·综 述·

新型口服抗凝药物在晚期慢性肾脏病中的应用进展

任春霞[1]，付晓纯[1]，吴婷婷[1]，周 蓉[2]，余自成[1]*
（1. 同济大学附属杨浦医院药学部，上海 200090；2. 同济大学附属杨浦医院肾脏内科，上海 200090）

摘要：晚期慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者静脉血栓栓塞（venous thromboembolism）、心房颤动（atrial fibrillation）的发生风险较高，需接受抗凝治疗。同时，晚期 CKD 患者出血风险增加使得抗栓治疗复杂化，故需重视其抗凝药物的合理选择和使用。新型口服抗凝药起效快、半衰期短且无需监测实验室指标，其在晚期 CKD 患者中的应用值得关注。

关键词：新型口服抗凝药；晚期慢性肾脏病；终末期肾病；心房颤动；出血
中图分类号：R969.3；R973+.2；R692　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)02-0213-04
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.018

Progress in the application of novel oral anticoagulants in advanced chronic kidney disease

REN Chunxia[1], FU Xiaochun[1], WU Tingting[1], ZHOU Rong[2], YU Zicheng[1]*
(*1. Department of Pharmacy, Yangpu Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200090, China;*
2. Department of Nephrology, Yangpu Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200090, China)

Abstract: Patients with advanced chronic kidney disease (CKD) have a higher risk of venous thromboembolism and atrial fibrillation and need to receive anticoagulant therapy. At the same time, patients with advanced CKD also have an increased risk of bleeding, which complicates antithrombotic therapy. Therefore, special attention should be paid to the rational selection and use of anticoagulant drugs in advanced CKD patients. The application of novel oral anticoagulant in advanced CKD patients is noteworthy because of the rapid effect, short half-life and no need for laboratory indicator monitoring.

Key words: new oral anticoagulant; advanced chronic kidney disease; end-stage renal disease; atrial fibrillation; hemorrhage

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）的发生风险较高，其中包括深静脉血栓形成和肺栓塞（pulmonary embollsl，PE）。研究显示，3、4 期 CKD 患者较肾功能正常者深静脉血栓发生风险高，而血液透析（hematodialysis，HD）者风险进一步增加[1]。

心房颤动（atrial fibrillation，AF）在 CKD 和长期 HD 患者中十分普遍，且随着肾功能下降，AF 患病率显著增加[2—3]。许多增加 AF 发生风险的危险因素也可导致或促使 CKD 发生发展，可能加速其进展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）[4]。此外，因尿毒症（uremia）可导致血小板损伤，ESRD 患者大出血风险增加，包括颅内出血、胃肠道出血及来自 HD 通路的出血[5]。上述特点使晚期 CKD 患者抗凝治疗复杂性进一步增加。

研究表明，与华法林（warfarin）相比，在一般人群中新型口服抗凝药（novel oral anticoagulant，NOAC）有相似或更好的脑卒中（stroke）预防效果，较低的出血风险，同时需监测指标较少，具有更好的药理特性[6—7]。为归纳 NOAC 对晚期 CKD 患者

收稿日期：2023-12-03
作者简介：任春霞，硕士，药师，研究方向：临床药学服务与研究。
通信作者：余自成，博士，硕士生导师，主任药师，研究方向：临床药学和药理学。

中的疗效，现就近年来相关文献进行总结，以期为晚期 CKD 患者抗凝治疗提供一定参考。

1 晚期 CKD 血栓栓塞和出血风险

慢性肾功能衰竭（chronic renal failure）尤其伴 HD 者肾小球率过滤（glomerular filtration rate，GFR）下降，常出现蛋白尿、高血压、血液高凝状态、动脉粥样硬化改变，血栓栓塞风险大幅增加，更易发生缺血性脑卒中（cerebral ischemic stroke，CIS）[8—9]。据报道，4 期 CKD 患者较非 CKD 者 VTE 发生率增加，且接受 HD 治疗的 ESRD 患者 VTE 发生率更高 [10]。

CKD 尤其是 ESRD 患者即使不接受抗凝治疗，其出血风险本就较高 [11]。肾功能不全时，血小板粘附能力下降、红细胞比容减少、血管内皮功能异常，且在 HD 期间使用肝素（heparin）抗凝，使得 ESRD 患者出血风险增加 [12]。此外，CKD 患者常伴发 AF，尤其当 ESRD 患者合并高血压、糖尿病（diabetes mellitus）、冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic cardiopathy）等危险因素时，更易发生 CIS 及出血 [13]。

2 NOAC 在晚期 CKD 患者中的应用

NOAC 包括 Xa 因子抑制剂［阿哌沙班（apixaban）、利伐沙班（rivaroxaban）及依度沙班（edoxaban）等］和直接凝血酶因子 II a 抑制剂［达比加群（dabigatran）等］。晚期 CKD 患者缺血性事件发生风险较高，且尿毒症相关血小板功能障碍及 HD 期间，更易发生大出血，故此类患者使用华法林不仅会增加大出血风险，且会导致肾功能加速下降、皮肤坏死及凝血酶原时间不稳定等 [14]。鉴于华法林的局限性，NOAC 已被越来越多地用于该类患者的脑卒中预防。

2.1 阿哌沙班

阿哌沙班是在美国获批上市的第 3 种 NOAC 类药物，其在所有现有 NOAC 中经肾脏清除程度最低，约 27% 药物以原型经尿液排出 [15]。研究显示，对于不同阶段 CKD 患者，阿哌沙班或华法林治疗组的 CIS、VTE 复发率均无差异，3 个月内出血事件发生率相似，但继续使用华法林治疗者在 6 ～ 12 个月内大出血发生率较高 [16]，提示阿哌沙班或可替代华法林用于严重肾功能障碍（renal dysfunction）患者的抗凝治疗，但未来仍需更多研究以进一步支持这一结果。Abdullah 等 [17] 的研究显示，在 ESRD 伴 AF 的患者中，阿哌沙班组与华法林组的脑卒中发生风险相似，但大出血风险较低。

2.2 利伐沙班

利伐沙班是一种 Xa 因子抑制剂，与达比加群酯（dabigatran etexilate）和依度沙班相比，其依赖肾清除相对较少 [18]。Lin 等 [19] 的研究显示，在 ESRD 和非瓣膜性 AF 患者中，利伐沙班组大出血风险与华法林组相似，但血栓栓塞风险较低。截至目前，利伐沙班用于 ESRD 患者非瓣膜性 AF 的治疗尚未获美国 FDA 批准，其有效性和安全性相关数据尚少，但其使用有增加趋势，在 HD 患者中的使用率高于达比加群酯。

Rapista 等 [20] 报告 1 例 ESRD 伴非瓣膜性 AF 患者使用利伐沙班后引发出血性心包填塞（hemorrhagic pericardial tamponade）的案例。Coleman 等 [21] 研究报道，在伴非瓣膜性 AF 的 4、5 期 CKD 或 HD 患者中，利伐沙班组大出血发生率明显高与华法林组。基于利伐沙班用于 ESRD 患者非瓣膜性 AF 治疗的相关研究资料尚少，选择抗凝药物前应全面权衡风险与获益，重视其潜在用药风险，谨慎使用。

2.3 依度沙班

2015 年 1 月，依度沙班获美国 FDA 批准用于治疗 AF。在普通患者人群中，依度沙班在预防脑卒中和全身血栓栓塞方面不劣于华法林，且在降低出血发生率和心血管疾病死亡率方面优于华法林 [22]。依度沙班约有 50% 经肾脏清除，故肾功能损害可能会导致药物浓度升高 [23]。Parasrampuria 等 [24] 研究显示，与肾功能正常者相比，中、重度肾功能受损患者依度沙班浓度具有相似性，表明依度沙班浓度在某个点后达到平台期。未来需展开更严格的研究以进一步确定依度沙班在 ESRD 患者中的药代动力学特征及给药方案。

2.4 达比加群酯

达比加群酯是一种直接凝血酶抑制剂，于 2010 年底获美国 FDA 批准用于长期抗凝治疗。达比加群

酯在晚期 CKD 患者中使用较少，主要原因可能与其药代动力学特性有关，其约 80% 通过肾脏清除，理论上不适用于 ESRD 患者 [25]。研究显示，在 HD 患者中，达比加群酯较华法林在缺血性脑卒中、动脉栓塞及轻度出血发生风险方面无显著差异，大出血风险较高 [26]。基于药代动力学结果，FDA 已批准 GFR 15 ～ 29 ml/(min·1.73m^2) 的患者使用达比加群酯时可按照一日 2 次、每次 75 mg 的方案减量使用，ESRD 患者则应避免使用 [27]。

3 晚期 CKD 抗凝治疗风险与用药建议

ESRD 伴 HD 患者 AF 较常见，且预后较差。尽管在 ESRD 伴 AF 患者中血栓栓塞风险高，但抗凝药物使用后可能导致更多不良事件发生，故抗凝药物的使用一直存在争议 [28—29]。

在普通患者人群中，NOAC 的安全性和有效性已被广泛证明优于华法林，但其在晚期 CKD 患者中的效果尚不完全明确。研究显示，在 ESRD 患者中，华法林与不使用抗凝剂和使用 NOAC 相比无明显益处，并提示其会增加出血风险 [30]。Mavrakanas 等 [29] 研究显示，与未接受抗凝治疗者相比，阿哌沙班不会降低新发脑卒中、短暂性脑缺血 (transient cerebral ischemia) 或全身性血栓栓塞发生率，但会导致致死性颅内出血发生率升高。值得注意的是，以上情况仅在使用阿哌沙班标准剂量 (一日 2 次，每次 2.5 mg) 时发生，减少剂量则无此情况发生。

迄今为止，对 ESRD 伴发 AF 患者是否需使用抗凝剂预防脑卒中及最佳抗凝药物的选择仍无权威共识。基于现有临床证据，肌酐清除率 (creatinine clearance rate，CrCl) ＞ 30 ml/min 的 CKD 患者抗凝治疗首选 NOAC，其中阿哌沙班、利伐沙班及依度沙班优于达比加群酯；对于 CrCl ＜ 30 ml/min 者，用药时应考虑药物药代动力学特性及个体情况，选择 NOAC 或华法林。晚期 CKD 患者若认为有必要使用 NOAC 预防 AF、脑卒中，可优先考虑阿哌沙班，阿哌沙班减量可能是治疗 VTE 的一种选择 [31]。华法林因可一直使用至终末阶段，且在必要时针对过度抗凝易逆转处理，故仍是 ESRD 患者抗凝治疗的一线药物 [29,32]。

4 结语与展望

晚期 CKD 患者血栓形成和出血风险增加，且这种风险随蛋白尿的加重及 GFR 进行性下降而增加。对正在接受 HD 的患者，在 HD 过程中凝血功能紊乱和静脉抗凝药物的使用进一步增加出血风险。虽然 NOAC 在普通患者人群中对治疗 VTE、AF 有益，但对于晚期 CKD 和接受 HD 的患者的临床益处尚不清楚。

目前，尚缺乏大规模临床研究结果以指导用药决策，实际用药时应谨慎，严格评估患者出血和血栓风险，制定个体化抗凝方案。晚期 CKD 患者抗凝治疗的用药决定依然存在挑战，需开展大规模随机临床研究以进一步为临床用药提供参考。

参考文献：

[1] Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, *et al*. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(5): 1011-1017.

[2] Kumar S, Lim E, Covic A, *et al*. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(17): 2204-2215.

[3] Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(10): 1683-1689.

[4] Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, *et al*. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) controversies conference[J]. Eur Heart J, 2018, 39(24): 2314-2325.

[6] Bhatia HS, Hsu JC, Kim RJ. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: a review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk[J]. Clin Cardiol, 2018, 41(10): 1395-1402.

[7] Gunawardena T. Direct oral anticoagulants: a review for the non-specialist[J]. Hematol Rep, 2021, 13(4): 9239.

[8] Barnett-Griness O, Stein N, Kotler A, *et al*. Novel bleeding prediction model in atrial fibrillation patients on new oral anticoagulants[J]. Heart, 2022, 108(4): 266-273.

[9] Ding WY, Gupta D, Lip GY. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020[J]. Heart, 2020, 106(19): 1463-1468.

[10] Ding WY, Gupta D, Wong CF, *et al*. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(4): 1046-1059.

[11] Ahuja T, Sessa K, Merchan C, *et al*. Oral factor Xa inhibitors versus warfarin for the treatment of venous thromboembolism in advanced chronic kidney disease[J]. Adv Hematol, 2021, 2021: 8870015.

[12] Law JP, Pickup L, Townend JN, *et al*. Anticoagulant strategies for the patient with chronic kidney disease[J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(2): 151-155.

[13] Ng KP, Edwards NC, Lip GY, *et al*. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(3): 615-632.

[14] 孙燕, 张超逸, 李璘, 等. 口服抗凝药在心房颤动合并慢性肾脏病患者应用的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(7): 168-171.

[15] Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, *et al*. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease[J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(11): 1078-1084.

[16] Limdi NA, Beasley TM, Sun J, *et al*. Thromboembolic and hemorrhagic outcomes in the direct oral anticoagulant trials across the spectrum of kidney function[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(6): 1593-1605.

[17] Abdullah HM, Ullah W, Jafar MS, *et al*. Safety and efficacy of apixaban, rivaroxaban, and warfarin in end-stage renal disease with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2021, 30: 26-32.

[18] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *et al*. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary[J]. Kardiol Pol, 2018, 76(9): 1283-1298.

[19] Lin YC, Chen BL, Shih CM, *et al*. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in Taiwanese patients with end-stage renal disease and nonvalvular atrial fibrillation: a real-world nationwide cohort study[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249940.

[20] Rapista N, Sarkar S, Chaudhary R. Rivaroxaban-induced hemorrhagic pericardial tamponade in endstage renal disease[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50(4): 982-983.

[21] Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis [J]. Am J Med, 2019, 132(9): 1078-1083.

[22] Su XL, Yan BJ, Wang LH, *et al*. Oral anticoagulant agents in patients with atrial fibrillation and CKD: a systematic review and pairwise network meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(5): 678-689.

[23] Rossini R, Casula M, Ferlini M. Atrial fibrillation in advanced renal failure: are there alternative solutions to warfarin-dicumarol?[J]. Eur Heart J Suppl, 2021, 23(Suppl E): E138-E141.

[24] Parasrampuria DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(6): 641-655.

[25] Hu A, Niu J, Winkelmayer WC. Oral anticoagulation in patients with end-stage kidney disease on dialysis and atrial fibrillation[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(6): 618-628.

[26] Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, *et al*. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis[J]. Circulation, 2015, 131(11): 972-979.

[27] US Food and Drug Administration. Pradaxa (dabigatran) tablets[EB/OL]. (2018-06-02) [2023-11-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s027lbl.pdf.

[28] Kuno T, Takagi H, Ando T, *et al*. Oral Anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(3): 273-285.

[29] Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(8): 1146-1154.

[30] Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, *et al*. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(3): 181-189.

[31] Starr JA, Pinner NA, Mannis M, *et al*. A review of direct oral anticoagulants in patients with stage 5 or end-stage kidney disease[J]. Ann Pharmacother, 2022, 56(6): 691-703.

[32] Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice[J]. Clin Cardiol, 2019, 42(8): 774-782.

（编辑：虞　瑛）