

抗凝治疗现状与展望

北京大学人民医院

许俊堂

血栓与止血

血栓性疾病

♥ 动脉粥样硬化血栓形成

- 急性冠状动脉综合征，脑梗死和TIA，急性下肢缺血、坏死

♥ 动脉栓塞

- 左心源性、动脉源性、反常栓塞

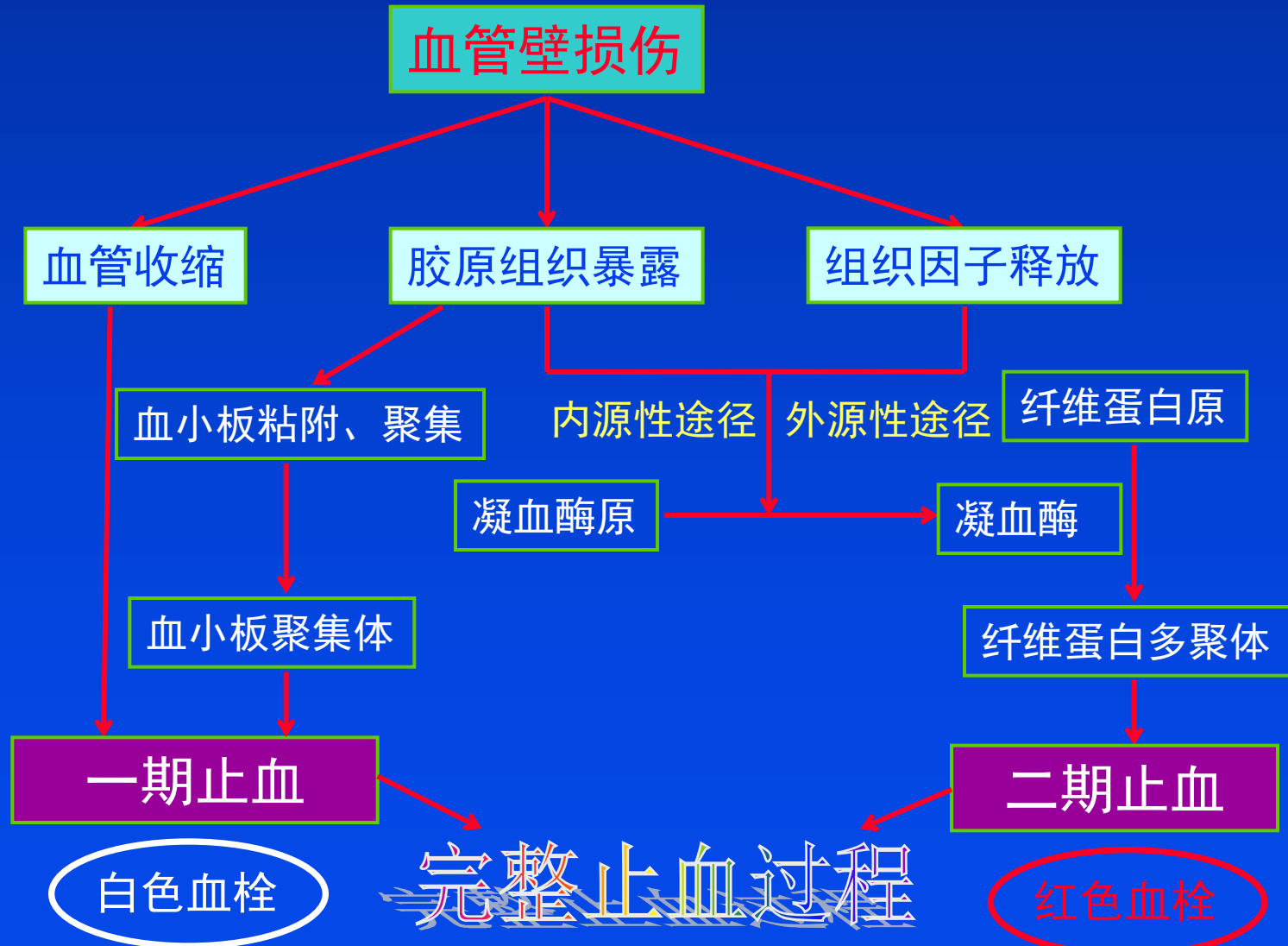
♥ 静脉血栓栓塞

- 深静脉血栓形成、肺栓塞

♥ 全身的血栓形成

- 弥散性血管内凝血

体内的止血过程



血栓形成的条件Virchow(1845)

内皮细胞或者
血管壁损伤

—— 接触激活、组织因子释放

血液流变学
因素

—— 血液淤积、流速变慢

血液成分的
变化

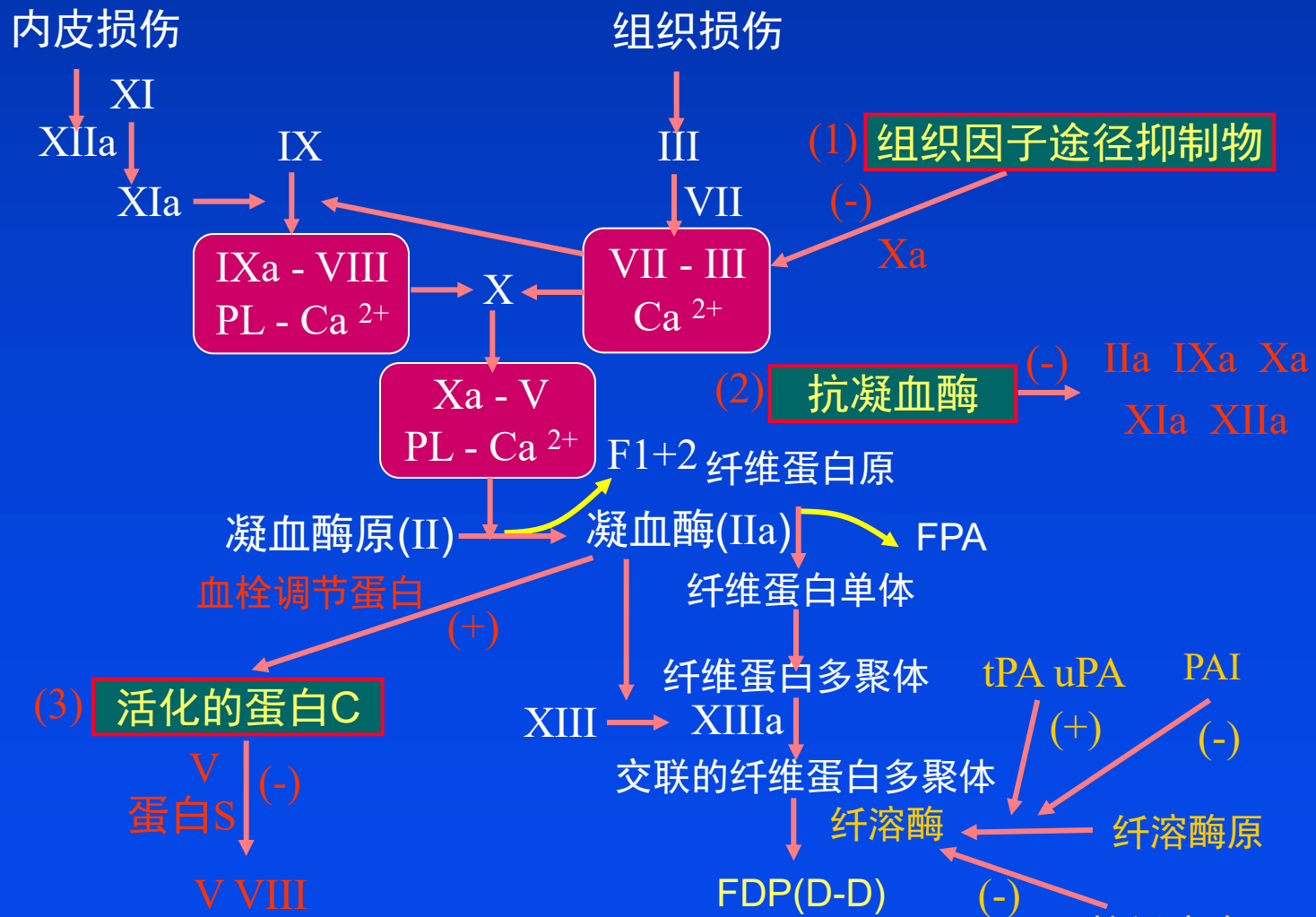
—— 高凝状态

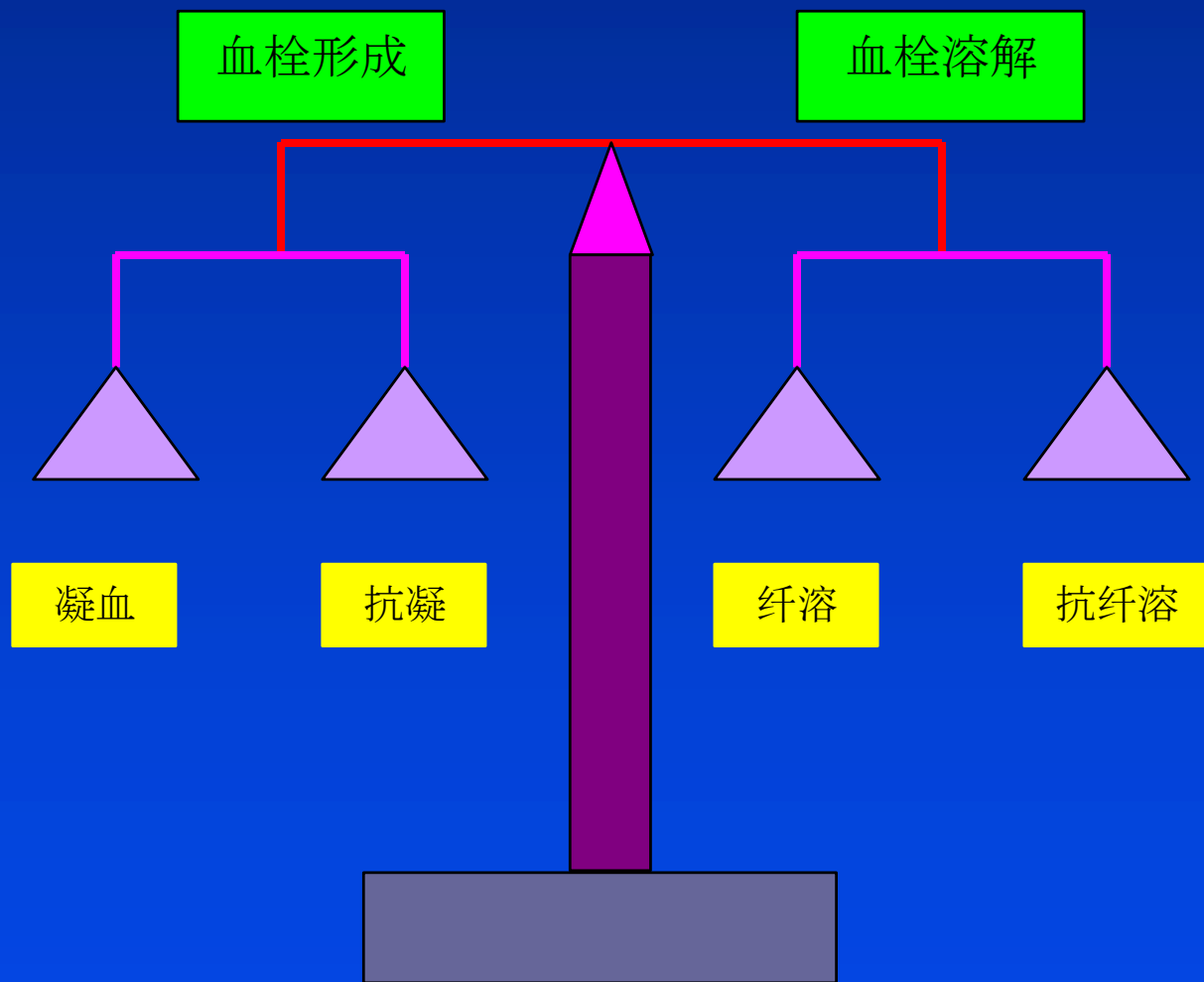
病理性血栓与生理性止血

- ♥ 血管腔内
 - 病理性
- ♥ 血管外
 - 止血血栓

内源性凝血系统

外源性凝血系统





体内促栓、抗栓平衡

外源性凝血系统

- ♥ 损伤导致组织因子进入血液启动
- ♥ 尤其动脉血栓，是血栓形成主要的始动机制
- ♥ 同时参与生理止血和病理性血栓形成

内源性凝血系统

♥ 放大作用

- III/VIIa激活IXa
- IIa激活XIa

♥ 接触激活

♥ 主要参与病理性血栓形成

♥ 血栓的稳定和生长

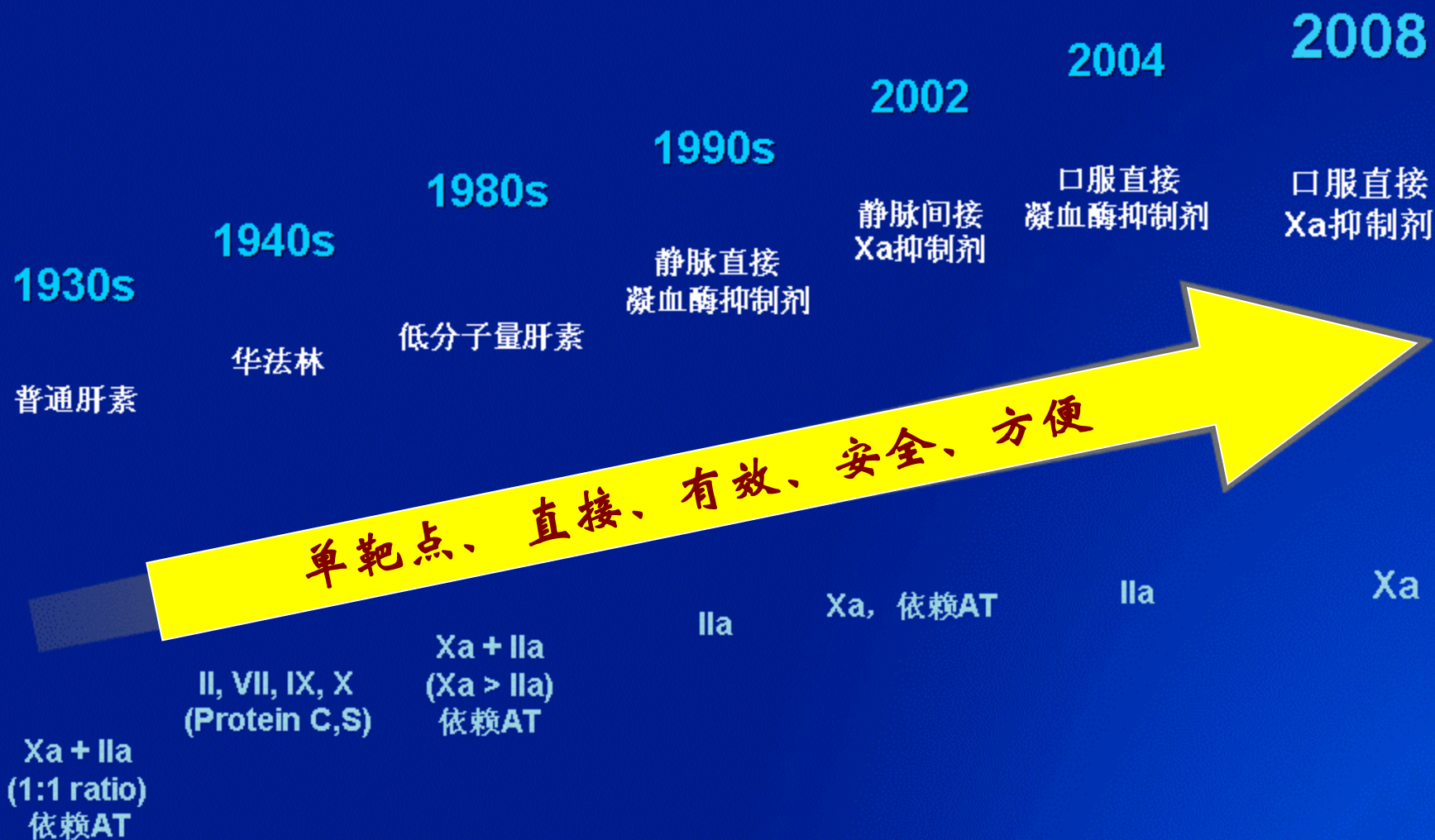
接触激活（内源性凝血系统）

- ♥ XII因子与表面阴电荷充分接触激活，启动内源性凝血系统
- ♥ 接触激活的条件
 - 损伤暴露出阴电荷
 - 异物表面：瓣膜、导管、异物等
 - 接触时间
- ♥ 常见于血液淤积有关的静脉血栓、心腔内血栓、瓣膜（异物）血栓、导管(鞘管)血栓等
- ♥ 混合血栓，抗凝为主

抗凝药物



抗凝药物的发展历程



常用抗凝（血酶）药物

♥ 抗凝血酶依赖性

- 肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠

♥ 直接抑制剂

- 抗IIa: （非口服）水蛭素、阿加曲班、比伐卢定等；（口服）达比加群
- 抗Xa: （口服）利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等

♥ VK拮抗剂

- 华法林

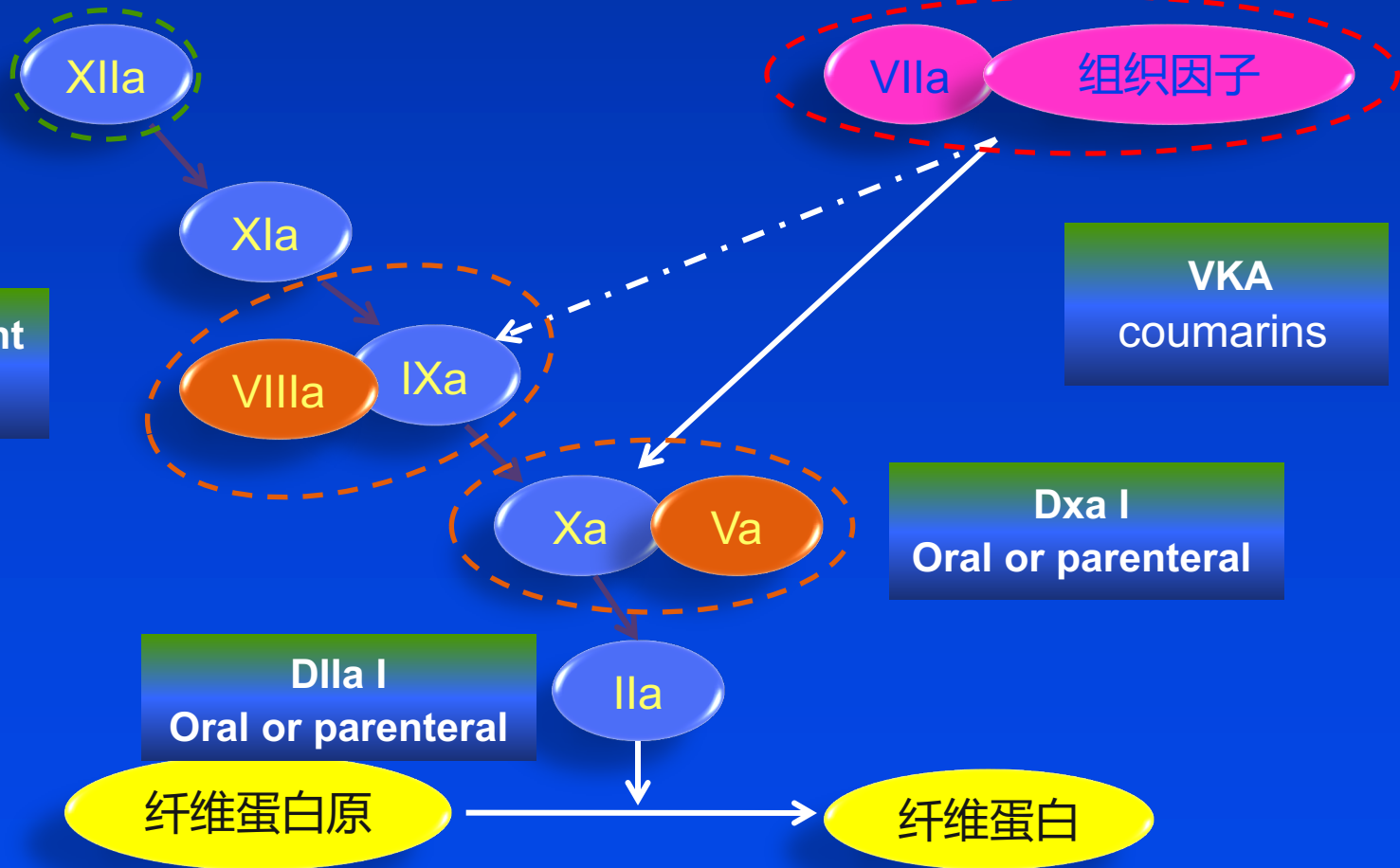
其他可能抗凝药物

- ♥ 因子IXa抑制剂
- ♥ 因子VIIa抑制剂
- ♥ 因子XIa抑制剂
- ♥ 因子XIIa抑制剂
- ♥ 组织因子途径抑制物
- ♥ 重组凝血酶调节蛋白（rTM）
- ♥ 重组蛋白C
- ♥ 重组抗凝血酶

抗凝药物的治疗靶点

内源性凝血途径

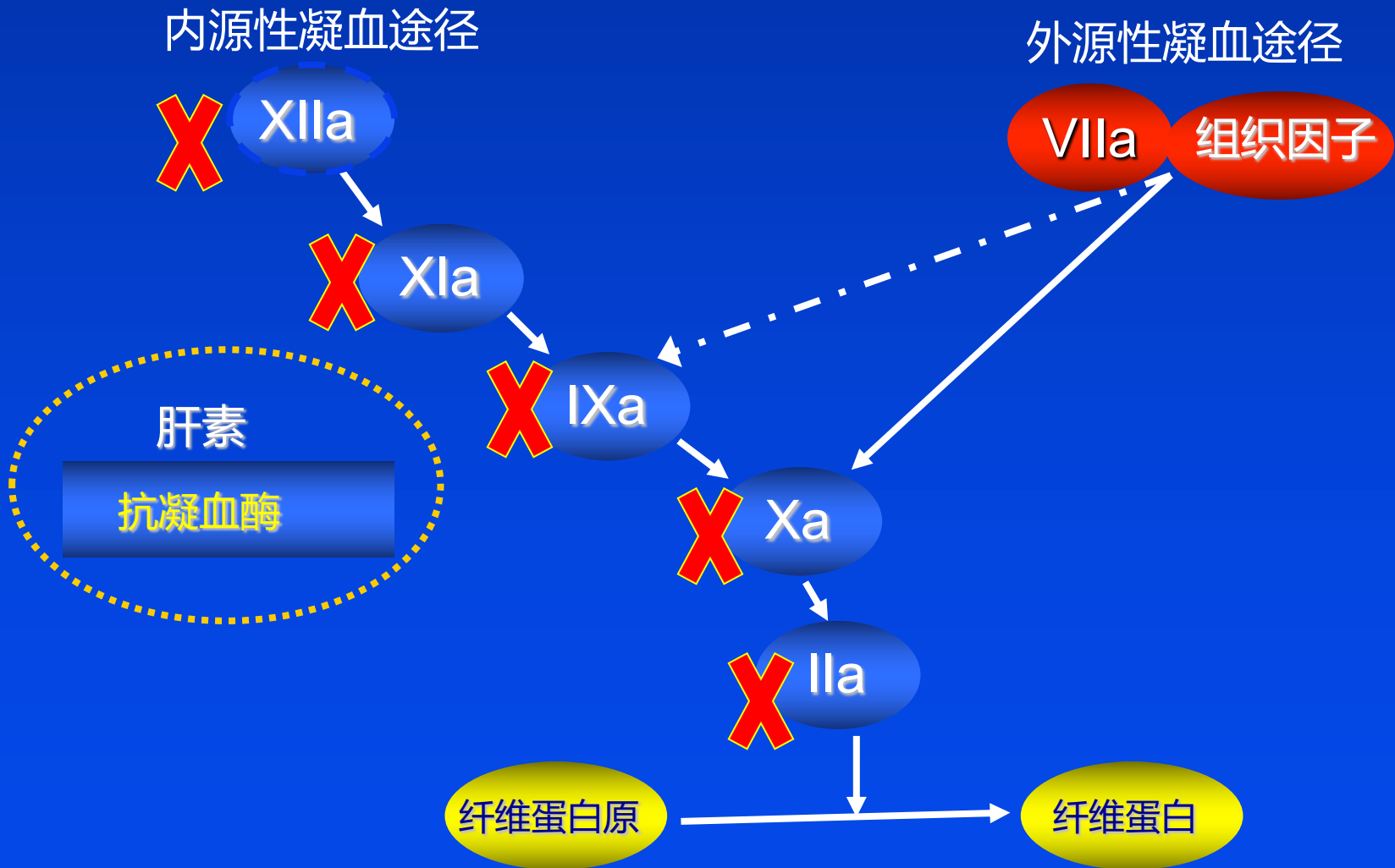
外源性凝血途径



普通肝素

unfractionated heparin

普通肝素抗凝机制



经常使用普通肝素的情况

- ♥ ACS抗凝
- ♥ PCI围手术期
- ♥ STEMI溶栓后
- ♥ VTE的预防与治疗
- ♥ 体外循环手术
- ♥ 血液透析（血滤）
- ♥ 体外循环支持装置（ECMO、心脏辅助装置、人工心脏）

肝素的用药方案

♥ 预防剂量

- 5000U bid或者tid 皮下注射

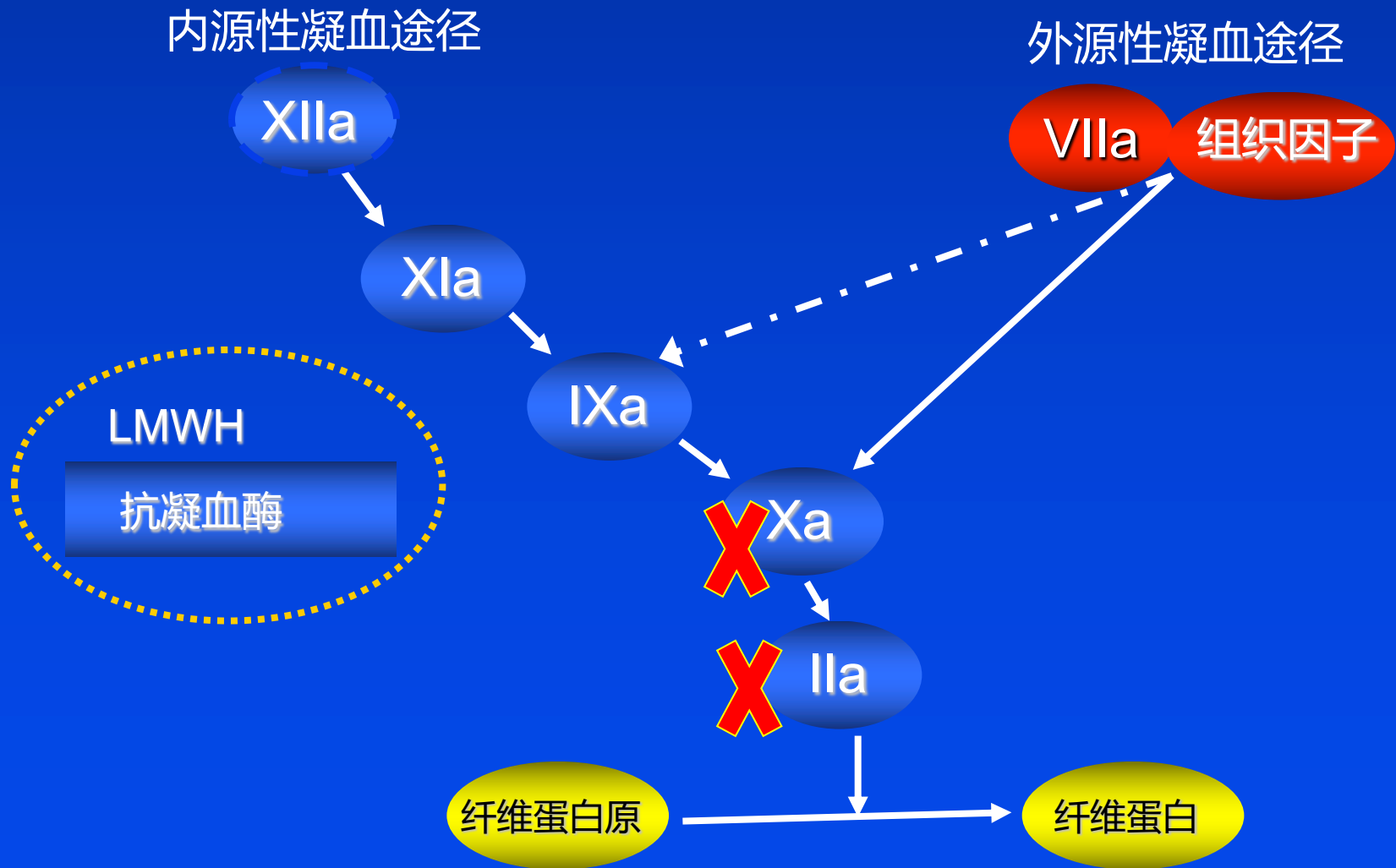
♥ 治疗剂量

- 负荷量静推 + 连续静脉注射
- 分次大剂量皮下注射
- 分次大剂量静脉注射

低分子肝素

low molecular weight heparin

低分子肝素抗凝机制



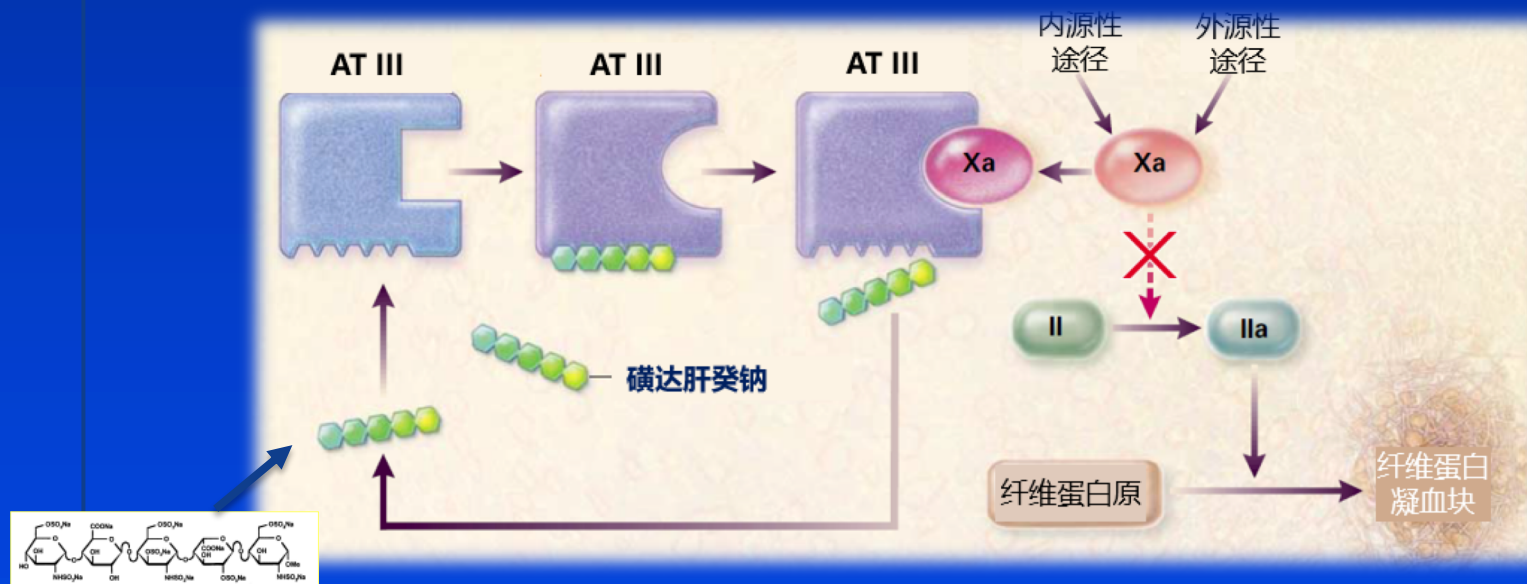
低分子肝素的临床应用

- ♥ ACS抗凝
- ♥ PCI围术期抗凝
- ♥ 静脉血栓栓塞的预防
- ♥ 静脉血栓栓塞的初始治疗
- ♥ 静脉血栓栓塞的长期治疗-恶性肿瘤
- ♥ 妊娠期间抗凝
- ♥ 血液透析

磺达肝癸钠

fondaparinux

磺达肝癸钠作用机制



磺达肝癸钠：是一种戊糖（1728道尔顿），与凝血过程的主要调节因子抗凝血酶（AT）以非共价键形式可逆性结合，诱导产生可抑制Xa因子的构象改变，从而间接抑制因子Xa。磺达肝癸钠可循环利用

Turpie AGG et al. N Engl J Med. 2001;344(9):619-25.
Prescribing Information for 磺达肝癸钠.

磺达肝癸钠的临床应用

- ♥ VTE的预防（外科、内科、肿瘤、HIT、产科、妇科）
- ♥ VTE的治疗
- ♥ NSTE-ACS 行PCI术前
- ♥ STEMI错过直接PCI、溶栓后、保守治疗；PCI术后仍然需要抗凝者
- ♥ HIT的治疗（初始、维持，产科）

磺达肝癸钠剂量、用法

ACS和VTE预防

♥ ACS

- 2.5mg IV bolus, 2.5mg IH qd维持

♥ VTE预防

- 2.5mg IH qd

磺达肝癸钠剂量、用法

VTE治疗

♥ 依据体重建议的剂量为

- 体重 <50 kg, 5.0 mg皮下注射 qd
- 体重50~100 kg, 7.5 mg皮下注射 qd
- 体重 >100 kg, 10mg 皮下注射 qd

♥ 依据肾功能给予的建议剂量为

- CrCl >50 ml/min时, 正常剂量应用
- CrCl 20~50 ml/min时, 慎用磺达肝癸钠
- CrCl <20 ml/min时, 禁用磺达肝癸钠

阿加曲班与比伐卢定

阿加曲班治疗HIT

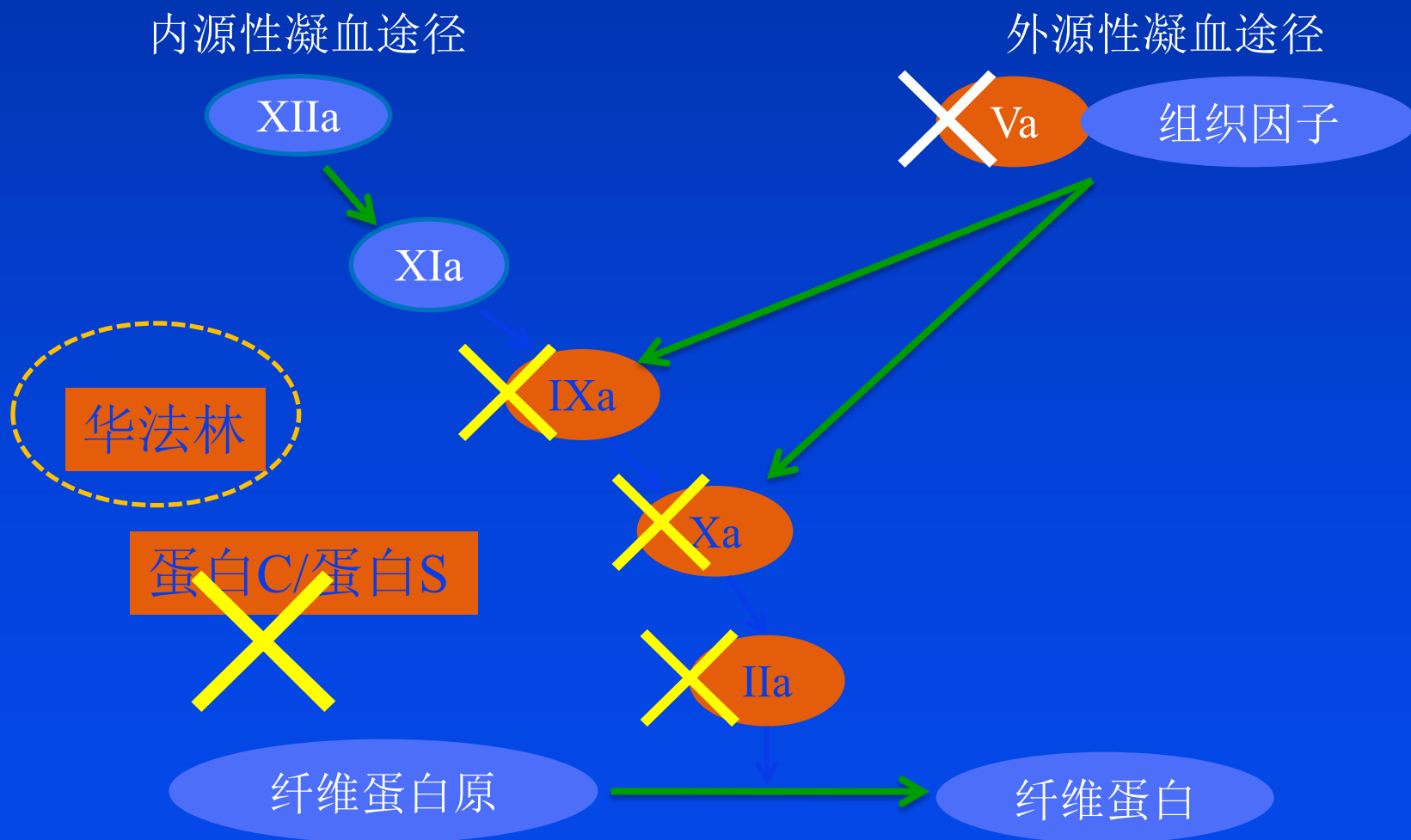
- ♥ 器官功能正常
 - $2\mu\text{g/kg/min}$
- ♥ 肝功能异常(总血清胆红素 $>1.5\text{ mg/dL}$)、心衰、心脏手术后、全身浮肿
 - $0.5\text{--}1.2\mu\text{g/kg/min}$
- ♥ 调增剂量至APTT为病人基线值的1.5–3.0，剂量滴定期间每4小时监测APTT

比伐卢定

- ♥ 治疗HIT，无静推，连续静脉输注
 - 器官功能正常 → 0.15mg/kg/h
 - 肾或者肝功能不全 → 需要减低剂量
 - 调整剂量至APTT为病人基线的1.5–2.5
- ♥ PCI术中，静推 0.75 mg/kg
 - 随后1.75 mg/kg/h维持至术后3-4 h
 - 用药5 min后监测ACT，如ACT<225 s，追加比伐卢定0.3 mg/kg IV
 - 维持ACT >300 s

华法林

华法林抗凝机制



华法林的临床应用

- ♥ 静脉血栓栓塞的初始治疗
- ♥ 静脉血栓栓塞长期治疗及二级预防
- ♥ 非瓣膜病性房颤预防血栓栓塞
- ♥ 瓣膜病及换瓣术后
- ♥ 静脉血栓栓塞的预防
- ♥ 冠心病的二级预防
- ♥ 房颤复律前后
- ♥ 房颤/房扑射频消融术前后

新型口服抗凝药物

新型口服抗凝药物

♥ NOAC

- Novel oral anticoagulant
- New oral anticoagulant
- Non-vitamin K oral anticoagulant

♥ DOAC

- Direct oral anticoagulant

♥ TSOAC

- Target-specific oral anticoagulant

新型口服抗凝药物

DOAC	利伐沙班	艾多沙班	阿哌沙班	达比加群
作用靶点	Xa	Xa	Xa	IIa
半衰期	7-13h	10-14h	8-15	12-17
Cmax	2-4h	2-4h	2-4h	1-2h
肾脏清除	33%活性 33%无活性	50%	25%	80%
生物利用度	80%	62%	50%	6%
剂量方案	QD	QD	BID	BID
相互作用	CYP 3A4、CYP 2J2、P-gp	P-gp	CYP 3A4、P-gp	P-gp
食物影响	增加AUC达39%	无	无	延长Cmax至2h
拮抗剂	Andexane alfa	Andexane alfa	Andexane alfa	Idarucizumab

直接口服抗凝药适应症

- ♥ 静脉血栓栓塞的预防
- ♥ 静脉血栓栓塞的治疗
- ♥ 非瓣膜病性房颤，包括电复律和消融前后
- ♥ ACS后
- ♥ 有抗凝指征行PCI：房颤、换瓣术后、VTE
- ♥ 冠心病的二级预防

NOAC需要探索的新领域

- ♥ 内科患者VTE预防
- ♥ 肿瘤患者VTE预防
- ♥ 肿瘤患者VTE治疗
- ♥ 肝素诱导的血小板减少症
 - 初始治疗，替代非肝素类肠外用药
 - 序贯维持治疗，替代华法林
 - 初始+维持治疗

感谢聆听！

