

· 老年人肺血管疾病专栏 ·

老年患者使用新型口服抗凝药物治疗时需要注意的问题

杨媛华*, 张 萌

(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科, 北京呼吸疾病研究所, 北京市呼吸与肺循环疾病重点实验室, 北京 100020)

【摘要】新型口服抗凝药物(NOACs)的问世,为静脉血栓栓塞症患者带来了治疗上的便利。但是,对于老年患者,由于基础疾病较多、可能同时服用多种药物等原因,在使用NOACs时需要注意一些问题,如脏器功能不全时的药物调整、如何实现抗凝药物之间的相互转换、进行有创性操作时抗凝药物的使用以及发生出血时的处理等。本文主要针对老年患者在使用NOACs时需要注意的一些问题进行阐述,以利于更加合理地使用NOACs并减少由于药物使用不当所造成的危害。

【关键词】老年人; 静脉血栓栓塞症; 抗凝剂

【中图分类号】 R973.2; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.215

Points needing attention in application of new oral anticoagulants in elderly patients

YANG Yuan-Hua*, ZHANG Meng

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Key Laboratory of Respiratory and Pulmonary Circulation, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 The development of new oral anticoagulants (NOACs) has brought more convenience in treatment of venous thromboembolism. However, with regard to the elderly, due to their co-existing comorbidities and multiple medication use, there are some points needing special attention in the use of NOACs, such as drug adjustment in the patients with organ dysfunctions, switch among different anticoagulants, use of anticoagulants in course of invasive manipulations, management during hemorrhages and so on. This article aimed to illustrate some points, to which attention should be paid in the use of NOACs in the elderly so as to obtain more rational NOACs use and reduce the damages caused the improper use.

【Key words】 elderly; venous thromboembolism; anticoagulants

This work was supported by the National "Twelfth Five-Year Plan" for Science and Technology Support Program (2011BAI11B17).

Corresponding author: YANG Yuan-Hua, E-mail: yyh1031@sina.com

老年人是静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的高发人群。一旦发生VTE,在治疗上又存在出现高出血的风险,且由于老年人基础疾病较多,经常口服多种药物,故易导致药物之间的相互作用,因此服用抗凝药物时需要更加谨慎。近年来,多种新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOACs)陆续被应用于临床,包括因子Xa拮抗剂[如:利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)]以及因子IIa拮抗剂[如:达比加群(dabigatran)]。

这些药物具有使用简单、剂量固定、无需进行监测、出血的发生率较华法林低等特点,因而更适合于老年人群。但老年人在使用NOACs时,仍有一些问题需要注意。

1 存在脏器功能不全时的药物使用

1.1 肾功能不全

老年患者经常合并存在肾功能不全。在使用华法林时,由于是以国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为目标进行剂量调整的,因

而我们很少关注肾功能不全对华法林剂量的影响。而在使用NOACs时,由于常规不进行药物浓度监测,因而需要注意肾功能对药物的影响问题。一般来说,所有NOACs均不建议用于肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr) < 30ml/min的患者^[1]。

荟萃分析表明,对于Ccr < 50ml/min者,大出血的发生风险与药物的肾脏排泄率呈线性相关^[2]。对于存在肾功能损害的老年患者,在使用NOACs时,需要根据Ccr的情况进行剂量调整。因子Xa拮抗剂约有30%经肾排泄^[3],表明此类NOACs的半衰期受肾功能不全的影响较小;而因子IIa拮抗剂达比加群约有80%经肾代谢,表明其受肾功能不全的影响较大^[4]。因而对于高龄(>80岁)、低体质量患者,当Ccr < 50ml/min时,NOACs应酌情减量使用。

另外,对于使用NOACs的老年人,需要在应用过程中监测患者的Ccr。一般如果患者肾功能正常,需要每年监测1次肾功能;如果在服药时就存在肾功能不全,应每年监测2次肾功能,并据此调节抗凝药物的剂量^[5]。

1.2 肝功能异常

在各种NOACs的Ⅲ期临床研究中,对于存在中重度肝功能损害的患者均未入选研究,故目前尚无对上述患者如何进行药物剂量调整的方案。小样本的研究资料显示^[6],轻度肝功能受损的患者,在口服利伐沙班后,其药代动力学和药效学的变化与健康个体之间无显著性差异;而中度肝功能损害的患者,利伐沙班的总体清除率减低,导致血浆浓度-时间曲线下面积增加。因而,在使用NOACs前应进行肝功能的检查,对于存在轻度肝功能异常的患者,可按照正常剂量进行抗凝治疗,而对于中重度肝功能损害的患者,目前尚无使用NOACs的推荐。

2 抗凝药物之间的相互转换

2.1 从普通肝素/低分子肝素转换为NOACs

实现药物之间相互转换的原则是在整个转换期间保证充分的抗凝且不导致抗凝过度。我们熟知肝素与华法林需要重叠使用 $\geq 5d$,待2次INR > 2.0时方可停用肝素,单独使用华法林治疗。那么,如何实现从肝素转换为NOACs呢?

为回答这个问题,我们需要了解NOACs的起效时间。针对药代动力学的研究显示^[7],在健康个体中,口服1剂利伐沙班,药物达到最大浓度的时间为2h,与皮下注射低分子肝素的药物相似。这表明

NOACs可迅速起效,因而无需与普通肝素或低分子肝素重叠使用。如患者初始使用的是普通肝素,可以在停用普通肝素的同时口服NOACs;若患者初始使用的是低分子肝素,可在下一次注射低分子肝素的时间点,改用口服NOACs取代低分子肝素。需要注意的是,当患者存在肾功能不全时,则需要根据肾功能对药物代谢半衰期的影响来调整开始口服NOACs的时间。

2.2 从华法林转换为NOACs

口服华法林的患者,需要根据患者的INR值决定NOACs的使用时机^[5]。如患者的INR ≤ 2.5 ,可立即改为NOACs;但如患者的INR值 > 2.5,则需要等待,直到INR ≤ 2.5 时方可开始使用NOACs。在转换期间需密切监测INR,尤其是对老年患者。由于使用低剂量华法林即可达到有效的INR强度,且华法林的作用需要更长时间才能清除,为避免在转换期间发生出血的情况,更需要密切进行INR的监测。

2.3 从NOACs转换为华法林

有些患者在使用NOACs时出现了一些不适于再继续使用的情况,而需要转换为华法林抗凝治疗。在这种情况下,华法林和NOACs需要重叠使用,直到INR > 2.0时,方可停用NOACs。需要注意的是,INR的抽血检测时间应在口服下一剂NOACs之前进行,即应在NOACs药物谷浓度时抽血。

3 用药期间进行有创性操作时药物的调整

在口服抗凝药物期间,难免会进行有创性操作,使用华法林时,可采用普通肝素或低分子肝素进行桥接抗凝治疗^[8],即在手术或操作前5d停用华法林,改用普通肝素或低分子肝素抗凝,在手术或操作前4~6h停用普通肝素,术前24h停用低分子肝素,术后12h再次使用肝素同时口服华法林,二者重叠5d后改为单独使用华法林治疗。而在使用NOACs时如何进行操作呢?

有创性操作可分为择期手术和急诊手术两种情况。由于NOACs具有半衰期短的特点(约12h),因而在停药后3~4个半衰期后即可进行有创性操作,即在择期手术前2d停药即可^[9]。在有创性操作结束后,再评价患者的出血风险,待出血风险减低或消失后,继续给予NOACs治疗。对于存在肾功能损害的患者,则需要根据肾功能损害的程度,适当延长停药时间。目前,所有NOACs均无特异性拮抗药物。因而,对需进行紧急手术的患者,最好能尽量拖延

开始进行手术的时间,待1~2个半衰期后(12~24h)再行手术,则出血的风险会大大降低。若患者发生急性胆囊炎而需要手术治疗时,可先使用抗生素控制感染,待24h后再行手术治疗。如在术中发生大出血,可使用凝血酶原复合物^[10],但不建议在术前补充凝血因子。

4 使用NOACs期间发生出血时的处理

对于NOACs的疗效与安全性评价的研究发现^[11],其出血的发生率并不高于华法林。对于利伐沙班和阿哌沙班的临床研究表明^[12],两者大出血的发生率要明显低于华法林。虽然NOACs在安全性上存在优势,但仍有些患者会发生出血的情况,且目前尚无针对NOACs的特异性拮抗剂。

使用NOACs的患者一旦发生出血时,应首先确定患者口服最后一剂药物的时间,据此确定抗凝药物在出血中所起的作用。另外,要全面评价患者相关出血的危险因素、合并症、合并用药以及患者的血流动力学、出血部位、肾功能等情况,采取相应的治疗措施。如是可压迫部位的出血,且出血量较小,则可使用物理压迫的方法止血,同时权衡血栓与出血的风险效益比,延迟或停用下一剂抗凝药物;如患者发生了中度或严重的出血,且压迫止血不能达到止血目的时,可以采用手术止血,同时根据患者的血色素和血小板的情况酌情输入红细胞和血小板,使用新鲜冰冻血浆可补充体内的凝血因子,起到止血的作用。使用达比加群发生出血的患者可考虑使用血液透析的方法将药物清除^[13]。如果发生了危及生命的出血,则需要在维持患者血流动力学稳定的同时,采取更积极的措施(如:输注新鲜血浆、凝血酶原复合物或重组因子VIIa等)以达到快速止血的目的^[5]。

在使用NOACs时,制定相应的预案积极处理出血固然重要,但采取积极的措施防止出血的发生则应是防止发生出血的关键。在使用任何抗凝药物时,都应努力减少或降低可导致出血的危险因素(如:未控制的高血压、合并阿司匹林/抗血小板剂和非甾体类抗炎药、饮酒等),从而使发生出血的概率减少,保证患者的安全性。

5 药物之间的相互作用

老年人由于基础疾病和合并症较多,经常会使用其他治疗药物。虽然NOACs与其他药物之间的相互作用较小,但在联合用药时也需要注意,以免发生出血的情况。

抗血小板药物是老年患者较常使用的药物。在所有NOACs的Ⅲ期临床研究中:均允许使用阿司匹林,但剂量要求 $\leq 100\text{mg}$ ^[11,12,14,15];氯吡格雷需要避免使用。当与其他干扰凝血功能的药物[如:非甾体类抗炎药、纤维蛋白溶解剂、其他类型的抗栓药(包括活血化瘀的中药)]同时使用时,也需要密切观察出血的情况,如可能,应避免使用上述药物。

NOACs的代谢主要是通过细胞色素P450酶3A4(CYP3A4)进行,因而NOACs会与通过此途径进行代谢的药物之间发生相互作用,如:唑类抗真菌药物、大环内酯类抗生素、胺碘酮(amiodarone)、维拉帕米(verapamil)等。这类药物会导致NOACs的浓度增加、出血的风险增加。另外,CYP3A4的诱导剂(如:利福平、苯妥英、卡马西平等)会使NOACs的药物浓度降低,从而产生抗凝不足,导致血栓的复发。

由于安全性高和无需监测等优点,NOACs较为适用于老年患者。但由于这些药物刚刚进入临床,应用的经验较少,故要在使用过程中不断进行探索,总结经验,以便更好地应用于患者。

【参考文献】

- [1] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, *et al.* 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385–1413.
- [2] Lega JC, Bertolotti L, Gremillet C, *et al.* Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(3): 337–343.
- [3] Zhang D, Frost CE, He K, *et al.* Investigating the enteroenteric recirculation of apixaban, a factor Xa inhibitor: administration of activated charcoal to bile duct-cannulated rats and dogs receiving an intravenous dose and use of drug transporter knockout rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(4): 906–915.
- [4] Stangier J, Rathgen K, Stahle H, *et al.* Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(4): 259–268.
- [5] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15(5): 625–651.
- [6] Kubitzka D, Roth A, Becka M, *et al.* Effect of hepatic

- impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(1): 89–98.
- [7] Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, *et al.* Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(1): 1–16.
- [8] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, *et al.* Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e326S–e350S.
- [9] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(27): 2094–2106.
- [10] Haas S, Bode C, Norrving B, *et al.* Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 101–114.
- [11] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 799–808.
- [12] Buller HR, Prins MH, Lensin AW, *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1287–1297.
- [13] Levy JH, Faraoni D, Spring JL, *et al.* Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(6): 1466–1474.
- [14] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.* Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2342–2352.
- [15] Buller HR, Decousus H, Grosso MA, *et al.* Edoxaban *versus* warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(15): 1406–1415.

(编辑: 吕青远)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》采用中英文对照形式著录中文参考文献

本刊对录用稿件中的中文参考文献在文末采用中英文对照形式著录, 详见例示。

例: [1] Wang X, Yuan ST, Mu XW, *et al.* De-escalation application of norepinephrine in treatment of patients with septic shock[J]. *Chin J Mult Org Dis Elderly*, 2013, 12(11): 826–830. [王翔, 袁受涛, 穆心苇, 等. 去甲肾上腺素在脓毒症休克患者中的降阶梯使用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(11): 826–830.]

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhIndqg@mode301.cn