

# 心房颤动合并慢性肾脏病应用抗凝药物的认识

梁世龙 杨环

广西中医药大学研究生院，广西南宁，530000；

**摘要：**口服抗凝药物是治疗心房颤动（Atrial fibrillation, AF, 房颤）主要方式。慢性肾脏病（Chronic kidney disease, CKD）的患者存在着“出血、血栓”的风险，服用抗凝药物可能会增加出血风险。若两者同时合并，服用抗凝药物可能就会增加出血风险。如何根据肾功能结果选择合适的抗凝药物剂量以达到理想的抗凝疗效？对于进展至终末期肾脏病（End-stage renal disease, ESRD）阶段的患者，左心耳封堵术是否可以代替抗凝药物？就上述问题，本综述总结了近期相关文献报道的内容，并作出相应的理解。

**关键词：**心房颤动；慢性肾脏病；透析；左心耳封堵术；抗凝药物

**DOI：**10.69979/3029-2808.26.01.078

## 引言

AF 是最常见的一种快速型心律失常疾病，是规则有序心房电活动波变成快速无序心房颤动波。其最大危害在于增加血栓栓塞的风险，从而增加卒中的概率。CKD 是各种慢性肾脏病持续进展至后期的共同结局，会引起水、电解质及酸碱平衡失调和全身各系统症状为表现的一种临床综合征。AF 与 CKD 两者有着共同的危险因素，如高龄、高血压、糖尿病等。AF 增加 CKD 进展的风险，CKD 的存在又增加 AF 风险。AF 和 CKD 都与血栓栓塞风险增加有关，晚期 CKD 患者同样也有高出血风险。因此 AF 合并 CKD 的抗凝治疗相关复杂。

根据国内 CKD 指南定义，CKD 为各种原因引起肾脏结构或功能发生异常  $\geq 3$  月<sup>[1]</sup>，根据肾小球滤过率（Glo merular filtration rate, GFR）的结果对 CKD 进行分级。GFR 数值保持在 60~89mL/min 属于 CKD2 期，这一期除了要评估、延缓 CKD 进展外，还要降低心血管病发生的概率。研究表明，CKD 分级越高，AF 的发病率越高<sup>[2-3]</sup>。华法林和新型口服抗凝药物（New-oral-anticoagul ants, NOAC）使用能有效预防缺血性卒中和系统性栓塞。口服抗凝药物是治疗 AF 的主要方式，但 CKD 本身就存在易出血的风险，口服抗凝药物带来的出血风险导致部分 CKD 患者因出血风险高无法口服抗凝药物，而左心耳封堵术（Left atrial appendage closure, LAAC）的问世为 AF 的治疗提供了新思路。因此，本文拟对 AF 合并 CKD 患者使用抗凝药物和 LAAC 的有效性、安全性进行综述。

## 1 AF 合并 CKD 使用抗凝药物的影响

全球成人 AF 患病率为 2%~4%，我国成人 AF 患病率在 1.8% 左右<sup>[4]</sup>，抗凝治疗对于 AF 患者就显得尤为重要。抗凝治疗是通过影响机体凝血过程，达到预防 AF 血栓形成。抗凝前会根据 CHA2DS2-VASc 及 HAS-BLED 评分评估出血风险。AF 合并 CKD，甚至是 ESRD 接受血液透析的患者，抗凝药物的使用则要慎重。AF 合并 CKD 抗凝药物的不当服用可能会引起抗凝相关性肾病的发生。最初的抗凝相关性肾病多是因服用华法林引起，所以最开始被称为华法林相关性肾病，随着 NOAC 的广泛使用，出现了一些无法用常见原因解释的急性肾损伤（Acute kidney injury, AKI），因而将其称为抗凝相关性肾病。Brodsky 报道<sup>[5]</sup>的抗凝相关性肾病为第一个由肾活检记录的证据，表明接受阿哌沙班抗凝治疗的患者可能会出现 AKI。另一项关于利伐沙班的研究指出，高龄同时合并糖尿病是利伐沙班患者出现 AKI 的危险因素<sup>[6]</sup>。所以，对于 AF 合并 CKD，进行抗凝治疗后定期复查肾功能显得尤为重要。

## 2 CHA2DS2-VASc 评分拓展

AF 的发病率在 CKD 晚期的患病率在 15% 至 20% 之间，尤其是处于 3 期~5 期的病人。有研究表明，合并 ESRD 的 AF 患者，甚至是透析的患者，血栓栓塞率的增加和不可预测的出血风险升高，其发生死亡概率高于肾功能保留的患者、非透析的患者。Piccini 的研究结果以表明，将肾功能不全视为 AF 抗凝评分的一项指标，将 CH A2DS2-VASc 拓展为 R2CHA2DS2-VASc。将 GFR  $< 60 \text{ mL/min}$  作为分值 2 分的指标加入到 CHA2DS2-VASc 评分准则<sup>[7]</sup>。

## 3 AF 合并 CKD 抗凝药物的应用

抗凝药物主要为华法林、NOAC（利伐沙班、阿哌沙班、达比加群酯）。华法林作为最早一批的抗凝药物，具有优秀的抗凝效果，因需要频繁监测国际标准化比值（INR）、易受其他药物的影响等劣势。Yao<sup>[8]</sup>等研究发现与华法林发生卒中的风险、诱发大出血的风险相比，NOAC发生卒中的风险比华法林低；诱发大出血的风险同样也比华法林低。相比于华法林，NOAC似乎在整个肾功能范围内具有相似或更好的有效性和安全性。Harrington 报道的 NOAC 与华法林进行比较的 RCT 患者水平网络荟萃分析表明，相比肌酐清除率（Creatinine clearance, Ccr） $\leq 25\text{mL/min}$  使用华法林的患者，使用 NOAC 会更安全、更有效。低剂量 NOAC 不会显著降低出血或颅内出血的发生率，但与包括卒中、全身性栓塞和死亡的发生率较高相关。这些发现支持在肾功能不全患者中使用标准剂量 NOAC 而不是华法林<sup>[9]</sup>。

#### 4 根据 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率选择抗凝药物

虽然 AF 合并 CKD 的患者常用 NOAC 抗凝，NOAC 似乎在整个肾功能范围内具有相似或更好的有效性和安全性。但对于 AF 合并 CKD，随着肾功能的不断恶化抗凝药物使用的概率则是不断的减少。抗凝药物的主要是通过抑制凝血因子，进而抑制凝血过程，同时也增加了出血的概率。对于 CKD 的患者，随着肾功能不断恶化，尿毒症毒素的潴留导致血小板功能降低、凝血因子活性降低等因素，不正确的服用抗凝药会增加出血风险。对于血液透析的患者，制造动静脉瘘的过程中或是动静脉瘘穿刺过程中可能会发生难以控制的出血，或因为血栓引起动静脉瘘阻塞。因此，对于 AF 合并 CKD，包括维持行透析的患者，给予抗凝药前应先根据肾功能选择抗凝药物剂量。根据 GFR 的结果来选择抗凝药物剂量，会造成抗凝不足、过度抗凝或可能出现更差的临床结局。为避免不良临床事件的发生，应根据 Cockcroft-Gault 公式计算 Ccr 的结果选择药物剂量。一项针对 AF 合并 CKD 患者的研究表明，根据 GFR 的结果选择药物剂量，这可能会导致大多数患者抗凝不足，或是抗凝过度，其间可能加重肾功能的恶化或者造成不良的出血事件的发生<sup>[10]</sup>。我们常用根据 GFR 数值评定 CKD 分级，如果在选择抗凝药物的剂量上根据 Cockcroft-Gault 公式计算 Ccr，视 Ccr 结果给予抗凝药物及其剂量，可以避免抗凝不足或过度。国内最新的 AF 指南同样建议根据 Ccr 的结果选

择抗凝药物及其剂量<sup>[11]</sup>。

#### 5 抗凝药物的选择

利伐沙班主要的代谢途径是经肾脏，近期的研究表明，利伐沙班的剂量的调整应该在 Ccr 临界值（Ccr $<30\text{mL/min}$  和  $>50\text{mL/min}$ ）进行调整，可以避免治疗过度或者无效<sup>[12]</sup>。根据 Ccr 的结果评估肾功能，轻度肾功能损害（Ccr： $50\sim 80\text{mL/min}$ ）患者，无须调整利伐沙班剂量。若 Ccr 处于  $15\sim 30\text{mL/min}$ ，则慎用利伐沙班。对于 4-5 期的 CKD，甚至 ESRD 需要透析的患者，继续使用利伐沙班并不会起到良好的抗凝功效，甚至会加重残肾功能的恶化。虽然没有指南指出肾功能恶化的患者应首选华法林。在临床实践中，因华法林代谢不经肾脏，保证 INR 比值处于 2.0-3.0 范围内，Ccr $<30\text{mL/min}$ 、4-5 期的 CKD 患者可以考虑使用华法林抗凝，无须计算 Ccr 的结果。相比利伐沙班主要通过肾脏代谢，阿哌沙班可从体内多途径代谢，如肝、肾和少量通过胆汁。与华法林相比，阿哌沙班在减少 AF 患者的卒中或全身性栓塞方面具有更好的疗效，并且估计阿哌沙班的 Ccr $>25\text{mL/min}$ ，阿哌沙班已被美国食药监局标记为可用于接受血液透析的患者。阿哌沙班目前常用剂量为 5.0mg，若患者体重 $\leq 60\text{kg}$  或年龄 $\geq 80$  岁，或两者同时兼具者，则将剂量调整为 2.5mg。研究表明<sup>[12]</sup>，在 Ccr 25-30mL/min 的 AF 合并 CKD 患者，服用阿哌沙班 5.0mg bid 所引起的出血事件发生率少于华法林引起的出血事件，甚至比 Ccr $>30\text{mL/min}$  患者发生的出血概率更少。阿哌沙班 2.5 mg bid 与华法林相比，出血事件的发生率明显低于华法林。但关于出血风险，Ccr 25-30mL/min 与 Ccr $>30\text{mL/min}$  的患者，无论阿哌沙班剂量如何，阿哌沙班与华法林两者的治疗效果没有显著差异。

#### 6 ESRD 患者应用抗凝药物的风险

ESRD 是 CKD 的特殊人群，多数患者需要维持性透析治疗。就 AF 本身增加卒中的风险而言，ESRD 的患者卒中风险发生率估计增加 1.5 倍，大出血风险增加 1 倍<sup>[13]</sup>。由于缺乏 AF 合并 ESRD 接受血液透析患者使用 NOAC 的证据，导致日常实践的不确定性很大。因此，NOAC 在此类患者的应用上，目前尚无明确、安全可行结论。因肾功能衰竭，维持性透析患者无法通过肾脏的排泄功能将 NOAC 清除，药物会因此蓄积于体内从而引起出血风险的增加。达比加群酯可以通过透析方式清除，但利伐沙班

主要与蛋白质结合,透析无法将其清除,因而容易诱发出血。虽然阿哌沙班已被标记为可用于接受血液透析的患者,Miao<sup>[14]</sup>等研究发现阿哌沙班和利伐沙班在AF合并ESRD接受血液透析的患者中,两种药物发生卒中或全身性栓塞以及大出血事件的风险相似。Kyriakoulis<sup>[5]</sup>等报道的关于NOAC与AF伴随透析患者的荟萃分析指出接受血液透析的AF合并ESRD患者,与维生素K拮抗剂相比,接受NOAC治疗的患者发生缺血性卒中、全身性栓塞、轻微出血或大出血的风险相似。如此看来,AF合并ESRD使得NOAC的使用变得苛刻,长期抗凝治疗对此类患者仍然存在着疗效与安全性未知的情况。虽然目前NOAC在ESRD维持性透析患者中的疗效和安全性尚不清楚。相较于NOAC,华法林主要通过肝脏代谢,在保证INR2.0~3.0的范围内,华法林可应用于任何一个阶段的CKD,且不须考虑GFR及CCR。因此,华法林可作为AF合并ESRD的首选。但华法林易受到多种因素影响,频繁监测INR数值、出血的风险比NOAC高等种种缺点使得华法林是否可以直接应用ESRD患者中还有待研究。因ESRD病情的复杂性,且又需要长期透析,这类患者抗凝药物的应用至今没有一个明确、安全可行的结论。

## 7 LAAC治疗AF合并CKD

对于口服抗凝药物的不确定性,LAAC可能会是高出出血风险血液透析患者新型口服抗凝药物的替代方案。Genovesi等对接受血液透析的ESRD的患者行LAAC的研究结果提升<sup>[16]</sup>,LAAC植入成功率100%,随访的2年期间,LAAC出血风险和总死亡率较口服抗凝药物明显降低,而血栓栓塞事件发生率与口服抗凝药物对比无显著差异。对于口服抗凝药物治疗存在一定禁忌的AF合并CKD患者,LAAC是一种有效的可替代口服抗凝药物的介入治疗<sup>[17]</sup>。但对ESRD患者的研究显示,LAAC降低ESRD患者血栓栓塞风险,明显降低死亡率和出血风险,但发生器械相关血栓概率更高。

## 8 小结

虽然目前对于AF合并CKD治疗方案的研究有很大的进展,但在抗凝药物在使用上仍需仔细考量。AF的危害在于增加血栓的发生率,CKD存在着“贫血、出血和血栓形成倾向”。进行抗凝治疗,除了抗凝药物本身会引起的出血风险,还存在着“CKD”本身的“出血倾向”,这就增加AF合并CKD患者应用抗凝药物临床获益的不

确定性。对AF合并CKD的患者使用“R2CHA2DS2-VASc”进行抗凝评分,虽然可以更全面评估,但对于“肾功能不全占2分”这一标准,何种情况下才符合这一标准,目前未有明确定义。因此,“R2CHA2DS2-VASc”评分仍需进一步完善。为避免造成过度抗凝、不足以及其他不良的临床后果,应结合CCR结果选择抗凝药物的剂量来避免上述情况。若同时需要进行血液透析的AF患者,抗凝药物的应用则变得更加复杂。LAAC是一个不错的选择,但目前对ESRD患者的研究显示,LAAC可降低ESRD患者血栓栓塞风险,明显降低死亡率和出血风险,但发生器械相关血栓概率更高。因此,对于AF患者抗凝方案的拟定,特别是对于合并CKD的患者,我们仍有许多工作和研究需要进一步完善。

## 参考文献

- [1]上海市肾内科临床质量控制中心专家组.慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J].中华肾脏病杂志,2022,38(5):453-464.
- [2]慢性肾脏病非瓣膜性心房颤动抗凝管理工作组,韦洮.慢性肾脏病合并非瓣膜性心房颤动患者抗凝管理的专家共识[J].中国血液净化,2023,22(08):561-573.
- [3]龙国会,宋沧桑,李兴德,等.心房颤动合并慢性肾脏病患者口服抗凝药物治疗的研究进展[J].中国药物评价,2022,39(01):54-60.
- [4]Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China. Heart. 2021 Jan 28;107(7):535-41.
- [5]Brodsky SV, Mhaskar NS, Thiruveedi S, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy[J]. Kidney Res Clin Pract. 2017 Dec;36(4):387-392.
- [6]李文,董星形,贾强,等.服用利伐沙班是冠心病或非瓣膜性房颤患者发生急性肾脏病的危险因素[J].中华肾脏病杂志,2020,36(10):744-749.
- [7]Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2)

- index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts[J]. Circulation. 2013 Jan 15;127(2):224-32.
- [8]Yao X, Inselman JW, Ross JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020 Oct;13(10):e006515.
- [9]Harrington J, Carnicelli AP, Hua K, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF[J]. Circulation. 2023 Jun 6;147(23):1748-1757.
- [10]Yao RJR, Holmes DN, Andrade JG, et al. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II[J]. Am Heart Assoc. 2023 Mar 21;12(6):e026605.
- [11]中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(6) : 572-618.
- [12]Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease[J]. Circulation. 2020 Apr 28;141(17):1384-1392.
- [13]Halperin LF, Lee MK, Liew J, et al. Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease on Dialysis: A National Survey[J]. Can J Cardiol. 2021 Jun;37(6):924-928.
- [14]Miao B, Sood N, Bunz TJ, et al. Rivaroxaban versus apixaban in non-valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis[J]. Eur J Haematol. 2020 Apr;104(4):328-335.
- [15]Kyriakoulis I, Adamou A, Stamatou I, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Intern Med. 2024 Jan;119:45-52.
- [16]Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, et al. Correction to: Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis[J]. Nephrol. 2021 Feb;34(1):63-73.
- [17]陈敏, 任邦嘉欣, 李文韬, 等. 左心耳封堵术治疗心房颤动合并慢性肾脏病的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(07): 1066-1070.

通讯作者简介: 梁世龙(2000.02-), 男, 汉族, 广西贵港人, 本科, 医师, 研究方向: 中医内科学心病学。