



## 直接口服抗凝剂 (DOACs)

生效日期:2023年1月18日

修订日期:2024年1月4日

### 范围

本指南就 19 岁及以上成年人使用直接口服抗凝剂 (DOAC) 的以下适应症提供建议: · 预防非瓣膜性房颤 (NVA) 患者的中风和全身性栓塞; · 治疗血流动力学稳定的静脉血栓栓塞症 (VTE); 以及, · 预防伴或不伴外周动脉疾病的稳定型冠状动脉疾病患者的动脉血管事件。

如何决定使用新型口服抗凝药 (DOAC) (而非其他抗凝剂)、围手术期管理以及紧急逆转均不在本指南的讨论范围之内。有关这些主题的更多信息,请参[阅卑诗省指南:华法林和卑诗省指南:口服抗凝剂:择期中断和紧急逆转](#)。

### 主要建议

- 新型口服抗凝药 (DOACs) 被认为是以下情况的一线治疗药物:
  - 预防非瓣膜性房颤 (NVA) 患者发生卒中和全身性栓塞, 这些患者需要接受抗凝治疗;
  - 治疗血流动力学稳定的静脉血栓栓塞症 (VTE) 。
- 对于机械心脏瓣膜置换术后、伴有中度至重度二尖瓣狭窄的房颤以及其他高危血栓形成适应症, 请勿使用新型口服抗凝药 (DOAC) 替代华法林进行抗凝治疗。 · 由于不同适应症的剂量差异很大, 请务必确认合适的剂量。肾功能损害、年龄、体重以及药物相互作用等因素可能需要调整剂量。更多信息, 请参[阅表2:基于适应症的DOAC剂量和治疗注意事项以及附录A:DOAC药物相互作用](#)。
- 在开始使用 DOAC 之前, 应检查所有患者的肾功能, 以及已知肝功能不全患者的肝功能。根据临床情况, 定期监测其中一项或两项。
- 新型口服抗凝药 (DOACs) 无需常规实验室监测。国际标准化比值 (INR) 和活化部分凝血酶原时间 (ACTH) 是常用的指标。凝血酶原时间 (aPTT) 值不能反映抗凝血剂的水平或活性, 不应用于检测或排除 DOAC 的存在。
- 检查是否存在潜在的药物相互作用, 如果存在严重的相互作用, 则考虑替代疗法。

### 定义

新型口服抗凝药 (DOACs) 是一类具有强效抗凝作用的药物, DOACs 通过抑制凝血级联反应中的关键活化凝血因子发挥作用。目前加拿大有四种 DOACs: 三种活化因子 X (FXa) 抑制剂 (阿哌沙班、艾多沙班和利伐沙班) 和一种直接凝血酶抑制剂 (达比加群) 。

## 药理特性

尽管新型口服抗凝药 (DOACs) 具有相似的特性,但其安全性和对个体患者的适用性因每种药物的药理学特征而异。<sup>1,2</sup> 作为一类药物,DOACs 具有相对可预测的药代动力学和药效学特性,包括:

- 起效迅速,4小时内即可达到治疗效果。
- 半衰期高度依赖于肾脏和/或肝脏功能。

与华法林相比,新型口服抗凝药 (DOAC) 的食物和药物相互作用较少。<sup>3</sup> 然而,许多药物不应与DOAC同时使用。有关治疗注意事项和药物相互作用的更多信息,请参阅表2:基于适应症的DOAC剂量和治疗注意事项以及附录A:DOAC药物相互作用。

## 治疗适应症

新型口服抗凝药 (DOAC) 已获准用于三种常用口服抗凝治疗的临床场景,但对于某些患者群体,DOAC 并非优于华法林,而对于另一些患者群体,DOAC 则为禁忌症 (更多信息请参见下文 “DOAC 的启动” 部分)。有关 DOAC 剂量和治疗注意事项的更多详细信息,请参阅表2:基于适应症的 DOAC 剂量和治疗注意事项;有关快速获得咨询专家 (RACE) 项目的信息,请参阅 “资源” 部分。

### 用于非瓣膜性房颤 (NVAF) 的直接口服抗凝药 (DOAC)

对于大多数非瓣膜性房颤患者,直接口服抗凝药 (DOACs) 被认为是首选治疗方案 (强烈推荐,高质量证据)<sup>4,5</sup>。基于与华法林在预防非瓣膜性房颤 (NVAF) 患者卒中和全身性栓塞的可靠临床试验中的直接比较。<sup>6-9</sup> 总体而言,新型口服抗凝药 (DOAC) 在疗效方面已被证明优于或不劣于华法林。<sup>10,11</sup> 降低中风、颅内出血和全因死亡的风险。<sup>10</sup> DOACs 还具有相当或更好的安全性,在主要出血方面没有差异,颅内出血的风险更低。<sup>10</sup> DOACs 还为患者和医护人员提供了重要的实际好处 (例如,易于给药、更少的饮食相互作用、更少的监测要求)。

### 静脉血栓栓塞症 (VTE) 的直接口服抗凝药 (DOACs)

由于与华法林相比,新型口服抗凝药 (DOACs) 总体安全性高且使用方便,因此被认为是大多数患者急性静脉血栓栓塞症 (VTE) 和预防VTE 复发的一线治疗药物。<sup>12-14</sup> 然而,DOACs 与华法林在VTE治疗方面,全因死亡率、血栓复发或大出血发生率并无差异。<sup>14</sup> 建议急性VTE的抗凝治疗至少持续三个月。<sup>15</sup> 对于部分患者 (例如,不明原因的首次事件或存在持续危险因素),DOACs 的延长使用时间超过六个月可以降低VTE复发和/或死亡率,<sup>16</sup> 但同时也伴随着非重大临床出血风险的增加。<sup>16</sup>

### 用于治疗冠状动脉疾病 (CAD) 和外周动脉疾病 (PAD) 的新型口服抗凝药 (DOAC)

对于患有稳定型冠状动脉疾病 (CAD) 和/或外周动脉疾病 (PAD) 的患者,极低剂量利伐沙班 (2.5 mg, 每日两次) 联合低剂量阿司匹林 (ASA, 每日一次) 可降低心血管死亡、卒中或心肌梗死的风险。<sup>17,18</sup> 近期数据显示,该联合用药方案还能有效降低 PAD 患者血管内介入治疗后发生严重肢体和心血管血栓事件的风险;这些不良事件包括肢体缺血、截肢、心肌梗死、缺血性卒中和死亡。<sup>19</sup> 然而,与单独使用阿司匹林相比,极低剂量利伐沙班联合低剂量阿司匹林 (双通路抑制) 会增加大出血 (主要发生在胃肠道) 的风险,尽管致命性/非致命性卒中的风险并未显著增加。

已观察到严重出血现象。<sup>17,20</sup>

## 开始服用新型口服抗凝剂

### 临床评估

在开始使用新型口服抗凝药 (DOAC) 之前,请确保患者不存在需要改用华法林或低分子肝素 (LMWH) 的禁忌症。有关 DOAC 禁忌症和BC指南:华法林的更多信息,请参阅表 1:DOAC 的绝对禁忌症。有关华法林的更多一般信息,请参阅相关资料。值得注意的是,新型口服抗凝药 (DOAC)并非体弱老年人群的禁忌症;风险获益分析表明,对于该人群中的非瓣膜性房颤 (NVAF)患者,抗凝治疗是更优的选择。<sup>21</sup>

表1:DOAC的绝对禁忌症

绝对禁忌症	替代方案
机械心脏瓣膜	华法林 <sup>22</sup>
中重度二尖瓣狭窄的心房颤动 华法林 <sup>4</sup>	
怀孕	低分子肝素,尤其是在妊娠早期
哺乳	低分子肝素或华法林
三阳性抗磷脂综合征 <sup>23</sup>	请咨询专家以获取其他管理方案。
严重血小板减少症 (血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ )	请咨询专家以获取其他管理方案。
具有临床意义的药物相互作用	请参阅表 2:基于适应症的 DOAC 剂量和治疗注意事项以及附录 A:DOAC 药物相互作用

缩写: LMWH = 低分子量肝素。

对于某些证据不足的患者或有较高不良后果风险的患者,建议进行专科会诊,包括但不限于:· 严重肾功能障碍 (例如,肌酐清除率  $< 30 \text{ mL/min}$ );

- 肝功能损害 (例如, Child-Pugh 评分) B 类或 C 类 (取决于具体的 DOAC);
- 活动性癌症;
- 体重过重或过轻 (例如,体重 $<40$ 或 $>120$ 公斤;BMI $\leq 18.5$ 或 $\geq 35$ 公斤/平方米);<sup>24</sup>
- 接受过减肥手术或广泛肠道手术后;· 接受

过实体器官或干细胞移植;和/或

- 人类免疫缺陷病毒 (HIV)。有关 DOAC 剂量和治疗注意事项的更多详细信息,请参阅表 2:基于适应症的 DOAC 剂量和治疗注意事项,并使用HIV 药物检查器获取更多信息。

请咨询当地药剂师,了解可能降低新型口服抗凝药 (DOAC) 疗效或增加患者出血风险的潜在药物相互作用。如果存在任何显著的相互作用,请考虑替代疗法。

值得注意的是,老年患者同时服用多种药物可能会增加药物相互作用导致不良后果的风险。有关 DOAC 剂量和治疗注意事项的更多详细信息,请参阅表 2:基于适应症的DOAC 剂量和治疗注意事项;有关药物相互作用的更多信息,请参阅附录 A:DOAC 药物相互作用。

### 实验室检测

所有患者在开始服用新型口服抗凝药 (DOAC) 前,必须进行全血细胞计数 (CBC) 和肌酐清除率 (CrCl) 检查。肌酐清除率 (CrCl) 的计算采用 Cockcroft-Gault 公式。应根据患者的年龄、体重和血清肌酐水平来确定直接口服抗凝药 (DOAC)的剂量。<sup>25</sup>请勿使用实验室报告提供的估算肾小球滤过率 (eGFR),因为这可能导致相当一部分患者的DOAC剂量不当。对于已知存在肝功能障碍 (例如肝硬化、肝炎)的患者,在开始服用DOAC前也应检查肝功能。

## 患者教育

患者教育是药物起始治疗的重要组成部分。鉴于新型口服抗凝药（DOAC）的半衰期相对较短（约12小时），漏服1-2剂可能导致药物浓度不足，从而增加卒中或血栓复发的风险。对于依从性存在问题的患者，每日两次服用DOAC（例如阿哌沙班）可能比每日一次服用DOAC（例如利伐沙班）更合适。<sup>26</sup>

### 适应症、疗程、风险和益处

- 使用新型口服抗凝药（DOAC）治疗的原因
- 治疗持续时间
- 降低中风和血栓形成风险
- 出血风险增加

### 患者的责任

- 请遵医嘱服用新型口服抗凝药（例如，利伐沙班需要与食物同服）。
- 避免漏服剂量
- 避免大量饮酒、饮用葡萄柚汁或蔓越莓汁，以及服用草药补充剂。

### 保障患者安全的操作规范

- 使用每日药盒或药袋来记录服药剂量
- 佩戴医疗警示手环或同等装置
- 使用有效的避孕措施（如适用）
- 如果出现中风、血栓或严重出血的迹象，请前往急诊科

## 剂量

下表并非所有禁忌症、注意事项和药物相互作用的完整列表。请咨询[药物相互作用检查器](#)。或咨询药剂师（如有需要）。有关Child-Pugh评分，请参阅“资源”部分。以及[科克罗夫特-高尔特计算器](#)。

表 2:基于适应症的 DOAC 剂量和治疗注意事项

名称/费用	非瓣膜性房颤中的剂量	VTE中的剂量	剂量 CAD/PAD	治疗方面的考虑
阿哌沙班 艾乐妥,通用名 片剂:2.5毫克、5毫克  PharmaCare常规福利  每月约30美元	5毫克,每日两次 或者 如果符合以下 2 项或以上,则每日两次,每次 2.5 毫克: · 年龄≥80岁 · 体重≤60公斤 · 血清肌酐 ≥ 133 μmol/L	急性期:10毫克,每日两次,持续7天;然后 5毫克,每日两次,持续3至6个月。  慢性 (> 6个月):每次 2.5 或 5 毫克,每日两次。	不是 表明的	· 禁忌/避免使用: · 肌酐清除率 < 15 mL/min,Child-Pugh C 级 (出血风险增加):唑类抗真菌药 (例如,酮康唑)、考比司他、HIV蛋白酶抑制剂(例如,利托那韦) · (↑血栓栓塞风险):卡马西平、苯巴比妥、茶妥英钠、利福平、圣路易斯酸钾。 圣约翰草 · 肌 酐清除率 15 至 29 mL/min 时,请咨询专科医生
利伐沙班(拜瑞 妥)及其仿制药  片剂规格:2.5毫克、10毫克、15毫克、20毫克  口服混悬液: 1毫克/毫升  PharmaCare常规福利(仅限片剂) 每月约25美元	每日20毫克,随餐服用 或者 每日15毫克,随餐服用。 CrCl 30 至 49 mL/min	急性期:每次15毫克,每日两次,随 餐服用,持续21天;然后每次20 毫克,每日一次,随餐服用,持续3至6 个月。  慢性 (> 6个月):每日随餐 服用 20 毫克,或每日服用 10 毫克。	2.5毫克, 每日两次 阿司匹林 81 毫 克/天	· 禁忌/避免使用: · 肌酐清除率 < 15 mL/min,Child-Pugh B 级 和C · (出血风险增加):唑类抗真菌药(例如,酮康唑)、考 比司他、决奈达隆、HIV蛋白酶抑制剂(例如,利托那韦) · (增加血栓栓塞风险):卡马西平、苯巴比妥、茶妥英钠、利 福平、圣约翰草 胃切除术后(在胃中吸收 率高) · 数据仅限于 CrCl 为 15 至 30 mL/min 的情况 · 为促进充分吸收,请随餐服用 15 毫克和 20 毫克剂量。
达比加群 普拉达沙,仿制药  胶囊规格:75毫克、110毫克、150毫克  PharmaCare有限公司 仅针对非瓣膜性房颤的承保福利  每月约85美元	150毫克,每日两次。 或者 如果出现以下任何情况,则每日两次,每 次 110 毫克: · 年龄≥80岁 · 出血 风险较高,包括年龄≥75岁且具有 ≥1项出血风险因素(请 参阅产品说明书)	急性:低分子肝素 x 5 至 10天后,每日两次,每次150 毫克(或110毫克) 竞标x 3 至 6 个月  慢性 (> 6个月):150 毫 克或 110 毫克,每日两次。	不是 表明的	· 禁忌/避免使用: · 肌酐清除率 < 30 mL/min,Child-Pugh C 级 · (出血风险增加):唑类抗真菌药(例如, 酮康唑)、决奈达隆、格卡瑞韦/ 哌仑他韦(Maviret™)、维拉帕米、克拉霉素、 红霉素 · (↑血栓栓塞风险):卡马西平、 苯巴比妥、茶妥英钠、利福平、圣约翰草。  圣约翰草 · 胃酸pH值升高可能会降低吸收(抗酸剂、PPI类药物)  · 与食物同服可缓解消化不良 · 必须存放在原包装中
艾多沙班 LIXIANA  片剂:15毫克、30毫克、60毫克  药物福利无益 每月约100美元	每日60毫克 或者 如果出现以下任何情况,则每日服 用 30 毫克: · CrCl 15 至 50 mL/min · 体重≤60公斤 · 伴随物  P-gp抑制剂(参见 治疗学) 考虑因素)	急性:低分子肝素 x 5 至 先服用10天,然后每天服用 60毫克(或每天服用30毫 克),持续3至6个月。  长期用药 (> 6个月):每日 60 毫克或 30 毫克	未注 明	· 禁忌/避免使用:· 肌酐清除率 < 15 mL/ min,Child-Pugh C 级 · (增加血栓栓塞风险):卡马西平、苯巴比妥、茶妥英钠、利 福平、圣约翰草  · 减少剂量(每日 30 毫克),同时服用:环孢素、决奈达隆、克拉 霉素 C、红霉素、酮康唑、奎尼丁(增加出血风险)

缩写: BID = 每日两次;caps = 胶囊;CrCl = 肌酐清除率;kg = 千克;LMWH = 低分子肝素;μmol/L = 微摩尔/升;mg = 毫克;mL/min = 毫升/分钟;P-gp = P-糖蛋白;tabs = 片剂;↑ = 增加;↓ = 减少。

## 脚注:

a) 截至 2023 年 12 月的 PharmaCare 承保范围(可能会有所修订)。有限承保:需要特殊授权才能获得报销。\*非福利:不符合报销条件。\*报销受患者 PharmaCare 计划规则的约束,包括任何自付额。在任何情况下,承保范围均受 PharmaCare 设定的药品价格限制的约束。更多信息,请访问: [www.health.gov.bc.ca/pharmacare/plans/index.html](http://www.health.gov.bc.ca/pharmacare/plans/index.html)和[www.health.gov.bc.ca/pharmacare/policy.html](http://www.health.gov.bc.ca/pharmacare/policy.html)。另请参阅: <https://www2.gov>。

请访问[bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/special-authority/sa-drug-list](http://bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/special-authority/sa-drug-list)查看达比加群酯的特殊授权表格;  
b) 药品费用为卑诗省零售价,向上取整至最接近的 5 加元,该价格为mckesson.ca 网站上提供的通用名药物价格。数据截至 2023 年 12 月,不包含零售价。  
加价或药房费用;

c) Lexicomp 药物相互作用。2022 年 5 月 5 日在线访问自<https://www.uptodate.com/drug-interactions/>;

d) HIV药物相互作用。利物浦大学。2022年5月5日在线访问自<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

## 在华法林和新型口服抗凝药之间转换

对于目前使用华法林抗凝治疗效果良好的患者,无需换用新型口服抗凝药(DOAC)。抗凝治疗方案的改变会带来短暂的卒中和全身性栓塞风险增加。然而,对于INR值经常超出治疗范围或无法坚持定期实验室监测的患者,可能需要考虑换药。 <sup>28</sup> 有关抗凝治疗方案转换的推荐方法,请参阅附录B:华法林与DOAC之间的转换。

## 持续管理

---

临床随访:在开始使用直接口服

抗凝剂(DOAC)后1-2个月内对患者进行重新评估,以评估依从性、审查潜在的不良事件(例如,胃肠道不适、过度瘀伤、出血)并评估出血风险。此后随访的频率将根据临床因素个体化确定:4,29

- 对于肾功能正常者,每年进行一次检查,
- 对于 eGFR 为 30-60 mL/min 的患者,每六个月进行一次检查; · 对于 eGFR < 30 mL/min 的患者,每季度进行一次检查。

随访时,确认患者是否仍需使用新型口服抗凝药(DOAC),审查当前用药是否存在药物相互作用,评估患者出血和/或血栓栓塞的相对风险,并处理任何不良事件。定期对患者进行用药依从性重要性教育,并强调早期识别不良事件(包括卒中和血栓复发的迹象)的重要性。

## 实验室检测

肾功能不全是一个出血风险因素,因此所有服用新型口服抗凝药(DOAC)的患者至少应每6-12个月进行一次肾功能检查。 <sup>29,30</sup> 对于某些患者(例如,肾功能处于临界状态的老年患者),可能需要更频繁地进行肾功能检查。 <sup>29</sup>

由于所有新型口服抗凝药(DOAC)均部分经肝脏代谢<sup>31</sup>,而肝功能损害会增加出血风险,因此对于已知存在肝功能障碍的患者,应考虑每6-12个月进行一次肝功能监测<sup>26</sup>。

与华法林不同,新型口服抗凝药(DOAC)无需常规实验室监测其抗凝效果。传统的凝血试验,如国际标准化比值(INR)和部分凝血活酶时间(PTT),对于评估抗凝活性并无帮助,因为结果可能正常也可能异常,且这些凝血时间的延长并不能反映抗凝活性的程度。 <sup>26</sup> 如果在特殊情况下(例如,减重手术后)考虑测量DOAC的抗凝效果,请咨询专科医生。有关RACE线的信息,请参阅下方的“资源”部分。

新型口服抗凝药(DOAC)会干扰特殊的凝血试验。患者服用DOAC期间,请勿进行血栓形成倾向检测。如果需要进行特殊的凝血检查,请联系专科医生。有关 RACE 检测线的信息,请参阅下方的“资源”部分。

出血并发症出血是所有抗凝药物常见的

副作用。<sup>32,33</sup>出血风险受合并用药、患者合并症和生活方式的影响。请参阅表3:抗凝治疗出血并发症的危险因素。

表3:抗凝治疗出血并发症的危险因素<sup>34-36</sup>

风险因素类别	特定风险因素
年龄大于70岁	
时间段	开始治疗后3个月内
心脏	未控制的高血压 (> 160/100 mmHg)、心力衰竭
胃肠道	既往有胃肠道出血史、活动性消化性溃疡、肝功能不全
血液/肿瘤相关血小板减少症、血小板功能障碍、凝血缺陷、恶性肿瘤	
神经系统	有中病史、认知或心理障碍
肾脏	肾功能不全 (eGFR < 60 mL/min)
创伤	近期创伤
酒精	过量饮酒
药物	使用阿司匹林或非甾体抗炎药。有关药物相互作用的更多信息,请参阅附录 A:直接口服抗凝剂药物相互作用。

缩写: ASA = 乙酰水杨酸;INR = 国际标准化比值;mmHg = 毫米汞柱,mL = 毫升;NSAIDs = 非甾体抗炎药。

改编自:华法林逆转立场声明,澳大利亚血栓与血液学会<sup>37</sup>

当服用新型口服抗凝药 (DOAC) 的患者出现出血时,是否继续、暂时中断或永久停用DOAC取决于出血事件的严重程度、能否通过最小干预措施止血以及复发风险。最重要的是确定并处理出血原因,同时权衡患者停用DOAC的血栓形成风险与持续出血对患者的风险,从而评估患者个体的获益风险。

如果血栓形成的风险不确定,或者需要专科医生参与以减轻出血 (例如, [RACE 咨询热线](#)),建议咨询专科医生。

总体而言,由于新型口服抗凝药 (DOAC) 半衰期短,通常无需逆转。<sup>38</sup>然而,在危及生命的出血情况或需要紧急干预时,可能需要紧急逆转。<sup>38</sup> 达比加群是目前唯一拥有专用逆转剂的DOAC。请参阅BC指南《口服抗凝药:选择性中断和紧急逆转》、加拿大心脏病学会《非瓣膜性房颤指南》以及加拿大血栓形成协会的相关指南。有关出血处理的更多信息。一般而言:

- 对于大多数轻微出血事件 (例如,轻微损伤、简单的拔牙),可在采取局部止血措施的同时继续使用新型口服抗凝药 (DOAC)。可能需要长时间加压止血。
- 对于难以控制的中度出血,可考虑短暂停用新型口服抗凝药 (DOAC) (例如,1-2天)。因为DOAC具有作用持续时间短,长时间中断会大大增加血栓形成的风险。
- 对于可能危及生命的出血 (例如,严重的胃肠道出血、颅内出血)或出血到重要部位 (例如,关节),应立即停止服用 DOAC,患者应前往最近的急诊科就医。

## 资源

## 参考

- Gong LY, Kim RB. 达比加群、利伐沙班和阿哌沙班的药代动力学特征和变异性作为剂量和反应决定因素的重要性。加拿大心脏病学杂志。2013;29(7):S24-S33. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.002
- Scaglione F. 新型口服抗凝剂:与维生素K拮抗剂的比较药理学研究。临床药代动力学。2013;52(2):69-82. doi:10.1007/s40262-012-0030-9
- Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. 2010-2017 年房颤患者口服抗凝剂选择的趋势和变化。药物治疗学。2018;38(9):907-920. doi:10.1002/phar.2158
- Andrade JG, Aguilar M, Atzema C 等。《2020 年加拿大心血管学会/加拿大心律学会综合指南》心房颤动的管理。《加拿大心脏病学杂志》。2020;36(12):1847-1948. doi:10.1016/j.cjca.2020.09.001
- López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ 等。口服抗凝剂预防房颤患者卒中:系统评价、网络荟萃分析和成本分析。疗效分析。《英国医学杂志》(BMJ)。2017年11月28日在线发表。j5058. doi:10.1136/bmj.j5058
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, 等。艾多沙班与华法林治疗房颤患者的比较。新英格兰医学杂志。2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, 等。利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性房颤的比较。新英格兰医学杂志。2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV 等。阿哌沙班与华法林治疗房颤患者的比较。《新英格兰医学杂志》。2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, 等。达比加群与华法林治疗房颤患者的比较。《新英格兰医学杂志》。2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
- Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, 等。直接口服抗凝剂与华法林治疗房颤患者的疗效比较:基于患者水平的随机临床试验网络荟萃分析,并按年龄和性别进行交互作用检验。《循环》。2022;145(4):242-255. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355
- Makam RCP, Hoaglin DC, McManus DD 等。获准用于心血管适应症直接口服抗凝剂的疗效和安全性:系统评价和荟萃分析。分析。Pizzi C 主编。PLoS ONE。2018;13(5):e0197583. doi:10.1371/journal.pone.0197583
- Cohen AT, Bauersachs R. 利伐沙班与 EINSTEIN 临床试验项目。血液凝固与纤溶。2019;30(3):85-95. doi:10.1097/MBC.0000000000000800
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, 等。美国血液学会2020年静脉血栓栓塞症管理指南:深静脉血栓形成和肺栓塞的治疗。Blood Advances。2020;4(19):4693-4738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830
- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. 直接口服抗凝剂治疗急性静脉血栓栓塞:系统评价和荟萃分析。血栓研究。2014;134(4):774-782. doi:10.1016/j.thromres.2014.06.020
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, 等。抗血栓治疗静脉血栓栓塞症。胸科杂志。2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
- Ebraheem M, Alzahrani I, Crowther M, Rochweg B, Almakadi M. 延长DOAC治疗VTE患者及潜在复发风险:系统评价和荟萃分析。《血栓与止血杂志》。2020;18(9):2308-2317. doi:10.1111/jth.14949
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, 等。利伐沙班联合或不联合阿司匹林治疗稳定型心血管疾病。《新英格兰医学杂志》。2017;377(14):1319-1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118
- 利伐沙班(拜瑞妥)。加拿大血栓协会;2021. <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>
- Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS 等。利伐沙班治疗血管重建术后外周动脉疾病。《新英格兰医学杂志》。2020;382(21):1994-2004. doi:10.1056/NEJMoa2000052
- Koutsoumpelis A, Argyriou C, Tasopoulou KM, Georgakarakos EI, Georgiadis GS. 新型口服抗凝剂治疗外周动脉疾病:当前证据。持续专业发展。2019;24(38):4511-4515. doi:10.2174/1381612825666181226151959
- Seelig J, Pisters R, Hemels M, Huisman MV, ten Cate H, Alings M. 何时停止房颤患者的口服抗凝治疗 常见临床情况概述 讨论主题。VHRM。2019;第15卷:399-408. doi:10.2147/VHRM.S187656
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, 等。达比加群酯与华法林在机械心脏瓣膜患者中的比较。新英格兰医学杂志。2013;369(13):1206-1214. doi:10.1056/NEJMoa1300615
- Woller SC, Stevens SM, Kaplan D 等。阿哌沙班与华法林预防血栓性抗磷脂综合征血栓形成:一项随机试验。Blood Advances。2022;6(6):1661-1670. doi:10.1182/bloodadvances.2021005808
- Covert K, Branam DL. 体重极端人群使用直接口服抗凝剂:文献综述和建议。《美国卫生系统杂志》药理学杂志。2020;77(11):865-876. doi:10.1093/ajhp/zxaa059
- Chan YH, Chao TF, Lee HF, et al. 不同肾功能方程与房颤患者直接口服抗凝剂的剂量。JACC: Asia。2022;2(1):46-58. doi:10.1016/j.jacasi.2021.11.006
- Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. 直接口服抗凝剂的实验室和临床监测:临床医生需要了解的内容。药物治疗学。2017;37(2):236-248. doi:10.1002/phar.1884
- Joosten LPT, Van Doorn S, Van De Ven PM 等。在体弱老年房颤患者中,从维生素 K 拮抗剂转换为非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂的安全性:FRAIL-AF 随机对照试验的结果。《循环》(Circulation)。2023年 8 月 27 日在线发表。CIRCULATIONAHA.123.066485. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485
- Piran S, Robinson M, Kruja E, Schulman S. 从华法林换用直接口服抗凝剂的原因:一项回顾性研究。Blood。2018;132(增刊 1):5060-5060. doi:10.1182/blood-2018-99-116974
- 新型口服抗凝药 (DOAC):凝血检测。加拿大血栓形成协会;2021年. <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>
- 2019 年 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者管理指南 (2014 年版)重点更新. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Elhosseiny S, Al Moussawi H, Chalhoub JM, Lafferty J, Deeb L. 直接口服抗凝剂在肝硬化患者中的应用:现有证据和临床观察。加拿大胃肠病学和肝病杂志。2019;2019:4383269. doi:10.1155/2019/4383269
- Vazquez S, Rondina MT. 直接口服抗凝剂 (DOACs)。血管医学。2015;20(6):3. doi:10.1177/1358863X15600256
- Gladstone DJ, Geerts WH, Douketis J, Ivers N, Healey JS, Leblanc K. 如何监测接受直接口服抗凝剂预防房颤卒中的患者:一项由加拿大血栓协会、加拿大卒中联盟、加拿大心血管药剂师网络和加拿大心血管学会认可的实践工具。Ann Intern Med。2015;163(5):382-385. doi:10.7326/M15-0143

34. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. 维生素 K 拮抗剂的药理学和管理。胸科杂志。2008 ;133(6):160S-198S。doi:10.1378/chest.08-0670
35. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. 抗凝和溶栓治疗的出血并发症。美国胸科医师学会循证临床实践指南 (第 8 版) 。2008 ;133(6):257S-298S。
36. Maddali S, Biring T, Kopecky S 等。《医疗保健指南:抗血栓治疗补充》。临床系统改进研究所;2013 年。访问日期:2022 年 5 月 3 日。https://vdocuments.site/health-care-guideline-antithrombotic-therapy-supplement-2013-05-30-health-care.html
37. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM。华法林逆转:共识指南,代表澳大利亚血栓学会。止血。2004;181(9):6。
38. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. 直接口服抗凝剂:证据和未解决的问题。柳叶刀。2020 ;396(10264):1767-1776。doi:10.1016/S0140-6736(20)32439-9

## 缩写:

aPTT 活化部分凝血酶原凝血时间

国际单位制 全血细胞计数

氯化铬 肌酐清除率

DOAC 直接口服抗凝剂

eGFR 估算肾小球滤过率

艾滋病毒 人类免疫缺陷病毒

低分子量肝素

NVAF 非瓣膜性房颤

静脉血栓栓塞 静脉血栓栓塞

## 资源

### 临床决策支持工具

· [查尔德-普格计算器](#)

· [科克罗夫特-高尔特计算器](#)

· [PharmaCare 特别授权](#):根据卑诗省药物保健计划规则,提供药物保险福利状态和特定医疗情况的保险范围。

· [加拿大血栓形成协会围手术期算法工具](#)

### 咨询支持

· [RACE](#):快速获取咨询专业知识计划: RACE 指的是医生及时获得专家的电话咨询服务。

一次电话,即可联系到住院医师、执业护士、助产士。

周一至周五 08:00 – 17:00

- 在线访问[www.raceapp.ca](http://www.raceapp.ca)或者尽管[苹果](#)或[安卓](#)移动设备。

本地电话:604-696-2131 | 免费电话:1-877-696-2131

- 如需查看当前所有专科服务的完整列表,请访问[专科领域](#)页面。

· [PathwaysBC](#):一个提供最新、准确的专科医生和专科诊所转诊信息的在线资源,包括等待时间和专业领域。

### 相关指南

· [加拿大血栓协会](#)

· [卑诗省健康热线](#)

· [BC指南:华法林](#)

· [BC指南:口服抗凝剂:选择性中断和紧急逆转](#)

· [BC指南:中风和短暂性脑缺血发作](#)

· [BC指南:心房颤动](#)

· [BC指南:静脉血栓栓塞](#)

## 其他资源

- **健康数据联盟**: 一个由医生主导的在线数据共享平台,可以帮助您评估自己的诊疗实践。  
例如慢性病管理或药物处方等领域。· **全科医疗服务委员会**:
  - **执业支持计划**: 为卑诗省医生提供重点突出、经认证的培训课程,以帮助他们提升执业水平。  
提高效率并加强护理。
  - **慢性病管理和复杂护理激励措施**: 补偿与……合作所需的时间和技能  
患有复杂疾病或特定慢性疾病的患者。
- **QuitNow戒烟计划**: 提供一对一辅导支持和多种语言的宝贵资源。  
电话: 1-877-455-2233 或电子邮件: [quitnow@bc.lung.ca](mailto:quitnow@bc.lung.ca)
- **戒烟者帮助热线**: 1-866-366-3667
- **加拿大公共卫生署**: 提供资源帮助患者做出明智的健康生活方式选择,包括  
增加体育锻炼,健康饮食。
- **美国疾病控制与预防中心**
- **不列颠哥伦比亚省疾病控制中心 (BCCDC)**

## 附录

- **附录 A**: 直接口服抗凝剂 (DOAC) 药物相互作用
- **附录 B**: 抗凝治疗方案的转换

## 相关文件

- **BC Pharmacare**: 特殊授权申请表 5391 – 阿哌沙班/达比加群/利伐沙班用于治疗房颤

本指南以生效日期之前的最新科学证据为依据。

该指南由指南和规程咨询委员会制定,经不列颠哥伦比亚省医学协会批准,并由医疗服务委员会采纳。

有关 BC 指南制定过程的更多信息,请参阅BCGuidelines.ca 上的 GPAC 手册:GPAC 手册。

#### 指南和规程咨询委员会

指南和规程咨询委员会的原则是:

- 鼓励对常见医疗情况做出适当反应
- 建议采取充分有效的措施,既不过量也不不足;
- 允许在临床情况下有正当理由的例外情况。

联系信息:

指南和规程咨询委员会  
邮政信箱 9642 STN PROV GOVT  
维多利亚 BC V8W 9P1

电子邮件: [hlth.guidelines@gov.bc.ca](mailto:hlth.guidelines@gov.bc.ca)  
网站: [www.BCGuidelines.ca](http://www.BCGuidelines.ca)

免责声明

临床实践指南(以下简称“指南”)由指南和规程咨询委员会代表医疗服务委员会制定。指南旨在帮助理解临床问题,并概述一种或多种针对该问题的调查和处理方法。指南不能替代医疗专业人员的建议或专业判断,也不是处理临床问题的唯一方法。我们无法回应患者或患者权益倡导者提出的有关医疗状况的建议请求。如果您需要医疗建议,请联系医疗专业人员。



## 附录A:DOAC药物相互作用

此表并非所有禁忌药物和潜在药物相互作用的完整列表。请查阅产品说明书和[药物相互作用查询工具](#)。（例如,Lexicomp)和/或药剂师,视情况而定。

	达比加群	阿哌沙班和利伐沙班	艾多沙班
<b>慎</b>	出血风险增加 (P-gp强效抑制剂) <sup>1</sup> · 酮康唑 · glecaprevir/pibrentasvir (Maviret)	出血风险增加 (CYP3A4 和 P-gp 的强效抑制剂) <sup>2,3</sup> · 唑类抗真菌药 (例如,伊曲康唑 <sup>2</sup> ) · HIV蛋白酶抑制剂 (例如,利托那韦) · 考比司他 <sup>3</sup>	除了通常与 DOAC 禁忌的药物 (例如抗凝血剂)外,没有其他禁忌的药物相互作用。
<b>慎</b>	出血风险增加 (P-gp抑制剂) <sup>1,3</sup> · 决奈达罗尼		↑出血风险 (P-gp抑制剂) <sup>4</sup> 剂量减少见下文 <sup>4</sup>
<b>慎</b>	↑血栓栓塞风险 (CYP3A4和/或P-gp的强诱导剂) <sup>1,2,3,4,5</sup> · 卡马西平 · 苯巴比妥 · 苯妥英钠 · 利福平 圣约翰草		
<b>慎</b>	出血风险 (P-gp抑制剂) : <sup>1</sup> · 胺碘酮 · 环孢素、他克莫司 · 伊曲康唑、泊沙康唑 <small>· HIV蛋白酶抑制剂 (例如利托那韦) · 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂/选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂</small> 若无法避免同时使用,则应在服用以下药物前至少 2 小时服用达比加群酯: · 抗酸剂 (例如,碳酸氢钠) · 奎尼丁 · 维拉帕米	出血风险增加 (P-gp抑制剂和/或CYP3A4): <sup>2,3</sup> · 环孢素 克拉霉素 · 地尔硫卓	出血风险增加 (抑制剂/底物) P-gp): <sup>4</sup> 同时服用下列药物时,需将依度沙班剂量减少至每日一次,每次 30 毫克: · 环孢素 · 决奈达罗尼 · 红霉素 · 酮康唑 · 奎尼丁
	↑出血风险 (其他) · 血小板抑制剂,例如氯吡格雷 · 非甾体类抗炎药 (NSAIDs),例如布洛芬 · 已知会增加出血风险的补充剂,例如大蒜 <sup>6</sup>		

缩写: CrCl = 肌酐清除率;CYP3A4 = 细胞色素 P450 3A4 同工酶;P-gp = P-糖蛋白;SSRI/SNRI = 选择性血清素再摄取抑制剂/血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂;↑ = 增加;↓ = 减少。

### 参考:

- Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Pradaxa (达比加群酯)胶囊产品专论[互联网]。2020 [引用日期:2022年2月28日]。
- 辉瑞加拿大公司。Eliquis (阿哌沙班)片产品专论[互联网]。2019 [引用日期:2022年2月28日]。
- 拜耳公司产品专论 Xarelto (利伐沙班)片[互联网]。2021 [引用日期:2022年2月28日]。
- Servier Canada Inc. Lixiana (依度沙班)片产品专论[互联网]。2021 [引用日期:2022年2月28日]。
- Lexicomp 药物相互作用。2022年。[引用日期:2022年10月3日]。
- NOAC/DOAC:比较和常见问题解答。加拿大血栓形成协会[互联网]。2021 [引用日期:2022年10月3日]。



## 附录B:华法林和新型口服抗凝药之间的转换

抗凝治疗方案的变化与短暂的卒中和全身性栓塞风险增加相关。然而,对于INR值经常超出治疗范围或无法坚持定期实验室监测的患者,可能需要更换抗凝药物。

图1:从华法林换用新型口服抗凝药 (DOAC) ;图2:从DOAC换用华法林

为抗凝治疗方案的转换提供了一种合理的方法。

图 1:从华法林换用新型口服抗凝药

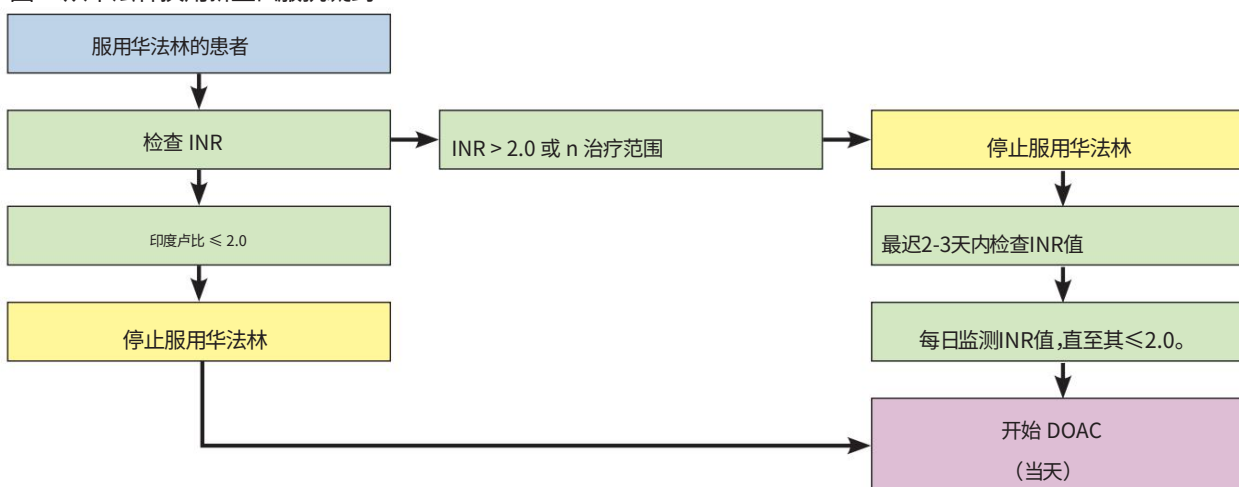


图 2:从新型口服抗凝药 (DOAC) 换用华法林

