



MAQI²
Michigan Anticoagulation
Quality Improvement Initiative



抗凝剂应用的案头参考文件

(2.5 版)

协会制定的抗凝剂信息纲要

本参考文件由密歇根州的抗凝[门诊和专家](#)联盟之密歇根抗凝质量改进倡议 (Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative, MAQI²) 编制。MAQI² 的资金由密歇根州的 Blue Cross Blue Shield 和 Blue Care Network 通过[协同质量改进](#) (Collaborative Quality Improvement, CQI) 计划提供。

本参考文件旨在为执业医师提供最新、可靠和易于使用的抗凝剂信息资源。文件内容尽可能基于最新可用的循证指南和研究。如果您了解新指南或研究，或您有建议可帮助改进本参考文件，请[发送电子邮件](#)。

2.5 版纳入了哪些新内容？

- 根据新的药物相互作用 AC 论坛快速参考和最新药品说明书更新 DOAC 信息（第 6 页）
- 根据最新指南更新了瓣膜性房颤的定义，以阐明适合直接口服抗凝剂 (DOAC) 的患者（第 13 页）
- 根据最新 ACC/AHA 生物瓣膜 DOAC 使用指南，更新 AF 表中抗凝剂的类型（第 15 页）

免责声明：本文件仅供参考，本身不构成医疗建议。所含信息不能替代合格医务人员的科学医疗判断。本文件中的信息可能不适用于或不匹配您目前面临的医疗情况。

目录

(按 Ctrl+F 搜索整个文档的关键字)

确定需求并评估风险

房颤风险评估工具

- [A-fib 患者的中风风险评价 \(第 1 页\)](#)
- [出血风险评价 \(第 2 页\)](#)

静脉血栓栓塞 (VTE) 风险评估工具

- [出血风险评价 \(第 3 页\)](#)

其他风险评价模型

- [出血风险模型 \(第 4 页\)](#)
- [在线计算器和应用程序 \(第 4 页\)](#)

抗凝剂选择

- [华法林信息 \(第 5 页\)](#)
- [DOAC 信息 \(第 6 页\)](#)
- [非瓣膜性房颤定义 \(第 13 页\)](#)
- [抗凝剂比较 \(第 14 页\)](#)
- [基于患者因素选择抗凝剂 \(第 16 页\)](#)
- [确定适合 DOAC 的患者 \(第 20 页\)](#)
- [DOAC 的利弊分析 \(第 21 页\)](#)
- [抗凝剂选择决策树 \(第 22 页\)](#)

华法林

启用药物

- [患者开始华法林治疗前需考虑的事项 \(第 23 页\)](#)
- [目标 INR 和治疗时长 \(第 24 页\)](#)
- [起始剂量 \(第 28 页\)](#)
- [初始给药列线图 \(第 30 页\)](#)
- [初始 VTE 治疗背景 \(第 32 页\)](#)
- [从 DOAC 转换为华法林 \(第 33 页\)](#)
- [药物相互作用 \(第 34 页\)](#)

患者教育

- [教育主题检查清单 \(第 35 页\)](#)
- [教育材料 \(第 36 页\)](#)

长期管理

- [维持剂量和回忆列线图 \(第 37 页\)](#)
- [围手术期管理 \(第 39 页\)](#)
- [选择性心脏复律 \(第 45 页\)](#)
- [管理相互作用的药物 \(第 46 页\)](#)
- [常规随访问题 \(第 48 页\)](#)
- [患者自我管理 \(第 49 页\)](#)
- [抗凝剂治疗期间轻微出血 \(第 50 页\)](#)
- [鼻衄管理方案 \(第 51 页\)](#)
- [华法林逆转 \(第 52 页\)](#)
- [出血后重启抗凝治疗 \(第 54 页\)](#)

DOAC

启用药物

- [DOAC 启用检查清单 \(第 56 页\)](#)
- [用于启动 DOAC 的 ICHECK'D Mnemonic \(第 57 页\)](#)
- [从其他抗凝剂转换用药 \(第 62 页\)](#)
- [VTE 治疗时长 \(第 26 页\)](#)
- [初始 VTE 治疗背景 \(第 32 页\)](#)
- [药物与药物/补充剂相互作用 \(第 60 页\)](#)

患者教育

- [教育主题检查清单 \(第 63 页\)](#)
- [教育材料 \(第 64 页\)](#)

长期管理

- [常规随访检查清单 \(第 65 页\)](#)
- [DOAC 管理计划流程图 \(第 66 页\)](#)
- [围手术期管理 \(第 67 页\)](#)
- [测量和逆转 \(第 72 页\)](#)
- [出血管理 \(第 73 页\)](#)
- [转换为其他抗凝剂 \(第 78 页\)](#)
- [DOAC 患者卡 \(第 79 页\)](#)
- [抗凝剂治疗期间轻微出血 \(第 50 页\)](#)
- [鼻衄管理方案 \(第 51 页\)](#)
- [出血后重启抗凝治疗 \(第 54 页\)](#)

特殊人群

- [妊娠期 AF \(第 86 页\)](#)
- [妊娠期 VTE \(第 88 页\)](#)
- [抗凝-抗血小板联合治疗 \(第 91 页\)](#)
- [非卧床 CA 患者的 VTE 预防 \(第 93 页\)](#)
- [COVID-19 疫情中 VTE 治疗/预防 \(第 95 页\)](#)

其他信息

- [质量改进工具 \(第 80 页\)](#)
- [抗凝链接 \(第 96 页\)](#)

房颤患者的出血/凝血风险评价工具

开具抗凝剂处方之前，提供者应权衡血栓形成的风险与出血的风险。下列工具可协助提供者和患者对是否需要抗凝治疗做出知情决策。

中风风险评分

CHA₂DS₂-VASc

CHA₂DS₂-VASc 评分是原始 CHADS₂ 评分的扩展，纳入了三项额外的中风风险因素：年龄 65-74 岁、女性和血管疾病史。这些额外的风险因素据信有助于更准确地确定 CHADS₂ 评分为 0 或 1 的患者的中风风险和抗凝需求。自发布 2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤指南以来，会推荐 CHA₂DS₂-VASc，而不是 CHADS₂。¹

CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分工具 ²	
医疗状况	分数
充血性心力衰竭	1
高血压	1
年龄 ≥ 75 岁	2
糖尿病	1
中风/TIA 或血栓栓塞（既往）	2
血管疾病（MI、PAD 或主动脉斑块）	1
年龄 65-74 岁	1
性别分类（女性）	1
总评分=	

评分	风险	AHA/ACC/HRS 指南 ¹
≥ 3	高	抗凝剂（男性和女性）
2	高（男性） 中（女性）	抗凝剂（男性） 考虑抗凝剂（女性）
1	中（男性） 低（女性）	考虑抗凝剂（男性） 可合理省略抗凝治疗（女性）
0	低	可合理省略抗凝治疗

不再推荐将阿司匹林单药或与另一种抗血小板药物（例如氯吡格雷）联用于房颤患者的中风预防。⁵

CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	年度中风风险 (%)		
	未使用华法林	联用阿司匹林 ⁴	联用华法林 ⁴
0	0	0	0
1	1.3	1.0	0.5
2	2.2	1.8	0.8
3	3.2	2.6	1.1
4	4.0	3.2	1.4
5	6.7	5.4	2.3
6	9.8	7.8	3.4

¹ January CT 等人，2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤患者管理指南 2019 年 AHA/ACC/HRS 的重点更新，循环，2019;139:e000–e000。DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665

² Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ，采用一种新的基于危险因素的方法细化预测房颤患者中风和血栓栓塞的临床危险分层：关于房颤的欧洲心脏健康调查，胸科，2010 年 2 月，137(2):263-72。doi: 10.1378/chest.09-1584。

³ Camm, AJ 等人，2012 年 ESC 房颤管理指南的重点更新，欧洲心脏杂志 (2012)33, 2719–2747。doi: 10.1093/eurheartj/ehs253

⁴ Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD，荟萃分析：抗血栓治疗预防非瓣膜性房颤患者中风，内科学年鉴，2007;146:857-8673。doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007

⁵ Lipp G 等人，房颤的抗血栓治疗 CHEST 指南和专家小组报告，胸科，2018; 154(5):1121-1201

出血风险评分

应在每次患者接触时评估出血风险，并应首先关注潜在的可改变的风险因素。HAS-BLED 工具可用于识别可改变的风险因素（红色）。评分提示应增加高出血风险 (≥ 3) 的患者随访频率。¹

HAS-BLED 评分（房颤患者使用华法林）²

估计接受华法林治疗房颤患者的大出血风险。

	医疗状况	分数
H	高血压	1
A	肾/肝功能异常（各 1 分）	1 或 2
S	中风	1
B	出血史或倾向	1
L	不稳定 INR	1
E	老年患者	1
D	当前用药（药物）或饮酒（各 1 分）	1 或 2
	总分数	

总分数	年度大出血风险 (%)	每 100 名患者的年度颅内出血 ³	大出血风险类别
0	1.13		低
1	1.02		低
2	1.88	0.6	中
3	3.74	0.7	高
4	8.7	1.0	高
5	12.5	1.2	高

可改变的风险因素见红色。

评估房颤抗凝治疗的风险/益处时，分别考虑缺血性中风、颅内出血和颅外出血的风险尤为关键。

医疗状况	定义
高血压	收缩压 > 160
肾功能异常	慢性透析、肾移植、血清肌酐 $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ 或 $\text{CrCl} < 50$
肝功能异常	慢性肝病/肝脏紊乱的生化证据（例如胆红素 > 2 倍正常值上限，AST/ALT/Alk Phos > 3 倍正常值上限）
中风	任何既往中风史
出血史或倾向	出血事件史（定义见下文）、遗传倾向、贫血
不稳定 INR	< 60% 的时间处于治疗 INR 范围内 (INR 2-3)
老年患者	年龄 ≥ 65 岁
当前用药或饮酒情况	伴随使用抗血小板药物/阿司匹林、NSAID 或酒精 > 16 瓶/周、> 10 杯葡萄酒/周或等量酒精
出血事件	需要住院和/或导致 Hgb 降低 > 2 g/dL 和/或需要输血 ≥ 2 个单位的出血

¹ Lipp G 等人，房颤的抗血栓治疗 CHEST 指南和专家小组报告，胸科，2018; 154(5):1121-1201

² Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY, 一项评估房颤患者 1 年大出血风险的新型用户友好评分 (HAS-BLED): 欧洲心脏调查, 胸科, 2010 年 11 月, 138(5):1093-100。doi: 10.1378/chest

³ Friberg L, Rosenqvist M, Lip G, 房颤患者的净临床益处: 来自瑞典房颤队列研究的报告。循环, 2012; 125:2298-2307。doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079

RIETE 出血预测评分（华法林治疗急性静脉血栓栓塞）

估计接受华法林治疗急性静脉血栓栓塞患者发生大出血的风险。

医疗状况	分数
近期大出血（VTE 前 < 15 天）	2
肌酐 > 1.2 mg/dL	1.5
贫血（男性 Hgb < 13 g/dL 或女性 < 12 g/dL）	1.5
癌症	1
临床显性肺栓塞	1
年龄 > 75 岁	1
总分数	

总分数	大出血 (%)	风险水平
0	0.1	低
1	1.4	中
1.5-2	2.2	
2.5-3	4.4	
3.5-4	4.2	
4.5-5	4.9	高
5.5-6	11	
> 6	20	

Ruíz-Giménez 等人，血栓与止血，2008 年 7 月, 100(1):26-31。doi: 10.1160/TH08-03-0193

其他出血风险模型

一般出血风险

IMPROVE: 与内科患者出血风险相关的入院因素分析, 胸科, 2011;139(1):69-79。

VTE 治疗

门诊出血风险指数: 门诊出血风险指数: 接受深静脉血栓形成和肺栓塞治疗的患者中验证预测出血率的工具, 内科学档案, 2003 年 4 月, 28;163(8):917-20。

Kuijjer: 静脉血栓栓塞抗凝治疗期间出血风险的预测, 内科学档案, 1999; 159:457-60。

Kearon: 低强度华法林治疗与常规强度华法林治疗长期预防复发性静脉血栓栓塞的比较分析, 新英格兰医学杂志, 2003 年 8 月 14 日, 349(7):631-9。

AF 治疗

ATRIA: 预测华法林相关出血的新风险方案, ATRIA (房颤抗凝和风险因素) 研究, 美国心脏病学院杂志, 2011;58(4):395-401。

HEMORR₂HAGES: 预测出血的临床分类方案: 来自国家房颤登记研究 (NRAF) 的结果, 美国心脏杂志, 2006;151:713-9。

在线风险计算器和应用程序

<http://www.mdcalc.com/chads2-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk/>

CHADS₂ 计算器

<http://www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk/>

CHA₂DS₂-VASc 计算器

<http://www.sparctool.com/>

计算 CHADS₂、CHA₂DS₂-VASc 和 HAS-BLED 评分的组合工具, 并根据这些评分提供各种抗凝剂的详细风险估计。

<https://itunes.apple.com/us/app/anticoagevaluator/id609795286?mt=8>

ACC AnticoagEvaluator: 美国心脏病学会的 AnticoagEvaluator 是一种评估慢性房颤患者中风和出血风险以及抗血栓治疗益处和风险的简单、快速方法。

华法林信息

通用名 (商品名)	FDA 批准的适应症	警告和其他信息
华法林 (Coumadin®、 Jantoven®) ¹	- 静脉血栓栓塞 (VTE) 的预防和治疗* - 房颤*和/或心脏瓣膜置换术相关血栓栓塞并发症的预防和治疗 - 降低死亡、复发性心肌梗死和血栓栓塞事件（如中风或心肌梗死后全身栓塞）的风险 * DOAC 目前被推荐（优于华法林）用于治疗下肢 DVT 或 PE（非癌症患者）和房颤患者（<u>中度至重度二尖瓣狭窄或机械心脏瓣膜患者除外</u>）	个性化拟定剂量，以确保 INR 处于治疗范围内。推荐的 INR 目标范围见 INR 目标范围表。 可用的片剂规格：1 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7.5 mg、10 mg 对于接受华法林治疗且 INR 治疗范围内时间持续较低（例如 TTR < 65%）的患者，CHEST 指南建议考虑采取干预措施以改善 TTR 或转换为 DOAC。可能的干预措施包括：定期的 INR 检测、审查药物依从性、解决已知影响 INR 控制的其他因素、教育/咨询²

¹ Coumadin® [药品说明书](#)

² Lipp G 等人，房颤的抗血栓治疗 CHEST 指南和专家小组报告，胸科，2018; 154(5):1121-1201

DOAC 信息

	阿哌沙班 (Eliquis®) ¹	达比加群酯 (Pradaxa®) ²	依度沙班 (Savaysa®) ³	利伐沙班 (Xarelto®) ⁴
所有适应症的一般信息	- 不推荐中度/重度（Child-Pugh B 或 C）肝损伤、人工心脏瓣膜或妊娠患者使用 - 不推荐三阳性抗磷脂综合征 (APS) 患者使用 - 避免与强效 CYP3A4 和 P-gp 双重诱导剂伴随使用（示例）：阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草 - 如果接受 5 mg 或 10 mg BID 给药，与强效 CYP3A4 和 P-gp 双重抑制剂联合给药时应将剂量降低 50%* - 如果接受 2.5 mg BID，则避免与强效 CYP3A4 和 P-gp 双重抑制剂伴随使用* *强效 CYP3A4 和 P-gp 双重抑制剂（示例）：（# = 全身性）伊曲康唑#、酮康唑#、利托那韦 注意：尽管克拉霉素是 P-gp 和强效 CYP3A4 的联合抑制剂，但药代动力学数据表明伴随给药时无需调整剂量。 - 评估与强效 CYP3A4 诱导剂（恩扎卢胺、鲁玛卡托、米托坦、苯巴比妥、扑米酮）可能发生相互作用的临床意义的数据有限，需考虑患者	- 有人工机械心脏瓣膜的患者禁用 - 妊娠女性避免使用。妊娠期使用达比加群酯的数据有限，因此无法确定药物相关风险 - 不推荐三阳性抗磷脂综合征 (APS) 患者使用 - 通常应避免与 P-gp 诱导剂伴随使用（示例）：阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草	- 不推荐中度或重度肝功能损害（Child-Pugh B 或 C）患者使用 - 不推荐有机械心脏瓣膜或中度至重度二尖瓣狭窄的患者使用 - 妊娠女性避免使用。关于妊娠女性用药的现有数据不足以确定不良发育结局是否存在药物相关风险 - 不推荐三阳性抗磷脂综合征 (APS) 患者使用 - 避免与 P-gp 诱导剂伴随使用（示例）：阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草	- 不推荐中度或重度肝功能损害（Child-Pugh B 或 C 或相关凝血障碍）、机械心脏瓣膜或妊娠期患者使用 - 接受透析的末期肾功能损害患者无可用数据 - 不推荐三阳性抗磷脂综合征 (APS) 住院患者使用 - 如果经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 是抗凝治疗的唯一适应症，则不推荐 TAVR 患者使用 - 避免与 P-gp 和强效 CYP3A4 诱导剂伴随使用（示例）：阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草 - 避免与 P-gp 和强效 CYP3A4 抑制剂伴随使用（示例）：（# = 全身性）伊曲康唑#、酮康唑#、利托那韦 注意：尽管克拉霉素是 P-gp 和强效 CYP3A4 的联合抑制剂，但药代动力学数据表明伴随给药时无需调整剂量 - 避免 CrCl 15 < 80 mL/min 且合并使用 P-gp 和中效 CYP3A4 抑制剂的患者使用（示例）：（# = 全身性）决奈达隆、红霉素#、维拉帕米

	阿哌沙班 (Eliquis®) ¹	达比加群酯 (Pradaxa®) ²	依度沙班 (Savaysa®) ³	利伐沙班 (Xarelto®) ⁴
	血栓形成风险			○ 此联合用药的临床意义尚不确定，参见脚注中 Pham P 等人发表的文章 • 评估与强效 CYP3A4 诱导剂（恩扎卢胺、鲁玛卡托、米托坦、苯巴比妥、扑米酮）可能发生相互作用的临床意义的数据有限，需考虑患者血栓形成风险
非瓣膜性房颤	标准剂量 = 5 mg BID • 如果至少存在以下 2 项特征：年龄 ≥ 80 岁、体重 ≤ 60 kg 或血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dL，则转换为推荐剂量 2.5 mg BID	标准剂量 = 150 mg BID • 如果 CrCl < 15 mL/min 或透析，则应避免使用该剂量 • 如果 CrCl 为 15-30 mL/min，则将剂量减少至 75 mg BID • CrCl 30-50 mL/min，伴随使用 P-gp 抑制剂*：如果与 P-gp 抑制剂决奈达隆或全身性酮康唑联合给药，则将剂量降至 75 mg BID ○ 注意：无需调整胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁或克拉霉素的剂量 • CrCl < 30 mL/min，伴随使用 P-gp 抑制剂*：避免联合给药 * P-gp 抑制剂（示例）：（# = 全身性）胺碘酮、阿奇霉素#、卡维地洛、克拉霉素、环孢素#、达卡他韦、决奈达隆、艾拉戈利、eliglustat、红霉素#、氟班色林、福他替尼、格卡瑞韦/哌仑他韦、伊曲康唑#、伊伐卡非尼、酮康唑#、甲苯磺酸拉帕替尼、来迪派韦、奈拉替尼、奥希替尼、普罗帕酮、奎宁、奎尼丁、雷诺嗪、利托那韦、rolapitant、西美瑞	标准剂量 = 60 mg QD • 如果 CrCl > 95 mL/min，则应避免使用该剂量 • 如果 CrCl 为 15-50 mL/min，则将剂量减至 30 mg QD	标准剂量 = 20 mg QD • 如果为末期肾病患者且正在接受透析，则剂量减至 15 mg QD • 如果 CrCl ≤ 50 mL/min，则将剂量减至 15 mg QD

	阿哌沙班 (Eliquis®) ¹	达比加群酯 (Pradaxa®) ²	依度沙班 (Savaysa®) ³	利伐沙班 (Xarelto®) ⁴
		韦、维帕他韦、维罗非尼、维拉帕米		
VTE 治疗	标准剂量 = 10 mg BID × 7 天，之后为 5 mg BID	肠外桥接 5-10 天后应用标准剂量 = 150 mg BID - 如果 CrCl ≤ 30 mL/min 或正在接受透析，则应避免使用该剂量 - CrCl < 50 mL/min，伴随使用 P-gp 抑制剂*：避免联合给药 * P-gp 抑制剂（示例）：（# = 全身性）胺碘酮、阿奇霉素#、卡维地洛、克拉霉素、环孢素#、达卡他韦、决奈达隆、艾拉戈利、eliglustat、红霉素#、氟班色林、福他替尼、格卡瑞韦/哌仑他韦、伊曲康唑#、伊伐卡非尼、酮康唑#、甲苯磺酸拉帕替尼、来迪派韦、奈拉替尼、奥希替尼、普罗帕酮、奎宁、奎尼丁、雷诺嗪、利托那韦、rolapitant、西美瑞韦、维帕他韦、维罗非尼、维拉帕米 - 对于基于体重的儿童给药（在注射抗凝剂至少 5 天后），请参见药品说明书	肠外桥接 5-10 天后应用标准剂量 = 60 mg QD 如果 CrCl 为 15-50 mL/min 或体重 ≤ 60 kg 或使用应用 P-gp 抑制剂（示例），则将剂量减至 30 mg QD：（# = 全身性）维拉帕米、奎尼丁、阿奇霉素#、克拉霉素#、决奈达隆、红霉素#、伊曲康唑#、酮康唑# 尚未研究其他 p-gp 抑制剂与依度沙班的联合使用，但类似的剂量降低方法似乎合理。	标准剂量 = 15 mg BID × 21 天，之后每日 20 mg 如果 CrCl < 15 mL/min 或正在接受透析，则应避免使用该剂量
初始治疗后 VTE 的继发性风险降低	治疗至少 6 个月后可转换为 2.5 mg BID	- 如果 CrCl ≤ 30 mL/min 或正在接受透析，则应避免使用该剂量 - 既往治疗后应用 150 mg BID - CrCl < 50 mL/min，伴随使用 P-gp 抑制剂*：避免联合给药 * P-gp 抑制剂（示例）：（# = 全身	FDA 未批准该适应症	- 如果 CrCl < 15 mL/min 或正在接受透析，则应避免使用该剂量 - 标准抗凝治疗至少 6 个月后可转换为 10 mg QD

	阿哌沙班 (Eliquis [®]) ¹	达比加群酯 (Pradaxa [®]) ²	依度沙班 (Savaysa [®]) ³	利伐沙班 (Xarelto [®]) ⁴
		性) 胺碘酮、阿奇霉素[#]、卡维地洛、克拉霉素、环孢素[#]、达卡他韦、决奈达隆、艾拉戈利、eliglustat、红霉素[#]、氟班色林、福他替尼、格卡瑞韦/哌仑他韦、伊曲康唑[#]、伊伐卡非尼、酮康唑[#]/甲苯磺酸拉帕替尼、来迪派韦、奈拉替尼、奥希替尼、普罗帕酮、奎宁、奎尼丁、雷诺嗪、利托那韦、rolapitant、西美瑞韦、维帕他韦、维罗非尼、维拉帕米 对于基于体重的儿童给药（既往治疗后），请参见药品说明书		
髋关节/膝关节置换术后的VTE 预防	标准剂量 = 2.5 mg BID（术后12-24 h 首次给药），持续 12 天（膝关节）或 35 天（髋关节）	标准剂量 = 第 1 天 110 mg，而非 220 mg QD，持续 28-35 天 - FDA 未批准用于膝关节置换术 - 如果 CrCl ≤ 30 mL/min 或正在接受透析，则应避免使用该剂量 - 如果 CrCl > 30 mL/min，则在 110 mg 首次给药后将剂量改为 220 mg QD（28-35 天） - CrCl < 50 mL/min，伴随使用 P-gp 抑制剂*：避免联合给药 * P-gp 抑制剂（示例）：（# = 全身性）胺碘酮、阿奇霉素[#]、卡维地洛、克拉霉素、环孢素[#]、达卡他韦、决奈达隆、艾拉戈利、eliglustat、红霉素[#]、氟班色林、福他替尼、格卡瑞韦/哌仑他韦、伊曲康唑[#]、伊伐卡非尼、酮康唑[#]/甲苯磺酸拉帕替尼、来迪派	FDA 未批准该适应症	标准剂量 = 10 mg QD，持续 12 天（膝关节）或 35 天（髋关节） 如果 CrCl < 15 mL/min 或正在接受透析，则应避免使用该剂量

	阿哌沙班 (Eliquis®) ¹	达比加群酯 (Pradaxa®) ²	依度沙班 (Savaysa®) ³	利伐沙班 (Xarelto®) ⁴
		韦、奈拉替尼、奥希替尼、普罗帕酮、奎宁、奎尼丁、雷诺嗪、利托那韦、rolapitant、西美瑞韦、维帕他韦、维罗非尼、维拉帕米		
稳定型 CAD 或 PAD 中的 CV 事件减少	FDA 未批准该适应症	FDA 未批准该适应症	FDA 未批准该适应症	标准剂量 = 2.5 mg BID 联合每日 ASA（至少 75-100 mg）
因急性疾病住院的成人患者的 VTE 预防	FDA 未批准该适应症	FDA 未批准该适应症	FDA 未批准该适应症	存在由于中度或重度活动受限和其他 VTE 风险因素导致血栓栓塞并发症风险且无出血高风险的患者（支气管扩张/肺空洞形成、活动性癌症、双联抗血小板治疗或活动性胃十二指肠溃疡或近 3 个月内有任何出血的患者） 标准剂量 = 每日 10 mg，持续 31-39 天。 如果 CrCl < 15 mL/min 或正在接受透析，则应避免使用该剂量

¹Eliquis® [药品说明书](#) ²Pradaxa® [药品说明书](#) ³Savaysa® [药品说明书](#) ⁴Xarelto® [药品说明书](#)

- CrCl 应基于 Cockcroft-Gault 公式和实际体重: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorCoc
- 除非另有说明，否则建议来自药品说明书或 AC 论坛直接口服抗凝剂 (DOAC) 药物相互作用指南 [2020-10-08-202155.pdf \(acforum-excellence.org\)](#)
- Pham P, Schmidt S, Lesko L, Lip GYH, Brown JD, 肾功能正常的非瓣膜性房颤患者中口服抗凝剂与维拉帕米或地尔硫卓与不良出血事件的相关性分析, JAMA 网络开放版, 2020;3(4):e203593。doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3593
- 参见 [ICHECK'd](#) mnemonic 以协助 DOAC 处方

瓣膜性房颤定义

- FDA 批准直接口服抗凝剂 (DOAC) 用于“非瓣膜性”房颤患者的中风预防；然而，“瓣膜性”AF 的定义存在一些混淆。
- 2019 年 AHA/ACC/HRS 重点更新将瓣膜性房颤定义为“中重度二尖瓣狭窄背景下的房颤（可能需要手术干预）或存在人工（机械）心脏瓣膜”。¹
- AF 诊断和管理的 2020 ESC 指南建议不要区分瓣膜性和非瓣膜性房颤，因为定义可能存在混淆；但是，其指南不建议人工机械瓣膜或中度至重度二尖瓣狭窄患者使用 DOAC。²

1. January CT 等人，2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤患者管理指南 2019 年 AHA/ACC/HRS 的重点更新，循环，2019;139:e000–e000。DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
2. Hendricks G 等人，2020 年 ESC 与欧洲心胸外科协会 (EACTS) 合作制定的房颤诊断和管理指南，欧洲心脏杂志，第 42 卷，第 5 期，2021 年 2 月 1 日，第 373-498 页，<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

抗凝剂比较

华法林和 DOAC 的基本特征

	华法林	DOAC
发作	缓慢	快速
剂量	可变	固定
食物效应	是	利伐沙班应在一天中最大摄入量的餐时服用，否则对 DOAC 无已知食物效应
药物相互作用	多类相互作用	极少相互作用*
需要治疗监测	是	否
抵消	长	短

* 如果患者存在两项或两项以上这些因素（年龄 ≥ 80，体重 ≤ 60 kg，血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dL）且正在服用强效 CYP3A4 和 P-gp 双重抑制剂，则禁用阿哌沙班。

安全性、有效性和药理学

	华法林 ^a	利伐沙班 ^a	阿哌沙班 ^a	达比加群酯 ^a	依度沙班 ^b
FDA 批准的适应症	- AF - VTE - 治疗 - 二级预防 - 预防性治疗 - 瓣膜置换术 - MI	- AF（仅非瓣膜性） - VTE - 治疗 - 二级预防 - 预防性治疗¹ - 稳定型 CAD 或 PAD 中 CV 事件减少 - 急性病患者中 VTE 的预测	- AF（仅非瓣膜性） - VTE - 治疗 - 二级预防 - 预防性治疗¹	- AF（仅非瓣膜性） - VTE - 治疗³ - 二级预防 - 预防性治疗²	- AF（仅非瓣膜性） - VTE - 治疗³
给药	每日一次，与或不与食物同服	每日一次或每日两次，与每日最大摄入量的一餐同服⁴	每日两次，与或不与食物同服	- 每日两次，与或不与食物同服 - 必须保存在原始包装中 - 不得压碎	每日一次，与或不与食物同服
非瓣膜性房颤中应用的安全性	颅内出血风险高于 DOAC	GI 出血风险高于华法林	大出血风险低于华法林	- GI 出血风险高于华法林 - 与华法林相比，MI 风险小幅增加	- 大出血风险低于华法林 - GI 出血风险（60 mg 剂量）高于华法林
非瓣膜性房颤中应用的有效性⁵		非劣效于华法林	全因死亡率降低	- 缺血性中风风险（仅 150 mg 剂量）降低 - 全因死亡率呈下降趋势	非劣效于华法林
VTE 中应用的安全性	颅内出血风险增加^d	- 大出血风险低于华法林^c - GI 出血风险可能高于华法林^d	大出血风险可能低于华法林、LMWH/达比加群酯和 LMWH/依度沙班^c	GI 出血风险可能高于华法林^d	GI 出血风险可能高于华法林^d
VTE 中应用的有效性	复发风险降低幅度相似 ^c	复发风险降低幅度相似 ^c	复发风险降低幅度相似 ^c	复发风险降低幅度相似 ^c	复发风险降低幅度相似 ^c
VTE 治疗所需的初始肠外治疗？	是	否	否	是	是
药物相互作用	多类	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp	P-gp

	华法林 ^a	利伐沙班 ^a	阿哌沙班 ^a	达比加群酯 ^a	依度沙班 ^b
目标	VKORC1	因子 Xa	因子 Xa	凝血酶	因子 Xa
前体药物	否	否	否	是	否
生物利用度	100%	60%-80% ⁶	60%	6%	62%
至峰效应的时间	4-5 天	2-4 小时	1-2 小时	1-3 小时	1-2 小时
半衰期	40 小时	7-11 小时	12 小时	8-15 小时	10-14 小时
肾脏清除率	无	33%	25%	80%	50%

¹ 仅获批用于膝关节或髋关节手术后的 VTE 预防

² 仅获批用于髋关节手术后的 VTE 预防

³ 仅在肠外抗凝治疗 5-10 天后

⁴ VTE 治疗前 21 天每日两次。其他适应症每日一次

⁵ 所有药物均被认为可有效减少非瓣膜性房颤患者的中风

⁶ 利伐沙班的生物利用度随剂量增加而降低。20 和 10 mg 每日一次给药的生物利用度分别为 60% 和 80%

^a 改编自：Weitz JI, Gross PL, 新型口服抗凝剂：我的患者应该使用哪一种？美国血液学学会教育计划，2012;2012:536-40。doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536

^b 美国依度沙班药品说明书

^c Castellucci LA, JAMA, 2014;312(11):1122-1135

^d Kearon C, Akl EA, Ornelas J 等人, VTE 疾病的抗血栓治疗：2016 年 1 月 7 日在线发布的胸部指南。doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

如需查看比较华法林与各 DOAC/DOAC 的单项试验的更多详细信息，请参见：

利伐沙班 (ROCKET-AF) DOI: 10.1056/NEJMoa1009638

阿哌沙班 (ARISTOTLE) DOI: 10.1056/NEJMoa1107039

达比加群酯 (RE-LY) DOI: 10.1056/NEJMoa0905561

依度沙班 (ENGAGE AF) DOI: 10.1056/NEJMoa1310907

基于患者特征的 AF 抗凝剂选择*

患者特征	药物选择	理由
机械心脏瓣膜（瓣膜性房颤）	华法林	达比加群酯劣于华法林，在该组中禁用；未在该患者人群中研究其他 DOAC。
中度/重度风湿性二尖瓣狭窄（瓣膜性房颤）	华法林	该组中 DOAC 治疗的数据有限。ACC/AHA 指南推荐华法林作为这些患者的一线治疗。 ¹
生物瓣膜	华法林或 DOAC（如果瓣膜植入 > 3 个月）	植入生物瓣膜至少 3 个月的房颤患者中，DOAC 是华法林的合理替代药物。 ²
中度肝功能损害 (Child-Pugh B)	华法林	中度或重度肝功能损害患者禁用利伐沙班和依度沙班。达比加群酯 RE-LY 试验排除了伴有显著肝功能损害的患者。根据药品说明书，中度肝功能不全患者应慎用阿哌沙班。
重度肝功能损害 (Child-Pugh C)	华法林	重度肝功能损害患者禁用利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。达比加群酯 RE-LY 试验排除了伴有显著肝功能损害的患者。
三阳性抗磷脂综合征 (APS)	华法林	三阳性抗磷脂综合征患者禁用 DOAC。
稳定应用华法林 [†]	华法林或 DOAC	应告知接受华法林治疗的患者有关 DOAC 的信息，以便其可在知情的情况下决定首选的抗凝剂。
CrCl < 30 mL/min	华法林或阿哌沙班 [†]	DOAC 试验中纳入了极少数 CrCl < 30 的患者。2019 年 AHA/ACC AF 指南确实支持 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 ≥ 3（男性）或 ≥ 2（女性）的末期肾病患者使用阿哌沙班。 ¹
消化不良或上消化道症状	华法林、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班	达比加群酯用药患者中消化不良的发生率高达 10%。
减重手术（胃旁路术、腹腔镜带手术或胃切除术）	华法林	由于吸收可能发生改变且缺乏疗效数据，因此不建议接受过减重手术的患者使用 DOAC。 ³
近期胃肠道出血	华法林或阿哌沙班	使用达比加群酯 (150 mg)、利伐沙班或依度沙班 (60 mg) 时导致的 GI 出血多于华法林。如发生进一步出血，华法林更易逆转该状况。
既往无诱因出血、华法林相关出血或出血风险高 [‡]	阿哌沙班、依度沙班、达比加群酯 110 mg	上述所有药物的大出血均显著少于华法林。 ⁴
依从性辅助要求，如药物计划员/药盒	华法林、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班	达比加群酯胶囊必须保存在其原始容器中。
CrCl > 95 mL/min 的房颤患者的中风预防	华法林、达比加群酯、利伐沙班或阿哌沙班	基于事后分析和 FDA 禁忌，依度沙班在这些患者中劣于华法林。

*基于 MAQI² 专家共识，另有说明除外。

[†] 华法林剂量稳定，INR 大多在治疗范围内。

[‡] 如果 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 3（男性）或 ≥ 2（女性），则应合理选择阿哌沙班。¹

¹ January CT 等人，2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤患者管理指南 2019 年 AHA/ACC/HRS 的重点更新，循环，2019;139:e000–e000。DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665

² Otto C 等人，2020 年 ACC/AHA 心脏瓣膜病患者管理指南，循环，2021;143:e72–e227。DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923

³ 美国医学杂志，2017 年 5 月；130(5):517-524。doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033。2017 年 2 月电子出版物

⁴ Lipp G 等人，房颤的抗血栓治疗 CHEST 指南和专家小组报告，胸科，2018; 154(5):1121-1201

房颤患者应参与抗凝剂的选择；然而，美国、加拿大和欧洲指南目前建议房颤患者使用 DOAC，而非华法林（中重度二尖瓣狭窄或机械心脏瓣膜患者除外）。

血管医学会开发了一项在线共享决策工具，由供应商与其患者和家属一起使用。该工具位于：
<http://www.mybloodclots.org/>

基于患者特征的 VTE 抗凝剂选择¹

患者特征	药物选择	备注
非癌症患者的下肢 DVT 或 PE	DOAC（2B 推荐认为其优于华法林）	试验表明，DOAC 在预防 VTE 复发方面与华法林疗效相当，且出血风险较低。
癌症患者的下肢 DVT 或 PE	LMWH、依度沙班 ⁵ ，或利伐沙班 ⁶	如符合以下条件，则更推荐 LMWH：VTE 是新近确诊的广泛转移性癌症且症状显著；呕吐；正在接受化疗 ¹ 或出血风险高（例如 GI/GU 癌症或 GI 溃疡、结肠炎或其他粘膜异常）。 ⁷ 如果患者出血风险较低且无已知的药物相互作用，则建议使用依度沙班或利伐沙班。 ⁷
应避免的肠外治疗	利伐沙班；阿哌沙班	VKA、达比加群酯和依度沙班需要初始肠外治疗。
首选每日一次口服治疗	利伐沙班；依度沙班；华法林。	
肝病和凝血障碍	LMWH	如果因肝病导致基线 INR 升高，则禁用 DOAC；VKA 难以控制且 INR 可能无法反映抗血栓作用。
中度至重度肾功能不全	华法林或阿哌沙班	如果 CrCl < 30，则禁用达比加群酯，如果 CrCl < 15，则禁用依度沙班和利伐沙班。肾功能不全患者使用阿哌沙班无禁忌症。阿哌沙班和利伐沙班均获批用于血液透析患者。
冠状动脉疾病	华法林、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班	与 VKA 相比，达比加群酯更常发生冠状动脉事件。其他 DOAC 未观察到这种情况，已证实其对冠状动脉疾病的疗效。由于出血风险增加，接受抗凝剂治疗的患者应尽可能避免抗血小板治疗。
消化不良或胃肠道出血史	VKA、阿哌沙班、	达比加群酯可引起消化不良。达比加群酯、利伐沙班和依度沙班诱发的胃肠道出血事件可能多于 VKA。
减重手术（胃旁路术、腹腔镜带手术或胃切除术）	华法林	由于吸收可能发生改变且缺乏疗效数据，因此不建议接受过减重手术的患者使用 DOAC。 ⁴
依从性不良	华法林	INR 监测有助于发现问题。然而，一些患者可能对 DOAC 依从性更佳，因为其复杂程度较低。
溶栓治疗的应用	普通肝素输注	在接受溶栓治疗的患者中使用的体验更佳。
妊娠或妊娠风险	LMWH	其他药物穿透胎盘的可能性。
哺乳期 ²	LMWH 或华法林	尚不清楚 DOAC 是否经乳汁分泌。
极端体重（例如 < 50kg 或 > 120 kg） ² 或 BMI > 40 ³	华法林	在 DOAC VTE 试验中，极端体重患者所占比例极低。
三阳性抗磷脂综合征	华法林或 LMWH	三阳性抗磷脂综合征患者禁用 DOAC。
成本、覆盖率、许可	因地区而异，因个体条件而异	

¹ Kearon C, Akl EA, Ornelas J 等人，VTE 疾病的抗血栓治疗：2016 年 1 月 7 日在线发布的胸部指南。doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

² Burnett 等人，VTE 治疗中直接口服抗凝剂 (DOAC) 的实际管理指南，*血栓与溶栓杂志*，2016 年第 41 卷第 1 期第 206 页

- ³ Martin 等人，直接口服抗凝剂在肥胖患者中的应用：ISTH SSC 的指导，*血栓与溶栓杂志*，14:1308-1313。DOI: 10.1111/jth.13323
- ⁴ 美国医学杂志，2017 年 5 月；130(5):517-524。doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033。2017 年 2 月 1 日电子出版物
- ⁵ 治疗 CA 相关 VTE 方面依度沙班不劣于 LMWH，Hokusai VTE 癌症试验，*新英格兰医学杂志*，2018; 378:615-624
DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
- ⁶ SELECT-D 初探性研究发现，与 LMWH 相比，利伐沙班的 VTE 复发率较低，大出血相似，但临床相关非大出血更多，*血液杂志*，130（增刊 1），625。10.1200/JCO.2018.78.8034
- ⁷ 直接口服抗凝剂在癌症相关性静脉血栓栓塞治疗中的作用：ISTH SSC 的指导，*血栓与止血杂志*，16:1891-1894

确定适合直接口服抗凝剂 (DOAC) 的患者

随着 FDA 批准直接口服抗凝剂 (DOAC)，如达比加群酯 (Pradaxa®)、利伐沙班 (Xarelto®)、阿哌沙班 (Eliquis®) 和依度沙班 (Savaysa®)，临床医生可采用这类药物替代华法林用于非瓣膜性 A-Fib 的中风预防和 VTE 的预防/治疗。尽管其安全性和有效性与华法林相当或更优，且易于管理，但 DOAC 可能不是所有患者的最佳选择。临床医生必须权衡个体患者因素，以确定 DOAC 或华法林是否为最佳用药。下文的标准和利弊有助于提供者和患者做出知情的决定。

好的 DOAC 候选者标准*

标准	理由
FDA 批准的适应症	DOAC 目前仅获批用于非瓣膜性房颤和 VTE 的治疗/预防。审查 DOAC 的处方信息，以获得更新的 FDA 批准信息。机械瓣膜患者禁用 DOAC。
肾功能良好	由于 DOAC 依赖于肾功能消除，因此具有显著肾病患者应慎用该类药物。根据肾功能调整 DOAC 剂量。
医疗方案依从性史	由于与华法林相比，DOAC 的半衰期较短且无需监测，因此依从性可能是一项更重要的问题。
频繁的药物、饮食或健康状况改变使华法林管理变得困难	与华法林不同，DOAC 的药物相互作用很少。此外，DOAC 的唯一食物相关因素是利伐沙班应与食物同服。
患者/家庭教育障碍	尽管 DOAC 教育仍然很重要，但鉴于管理难度和需要覆盖的主题数量，故更多内容涉及华法林的患者教育。
频繁监测的障碍（交通不便、移动性问题）	与华法林不同，DOAC 无需频繁采血。大多数随访监测可在定期安排的医疗预约时进行。
未使用已知与 DOAC 相互作用的药物	虽然 DOAC 与较少的药物发生相互作用，但仍有药物可根据正在使用的 DOAC 增加或减少药物暴露，包括 P-糖蛋白 (Pgp) 和强效 CYP3A4 诱导剂和抑制剂（利福平、酮康唑、决奈达隆和伊曲康唑）。应审查处方信息以获得完整的药物相互作用信息。
支付自付费用的财务资源或充分的保险保障	根据保险保障，DOAC 的自付费用可能更高。
尽管依从性良好并努力改善 INR 稳定性，但华法林治疗期间仍有不稳定 INR 病史	无法维持治疗 INR 水平的患者中，2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤指南建议患者改用 DOAC（IC 类推荐） ¹ 。
已记录的华法林治疗失败	如果患者在华法林治疗期间发生血栓栓塞事件，应考虑 DOAC，尤其是如果患者在事件发生时的 INR 需治疗。
患者理解并接受 DOAC 无需监测且无法准确测量	患者需成为决策过程的一部分，包括告知其华法林和 DOAC 之间存在的一些关键差异。

* 基于 MAQI² 专家共识，另有注明除外。

¹ January C, Wann L 等人，2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤患者管理指南，JACC，2014。doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022

DOAC 的利弊*

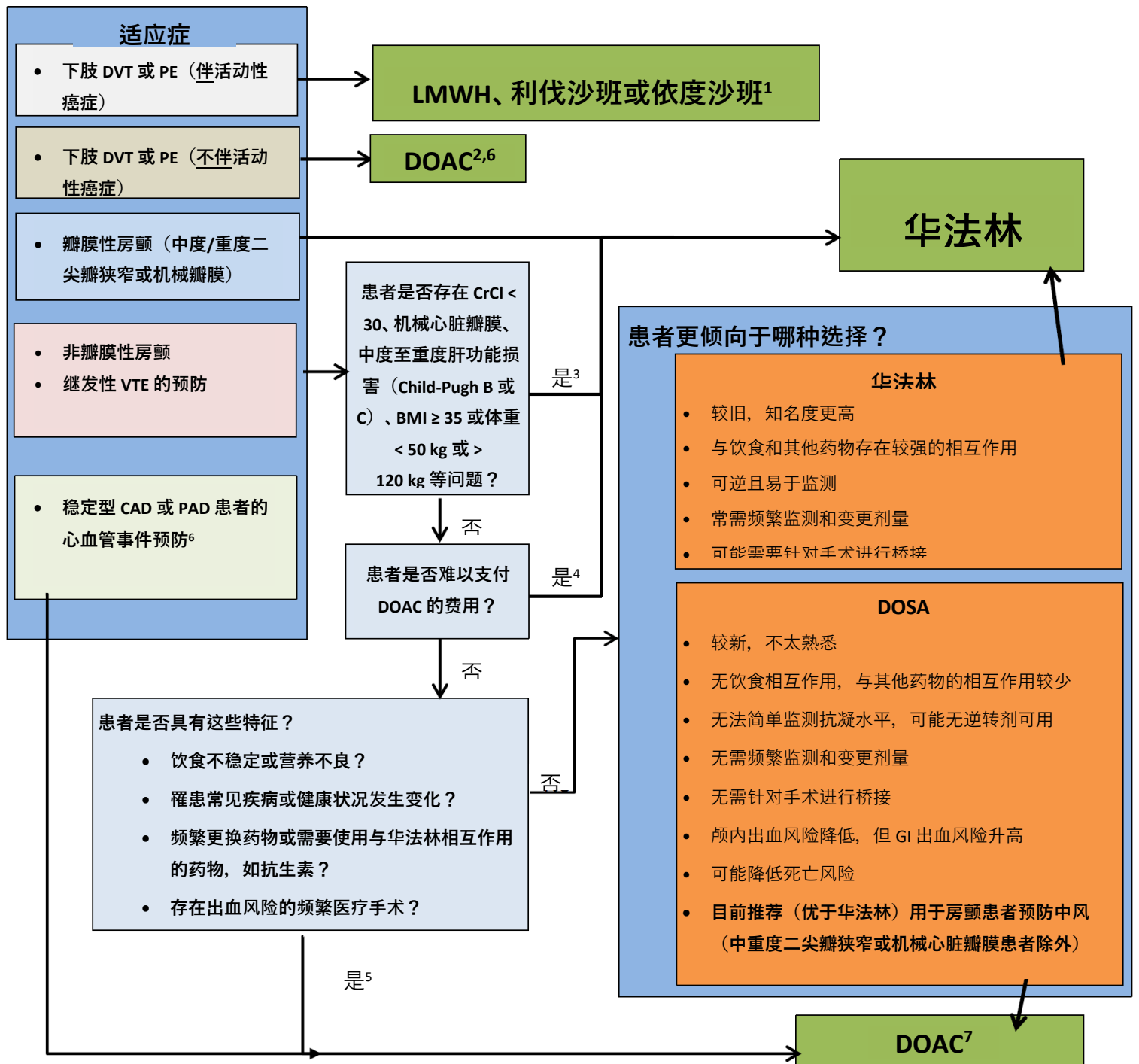
利处
颅内出血发生率低于华法林
与华法林相比，缺血性中风风险降低（阿哌沙班和达比加群酯 150 mg）
房颤患者大出血风险低于华法林（阿哌沙班和依度沙班）（利伐沙班在肺栓塞患者中发生大出血的风险较低 ¹ ）
与华法林相比，死亡的总体风险较低（阿哌沙班和达比加群酯 150 mg）
无需监测 INR
可能无需桥接/诱导治疗（除了达比加群酯和依度沙班需要 5-10 天的肠外抗凝治疗 VTE）
较短的半衰期使围手术期管理更容易
方便农村患者或 INR 监测存在其他障碍的患者
药物/饮食/合并症相互作用更少
患者/家庭教育复杂程度较低
随访可以由社区医疗保健提供者以及专业门诊提供

弊端
BID 给药的 DOAC（达比加群酯和阿哌沙班）和利伐沙班与食物同服的要求可能对依从性产生负面影响
无特定监测参数
GI 副作用发生率和停药率更高（仅达比加群酯）
根据 DOAC，某些不良事件（例如 MI、GI 出血等）的发生率可能增加
缺乏监测可能导致不依从，并增加患者报告出血的可能性
需要进行肾脏监测和剂量调整
自付费用和共付额更高
在临床试验外仅有短期使用史的新药

* 基于 MAQI² 专家共识

¹ EINSTEIN-PE 试验：新英格兰医学杂志，2012; 366:1287-1297，2012 年 4 月 5 日。DOI: 10.1056/NEJMoa1113572

长期抗凝剂的首选



1. 如果 VTE 新近确诊或涉及广泛/症状显著；患者有转移性 CA、呕吐、正在接受化疗 (ACCP 指南) 或出血风险高，建议使用 LMWH (例如 GI 或 GU 癌或 GI 溃疡/异常 (2018 年 ISTH 指南)。如果患者出血风险较低且无药物相互作用，则建议使用利伐沙班或依度沙班 (2018 年 ISTH 指南)。
2. 治疗无活动性 CA 患者的下肢 DVT 或 PE 时，DOAC 优于华法林 (ACCP 指南)。
3. 临床试验中少数患者的 CrCl < 30。患有严重肝病或机械瓣膜的患者禁用或慎用 DOAC。由于临床数据有限，ISTH 不建议在 BMI > 40 或 wt > 120 kg 的患者中使用 DOAC。如果体重 < 50 kg 或 > 120 kg 或 BMI ≥ 35，AC 论坛建议不要使用 DOAC。
4. DOAC 的共付额远高于华法林。
5. 华法林受饮食和一般健康状况的影响，存在多项药物相互作用，且可能需要针对某些医疗手术进行桥接。
6. 利伐沙班 (+低剂量 ASA) FDA 批准用于该适应症。
7. 每种 DOAC 仅获批准用于某些适应症，且可能针对特殊人群用药 (例如肾/肝衰竭水平) 和某些合并用药 (pgp/CYP3A4 诱导剂或抑制剂) 设定了警告。审查药品说明书，以确保所选 DOAC 适当。

开始使用华法林时需要考虑的事项

1. 确保患者无上述华法林绝对禁忌症¹

- 妊娠，有机械心脏瓣膜的女性除外
- 出血倾向或血质不调
- 近期或计划进行中枢神经系统 (CNS) 或眼部手术，或创伤性手术导致开放表面大
- 与某些疾病相关的出血倾向
- 先兆流产、子痫和先兆子痫
- 存在潜在高不依从水平的无监督患者
- 可能发生不可控出血的脊柱穿刺和其他诊断或治疗手术
- 对华法林或本品任何成分过敏
- 主要区域或腰椎阻滞麻醉
- 恶性高血压

2. 权衡凝血风险与出血风险

- 在房颤患者中，使用 [CHADS₂](#) 或 [CHA₂DS₂-VASc](#) 评分计算患者的中风风险，使用 [HAS-BLED](#) 评分计算出血风险。
- 在 VTE 患者中，使用 [RIETE 出血风险评分](#) 计算患者的出血风险。

3. 考虑可能影响华法林安全性的其他患者因素

- 可能的药物相互作用（[药物相互作用表](#)）
- 患者/家属依从监测和剂量变化以及理解华法林教育的能力
- 酗酒、痴呆、抑郁、饮食不稳定、合并症
- 如果患者还在使用双联抗血小板药物，请与心脏病专家讨论治疗选择

4. 选择适当的目标 INR 范围

- [选择适当的目标范围](#)

5. 选择适当的治疗持续时间

- [选择适当的持续时间](#)

6. 选择适当的起始剂量

- 基于影响出血风险和华法林敏感性的因素来选择[起始剂量](#)，如年龄、合并症和相互作用药物。

¹ Coumadin® 药品说明书: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf

华法林目标 INR 范围和治疗时长

表 1. 关于目标 INR 范围和治疗持续时间的建议			
适应症	目标 INR 范围	持续时间和额外信息	推荐分级
DVT 和 PE¹			
手术或一过性/可逆性风险因素诱发的下肢 PE 或 DVT	2-3	3 个月	1B
手术或一过性/可逆性风险因素下不明原因的下肢 PE 或 DVT	2-3	至少 3 个月（较短时间），然后评价扩展治疗的风险和益处（参见流程图） 对于首次发生 VTE（不明原因下肢近端 DVT 或 PE）且出血风险为低或中的患者，在 3 个月治疗期间使用延长的抗凝治疗（无计划的停药日期）（2B 级）。如果出血风险较高，则使用 3 个月抗凝治疗而非延长治疗（无计划停止日期）（1B 级）。	1B
活动性癌症患者的 PE 或下肢 DVT	2-3	延长（> 3 个月） 建议在下肢 PE 或 DVT 中使用 LMWH 而非华法林	1B（如果出血高风险，则为 2B） 2B
非瓣膜性房颤和/或房扑²			
低风险 (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0)	不适用	有理由省略抗血栓治疗	2A
中风险 (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1)	2-3	不考虑抗血栓治疗或长期口服抗凝剂或阿司匹林治疗	2B
高风险 (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2)	2-3	长期	1A 推荐使用华法林 1B 推荐使用达比加群酯、利伐沙班或阿哌沙班*
心脏复律	2-3	治疗前至少 3 周和治疗后至少 4 周，不考虑 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分或复律方法。	1B
瓣膜病³			
机械主动脉瓣置换术（双叶或最新一代单叶侧倾碟瓣）和无血栓栓塞风险因素	2-3	长期 血栓栓塞风险因素：AF、既往血栓栓塞、LV 功能障碍或高凝状态 ASA 75 mg-100 mg/天加上华法林	1B 1A

机械主动脉瓣和血栓栓塞事件或前代机械 AVR 的其他风险因素（如笼碟瓣）	2.5-3.5	长期 血栓栓塞风险因素：AF、既往血栓栓塞、LV 功能障碍或高凝状态 ASA 75 mg-100 mg/天加上华法林	1B 1A
机械二尖瓣置换术	2.5-3.5	长期 ASA 75 mg-100 mg/天加上华法林	1B 1A
生物二尖瓣或主动脉瓣置换术 ⁴	2.0-3.0	3-6 个月（+/- 阿司匹林）（出血风险低的患者），随后给予阿司匹林	2A
On-x [®] 机械主动脉瓣置换术 ⁴	2.0-3.0 → 1.5-2.5 →	前 3 个月 无血栓栓塞风险因素的患者 3 个月后 (81 mg ASA)	2B
经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) ⁵	2.0-3.0	如果患者有房颤风险且出血风险较低，则至少 3 个月（除阿司匹林外）是合理的	2B
术后 VTE 预防 ^{6***}			
全髋关节置换术	2.0-3.0	至少 10-14 天	1B
		建议延长至 35 天	2B
全膝关节置换术	2.0-3.0	至少 10-14 天	1B
		建议延长至 35 天	2B
髌部骨折手术	2.0-3.0	至少 10-14 天	1B
		建议延长至 35 天	2B

*截至 2014 年 AHA/ACC 指南撰写时，FDA 尚未批准依度沙班

**+/- 华法林治疗期间服用阿司匹林，停用华法林后服用阿司匹林

***对于术后 VTE 预防（2 C 级），LMWH 优于华法林⁵

¹ Kearon C, Akl EA, Ornelas J 等人，VTE 疾病的抗血栓治疗：2016 年 1 月 7 日在线发布的胸部指南。doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

² 2014 AHA/ACC 房颤患者管理指南，doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022

³ 2014 年 AHA/ACC 心脏瓣膜病患者管理指南，doi: 10.1161/CIR.0000000000000031/-/DC1

⁴ 2014 年 AHA/ACC 心脏瓣膜病患者管理指南的 2017 年 AHA/ACC 重点更新，循环，2017;135:e1159–e1195。DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503

⁵ 2017 年 ACC 经导管主动脉瓣置换术治疗成人主动脉狭窄的专家共识决策路径，美国心脏病学院杂志，2017 年 3 月，69(10)1313-1346。doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.006

⁶ 预防骨科手术患者的 VTE 抗血栓治疗和预防血栓形成，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南，胸科，2012; 141(2)（增刊）： e278S–e325S

VTE 的抗凝治疗时长¹

VTE 类型	建议
诱发的下肢近端 DVT 或 PE	3 个月
诱发的孤立性下肢远端 DVT	3 个月
不明原因下肢 DVT（孤立性远端或近端）或 PE	至少 3 个月 ² （针对缩短持续时间的 1B 缩短持续时间）
首次 VTE（不明原因的近端下肢 DVT 或 PE 和低/中出血风险患者）	延长 ^{3,4}
首次 VTE（不明原因的下肢近端 DVT 或 PE 和高出血风险）	3 个月
低/中出血风险患者第二次不明原因 VTE	延长 ⁴
高出血风险患者第二次不明原因 VTE	3 个月
下肢 DVT 或 PE 和活动性 CA	延长 ⁴

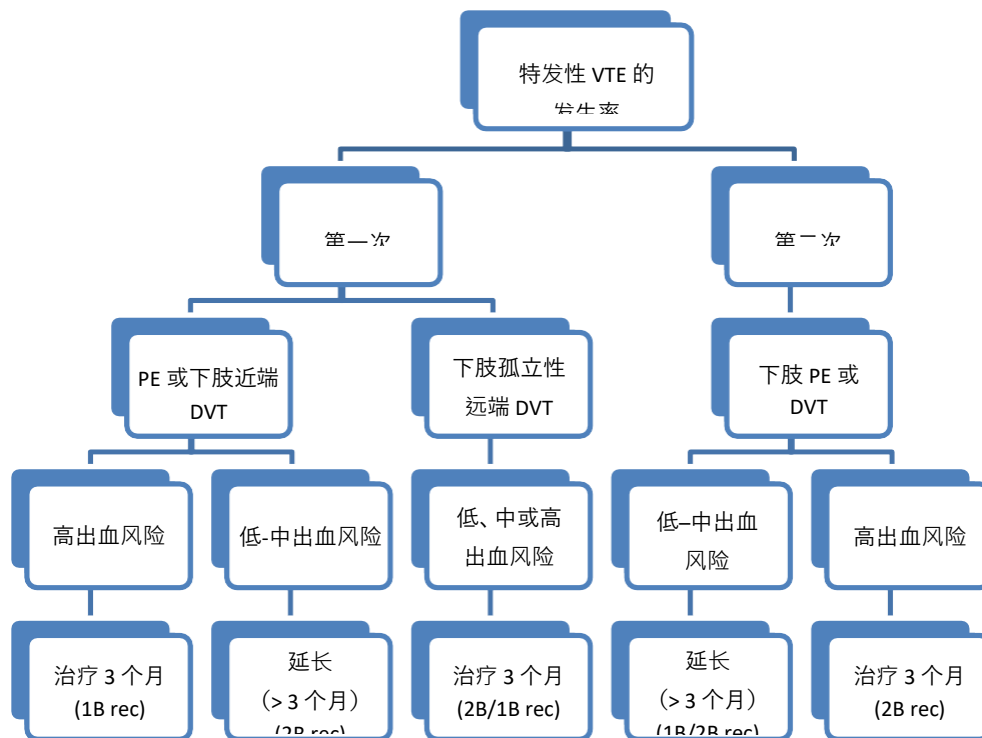
¹ Kearon C, Akl EA, Ornelas J 等人，VTE 疾病的抗血栓治疗：2016 年 1 月 7 日在线发布的胸部指南。doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026。

² 治疗 3 个月后，应评价不明原因下肢 DVT 或 PE 患者的扩展治疗风险益处比。

³ 停止抗凝治疗后约 1 个月，根据患者性别和测定的 D-二聚体水平有助于进一步对 VTE 复发风险进行分层。与女性相比，男性的复发风险高约 75%，而 D-二聚体结果阳性的患者与 D-二聚体阴性的患者相比，复发风险约增加一倍。治疗后，D-二聚体阴性女性的复发风险似乎与由较小的一过性风险因素引起的近端 DVT 或 PE 患者的风险相似（5 年时复发率约为 15%）；因此，在这些女性中延长抗凝治疗的争论并不强烈，表明 D-二聚体检测通常会影响女性的决策。二聚体阴性男性的复发风险并不远低于我们估计的不明原因近端 DVT 或 PE 患者的总体复发风险（约 25%，与之相比，5 年时的复发率约为 30%）；因此，在这些男性中进行长期抗凝治疗的论据仍然充分，即表明 D-二聚体检测通常不会影响男性的决策。

⁴ 在接受延长抗凝治疗的所有患者中，应定期（例如每年）重新评估是否继续使用治疗。

特发性（不明原因）VTE 的推荐治疗时长¹



¹VTE 疾病的抗血栓治疗：抗血栓治疗和血栓预防，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南。doi: 10.1378/chest.11-2301

返回至[患者开始华法林治疗时的注意事项](#)

华法林起始剂量的选择

患者人群	初始剂量
大多数患者 前两次 5 mg 给药后，遵循 5 mg 起始列线图 。	5mg
正在门诊接受治疗且出血风险为低至中的急性 VTE 患者 ¹ 前两次 10 mg 给药后，遵循 10mg 起始列线图 。	10mg 负荷剂量为 10 mg/天，持续 2 天，然后根据 INR 测量结果给药是最新 ACCP 指南中的 2C 建议，适用于需要快速达到治疗 INR 并被认为安全的门诊患者。³
高出血风险患者（例如老年、营养不良、CHF、肝功能障碍、相互作用药物（如胺碘酮）	考虑 2.5 mg*

* MAQI² 专家共识

选择初始起始剂量时需评估患者的出血风险、快速抗凝需求和治疗环境。两项小型随机试验比较了 5 mg 和 10 mg 起始剂量。

研究	患者人群：	方法	结果
Kovacs¹	急性 VTE，门诊患者，同时接受 LMWH 治疗，25% 患有 CA，平均年龄 55 岁 排除的患者：基线 INR > 1.4、血小板减少症、< 18 岁、需要住院治疗、出血高风险	201 例患者随机接受 5 mg 或 10 mg 初始剂量。	10 mg 优于 5 mg 初始剂量为 10 mg 的患者在 1.4 天前达到首次范围内 INR，且出血 AE 和超治疗 INR 的发生率与起始剂量为 5 mg 的患者相似。
Crowther²	急性 VTE，住院患者，大多数同时接受肝素治疗，1/3 患有 CA，平均年龄 66 岁	53 例患者随机接受 5 mg 或 10 mg 初始剂量。	5 mg 同样有效且可能更安全 5 mg 初始剂量产生的治疗 INR 与 10 mg 剂量速度相当，且抗凝过度倾向减少。

应在开始华法林治疗后 3-5 天内获得 INR，以评估初始缓解

¹ Kovacs MJ 等人，10 mg 和 5 mg 华法林初始治疗图联合低分子量肝素用于急性静脉血栓栓塞门诊治疗的比较，内科学年鉴，2003;138:714-719

² Crowther MA 等人一项比较 5 mg 和 10 mg 华法林负荷剂量的随机试验，内科学档案，1999;159:46-8

³ Holbrook，抗凝治疗的循证管理：抗血栓治疗和血栓预防，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南。doi: 10.1378/chest.11-2295

返回至[患者开始华法林治疗时的注意事项](#)

增加或降低华法林敏感性的因素

确定华法林的适当起始剂量和进行剂量调整时，考虑患者是否可能增加或减少对华法林的敏感性至关重要。

更高的敏感性（考虑较低的起始剂量）	较低的敏感性（考虑较高的起始剂量）
基线 INR > 1.2	基线 INR < 1.2
高龄（> 65 岁）	较年轻（< 55 岁） ¹
女性 ²	男性 ²
低体重（< 110 磅）	> 200 磅 ²
亚洲血统 ³	非裔美国人血统 ²
近期手术和失血 ²	高维生素 K 饮食 ²
合并症：CHF、肾病、肝病和癌症 ⁴	
营养状态受损	
酒精滥用 ⁴	
同时使用已知会增加 INR 的药物，包括胺碘酮、对乙酰氨基酚以及许多抗生素和抗真菌药	
急性疾病（腹泻、发热） ⁴	

¹ Crowther MA 等人一项比较 5 mg 和 10 mg 华法林负荷剂量的随机试验，内科学档案，1999;159:46-8

² Absher，预测华法林剂量需求的患者特异性因素，药物治疗年鉴，2002 年 10 月，36(10):1512-7

³ Dang，族裔对华法林剂量要求的影响。药物治疗年鉴，2005 年 6 月，39(6):1008-12。2005 年 4 月 26 日电子出版物。doi: 10.1345/aph.1E566

⁴ White，影响华法林剂量效应的患者因素，药学实践杂志，2010 年 6 月，23(3):194-204。doi: 10.1177/0897190010362177。2010 年 5 月 6 日电子出版物。doi: 10.1177/0897190010362177

华法林起始治疗的列线图

华法林起始治疗列线图（起始剂量 5 mg，目标 INR 范围 2-3）¹

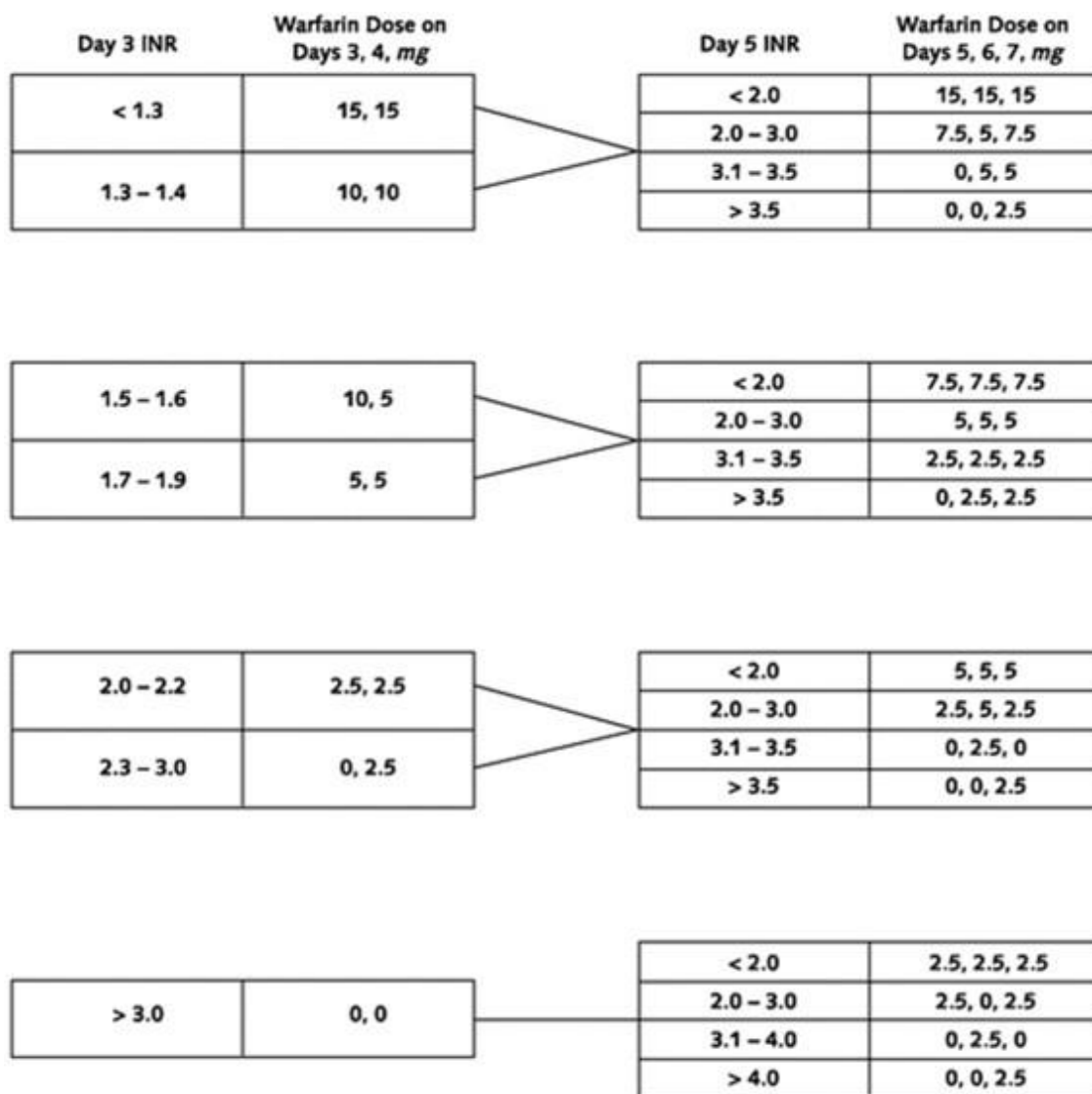
针对住院患者开发了该流程，起始剂量为 5 mg，INR 目标范围为 2-3，并通过每日 INR 进行监测。无法完成每日 INR 的情况下，它可能不适用于门诊。

	INR	剂量
第 1 天		5 mg
第 2 天	<1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 2.5 > 2.5	5 mg 2.5 mg 1 - 2.5 mg 0 mg
第 3 天	<1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	5 - 10 mg 2.5 - 5 mg 0 - 2.5 mg 0 mg
第 4 天	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	10 mg 5 - 7.5 mg 0 - 5 mg 0
第 5 天	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	10 mg 7.5 - 10 mg 0 - 5 mg 0
第 6 天	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	7.5 - 12.5 mg 5 - 10 mg 0 - 7.5 mg 0

¹Crowther，内科学年鉴，127:333, 1997

华法林起始治疗列线图（起始剂量 10 mg，INR 目标范围 2-3）²

该流程在接受门诊治疗且在治疗的前 2 天接受 10 mg 华法林的急性 VTE 患者中开发和验证。认为研究中纳入的患者不是出血的高风险人群。³ 在其他患者人群中的使用（如房颤）尚未得到验证。



² Kovacs M J 等人，10 mg 和 5 mg 华法林初始治疗图联合低分子量肝素用于急性静脉血栓栓塞门诊治疗的比较，内科学年鉴，2003;138:714-719.3

从研究中排除的患者：基线 INR > 1.4、血小板计数 < 50 K/uL、年龄 < 18 岁、需要住院、评估为大出血高风险（包括相互作用的药物）

初始 VTE 治疗环境（医院与家庭相比）

如果同时满足临床和家庭环境标准，指南建议 VTE 患者进行初始家庭治疗（或提前出院）。

类型/地点	家庭初始治疗的临床标准	家庭初始治疗的居家环境标准
低风险 PE ¹	- 临床稳定，心肺储备功能良好，包括： - 年龄 ≤ 80 岁 - 无 CA 或慢性心肺疾病史 - HR < 110，SBP ≥ 100 mmHg，O₂ ≥ 90% - 无禁忌症，如近期出血、重度肝脏/肾脏疾病或血小板减少症	- 维持良好的生活条件 - 强大的支持网络 - 医疗护理的即时可用性 - 预期符合要求 - 可使用电话
急性下肢 DVT ²	无重度腿部症状或重要合并症	

¹ Kearon C, Akl EA, Ornelas J 等人，VTE 疾病的抗血栓治疗：胸科指南和专家小组报告，胸科，2016; 149(2):315-352

² Kearon C, Akl EA, Comerota AJ 等人，VTE 疾病的抗血栓治疗：抗血栓治疗和血栓预防，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南，胸科，2012; 141(2)（增刊）：e419S–e494S

另一种可用于确定 PE 门诊治疗安全性的工具是 HESTIA 研究中使用的评分工具。

标准	其他标准信息
患者血流动力学是否不稳定？	SBP < 100 mmHg 伴 HR > 100 bpm；需要入住重症监护室的状况
是否需要溶栓或栓塞切除术？	
活动性出血或高出血风险？	近 14 天内有 GI 出血、近期中风（< 4 周前）、近期手术（< 2 周前）、出血性疾病或血小板减少症（血小板计数 < 75 × 10 ⁹ /L）、未控制的高血压（SBP > 180 mmHg 或 DBP > 110 mmHg）
供氧 24 小时以上，以维持血氧饱和度 > 90%	
抗凝治疗期间是否诊断为肺栓塞？	
重度疼痛需要静脉止痛药超过 24 小时？	
在医院治疗超过 24 小时的医学或社会原因（感染、恶性肿瘤、无支持系统）？	
患者的肌酐清除率是否 < 30 mL/min？	
患者是否有重度肝损害？	
患者是否妊娠？	
患者是否有记录的肝素诱导性血小板减少症病史？	

如果所有答案均为“否”（HESTIA 评分 = 0），则患者有资格接受门诊治疗。

血栓与止血杂志，2011 年 8 月，9(8):1500-7。doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x

从 DOAC 转换为华法林 (Coumadin®)

通用名 (商标名)	药品说明书 (2018 年 ASH VTE 过渡指南 ⁺ 见下文)
达比加群酯 (Pradaxa®) ¹	- 根据肌酐清除率*调整华法林的起始时间，具体如下： - 对于 CrCl ≥ 50 mL/min，在停用达比加群前 3 天开始华法林治疗。 - 对于 CrCl 30-50 mL/min，在停用达比加群前 2 天开始华法林治疗。 - 对于 CrCl 15-30 mL/min，在停用达比加群前 1 天开始华法林治疗。 - 对于 CrCl < 15 mL/min，无法给出建议。 *使用 Cockcroft-Gault 公式和实际体重确定的 CrCl： http://touchcalc.com/calculators/cg - 由于达比加群可增加 INR，因此仅在停用达比加群至少 2 天后，INR 才可更好地反映华法林的作用
阿哌沙班 (Eliquis®) ²	- 阿哌沙班可影响 INR，因此在转换为华法林期间进行初始 INR 测量可能无法确定华法林的适当剂量。 - 方法之一是停用阿哌沙班并开始华法林治疗，同时在下一剂阿哌沙班即将给药时伴随使用胃肠外抗凝剂，当 INR 达到目标范围时停用胃肠外抗凝剂。+
利伐沙班 (Xarelto®) ³	- 尚无临床试验数据可用于指导患者从利伐沙班转换为华法林。 - 利伐沙班可影响 INR，因此在与华法林联合给药期间进行的 INR 测量可能无法用于确定华法林的适当剂量。 - 方法之一是停用利伐沙班，并在下一次服用利伐沙班时开始肠外抗凝剂和华法林治疗。+
依度沙班 (Savaysa®) ⁴	- 对于接受 60 mg 依度沙班治疗的患者，将剂量降至 30 mg，并开始伴随使用华法林。 - 对于接受 30 mg 依度沙班治疗的患者，将剂量降至 15 mg，并开始伴随使用华法林。 - 过渡期间，应在每日依度沙班给药前至少每周进行一次 INR 检查（以尽量减少对 INR 的影响）。 - 一旦达到稳定的 INR ≥ 2.0，就停用依度沙班。

⁺ 对于因 VTE 从 DOAC 转换为 VKA 的患者，2018 年 ASH 指南小组建议停止使用 LMWH 或 UFH “桥接治疗”，而改用重叠 DOAC 和 VKA 治疗，直至 INR 处于范围内。为了尽量减少 DOAC 对 INR 的干扰，ASH 指南小组建议，如果使用重叠的 DOAC 治疗，应在下一次 DOAC 给药前测量 INR。⁵ 注意：即使处于谷水平时，由于 DOAC 的存在，INR 仍可能升高。

¹ Pradaxa 药品说明书（2013 年 12 月更新）：<http://bidocs.boehringer-ingenelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>

² Eliquis® 药品说明书（2014 年 1 月更新）：http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf

³ Xarelto 药品说明书（2014 年 1 月更新）：http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf#zoom=100

⁴ Savaysa® 药品说明书：<http://dsi.com/prescribing-information-portlet/getPIContent?productName=Savaysa&inline=true>

⁵ Witt DM 等人，美国血液学会 2018 年静脉血栓栓塞管理指南：抗凝治疗的最佳管理，血液进展，2018 年 11 月 27 日，2(22):3257–3291。doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893

最具临床意义的华法林药物相互作用

药效增强（INR 升高或出血风险增加）	药物作用抑制（INR 降低）
对乙酰氨基酚 别嘌呤醇 胺碘酮 阿莫西林 阿司匹林 阿奇霉素 Bactrim (TMP-SMX) 西美他定 环丙沙星 西酞普兰 克拉霉素 氯吡格雷 复方新诺明 地尔硫卓 恩他卡朋 红霉素 非诺贝特 鱼油 氟康唑 氟伐他汀 吉西他滨 吉非罗齐 左氧氟沙星 洛伐他汀 甲硝唑 咪康唑（栓剂和凝胶剂） 奥美拉唑 普罗帕酮 普萘洛尔 辛伐他汀 SSRI 类 他莫昔芬 四环素 曲马多	巴比妥类 波生坦 卡马西平 吸烟 氯氮卓 人参 灰黄霉素 巯嘌呤 多种维生素补充剂 萘夫西林 苯巴比妥 利巴韦林 利福平 司可巴比妥 圣约翰草 苯妥英

关于潜在药物、食物和膳食补充剂相互作用的更全面的列表，请参见 Ageno 等人的抗血栓治疗和血栓预防，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南 <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1159432>

资料来源：

- Holbrook AM 等人，华法林及其药物和食物相互作用的系统概述，内科学档案，2005 年 5 月 23 日，165(10):1095-106。doi: 10.1001/archinte.165.10.1095
- Badyal DK, Dadhich AP, 细胞色素 P450 和药物相互作用，印度药理学杂志，2001;33:248-59。
- Stading JA, Faulkner MA, Skrabal MZ, 烟草对 INR 的影响 [信]，美国卫生系统药理学杂志，2007;64:805。

返回至[患者开始华法林治疗时的注意事项](#)

华法林患者教育检查清单

已完成	主题
	什么是抗凝，华法林是如何发挥作用的？
	为什么患者需要开始服用华法林？
	如何服用华法林？（一天中的时间、剂量、每周时间表等）
	预期治疗持续时间是多少？
	如何监测华法林？（INR 检测、患者目标范围、检测频率等）
	妊娠期间可能存在哪些风险？
	需要注意的出血或凝血的体征/症状是什么？
	影响 INR 的主要因素有哪些？（维生素 K 的膳食摄入量、一般健康状况、活动水平、酒精、其他药物/补充剂等）
	保持 INR 在范围内的方法（饮食中维生素 K 含量维持一致、限制饮酒、遵守给药说明等）
	漏服时该怎么办？
	需要注意的药物相互作用是什么？（包括 OTC 和草药补充剂）
	需要注意的药物-食物相互作用是什么？（富含维生素 K 的食物、酒精等）
	还需要实施哪些必要的生活方式改变？（无接触性运动、避免跌倒、妊娠）
	何时以及如何通知门诊？ • 出血症状和体征 • 药物/补充剂变化 • 疾病/健康状况变化 • 需要中断华法林的外科手术 • 门诊联系信息
	何时需要立即就医？

华法林教育材料链接

主题	
一般华法林 (Coumadin®) 信息	MAQI 工具包 用药指导
华法林监测	链接
饮食	链接
药物相互作用	链接
降低并发症风险	链接
其他患者资源	链接

华法林维持剂量和 INR 回忆流程

预期这些流程在患者完成启动期并确定长期维持剂量后使用。可能存在超建议范围调整剂量的有效临床原因。此外，其他流程也可能有效。

目标 INR 2.5（范围 2.0-3.0）

INR	≤ 1.5	1.51-1.99	2.00-3.00	3.01-4.00	4.01-4.99	5.00-10.00	> 10.00
剂量变化	增加 15% ¹	增加 10% ¹	无变化	减少 10% ¹	暂停一天，然后减少 10% ¹	暂停给药直至 INR 达到治疗范围，然后减少 15% ^{*1}	暂停给药直至 INR 达到治疗范围，然后减少 25% ^{**}
下一个 INR	7 天内 ²	7-14 天	参见下文随访流程	7-14 天	7 天内 ²	2-3 天	每日一次，直至 INR 处于目标范围内

目标 INR 3.0（范围 2.5-3.5）

INR	≤ 2.00	2.01-2.49	2.50-3.50	3.51-4.50	4.51-5.49	5.50-10.00	> 10.00
剂量变化	增加 15%	增加 10%	无变化	减少 10%	暂停一天，然后减少 10%	暂停给药直至 INR 达到治疗范围，然后降低 15% [*]	暂停给药直至 INR 达到治疗范围，然后减少 25% ^{**}
下一个 INR	4-8 天	7-14 天	参见下文随访流程	7-14 天	4-8 天	2-3 天	每日一次，直至 INR 处于目标范围内

在确定剂量变化之前，医疗保健提供者应考虑其他临床因素，包括：

- INR 值的近期趋势
- 饮食变化
- 精神状态变化
- 伴随用药的变化
- 饮酒
- 漏服药物
- 超范围 INR 的其他可能解释

某些情况下，如果确定了超范围 INR 的可能原因，则可能无需调整剂量

* 额外措施：尝试确定 INR 升高的原因（例如药物相互作用、饮食改变、急性疾病），评估出血的体征/症状，建议患者避免过度体力活动并报告出血的体征/症状，并考虑推荐额外的高维生素 K 食物，如绿叶蔬菜。

** 除上述内容外的其他措施：如果患者无出血体征，则给予口服维生素 K (2.5-5 mg)。如果患者有出血体征或症状，请立即将患者送至 ED，因为可能需要更积极的治疗（即 IV 维生素 K、新鲜冷冻血浆或凝血酶原复合物浓缩物）。建议在血浆中使用四因子凝血酶原复合物浓缩物进行快速逆转。²

INR 回忆流程	
连续范围内 INR 的数量	在以下时点重复 INR:
1	5-10 天
2	2 周
3	3 周
4	4 周

对于具有单个超范围 INR 的既往稳定患者，可加速流程。

如果患者在过去 12 周内有多次稳定的 INR 且每周华法林剂量一致，则有理由开始等待 12 周以获得下一次 INR。³ MAQI² 建议对出血风险较低的最稳定患者保留完整的 12 周回忆间期，直至获得更多扩展的 INR 回忆数据。应提醒患者告知门诊药物、饮食、饮酒或一般健康状况的变化以及任何需要提前 INR 的出血体征/症状的重要性。

¹ 改编自 Van Spall HG、Wallentin L、Yusuf S、Eikelboom JW、Nieuwlaet R、Yang S、Kabali C、Reilly PA、Ezekowitz MD、Connolly SJ，华法林剂量调整实践的变化是导致不同研究中心和国家之间抗凝控制质量差异的原因：在长期抗凝治疗 (RE-LY) 试验的随机评价中接受华法林的患者分析。循环，2012 年 11 月 6 日，126(19):2309-16。doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808。2012 年 10 月 1 日电子出版物。

² Ansell 等人指导华法林治疗静脉血栓栓塞的实践管理，血栓与溶栓杂志，(2016) 41:187–205。DOI 10.1007/s11239-015-1319-y

³ Holbrook 等人，抗凝治疗的循证管理：抗血栓治疗和血栓预防，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南。doi: 10.1378/chest.11-2295

华法林的围手术期管理

要点：

- 大多数患者无需因出血风险极低的手术而中断华法林治疗。
- 大多数华法林治疗患者无需进行桥接治疗，除非其血栓栓塞风险极高。越来越多的证据表明，桥接可增加出血风险，但不会显著降低某些患者人群的血栓栓塞风险。^{1, 2}
- 只有在评估患者和手术特定因素并与患者、管理团队和手术员讨论后，才能就围手术期管理做出决策。

¹ Siegal 等人，接受维生素 K 拮抗剂的患者围手术期肝素桥接：出血和血栓栓塞发生率的系统综述和荟萃分析，循环，2012 年 9 月 25 日，126(13):1630-9。2012 年 8 月 21 日电子出版物。DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221

² Douketis 等人，房颤患者围手术期桥接抗凝治疗（BRIDGE 试验），新英格兰医学杂志，2015; 373:823-833。DOI: 10.1056/NEJMoa1501035

管理决策	页面链接
是否中断华法林和桥接治疗	38
何时中断华法林治疗	39
如何进行桥接治疗	40
何时重新开始华法林治疗	41
常见手术的出血风险	42

华法林中断和桥接

患者出血风险因素? • < 3 个月前大出血或 ICH • 血小板异常（包括使用阿司匹林） • INR 高于正常范围 • 既往桥接或类似手术期间有出血史	手术出血风险 （参见常见手术的出血风险）	血栓栓塞低风险患者 AF: CHA ₂ DS ₂ -VASc ≤ 4 且无既往中风史 VTE: VTE > 12 个月且无其他风险因素 MHV: 无房颤且无其他中风风险因素的双叶主动脉瓣假体	血栓栓塞中风险患者 AF: CHA ₂ DS ₂ -VASc 5-6 或既往中风 > 3 个月 VTE: 过去 3-12 个月内发生过 VTE、非重度血栓形成倾向 ³ 、复发性 VTE、活动性 CA（6 个月内） MHV: 双叶主动脉瓣假体和一项或多项风险因素 ⁴	血栓栓塞风险 ⁶ AF: CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 7 或 < 3 个月前发生过中风 VTE: VTE < 3 个月、重度血栓形成倾向 ⁵ MHV: 任何二尖瓣假体、笼碟瓣或倾碟瓣类型的人工主动脉瓣、近期（6 个月内）中风或 TIA
否	不具有临床重要意义或意义较低	不中断用药	不中断用药	不中断用药
	中/高	-中断 -不进行桥接治疗	-中断 -不进行桥接治疗（如果存在其他血栓形成风险因素，则考虑桥接 ⁷ ）	-中断 -桥接
	不确定	-可能中断 ¹ -不进行桥接治疗	-可能中断 ¹ -不进行桥接治疗（如果存在其他血栓形成风险因素，则考虑桥接 ⁷ ）	-可能中断 ¹ -桥接
是	不具有临床重要意义或意义较低	-可能中断 ¹ -不进行桥接治疗	-可能中断 ¹ -不进行桥接治疗 ⁸	-可能中断 ¹ -可能进行桥接治疗 ² （除非 3 个月前大出血或 ICH）
	中/高	-中断 -不进行桥接治疗	-中断 -不进行桥接治疗 ⁸	-中断 -可能进行桥接治疗 ² （除非 3 个月前大出血或 ICH）
	不确定	-中断 -不进行桥接治疗	-中断 -不进行桥接治疗 ⁸	-中断 -可能桥接 ² （除非 3 个月前大出血或 ICH）

改编自：Doherty 等人，2017 年 ACC 非瓣膜性房颤病患者围手术期抗凝治疗专家共识决策

路径，DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024 以及 Douketis 等人，围手术期抗血栓治疗管理，胸科，2012;141（增刊 2）： e326S-e350S。doi: 10.1378/chest.11-2298。2018 年 ASH VTE 指南也支持在低/中风险 VTE 患者中不进行桥接治疗：DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

ICH-颅内出血；AF-房颤；VTE-静脉血栓栓塞；MHV-机械心脏瓣膜；TE-血栓栓塞

脚注：¹ 使用临床判断、数据不足、咨询手术医生；² 阐明任何可逆性患者风险因素，如 INR 升高或使用阿司匹林，并在桥接前考虑出血史；³ 杂合因子 V Leiden 或凝血酶原基因突变；⁴ 房颤、既往中风或 TIA、HTN、糖尿病、CHF 或年龄 > 75 岁；⁵ 例如蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶缺乏；抗磷脂抗体；多种异常；⁶ 如果在近 3 个月内发生 TE，应考虑推迟手术（如可能）。⁷ 例如既往中风、TIA 或 AF 全身性栓塞。⁸ 根据 2017 年 AHA/ACC VHD 指南更新，在具有额外血栓栓塞风险因素的双叶 AVR 患者中可考虑桥接。

只有在评估个体患者和手术相关因素并与患者、管理团队和手术员讨论后，才能就中断和桥接做出决策。

如何中断和重新开始华法林治疗¹

1. 术前 5-7 天检查 INR
2. 根据下表，根据 INR 结果确定停用华法林的时间

INR 结果 (术前 5-7 天)	超治疗	治疗	亚治疗
何时开始停用华法林	至少 5 天前	5 天前	3-4 天前

3. 术前 24 小时复查 INR，确保其达到理想水平*
4. 华法林通常可在术后前 24 小时内以患者的常规治疗剂量重新开始给药

* 如果 INR 仍高于理想水平（例如 > 1.5），则考虑低剂量口服维生素 K (1.0-2.5 mg)，并在术前复查 INR。

¹ Doherty 等人，2017 年 ACC 非瓣膜性房颤病患者围手术期抗凝治疗专家共识决策路径，DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024

如果尚未实现完全止血、如果存在增加出血风险的患者因素，或者如果在高风险部位有可能出血（例如颅内或椎管内）。¹

华法林中断期间如何桥接¹

患者/手术因素	桥接药物	术前何时开始桥接药物治疗	术前何时停用桥接药物	术后何时重新开始抗凝剂治疗**	何时停用桥接药物
CrCl ≥ 30	LMWH	INR 低于治疗范围时或停用 2-3 剂华法林后开始 LMWH（如果未检查 INR）	术前 24 小时。	华法林：24 小时内 LMWH：低风险手术后 24 小时内；高出血风险手术后 48-72 小时内	当 INR 变为治疗值时
	UFH	INR 低于治疗范围时或停用 2-3 剂华法林后开始 UFH（如果未检查 INR）	如果 aPTT 在正常范围内，术前至少 4 小时。*	华法林：24 小时内 UFH：低风险手术后 24 小时内；高出血风险手术后 48-72 小时内	当 INR 变为治疗值时
CrCl < 30	UFH（推荐，优于 LMWH***）	INR 低于治疗范围时或停用 2-3 剂华法林后开始 UFH（如果未检查 INR）	如果 aPTT 在正常范围内，术前至少 4 小时。*	华法林：24 小时内 UFH 或 LMWH：低风险手术后 24 小时内；高出血风险手术后 48-72 小时内	当 INR 变为治疗值时
患者血栓栓塞高风险与手术出血高风险的组合	考虑减少出血风险的个体化策略： • 使用预防性/低剂量胃肠外抗凝剂 • 术后开始华法林单药治疗	如果决定使用预防性/低剂量胃肠外抗凝剂，则于 INR 低于治疗范围时或停用 2-3 剂华法林后开始（如果未检查 INR）	如果为 LMWH：术前 24 小时。 如果为 UFH：如果 aPTT 在正常范围内，术前至少 4 小时。*	华法林：24 小时内 LMWH 或 UFH：低风险手术后 24 小时内；高出血风险手术 48-72 小时后	当 INR 变为治疗值时
肝素过敏或近期 HIT	遵循当地方案	遵循当地方案	遵循当地方案	遵循当地方案	遵循当地方案

¹Doherty 等人，2017 年 ACC 非瓣膜性房颤病患者围手术期抗凝治疗专家共识决策路径，DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024

* 如果 aPTT 不在正常范围内，延迟手术并每 2 小时重新检查 aPTT，直至其在正常范围内。

** 如果尚未实现完全止血、如果存在增加出血风险的患者因素，或者如果在高风险部位可能发生出血（例如颅内、脊柱内）。

*** 对于 CrCl 为 15-30 mL/min 的患者，可获得 LMWH 的给药指南，但在该情况下应慎用 LMWH。

与 LMWH 桥接的华法林患者的给药方案示例

时间	管理
5 天前	停用华法林 ¹
3 天前	启用 LMWH ²
1 天前	- LMWH 末次给药* - 评估 INR。如果 < 1.5，则继续进行手术。如果为 1.5-1.7，则考虑低剂量口服维生素 K (1.0-2.5 mg)²
手术	
12-24 小时后	恢复华法林治疗（如果充分止血） ¹
1 天后	如果为低出血风险手术 ¹ ，则恢复 LMWH 治疗
2-3 天后	如果为高出血风险手术 ¹ ，则恢复 LMWH 治疗
4 天后	检查 INR。如果单次测量值 ≥ 2.0，则停用 LMWH ²

¹ 胸科，2012;141（增刊 2）： e326S-e350S。doi: 10.1378/chest.11-2298

² 血栓与止血杂志，2016 年 5 月；14(5):875-85。doi: 10.1111/jth.13305

* 应考虑 LMWH 末次给药的时间。LMWH 末次给药应在手术前至少 12 小时（BID 给药）或 24 小时（每日给药）给药。

只有在评估个体患者和手术相关因素并与患者、管理团队和手术员讨论后，才能就桥接做出决策。

普通手术的出血风险估计值

极轻微/无临床意义
小型牙科手术（1-2 颗牙齿拔除、牙周手术、脓肿切开） ²
浅表手术，如脓肿切口和皮肤切除 ²
白内障或青光眼手术 ²
诊断性胃肠镜检查（伴或不伴活检） ⁴
移除中心导管 ²
低
起搏器/除颤器植入 ^{1*}
AF 消融（经静脉） ³
扩张和刮除术 ³
宫颈活检 ³
前列腺活检 ³
血管造影/PCI（经桡动脉入路） ³
乳腺或腋窝淋巴结活检 (FNA) ³
外周神经阻滞（浅表、可压迫） ³
中
动脉血运重建，下肢（股骨、腓骨、胫骨） ³
下肢深静脉重建 ³
子宫切除术 ³
左心耳封堵（WATCHMAN 器械）
血管造影/PCI（经股动脉入路） ³
下肢 fx ORIF ³
复杂的牙科手术（拔牙 > 3 颗牙齿，牙科种植体） ³
肺活检（经皮针） ³
胸腔引流管插入（较大的引流管） ³
外周神经阻滞（深度、不可压迫） ³

高
血管丰富器官的手术/操作，如肾脏、肝脏和脾脏 ¹
伴有广泛组织损伤的大手术（例如癌症手术、关节成形术、重建手术） ¹
肠切除术 ¹
心脏、颅内或脊柱手术（伴有出血的严重临床后果） ¹
泌尿外科手术/操作（肾活检、肾切除术） ⁵
腹部血管手术，开放式 ³
左心耳封堵（Lariat 手术）
腰椎穿刺 ³
ICD/起搏器电极导线拔除术 ³
椎管内阻滞（脊髓、硬膜外） ³
大多数大手术预计持续 > 45 min ²
不确定
食管活检 ³
心包穿刺术 ³

¹ 2012 ACCP 指南，胸科，2012;141（增刊 2）： e326S-e350S。doi: 10.1378/chest.11-2298

² 指导华法林治疗静脉血栓栓塞的实践管理，血栓与溶栓杂志，2016; 41:187-205。doi: 10.1007/s11239-015-1319-y

³ Doherty 等人，2017 ACC 围手术期抗凝路径，DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024

⁴ ASGE 实践标准委员会，接受胃肠道内镜检查患者的抗血栓药物管理，<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.09.035>

⁵ Baron TH, Kamath PS, McBane RD，接受侵入性手术患者的抗血栓治疗管理，新英格兰医学杂志，2013 年 5 月 30 日;368(22):2113-24。doi: 10.1056/NEJMra1206531

*来自 1 级随机对照试验的最新证据表明，可以不间断地进行植入
始终应与手术医生讨论以确定出血风险，因为手术的复杂性可能因患者因素而异。如需查看其他手术的出血风险，请参见参考文献。

接受择期心脏复律患者的管理

	AF 持续时间超过 48 小时	AF 持续时间 ≤ 48 小时
开始抗凝治疗	计划手术前至少 3 周内接受抗凝治疗（华法林，目标 INR 2-3，治疗剂量的 LMWH，或达比加群）。（1B 建议） ¹ 合理使用利伐沙班或阿哌沙班治疗 3 周	建议在就诊时开始抗凝治疗（全治疗剂量的低分子量肝素或普通肝素），并进行心血管治疗，而非将心血管治疗性抗凝治疗的时间推迟 3 周或采用经食管超声 (TEE) 引导的方法。（2C 建议） ¹
复律成功后停止抗凝	抗凝治疗至少 4 周后（1B 建议） ¹	无论基线中风风险如何，建议治疗性抗凝治疗至少 4 周，而非不给予抗凝治疗。（2C 建议） ¹

LMWH = 低分子量肝素

TEE = 经食管超声

CV = 复律

¹ 围手术期抗血栓治疗管理，抗血栓治疗和血栓预防，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南。doi: 10.1378/chest.11-2298

管理接受与华法林存在相互作用的药物治疗的患者

	建议			
患者应该在什么时候测量 INR？	如果正在使用已知会影响 INR 的药物，则患者应在开始用药后 3-5 天内重复测量 INR。			
如果患者有华法林药物相互作用史或将开始服用已知为“高风险”的药物怎么办？	有华法林药物相互作用史、出血并发症风险显著增加或将服用已知“高风险”药物的患者 GIVE 超前剂量调整（即，在通知 ACS 药物开始使用的当天减少华法林剂量）。在该情况下，在 3-5 天内重复 INR。 具体建议的预先剂量调整，请参见以下 高风险表			
哪些最常见的药物可显著增加 INR？ *	对乙酰氨基酚 别嘌呤醇 胺碘酮 阿莫西林 阿司匹林 阿奇霉素 Bactrim 西美他定 环丙沙星 西酞普兰	克拉霉素 氯吡格雷 复方新诺明 地尔硫卓 恩他卡朋 红霉素 非诺贝特 鱼油 氟康唑	氟伐他汀 吉西他滨 吉非罗齐 左氧氟沙星 洛伐他汀 甲硝唑 咪康唑 (栓剂和凝胶)	奥美拉唑 普罗帕酮 普萘洛尔 辛伐他汀 SSRI 类 他莫昔芬 四环素 曲马多
哪些最常见的药物可显著降低 INR？ *	巴比妥类 波生坦 卡马西平 吸烟 氯氮卓 人参 灰黄霉素 巯嘌呤	多种维生素补充剂 蔡夫西林 苯巴比妥 利巴韦林 利福平 司可巴比妥 圣约翰草 苯妥英		

改编自密歇根大学抗凝服务指南

*关于升高、降低或对 INR 无影响的药物的更完整列表，请参见：Holbrook AM 等人，华法林及其药物和食物相互作用的系统概述，内科学档案，2005 年 5 月 23 日，165(10):1095-106

高风险药物		
药物	通用名	建议的剂量变化/复查*
Pacerone、Cordarone	胺碘酮	降低 30%，自开始日期起 7-10 天内复查
Arixtra	磺达肝癸钠	剂量增加 10-20%，每 2-3 天复查 INR
Bactrim/Septra	Sulratrim、Trimoxazole、Trimethoprim	降低 30%，自开始日期起 7-10 天内复查
Biaxin	克林霉素	降低 30%，自开始日期起 7-10 天内复查
大扶康	氟康唑	降低 30%，自开始日期起 7-10 天内复查
甲磺丁脲	甲硝唑	降低 30%，自开始日期起 7-10 天内复查
利福平	利福定、rimactane、rimycin、rofact	剂量增加 10-20%，每 2-3 天复查 INR
Tricor	非诺贝特、antara、triglide、lobibra	降低 30%，自开始日期起 7-10 天内复查
Xeloda	甲氨蝶呤、卡培他滨、阿糖胞苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、盐酸吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、培美曲塞	每 2-3 天检查 INR 后，将剂量降低 20-30%，然后按需降低剂量

* 这些数值代表专家意见，但尚未得到随机试验的验证

华法林患者的常规随访问题

应在每次 PT/INR 随访时询问这些问题。

评估问题：

患者是否按照处方使用华法林？（正确的药片规格和给药方案）

患者的一般健康状况是否有任何变化？

饮食是否有任何变化，尤其是维生素 K 的摄入量？

自上次 PT/INR 以来，患者是否开始或停止使用任何处方药？

患者是否有任何异常瘀伤或出血？

患者是否有任何凝血体征？

自上次 PT/INR 以来，患者是否有任何 ED 就诊或住院？

患者是否开始或停止使用任何 OTC 维生素、草药补充剂、膳食补充剂或止痛药？

患者是否安排了任何近期手术？

患者是否有任何会干扰监测的旅行计划？

改编自：Spectrum Health Medical Group。 <http://www.spectrum-health.org/physicians/toolkits>

华法林的患者自我管理

患者自我管理 (PSM) 是一种华法林管理策略，患者或家属根据 INR 调整华法林剂量。鉴于证据表明与其他管理策略相比，使用 PSM 的患者的血栓事件和死亡率降低，故 2018 年美国血液学会 VTE 指南现在建议在选定的患者中使用 PSM。¹ 然而，PSM 确实需要在培训和设备方面进行大量投资，目前尚不清楚成本效益。正确的患者选择是关键。

卓越资源中心的 AC 论坛中心 (<https://acforum-excellence.org/Resource-Center/>) 为医疗保健提供者和患者提供了卓越的 PSM 工具包。该工具包涵盖了多项重要主题，从关于 PSM 的基本信息到评估患者合格性和华法林知识的特定工具。患者工具包还包括教育视频和能力评估。

供医疗保健提供者使用的 PSM 工具包：

<https://rise.articulate.com/share/UqBL2hCC43e2Fhtw8eseiosvQX-bKP6a#/>

供患者使用的 PSM 工具包：https://rise.articulate.com/share/kVtvZxSlGB_DEieROFxPg-VdXyxoEDAp#/

¹ 美国血液学会 2018 年静脉血栓栓塞管理指南：抗凝治疗的最佳管理，血液进展，2018 2:3257-3291。
doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

轻微出血

轻微出血，常称为滋扰性出血，是服用抗凝剂患者的常见问题。一些最常见的轻微出血类型包括鼻衄；牙龈出血；小切口/擦伤导致的长时间出血；瘀伤；以及尿液、粪便或痰中少量出血。据估计，约 15% 的患者每年将发生至少 1 例轻微出血事件。¹ 在因华法林相关出血而前往 ED 就诊的患者中，有一半以上为轻微出血。²

建议：

- 告知患者轻微出血是正常的，且鲜少为急症，通常不是停止服用抗凝剂的原因。
 - 国家血凝块联盟可向患者提供本小册子，以再次确保患者知晓：
<https://www.stoptheclot.org/wp-content/uploads/2014/02/Nuisance-Bleeding-Flyer.NBCA-copy.pdf>
- 如果患者有轻微出血，或轻微出血的频次或严重程度增加，应通知其提供者。
- 教育患者如何预防出血。
 - 不得参加高风险运动或活动
 - 在花园工作或使用利器时，请务必佩戴防护安全装置，如自行车头盔或手套
 - 使用软牙刷和电动剃刀代替刀片
 - 使用湿化器和盐水鼻喷雾剂预防鼻腔干燥
 - 采取措施预防便秘，如保持高纤维饮食、大量饮水和大量运动
- 向患者提供如何在家中管理轻微出血的信息。
 - 处理鼻衄、轻微皮肤损伤以及轻微胃肠道和泌尿生殖系统出血的讲义：
<http://www.anticoagulationtoolkit.org/patients>
 - 家庭内预防和治疗鼻衄的视频：[血液稀释剂治疗患者中的鼻衄处理](#)
 - 患者应随身携带少量非处方药，以协助止血
 - 羟甲唑啉鼻用减充血喷雾剂（例如 Afrin、Dristan）对鼻衄疗效显著。
 - 止血粉（例如 WoundSeal）在轻微皮肤伤口止血方面疗效显著。

¹BMJ, 2002 年 10 月 12 日, 325(7368):828-831

²内科学档案, 2010 年 11 月 22 日, 170(21):1926-33。doi: 10.1001/archinternmed.2010.407。

鼻干或鼻衄的家庭治疗

鼻干治疗和鼻衄预防¹

1. 确保患者的房间或房屋保持湿润。¹
2. 使用盐水鼻喷雾剂，6-10 次/天（每侧鼻孔 2 喷）。¹
3. 如需额外保湿¹
 - 如需短期（少于 4-5 天）保湿，可使用少量凡士林凡士林油凝胶或 A&D 软膏或盐水凝胶，每日两次。
 - 如需长期保湿，可通过在鼻前部放入少量非处方水剂（Eucerin、Neutrogena 或等效产品）并嗅闻，每天两次。
 - 如需短期高强度保湿（例如治疗有问题的结痂/频繁出血），睡前将棉球涂抹凡士林或盐水凝胶，并插入受影响鼻孔。晨间移除棉球

鼻衄治疗

1. 端坐或站直，身体略前倾。该姿势有助于防止血液从喉咙后部流下。²
2. 施加压力 5-10 min。²
3. 如果鼻衄持续时间超过 10 min，则向出血侧鼻孔喷洒 2 喷 Afrin，并在头部直立的情况下紧捏双侧鼻孔 10 min。¹
4. 出血停止后 12 小时内切勿擤鼻。这样有助于形成良好的血凝块。¹
5. 鼻衄后两天内避免饮酒、饮用热性液体和进食热性或辛辣食物。酒精和口腔中的热性液体可扩张鼻部血管，导致出血复发。¹
6. 如果出血持续存在或担心出血量，请告知您的抗凝治疗提供者，以获得进一步指导。可能需要紧急转诊至耳鼻喉科医生。如果无法联系到抗凝提供者，请前往最近的急诊室接受进一步评价。¹

¹ 密歇根大学抗凝服务的鼻干或鼻衄方案

² 华盛顿大学抗凝门诊

http://depts.washington.edu/anticoag/home/sites/default/files/Preventing_Treating_Nosebleeds_1_10.pdf

有关如何预防和处理鼻衄的演示，请患者参考本视频：[血液稀释剂治疗患者中的鼻衄处理](#)

华法林逆转治疗指南

严重出血或 INR 高度升高的患者中，可能需要逆转华法林。各组织指南如下。

胸科指南¹:

- 对于服用 VKA 且 INR 介于 4.5-10 之间且无出血证据的患者，建议勿常规使用维生素 K。（2B 级）
- 对于服用 VKA 且 INR > 10.0 且无出血证据的患者，建议口服维生素 K。（2C 级）
- 对于 VKA 相关大出血患者，建议使用四因子凝血酶原复合物浓缩物 (PCC) 而非血浆快速逆转抗凝作用。（2C 级）
 - 新鲜冷冻血浆 (FFP) 的缺点是可能发生过敏反应或感染，且其制备时间更长，体积更大。
- 建议额外使用维生素 K 5-10 mg 缓慢静脉注射，而非单独使用凝血因子逆转。（2C 级）

ASH 指南²:

- 对于 VKA 治疗 VTE 期间发生危及生命的出血且 INR 升高的患者，ASH 指南小组建议使用四因子凝血酶原复合物浓缩物 (PCC) 而非新鲜冷冻血浆 (FFP) 作为停用 VKA 和 IV 维生素 K 的辅助治疗（条件性建议，效应相关证据的确定性极低）

AC 论坛指南声明³:

- 针对 INR 升高的、非出血患者的建议如下：
 - INR 4.5-10 的患者
 - 暂停华法林单药或联用 1.25–2.5 mg 口服维生素 K
 - INR > 10 的患者
 - 2.5 mg 口服维生素 K
- 对于华法林相关大出血，建议使用 5-10 mg 静脉注射维生素 K 和四因子非活化 PCC 联合一般支持治疗和出血部位干预，以快速逆转抗凝作用。

4F-PCC 剂量

4F-PCC (Kcentra®) 的剂量基于因子 IX 的单位。剂量由患者治疗前 INR 和体重决定。

FDA 标示剂量：

治疗前 INR	2- < 4	4-6	> 6
剂量（因子 IX 的单位）/kg 体重	25	35	50
最大剂量*（因子 IX 单位）	不得超过 2500	不得超过 3500	不得超过 5000

* 剂量基于体重，达到但不超过 100 kg。对于体重超过 100 kg 的患者，不应超过最大剂量。

4F-PCC 通过静脉输注给药，速率为 0.12 mL/kg/min（约 3 单位/kg/min），最大速率为 8.4 mL/min

固定剂量方案：

已对固定剂量方案进行了研究，且得到了 2017 年 ACC 指南的支持。⁴

- 每次大出血需 1000 单位
- 颅内出血需 1500 单位

¹ Holbrook 等人，抗凝治疗、抗血栓治疗和血栓预防的循证管理，第 9 版：美国胸科医师学会循证临床实践指南，胸科，第 141 卷，第 2 期，增刊，第 e152S–e184S 页

² Witt 等人，美国血液学会 2018 年静脉血栓栓塞管理指南：抗凝治疗的最佳管理，血液进展，2018 年 11 月 27 日，2(22):3257-3291。

³ Witt, D.M., Clark, N.P., Kaatz, S. 等人，血栓与溶栓杂志，(2016) 41:187。 <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1319-y>

⁴ 2017 年 ACC 关于口服抗凝剂患者出血管理的专家共识决策途径，JACC，第 70 卷，第 24 期，2017 年 12 月 19 日，第 3042-3067 页，ISSN 0735-1097， <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085>

大出血后抗凝治疗的恢复

发生大出血事件后，应根据多种因素决定是否重新开始抗凝治疗，包括出血部位、导致出血的因素、合并症、血栓栓塞风险和患者/家属偏好。**现有证据表明，在大多数情况下，恢复抗凝治疗可达到更优的患者结局。**¹ 可使用以下信息决定是否应恢复抗凝治疗。

可用指南：

- ASH 临床实践指南：在需要长期无限期抗凝治疗（中-高 VTE 复发风险）且复发性出血风险不高的 VTE 患者中，ASH 指南小组建议在 90 天内恢复口服抗凝治疗而非停止治疗。¹

支持或不支持在大出血后恢复抗凝治疗的临床特征²

	恢复	不恢复
出血相关特征		
-已知且可纠正的来源	强烈予以考虑	
-已知且无法纠正的来源	予以考虑	
-未知来源		予以考虑
-非脑叶 ICH 部位	予以考虑，尤其是有抗凝治疗的强适应症时 ³	
-脑叶 ICH 部位		鉴于 ICH 复发风险相对较高，仔细予以考虑 ³
抗凝治疗适应症		
-机械心脏瓣膜	强烈予以考虑	
-特发性或复发性 VTE	强烈予以考虑	
-诱发性 VTE，完成 3 个月治疗		强烈予以考虑
-VTE+蛋白 C/S 或抗凝血酶缺乏症或 APLA 综合征	仔细予以考虑	
-AF 和既往中风史或更高的 CHADS ₂ 或 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	强烈予以考虑	
-AF 和 CHADS ₂ 或 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分降低	予以考虑	
-无其他中风风险因素的 AF		强烈予以考虑
其他特征		
-尽管充分依从，但既往 INR 控制仍不稳定		予以考虑
-肾功能衰竭		予以考虑
-预后差，预期寿命有限		予以考虑

- 考虑重新开始抗凝治疗时的其他因素：同时使用抗血小板药物或 NSAIDs、出血时的 INR 值以及增加出血风险的其他合并症（例如肝病、高血压、酗酒）⁴
- 发生出血事件后，不应仅考虑年龄因素而停止抗凝治疗。⁴
- 尽管与大出血事件后恢复抗凝治疗相关的证据基于服用华法林的患者的胃肠道或颅内出血，但可合理外推至其他类型出血和服用 DOAC 的患者。²

大出血后何时恢复抗凝治疗

出血部位	何时恢复
胃肠道	约 14 天 ²
颅内	1 个月内 ²
其他	一旦出血消退且止血恢复正常，在权衡治疗与不治疗的风险和益处后，考虑重新开始抗凝剂治疗

房颤患者出血后的治疗策略：

大出血：

- 在既往非诱发性出血、华法林相关出血或出血风险高的患者中，建议使用阿哌沙班、依度沙班或达比加群 110 mg（如可用），因为所有这些药物均显示大出血事件显著少于华法林。⁵

ICH，尤见于下列情况：

- 在 AF 和缺血性中风风险高的患者中，建议在充分考虑风险和益处后，在急性自发性 ICH（包括硬膜下、蛛网膜下和脑内出血）后使用 DOAC 进行抗凝治疗（未分级的基于共识的声明）。⁵
- ICH 复发风险高的 ICH 幸存者中（例如可能患有脑淀粉样血管病的幸存者），我们建议进行左心耳封堵（未分级的基于共识的声明）。⁵

¹ Witt 等人，美国血液学会 2018 年静脉血栓栓塞管理指南：抗凝治疗的最佳管理，血液进展，2018 2:3257-3291。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

² Witt，出血后怎么办：大出血后恢复抗凝治疗。美国血液学会教育计划，2016 年 12 月 2 日，2016(1):620-624。

³ Hemphill 等人，2015 年 AHA/ASA 自发性脑出血管理指南，DOI: 10.1161/STR.0000000000000069

⁴ Colantino, Alison & Jaffer, Amir & Brotman, Daniel, (2015), 出血后恢复抗凝治疗：实用方法，克利夫兰医学杂志，82. 245-256。10.3949/ccjm.82a.14047。

⁵ Lip 等人，房颤的抗血栓治疗 CHEST 指南和专家小组报告，胸科，2018; 154(5):1121-1201

DOAC 启动检查清单

任务	备注
根据选择的抗凝剂、适应症和患者因素（如肾功能）确定适当的剂量。	适应症和给药信息参见 FDA 批准的抗凝剂 。
评估可能需要调整 DOAC 剂量的药物或补充剂相互作用。	参见 DOAC 药物相互作用页
开始 DOAC 治疗前评价肾功能（使用 Cockcroft-Gault 公式估算 CrCl） ¹ ，并确定 CBC 和肝功能的基线 ² 。	使用 Cockcroft-Gault 公式中的实际体重。在线计算器网址： http://touchcalc.com/calculators/cg
根据适应症确定明确的治疗时长预期。	
考虑与质子泵抑制剂合用。 ²	临床试验显示质子泵抑制剂似乎不影响 DOAC 的疗效，且可能有助于减少消化不良（达比加群）和胃肠道出血风险 ³
如从华法林转换，参见 华法林转换为 DOAC 的说明 。	
提供全面的患者教育。	参见 DOAC 教育主题检查清单 - 如果计划应用利伐沙班，确保患者知晓应于一天中进餐量最大的一餐（通常是晚餐）时服药 - 如果计划应用达比加群酯，请确保患者知晓应饮用一整杯水送服，并将其储存于原始包装中，不得压碎。
制定随访计划。	随访计划应包括： - 患者随访对象是谁？ - 多经常进行随访？ - 下一次随访的时间？ - 随访会进行哪些事项？ 随访时应检查下列事项： - 依从性 - 血栓栓塞事件 - 出血事件 - 用药变更 - P-gp 抑制剂和诱导剂 - P-gp/CYP3A4 抑制剂和诱导剂 - 抗血小板药物 - 需要采血复查肾功能、肝功能和 CBC。²

¹ January C, Wann L 等人，2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤患者管理指南，JACC，2014。doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022

² Heidbuchel 等人，欧洲心律协会非瓣膜性房颤患者使用新型口服抗凝剂的实践指南，Europace，2013，15, 625-651。doi: 10.1093/eurpace/eut083

³ Agewall 等人，关于质子泵抑制剂在心血管疾病和抗血栓治疗患者中应用的专家意见书，欧洲心脏杂志 (2013) doi: 10.1093/eurheartj/eh042

用于启动 DOAC 的 ICHECK'D Mnemonic

该工具旨在帮助提供者记住 DOAC 选择、给药和患者教育的关键因素。

ICHECK'D:

- **I = 适应症:** 患者为什么接受 DOAC（房颤、VTE 治疗、VTE 预防、CV 事件预防），这是否是有效的适应症？
- **C = 伴随用药:** 患者是否正在接受细胞色素 P450 酶亚型 3A4(CYP3A4) 或 P-糖蛋白 (P-gp) 的任何诱导剂或抑制剂？
- **H = 病史 (病史):** 患者是否有机机械心脏瓣膜、中度至重度二尖瓣狭窄、妊娠/哺乳、肝损害 (Child-Pugh B 级或更高级别)？
- **E = 教育 (针对患者/照护者):** 当可能需要暂停给药时，审查出血风险和手术
- **C = 依从性:** 由于 DOAC 的半衰期较短，因此漏服或跳过给药可能会增加血凝块风险
- **K = 肾功能:** 开始 DOAC 治疗前和随访期间接受 DOAC 时需测量血清肌酐值。
 - **NVAF:** 当需要计算肌酐清除率时，应使用纳入了实际体重的 Cockcroft-Gault 公式
 - **VTE:** 仅使用 CrCl 通过 Cockcroft-Gault 公式 (使用实际体重) 给予达比加群酯
- **D = 适应症的剂量校正:** 根据上述内容，监测可能需要的任何变更
 - **NVAF:** 基于肾功能
 - **急性 VTE:** 首先给予负荷剂量，然后维持剂量

ICHECK'D (仅成人患者)	阿哌沙班 (艾乐妥、百时美施贵宝/辉瑞)	利伐沙班 (拜瑞妥、杨森)	达比加群 (泰毕全、勃林格殷格翰)	依度沙班 (Savaysa、Daiichi Sankyo)
适应症	NVAF、VTE、VTE 预防 (膝关节和髋关节)	NVAF、VTE、VTE 预防 (膝关节和髋关节)、CAD/PAD、VTE 急性疾病的预防	NVAF、VTE、VTE 预防 (仅髋关节)	NVAF、VTE
伴随用药 (示例) (# = 全身性)	所有患者: - 避免与以下药物联合用药: 阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草 - 如果用用量为 5 mg 或 10 mg 每日两次, 与伊曲康唑*、酮康唑*、利托那韦联合给药时减少 50% - 如果用用量为 2.5 mg 每日两次, 避免与伊曲康唑*、酮康唑*、利托那韦联合给药 注意: 尽管克拉霉素是 P-gp 和强效 CYP3A4 的联合抑制剂, 但药代动力学数据表明伴随给药时无需调整剂量。 - 评估与强效 CYP3A4 诱导剂 (恩扎卢胺、鲁马卡托、米托坦、苯巴比妥、扑米酮) 可能发生相互作用的临床意义的数据有限, 需考虑患者血栓形成风险	所有患者: - 避免与以下药物联合用药: 伊曲康唑*、酮康唑*、利托那韦、阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草 - CrCl 15 < 80 mL/min 及接受决奈达隆、红霉素*、维拉帕米治疗时应避免用药 注意: 尽管克拉霉素是 P-gp 和强效 CYP3A4 的联合抑制剂, 但药代动力学数据表明伴随给药时无需调整剂量。 - 评估与强效 CYP3A4 诱导剂 (恩扎卢胺、鲁马卡托、米托坦、苯巴比妥、扑米酮) 可能发生相互作用的临床意义的数据有限, 需考虑患者血栓形成风险	所有患者: 避免与以下药物联合用药: 阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草 NVAF: 如果 CrCl 为 30-50 mL/min 且伴随使用 P-gp 抑制剂*和决奈达隆或酮康唑*, 则将用法用量降至 75 mg 每日两次。(无需调整胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁或克拉霉素的剂量)。如果 CrCl < 30 mL/min* 且伴随使用 P-gp 抑制剂, 应避免用药 VTE 和 VTE 预防: 如果 CrCl < 50 mL/min* 且伴随使用 P-gp 抑制剂, 应避免用药 * P-gp 抑制剂: 胺碘酮、阿奇霉素*、卡维地洛、克拉霉素、环孢素*、达卡他韦、决奈达隆、艾拉戈利、eliglustat、红霉素*、氟班色林、福他替尼、格卡瑞韦/哌仑他韦、伊曲康唑*、伊伐卡非尼、酮康唑*/甲苯磺酸拉帕替尼、米迪派韦、奈拉替尼、奥希替尼、普罗帕酮、奎宁、奎尼丁、雷诺嗪、利托那韦、rolapitant、西美瑞韦、维帕他韦、维罗非尼、维拉帕米	所有患者: 避免与以下药物联合用药: 阿帕鲁胺、卡马西平、磷苯妥英、苯妥英、利福平、圣约翰草 VTE: **如果服用维拉帕米、奎尼丁、阿奇霉素*、克拉霉素*、决奈达隆、红霉素*、伊曲康唑*、酮康唑*, 则每日 30 mg 尚未研究其他 p-gp 抑制剂的使用, 但类似的剂量降低方案可能适用。
病史	所有患者/所有适应症: 机械心脏瓣膜、中度至重度二尖瓣狭窄、肝损害 (Child-Pugh B 级或以上)、妊娠或哺乳、三阳性抗磷脂综合征 (APS) 患者禁用			
教育	所有患者 (和照护者) /所有适应症: 当可能需要暂停给药时, 审查出血风险、出血体征和症状、手术			
依从性	所有患者 (和照护者) /所有适应症: 强调漏服/跳过给药可能会增加血栓风险, 与痴呆患者的照护者讨论			
肾功能	NVAF: 血清肌酐值	NVAF: 使用实际体重通过 Cockcroft-Gault 公式计算的 CrCl	NVAF 和 VTE: 使用实际体重通过 Cockcroft-Gault 公式计算的 CrCl	NVAF: 使用实际体重通过 Cockcroft-Gault 公式计算的 CrCl

剂量	NVAF: 5 mg, 每日两次。如果符合以下至少 2 项标准, 则降低至 2.5 mg 每日两次: 年龄 ≥ 80 岁, 体重 ≤ 60 kg 或血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dL VTE: 10 mg 每日两次 × 7 天, 然后降至 5 mg 每日两次 VTE 二级预防: 治疗至少 6 个月后可降至 2.5 mg 每日两次 VTE 预防: 2.5 mg, 每日两次, 持续 12 天 (膝关节) 或 35 天 (髋关节)	NVAF: 每日 20 mg, 随晚餐同服。如果 CrCl ≤ 50 mL/min 或正在接受透, 则将剂量降低至 15 mg/天, 随晚餐同服 VTE: 15 mg, 每日两次, 与食物同服, 持续 21 天, 然后降至 20 mg, 每日一次, 与食物同服。治疗 6 个月后可减至每日 10 mg。如果 CrCl < 15 mL/min 或正在接受透析, 则应避免用药 VTE 预防: 每日 10 mg, 持续 12 天 (膝关节) 或 35 天 (髋关节)。如果 CrCl < 15 L/min 或正在接受透析, 则应避免用药 CAD/PAD: 2.5 mg BID 联合每日 ASA (75-100 mg) 急性疾病的 VTE 预防: 每日 10 mg, 持续 31-39 天。如果 CrCl < 15 mL/min 或正在接受透析, 则应避免用药	NVAF: 150 mg, 每日两次。如果 CrCl 15-30 mL/min, 将剂量减至 75 mg 每日两次。如果 CrCl < 15 mL/min 或正在接受透析, 则应避免用药 VTE: 胃肠外抗凝治疗 5-10 天后, 150 mg 每日两次。如果 CrCl ≤ 30 mL/min 或正在接受透析, 则应避免用药 VTE 预防 (仅髋关节): 初始剂量 = 110 mg × 1, 然后 220 mg/天, 持续 28-35 天。如果 sCrCl ≤ 30 mL/min 或正在接受透析, 则应避免用药	NVAF: 如果 CrCl ≤ 95 mL/min, 则剂量为每日 60 mg。如果 CrCl 为 15-50 mL/min, 则将剂量降低至每日 30 mg。如果 CrCl > 95 mL/min 或 < 15 mL/min, 则应避免用药 VTE: 胃肠外抗凝治疗 5-10 天后, 剂量调整至每日 60 mg。 **如果 CrCl 为 15-50 mL/min 或体重 ≤ 60 kg 或使用上述任何 P-gp 抑制剂**, 则将剂量降低至每日 30 mg。如果 CrCl < 15 mL/min, 则不建议用药
-----------	---	---	---	--

DeCamillo, D.; Renner, E.: ICHECK'D: Mnemonic 方法有助于管理接受直接口服抗凝剂的患者, 今日心脏病学, 2018 年 1 月, 21(1):12-13

AC 论坛直接口服抗凝剂 (DOAC) 药物相互作用指南 [2020-10-08-202155.pdf \(acforum-excellence.org\)](https://www.acforum-excellence.org/2020-10-08-202155.pdf)

#存在 VTE 并发症风险但无出血高风险急性病患者中 VTE 的预防

缩略语: CrCl = 肌酐清除率; P-gp = P-糖蛋白; NVAF = 非瓣膜性房颤; VTE = 静脉血栓栓塞; CAD = 冠状动脉疾病; PAD = 外周动脉疾病

与 DOAC 的药物相互作用或药物补充剂相互作用

尽管已知 DOAC 的药物相互作用少于华法林，但临床医生和患者应该了解 DOAC 与常见药物和天然补充剂之间存在的一些重要相互作用。其中一些相互作用导致明确的禁忌症，而其他相互作用可能需要降低 DOAC 剂量，如药品说明书所述。一些药物/补充剂可能直接增加或减少 DOAC 代谢（CYP3A4 和/或 P-gp 的诱导剂或抑制剂），而其他药物/补充剂可能通过其自身的抗血栓活性增加出血风险。

- **CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂降低血清 DOAC 水平→增加血栓形成风险**
- **CYP3A4 和/或 P-gp 抑制剂增加血清 DOAC 水平→增加出血风险**
- **考量具有自身抗凝或抗血小板作用的、药物或天然补充剂的额外出血风险**
- 有关药物相互作用的更多信息，请参见 [DOAC 信息章节](#)。
- AC 论坛卓越中心拥有快速资源，可为每个 DOAC 提供更多关于特定药物相互作用的信息：[直接口服抗凝药物相互作用指南](#)
- 欧洲心律协会发布了各种药物及其对每种 DOAC 血浆浓度影响的汇总表。²（见表 3、4 和 5，位于 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>）
- 向我们提供多个来源以研究可能的药物相互作用（例如 Lexi-Comp + Micromedix），并经常检查来源以进行更新。¹

具有潜在 DOAC 相互作用的天然补充剂示例*

P-gp 诱导剂 ³	P-gp 抑制剂 ³	CYP3A4 诱导剂 ⁴	CYP3A4 抑制剂 ^{4,5}
京尼平	芹菜素	紫锥菊属	越橘
甘草	小檗碱	银杏	苦橙
芒果	黑胡椒提取物	甘草	黑升麻
槲皮素	辣椒素	红色布什	猫爪草
黄芩属	姜黄素	圣约翰草	蔓越莓
豆浆	漆黄素		紫锥菊属
圣约翰草	银杏		小白菊
三氯蔗糖	葡萄汁		大蒜
	绿茶		银杏
	和厚朴酚		人参
	柠檬苦素		金印草
	三七皂苷 R1		葡萄柚
	芦丁		绿茶
	大豆提取物		奶蓟
			白藜芦醇
			红景天
			锯棕榈

			水飞蓟素
			水飞蓟宾
			圣约翰草
			姜黄
			缬草

具有抗血小板或抗凝特性的天然补充剂示例^{6,7*}

凤梨酵素	鱼油	绿茶	硒
辣椒素	大蒜	L-精氨酸	甜桦树皮
洋甘菊	生姜	甘草	牛磺酸
丁香	银杏叶	番茄红素	维生素 E
辅酶 Q10	人参	镁	柳树皮
东魁	氨基葡萄糖	西番莲	冬青叶
小白菊	葡萄籽提取物	聚多沙醇	

* 请注意，其中多种相互作用仅为理论推断，尚未得到充分研究，或可能需摄入较正常剂量更高的用量时才发生相互作用

- 天然药物网站包括两个有用的资源数据库，可用以识别潜在的相互作用：
 - 天然药物数据库：<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements.aspx>
 - 相互作用检查器：<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/tools/interaction-checker.aspx>
- 如果无使用天然补充剂的明确适应症，且其可能影响 DOAC 血清浓度或具有抗血栓作用，则应鼓励患者停用天然补充剂。

¹ Vazquez S, 多种抗凝剂时代的药物相互作用：临床相关药物相互作用的焦点，血液杂志，2018;132(21):2230-2239。DOI 10.1182/blood-2018-06-848747

² Steffel J 等人，2018 年欧洲心律协会关于房颤患者使用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂的实践指南，欧洲心脏杂志 (2018) 39, 1330–1393。doi: 10.1093/eurheartj/ehy136

³ Di Minno A 等人，新旧口服抗凝剂：食品、草药和药物相互作用，血液学综述，第 31 卷，第 4 期，2017 年 7 月，第 193-203 页。<https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>

⁴ Williamson E 等人，草药相互作用，https://www.stonybrookmedicine.edu/sites/default/files/herbal_medicines_interactions-1.pdf

⁵ Sprouse A, Van Breemen R, 药物与植物性膳食补充剂之间的药代动力学相互作用，药物代谢处置，2016 年 2 月，44(2):162-171。doi: 10.1124/dmd.115.066902

⁶ Samuels N, 草药和抗凝治疗，血栓与止血，2005。93:3-7

⁷ Stanger M 等人，选定膳食补充剂的抗凝活性，营养学综述，第 70(2) 卷：107–117。doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00444.x

华法林 (Coumadin®) 转换为 DOAC

通用名 (商品名)	说明
达比加群酯 (Pradaxa®) ¹	停用华法林 (Coumadin®)，INR 低于 2.0 时开始达比加群酯治疗。
阿哌沙班 (Eliquis®) ²	停用华法林 (Coumadin®)，INR 低于 2.0 时开始阿哌沙班（艾乐妥®）治疗。
利伐沙班 (Xarelto®) ³	停用华法林 (Coumadin®)，INR 低于 3.0 时开始利伐沙班（拜瑞妥®）治疗，以避免抗凝不充分的时期（与 A-fib 和 VTE 的说明相同）。
依度沙班 (Savaysa®) ⁴	停用华法林，INR ≤ 2.5 时开始依度沙班治疗。

胃肠外抗凝剂转换为 DOAC

通用名 (商标名)	低分子量肝素 (LMWH)	普通肝素
达比加群酯 (Pradaxa®) ¹	下一次计划的 LMWH 给药前 0-2 小时停用 LMWH 并开始 Pradaxa® 治疗	停止输注并同时开始 Pradaxa® 治疗
阿哌沙班 (Eliquis®) ²	下一次计划的 LMWH 给药时停用 LMWH 并开始 Eliquis® 治疗	停止输注并同时开始 Eliquis® 治疗
利伐沙班 (Xarelto®) ³	下一次计划的 LMWH 晚间给药前 0-2 小时停用 LMWH 并开始 Xarelto® 治疗	停止输注并同时开始 Xarelto® 治疗
依度沙班 (Savaysa®) ⁴	下一次计划 LMWH 给药时停用 LMWH 并开始 Savaysa® 治疗	停止输注，4 小时后开始 SAVAYSA® 治疗

¹ Pradaxa® [药品说明书](#)

² Eliquis® [药品说明书](#)

³ Xarelto® [药品说明书](#)

⁴ Savaysa® [药品说明书](#)

DOAC 患者教育检查清单

已完成	主题
	什么是抗凝治疗，DOAC 如何发挥作用？
	如果既往使用华法林，DOAC 与华法林有何不同？ 无需监测 INR、无需频繁调整剂量、不存在维生素 K 相互作用、起效/失效更快、治疗费用更高
	为什么患者需要开始服用 DOAC？
	预期治疗持续时间是多久？
	如何服用 DOAC？（剂量、频率、时间、与食物同服？） <i>Xarelto® 必须与晚餐（或一天中进餐量最大的一餐）同服。Pradaxa® 可与或不与食物同服，但应以整杯水送服。Pradaxa® 不能被压碎。Eliquis® 可与或不与食物同服。Savaysa® 可与或不与食物同服。</i>
	为什么避免跳过给药至关重要？ 极迅速抵消-凝块风险增加
	漏服药物怎么办？
	需要注意的出血或凝血的体征/症状是什么？ 确保覆盖 GI 和颅内出血的体征/症状。
	哪些药物可增加出血风险？ （如：ASA、NSAID、其他抗凝剂，好比华法林和肝素、SSRI）
	需要注意的其他药物相互作用是什么？ <i>P-gp 和 CYP3A4 抑制剂和诱导剂（例如利福平、卡马西平、苯妥英、圣约翰草、决奈达隆、酮康唑、维拉帕米、胺碘酮、克拉霉素、伊曲康唑和利托那韦）</i>
	需要进行哪种类型的实验室监测，监测频率如何？ 示例：肾功能、肝功能、CBC
	手术/手术前后服用 DOAC 应采取什么措施？
	如何储存 DOAC？ <i>Pradaxa® 必须保存在原始包装中</i>
	还需要实施哪些必要的生活方式改变？ 避免接触性运动、跌倒、妊娠等。
	何时以及如何通知门诊？ • 轻微出血的症状和体征 • 用药变更 • 健康状况变化，尤其是肾功能或妊娠变化 • 暂停 DOAC 的手术 • 可能影响持续购药能力的保险或财务状况变化
	何时需要立即就医？ • 严重或无法控制的出血症状和体征

DOAC 患者教育材料

通用名（商品名）	MAQI 工具包链接	药品公司用药指南
达比加群酯 (Pradaxa®)	链接	链接
阿哌沙班 (Eliquis®)	链接	链接
利伐沙班 (Xarelto®)	链接	链接
依度沙班 (Savaysa®)	链接	链接

DOAC 患者的常规随访检查清单

	间隔	备注
评估依从性	每次访视	- 指导患者携带剩余药物：记录并计算平均依从性 - 就严格给药计划的重要性进行再教育 - 告知合规性辅助工具（特殊药盒；智能手机应用程序等）达比加群酯必须保持原始包装
评估血栓栓塞	每次访视	- 体循环（TIA、中风、外周） - 肺循环
评估出血情况	每次访视	- 如果轻微（滋扰性）出血，是否可采取预防措施？（例如 PPI、生理盐水鼻喷雾剂等）。激励患者努力继续抗凝治疗。 - 如果出血影响生活质量或存在重大风险，是否可采取预防措施？（考虑更换抗凝剂）
评估其他副作用	每次访视	评估与 DOAC 的联系，并决定是否继续、暂时停止或改用不同的抗凝剂
评估新的合并用药	每次访视	- 评估 P-gp 抑制剂/诱导剂（如使用达比加群酯或依度沙班）或 P-gp/CYP3A4 双重抑制剂（如使用利伐沙班或阿哌沙班） - 评估可能增加出血风险的其他药物，如抗血小板药物 注意：如果患者开始服用相互作用的药物，则可能需要调整 DOAC 的剂量（见药物相互作用表）。
评估实验室检查	每年一次 每 6 个月一次 每 3 个月一次 根据需要	- Hgb、肝肾功能 - 如果 CrCl 为 30-60 mL/min* 或如果接受达比加群酯且年龄 > 75 岁或体弱，则评估肾功能 - 评估肾功能（如果 CrCl 为 15-30 mL/min）* - 如果有可能影响肾功能或肝功能的临床指征 注意：肾功能下降可能需要调整 DOAC 剂量（给药信息，请参见 FDA 批准的抗凝剂）。 CrCl > 95 的房颤患者禁用依度沙班。

* 使用 Cockcroft-Gault 公式和实际体重确定的 CrCl

改编自：Heidbuchel 等人，欧洲心律协会非瓣膜性房颤患者使用新型口服抗凝剂的实践指南，Europace，2013，15, 625-651。doi: 10.1093/europace/eut083

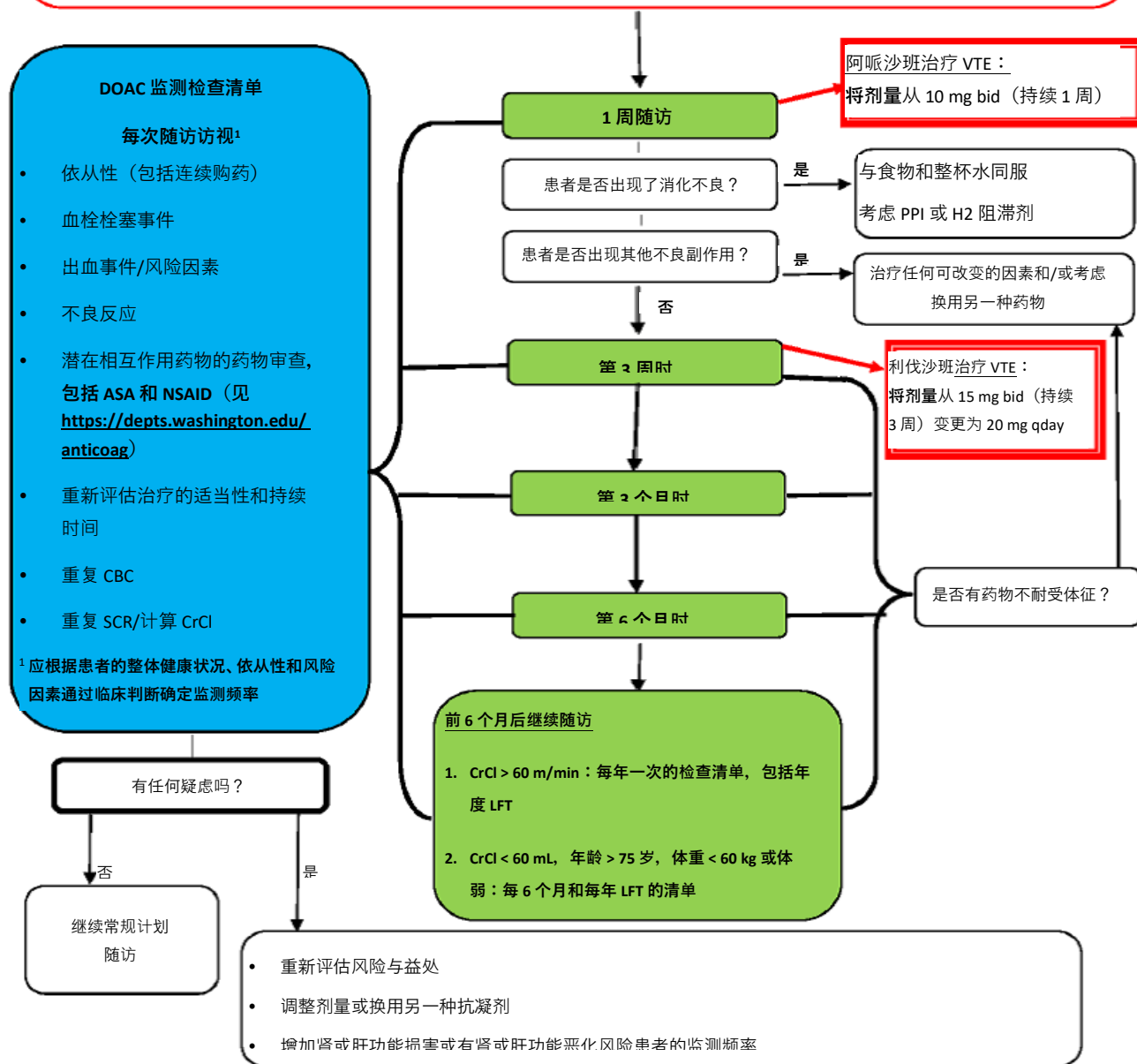
DOAC 管理计划流程图

华盛顿大学医学院

开始阿哌沙班/达比加群/依度沙班/利伐沙班直接口服抗凝剂 (DOAC) 治疗后的管理计划

启用药物时的考虑因素

- 确认治疗的适当性
- 获得基线实验室检查值 (CBC/LFT/SCr)，并使用 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率 (CrCl)
- 进行药物审查，评估药物相互作用的可能性（见 <https://depts.washington.edu/anticoag>）
- 审查治疗适应症并向患者提供教育，辅以书面材料



华盛顿大学医学院抗凝服务
2015 年 6 月

(c) 2015 年华盛顿大学。经许可使用

DOAC 的围手术期管理

要点:

- 大多数患者无需因出血风险极低的手术而中断 DOAC。
- 桥接很少适用于接受 DOAC 的患者。
- 应根据 CrCl 决定在手术前何时停用 DOAC。
- 只有在评估患者和手术特定因素并与患者、管理团队和手术员讨论后，才能就围手术期管理做出决策。

管理决策	页码/链接
是否中断 DOAC	68
何时中断 DOAC	69
何时重新开始 DOAC	69
常见手术的出血风险	70

下表的颜色代码:

不中断用药	中断但不桥接
-------	--------

AF 和 VTE 中的 DOAC 中断和桥接

出血风险评价		是否中断治疗
患者出血风险因素？ 以下任何一项： • < 3 个月前大出血或 ICH • 血小板异常（包括使用阿司匹林） • 既往桥接期间既往出血	手术出血风险 （常见手术的出血风险见下页）	
否	轻微，无临床重要风险	不中断 DOAC （DOAC 谷水平的时间手术）
	低	-中断 DOAC -不进行桥接治疗
	不确定、中或高	-中断 DOAC -不进行桥接治疗
是	任何出血风险类别	-中断 DOAC -不进行桥接治疗

改编自：

-Doherty 等人，2017 年 ACC 非瓣膜性房颤病患者围手术期抗凝治疗专家共识决策路径，DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024

-Burnett 等人，VTE 治疗中直接口服抗凝剂的实际管理指南，血栓与溶栓杂志，2016; 41:206–232。doi: 10.1007/s11239-015-1310-7

-Spyropoulos 等人，接受维生素 K 拮抗剂或直接口服抗凝剂需要择期手术或手术的患者的围手术期管理。血栓与止血杂志，2016 年 5 月；14(5):875-885。doi: 10.1111/jth.1330522016

只有在评估患者和手术特定因素并与患者、管理团队和手术员讨论后，才能就是否中断 DOAC 做出决策。

何时中断和重新开始 DOAC（暂停试验方案¹）

DOAC	手术出血风险 (示例见下页)	围手术期的 DOAC 使用*									
		5 天前	4 天前	3 天前	2 天前	1 天前	手术日	1 天后	+2 天后	+3 天后	+4 天后
达比加群酯 (CrCl ≥ 50 mL/min [†])	高								第 2 天或第 3 天恢复 给药（术后 ≥ 48 小时 首次给药）		
	低							术后首次给 药 ≥ 24 小时			
达比加群 (CrCl < 50 mL/min [†])	高								第 2 天或第 3 天恢复 给药（术后 ≥ 48 小时 首次给药）		
	低							术后首次给 药 ≥ 24 小时			
利伐沙班、阿 哌沙班、依度 沙班 [‡]	高								第 2 天或第 3 天恢复 给药（术后 ≥ 48 小时 首次给药）		
	低							术后首次给 药 ≥ 24 小时			

¹ Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J 等人接受直接口服抗凝剂的房颤患者的围手术期管理（PAUSE 试验），JAMA 内科学，在线出版日期：2019 年 8 月 5 日。doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431

脚注：

* 只有在评估患者和手术特定因素并与患者、管理团队和手术员讨论后，才能就 DOAC 管理做出决策。如果可能，延迟手术，直至阐明患者风险因素。PAUSE 试验仅包括房颤患者；然而，将结果外推至具有相似血栓栓塞风险的其他适应症的患者可能是合理的。此外，少数患者接受疼痛介入治疗，因此，这些患者目前可使用 PAUSE 方案或 [ASRA 指南](#)。最后，PAUSE 试验排除了接受达比加群酯或利伐沙班治疗且 CrCl < 30 的患者和阿哌沙班治疗且 CrCl < 25 的患者。

[†] 使用 Cockcroft-Gault 和实际体重计算 CrCl。

[‡] 未将依度沙班纳入 PAUSE 试验方案中，但半衰期与利伐沙班和阿哌沙班相似。

手术/操作出血风险分类¹

出血风险	手术/操作示例	
高	• 需要椎管内麻醉的任何手术 ○ 椎管内麻醉/注射 ○ 硬膜外麻醉/注射 • 颅内或椎管内大手术 ○ 脑癌切除术 ○ 椎板切除术或椎管内肿瘤切除术 ○ 颅内（硬膜下、硬膜外）出血排空 • 大型胸外科手术 ○ 肺叶切除术、肺切除术 ○ 食管切除术 • 大型心脏手术 ○ 冠状动脉搭桥术 ○ 瓣膜置换或修复术 • 大血管手术 ○ 主动脉瘤修复术 ○ 主动脉双股动脉搭桥术、腘动脉搭桥术 ○ 颈动脉内膜切除术 • 骨科大手术 ○ 髋关节成形术或髋关节骨折修复 ○ 膝关节成形术或胫骨截骨术 ○ 肩关节成形术 ○ 跖骨截骨术	• 腹盆腔大手术 ○ 肝胆癌切除术 ○ 胰腺癌或假性囊肿切除术 ○ 结直肠癌和胃癌切除术 ○ 憩室病切除术 ○ 炎症性肠病切除术 ○ 肾癌切除术 ○ 膀胱癌切除术 ○ 子宫内膜癌切除术 ○ 卵巢癌切除术 ○ 根治性前列腺切除术 • 其他大型癌症或重建手术 ○ 头颈癌手术重建面部、腹部、四肢手术
低/极轻度*	• 胃肠手术 ○ 结肠镜检查 ○ 胃镜检查 ○ 乙状结肠镜检查 ○ 内镜逆行胰胆管造影术 ○ 胶囊式内窥镜 ○ 推进式小肠镜检查 ○ Barrett 食管消融 • 心脏手术 ○ 永久性起搏器植入或电池更换 ○ 植入内部心脏除颤器或更换电池 ○ 房室结消融 ○ 冠状动脉造影（桡动脉入路）	• 牙科手术 ○ 拔牙（最多两次拔牙）*² ○ 牙周手术*² ○ 牙髓（根管）手术 • 皮肤手术 ○ 皮肤活检*² ○ 浅表手术*² • 眼科手术 ○ 白内障或青光眼手术*²

¹ Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J 等人，接受直接口服抗凝剂的房颤患者的围手术期管理（附录 1），JAMA 内科学，在线出版日期：2019 年 8 月 5 日。doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431

² 指导华法林治疗静脉血栓栓塞的实践管理，血栓与溶栓杂志，2016; 41:187-205。doi: 10.1007/s11239-015-1319-y

干预性疼痛程序中 DOAC 的终止和恢复*¹

药物	手术前停药	手术后恢复给药
达比加群酯 (Pradaxa®)	4-5 天 如果是末期肾病，6 天	24 小时
阿哌沙班 (Eliquis®)	3-5 天	24 小时
利伐沙班 (Xarelto®)	3 天	24 小时

* 这些建议适用于中度和高风险介入性疼痛手术。对于低风险手术，应与主治医生共同进行共同评估、风险分层和管理决策，以指导治疗决策。对于低风险手术，可考虑 2 个半衰期。风险分层见下表。

高风险手术	中风险手术**	低风险手术**
- SCS 试验和植入物 - 鞘内导管和泵植入 - 椎体增强（椎体成形术和椎体后凸成形术） - 硬膜外镜检查 and 硬膜外减压	- 层间 ESI（C、T、L、S） - 经椎间 ESI（C、T、L、S） - 小关节 MBNB 和 RFA（C、T、L） - 椎旁阻滞（C、T、L） - 椎间盘内手术（C、T、L） - 交感神经阻滞（星状、胸部、内脏、腹腔、腰部、下腹） - 周围神经刺激试验和植入 - 囊袋翻修和 IPG/ITP 更换	- 外周神经阻滞 - 外周关节和肌肉骨骼注射 - 触发点注射，包括梨状肌注射 - 骶髂关节注射和骶外侧支阻滞

C 表示颈椎；L 表示腰椎；MBNB 表示内侧支神经阻滞；RFA 表示射频消融；S 表示骶骨；T 表示胸椎。

** 接受低风险或中等风险手术的高出血风险患者应分别被视为中或高出血风险。出血风险高的患者可能包括老年、出血倾向史、同时使用其他抗凝剂/抗血小板药物、肝硬化或晚期肝病和晚期肾病。

¹接受抗血小板和抗凝药物治疗患者的介入性脊柱和疼痛手术：美国区域麻醉和疼痛医学学会、欧洲区域麻醉和疼痛治疗学会、美国疼痛医学学会、国际神经调节学会的指南，北美神经调节学会和世界疼痛研究所，局部麻醉和疼痛医学：2015 年 5 月/6 月 - 第 40 卷 - 第 3 期 - 第 182–212 页。doi: 10.1097/AAP.0000000000000223

测量 DOAC 的抗凝作用¹

测试	可用性*	阿哌沙班	达比加群酯	依度沙班	利伐沙班
PT	广泛可用	无用	无用	有助于 定性 评估 正常 PT 很可能排除了过高水平 ²	有助于 定性 评估 正常 PT 很可能排除了过高水平 ²
dPT	未广泛可用	数据不可用	数据不可用		数据不可用
mPT	未广泛可用	有助于 定性 评估	数据不可用		数据不可用
APTT	广泛可用	无用	有助于 定性 评估。 正常 APTT 很可能排除了过高的药物水平。 ²		无用
TT	广泛可用，但周转时间可能不同	无用	有助于 定性 评估，但即使是在无临床意义的浓度下也可能异常。 正常 TT 排除了临床相关水平。 ²		无用
dTT/HEMOCLLOT	未广泛可用	无用	有助于 定量 评估		无用
抗 FXa 测定	广泛可用，但周转时间可能不同。必须为每种 Xa 药物设置测定方法。不能使用肝素或 LMWH 测定法。	有助于 定量 评估 正常结果排除了临床相关水平 ²	无影响	有助于 定量 评估 正常结果排除了临床相关水平 ²	有助于 定量 评估 正常结果排除了临床相关水平 ²
抗 FIIa 分析	未广泛可用	无影响	有助于 定量 评估		无影响
Ecarin 抗 FIIa 试验	未广泛可用	无影响	有助于 定量 评估		无影响

APTT 表示活化部分凝血活酶时间；dPT 表示稀释凝血酶原时间；dTT 表示稀释凝血酶时间；mPT 表示改良凝血酶原时间；PT 表示凝血酶原时间；TT 表示凝血酶时间。

定性 = 评估是否存在药物，定量 = 评估药物浓度

* 检测试剂盒或试剂可能未被批准用于患者诊疗；订购检测试剂盒前，请咨询当地实验室。

¹ 改编自：Garcia D，下一代口服抗凝剂抗凝作用的实验室评估，血栓与止血杂志，11:245-252。DOI: 10.1111/jth.12096

² Cuker 等人，美国心脏病学院杂志，2014;64:1128。doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.065

DOAC 出血管理 (v1.3)

确定出血严重程度	- 确定出血严重程度是做出治疗决策的关键步骤。 - 出血可根据多种临床因素分为大出血和非大出血。 如果符合以下一项或多项因素，应将出血视为大出血。			如需更多信息，请访问 www.anticoagulationtoolkit.org	
	关键部位出血（示例如下）		血流动力学不稳定（示例如下）		显性出血伴以下任一情况：
	- 中枢神经系统出血（颅内、脊 柱、眼内） - 腹腔内 - 腹膜后 - 心包填塞 - 关节内 - 气道，包括后位型鼻衄 - 肌肉内 - 血胸		- 心率升高 - SBP 降低 > 40 mmHg - 平均动脉压（动脉内） < 65 mmHg - SBP < 90 mmHg - 直立位血压变化 - 尿量 < 0.5 mL/kg/h		≥血红蛋白降低 2 g/dL 或 - 给予≥ 2 U 浓缩 RBC
临床相关药物 水平评估	- 如果肾功能正常患者在至少 24 h 前接受末次给药，则药物水平很可能不具有临床意义。¹ - 如果患者服用达比加群酯，则可使用 TT 排除临床相关药物水平。专项检测可以定量测定药物水平。 - 对于阿哌沙班、依度沙班、利伐沙班或贝曲沙班，抗 Xa 是首选检测项目，可用于排除药物水平相关性或定量测定药物水平。 在危及生命的出血中，不要等到检测结果出来才使用逆转剂¹				
		专项检测	药物水平的含义	一般检测	药物水平的含义
	达比加群酯	dTT、ECT、 ECA	正常：无临床相关性；结果与药物水平 相关	TT	正常：无临床相关性 延长：可能有/可能无临床相关性
				aPTT	正常：可能表示药物水平较低，但不能排除药物的存在 延长：有临床相关性
	阿哌沙班 贝曲沙班 依度沙班 利伐沙班	抗 Xa	无活性：无临床相关性；结果与药物 水平相关（若针对特定的 DOAC 进行 校准）	PT	正常：不排除药物水平与临床相关 延长：药物水平与临床相关
抗 Xa = 抗 Xa 因子；aPTT = 活化部分凝血活酶时间；dTT = 稀释凝血酶时间；ECA = ecarin 显色试验；ECT = ecarin 凝血时间；PT = 凝血酶原时间；TT = 凝血酶 时间					
处理出血问题	所有出血情况 s	大出血		轻微出血	
		关键部位或危及生命	非关键部位或危及生命	较严重的轻微出血*	不太严重的轻微出血
	- 提供局部治疗/人工 按压 - 评估和管理导致出 血的合并症*	- 停用 DOAC - 提供支持性护理 - 确保气道安全和大口径静脉通路 - 积极进行容量复苏（NS 或 LR） - 纠正体温过低和酸中毒 - 早期接受过其他医疗服务（如手术） - 输注红细胞，使血红蛋白达到 ≥7 g/dL（≥如果 pt 有 CAD，则为 8 g/dL） - 输注红细胞，使计数 > 50 × 10⁹/L - 输注冷沉淀物，使纤维蛋白原保持在 > 100 mg/dL 水平 - 停用所有抗血小板药物 - 考虑手术管理 给予逆转剂	- 停用 DOAC - 提供支持性护理 - 确保气道安全和大口径静脉通路 - 积极进行容量复苏（NS 或 LR） - 纠正体温过低和酸中毒 - 早期接受过其他医疗服务 （如手术） - 输注红细胞，使血红蛋白达到 ≥7 g/dL（≥如果 pt 有 CAD，则为 8 g/dL） - 输注红细胞，使计数 > 50 × 10⁹/L - 输注冷沉淀物，使纤维蛋白原保持 在 > 100 mg/dL 水平 - 停用所有抗血小板药物 - 考虑手术管理 若以上无效，则给予逆转剂	- 停用 DOAC - 提供支持性护理 - 停用所有抗血小板小 板药物 - 考虑手术管理	- 若有相应的适应 症，则考虑继续使 用 DOAC - 评估停用所有抗血 小板药物的风险/ 益处 - 确认 DOAC 剂量正 确，且患者按指导 服用
	*如肾功能不全、肝脏疾病、血小板减少；*患者需要住院、输血或手术干预				
	DOAC 逆转剂				
	达比加群酯			阿哌沙班。贝曲沙班、依度沙班。利伐沙班	
- 静脉注射 5 g 依达赛珠单抗（两支，每支 2.5 g/50 mL） - 如果 12-24 小时后仍在出血，并且有实验室证据表明达比加群的效果仍在持续，那么 二次用药可能是合理的 - 如果没有 idarucizumab，则按 50 单位/kg 的剂量静脉注射 PCC 或 aPCC（最大单位请参考药 品说明书） - 如果在 2-4 小时内摄入，可考虑使用活性炭 (50 g) - 如果药物水平高，可考虑进行血液透析，尤其是肾功能不好的患者。 - 不建议将新鲜冷冻血浆用于 DOAC 逆转			- Apix/Riva：按照药品说明书使用 ANDEXXA - Betnx/Edox：ANDEXXA* 的标签外给药（以 30 mg/min 的速 率推注 800 mg 后，再以 8 mg/min 的速率输注 120 分钟）⁴ - 给予 2,000 个单元（固定剂量）的 4F-PCC（如果没有/未使 用 ANDEXXA） - 如果没有 4F-PCC，可考虑静脉注射 aPCC 50 单位/kg（最大 单位请参考处方信息） - 如果在 2-4 小时内摄入，可考虑使用活性炭 (50 g) - 不建议使用新鲜冷冻血浆		
PCC = 凝血酶原复合物；aPCC = 活化凝血酶原复合物；*建议标签外使用 ANDEXXA 或 4F-PCC 治疗 Betnx/Edox ⁴					
重新开始服用 DOAC	- 大多数患者受益于出血后重新抗凝，但应确定其符合适应症。 ●例如 CHA₂DS₂-VASc ≥ 1（房颤时），尚未达到治疗时间（对于 VTE 治疗或术后预防）。 - 根据出血和血栓栓塞风险之间的平衡以及与其他适合的医生（如外科医生）、患者和护理人员的讨论来制定计划。 - 重新开始服药的时间：如果出血发生在关键部位或患者再出血风险较高，则推迟重新开始服药的时间。GI 出血患者通常应至少等待 7-14 天；颅内出血 （无机机械瓣膜）患者至少应等待 4 周。²对于有低至中高 VTE 复发风险、但没有再出血高风险的患者，ASH 建议在 90 天内恢复抗凝，而不是就此停药。³ - 根据年龄、肾功能、体重和适应症，确保剂量正确，并解决任何可逆转的危险因素，如药物相互作用或不必要的抗血小板治疗。				

一页 PDF 下载网址: <https://anticoagulationtoolkit.org/providers>

参考文献:

- 除非另有说明, 文件改编自: 2020 年 ACC 关于口服抗凝剂患者出血管理的专家共识决策途径, 美国心脏病学院杂志, 2020;76:594-622。 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>
- ¹ Levy JH、Ageno W、Chan NC、Crowther M、Verhamme P、Weitz J, 何时及如何使用解毒剂逆转直接口服抗凝剂: ISTH 的 SSC 指南。血栓与止血杂志, 2016 年三月, 14(3):623-7。doi: 10.1111/Jth.13227。
2016 年 2 月 17 日
- ² Hemphill 等人, 2015 年 AHA/ASA 自发性脑出血管理指南, 中风, 2015;46:000-000。DOI: 10.1161/STR.0000000000000069
- ³ Witt WM 等人, 美国血液学会 2018 年静脉血栓栓塞管理指南: 抗凝治疗的最佳管理, DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024893
- ⁴ Cuker A 等人, 直接口服抗凝药的逆转: 抗凝论坛指南美国血液学杂志, 2019;94:697-709。
doi.org/10.1002/ajh.25475

DOAC 逆转剂（供选择）

	阿哌沙班	贝曲沙班	达比加群酯	依度沙班	利伐沙班
药物 - 特异性逆转剂	Andexxa®	Andexxa®** 标签外使用	Praxbind® 依达赛珠单抗	Andexxa®** 标签外使用	Andexxa®
口服活性炭 ²	可考虑 [‡]	可考虑 [‡]	是 [‡]	可考虑 [‡]	可考虑 [‡]
血液透析 ²	否	否	可考虑	否	否
活性炭血液灌流 ²	不明确	不明确	可考虑	不明确	不明确
FFP ²	否	否	否	否	否
活性因子 VIIa ²	不明确	不明确	不明确	不明确	不明确
活化凝血酶原复合物 (APCC)	是 ³	是 ²	是 ¹	是 ³	是 ³
3-因子 PCC	不明确	不明确	不明确	不明确	不明确
4-因子 PCC	是 ¹	是 ¹	是 ²	是 ¹	是 ¹

* 建议的标签外剂量是以 30 mg/min 的速率推注 800 mg，再以 8 mg/min 的速率连续输注 120 分钟^{1,3}

‡ 如果过去 2 小时内服用过 DOAC

¹ Cuker A 等人，直接口服抗凝药的逆转：抗凝论坛指南美国血液学杂志，2019;94:697–709。doi.org/10.1002/ajh.25475

² 欧洲心律协会关于非瓣膜性房颤患者应用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药的实用指南-更新版 (2015) 17, 1467–1507。doi: 10.1093/europace/euv309

³ 2020 年 ACC 关于口服抗凝剂患者出血管理的专家共识决策途径，美国心脏病学院杂志，2020;76:594-622。
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>

药物特异性 DOAC 逆转剂

	DOAC 逆转	适应症	说明	警告/注意事项
Praxbind® 依达赛珠单抗¹	达比加群	- 用于紧急手术 - 危及生命或无法控制的出血	- 静脉注射 5 g（两支，每支 2.5 g/50 mL） - 如果用现有的静脉通路给药，应在输液前用 0.9% 氯化钠注射 (USP) 进行冲洗。 - 不能用同一静脉通路同时进行其他输注 - 如果患者再次出现临床相关出血和凝血指标升高（如 aPTT、ECT），可在 12 至 24 小时后再注射 5 g²	- 在医学适合的情况下尽快恢复抗凝治疗，以减少血栓栓塞的风险。达比加群可在 24 小时后恢复使用 - 依达赛珠单抗中含有 4 g 山梨醇。对于有遗传性果糖不耐受的患者，要考虑所有来源的山梨醇/果糖的每日综合代谢负荷，包括依达赛珠单抗和其他含山梨醇药物等来源，以减少严重不良反应的风险
ANDEXXA®（凝血因子 Xa（重组），灭活-zhzo）³	阿哌沙班、利伐沙班 标签外用药：依度沙班、贝曲沙班	危及生命或无法控制的出血	■ 见下表 有关完整的复溶信息见药品说明书。³	18% 的受试患者在使用 ANDEXXA 后 30 天内发生血栓栓塞事件。监测患者血栓栓塞事件的症状/体征，并在医学适合的情况下尽快恢复抗凝治疗

¹http://us.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/us_EN/documents/Media_Press_Releases/2015/Praxbind.pdf

² 依达赛珠单抗重复用药的安全性和有效性尚未确定

³<https://www.portola.com/wp-content/uploads/Andexxa-prescribing-information-pdf.pdf>

ANDEXXA® 剂量

ANDEXXA® 剂量：根据正被逆转的 Xa 因子抑制剂和末次用药时间，确定患者需要小剂量还是大剂量的 Andexxa

Xa 因子抑制剂	末次剂量	使用 Andexxa 前的末次用药时间	
		8 小时内或不详	至少 8 小时之前
利伐沙班	≤ 10 mg	小剂量	小剂量
	>10 mg 或不详	大剂量	
阿哌沙班	≤ 5 mg	小剂量	
	>5 mg 或不详	大剂量	
依度沙班或贝曲沙班*	不适用	大剂量	
给药方案：			
剂量	初次静脉推注	然后静脉输注	
小剂量	400 mg， 目标速率为30 mg/min	4 mg/min 持续 120 分钟	
大剂量	800 mg， 目标速率为30 mg/min	8 mg/min 持续 120 分钟	

* 根据 2020 年 ACC 关于口服抗凝剂患者出血管理的专家共识决策途径，可以考虑标签外大剂量使用 Andexxa 来逆转依度沙班和阿哌沙班。（美国心脏病学院杂志，2020;76:594-622。<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>）

由 DOAC 改为使用其他抗凝药

	非口服抗凝药	华法林
达比加群酯 (Pradaxa®) ¹	在 12 小时内 (CrCl ≥ 30 mL/min*) 或 24 小时内 (CrCl < 30 mL/min*) 停用 Pradaxa®, 并开始使用非口服抗凝药	- 根据肌酐清除率调整华法林的起用时间, 具体如下: - 若 CrCl ≥ 50 mL/min*, 在停用达比加群前 3 天开始服用华法林。 - 若 CrCl 30-50 mL/min*, 在停用达比加群前 2 天开始服用华法林。 - 若 CrCl 15-30 mL/min*, 在停用达比加群前 1 天开始服用华法林。 - 若 CrCl < 15 mL/min*, 则不作任何建议。 - 由于达比加群可增加 INR, 因此只有在停用达比加群至少 2 天后, INR 才能较好地反映华法林的作用。
阿哌沙班 (Eliquis®) ²	停用 Eliquis®, 并在下次原计划服用 Eliquis® 时开始使用非口服抗凝药	- 阿哌沙班会影响 INR, 所以在向华法林过渡期间的初始 INR 测量值可能对确定华法林的适当剂量没有帮助。 - 方法之一是停用阿哌沙班并开始华法林治疗, 同时在下一剂阿哌沙班即将给药时伴随使用胃肠外抗凝剂, 当 INR 达到目标范围时停用胃肠外抗凝剂。
利伐沙班 (Xarelto®) ³	停用 Xarelto®, 并在下次原计划服用 Xarelto® 时开始使用非口服抗凝药	- 尚无临床试验数据可用于指导患者从利伐沙班转换为华法林。 - 利伐沙班可影响 INR, 因此在与华法林联合给药期间进行的 INR 测量可能无法用于确定华法林的适当剂量。 - 方法之一是停用利伐沙班, 并在下一次服用利伐沙班时开始肠外抗凝剂和华法林治疗。
依度沙班 (Savaysa®) ⁴	停用 Savaysa®, 并在下次原计划服用 Savaysa® 时开始服用华法林	- 对于接受 60 mg 依度沙班治疗的患者, 将剂量降至 30 mg, 并开始伴随使用华法林。 - 对于接受 30 mg 依度沙班治疗的患者, 将剂量降至 15 mg, 并开始伴随使用华法林。 - 过渡期间, 应在每日依度沙班给药前至少每周进行一次 INR 检查 (以尽量减少对 INR 的影响)。 - 一旦达到稳定的 INR ≥ 2.0, 则停用依度沙班。

* 使用 Cockcroft-Gault 公式和实际体重确定的 CrCl

¹ Pradaxa® [药品说明书](#)

² Eliquis® [药品说明书](#)

³ Xarelto® [药品说明书](#)

⁴ Savaysa® [药品说明书](#)

欧洲心律协会推荐的 DOAC 患者卡

房颤 口服抗凝药卡 针对非维生素 K 抗凝药	
患者姓名:	出生日期:
患者地址:	
依度沙班 (Savaysa®) 用量和用药时间: 可随餐服用, 亦可单独服用。	
治疗适应症:	
治疗开始于:	
抗凝药处方人的姓名和地址:	
处方人或诊所的电话号码:	



更多信息:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

第 1 页

[illegible]

第 2 页

[illegible]

第 3 页

第 2 页

重要的患者须知

严格按照处方服药（每天一次或两次）。

没有药物就没有保护！

在没有咨询医生的情况下，请勿擅自停药。

在没有咨询医生的情况下，请勿添加任何其他药物，即使是无需处方就能获得的短期止痛药。

在干预措施前提醒（将你的服药情况告知）你的牙医、外科医生或其他医生。

伴随用药

名称：	剂量：

紧急信息

标准检查不能定量地反映抗凝水平！

患者的紧急联系人姓名和电话：

患者血型（+ 医师签名）：

第 4 页

第4页

要打印患者卡, 请转到: <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/English-EHRA-DOAC-card-A7.pdf>

华法林不良事件分析表

本表可用于帮助确定不良事件的根本原因，并制定行动计划以防止类似事件发生。使用本表可确保系统地收集和分析信息，从而更容易确定根本原因并制定适当的预防策略。

患者信息

患者姓名:	年龄:	开始服用华法林的日期: / / 目标范围: -
适应症: ☐ A-fib/A-flutter ☐ DVT ☐ PE ☐ CM/CHF ☐ 更换/修复瓣膜 ☐ MI/LV 血栓 ☐ 高凝状态 ☐ 其他:		如果适应症是 DVT 或 PE, 其类型为: ☐ 有诱因 ☐ 无诱因 ☐ 复发
计划治疗时间: ☐ 1 个月 ☐ 长期 ☐ 3 个月 ☐ 其他 _____ ☐ 6 个月 ☐ 不确定 ☐ 1 年		抗凝史: ☐ 先前出血 ☐ 先前血栓事件 ☐ 不遵守华法林时间表的 Hx ☐ 不遵守 INR 图的 Hx

不良事件信息

AE 日期:	AE 发生时的 INR:	INR 日期: / /
INR 超出范围的可能原因:		

AE 类型	地点	严重程度
☐ 出血	☐ 颅内 ☐ GI ☐ GU ☐ 其他: _____	☐ 轻度 ☐ 重度 ☐ 危及生命 ☐ 致死
☐ 凝血块	☐ CVA ☐ DVT ☐ 肺栓塞 ☐ 外周动脉栓塞 ☐ 其他: _____	

患者因素:

合并用药	☐ 阿司匹林 (81 mg) ☐ 阿司匹林 (325 mg) ☐ 氯吡格雷 ☐ 普拉格雷 ☐ 替卡格雷 ☐ 其他抗血小板药物: _____ ☐ LMWH ☐ 磺达肝癸钠 ☐ 其他需要注意的药物: _____
HAS-BLED 合并症 (如果有出血事件)	☐ HTN (1) ☐ 肾功能异常 (1) ☐ 肝功能异常 (1) ☐ 年龄 ≥ 65* (1) ☐ H/o 中风 (1) ☐ H/o 出血 (1) ☐ INR 不稳定 (TTR < 60%) (1)* ☐ 伴随使用抗血小板药或 NSAID (1) ☐ 伴随使用酒精 (1) HAS-BLED 评分: _____ (3 分或以上表示抗凝血一年内出血风险增加, 足以证明需要小心或更频繁的定期复查)

	*如果 TTR 不可用，且如果患者的 INR 在事件前通常不稳定，则检查不稳定的 INR。
CHA2DS2-VASc 合并症 (如果 A-fib 患者发生栓塞性中风事件)	☐ CHF(1) ☐ HTN (1) ☐ 年龄 ≥ 75 (2) ☐ 年龄 65-74 岁 (1) ☐ H/o 中风/TIA (2) ☐ H/o 血管疾病 (MI、PAD、主动脉斑块) (1) ☐ 糖尿病 (1) ☐ 女性 (1) CHA2DS2-VASc 评分: _____
凝血危险因素 (DVT/PE)	☐ 先前 DVT/PE ☐ 高凝状态 ☐ 癌症 ☐ 肥胖 ☐ CHF ☐ 近 6 周内手术史 ☐ 近 6 周内下肢受伤/打石膏 ☐ 近 6 周内分娩 ☐ 使用口服避孕药 ☐ 吸烟 ☐ 年龄 > 60 岁 ☐ 长时间卧床或久坐 ☐ 其他凝血危险因素 _____
其他可能影响患者的因素	☐ 认知障碍 ☐ 生活条件不稳定 ☐ H/O 不遵守剂量要求 ☐ H/O 不遵守抽血规定 ☐ 其他: _____

病历审查期间发现的其他相关信息

信息来自最近几次与患者发生 AE 前药物相互作用有关的抗凝治疗
药物相互作用日期: ____/____/____ 每周华法林剂量: _____ INR: ____ 日期: ____/____/____ 关于 INR 的处理: ☐ 每周剂量不变 ☐ 每周剂量变更为: _____ ☐ 每次剂量增加: _____ ☐ 每次剂量减少: _____ ☐ 建议膳食中摄入维生素 K: _____ 下一次计划的 INR: ____/____/____ 来自药物相互作用的其他信息: _____
药物相互作用日期: ____/____/____ 每周华法林剂量: _____ INR: ____ 日期: ____/____/____ 关于 INR 的处理: ☐ 每周剂量不变 ☐ 每周剂量变更为: _____ ☐ 每次剂量增加: _____ ☐ 每次剂量减少: _____ ☐ 建议膳食中摄入维生素 K: _____

下一次计划的 INR: ____/____/____
来自药物相互作用的其他信息:

药物相互作用日期: ____/____/____ 每周华法林剂量: ____ INR: ____ 日期: ____/____/____
关于 INR 的处理: ☐每周剂量不变
☐每周剂量变更为: ____
☐每次剂量增加: ____
☐每次剂量减少: ____
☐建议膳食中摄入维生素 K: ____

下一次计划的 INR: ____/____/____
来自药物相互作用的其他信息:

根本原因分析

在进行根本原因分析时,重点是找到流程/系统/环境的漏洞。如果“修复”这些漏洞,就可以防止事件发生。如果涉及到人为错误,则试着找出导致错误的任何系统、流程或环境因素。

首先要确定事件的高级别原因:

- ☐ INR 偏高
☐ INR 偏低
☐ 合并症
☐ 不明原因
☐ 其他: _____

然后,利用下面的类别,集思广益,找出最有可能导致该事件的因素。

类别	说明/示例	影响因素
患者特定因素	早前既有或同时发生的病情、合并用药、身体限制、语言和沟通障碍、文化问题或社会支持	_____ _____ _____
政策/手术/方案问题	它们是否完整、更新过、且准确? 它们是否充分涵盖了这个情况? 在这种情况下,它们的使用是否得当?	_____ _____ _____
人力资源问题	人员配备是否充足? 员工是否经过适当培训? 员工是否有适当的监督?	_____ _____ _____
沟通问题	工作人员、患者或服务提供者之间是否存在沟通问题?	_____ _____ _____

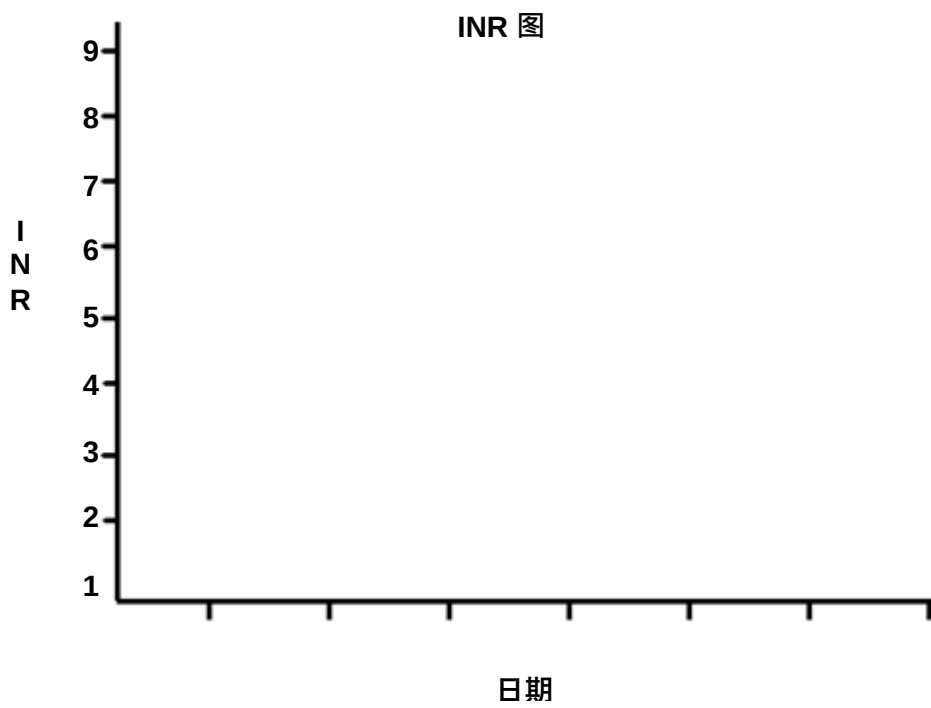
信息管理问题	必要的信息是否可用、准确和完整?	_____
信息技术/设备	是否有技术或设备方面的问题导致?	_____
其他影响因素	_____ _____ _____ _____	
从影响因素列表中，选出最有可能 <u>且可以控制和解决</u> 的影响因素，并尝试深入了解根本原因。执行“5 个为什么”，以帮助深入了解根本原因。根本原因是指一旦消除它就可以防止事件发生的因素。		
深入了解根本原因 • 如果可能，继续问“为什么”，直到你觉得你已经确定了 AE 的根本原因。 • 如有必要，使用因果图（鱼骨图）。 示例： 1 为什么她的 INR 偏高？.....她服用的药量比处方规定多。 2 为什么她服用的药量比处方规定多？.....她没有收到减少剂量的消息。 3 为什么她没有收到减少剂量的消息？.....ACS 在错误的号码上留了言。 4 为什么 ACS 在错误的号码上留言？.....新员工在记录系统中看错了号码。 5 为什么员工看错了号码？.....她没有接受过关于新系统的适当培训（根本原因）。		1. 为什么 _____ ? 答案： _____ 2. 为什么 _____ ? 答案： _____ 3. 为什么 _____ ? 答案： _____ 4. 为什么 _____ ? 答案： _____ 5. 为什么 _____ ? 答案： _____ 根本原因： _____ _____
根本原因类别（如有需要，用于追踪）		☐ 患者特定因素 ☐ 政策/手术/方案 ☐ 人力资源 ☐ 沟通 ☐ 信息管理 ☐ 信息技术/设备 ☐ 其他 _____

行动计划

这是孤立事件还是更大趋势的一部分？	☐ 孤立事件 ☐ 更大趋势的一部分
将采取什么行动来解决这一根本原因，以防止它再次发生？	☐ 目前显然不需要采取任何行动。对于意味着需要系统/流程变更的趋势，将会继续监测。 ☐ 流程/工作流程改进： _____ _____ ☐ 结构/人员调整： _____ _____ ☐ 方案变更： _____ _____ ☐ 沟通调整： _____ _____ ☐ 员工教育： _____ _____ ☐ 其他变更： _____ _____ _____
按计划随访	日期： ____/____/____ 状态： _____ _____ _____ _____ 日期： ____/____/____ 状态： _____ _____ _____ _____ 日期： ____/____/____ 状态： _____ _____ _____ _____

时间表和 INR 图（如有需要）

日期				
INR				
发生了什么？				



特殊人群的抗凝

妊娠期和哺乳期房颤¹

- 人们普遍认为，为了将华法林胚胎病的风险降到最低，合理的做法是在妊娠 6-12 周之间避免使用华法林，因为胎儿缺陷的风险很高，尤其是当华法林的剂量大于每天 5 mg 时。
- 对于用口服抗凝药 (OAC) 预防 AF 中风/TE 的怀孕妇女，CHEST 指南建议在第 6 至 12 周期间停用含有 VKA 的 OAC，改用 LMWH 替代、每天两次（剂量调整依据为体重和用药后 4-6 小时抗 Xa 水平达到 0.8-1.2 U/mL 的目标），特别是华法林必需剂量 > 5 mg/天（或苯丙香豆素 > 3 mg/天或醋硝香豆素 > 2 mg/天）的患者（基于未分级共识的声明）。
- 如果患者在 12 周后改回使用 OAC，那么 OAC 应在妊娠 36 周时由调整剂量后的 LMWH 取代（目标为用药后 4-6 小时抗 Xa 水平达到 0.8-1.2 U/mL）（基于未分级共识的声明）。



- 对于长期接受维生素 K 拮抗剂治疗且适合 LMWH 替代方案的女性，如果想要怀孕，CHEST 指南建议多做妊娠检查，并在成功怀孕时用 LMWH 替代 VKA，而不是在想要怀孕时就改用 LMWH（基于未分级共识的声明）。
- 对于孕妇，CHEST 指南建议避免使用 DOAC（基于未分级共识的声明）。
- 对于使用华法林、醋硝香豆素或 UFH 且想要母乳喂养的哺乳期妇女，CHEST 指南建议继续使用华法林、醋硝香豆素、LMWH 或 UFH（基于未分级共识的声明）。
- 对于哺乳期妇女，CHEST 指南建议使用替代性抗凝药，而不是 DOAC（基于未分级共识的声明）。

¹Lipp G 等人，房颤的抗血栓治疗 CHEST 指南和专家小组报告，胸科，2018; 154(5):1121-1201

在妊娠期和和哺乳期服用 VTE

问题	建议 ¹
妊娠期急性 VTE 和浅静脉血栓的治疗	
您是否在对急性 VTE 进行抗凝治疗？	推荐 抗血栓治疗。
应该使用哪种抗凝药？	推荐使用低分子肝素 (LMWH) 而非普通肝素 (UFH) 或任何口服抗凝药。
在急性 VTE 中，您每天使用 LMWH 一次还是两次？	两种给药方案都是可接受的。 (注意：这些指南没有说明是否应使用孕前体重或诊断 VTE 时的体重来计算给药剂量。)
您是否在对急性浅静脉血栓进行抗凝治疗？	建议 使用 LMWH 抗凝。 (注意：指南委员会未就 LMWH 的剂量达成共识，但一致认为患者应在妊娠晚期至产后 6 周使用 LMWH。)
接受 LMWH 治疗的患者是否需要常规监测抗-FXa 水平以指导用药？	不建议 通过常规监测抗-FXa 水平来指导用药。
低风险急性 VTE 患者需要住院吗？	建议在入院时进行初步门诊治疗 生命体征异常、需要镇痛的剧烈疼痛、大面积 VTE、高龄妊娠、减弱对复发性 VTE 的耐受性或出血风险增加相关的孕产妇合并症、LMWH 禁忌症，以及在家中缺乏足够的支持，都是首次住院的指标。
分娩时应选定时间还是任其自然？	- 如果用治疗剂量的 LMWH 治疗 VTE，建议在选定时间分娩前先停止抗凝治疗。 - 如果在用预防性剂量的 LMWH，建议自然分娩。
哺乳期间应该使用哪些抗凝药？	推荐 UFH、LMWH、华法林、磺达肝癸钠或达那肝素。 - 在该患者群体中经验最丰富且安全性证据最充分的药物是华法林、醋硝香豆素和 LMWH。 - 不推荐直接口服抗凝药 (DOAC)。

问题	建议 ¹
妊娠期 VTE 预防	
在女性接受辅助生殖时是否应使用抗凝药作为预防措施？	不建议使用预防性抗血栓治疗来预防 VTE（严重的卵巢过度刺激综合征除外）。 建议对发生严重卵巢过度刺激综合征的患者进行预防。
既往有 VTE 的妊娠患者是否应在 <u>产前</u> 使用抗凝药预防？	- 对于有无诱因 VTE 史或与激素危险因素相关的 VTE 病史的女性，建议产前使用抗凝药预防。 - 对于既往有 VTE 史、与非激素性暂时诱发危险因素相关且无其他危险因素的女性，不建议产前使用抗凝药预防。
既往有 VTE 的女性，是否应在 <u>产后</u> 使用抗凝药预防？	推荐 在产后使用抗凝药预防。
患有血栓病的孕妇是否应该在 <u>产前</u> 使用抗凝药来预防首次静脉血栓栓塞事件？	- 对于具有 V 因子 Leiden 或凝血酶原突变杂合子以及缺乏蛋白 C 或蛋白 S 的女性，无论是否有 VTE 家族史，都不建议进行产前抗血栓预防。 - 对于没有 VTE 家族史但有抗凝血酶缺乏症或凝血酶原基因突变纯合子的女性，不建议进行产前抗血栓预防。 - 对于有 VTE 家族史的抗凝血酶缺乏症女性，以及具有 V 因子 Leiden 突变纯合子或合并血栓形成倾向的女性，无论是否有 VTE 家族史，都建议进行产前抗血栓预防。
患有血栓病的孕妇是否应该在 <u>产后</u> 使用抗凝药来预防首次静脉血栓栓塞事件？	- 对于无 VTE 家族史的女性，如果具有 V 因子 Leiden 突变或凝血酶原突变杂合子，或有抗凝血酶、蛋白 C 或蛋白 S 缺乏症，不建议进行抗血栓预防。 - 对于有 VTE 家族史的女性，如果具有 V 因子 Leiden 突变或凝血酶原突变杂合子，不建议在产后进行抗血栓预防。

问题	建议 ¹
	- 对于有 VTE 家族史且缺乏抗凝血酶的女性，建议在产后进行抗血栓预防。 - 对于有 VTE 家族史且蛋白 C 或蛋白 S 缺乏的女性，建议在产后进行抗血栓预防。 - 对于合并血栓形成倾向或具有 V 因子 Leiden 突变或凝血酶原基因突变纯合子的女性，无论家族史如何，均建议在产后进行抗血栓预防。
是否应该对具有 VTE 临床危险因素（已知血栓形成倾向或 VTE 病史除外）的孕妇使用抗凝药预防？	对于没有或有 1 个临床危险因素的女性（不包括已知的血栓形成倾向或 VTE 病史），不建议进行产前或产后预防。 临床危险因素的例子包括：体重指数较高、固定术、医学合并症和胎盘介导的妊娠并发症
是否应该使用中等剂量或标准剂量的 LMWH 来预防孕妇的首次或复发性 VTE？	- 建议在产前进行标准剂量的 LMWH 预防。 - 建议在产后进行标准剂量或中等剂量的 LMWH 预防。 [注意：就本指南而言，委员会将中等剂量定义为任何大于标准预防剂量（40 mg，每天一次）但小于治疗剂量（1.5 mg/kg/天或1 mg/kg/bid）的剂量。]

有关美国血液学会妊娠期 VTE 指南的更多信息，包括完整指南、移动应用程序和教学幻灯片，请访问：
<https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/VTE/9167.aspx>

¹ Bates S 等人，美国血液学会 2018 年静脉血栓栓塞管理指南：妊娠背景下的静脉血栓栓塞，血液进展，2018 2:3317-3359。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802>

抗凝-抗血小板联合治疗

许多有抗凝适应症的患者也可能有单药或双药抗血小板治疗的适应症。下表涵盖了联合治疗的一些可能适应症以及针对这些情况的最新研究和指南。

联合治疗的适应症	信息
CVD 一级预防	根据 2019 年 AHA/ACC 心血管疾病一级预防指南，阿司匹林用于动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 一级预防不应再成为常规。 ¹ 根据新指南，由于缺乏明确的净效益， <u>现在只应考虑在 ASCVD 风险最高且没有增加出血风险（如伴随使用抗凝药）的患者中使用阿司匹林。</u>
在没有其他抗凝指征的情况下，对稳定型 CAD 或 PAD 中的心血管事件进行二级预防	COMPASS 试验表明，服用利伐沙班（2.5mg BID）+ 阿司匹林的患者心血管事件减少，但大出血率更高。² • 增加的出血事件主要是 GI 出血。颅内出血或致命出血没有增加。 • 这种联合疗法的最大益处预计在风险最高的患者中（例如多血管疾病、HF、糖尿病和 CKD）。 FDA 已批准 2.5 mg BID 剂量的利伐沙班用于该适应症。 有关此主题的更多信息，可以在此 AC 论坛卓越中心快速资源中找到：外周动脉疾病和双重抑制疗法。

联合治疗的适应症	信息
近期 ACS/PCI 房颤患者的二级心血管事件预防	三联疗法（抗凝+双重抗血小板）可能仅适用于近期 ACS 或 PCI 后风险最高的患者。 - 现在有几项研究表明，双重治疗（抗凝药 + 氯吡格雷）可以最好地平衡大多数患者的缺血和出血事件风险。 - 华法林 + 氯吡格雷（WOEST 试验） - 利伐沙班 + 氯吡格雷（PIONEER AF-PCI） - 达比加群 + 氯吡格雷（RE-DUAL PCI） - 阿哌沙班 + 氯吡格雷（AUGUSTUS） 2019 AHA/ACC 心房颤动指南指出，与三联疗法相比，用氯吡格雷和剂量调整后的华法林、利伐沙班（每天 15 mg）或达比加群（每天 150 mg）进行双重治疗是降低出血风险的合理决定。³ 支持在这种情况下使用阿哌沙班的数据是在 2019 年 AHA/ACC 指南发布后公布的。
患有稳定型 CAD 且 12 个月内未发生 ACS/PCI 的房颤患者的二级心血管事件预防	在患有稳定型 CAD 的房颤患者中，几乎没有证据表明对已经服用抗凝药的患者进行抗血小板治疗可以减少中风/全身性栓塞、死亡或 MI。然而，大出血和 ICH 的风险显著增加。^{4,5} CHEST 和欧洲心脏病学会关于 AF 的指南建议，在稳定的 CAD 和过去 12 个月内没有 PCI/ACS 的房颤患者中进行口服抗凝单药治疗^{4,6}

¹ 2019 年 ACC/AHA 关于心血管疾病一级预防的指南。美国医学会杂志 2019。 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>

² Eikelboom J 等人，利伐沙班联合或不联合阿司匹林治疗稳定的心血管疾病。新英格兰医学杂志，2017; 377:1319-1330。DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

³ 2019 年 AHA/ACC/HRS 对 2014 AHA/ACC/HRS 房颤患者管理指南的重点更新，循环，2019;139:e000–e000。 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>

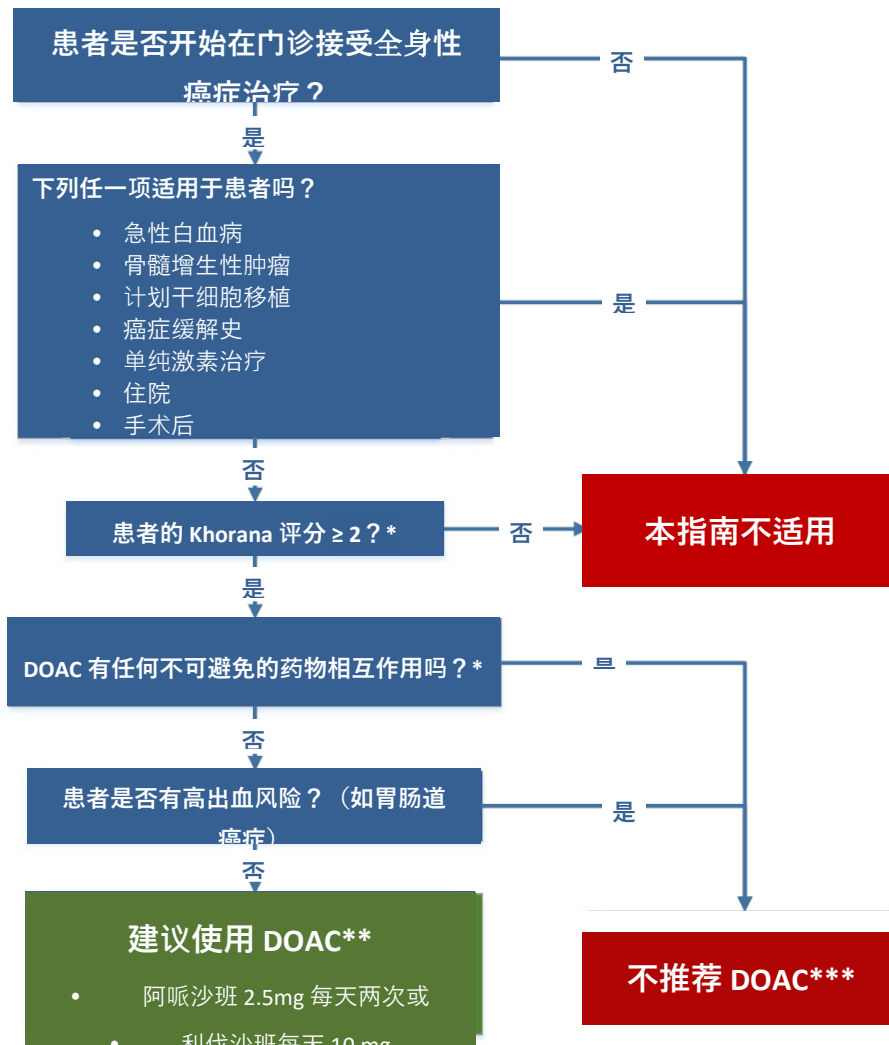
⁴ Lipp G 等人，房颤的抗血栓治疗 CHEST 指南和专家小组报告，胸科，2018; 154(5):1121-1201

⁵ Yasuda S 等人，冠心病稳定期房颤的抗血栓治疗。新英格兰医学杂志，2019; 381:1103-1113。DOI: 10.1056/NEJMoa1904143

⁶ 2016 ESC 与 EACTS 合作制定的房颤管理指南。欧洲心脏杂志，2016 Oct 7; 37(38):2893-2962。

非卧床癌症患者的 VTE 预防

患有活动性癌症的患者发生 VTE 的风险增加。最近的两项试验（AVERT¹和 CASSINI²）表明，DOAC 可以降低开始化疗的非卧床癌症患者的 VTE 风险。以下流程图基于国际血栓形成和止血学会的指导声明。³



*有关 Khorana 评分的计算，请见下页。咨询药剂师或血液专家以评估可能的 DOAC 药物相互作用。

**推荐使用阿哌沙班或利伐沙班，因为它们用于 AVERT 和 CASSINI 试验。建议在化疗开始后 6 个月进行治疗。建议定期监测血小板计数和出血风险并发症。³

***对于计划进行一级血栓预防但担心 DOAC 安全性的高风险门诊癌症患者（例如担心药物相互作用或胃肠道出血风险高的患者），建议使用预防性剂量的 LWMH。³

为了评估接受门诊化疗的癌症患者的 VTE 风险，可以使用 Khorana 评分。⁴

Khorana 评分

患者特征	风险评分
癌症部位：胃或胰腺（风险非常高）	2
癌症部位：肺、淋巴瘤、女性生殖道、膀胱、睾丸（高风险）	1
化疗前血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	1
血红蛋白 $< 10 \text{ g/dL}$ 或使用红细胞生长因子	1
化疗前白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$	1
体重指数 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

VTE 风险	总分
低	0
中	1-2
高	≥ 3

¹ Carrier M 等人，阿哌沙班预防癌症患者静脉血栓栓塞（AVERT 试验）。新英格兰医学杂志，2019; 380:711-719。DOI: 10.1056/NEJMoa1814468

² Khorana A 等人，利伐沙班用于高风险门诊癌症患者的血栓预防。新英格兰医学杂志，2019; 380:720-728。DOI: 10.1056/NEJMoa1814630

³ Wang T 等人，直接口服抗凝药用于对非卧床癌症患者的一级血栓预防；ISTH SSC 指南。血栓与止血杂志，2019;17:1772-1778。

⁴ Khorana A 等人，化疗相关血栓形成预测模型的开发和验证。Blood (2008) 111 (10):4902-4907。doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327

COVID-19 中的 VTE 治疗/预防

COVID-19 患者静脉和动脉血栓形成的风险可能增加，需要进行筛查，可能要用抗凝药预防或治疗。^{1, 2} 几个组织已经汇集了抗凝资源，以帮助服务提供者照顾 COVID-19 患者。

抗凝论坛:

- [COVID-19 疫情期间血栓栓塞和抗凝治疗临时指南](#)
- [卓越中心资源中心](#)

美国血液学会 (ASH):

- [VTE 抗凝常见问答](#)
- [COVID-19 资源页面](#)

国际血栓与止血学会 (ISTH):

- [COVID-19 资源页面](#)

北美血栓论坛 (NATF):

- [COVID-19 资源页面](#)

国家卫生研究所 (NIH):

- [COVID-19 患者的抗血栓治疗](#)

1. Bikdeli 等人，COVID-19 与血栓或血栓栓塞性疾病：对预防、抗血栓治疗和随访的影响。美国心脏病学院杂志，2020 年 6 月，75 (23) 2950-2973。DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

2. Barnes, G.D.、Burnett, A.、Allen, A 等人，COVID-19 疫情期间的血栓栓塞和抗凝治疗：来自抗凝论坛的临时临床指南。血栓与溶栓杂志 (2020)。 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>

抗凝链接

组织/文件	说明	链接
抗凝论坛	北美最大的抗凝服务提供商同行组织。成员包括国际抗凝专家，他们为将最新研究应用于实践提供教育和指导。	http://acforum.org
卓越抗凝中心	作为抗凝论坛的一部分，该项目为服务提供者提供指南、工具和其他信息，以实现最高水平的护理并改善结果。	http://excellence.acforum.org/
AC 论坛临床指南	由临床专家小组提供的指导涉及多个主题，包括 VTE 的管理和直接口服抗凝药的逆转。	https://acforum.org/web/education-guidance.php
AC 论坛抗凝管理计划的核心要素	制定协调的系统级计划的关键步骤，卫生系统可以实施该计划以改善抗凝相关结果并减少不良事件。	https://acforum.org/web/education-stewardship.php
美国胸科医师学会抗血栓指南	循证抗血栓指南的主要来源。	http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed
美国内科医师学会房颤患者资源	提供给房颤患者的优秀资源可以从此链接免费订购小册子的硬拷贝和视频的 DVD 副本。	Afib-您和您的家人应该知道的事项（小册子） Afib-您和您的家人应该知道的事项（视频） 中风和中风风险（视频） Afib 药物（视频） Afib 自我管理（视频）
血管医学学会	血管医学学会 (http://www.vascularmed.org/) 是一个专业组织，成立于 1989 年，并肩负伟大使命。该学会的目标是提高血管生物学进展与医疗实践的整合，并维持临床血管医学的高标准。	- AF 抗凝药选择的在线共享决策工具：http://www.mybloodclots.org/ - 在线工具包可以帮助服务提供者确定门诊 DVT 诊断和治疗途径：www.mydeepveinthrombosis.com/

美国血液学会 (ASH)-临床实践指南	自 2014 年以来，ASH 制定了静脉血栓栓塞的临床实践指南。各种主题有超过 200 项基于证据的建议可用。	https://www.hematology.org/vte/
凝块护理	该组织提供有关最佳使用抗血栓和抗凝治疗的信息和专家见解。患者和服务提供者资源可用。	www.clotcare.org
抗凝联系 (Clot Connect)	北卡罗来纳大学教堂山分校血友病和血栓形成中心的一个项目，该项目将服务提供者和患者与临床相关的深静脉血栓形成、肺栓塞、血栓形成倾向和抗凝教育资源联系起来。	http://www.clotconnect.org/
全国血凝块联盟	一个为服务提供者和患者提供有关预防、早期诊断和治疗危及生命血栓的信息和资源的组织。	http://www.stoptheclot.org/
世界血栓日	一个由国际血栓和止血学会主办的网站，旨在提高对 VTE 的认识。	http://www.worldthrombosisday.org

致谢

我们谨代表密歇根州抗凝质量改进计划 (MAQI²) 联盟，感谢以下人士对本工具包的开发和审查。

Beaumont Oakland University School of Medicine Mona Ali, PharmD, BCPS Steve Almany, MD Nannette Gearhart, RN, MSN	University of Michigan-Ann Arbor, MI James Froehlich, MD, MPH Geoffrey Barnes, MD, MSc Eva Kline-Rogers, MS, RN Brian Haymart, MS, RN Tina Alexandris-Souphis, RN, BSN Debbie DeCamillo, RN, BSN Nghi Ha, Pharm.D. Elizabeth Renner, Pharm.D. Brian Kurtz, Pharm.D.
Cardiology and Vascular Associates-Commerce, MI Jay Kozlowski, MD	Spectrum Health-Grand Rapids, MI Mary Jo DeYoung, RN Musa Dahu, MD Michael McNamara, MD
Henry Ford Hospital-Detroit, MI Scott Kaatz, DO, MSc Gregory Krol, MD Vinay Shah, MD Syed Ahsan, MD Noelle Ryan, Pharm.D. Stacy Ellsworth, RN, MS	密歇根家庭医生学会代表 Robert Jackson, MD Ekram Smith, MD

工具包编制者：

Geoffrey Barnes, MD, MSc

Brian Haymart, MS, RN

Tina Alexandris-Souphis, RN, BSN

为 MAQI² 和工具包开发提供支持的是：



Blue Cross
Blue Shield
Blue Care Network
(密西根州)

Blue Cross and Blue Shield Association 的非营利公司和
独立被许可人