

对新型口服抗凝药应用的思考

静脉血栓栓塞症抗凝需关注“双刃剑”

▲ 沈阳军区总医院 马壮

新型口服抗凝药
改变了 VTE 治疗模式

从 20 世纪 30 年代普通肝素的发明以来，抗凝药物已经历近 80 年的发展。过去几十年，华法林作为临床应用最广泛的口服抗凝剂，与低分子肝素的桥接应用是急性深静脉血栓形成（DVT）起始治疗的标准方案，同时亦是 DVT 长期维持抗凝的推荐口服药物，在预防和治疗血栓栓塞性疾病中发挥了重要作用。

尽管华法林和低分子肝素在患者获益和降低出血风险方面都有所改善，但其临床应用效果、便捷性及患者依从性等并非很

理想。因此，抗凝药物的研发开始朝向口服、特异性和直接作用的方向发展，因为这些特点可以降低不良反应的发生和拥有较宽的治疗窗。

在这种情况下，新型口服抗凝药（NOAC）便应运而生，给静脉血栓栓塞症（VTE）治疗模式带来了改变，成为广大医师的关注热点。NOAC 包括 Xa 因子抑制剂和 IIa 因子抑制剂。其中 Xa 因子抑制剂主要有利伐沙班、阿哌沙班及艾多沙班；IIa 因子抑制剂主要有达比加群。

平衡治疗获益和出血风险

临床不仅要平衡治疗获益和出血风险，还要遵循抗凝治疗的总体原则：近端 DVT 或肺栓塞患者，推荐 3 个月的长疗程抗凝治疗；非癌症的下肢 DVT 或肺栓塞，当使用 3 个月长疗程抗凝治疗时，建议给予达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班，而不是华法林；如果不用上述药物，建议

给予华法林，而不是低分子肝素。

最新临床研究——EINSTEIN CHOICE 研究提示，对于静脉血栓或肺栓塞患者，利伐沙班可作为急性血栓栓塞事件后需要连续抗栓治疗患者的一线选择，两种剂量的利伐沙班（20 mg、10 mg）均较阿司匹林更有效减少血栓栓塞事件的反复发

生，且低剂量的利伐沙班（10 mg）同等有效，出血风险相对较小。这为静脉血栓需要长时间二级预防的患者提供了新选择，且可减量应用，降低了治疗费用，减少了大出血的并发症。

该研究不仅为直接口服抗凝剂在静脉血栓治疗中的应用充实了证据，也使静脉血栓稳定期减



马壮 教授

量应用直接口服抗凝剂成为可能，由此可获得更优的经济效益比。

长期管理模式是未来研究方向

需要注意的是，由于 NOAC 缺乏特异对抗剂和有效可行的实验室监测方法，其使用期间的出

血风险不容忽视，NOAC 的谨慎推广和监测是临床的必要选择。

同时 NOAC 较短的

半衰期是一把双刃剑，为达到持续的抗凝效果，需每天服用，一旦漏服，其生物学效应很快消失，

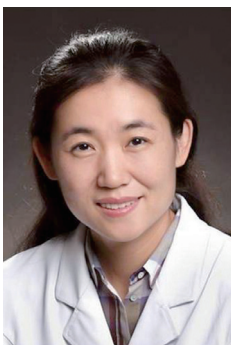
因而存在治疗漏洞。因此，建立患者长期管理模式或是未来的临床研究方向。

动静脉血栓并存：抗凝和抗血小板治疗的临床选择

▲ 中日友好医院 孙艺红

VTE 是仅次于冠心病和卒中的第三位最常见的心血管病。VTE 与动脉血栓性疾病的很多危险因素是共同的，如肥胖、高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟等。VTE 患者中颈动脉硬化斑块的检出率明显较高。

此外，VTE 与动脉粥样硬化性心血管病也存在共同的发病生理机制，如炎症、高凝状态和内皮功能损伤等。临床研究发现，动脉粥样硬化性疾病患者发生 VTE 的风险也较高。但是，由于静脉血栓和动脉血栓形成的特点不同而导致抗栓治疗的侧重不同，即静脉血栓以抗凝治疗为主，而动脉血栓以抗血小



孙艺红 教授

板治疗为主。当患者同时合并 VTE 和动脉血栓性疾病时，往往需要联合使用抗凝和抗血小板治疗，但出血风险明显增加。因此，合理选择抗凝和抗血小板药物的种类、剂量和疗程非常重要。此外，应重点评估和降低出血风险。

抗凝治疗的选择和疗程

ACCP10 指南建议，VTE 长期抗凝治疗的选择主要包括维生素 K 拮抗剂和 NOAC。总体而言，NOAC 的安全性优于华法林。早期华法林在冠心病患者的研究证实可以替代阿司匹林单药。而 NOAC 在冠心病领域的相关研究证据正在不断积累，如最新公布的 PIONEER-PCI 研究证实，NOAC 作为联合抗血小板治疗的选择，与华法

林比较明显降低了出血风险。抗凝和抗血小板联合治疗的时间越长出血风险越高，因此应合理选择疗程。

需要考虑的主要因素包括：血栓负荷（PE/VTE 部位）、是否有诱因（肿瘤？）、抗凝治疗下 D-二聚体水平、抗凝停药后监测 D-二聚体水平以及存在“易栓状态”。不合并上述因素的患者，可考虑短期抗凝治疗。

抗血小板治疗的选择和疗程

对于稳定的动脉粥样硬化性疾病，长期使用阿司匹林治疗。而目前指南推荐 ACS 和介入治疗术后的冠心病患者需要 12 个月双联抗

血小板治疗，即阿司匹林联合一种 P2Y₁₂ 受体拮抗剂。双联抗血小板治疗疗程的最新研究提示，应该基于患者特征、疾病特征、血管解剖

病变和置入支架种类等因素决策双联抗血小板治疗的疗程，可以借助 DAPT、PARIS 和 PRECISION-DAPT 等评分系统。

抗凝联合抗血小板的重要研究证据

WOSET 研究入选约 600 例需要抗凝治疗且置入支架的患者，随机接受华法林联合氯吡格雷与三联抗栓治疗比较（阿司匹林 + 氯吡格雷 + 华法林），其中 30% 患者因 VTE 服用抗凝治疗，主要研究终点 TIMI 定义的出血事件华法林联合氯吡格雷明显降低。

PIONEER PCI 研究纳入 2124 例置入支架的房颤患者，随机入组：试验

1 组为利伐沙班 15 mg，qd + 氯吡格雷 75 mg/d 治疗 12 个月；试验 2 组为利伐沙班 2.5 mg，bid + 氯吡格雷 75 mg/d + 阿司匹林 75~100 mg，qd（按照 DAPT 1、6、12 个月分层）；对照组患者口服华法林（INR2.0~3.0）+ 氯吡格雷 75 mg/d + 阿司匹林 75~100 mg，qd（按照 DAPT 1、6、12 个月分层，即经典的三联治疗）。

研究主要终点是有临床意义的出血（包括 TIMI 大出血、TIMI 微出血、需要治疗的出血），两个试验组均显著低于对照组；次要终点为心血管死亡、心梗、卒中，三组发生率相似。该研究结果提示，需要抗凝治疗且具有双联抗血小板治疗指征的患者，可以采取减量的 NOAC 联合抗血小板治疗，明显降低了出血风险。

出血风险的评估和预防

联合治疗中最重要的评估并减少出血风险。出血危险因素主要包括年龄、肾功能不全、卒中、贫血、酗酒等。降低出血风险的重要手段是合理选择抗凝和抗血小板治疗的种类、剂量和疗程。此外，可采用有针对性的预防措

施，如预防性使用质子泵抑制剂可有效预防胃肠道出血等。一旦发生出血，应积极寻找原发病。

联合抗栓治疗种类越多时间越长出血风险越大，因此应尽量减少联合用药的种类、剂量和疗程；ACS/PCI 术后患者在标准

治疗下动脉血栓的风险随时间推移逐渐下降，抗血小板药物治疗的强度应逐渐减弱，如种类和剂量；动态评估血栓和出血风险，个体化决策。在特殊人群（卒中）应该探索不同剂量抗凝药物的安全性和疗效。

呼吸专栏编委会

名誉主编：钟南山 王辰
指导专家：林江涛 康健 白春学
沈华浩 陈荣昌 孙铁英
陈良安 王娟 代华平

主 编：曹彬

执行主编：

白冲 黄克武 李海潮
王玮 宋元林 应颂敏
张琅 冯靖 陈亚红

本期轮值主编：翟振国

编委（按姓氏拼音排序）：

边玛措 蔡志刚 曹孟淑
陈成 陈虹 陈娟
陈磊 陈燕 陈湘琦
范晔 郭强 郭岩斐
何晓琳 何志义 何志明
胡毅 李颖群 解立新
李和权 李敏超 李燕明
刘晶 刘国梁 刘维佳
刘先胜 卢文菊 卢献灵
马德东 孟莹 苗丽君
庞敏 苏楠 苏欣
孙加源 唐昊 田庆
王琪 王凯 王佳烈
王晓平 王效静 吴司南
肖丹 邢西迁 徐金富
许小毛 叶小群 翟振国
詹庆元 张静 张晓菊
赵俊 赵丽敏 周为
周林福 朱玲

第一三共

广谱抗菌药
可乐必妥®
Cravit® (左氧氟沙星制剂)