

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

慢性肾脏病非瓣膜性心房颤动抗凝管理工作组

【摘要】慢性肾脏病合并非瓣膜性心房颤动患者存在血栓栓塞类疾病、出血发生率高等特点,此类患者抗凝治疗是肾脏科医生和心脏科医生的难点。基于当前诊疗现状,本专家共识由肾脏病、心脏病、药理学专家组成的编写委员会共同编写,结合循证医学证据及临床使用经验,系统介绍了慢性肾脏病合并非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞风险及出血风险评估、抗凝时机及用药选择等。目的在于指导、规范慢性肾脏病合并非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗,提高临床诊疗水平。

【关键词】慢性肾脏病;心房颤动;抗凝

中图分类号: R692 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2023.08.001

Expert consensus on anticoagulation management in chronic kidney disease patients complicated with non-valvular atrial fibrillation *The Working Group on Anticoagulation Management of Non-valvular Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease Patients Blood Purification Center Branch of Chinese Hospital Association*

Corresponding author: WEI Tao, Email: weitao63@163.com

【Abstract】 The incidence of thromboembolic diseases and hemorrhage is high in chronic kidney disease (CKD) patients complicated with non-valvular atrial fibrillation. Nephrologists and cardiologists are facing problems in anticoagulation treatment for these patients. A committee composed of nephrologists, cardiologists and pharmaceutical experts compiled the consensus based on current status of clinical diagnosis and treatment of the disease. According to the data of evidence-based medicine and clinical experiences, this consensus systematically introduces the risk assessment of thromboembolism and bleeding, the timing of starting anticoagulant therapy and the drug of choice, in order to guide and standardize the anticoagulant treatment and to improve clinical diagnosis and treatment of non-valvular atrial fibrillation in CKD patients.

【Key words】 Chronic kidney disease; Atrial fibrillation; Anticoagulation

第1章 共识的适用人群及制定方法

本共识的适用人群为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 合并非瓣膜性心房颤动 (以下简称房颤) 的人群。CKD 使用改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南中的概念; 非瓣膜性房颤是指没有机械瓣或中度至重度二尖瓣狭窄 (通常是风湿性瓣膜) 的房颤。

证据评价: 本共识推荐意见采用建议强度和证据质量等级相结合的方法, 分级标准见表1。

推荐意见采用专家一致性原则, 组织德尔菲法调查和多轮讨论达成对推荐意见的共识。参与投票的专家若超过2/3同意该条推荐意见, 则达成共识; 对于未达成共识的推荐意见, 根据专家意见进行修改后再次进行专家投票, 直到达成共识。达成共识的推荐意见交由外部评审专家组进行独立评审。工

表1 推荐强度的分级

推荐强度的分级	强度	用词
1级	强	“推荐… 应该”
2级	弱	“建议… 可以”

作组记录评审结果, 并根据这些结果, 修改完善推荐意见的内容。工作组在征得共识编写委员会2/3成员同意的情况下, 可对推荐意见存在的重要问题进行修订和完善。

本共识经批准、发布和发表后, 将按计划传播、实施、评价和定期更新。临床医师应用时应考虑患者个体化需求, 并评估这些建议的适当性。

第2章 推荐意见

1 前言

心血管疾病是CKD患者的主要死亡原因之一。房颤是最常见的心律失常, 在普通人群中发生率高

作者单位: 中国医院协会血液净化中心分会

通讯作者: 韦涛 100044 北京, 北京大学人民医院肾内科 Email: weitao63@163.com

达1%~2%，与患者发生卒中或全身性血栓栓塞的风险增加密切相关。流行病学调查显示我国年龄标准化的房颤患病率约为1.8%，据此估计现患人数为800万~1000万左右^[1]，且随着人口老龄化进展仍在不断增加。房颤在CKD患者中更为普遍，据报道，13%~27%的CKD患者合并房颤^[2,3]。Nelson SE等人在1项回顾性队列研究中显示CKD 1~2期的患者2年中房颤的发病率为12.2%，3~5期为14.4%，终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者中为13.4%，而无CKD患者房颤发病率为7.5%^[4]。据估计，肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)每降低10 ml/(min·1.73m²)，卒中风险就会增加7%^[5]。进展为ESRD并需要透析时，房颤的患病率至少是普通人群的10倍^[6]。在开始行血液透析的老年患者中，透析第1年新诊断房颤的累积发生率接近15%^[7]。社区动脉粥样硬化风险(atherosclerosis risk in communities, ARIC)研究队列中，GFR<30 ml/(min·1.73m²)的患者房颤发生率是eGFR正常患者的3倍^[8]。透析预后与实践模式研究(dialysis outcomes and practice patterns study, DOPPS)对17 513名血液透析患者的调查显示房颤患病率为12.5%^[9]。Airy M等人纳入62 459名eGFR在15~59 ml/(min·1.73m²)的患者，以评估房颤与CKD患者中其特异性病因与死亡率之间的关系，入组患者中6639例合并房颤，中位随访时间为4.1年，共有19 094名患者死亡，调整多变量因素后，合并房颤患者的全因死亡率风险增加23%，心血管死亡风险增加45%^[10]。

任何形式的非瓣膜性和瓣膜性房颤，即阵发性、持续性、长程持续性或永久性房颤，均可发生左心耳和/或心房血栓形成并引起栓塞。由于存在栓塞风险，目前各种指南推荐所有瓣膜性房颤患者和大多数非瓣膜性房颤患者接受长期口服抗凝治疗。但该治疗会引起患者出血风险增加，因此其抗凝推荐必须同时考虑利与弊。然而，即使没有口服抗凝药物，CKD患者固有的出血风险也较高，包括颅内出血、消化道出血和血管通路部位的出血等。由于CKD合并房颤患者的抗凝治疗的复杂性，在这类患者中使用抗凝治疗应该是肾脏科医生和心脏科医生合作决策的过程。为指导临床医生认识CKD患者合并房颤的高风险，并针对各期CKD合并房颤患者进行规范抗凝并监测、评估血栓栓塞及出血并发症。由中国医院协会血液净化中心分会牵头组织我国肾脏病学、心脏病学、药理学专家共同制定此共识，以最大限度地帮助指导临床医生对CKD合并房颤患者的抗凝治

疗管理。

2 房颤定义及诊断

实践要点 2.1: 房颤的诊断需要心电图典型的房颤表现。

实践要点 2.2: 我们推荐临床上诊断房颤的患者均应该行超声心动图检查，必要时行经食道超声心动图，以评价患者房颤是否合并瓣膜性疾病。

房颤是一种以心房电激动紊乱及其导致的心房机械收缩无效为特征的室上性心律失常。房颤可阵发发作，也可持续出现，根据房颤的持续时间和节律控制的可能性将其分为初诊房颤、阵发性房颤、持续性房颤、长程持续性房颤(房颤持续时间≥12个月，并可经外科或内科消融转复为窦性心律)和永久性房颤。房颤患者中60%以上有症状，17%症状明显^[11]，包括心悸、呼吸困难、胸闷、胸痛、头晕等，也可能因长间歇而出现黑矇、晕厥。而约1/3的患者可自诉“无症状”，尤其是老年、长程持续性房颤或导管消融术后患者，但实际上仍可能存在乏力或活动耐量下降等非特异性表现^[1,12]。一些房颤患者甚至以血栓栓塞和心功能不全等并发症作为首表现。

房颤是一种心电图诊断，本共识所适用人群需要心电图确诊为房颤。另外，本共识主要针对非瓣膜性房颤人群。而瓣膜性房颤(主要指房颤合并人工心脏瓣膜、二尖瓣中-重度狭窄)在口服抗凝药种类、国际标准化比值(international standard ratio, INR)目标等方面均与非瓣膜性房颤不同，且并未被新型口服抗凝药(new-oral-anticoagulants, NOACs)的大规模随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)纳入，到目前为止仍存在一些争议，因此本共识不适用于这部分人群。需要指出退行性心脏瓣膜病已纳入NOACs应用于房颤抗凝的主要RCT中，而轻-中度瓣膜返流是房颤常见的临床现象，这两类患者仍属于本共识应用范畴。

3 CKD合并非瓣膜性房颤的危险因素

我们推荐应该在CKD合并非瓣膜性房颤的患者中筛查常见的危险因素，寻找可改善的危险因素给予控制。

CKD患者易发生房颤，而房颤也与肾功能不全发生率增加和CKD进展的风险增加相关。房颤和CKD具有共同危险因素且常常共存。CKD患者中15%~20%患有房颤，而房颤患者中40%~50%存在CKD^[13,14]。而且，肾功能越差，房颤发生率越高。肾脏疾病数据网络(China kidney disease network, CK-NET)2016年数据提示CKD可使男性房颤患病率增加68%、女性增加143%^[15]。根据日本新潟县进行

的包括235 818例志愿参加的普通人群、平均随访5.9年的前瞻性队列研究^[16],基线eGFR 30~59 ml/(min·1.73m²)者房颤风险增加32%,而<30 ml/(min·1.73m²)者则增加57%。根据ARIC队列研究10年随访的数据^[17],在调整其他心血管危险因素后,与eGFR≥90 ml/(min·1.73m²)者相比,eGFR 60~89 ml/(min·1.73m²)、30~59 ml/(min·1.73m²)、15~29 ml/(min·1.73m²)者房颤风险分别增加30%、60%和220%,而尿蛋白增加也增加房颤风险。

CKD患者血流动力学状态、神经和体液调节、代谢状态和毒素水平等各方面因素均发生改变,并通过多方面机制产生导致和维持房颤的电生理和结构基质,例如:①炎症:CKD患者炎症指标升高,有研究提示出现房颤者炎症指标更高,且炎症指标水平和房颤负荷呈正相关;②交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活:促使心房肌细胞凋亡、心房纤维化,易于房颤发生和维持;③心脏结构和功能改变:CKD患者左心房和左心室扩大、左心室舒张和收缩功能降低等更为常见,而心肌纤维化也更为常见,这些都使得房颤更易发生和维持。

透析过程中电解质的快速转移、血容量及血压的急剧变化、心肌顿抑、自主神经功能紊乱均是血液透析患者发生房颤的危险因素,长期透析患者房颤患病率达27%^[18]。根据美国肾脏数据系统(United States renal data system,USRDS)4年随访结果^[19],透析患者房颤发生率达12.5/1000人年,与因房颤住院相关的独立预测因素包括:年龄≥71岁、血液透析(以下简称血透)、服用地高辛和透析前低血压。血透患者房颤住院的风险是腹膜透析患者的2.19倍,而与透析前收缩压<130 mmHg(1 mmHg=0.133kPa)者相比,透析前收缩压130~146 mmHg者房颤住院风险降低63%,147~162 mmHg者降低57%。血透患者透析日发生房颤的频率约为非透析日的3倍,而透析日发生的房颤基本上都发生于透析中和透析后,有研究提示超滤率是发生房颤的独立预测因素,以8.6 ml/(kg·h)为界值具有100%的敏感性和50.7%的特异性^[20]。

CKD合并房颤与多种不良预后相关,如脑卒中、心力衰竭、CKD进展以及死亡等^[21]。另一方面,很多传统的心血管危险因素既是CKD的易患因素,也是房颤的易患因素,例如老年、吸烟、男性、肥胖、高血压、糖尿病和睡眠呼吸暂停等。从这个角度上看,在这部分患者中更应重视综合心血管危险因素的控制和心血管并发症的预防。我们建议在CKD合并房颤患者中筛查并控制常见的危险因素,以期改善CKD

合并房颤患者的预后。

4 CKD合并非瓣膜性房颤患者血栓栓塞风险评估

我们推荐应该根据肾功能及风险评分对患者进行全面评估,评估内容包括患者的一般状况、血常规及肝、肾功能等。

实践要点4.1:我们推荐对于CKD 1~2期的房颤患者,评估工具与普通人群相似,应该使用CHA₂DS₂-VASc评分。

实践要点4.2:我们建议对于CKD 3~4期、未透析的CKD 5期以及腹膜透析合并房颤的患者,评估工具推荐可以使用根据CKD校正的血栓风险评分。

实践要点4.3:我们建议对于CKD 5D期的患者,评估工具推荐可以使用透析风险评分。

CKD本身是脑卒中的独立危险因素,肾功能不全和蛋白尿均可增加脑卒中风险。根据1项荟萃分析^[22],eGFR<90 ml/(min·1.73m²)可增加39%的脑卒中风险,而eGFR每降低10 ml/(min·1.73m²),脑卒中风险增加7%;蛋白尿则可增加脑卒中风险达68%,尿白蛋白-肌酐比值(albumin creatinine ratio,ACR)每增加25 mg/mmol,脑卒中风险增加10%。而在CRIC队列研究中,蛋白尿对脑卒中的预测价值甚至比eGFR更强^[23]。CKD和脑卒中中存在很多共有的危险因素,如高血压、糖尿病、吸烟、高脂血症等,而房颤也是一项重要的共有危险因素。合并房颤和CKD的患者发生脑卒中、其他血栓栓塞并发症和死亡的风险高于单独发生CKD或房颤的患者。基于6项高质量房颤口服抗凝RCT的荟萃分析显示:较之肌酐清除率(CrCl)>80 ml/min的房颤患者,CrCl 50~80 ml/min者血栓栓塞风险增加54%,而CrCl<50 ml/min者则达2倍以上^[24]。而另有研究中房颤患者(*n*=10 908)蛋白尿的存在与血栓栓塞风险增加54%相关,血栓栓塞风险也随着基线eGFR的降低而增加^[25]。

CHADS₂积分是房颤血栓栓塞并发症风险评估的经典方案,但其对低-中危患者的区分度较差,因此近10年来已被CHA₂DS₂-VASc积分所取代。而纳入肾脏相关因素的房颤血栓栓塞危险分层积分系统还包括R₂CHADS₂积分和ATRIA积分等。R₂CHADS₂积分是在CHADS₂积分的基础上对于eGFR<60 ml/min的患者追加2分,简单易行,在多个队列里验证的C统计量在0.50~0.80^[26]。但R₂CHADS₂积分仅纳入了eGFR这一因素,而且是在作为利伐沙班用于房颤抗凝主要RCT的试验人群中得出,这一人群血栓风险较高(平均CHADS₂积分达4.2),且排除了eGFR在30 ml/min以下的患者^[27]。而ATRIA积分是基于ATRIA队列研究人群得出,包括女性、糖尿病、充血性心力衰竭、高

血压、蛋白尿、肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease, MDRD) 计算 eGFR<45 ml/(min·1.73m²) 或 ESRD 等危险因素, 每个危险因素计1分, 并根据年龄和既往血栓栓塞事件等因素追加积分。ATRIA 积分应用于多个队列的C统计量约0.53~0.67, 看似低于 R₂CHADS₂ 积分, 但其纳入了蛋白尿等与肾病相关的危险因素, 其问题在于和 R₂CHADS₂ 积分一样, eGFR 也是采用了单一界限, 对不同 eGFR 的血栓栓塞风险未能精准预测, 而且对于 ESRD 患者不同肾脏替代治疗方式的不同血栓栓塞风险也未考虑。

除了 eGFR 和蛋白尿之外, 还有很多 CKD 相关因素和血栓栓塞有关。例如贫血是 CKD 患者常见的并发症, 且需应用红细胞生成素(erythropoietin, EPO) 治疗。血栓栓塞是 EPO 治疗可能遇到的不良反应之一, 多项研究提示积极的 EPO 治疗和较高的血红蛋白(Hb) 水平致脑卒中风险增加^[28-30]。高Hb的血栓栓塞风险是来自其本身还是 EPO 治疗不易分清。KDIGO 指南建议在 Hb<100 g/L 或 CKD 5 期患者 90~100 g/L 时开始 EPO 治疗, 而 Hb 目标为 115 g/L 而不高于 130 g/L。高血压是另一个和血栓栓塞相关的 CKD 常见并发症。虽然血压>140/90 mmHg 是 CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 积分的危险因素之一, 但在 CKD 患者这一阈值可能不同。

基于以上考虑, 有研究使用根据 KDIGO 定义的 CKD 分期提出新的 CKD 校正的血栓风险评估系统, 既包括房颤常用的 CHA₂DS₂-VASc 积分中各项危险因素, 又纳入 KDIGO 基于不同水平 eGFR 和尿蛋白的血栓风险预测以及 Hb 和不同血压阈值等 CKD 患者特有的危险因素。根据 CKD 预后计算分数: 非常高风险(红色区域) 评分为 3 分, 高风险(橙色区域) 评分为 2 分, 中等风险(黄色区域) 评分为 1 分, 低风险(绿色区域) 评分为 0 分, 见图 1。最新的 KDIGO 指南将高血压定义为血压>130/80 mmHg, 而 EPO 治疗时的血

		持续蛋白尿分类				
		说明及范围				
		A1	A2	A3		
		正常或轻度增加	中度增加	重度增加		
		<30 mg/g	30~300 mg/g	>300 mg/g		
		<3 mg/mmol	3~30 mg/mmol	>30 mg/mmol		
GFR 分类 [ml/(min·1.73m ²)] 说明及范围	G1	正常或升高	≥90	0	1	2
	G2	轻度下降	60~89	0	1	2
	G3a	轻到中度下降	45~59	1	2	3
	G3b	中到重度下降	30~44	2	3	3
	G4	重度下降	15~29	3	3	3
G5	肾衰竭	<15	3	3	3	

注: GFR: 肾小球滤过率; KDIGO: 改善全球肾脏病预后组织; CKD: 慢性肾脏病。

图1 KDIGO 2012 指南, 根据 GFR 和白蛋白尿程度对 CKD 的分期

红蛋白>125 g/L 可加 1 分, 见表 2。

ESRD 尤其是接受规律透析治疗者构成 CKD 患者中的一组特殊人群。既往关于房颤血栓栓塞风险评估的研究大多除外 ESRD 患者, 因此用于普通房颤人群的 CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASc 等积分未必适用于 ESRD 或透析人群。不同队列中的数据均显示: 如将 CHA₂DS₂-VASc 等积分应用于血透人群, 几乎所有患者均具有口服抗凝指征, 但同等 CHA₂DS₂-VASc 积分的房颤患者, 血透患者的脑卒中风险似乎低于非透析患者^[31-34]。实际上, 在透析患者中, 房颤是否增加缺血性卒中风险尚存争议。根据 Zimmermen D 等^[35] 纳入 2001—2011 年 13 项队列研究的荟萃分析提示透析患者中房颤是脑卒中的危险因素, 合并房颤者脑卒中发生率为 5.2/100 人年, 而不合并房颤者为 1.9/100 人年。然而随后的一些研究结果则对此存疑。Findlay MD 等^[36] 抽取 1382 例透析患者电子病历数据进行多因素回归分析提示透析患者脑卒中独立预测因素仅包括既往卒中史、糖尿病、开始透析年龄等, 但并不包括房颤, 华法林治疗也并不能显著改变脑卒中发生率。而在 Murray AM 等^[37] 报道的包括 2 万余例美国

表2 根据CKD校正的血栓风险评估和CHA₂DS₂-VASc评分比较

根据CKD校正的评分危险因素	得分	CHA ₂ DS ₂ -VASc 危险因素	得分
KDIGO-CKD 风险分期	0~3	充血性心力衰竭/LVEF≤40%	1
血红蛋白≥125 g/L 接受 ESA	1	高血压	1
高血压≥130/80 mmHg	1	年龄≥75 岁	2
充血性心力衰竭	1	糖尿病	1
年龄≥75 岁	2	既往中风、TIA 或血栓栓塞	2
糖尿病	1	血管疾病(先前心肌梗死, 外周血管病, 或主动脉斑块)	1
既往中风、TIA 或血栓栓塞	2	年龄 65~74 岁	1
血管疾病(既往 MI、PAD 或主动脉斑块)	1	女性	1
年龄 65~74 岁	1		
女性	1		

注: CKD: 慢性肾脏病; KDIGO: 改善全球肾脏病预后组织; LVEF: 左心室射血分数; MI: 心肌梗死; PAD: 周围血管疾病; TIA: 短暂性脑缺血发作。

KDIGO-CKD 风险分期: 非常高风险评分为 3 分, 高风险评分为 2 分, 中等风险评分为 1 分, 低风险评分为 0 分。

透析患者的队列研究也发现透析患者脑卒中仅与年龄、女性、糖尿病等相关,且也并不包括房颤。日本新潟县进行的注册研究^[38]对380例未服用口服抗凝药的血透患者平均随访36月,发现房颤和全因死亡显著相关($HR=1.82, 95\% CI: 1.12\sim 2.94, P=0.014$),而合并房颤者缺血性卒中发生率似乎较高,但并无显著统计学差异($HR=1.91, 95\% CI: 0.74\sim 4.92, P=0.177$)。而在我国台湾地区健保1998—2011年数据进行的1项倾向性评分配对分析中,合并房颤的血透患者全因死亡($aHR=1.59, 95\% CI: 1.52\sim 1.67$)和缺血性卒中发生率($aHR=1.27, 95\% CI: 1.13\sim 1.43$)均升高,但将院内死亡作为竞争风险考虑后,房颤却并未显著增加缺血性卒中发生率^[25]。

血透患者合并房颤时缺血性卒中风险增加并不像普通人群那么显著,其可能原因在于:①血透患者的死亡率构成了缺血性卒中的竞争风险,降低血透合并房颤达到缺血性卒中终点的概率;②血透过程中使用肝素或低分子量肝素等抗凝药物;③血透患者中无症状房颤较多,可能使得“无房颤”对照组的缺血性卒中发生率被高估。尤其是考虑到血透人群的高出血风险,de Vriese AS等^[39]提出透析风险评估用于血透合并房颤患者的口服抗凝决策。这一评分系统包括既往缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)病史(3分)、糖尿病(1分)、年龄 >75 岁(1分)、近1年内曾消化道出血(-1分),积分 ≥ 2 分者建议口服抗凝治疗,详见表3。

表3 透析患者血栓风险评估

危险因素	得分
缺血性卒中/TIA 病史	3
年龄 ≥ 75 岁	1
糖尿病病史	1
消化道出血 <1 年	-1

注:TIA:短暂性脑缺血发作。

5 CKD合并非瓣膜性房颤患者出血风险的评估

我们推荐应该根据肾功能及风险评分全面评估CKD合并非瓣膜性房颤患者出血风险。

在CKD患者中,房颤同样与出血事件的风险增加有关。1项纳入4937名参与者的前瞻性队列研究中观察到eGFR下降与出血性卒中风险之间呈独立的负相关性,在GFR最低四分位数的CKD患者中,出血性卒中的风险是最高四分位数患者的4倍^[40]。CKD患者(尤其是接受透析的终末期肾病患者)经常发生消化道出血,且比没有CKD的患者更严重,因此,我们推荐患者的出血风险评估应参考肾功能。

2020年欧洲心脏病学会(European Society of cardiology, ESC)指南^[41]推荐采用HAS-BLED评分评估口服抗凝药物患者的出血风险,其中难以控制的高血压、肝功能异常、肾功能异常、卒中史、出血史或出血倾向、INR不稳定[达治疗窗内时间(time in therapeutic range, TTR) $<70\%$]、老年、药物、酗酒分别评分为1分,评分 ≥ 3 分提示出血风险高。对于一般人群,HAS-BLED评分可有效预测65%以上的出血事件。因此,我们推荐CKD患者应评估其出血风险,并根据肾功能情况选择恰当的风险评估工具。

实践要点5.1:对于CKD 1~2期的房颤患者,评估工具与普通人群相似,我们推荐应该使用HAS-BLED评分。

实践要点5.2:我们推荐对于HAS-BLED ≥ 3 分的患者应纠正可改善的出血危险因素,然后再次进行重新评估。

实践要点5.3:对于CKD 3期及以上的患者,我们建议使用根据CKD校正的出血风险评估工具进行评估。

对于CKD 1~2期的房颤患者,目前无证据提示早期CKD患者出血风险与普通人群不同,因此使用HAS-BLED评分即可。然而,有研究显示HAS-BLED评分高的部分患者口服抗凝药物的临床获益仍大于出血风险,提示此类患者不应禁用抗凝药物,而应纠正可调节的出血危险因素,再次予以评估,评估出血风险下降的患者可以酌情给予抗凝治疗,但需要密切监测患者的出血风险。需注意不同药物(如维生素K拮抗剂和NOACs)对于肾功能有不同的要求。

对于晚期CKD患者,因为肾功能下降及CKD并发症的影响,患者出血风险评价应与一般人群不同。有研究建议在传统的HAS-BLED评分中增加CKD分期、贫血等指标构建新的出血风险评估,见表4。

2018年NOACs实践指南^[42]指出:合并消化道大出血的房颤患者,如存在以下因素:出血部位不明、消化道多发血管发育异常、没有可逆因素、抗凝治疗中断时发生出血、酗酒、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后双联抗血小板、高龄等,则需要多学科联合会诊后决定是否抗凝。如需抗凝,可在4~7天后重启抗凝,对于年龄 ≥ 75 岁老年患者优先考虑NOACs抗凝。若倾向于不抗凝,可考虑行左心耳封堵。

6 CKD合并非瓣膜性房颤患者个体化抗凝的时机选择

我们推荐个体化评价抗凝的风险及收益,当收益超过风险时应该给予抗凝治疗。

表4 根据CKD校正的出血风险评估和HAS-BLED出血评分比较

根据CKD校正的出血风险评估因素	得分	HAS-BLED危险因素	得分
KDIGO-CKD出血风险分级	0~1	高血压(即血压控制不佳)	1
贫血(Hct<30%,或Hb<100g/L)	1	肾和肝功能异常(各1分)	1或2
高血压(≥130/80mmHg)	1	卒中	1
肝硬化或胆红素>正常上限2倍,AST/ALT/ALP>正常上限3倍	1	出血倾向	1
年龄≥65岁	1	INR值波动(服用华法林)	1
卒中史	1	年龄>65岁	1
出血史	1	药物(同时使用阿司匹林或非甾体抗炎药)或过量饮酒(各1分)	1或2
INR在治疗范围内时间<70%	1		
阿司匹林、氯吡格雷、非甾体抗炎药	1		
酒精≥8/周	1		

注:ALT:谷丙转氨酶;ALP:碱性磷酸酶;AST:谷草转氨酶;CKD:慢性肾脏病;Hct:红细胞比容;Hb:血红蛋白;INR:国际标准化比值;KDIGO:改善肾脏病预后组织。

决定CKD合并房颤患者是否应接受长期抗凝治疗的第一步是评估患者的血栓栓塞和出血风险,并考虑患者的偏好与意愿。因为肝素及低分子肝素需要静脉使用或者皮下注射,一般不作为长期抗凝治疗的选择,故以下主要讨论口服抗凝药(oral anticoagulants,OAC)治疗。在用药前需要仔细权衡口服抗凝治疗在降低中风风险益处和增加出血风险方面的风险,并与每位患者及家属进行讨论,充分告知用药及不用药物的风险利弊。与危及生命或严重出血(如颅内出血)的绝对风险增加相比,卒中绝对风险的估计降低幅度越大,患者从长期OAC中获益的可能性就越大。除血栓栓塞风险最低的患者外,所有患者的获益通常大于风险,而在卒中减少和出血风险不相上下的情况下,OAC净收益不大。

实践要点6.1:我们推荐对合并下列情况的CKD房颤患者不宜抗凝:严重血小板减少(血小板计数<50000/ml)、活动性出血、侵入性操作或产科分娩(近期、紧急或计划中)或近期手术有持续出血风险、怀疑主动脉夹层、恶性高血压、严重创伤、颅内或脊柱肿瘤和应用抗血小板药物、既往发生过危及生命的出血或反复出血患者。

实践要点6.2:我们推荐对于CKD 1~2期的房颤患者抗凝启动应该与普通人群相似;CHA₂DS₂-VASc评分男性≥2分、女性≥3分给予抗凝。

实践要点6.3:我们建议对于CKD 1~2期,CHA₂DS₂-VASc评分为1的男性患者和2的女性患者,如果年龄为65~74岁,可以长期OAC。

实践要点6.4:对于CKD 3~4期、未透析的CKD 5期以及腹膜透析的房颤患者,可用于制定循证抗凝决策的数据极少,可以根据个体的估计风险和获益决定是否抗凝治疗。

实践要点6.5:我们建议对于CKD 5D期行血液透析的房颤患者不应常规接受口服抗凝药治疗,建议在CHA₂DS₂-VASc评分≥6或在透析风险评分≥2时

可以考虑抗凝治疗。

需要注意的是,风险评分采用的评分系统不能反映所包含风险因素之间的风险差异。危险因素赋值为等分值,但实际代表的风险并不一致。例如,65~74岁与卒中风险密切相关^[43],浴室跌倒的风险显著高于其他危险因素。再如,既往卒中、短暂性脑缺血发作或血栓栓塞事件的病史被赋值为2分,较赋值为1分的危险因素相关风险增加5倍以上。对于eGFR为15~89ml/(min·1.73m²)的患者,评估的方法与一般方法相似。对于CKD患者均需要进行个体化风险评估,仔细权衡抗凝的益处和风险。心房扑动抗凝原则与房颤一致。阵发性房颤与持续性房颤抗凝决策一致。

7 CKD合并房颤患者抗凝药物的选择

实践要点7.1:我们推荐对于CKD 1~3期的房颤患者,华法林和NOACs均可用于抗凝治疗,首选NOACs。

实践要点7.2:我们建议对于CKD 4期的房颤患者,NOACs优于华法林。可以考虑应用直接凝血酶或Xa因子抑制剂,但需要减少剂量。

实践要点7.3:我们建议对于非透析依赖的CKD 5期血栓栓塞高风险的房颤患者,可以使用低剂量阿哌沙班或华法林进行抗凝治疗。

实践要点7.4:我们建议对于CKD 5D期的房颤患者,如需抗凝可选用阿哌沙班抗凝,如阿哌沙班无法获得,或可减量使用利伐沙班。

实践要点7.5:我们推荐使用华法林抗凝应该注意患者是否合并维生素K缺乏症,以免导致华法林无法在治疗范围内维持抗凝作用。

实践要点7.6:我们推荐使用华法林抗凝应该注意监测患者血管钙化进展情况,已有明显血管钙化,或使用后发生明显进展者建议改用其他药物抗凝。

实践要点7.7:我们推荐非透析依赖CKD患者使

用华法林抗凝时,需要监测肾功能,警惕患者可能发生肾小球出血从而继发急性肾损伤的可能。

对于CKD 1~3期的房颤患者,因便捷、有效,大多会选择NOACs而非华法林,然而支持证据有限。部分学者倾向于应用华法林,因其临床经验更多。

观察性研究评估华法林在合并房颤CKD患者中的有效性和安全性,这些研究得出不同的结论。2020年15项研究(共47 480例合并房颤的终末期肾病患者)的荟萃分析^[44]发现:应用华法林的患者与未服用华法林的患者在缺血性卒中风险($HR=0.96$, $95\% CI:0.82\sim1.13$)、死亡率($HR=0.95$, $95\% CI:0.83\sim1.09$)或大出血($HR=1.20$, $95\% CI:0.99\sim1.47$)方面无显著差异,但出血性卒中风险较高($HR=1.46$, $95\% CI:1.05\sim2.04$)。然而许多观察性队列并没有评估使用华法林的TTR。这可能导致偏倚,因为有证据表明更高的TTR与更好的结果相关。

对于CKD 4~5期的房颤患者,一般避免应用NOACs,因其肾功能突然恶化的风险更高,会引起NOACs清除率下降而增加出血风险,优选有监测手段的华法林,但须严格检测INR于2.0~3.0,尽量实现每年TTR>70%。如需选用NOACs,则建议优选阿哌沙班,其代谢途径对肾功能依赖性更小。ARIS-TOTLE试验纳入CKD 4期患者,亚组分析提示阿哌沙班组严重出血风险显著低于华法林组^[45]。而达比加群主要依赖肾脏清除,故不用于CKD 4~5期患者。

合并房颤的血液透析患者,如长期应用NOACs或华法林,建议透析中抗凝药物剂量减量,以减少出血风险。有研究显示与华法林相比,血液透析的房颤患者使用减少剂量的利伐沙班显著降低了致死性和非致死性心血管事件及主要出血并发症。由于缺乏强有力证据,对透析患者现有指南推荐较少,基于此本专家共识建议如无法获得阿哌沙班时,可减量使用利伐沙班。

华法林存在促进血管钙化进展风险^[46],其机理为:基质-羧基谷氨酸Gla蛋白(matrix gla protein, MGP)和华法林存在相互作用。MGP有5个 γ -

羧基谷氨酸残基,必须通过维生素K依赖的过程羧基化成其活性形式。然后,MGP的激活形式能够清除血管和组织中的磷酸钙,以防止钙化。华法林通过抑制维生素K依赖性的羧化反应干扰MGP的活性,最终导致血管钙化。应用华法林期间应监测血管钙化进展,如发生明显进展,则建议选择其他药物。

此外,应用华法林可出现肾小球出血甚至继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)^[47],尤其是开始用药的8周内。临床可表现为肾小球源性血尿,偶可出现红细胞管型,可伴不同程度的蛋白尿。故在应用华法林期间,建议监测肾功能,警惕AKI。

8 CKD房颤患者抗凝的监测

实践要点8.1:我们推荐评估并记录抗凝治疗前的凝血状态,包括血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)及活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)等。

实践要点8.2:我们推荐华法林起始剂量为2~3 mg/d,维持INR 2.0~3.0,治疗窗内时间>70%;

实践要点8.3:由于华法林受到多种因素的影响(包括遗传、药物和食物等),我们推荐应该加强患者教育和随访。

实践要点8.4:我们推荐在接受华法林治疗的患者中,INR应该在抗凝治疗开始时至少每周测定1次。

实践要点8.5:我们推荐当INR达到目标值且华法林剂量相对固定后,可以每4周检查1次。

实践要点8.6:我们推荐使用NOACs之前,患者必须接受基线肾功能检测。

实践要点8.7:我们推荐应该根据肾功能情况,按照KDIGO指南推荐的频率对患者进行定期复查(见表5),应该根据肾功能变化对NOACs进行相应的剂量调整(见表6)。

贫血是口服抗凝药物相关大出血的独立预测因子^[48, 49]。在1项房颤队列研究中,贫血与大出血和较低的TTR相关。在伴有中重度贫血的房颤患者中使用口服抗凝药物与更多大出血相关,且没有降低血

表5 KDIGO指南对CKD不同分期的复查频率建议

CKD分期	eGFR [ml/(min·1.73m ²)]	白蛋白尿分期		
		A1 (<30 mg/g 或 <3 mg/mmol)	A2 (30~300 mg/g 或 3~30 mg/mmol)	A3 (>300 mg/g 或 >30 mg/mmol)
G1	≥90	1 (如有CKD)	1	2
G2	60~89	1 (如有CKD)	1	2
G3a	45~59	1	2	3
G3b	30~44	2	3	3
G4	15~29	3	3	4+
G5	<15	4+	4+	4+

注:KDIGO:改善全球肾脏病预后组织;CKD:慢性肾脏病;eGFR:估算的肾小球滤过率。

栓栓塞风险^[50]。血小板减少症也与出血风险增加有关,当血小板 $>50 \times 10^9/L$ 时,正常抗凝被认为是安全的,而当血小板 $<50 \times 10^9/L$ 时,出血风险似乎会增加^[51, 52]。PT、APTT和INR主要用于初筛和评价患者出血风险。因此建议在开始抗凝治疗前,应检测血红蛋白、血小板计数、PT及APTT的水平,并尽可能纠正贫血和血小板减少症。

华法林相对分子质量为308.328,主要经肝代谢,血浆蛋白结合率99%,血液透析清除率 $<1\%$ 。CKD患者常伴随白蛋白降低,药物多以游离状态存在于血液中,增加出血风险。同时,尿毒症毒素诱导的血小板破坏、血液透析时频繁的导管操作、透析膜的滤过作用等也进一步增加CKD患者的出血风险^[53]。因此华法林治疗建议起始从小剂量开始,比如 $2.0 \sim 3.0 \text{ mg/d}$ 。

华法林抗凝治疗的效益和安全性取决于抗凝治疗的强度和稳定性,反映抗凝强度的指标常用INR的范围来表示;反映抗凝稳定性的指标常用TTR表示。临床研究证实抗凝强度为INR $2.0 \sim 3.0$ 时,华法林可有效预防房颤卒中事件,且并不明显增加出血的风险。如果INR <2.0 ,出血并发症少,但卒中中预防作用显著减弱;INR >4.0 时,则出血并发症显著增多,而进一步降低卒中事件的作用增加有限^[54, 55]。因此建议华法林用于房颤抗凝大多采用INR为 $2.0 \sim 3.0$ 。

对于存在基础肾脏病且INR过高的患者(INR >3.0),应用华法林可能导致CKD快速进展和急性肾损伤,即华法林相关性肾病^[56-58]。因此,应用华法林的CKD患者应严格控制INR于 $2.0 \sim 3.0$,并定期监

测肾功能。

TTR是反映华法林抗凝治疗稳定性的指标。一般情况下,TTR $>70\%$ 时,抗凝有效且安全。INR维持在治疗目标范围内的时间越长,华法林抗凝效果越明显,安全性亦越高,疗效越稳定^[59, 60]。故应尽量提高TTR到规定范围,增加其治疗有效性和安全性。

华法林的抗凝效果受食物及药物影响较大,用药期间注意保持饮食结构均衡,避免短期摄入大量富含维生素K或干扰维生素K合成的食物。若需使用与华法林有相互作用的药物,注意加强监测INR,及时调整剂量。常见的与华法林有相互作用的食物和药物见表7。

华法林2~4天起效,多数患者在5~7天达到治疗高峰,因此在起始治疗时应每周监测INR 1~2次。随机对照试验提示INR为 $2.00 \sim 3.00$ 时华法林剂量不变;当INR为 $1.51 \sim 1.99$ 时,将每周总剂量增加10%;当INR <1.50 时,将每周总剂量增加15%;当INR为 $3.01 \sim 4.00$ 时,将每周总剂量减少10%;当INR为 $4.00 \sim 4.99$ 时,建议先暂停1天,再将每周总剂量减少10%;当INR为 $5.00 \sim 8.99$ 时,建议暂停华法林至INR下降到目标范围后,再启动华法林抗凝,并将每周总剂量减少15%^[61]。有研究显示如果能在患者出院后5天、10天和30天接受INR监测,华法林不良反应发生率会显著下降^[62],因此规范监测非常重要。抗凝强度稳定后(连续3次INR均在监测窗内),可每月复查1次。

NOACs均不同程度地通过肾脏代谢,因此使用NOACs之前,患者必须接受基线肾功能检测,肾功能不全患者使用需减量,具体见表6。

表6 新型非维生素K拮抗剂口服抗凝药剂量推荐表

状态	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	艾多沙班
标准剂量	150 mg, b. i. d. /110 mg, b. i. d.	20 mg, q. d.	5 mg, b. i. d.	60 mg, q. d.
低剂量	110 mg, b. i. d. /75 mg, b. i. d. ¹⁾	15 mg, q. d.	2.5 mg, b. i. d.	30 mg, q. d. /15 mg, q. d. ²⁾
减量的标准	满足以下任一标准: 年龄 ≥ 75 岁 CrCl $30 \sim 49 \text{ ml/min}$	满足以下任一标准: 年龄 ≥ 75 岁 体质量 $\leq 60 \text{ kg}$ CrCl $15 \sim 49 \text{ ml/min}$	满足以下3项中的至少2项: 年龄 ≥ 80 岁 体质量 $\leq 60 \text{ kg}$ 血清肌酐 $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ 或满足单一条件:CrCl $15 \sim 29 \text{ ml/min}$	满足以下任一标准: 体质量 $\leq 60 \text{ kg}$ CrCl $15 \sim 49 \text{ ml/min}$

注:b. i. d.:每日2次;q. d.:每日1次;CrCl:肌酐清除率;¹⁾仅部分产品说明书建议用于CrCl $15 \sim 29 \text{ ml/min}$ 的患者。²⁾仅用于年龄 ≥ 80 岁,无法使用口服抗凝药标准剂量抗凝的非瓣膜病性房颤患者。

表7 与华法林有相互作用的食物和药物

相互作用	食物和药物
增强华法林抗凝效果的食物	西柚、葡萄柚、芒果、木瓜、大蒜、生姜、咖喱、鱼油、龟苓膏、丹参、枸杞等
减弱华法林抗凝效果的食物	绿叶蔬菜(菠菜、油菜、生菜、包菜、莴苣、韭菜、西芹、香菜)、胡萝卜、西红柿、西兰花、花椰菜、青椒、豆类、猪肝、大豆油、海藻类、苹果、桃、橘子、人参等
增强华法林抗凝效果的药物	阿司匹林、阿奇霉素、头孢类和喹诺酮类广谱抗生素、氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、红霉素、环磷酰胺、甲氨蝶呤、磺胺类、甲状腺素、地高辛、胺碘酮、氟伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、水杨酸类、保泰松、氯丙嗪、苯海拉明、奎尼丁等
减弱华法林抗凝效果的药物	利福平、异烟肼、消胆胺、硫唑嘌呤、环孢素、螺内酯、雌激素、口服避孕药、苯妥英钠、巴比妥类等

NOACs具有良好的有效性和安全性,使用过程中无需常规监测凝血功能^[63]。但若发生严重出血、血栓事件或急性肝肾功能不全,需要急诊手术;怀疑药物相互作用或过量服用时,可进行相应检测。检测指标包括PT、APTT、抗Xa因子活性和药物浓度等,其中抗Xa活性对于沙班类药物更能反映出血风险和抗凝效果。多项研究显示PT值能以2倍左右的非线性延长方式反映血液中治疗浓度的利伐沙班,但是难以精确调整用药剂量^[64]。PT对阿哌沙班、艾多沙班和达比加群的敏感性更低^[65,66]。对于使用沙班类的患者APTT在治疗浓度下的变异性大^[67],且其延长的程度小于PT延长的程度,相较于PT更不敏感^[68]。因此不推荐使用PT和APTT监测NOACs的血药浓度。多项研究显示抗Xa因子的活性值在较广的浓度范围内与质谱法测得的NOACs血浆浓度存在有很高的线性关系,可定量监测血药峰浓度和谷浓度,并以此反映药物的药动学特征^[69,70]。

NOACs均需通过肾脏清除,监测肾功能尤为重要。建议对于病情稳定的CKD患者,按照KDIGO指南建议^[71],联合CKD分期和白蛋白尿水平确定复查频率,见表5。例如处于CKD G3a2的患者,每年需至少检测2次肾功能,处于CKD G4a3的患者,每年需至少检测4次以上肾功能。急性疾病(如感染、急性心力衰竭等)对肾功能常会有短暂影响,在这种情况下应重新评估肾功能。

9 CKD房颤患者定期随访和评估

我们推荐应该定期随访并在随访中重新评估患者血栓栓塞风险、出血风险、心血管危险因素、合并症和肾功能状况。

实践要点9.1:我们推荐对于血栓栓塞风险低的患者(男性CHA₂DS₂-VASc评分为0,女性评分为1),应该在首次评估后4~6个月内进行重新评估。

实践要点9.2:我们推荐对于出血风险高的CKD患者(即HAS-BLED≥3),随访频率应该增加[例如,肾功能检查的最低频率(月)=CrCl÷10]。

房颤患者的卒中风险并非一成不变。在基线为低卒中风险(CHA₂DS₂-VASc 0或1)的房颤患者中,平均随访4年后48.5%的患者出现新发危险因素,不再是低风险^[72]。在最初低风险的房颤患者中,CHA₂DS₂-VASc评分每年增加约12%,因此应更频繁地重新评估该风险评分^[73]。我们建议应在首次评估后4~6个月内重新进行评估。

出血风险也是动态变化的,与单纯依赖基线HAS-BLED评分相比,关注出血风险的动态变化是大出血的更强预测因子^[74]。在mFAA-II研究中,使用

HAS-BLED评分动态监测和再评估出血风险,与较少的大出血事件、减少可逆转的出血危险因素和较高的OAC使用剂量相关。相比之下,未动态评估组出血比例更高,NOACs使用剂量总体下降25%^[75]。因此建议如有可能,在患者每次复诊时重新评估出血风险,至少4~6个月内进行重新评估。

对于出血风险高的CKD患者(即HAS-BLED≥3),或CrCl≤60 ml/min的患者,随访频率应该增加[例如肾功能检查的最低频率(月)=CrCl÷10]。对于有额外危险因素的患者(如高龄、虚弱、多重合并症等),肾功能监测频率亦应增加,并根据肾功能改变对剂量做相应的调整。

10 CKD房颤患者抗凝后出血的处理

我们推荐对于口服抗凝药物发生活动性出血的患者,评估患者的血流动力学、血压、凝血功能、肾功能等指标,根据患者出血严重程度采取相应治疗措施。

实践要点10.1:我们推荐对于少量出血患者,可以暂缓抗凝药物的应用;并重新评估患者的血栓栓塞风险与出血风险。

实践要点10.2:我们推荐对于中重度出血患者,应立即停用抗凝药物、查找出血原因并给予相应治疗。

实践要点10.3:我们推荐对于威胁生命的大出血,考虑使用抗凝药物的拮抗剂或紧急输入(活化)凝血酶原复合物浓缩物。

应用口服抗凝药物时发生出血首先应该:①询问末次抗凝药物的服用情况;②评价血肌酐(肌酐清除率)、Hb等;③快速评估凝血功能,包括血药浓度(若可行)。一般将出血程度分为轻度出血(如鼻出血、皮肤小瘀斑、轻微外伤后出血等)、中度出血(肉眼血尿、自发大片瘀斑、无血流动力学障碍而需要输血治疗)和严重出血(具有生命危险的出血,包括关键部位出血,如颅内出血、腹膜后出血及导致血流动力学不稳定的出血)。根据出血情况,分别采取不同的处理办法。

轻度出血者建议给予支持治疗,如机械压迫止血或手术止血。口服华法林者可推迟给药时间或暂停给药,直至INR<2.0。NOACs的半衰期较短,停药12~24小时后凝血功能即可改善。

中度出血需立即查找出血原因并给予相应治疗,包括补液、输血治疗。服用华法林者可给予维生素K₁(1~10 mg)静脉注射。因静脉注射维生素K₁可能会发生过敏反应,发生率约为0.03%,因此,注射应缓慢,并密切观察患者有无呼吸困难、低血压、休克等症。如最近一次服用NOACs时间低于2~4小

时,可口服活性炭和/或洗胃减少药物的吸收。达比加群酯可通过血液透析清除,但其他NOACs不易被透析清除。

发生严重大出血时需即刻逆转口服抗凝药物的抗凝作用。服用华法林者,应输注凝血酶原复合物或新鲜冰冻血浆,如病情需要可考虑输入血小板治疗。口服NOACs者,应给予特异性拮抗剂逆转NOACs的抗凝作用,比如依达赛珠单抗和andexanet α等。依达赛珠单抗是达比加群特异性逆转剂,它能与达比加群酯快速、特异结合,并呈剂量依赖性逆转达比加群酯的抗凝作用,不增加血栓风险^[76]。研究表明对达比加群酯抗凝治疗出血或紧急手术患者可给予依达赛珠单抗5g静脉注射(2.5g/次,共2次,间隔不超过15分钟),能快速、持续并安全逆转达比加群酯的抗凝作用^[77]。肾功能受损对依达赛珠单抗逆转效应无影响,也不需要调整剂量^[78]。andexanet α是一种改良重组人Xa因子,但不具有Xa因子活性,在健康个体中的研究显示给药数分钟后就能逆转利伐沙班等Xa因子拮抗剂的抗凝作用,短暂增加凝血活

性^[79],现已获美国食品药品监督管理局批准,但在我国尚未获批。在无特异性拮抗剂时可以给予凝血酶原复合物纠正凝血异常。具体见表8。

10 小结

房颤和CKD有着共同的危险因素,例如高龄、高血压和糖尿病。CKD的存在增加了房颤的风险,同样,房颤增加CKD进展的风险。房颤和CKD都与血栓栓塞风险增加有关,同时晚期CKD患者也表现出出血风险增加。因此,CKD房颤患者的抗凝治疗相对复杂,应根据患者个体情况全面评估卒中和出血风险,规范抗凝并监测、评估血栓栓塞及出血并发症,根据肾功能分期并在适当情况下使用高质量的抗凝方案。

局限性:当前有关CKD,特别是晚期CKD及透析患者合并房颤抗凝治疗的循证医学证据尚少。本共识以国际上最近发布的相关指南及相关文献作为参考,并广泛听取了我国肾脏病、心脏病学、药理学专家的临床经验及意见。要使本共识更适合我国CKD合并房颤抗凝的管理,需要更多的临床研究。本共识将依据未来发表的相关研究定期更新。缩略语见表9。

表8 房颤抗凝出血处理策略

轻度出血	中度出血	严重大出血
机械压迫止血或小手术止血。	立即查找出血原因并给予相应治疗,包括补液、输血治疗。	立即查找出血原因并给予相应治疗,包括补液、输血治疗。
服用华法林者可推迟给药时间或暂停给药,直至INR<2.0。	服用华法林者可给予维生素K ₁ (1~10mg)缓慢静脉注射。	服用华法林者应输注凝血酶原复合物或新鲜冰冻血浆,也可考虑输注血小板。
服用NOACs者停药12~24小时。	如最近一次服用NOACs时间低于2~4小时,可口服活性炭和/或洗胃。	服用NOACs者,应给予特异性拮抗剂,在无特异性拮抗剂时可以给予凝血酶原复合物。

注:INR:国际标准化比值;NOACs:新型口服抗凝药。

表9 缩略语表

英文缩写	英文全称	中文全称
ACR	albumin creatinine ratio	白蛋白-肌酐比值
AKI	acute kidney injury	急性肾损伤
APTT	activated partial thromboplastin time	活化部分凝血活酶时间
ARIC	atherosclerosis risk in communities	社区动脉粥样硬化风险
CKD	chronic kidney disease	慢性肾脏病
CKNET	China kidney disease network	肾脏疾病数据网络
DOPPS	dialysis outcomes and practice patterns study	透析预后与实践模式研究
EPO	erythropoietin	红细胞生成素
ESC	European Society of cardiology	欧洲心脏病学会
ESRD	end stage renal disease	终末期肾病
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
INR	international standard ratio	国际标准化比值
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	改善全球肾脏病预后组织
MDRD	modification of diet in renal disease	肾脏病饮食改良
MGP	matrix gla protein	基质-羧基谷氨酸Gla蛋白
NOACs	new-oral-anticoagulants	新型口服抗凝药
OAC	oral anticoagulants	口服抗凝药
PCI	percutaneous coronary intervention	经皮冠状动脉介入治疗
PT	prothrombin time	凝血酶原时间
RCT	randomized controlled trial	随机对照试验
TTR	time in therapeutic range	治疗窗内时间
USRDS	United States renal data system	美国肾脏数据系统

慢性肾脏病非瓣膜性心房颤动抗凝管理工作组

组长: 韦洮(北京大学人民医院)

秘书长: 赵新菊(北京大学人民医院)

秘书处(按姓氏笔画排序): 王琰(北京大学人民医院)、朱丽(北京大学人民医院)、昞峰(北京大学人民医院)、蒋晨曦(首都医科大学附属北京安贞医院)

专家组成员(按姓氏笔画排序): 马长生(首都医科大学附属北京安贞医院)、王荣(山东省立医院)、王俭勤(兰州大学第二医院)、王梅(北京大学人民医院)、王琰(北京大学人民医院)、韦洮(北京大学人民医院)、左力(北京大学人民医院)、叶智明(广东省人民医院)、付平(四川大学华西医院)、邢昌赢(江苏省人民医院)、朱丽(北京大学人民医院)、刘文玲(北京大学人民医院)、刘虹(中南大学湘雅二医院)、许俊堂(北京大学人民医院)、李学斌(北京大学人民医院)、李荣山(山西省人民医院)、李雪梅(北京协和医院)、汪年松(上海市第六人民医院)、张春燕(北京大学人民医院)、张健(中国医学科学院阜外医院)、林洪丽(大连医科大学附属第一医院)、昞峰(北京大学人民医院)、赵新菊(北京大学人民医院)、姚丽(中国医科大学附属第一医院)、倪兆慧(上海交通大学医学院附属仁济医院)、龚德华(中国人民解放军东部战区总医院)、梁馨苓(广东省人民医院)、蒋红利(西安交通大学第一附属医院)、蒋更如(上海交通大学附属新华医院)、蒋晨曦(首都医科大学附属北京安贞医院)

利益冲突声明: 本文作者无相关利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. *Heart*, 2021, 107(7):535-541.
- [2] Buchholz A, Ueberham L, Górczyska K, et al. Initial apixaban dosing in patients with atrial fibrillation [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(5):671-676.
- [3] Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(2): 265-277.
- [4] Nelson SE, Shroff GR, Li S, et al. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(4):e002097.
- [5] Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Abu-Assi E, et al. Comparison of stroke and bleeding risk profile in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. *Am J Cardiol*, 2023, 196:31-37.
- [6] Niu J, Shah MK, Perez JJ, et al. Dialysis modality and incident atrial fibrillation in older patients with ESRD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(3):324-331.
- [7] Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H, et al. Incidence rate of atrial fibrillation after dialysis initiation and its relationship with cardiovascular events[J]. *Acta Cardiol*, 2019, 74(6):527-535.
- [8] Kim ED, Soliman EZ, Coresh J, et al. Two-week burden of arrhythmias across CKD severity in a large community-based cohort: The ARIC study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(3):629-638.
- [9] Karaboyas A, Morgenstern H, Li Y, et al. Estimating the fraction of first-year hemodialysis deaths attributable to potentially modifiable risk factors: Results from the DOPPS[J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12:51-60.
- [10] Airy M, Schold JD, Jolly SE. Cause-specific mortality in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(1):36-45.
- [11] Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015, 8(4): 393-402.
- [12] Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities[J]. *Circulation*, 2012, 125(23): 2933-2943.
- [13] Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(7 Suppl):S71-78.
- [14] Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the loire valley atrial fibrillation project[J]. *Chest*, 2014, 145(6):1370-1382.
- [15] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906.
- [16] Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(4):629-636.
- [17] Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Circulation*, 2011, 123(25):2946-2953.
- [18] 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.
- [19] Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, et al. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality[J]. *BMC Nephrol*, 2003, 4:1.
- [20] Baek SD, Jeung S, Kang JY, et al. Dialysis-specific factors and incident atrial fibrillation in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):785-791.
- [21] Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, et al. Incident atrial fibrillation and the risk of stroke in adults with chronic kidney disease: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(9):1314-1320.
- [22] Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(7):1162-1169.
- [23] Sandsmark DK, Messé SR, Zhang X, et al. Proteinuria, but Not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study[J]. *Stroke*, 2015, 46(8):2075-2080.
- [24] Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2013, 44(5):1329-1336.

- [25] Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Circulation*, 2011, 123(25):2946-2953.
- [26] Abumuaileq RR, Abu-Assi E, López-López A, et al. Comparison between CHA2DS2-VASc and the new R2CHADS2 and ATRIA scores at predicting thromboembolic event in non-anticoagulated and anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15:156.
- [27] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883-891.
- [28] Pfeiffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21):2019-2032.
- [29] Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(3):288-294.
- [30] Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(1):44-56.
- [31] Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, et al. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11):1299-1308.
- [32] Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M, et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: Cross-sectional results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI) [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0169400.
- [33] Dzeshka MS, Lane DA, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: navigating the alphabet soup of risk-score acronyms (CHADS2, CHA2 DS2-VASc, R2CHADS2, HAS-BLED, ATRIA, and more) [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(10):634-644.
- [34] Shih CJ, Ou SM, Chao PW, et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: A competing-risk analysis of a nationwide cohort[J]. *Circulation*, 2016, 133(3):265-272.
- [35] 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.
- [36] Findlay MD, Thomson PC, Fulton RL, et al. Risk factors of ischemic stroke and subsequent outcome in patients receiving hemodialysis[J]. *Stroke*, 2015, 46(9):2477-2481.
- [37] Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, et al. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(7):1166-1173.
- [38] Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, et al. Atrial fibrillation had less impact on the risk of ischemic stroke in non-anticoagulated patients undergoing hemodialysis: Insight from the RAKUEN study[J]. *Intern Med*, 2018, 57(16):2295-2300.
- [39] de Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(11):2072-2079.
- [40] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study[J]. *Stroke*, 2007, 38(12):3127-3132.
- [41] Schleibinger R, Rillig A, Kirchhof P, et al. Update Vorhofflimmern: Die ESC-Leitlinien 2020 sowie aktuelle Daten zur frühen antiarrhythmischen Therapie [Update atrial fibrillation: the 2020 ESC guidelines and recent data on early rhythm control] [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2021, 32(2):257-263.
- [42] 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[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16):1330-1393.
- [43] Roger A, Cottin Y, Bentounes SA, et al. Incidence of clinical atrial fibrillation and related complications using a screening algorithm at a nationwide level[J]. *Europace*, 2023, 25(5):eua063.
- [44] Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4):e202175.
- [45] Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(22):2821-2830.
- [46] Mihaila RG. Warfarin involvement, in comparison to NOACs, in the development of systemic atherosclerosis [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2022, 166(2):150-154.
- [47] Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(12):2787-2793.
- [48] O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36:3258-3264.
- [49] Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study[J]. *Lancet*, 2016, 387:2302-2311.
- [50] Bonde AN, Blanche P, Staerk L, et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(46):3782-3790.
- [51] Leader A, Gurevich-Shapiro A, Spectre G. Anticoagulant and antiplatelet treatment in cancer patients with thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*, 2020, 191(Suppl 1):S68-S73.
- [52] Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus[J]. *Blood Transfus*, 2019, 17(3):171-180.
- [53] Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8):823-833.
- [54] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12):857-867.
- [55] Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis

- in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(4):739-749.
- [56] Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(12):2228-2234.
- [57] Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(10):1856-1862.
- [58] Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(2):181-189.
- [59] Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5):968-977.
- [60] Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008, 1(2):84-91.
- [61] Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial[J]. *Circulation*, 2012, 126(19):2309-2316.
- [62] Shields LBE, Fowler P, Siemens DM, et al. Standardized warfarin monitoring decreases adverse drug reactions [J]. *BMC Fam Pract*, 2019, 20(1):151.
- [63] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921):955-962.
- [64] 张鸿艳, 任静, 门剑龙. 抗凝药物的实验室监测[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(6): 565-570.
- [65] Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 437-450.
- [66] Samuelson BT, Cuker A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(1): 77-84.
- [67] 袁媛, 赵永红, 王斌. 非维生素K拮抗剂类口服抗凝药抗凝活性实验室监测的研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 28(6): 473-477.
- [68] Furugohri T, Isobe K, Honda Y, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(9):1542-1549.
- [69] Studt JD, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Accuracy and consistency of anti-Xa activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(8):1576-1583.
- [70] Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2):209-219.
- [71] Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3:1-150.
- [72] Chao TF, Liao JN, Tuan TC, et al. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119:1162-1170.
- [73] Domek M, Gumprecht J, Mazurek M, et al. Should we judge stroke risk by static or dynamic risk scores? A focus on the dynamic nature of stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74:491-498.
- [74] Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118:768-777.
- [75] Guo Y, Lane DA, Chen Y, et al. Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: the mAFA-II randomized trial[J]. *Am J Med*, 2020, 133(10): 1195-1202, e2.
- [76] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(6):1116-1127.
- [77] Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(1):198-205.
- [78] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会, 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 达比加群特异性逆转剂依达赛珠单抗的临床应用专家共识[J]. *中华心律失常学杂志*, 2020, 24(2):113-122.
- [79] Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):431-441.

(收稿日期:2023-06-15)

(本文编辑:李超)