

心房颤动合并慢性肾脏疾病患者 口服抗凝的治疗策略*

张卫芳¹ 熊爱珍¹ 程晓曙²

[摘要] 口服抗凝药物(oral anticoagulants, OACs)在预防心房颤动(atrial fibrillation, AF)导致的卒中和全身栓塞性疾病中发挥着重要作用,被广泛用于缺血中、高危的 AF 患者。AF 大多同时合并慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)。严重肾功能不全是 AF 患者发生卒中的独立危险因素,同时肾功能不全对 OACs 的体内处置也会产生不同程度的影响。因此,临床上对 AF 合并 CKD 患者的口服抗凝治疗方案需要更加谨慎。本文拟综述国内已批准的 OACs 在 AF 合并 CKD 患者的药代动力学变化及安全有效性,为指导临床上 OACs 的合理使用提供依据。

[关键词] 心房颤动;慢性肾脏疾病;口服抗凝药物;合理使用

doi: 10.13201/j.issn.1001-1439.2019.03.021

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation and concomitant chronic kidney disease

ZHANG Weifang¹ XIONG Aizhen¹ CHENG Xiaoshu²

(¹Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ² Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: CHENG Xiaoshu, E-mail: xiaoshumenfan@126.com

Summary Oral anticoagulants(OACs) have been widely used in patients with atrial fibrillation(AF) who have moderate or high risk of thromboembolism to reduce stroke and systemic embolism. AF and chronic kidney disease(CKD) frequently coexist. Stage 3 CKD is an independent risk factor for stroke in patients with AF. Besides, all OACs undergo renal clearance to varying degrees, and hence dosing, efficacy, and safety require special consideration in patients with CKD. This review is intended to explore the pharmacokinetic changes and safety and efficacy of approved OACs in patients with AF and CKD. Based on this, the OACs selection scheme and dose recommendation for this population are provided, in order to provide guidance for the rational use of OACs.

Key words atrial fibrillation; chronic kidney disease; oral anticoagulants; rational use

心房颤动(atrial fibrillation, AF)导致的脑

卒中和体循环栓塞事件,常可危及生命并严重影响患者的生存质量。抗凝治疗是预防和减少 AF 所致脑卒中的有效手段。目前我国临床常用于预防 AF 患者脑卒中的口服抗凝药物(oral anticoagulants, OACs)包括传统的华法林及新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOACs)达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班^[1]。

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81460010);“十二五”计划国家科技重大专项课题(No:2014ZX09303305);江西省科技厅青年科学基金(No:20171BAB215002);中国博士后科学基金(No:2017M622107);中国健康促基金会“新型口服抗凝药物的发展、评价与选用”科研课题公益项目[会字(2016)第99号];江西省卫生计生委科技计划(No:20195293)

¹南昌大学第二附属医院药学部(南昌,330006)

²南昌大学第二附属医院心血管内科

通信作者:程晓曙, E-mail: xiaoshumenfan@126.com

肺动脉高压患者介入封堵术后心脏结构及肺动脉压的观察[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 34(12): 1203-1206.

[17] 陈立斌,尹凤英,张盛敏,等. 超声心动图对慢性阻塞性肺病患者右心功能的评估价值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(9): 1079-1082.

[18] 陆叶,吕秀章. 超声心动图评价右心功能进展[J]. 中

华医学超声杂志(电子版), 2010, 7(11): 86-88.

[19] 冯坤,唐炯,范新荣,等. 3种不同手振声学造影剂在右心声学造影中应用的对比研究[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(12): 1175-1179.

[20] 孙军燕,张兆琪. 右心室功能评价的影像学方法进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2007, 30(1): 27-30.

(收稿日期:2018-09-26;修回日期:2018-10-17)

与正常人群比较,慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者更易发生心力衰竭和血栓性心血管事件,非瓣膜性 AF 的风险也大大增加。严重肾功能不全 AF 发生卒中的独立危险因素。当肾脏疾病恶化时,AF 的患病率也随之上升。需要依靠透析的 CKD 患者中约 15% 可发生 AF,是同龄正常对照的 3 倍^[2]。同时,肾功能不全患者体内药物的代谢、排泄等处置过程均会受到不同程度的影响,导致药物疗效和安全性发生变化。伴有肾功能不全的 AF 患者脑卒中和出血的风险均有增加^[3]。因此,临床上对于这类患者应更加谨慎地选择 OACs。去年更新的《中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)》对 AF 合并 CKD 患者口服抗凝治疗策略进行了描述,可给临床提供一部分参考。考虑该规范对于 AF 合并 CKD 的抗凝治疗策略描述相对简单,且随着目前循证证据的增加,本文综述了国内已获批准的 OACs 在 AF 合并 CKD 患者中的药代动力学变化及其安全有效性,并根据现有证据为该人群推荐口服抗凝治疗策略,旨在为临床上 OACs 的合理使用提供理论依据和实践指导意义。

1 华法林

华法林是 2 种不同活性的消旋异构体——R 和 S 异构体的混合物。经胃肠道迅速吸收,2 种异构体均经过肝脏代谢为无活性的代谢产物。华法林在肾功能正常时的药代动力学和药效学(pharmacokinetic and pharmacodynamic, PK/PD)的参数见表 1。维生素 K 氧化还原酶(VKOR)和细胞色素 P450(CYP450)的家族成员 2C9(CYP2C9)基因多态性可分别解释 25% 和 10% 的华法林个体变异^[4]。其中,VKOR 可将维生素 K 环氧化物转换成维生素 K,因此根据该基因的不同分型可预测华法林的剂量^[4]。CYP2C9 主要负责华法林 S 异构体代谢,根据等位基因分为快代谢和慢代谢。如 CYP2C9 * 2 和 * 3 是慢代谢基因,与野生型(* 1 等位基因)相比可使华法林的半衰期延长^[5]。

华法林在 CKD 中的 PK/PD 并未完全阐明^[6]。与肾功能正常者相比,华法林在 AF 合并 CKD 患者中个体国际化标准比值(international normalized ratio, INR)的波动更大,大出血事件风险更高^[7-8]。尽管 CKD 患者使用华法林会增加大出血风险,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已黑框警告该类人群慎用。但在临床实践中,华法林仍是该类患者目前最常用的抗凝药物之一。且各国临床实践指南也一直推荐将华法林用于 AF 合并 CKD 和终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者的抗凝^[5,9]。理论上华法林经肝脏代谢,肾功能不全对其影响不大,但研究发现相对于正常、轻度 CKD[即肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) ≥ 60 ml/min] 的患者,华法林在重度 CKD 患者中需要更低的剂量^[7]。在中度 CKD(GFR 30~59 ml/min)患者中华法林的平均剂量需降低 9.5%,在重度 CKD 患者中需降低 19%^[8]。血液透析或腹膜透析是否会影响华法林的 PK/PD 目前尚不清楚。肾功能不全时华法林需要更低的剂量,可能与肾功能损害时可减少华法林的非肾清除,改变华法林的生物利用度和反应有关。在 ESRD 的动物实验中 CYP450 酶活性下调了 40%~85% (Dreisbach, 2003)。在肾功能不全的患者中亦发现经肝清除药物的非肾清除降低,药物曲线下面积(area under the curve, AUC)增加^[10]。在 ESRD 患者中,华法林中的 S、R 异构体比例较非 ESRD 患者增加 50% (Dreisbach, 2003),S 异构体主要由 CYP2C9 代谢,R 异构体由多种 CYP 酶及非酶代谢,提示 ESRD 患者的 CYP2C9 酶活性受到抑制。因此,即使华法林不经肾脏代谢清除,严重肾功能不全者仍会通过影响该药物的非肾清除而间接影响其 PK/PD。

尽管各国指南均推荐 AF 合并 CKD 和 ESRD 甚至透析患者选择华法林。但从华法林对 AF 合并 CKD 患者安全性、有效性的实验中发现,华法林在该类人群中的疗效欠佳。3 项观察性研究均报

表 1 OACs 的药代动力学和药效学参数

Table 1 Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of OACs

| 项目 | 华法林 | 达比加群酯 | 利伐沙班 | 阿哌沙班 |
|---------|--------|---------|-----------|----------------------------|
| 靶点 | VKORC1 | II a 因子 | X a 因子 | X a 因子 |
| 生物利用度/% | 99 | 3~7 | 60~100 | 50 |
| 前药 | 否 | 是 | 否 | 否 |
| Cmax/h | 2~6 | 1~2 | 2~4 | 3~4 |
| t1/2/h | 42 | 12~14 | 6~13 | 12 |
| 蛋白结合率/% | 97~99 | 38 | >90 | 87 |
| CYP 酶代谢 | CYP2C9 | <2% | 3A4/5,2J2 | 3A4/5,1A2,2J2,2C8,2C9,2C19 |
| 肾清除比例/% | <1 | >80 | 35 | 27 |

道,与正常人群相比,华法林并不会降低 AF 合并 ESRD 患者缺血性卒中事件的发生率,反而会增加颅内出血风险(3%/年:1%/年)。一项对 1 273 例长期使用华法林患者的观察性研究发现,中、重度肾功能不全患者在平均 INR \geq 4 时大出血事件风险分别是轻度肾功能不全患者和肾功能正常者的 2.2 和 5.8 倍^[11]。AF 合并 ESRD 患者比单纯 AF 患者发生卒中的风险显著增加(4.57%/年:0.48%/年),该类人群使用华法林虽可延长生存年,但出血风险(包括颅内出血风险)亦同时增加(Quinn,2009)。另一项回顾性研究发现,AF 合并 ESRD 患者使用华法林后出血性卒中风险是未抗凝患者的 2 倍^[12]。分析北美费森尤斯医疗(EMC-NA)数据库中的 AF 合并 ESRD 患者,亦发现该类人群经华法林治疗后死亡风险增加了 27%(Chan,2009)。虽然上述观察性研究尚存在选择性偏倚,如 AF 合并 ESRD 患者病死率较高,但目前尚无法证实或反驳上述观点。值得注意的是,华法林还可降低维生素 K 依赖的血管钙化抑制剂(如基质 Gla 蛋白),因此使用华法林可增加血管钙化^[12-13]。近期有学者进一步研究发现,华法林还可促进 CKD 进展,同时导致短期和长期的全因死亡率增加^[14]。综上所述,笔者认为虽然指南推荐华法林可用于 AF 合并 CKD 及 ESRD 患者,但在临床实践中对于合并严重 CKD 或 ESRD 的患者选择华法林仍需慎重,应根据患者实际情况评估风险获益比来决定。

2 达比加群酯

达比加群酯(dabigatranetexilate, DE)是口服的直接凝血酶抑制剂,是达比加群的前药,在体内

经过生物转化为活性药物——达比加群后可导致凝血酶交联和水解^[15]。水解作用发生于肝脏但是并不受 CYP450 酶或其他氧化还原酶介导^[15]。该药物 80% 经肾脏清除,其 PK/PD 参数见表 1。

一项开放控制性实验探讨了 DE 在 CKD 患者中的 PK/PD 变化,其中 23 例 CKD 患者给予单剂量 150 mg 的 DE、6 例给予 50 mg 的 DE、6 例肾功能正常的对照组给予 2 次 150 mg 的 DE,结果发现 DE 的 AUC 在轻、中、重度 CKD 患者中分别为正常对照组的 1.5、3.2 和 6.3 倍,消除半衰期($t_{1/2}$) 在重度 CKD 患者中为正常对照组的 2 倍^[16]。尽管 ESRD 患者仅口服 50 mg 的 DE,其 AUC 仍较正常对照组高了 2 倍。单次血液透析可消除 50 mg 剂量的 62%~68%。活化部分凝血酶时间(active partial thrombin time, APTT)和蛇静脉酶凝血时间(heparin clotting time, ECT)亦相应增加。在严重 CKD 患者中服用 75 mg(2 次/d)的 DE 可稳态血药浓度且不产生药物蓄积^[17]。上述研究均提示 DE 的暴露量与肾功能的严重程度和服药剂量有关,其抗凝疗效可通过 APTT 和 ECT 来体现。

继 FDA 批准 DE 上市后,临床应用中发现在 CKD 及 ESRD 患者中均出现了大出血事件^[18]。DE 的批准主要是基于长期抗凝治疗的随机对照大型三期临床试验(RE-LY 研究)(Connolly,2009),但在该研究中剔除了严重 CKD 患者,约 19% 的人组对象基线时肌酐清除率(creatinine clearance rate, CrCl) $<$ 50 ml/min。对该研究的亚组进行分析发现无论 CrCl 水平如何(\geq 80、50~ $<$ 80、 $<$ 50 ml/min),高剂量 DE(150mg,2 次/d)相对于

表 2 AF 合并 CKD 患者应用 DE 与华法林有效性和安全性数据的比较

Table 2 Efficacy and safety data between DE and warfarin in patients with AF and CKD

| | CKD 亚组样本量/例 | 有效性/安全性结果 | HR(95% CI) |
|------------------------------------|---------------|--|--|
| CKD 患者 | | | |
| Lauffenburger,2016 ^[21] | 6 727 | ①降低卒中和全身栓塞事件 ②增加胃肠道出血、出血性卒中、颅内出血等大出血或其他出血 | 0.74(0.57~0.96) 1.52(1.27~1.81) |
| Hernandez,2015 ^[22] | 2 964 | ①增加所有出血风险 ②增加大出血风险 | 1.11(1.02~1.21) 1.55(1.32~1.82) |
| Graham,2015 ^[23] | 134 414 的 13% | ①降低缺血性卒中风险 ②降低颅内出血风险 ③增加胃肠道大出血风险 ④降低全因死亡率风险 | 0.80(0.67~0.96) 0.34(0.26~0.46) 1.28(1.14~1.44) 0.86(0.77~0.96) |
| Romanelli,2016 ^[20] | 348 750 | ①降低卒中和全身栓塞风险 ②降低颅内出血风险 ③增加胃肠道大出血风险 | 0.92(0.84~1.01) 0.44(0.34~0.59) 1.23(1.01~1.50) |
| 透析患者 | | | |
| Chan,2015 ^[24] | 8 345 | ①增加出血导致的再住院或死亡 ②增加出血性死亡风险 | 1.48(1.21~1.81) 1.78(1.18~2.68) |

HR(95% CI):调整风险比(95%置信区间)。

华法林具有更低的卒中或全身性栓塞风险^[19]。同时,在 $\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$ 组患者中大出血风险更低。综合分析关于CKD亚组及透析患者中DE相对于华法林抗凝治疗的有效性和安全性的4个回顾型研究及1个meta分析,可知在CKD患者中DE较华法林可显著降低卒中或全身性栓塞以及颅内出血风险,但胃肠道出血风险增加^[20-23]。使用DE的血液透析患者中因出血住院或死亡的风险是华法林的1.5倍^[24]。因此,目前的指南不推荐在终末期肾病或血液透析AF患者中使用DE,对正常肾功能AF患者的推荐剂量为150 mg,2次/d;对严重肾功能不全的AF患者需要降低一半剂量(表2)。

3 利伐沙班

利伐沙班是一个小分子Xa因子抑制剂,原药发挥药理作用,微溶于有机溶剂,几乎不溶于水。利伐沙班口服后稳定吸收,双相消除。约2/3的药物经过代谢消除,其中50%由肾脏代谢,其余50%由肝脏代谢,主要通过CYP3A4/3A5和CYP2J2酶和其他非酶机制。剩下的1/3主要以原型经肾分泌的方式排出(Weinz,2009),其PK/PD参数见表1。

利伐沙班的大型三期临床实验(ROCKET AF研究)比较了AF患者服用20 mg利伐沙班与华法林对预防卒中的有效性和安全性。该研究和RELY研究一样剔除了严重的CKD患者,且中度CKD或 $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ 的患者降低了利伐沙班剂量(15 mg/d)。在对中度CKD患者($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$)的亚组分析中发现,肾脏疾病不影响利伐沙班的有效性和安全性^[25]。一项研究专门比较了不同肾功能对利伐沙班PK/PD的影响^[26],该研究共纳入24例CKD患者($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$)及8名正常对照者($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$)。研究发现,轻、中、重度肾功能不全患者的利伐沙班AUC分别是正常对照组的1.4、1.5和1.6倍,其AUC(Xa抑制-时间曲线)分别是对照组的1.5、1.9和2.0倍。该研究提示,肾功能不全患者的利伐沙班暴露量会增加,需降低剂量。尽管ROCKET AF研究^[25]剔除了ESRD患者,但后续有学者专门报道了关于ESRD患者使用利伐沙班的PK/PD及观察性的研究。其中一项发现ESRD患者服用10 mg利伐沙班与健康人群服用20 mg利伐沙班的AUC相似^[27];然而其他的PK/PD研究与该研究结果不同,发现ESRD患者透析后服用15 mg利伐沙班AUC上升56%,透析前给予利伐沙班只降低了药物暴露剂量的5%^[28]。一项关于ESRD透析患者的观察性研究亦发现,利伐沙班相对于华法林在该类患者中具有更高的大出血和出血性死亡的风险^[24]。因此,目前的指南不推荐在终末期肾病或血

液透析AF患者使用利伐沙班,对中、重度CKD患者需将剂量降低为15 mg,1次/d。

4 阿哌沙班

阿哌沙班亦是口服的直接Xa抑制剂,约25%通过肾脏清除,其余经肝脏代谢,在肝脏中主要通过CYP3A4/5代谢,其他CYP450同工酶对阿哌沙班的代谢影响较小^[29],其PK/PD参数见表1。

阿哌沙班的大型三期临床实验(ARISTOTLE研究)比较了AF患者服用阿哌沙班(5 mg,2次/d)与华法林在卒中预防的有效性和安全性。该研究中对血肌酐1.5~2.5 mg/dl的患者阿哌沙班剂量减半,结果提示阿哌沙班较华法林对预防卒中和全身栓塞事件更有效。虽然ARISTOTLE研究剔除了严重CKD($\text{CrCl} < 25 \text{ ml/min}$)、血肌酐 $> 2.5 \text{ mg/dl}$ 或透析的患者,但基于缺乏在重度CKD及ESRD或血液透析AF患者的PK/PD及安全性、有效性数据,现行欧美及我国指南中均不推荐对该类患者使用阿哌沙班。指南出台后,一项关于阿哌沙班专门的PK/PD研究发现给予单剂量10 mg的阿哌沙班后,与正常对照组相比,在轻度($\text{CrCl} 50 \sim 80 \text{ ml/min}$)、中度($\text{CrCl} 30 \sim 50 \text{ ml/min}$)、重度($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)CKD患者中AUC分别增加了16%、29%和38%,所有的CKD患者的 $t_{1/2}$ 仅略有增加^[30]。在ESRD患者中亦未发现阿哌沙班 C_{max} 和AUC的显著动态变化。由于阿哌沙班血浆蛋白结合率高,透析清除率较低,研究发现在ESD患者给药2 h后给予4 h的血液透析(透析速率为500 ml/min,血流速度为350~500 ml/min),阿哌沙班AUC比正常对照组高36%^[30]。最近的一项回顾性研究发现,门诊透析患者中阿哌沙班的使用疗程、剂量和透析参数都是出血事件的独立危险因素^[31]。2017年一项关于阿哌沙班在AF合并肾衰竭患者中预防血栓事件的有效性和安全性的实验发现,AF合并重度CKD($\text{CrCl} < 25 \text{ ml/min}$)患者使用阿哌沙班的有效性与华法林相当,但安全性更好;AF合并ESRD($\text{GFR} < 15$ 同时透析)的患者使用阿哌沙班的安全性与华法林相当^[32]。阿哌沙班的血药浓度和抗Xa活力呈直线线性关系^[30]。上述研究均提示与其他NOACs相比,阿哌沙班在严重CKD及ESRD患者中蓄积程度更低,有效性和安全性更好。因此,笔者建议后续更新的指南可以考虑在严重CKD及ESRD(甚至透析)的患者中使用阿哌沙班。

5 结语

CKD已成为全球性重要公共卫生问题,如持续进展至ESRD会严重影响患者的生存和生活质量。欧洲国家的健康和营养调查数据发现,1999~2014年CKD以及终末期肾病患者正在逐年攀升。一项流行病学研究显示,我国普通人群CKD的患

病率为 10.8%^[33]。AF 患者多合并 CKD,如何在该类人群中合理选择 OACs 是临床医生需要面临的问题。

综上所述,对于 AF 合并 CKD 患者,虽然指南推荐 CKD 各期均可选择华法林进行抗凝治疗,但对严重 CKD 或 ESRD 的患者临床中是否可以使用华法林抗凝仍值得商榷。且在肾功能不全患者中建议初始选择更低的华法林剂量,并严密监测国际化标准比值;如患者同时合并血管钙化等应避免选

择华法林。NOACs 中阿哌沙班相对于 DE 和利伐沙班具有更好的安全性和有效性,即使是在严重 CKD 甚至 ESRD 及透析患者中均可使用。DE 和利伐沙班在正常、轻度 CKD 患者中可选择常规剂量抗凝治疗,对于中、重度 CKD 患者则需要不同程度降低剂量,这两类 NOACs 均不推荐在 ESRD 及透析患者中使用(表 3)。值得注意的是,无论选择哪种 OACs 都应根据患者实际情况评估风险获益比,为患者选择最为合适的口服抗凝治疗方案。

表 3 AF 合并 CKD 患者口服抗凝治疗方案的选择
Table 3 Oral anticoagulation options for patients with AF and CKD

| 慢性肾功能分级 | OACs 的选择 |
|---------------------------------|--|
| 正常/轻度肾功能不全(CrCl >60 ml/min) | 华法林(调整剂量使 INR 达 2.0~3.0);达比加群酯 150 mg bid;利伐沙班 20 mg qn(与晚饭同服);阿哌沙班 5.0 或 2.5 mg bid ¹⁾ |
| 中度肾功能不全(CKD3,CrCl 30~60 ml/min) | 华法林(调整剂量使 INR 达 2.0~3.0);达比加群酯 150、75 mg bid;利伐沙班 15 mg qn(与晚饭同服);阿哌沙班 5.0、2.5 mg bid |
| 重度肾功能不全(CKD4,CrCl 15~30 ml/min) | 华法林(调整剂量使 INR 达 2.0~3.0);达比加群酯 75 mg bid;利伐沙班 15 mg qn(与晚饭同服);阿哌沙班 5.0、2.5 mg bid |
| 终末期肾病(CKD5,CrCl<15 ml/min,非透析) | 华法林(调整剂量使 INR 达 2.0~3.0);阿哌沙班 5.0、2.5 mg bid |
| 终末期肾病(CKD5,透析) | 华法林(调整剂量使 INR 达 2.0~3.0);阿哌沙班 5.0、2.5 mg bid ²⁾ |

注:¹⁾ 剂量调整的华法林曾经被使用,但有关其安全性和疗效的观察性研究结果不一致;²⁾ 血液透析稳定的患者,处方信息资料提示阿哌沙班剂量为 5 mg bid;如患者年龄≥80 岁或体质量≤60 kg,剂量减为 2.5 mg bid。

参考文献

- [1] 刘英明,杨晔.新型抗凝药物的研究进展[J].临床心血管病杂志,2012,28(7):489-491.
- [2] 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.
- [3] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议-2015[J].中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015, 29(5): 377-434.
- [4] Owen RP, Gong L, Sagreiya H, et al. VKORC1 pharmacogenomics summary[J]. Pharmacogenet Genomics, 2010, 20(10): 642-644.
- [5] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133 (6 Suppl): 160S-198S.
- [6] Harder S. Renal profiles of anticoagulants[J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(7): 964-975.
- [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] Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(5): 823-831.
- [9] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21): e1-76.
- [10] Nolin TD, Frye RF, Le P, et al. ESRD impairs nonrenal clearance of fexofenadine but not midazolam[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(10): 2269-2276.
- [11] Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(5): 701-709.
- [12] Yalamanchili V, Reilly RF. Does the risk exceed the benefit for anticoagulation in end-stage renal disease patients with nonrheumatic atrial fibrillation? [J]. Semin Dial, 2011, 24(4): 387-388.
- [13] Eiser AR. Warfarin, calciphylaxis, atrial fibrillation, and patients on dialysis: outlier subsets and practice guidelines[J]. Am J Med, 2014, 127(4): 253-254.
- [14] Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(3): 461-467.
- [15] Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11): 2168-2175.
- [16] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Influence of re-

- nal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2010, 49(4): 259–268.
- [17] Kooiman J, van der Hulle T, Maas H, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b. i. d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(20): 2442–2444.
- [18] Ribes-Cruz JJ, Torregrosa-Maicas I, Ramos-Tomas C, et al. Dabigatran-induced upper intestinal bleeding in a patient with chronic kidney disease [J]. *Nefrologia*, 2013, 33(6): 864–866.
- [19] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129(9): 961–970.
- [20] Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, et al. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9(2): 126–134.
- [21] Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4): e001798.
- [22] Hernandez I, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in 2010–2011 Medicare Data [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(7): 1245–1247.
- [23] Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2015, 131(2): 157–164.
- [24] 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.
- [25] Matsumoto M, Hori M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to hypertension: a subgroup analysis of the J-ROCKET AF trial [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(5): 457–462.
- [26] Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(5): 703–712.
- [27] De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(1): 91–98.
- [28] Dias C, Moore KT, Murphy J, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(4): 229–236.
- [29] 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.
- [30] Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(5): 637–645.
- [31] Steuber TD, Shiltz DL, Cairns AC, et al. A Multicenter Analysis of Factors Associated With Apixaban-Related Bleeding in Hospitalized Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(11): 954–960.
- [32] Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety Outcomes of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With End-Stage Renal Disease [J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(6): 445–450.
- [33] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(6): 463–469.

(收稿日期: 2018-08-28)