

口服抗凝药物在血液透析并发心房颤动患者中的应用进展

范盾聪*,何亦君,马殷浩[#](海宁市人民医院药学部,浙江 海宁 314400)

中图分类号 R973^{+.2} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3737-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.39

摘要 目的:了解口服抗凝药物在血液透析并发心房颤动患者中的应用进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就华法林、阿司匹林和新型口服抗凝药物在血液透析并发心房颤动患者抗凝治疗中的应用进展进行归纳和总结。结果:血液透析并发心房颤动患者脑卒中和血栓事件风险增高,同时具出血倾向,应合理使用抗凝药物。阿司匹林不能预防因心房颤动凝血异常引发的血栓;而华法林在血液透析患者中的临床应用尚存在争议;阿哌沙班是目前唯一获美国FDA批准用于血液透析患者的新型口服抗凝药物。结论:有效控制血液透析并发心房颤动患者的多种出血因素以及平衡脑卒中和出血风险仍是该领域临床研究的一项难题,阿哌沙班是血液透析并发心房颤动患者抗凝治疗的新选择。
关键词 终末期肾病;血液透析;心房颤动;抗凝;血栓

心房颤动是最常见的心律失常,具有心室率紊乱、心收缩障碍和心房附壁血栓形成等特征,其主要危害为心排出量降低、血栓形成和卒中风险增加,可导致脑卒中和肢体动脉栓塞(严重者甚至需要截肢)等。在终末期肾病[ESRD,肌酐清除率(Cr)<15 mL/min]患者中,心房颤动的发病率高达7%~27%^[1]。一项Meta分析显示,合并心房颤动的ESRD患者病死率和脑卒中的发生率(分别为26.9%和5.2%)明显高于未合并心房颤动的ESRD患者(分别为13.4%和1.9%),故ESRD患者需长期抗凝治疗^[2]。ESRD患者常伴有凝血功能紊乱、血小板减少和维生素K缺乏,存在出血倾向,当患者进入维持性血液透析阶段时,其高凝状态和出血倾向均会更加明显^[3]。因此,选择合理的抗凝方案预防血栓栓塞事件的发生,同时降低出血性并发症风险对血液透析患者显得尤为重要。笔者查阅近年来国内外相关文献,就华法林、阿司匹林和新型口服抗凝药物(NOACs)在血液透析并发心房颤动患者抗凝治疗中的应用研究进行归纳和总结,以期临床用药提供参考。

1 华法林

华法林作为最常用的口服抗凝药物,其主要作用机制为抑制肝微粒体内维生素K,干扰凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ合成,导致外源性凝血途径中断。目前,已有较多

研究肯定了华法林在降低慢性肾病(CKD)患者卒中风险的作用,CKD并发心房颤动患者在保证其国际标准化比值(INR)平稳且未发生出血的情况下可使用华法林抗凝^[4-5]。2014年,美国心房颤动管理治疗的相关指南建议血栓栓塞风险(CHA2DS2-VASc)评分≥2分的患者应进行口服抗凝剂治疗^[6]。CKD患者在ESRD的血液透析阶段通过口服华法林可以使其INR介于2.0~3.0。但Limdi NA等^[7]的研究发现,肾功能严重受损的患者INR波动程度较轻,中度受损患者更大,易过度抗凝(INR>4.0)。加拿大心房颤动的相关指南和国际肾病组织则认为,血液透析并发心房颤动患者不应常规使用华法林预防卒中^[8]。可见,各国指南对于血液透析并发心房颤动患者的抗凝建议并不统一,抗凝治疗已成为相关领域临床研究的热点问题。

1.1 华法林影响血液透析并发心房颤动患者卒中风险

Olesen JB等^[9]的研究显示,华法林可明显降低血液透析患者缺血性卒中的发生风险[风险比(HR)=0.44,95%置信区间(CI)(0.26,0.74),*P*=0.002]。Winkelmay-er WC等^[10]的研究纳入2 313例初诊为心房颤动且首次使用华法林进行抗凝治疗的血液透析患者,结果显示华法林组患者出血性卒中的发生率是对照组的2倍多[HR=2.38,95%CI(1.15,4.96)]。Chan KE等^[11]的研究

[42] 孙树森,韩容,赵志刚. 2015年上半年美国FDA批准的新分子实体与评价:心血管系统疾病和癌症治疗用药[J]. 药品评价, 2015,12(16):6-12.
[43] 朴元林. 心血管系统疾病中西药物合用的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2014,42(6):12-15.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0573-89230305。E-mail:183130878@qq.com
[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0573-89230305。E-mail:zjhnmyh@163.com

[44] 刘兴兰. Evolocumab降低LDL-C有效性及安全性的Meta分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
[45] 苏婷. Evolocumab调脂治疗的有效性与安全性Meta分析[D]. 兰州:兰州大学, 2016.
[46] 钟小燕,杨旭平,余彬,等. Evolocumab治疗血脂异常的疗效与安全性的系统评价[J]. 临床心血管病杂志, 2016,32(1):19-24.
(收稿日期:2016-10-19 修回日期:2017-02-24)
(编辑:陶婷婷)

显示,华法林会明显增加血液透析并发心房颤动患者新发卒中的风险[HR=1.93,95%CI(1.29,2.90)];如果不进行INR监测,在初行血液透析的90 d内发生卒中的风险较高[HR=2.79,95%CI(1.65,4.70)]。Lee M等^[12]的一项Meta分析系统评价了华法林在血液透析并发心房颤动患者中的安全性和有效性,结果显示华法林对缺血性卒中风险并无显著影响[HR=1.01,95%CI(0.65,1.57), $P=0.97$],但明显增加了出血性卒中风险[HR=2.30,95%CI(1.62,3.27)]。可见,血液透析并发心房颤动患者在临床使用华法林降低卒中风险的做法尚存在争议。

1.2 华法林增加血液透析并发心房颤动患者出血风险

Chan KE等^[11]的研究显示,血液透析并发心房颤动接受华法林治疗的患者发生严重出血的风险是未使用华法林人群的近4倍。Lee M等^[12]的Meta分析结果显示,血液透析并发心房颤动患者使用华法林抗凝会增加出血风险[HR=1.27,95%CI(1.03,1.56)]。Shah M等^[13]的一项研究表明,华法林并未降低透析患者发生卒中的风险,而且增加了44%的出血风险。Holden RM等^[14]随访了1 028例血液透析并发心房颤动患者,结果显示华法林增加了出血事件的风险。上述研究均显示,华法林具有潜在的出血风险,不建议作为血液透析并发心房颤动患者的常规抗凝给药方案。

1.3 华法林增加血液透析并发心房颤动患者死亡风险

研究表明,华法林对维持性血液透析患者的病死率具有显著影响,其原因可能为:维生素K依赖蛋白基质-羧基谷氨酸蛋白(MGP)有抑制血管钙化的作用,维生素K作为辅助因子在其中起重要作用,缺乏维生素K会导致严重的血管钙化,然而90%的3~5期CKD患者存在功能性维生素K缺乏^[15-18]。华法林是一种维生素K环氧化物还原酶抑制剂,可阻碍维生素K循环和MGP的维生素K依赖性羧化,故华法林的应用是发生钙化防御的一个独立危险因素^[19]。已有动物实验和人体横断面研究提示,血管钙化与使用华法林治疗有关^[20-21]。2014年11月的*Nephrol Dial Transplant*杂志上发表了1篇由加拿大大学者进行的单中心观察性纵向研究,该研究表明华法林治疗与患者的主动脉僵硬度加速和死亡风险增加均呈相关性^[22]。

华法林的主要副作用为出血,而血液透析可使主要出血事件的发生风险增加。另外,华法林相关性血管钙化、治疗窗狭窄和疗效不稳定等因素也限制了其在血液透析并发心房颤动患者中的使用。Wizemann V等^[23]的研究显示,德国、西班牙和日本的血液透析患者华法林的使用率<5%,美国和加拿大分别为26%和37%。由于缺乏大型的随机对照临床试验数据,华法林在该人群中的使用仍然存在争议。因此,依据CHA₂DS₂-VASc评分和心房颤动出血评分系统(HAS-BLED)评分指导华

法林的个体化治疗方案可能是临床需要进一步研究的问题。

2 阿司匹林

血液透析患者多存在凝血功能异常,部分患者血小板活化增强,易出现血栓形成的并发症,如血管通路反复失功可影响患者的透析质量和长期存活率等。阿司匹林的作用机制为抑制血小板的环氧酶,减少前列腺素的生成,抑制血小板聚集,防止血栓形成。故临床可考虑给予小剂量阿司匹林治疗血液透析并发心房颤动,可部分抑制血小板的活化,减少血栓形成,改善患者预后^[24]。

但是,关于阿司匹林用于心房颤动患者血栓栓塞事件的价值一直存在争议。虽然部分学者认为血栓风险较低(CHADS₂-VASc评分0~1分)的患者可考虑选择阿司匹林,但是这一建议缺乏充分证据。2006年,日本的一项多中心随机对照研究纳入低危非瓣膜病心房颤动患者接受阿司匹林治疗,结果显示阿司匹林组患者的年终点事件发生率为3.1%,无抗栓治疗组的年终点事件发生率为2.4%,该研究最终因阿司匹林并不优于无抗栓治疗而提前终止^[25]。另一项研究显示,阿司匹林可使冠心病合并心房颤动患者的卒中风险下降约22%,但该研究也认为由于心房颤动与血管疾病共存,阿司匹林对减少卒中风险的影响可能只是反映了对血管类疾病的影响,而非心房颤动本身^[26]。因为心房颤动患者合并血栓形成的主要原因是血流相对静止,红细胞聚集和纤维蛋白原增加,而阿司匹林的抗栓作用主要是抗血小板聚集,并不能有效减少患者的血栓形成倾向^[27]。针对血液透析并发心房颤动患者,研究显示阿司匹林未能有效预防卒中风险和血栓事件的发生[HR=0.88,95%CI(0.59,1.32), $P=0.54$],反而增加了出血风险[HR=1.63,95%CI(1.18,2.26), $P=0.003$]^[9]。

由此可见,阿司匹林虽然可以部分抑制血小板活化,减少血液透析过程中血栓的形成,但在预防因心房颤动、凝血异常引发血栓中的效果有限,却显著增加了大出血或颅内出血的风险。目前,临床仅推荐阿司匹林用于少数不愿接受任何口服抗凝剂的患者。

3 NOACs

近年来,在预防心房颤动患者卒中事件的发生上,非维生素K依赖的NOACs经历了Ⅲ期临床试验的检验。目前,临床应用的NOACs主要有达比加群、利伐沙班和阿哌沙班等。与华法林比较,NOACs具有对凝血因子选择性较高、无需频繁监测凝血功能、药物剂量固定且起效较快等优势。然而,NOACs大多经肾排泄,CKD患者使用时易体内蓄积,从而增加出血风险,且NOACs暂无有效拮抗药,故不推荐ESRD患者应用直接凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂。

阿哌沙班是凝血因子Xa的可逆性、选择性活性位点抑制剂,可直接结合凝血因子Xa的活性位点,不仅能抑制游离的凝血因子Xa,也能使已与凝血酶原酶复合物中血小板结合的凝血因子Xa失活,从而降低凝血酶的生成,进而抑制血栓进展^[28]。阿哌沙班可通过多种途径代谢、清除,在肝内经细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4依赖(约25%)和CYP3A4非依赖(约50%)途径代谢,约25%随尿液排出。研究表明,阿哌沙班暴露量随肾功能(以Cr评估)的下降而轻度增加,其中轻度肾功能不全患者(51 mL/min≤Cr≤80 mL/min)药-时曲线下面积(AUC)增加16%,中度肾功能不全患者(30 mL/min≤Cr≤50 mL/min)AUC增加29%,重度肾功能不全患者(15 mL/min≤Cr≤29 mL/min)AUC增加44%,但对患者的血浆峰浓度并无影响,且不影响抗凝血因子Xa活性及INR值。因此,阿哌沙班可能是肾功能受损患者的首选抗凝药物^[29-30]。

ARISTOTLE试验^[31]比较了阿哌沙班(5 mg, po, bid, 其中血清肌酐≥1.5 mg/d、年龄≥80岁或体质量≤60 kg的患者给药剂量减半)与华法林(调整剂量维持INR为2.0~3.0)的疗效,结果表明在预防卒中或体循环栓塞方面,阿哌沙班优于华法林[HR=0.79, 95% CI (0.66, 0.95), P=0.01],且出血更少[HR=0.69, 95% CI (0.60, 0.80), P<0.001],死亡率更低[HR=0.89, 95% CI (0.80, 0.998), P=0.047]。但该试验仅纳入了少量CKD的4期患者,缺乏数据支持阿哌沙班在ESRD患者中的临床应用。最近的一项研究数据显示,给予ESRD患者阿哌沙班,其AUC增加36%,对血浆峰浓度无影响,且血液透析对阿哌沙班的清除影响并不明显^[32-35]。2014年,美国FDA发布了一项声明赞成在血液透析并发心房颤动患者中使用阿哌沙班(5 mg, bid或降低剂量至2.5 mg, bid用于年龄≥80岁或体质量<60 kg的患者)。因此,血液透析并发心房颤动患者可以尝试使用阿哌沙班抗凝治疗^[13,36-38]。

4 结语

血液透析并发心房颤动患者脑卒中和血栓事件风险增高,同时具出血倾向,应合理使用抗凝药物。阿司匹林不能预防因心房颤动凝血异常引发的血栓;而华法林在血液透析患者中的临床应用尚存在争议;阿哌沙班是目前唯一获美国FDA批准用于血液透析患者的NO-ACs,为血液透析并发心房颤动患者的抗凝治疗带来了新的选择。由于尚缺乏大型的随机对照临床试验数据支持,如何有效控制血液透析并发心房颤动患者的多种出血因素以及平衡脑卒中和出血风险,仍是该领域临床研究的一项难题。

参考文献

- [1] Genovesi S, Pogliani D, Faini A, *et al*. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(5):897-902.
- [2] Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, *et al*. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(10):3816-3822.
- [3] Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management[J]. *Am J Med*, 1994, 96(2):168-179.
- [4] Kooiman J, van Rein N, Spaans B, *et al*. Efficacy and safety of vitamin K-antagonists (VKA) for atrial fibrillation in non-dialysis dependent chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e94420.
- [5] Lai HM, Aronow WS, Kalen P, *et al*. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2009, 2(Default):33-37.
- [6] January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al*. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary[J]. *Circulation*, 2014, 130(23):2071-2104.
- [7] Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, *et al*. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4):912-921.
- [8] Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, *et al*. Focused 2012 update of the canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control[J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(2):125-136.
- [9] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, *et al*. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(7):625-635.
- [10] Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, *et al*. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(11):2662-2668.
- [11] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, *et al*. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(10):2223-2233.
- [12] Lee M, Saver JL, Hong KS, *et al*. Warfarin use and risk of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: a Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6):e2741.
- [13] Shah M, Avgil TM, Jackevicius CA, *et al*. Warfarin use

- and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis[J]. *Circulation*, 2014, 29(11):1196-1203.
- [14] Holden RM, Harman GJ, Wang M, *et al.* Major bleeding in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1):105-110.
- [15] Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, *et al.* Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(2):255-262.
- [16] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, *et al.* Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4):872-881.
- [17] Staude H, Jeske S, Schmitz K, *et al.* Cardiovascular risk and mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(1):68-83.
- [18] Holden RM, Morton AR, Garland JS, *et al.* Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(4):590-597.
- [19] McCabe KM, Booth SL, Fu X, *et al.* Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(5):835-844.
- [20] Lerner RG, Aronow WS, Sekhria A, *et al.* Warfarin use and the risk of valvular calcification[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(12):2023-2027.
- [21] Yamamoto K, Yamamoto H, Yoshida K, *et al.* Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) retrospective analysis[J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(3):269-274.
- [22] Mac-Way F, Poulin A, Utescu MS, *et al.* The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11):2113-2120.
- [23] Wizemann V, Tong L, Satayathum S, *et al.* Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(12):1098-1106.
- [24] 汤立, 侯健全. 阿司匹林对维持性血液透析患者血小板活化的影响[J]. *中国血液流变学杂志*, 2006, 16(2):227-230.
- [25] Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, *et al.* Low dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial[J]. *Stroke*, 2006, 37(2):447-451.
- [26] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324(7329):71-86.
- [27] Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23(4):961-969.
- [28] Martun A, Stewart R. Safety and efficacy of apixaban in the treatment of atrial fibrillation[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2012, 6(6):103-109.
- [29] Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(5):637-645.
- [30] European Medicines Agency. *Eliquis(apixaban) summary of product characteristics*[EB/OL]. (2013-05-27) [2016-11-27]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
- [31] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981-992.
- [32] Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(5):628-636.
- [33] 阿地拉·阿布里孜, 艾比布拉·艾拜. ESRD患者透析前残余肾功能与维持性透析预后的关系[J]. *浙江临床医学*, 2016, 18(9):1659-1660.
- [34] 唐新仿, 尹忠诚, 王晓玉, 等. 不同血液净化方式对ESRD患者血清FGF-23清除效果观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(9):802-804.
- [35] 陈关芬, 辛丽芹, 杨丽华. 首次接受血液透析的ESRD患者的血管通路应用情况[J]. *河北医药*, 2016, 38(17):2579-2582.
- [36] 陈松文, 刘少稳. 2015年欧洲心脏节律学会非瓣膜性心房颤动患者服用新型口服抗凝药物实践指导解读[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(7):414-417.
- [37] 王丹, 张家美. 新型口服抗凝药预防心房颤动相关卒中的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(8):1-4.
- [38] 黄凯鹏, 高翔, 刘淑珍, 等. 口服抗凝药物在血液透析并发房颤患者治疗中的应用进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(17):2443-2446.

(收稿日期:2016-12-07 修回日期:2017-03-10)

(编辑:陶婷婷)