能对抗凝效果的影响。

服用 NOACs 期间出血的处理

虽然与传统的口服抗凝药维生素 K 拮抗剂相比,NOACs 的出血风险明显降低^[22-23],但是临床上仍存在一些出血风险,例如:NOACs 药物种类、半衰期、剂量和使用时间不清楚;合并肾功能不全;未及时检测凝血功能;合并使用高蛋白结合率的非甾体类抗炎药;有活动性消化溃疡、近期有大出血史、手术、创伤,细菌性心内膜炎病史等。临床上处理出血的方法除了控制上述因素外,还包括了使用拮抗剂和支持疗法,根据出血风险选择相应的方法(图 2)。

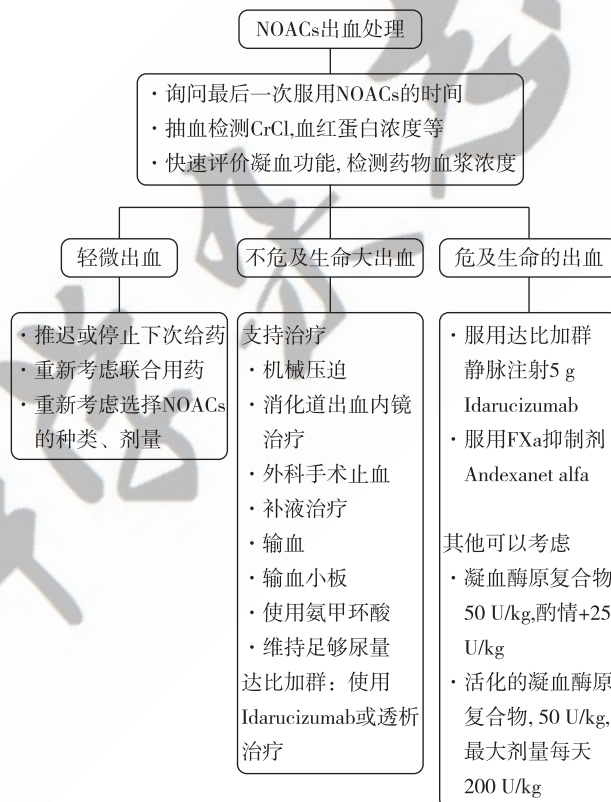


图 2 NOACs 出血的处理流程

小 结

目前 NOACs 的使用人群主要是中老年患者,患儿的使用剂量和药物种类尚不明确。近期,一项关于达比加群用于患儿静脉血栓二级预防的研究表明,在患儿中达比加群的药物代谢动力学与成人患者类似,静脉血栓控制良好,复发率仅为 1.5%。另外,目前研发的 NOACs 拮抗剂聚焦于达比加群和 FXa 因子在凝血过程中的作用机制,新的研究将转向 NOACs 的代谢过程,即对药物代谢靶点 CYP3A4 和 P-糖蛋白的抑制剂的研究,以逆转抗凝作用。

参 考 文 献

- [1] Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(2): 86-90.

- [2] 孙沙沙, 陈薇, 胡家宾, 等. 新型口服抗凝药在冠心病患者中的研究进展. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(6): 664-665.
- [3] Lopes RD, Vora AN, Liaw D, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs vitamin K antagonist and aspirin vs placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J*, 2018, 200: 17-23.
- [4] Wasay M, Khan M, Rajput HM, et al. New oral anticoagulants versus warfarin for cerebral venous thrombosis: a multi-center, observational study. *J Stroke*, 2019, 21(2): 220-223.
- [5] 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. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330-1393.
- [6] Beyer-Westendorf J, Klamroth R, Kreher S, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) as an alternative treatment option in tumor-related venous thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int*, 2019, 116(3): 31-38.
- [7] Hanigan S, Das J, Pogue K, et al. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(4): 636-643.
- [8] Galgani A, Palleria C, Iannone LF, et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol*, 2018, 9: 1067.
- [9] Douxfils J, Agno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 209-219.
- [10] 王小波, 于泳浩. 应用新型抗凝药物患者的围手术期管理. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(12): 1123-1127.
- [11] 王哲, 谢秋芬, 向倩, 等. 直接口服抗凝药患者实验室检测的研究现状. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(10): 1253-1256.
- [12] Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood*, 2018, 132(19): 2009-2015.
- [13] Spahn DR, Beer JH, Borgeat A, et al. NOACs in Anesthesiology. *Transfus Med Hemother*, 2019, 46(4): 282-293.
- [14] Nishimura M, Hsu JC. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *Am J Cardiol*, 2018, 121(1): 131-140.
- [15] Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10).
- [16] Weinberg EM, Palecki J, Reddy KR. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in cirrhosis and cirrhosis-associated portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(2): 195-208.
- [17] Omae T, Koh K, Kumemura M, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *J Anesth*, 2019, 33(4): 551-561.
- [18] Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*, 2017, 38(31): 2431-2439.
- [19] Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, et al. The perioperative anticoagulant use for surgery evaluation (PAUSE) study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: design and rationale. *Thromb Haemost*, 2017, 117(12): 2415-2424.
- [20] Kuo HC, Liu FL, Chen JT, et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*, 2020, 43(5): 441-449.
- [21] Nikolakopoulos I, Spyropoulos AC. Heparin bridging therapy for patients on chronic oral anticoagulants in periprocedural settings. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1): 26-31.
- [22] Jun M, Lix LM, Durand M, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ*, 2017, 359: j4323.
- [23] Rubboli A, Lisi M. After the AUGUSTUS trial, should apixaban be the only direct oral anticoagulant to be used in triple therapy in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(4): 499-500.

(收稿日期: 2020-02-17)