

PE患者 如何制定个体化抗凝策略

四川大学华西医院呼吸科

易 群

目录



PE患者抗凝治疗需因人而异

1



不同的PE人群应选择符合需求的NOAC

2



利伐沙班单药抗凝，PE患者简便高效稳妥的选择

3

急性肺栓塞，常见的三大致死性心血管疾病之一

急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识（2015）¹



“

急性肺栓塞是常见的心血管系统疾病，也是常见的三大致死性心血管疾病之一

”

中国医学会心血管病学分会肺血管病学组

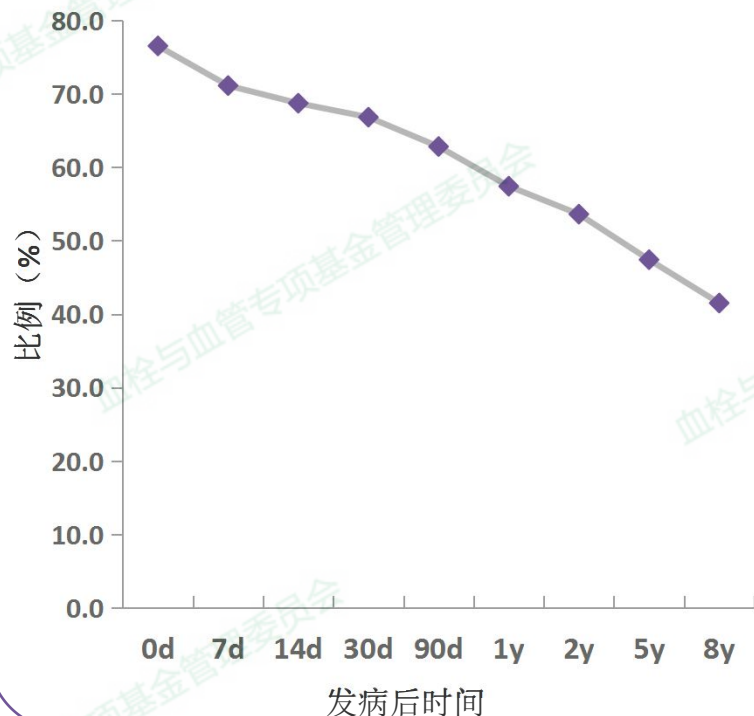
近1/4的PE患者，最初临床表现为猝死²

1 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 中华心血管病杂志. 2016;44(3):197-211

2 J Thromb Thrombolysis (2016) 41:3-14

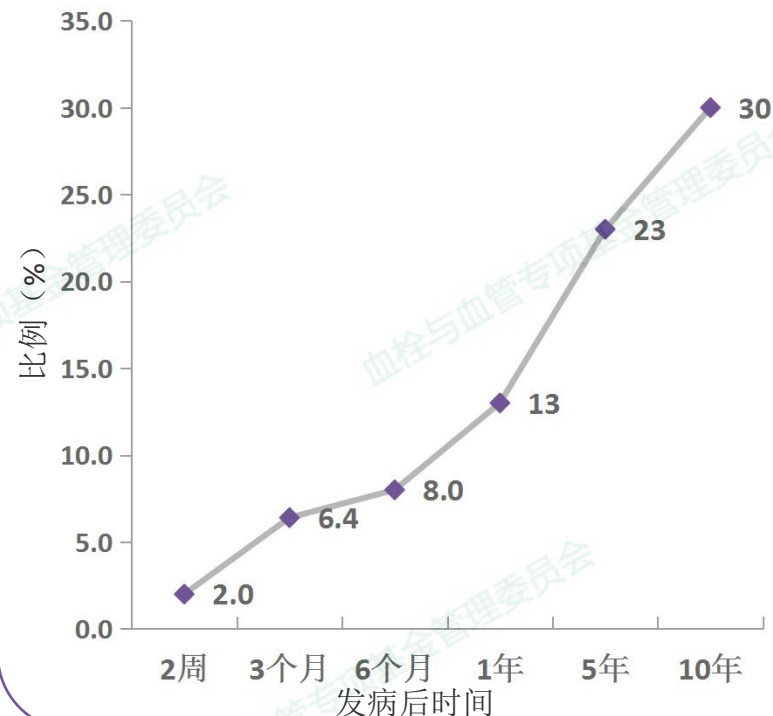
发病后随时间推移，PE死亡和复发风险迅速升高

VTE存活率低¹



2016年J Thromb Thrombolysis的一项梅奥John AH等发表的研究回顾分析了PubMed, Medline中VTE大型研究，探索VTE的流行病学现状

VTE复发率高²



急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)数据

1 J Thromb Thrombolysis (2016) 41:3-14; 2 中华心血管病杂志, 2016,44(03): 197-211.

指南：抗凝能有效降低PE患者死亡和复发风险



In patients with acute PE, anticoagulation is recommended, with the objective of preventing both death and recurrent symptomatic or fatal VTE.

急性PE患者推荐抗凝治疗，以防止早期死亡和症状性或致死性VTE复发

——2014 ESC肺栓塞诊断和管理指南



给予急性肺栓塞患者抗凝治疗的目的在于预防早期死亡和VTE复发

——2015 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识



In patients with proximal DVT or PE, we recommend long-term(3 months) anticoagulant therapy over no such therapy(Grade 1B).

推荐肺栓塞患者行长期（3个月）抗凝治疗，再无需其他治疗

——2016 ACCP静脉血栓栓塞症抗血栓治疗指南

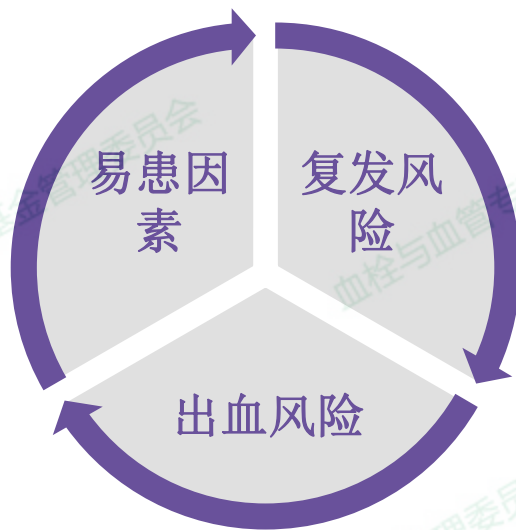
Konstantinides SV, et al. Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k.

中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 中华心血管病杂志. 2016;44(3):197-211.

Clive Kearon, et al. Chest. 2016 Oct;150(4):988.

PE患者抗凝治疗需因人而异

急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识（2015）¹



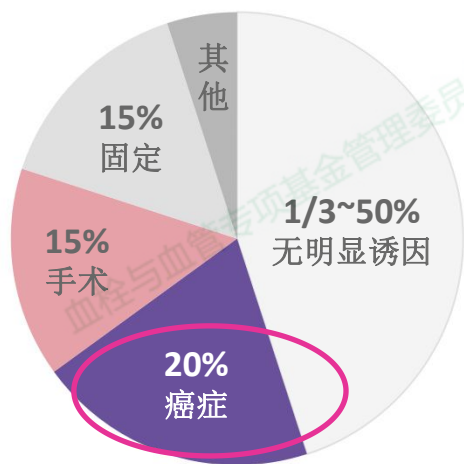
PE患者抗凝药物和时程选择需综合考虑**易患因素**、**复发**和**出血风险**¹⁻²

1 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 中华心血管病杂志. 2016;44(3):197-211.

2 Clive Kearon, et al. Chest. 2016 Oct;150(4):988.

PE患者的易患因素、复发和出血风险较为复杂

VTE的诱因分布²



2016年柳叶刀发表的一项综述

PE复发风险¹

1. 既往有1次以上VTE发作
2. 抗磷脂抗体综合征
3. 遗传性血栓形成倾向
4. 近端静脉残余血栓
5. 出院时超声心动图检查存在持续性右心室功能障碍

PE出血风险²

1. 高龄（尤其>70岁）
2. 既往胃肠道出血史
3. 既往出血性或缺血性卒中史
4. 慢性肾脏疾病或肝脏疾病
5. 联用抗血小板治疗
6. 其他严重急性或慢性疾病
7. 抗凝治疗管理不善
8. 未严格监测凝血功能

不同的PE患者如何制定个体化的抗凝策略？

✓ 合并癌症

✓ 年龄较大

✓ 肾功能异常

✓ 接受溶栓

目录



PE患者抗凝治疗需因人而异

1



不同的PE人群应选择符合需求的NOAC

2



利伐沙班单药抗凝，PE患者简便高效稳妥的选择

3

不同的PE患者如何制定个体化的抗凝策略？

✓ 合并癌症

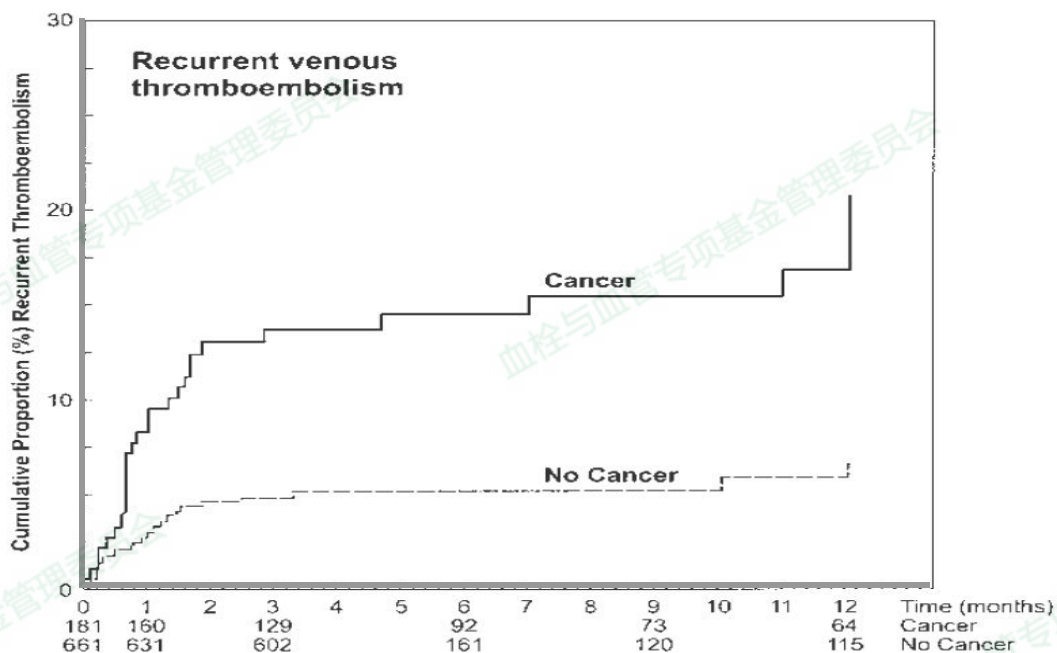
✓ 年龄较大

✓ 肾功能异常

✓ 接受溶栓

伴癌症的VTE患者，复发风险显著高于非癌症患者

前瞻性随访研究，纳入842例为接受抗凝治疗的DVT患者，其中181例为已知癌症患者，随访12个月。结果显示，癌症患者VTE累计复发率为20.7%，非癌症患者为6.8%，风险比为3.2(95%CI 1.9-5.4)



VTE复发
风险增加

3.2倍

ACCP10推荐：VTE合并癌症患者抗凝治疗至少3个月

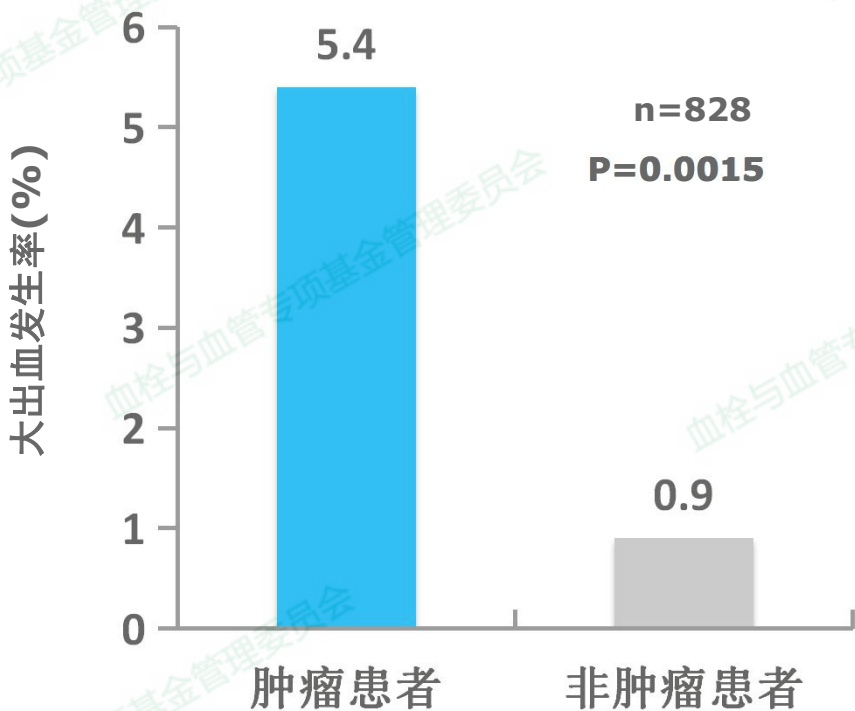
患癌症的PE患者

下肢DVT或PE合并癌症(癌症相关的血栓形成)的患者，由于**长期抗凝治疗(前3个月)**，推荐LMWH治疗，优于VKA(2C)、达比加群(2C)、利伐沙班(2C)、阿哌沙班(2C)或依度沙班(2C)

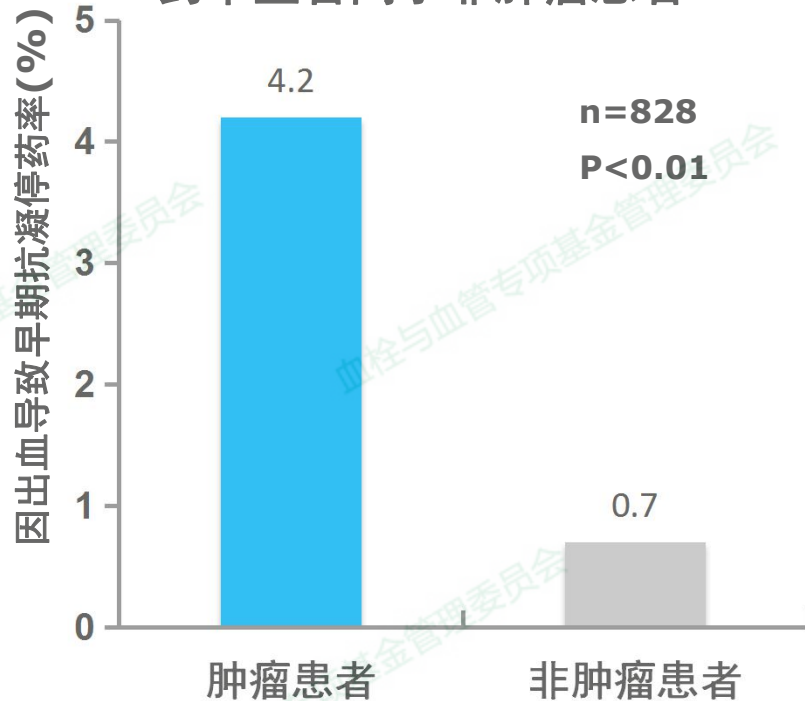
下肢DVT或PE合并活动性癌症(癌症相关的血栓形成)的患者：**(i)出血风险不高**，推荐**延长抗凝**治疗(没有计划停止日期)优于抗凝3个月(1B)；**(ii)出血风险很高**，推荐**延长抗凝**治疗(没有计划停止日期)优于抗凝3个月(2B级)

肿瘤患者大出血及早期抗凝停药率高

肿瘤患者大出血发生率显著高于非肿瘤患者



肿瘤患者因出血导致早期抗凝停药率显著高于非肿瘤患者



纳入95例肿瘤和733例非肿瘤患者，观察接受首次抗凝治疗后VTE复发和大出血风险

患癌症PE患者拒绝接受LMWH，可考虑选择NOAC

患癌症的PE患者

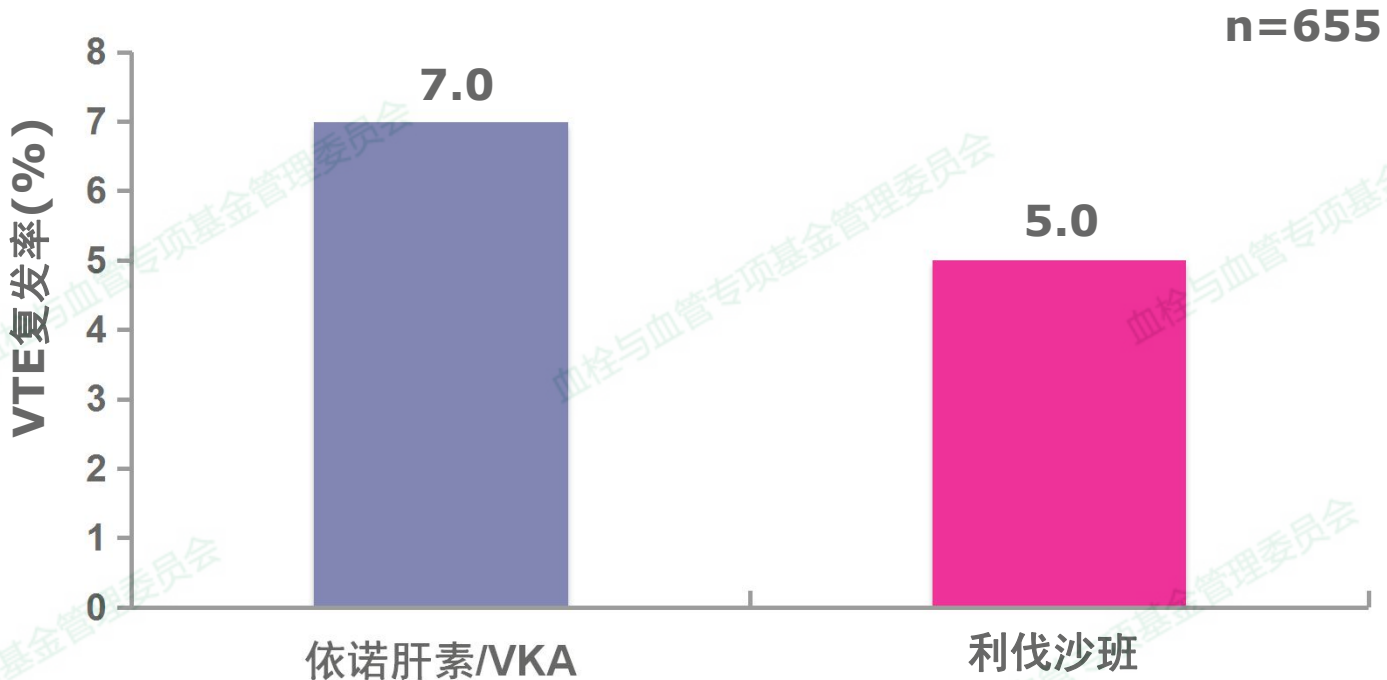
患癌症的腿部深静脉血栓或肺栓塞（癌症相关血栓）患者，如不接受LMWH治疗，可选择NOAC或VKA抗凝

NOAC or VKA

对活动性肿瘤患者，利伐沙班疗效与LMWH/VKA相当

eINSTEIN DVT PE 汇总分析

对于活动性肿瘤患者，利伐沙班VTE复发率与依诺肝素/VKA 相当

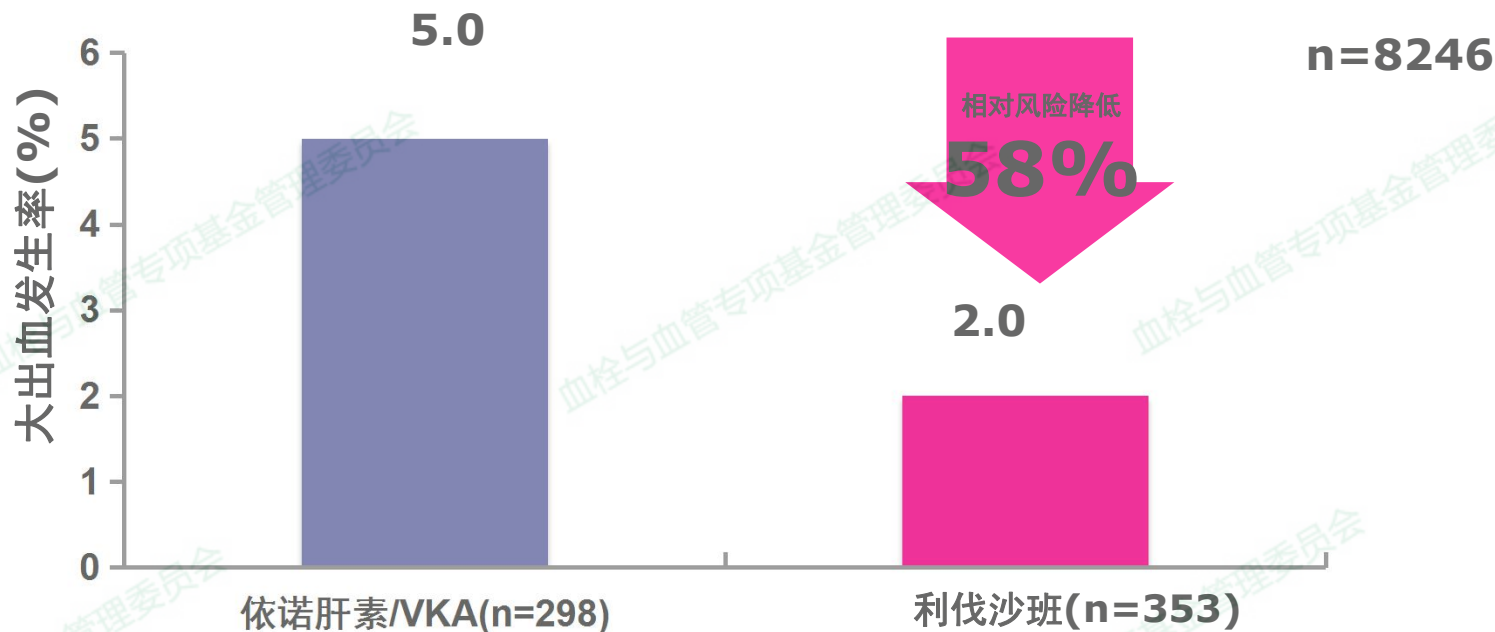


两项设计完全一致的随机、开放性、事件驱动、非劣效性研究，共包括全球8282例急性DVT或急性肺栓塞患者，其中655例入组时或研究中出现活动性肿瘤患者。主要疗效终点为VTE复发率，主要安全性终点为大出血或临床相关非大出血

对活动性肿瘤患者* 利伐沙班较LMWH/VKA显著降低大出血风险

eINSTEIN DVT PE 汇总分析

对于活动性肿瘤患者，利伐沙班显著降低大出血风险优于依诺肝素/VKA

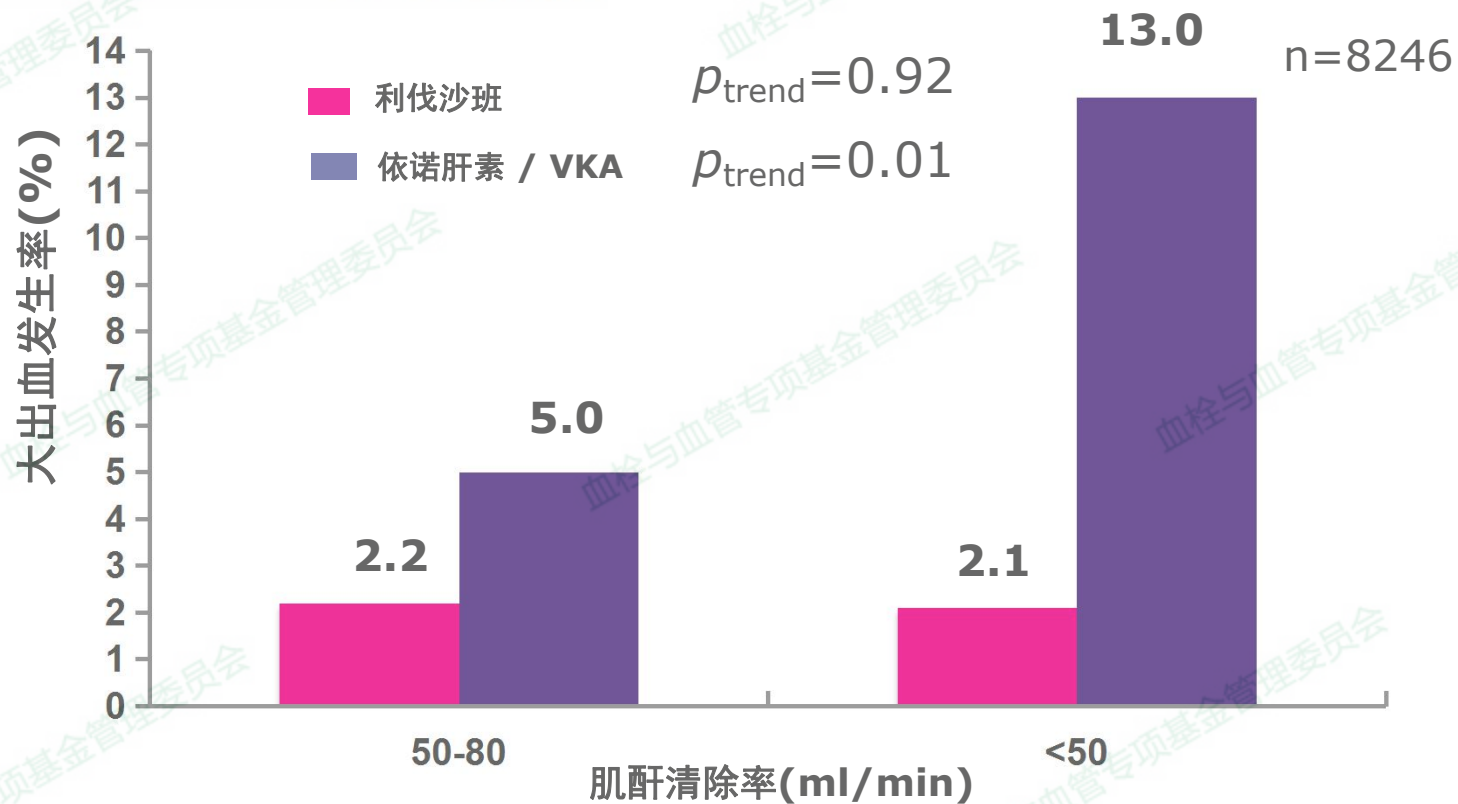


*包括基线或研究过程中出现的活动性肿瘤

两项设计完全一致的随机、开放性、事件驱动、非劣效性研究，共包括全球的8282例急性DVT或急性肺栓塞患者。主要疗效终点为VTE复发率，主要安全性终点为大出血或临床相关非大出血

对活动性肿瘤患者，随着肾功能下降 利伐沙班不增加大出血风险，优于LMWH/VKA

eINSTEIN DVT PE 汇总分析



两项设计完全一致的随机、开放性、事件驱动、非劣效性研究，共包括全球的8282例急性DVT或急性肺栓塞患者，主要疗效终点为VTE复发率，主要安全性终点为大出血或临床相关非大出血

不同的PE患者如何制定个体化的抗凝策略？

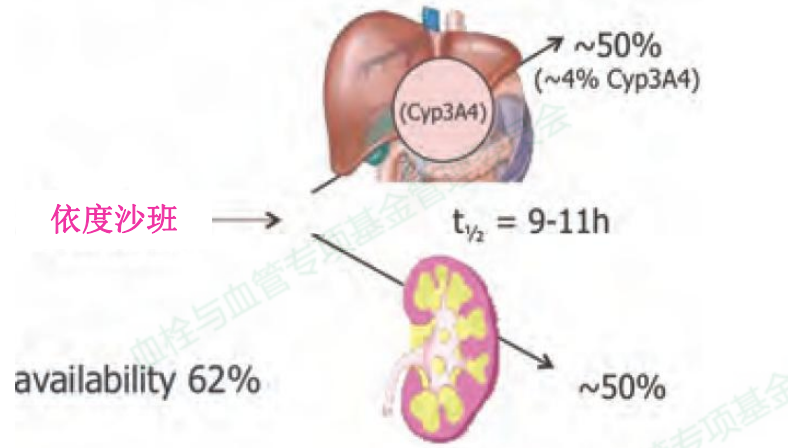
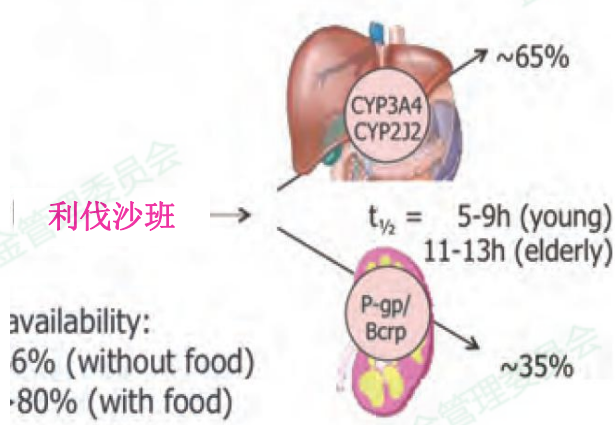
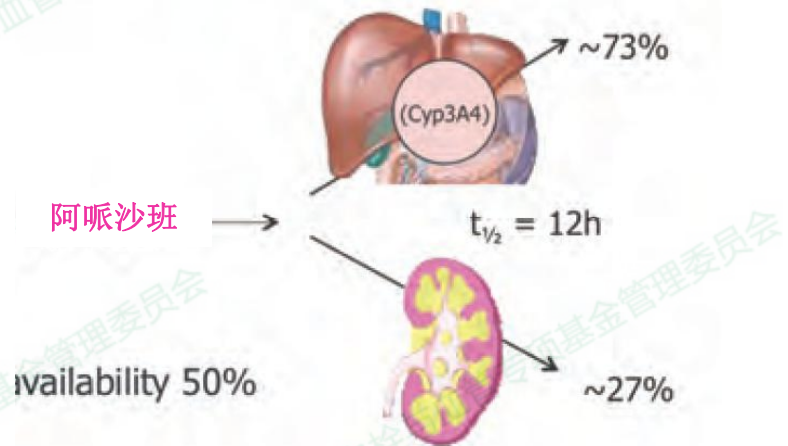
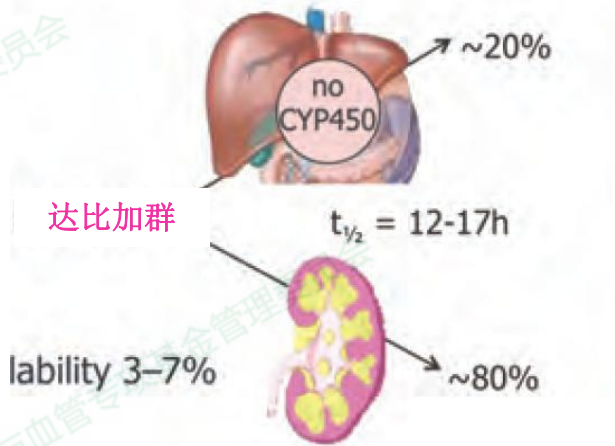
✓ 合并癌症

✓ 年龄较大

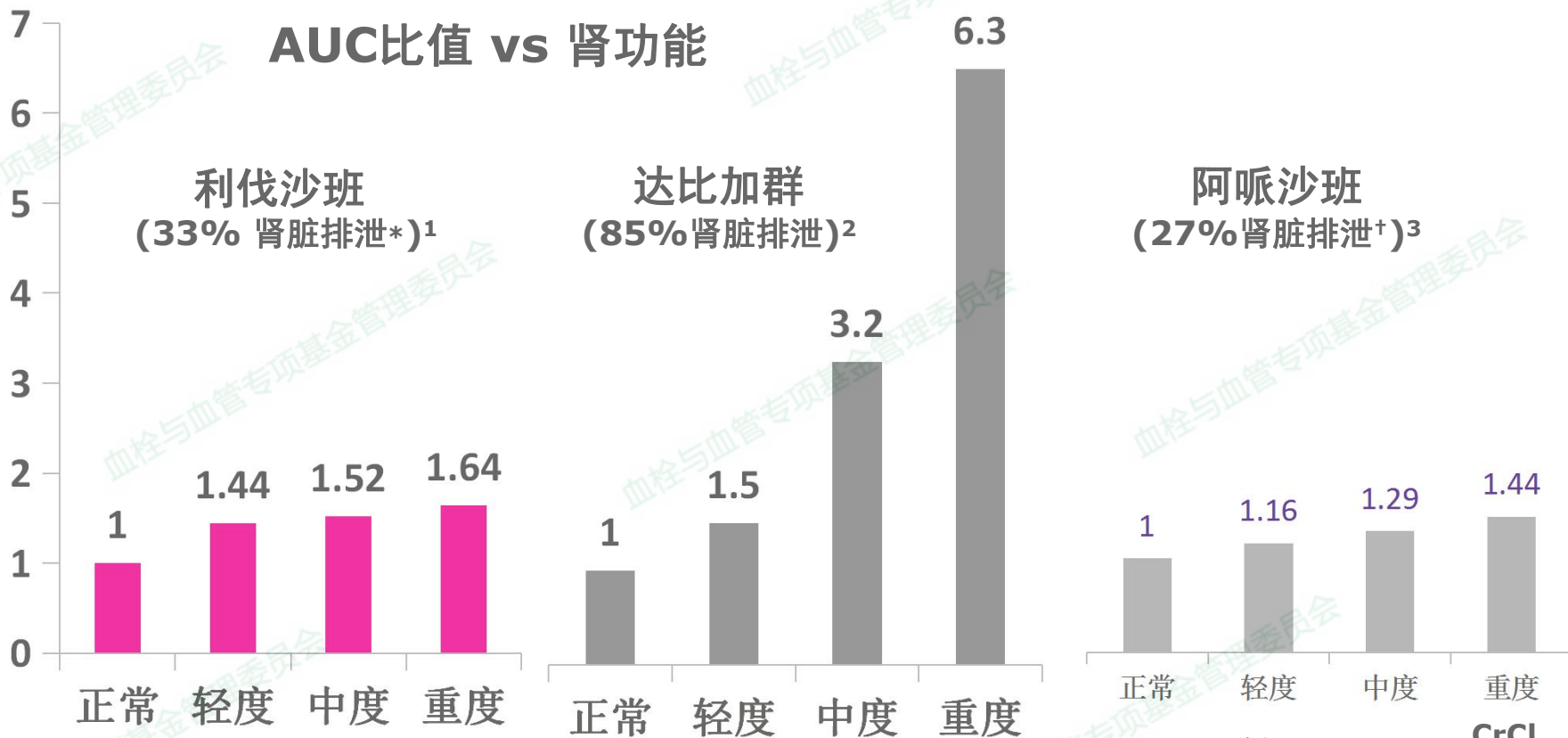
✓ 肾功能异常

✓ 接受溶栓

各NOAC体内肾脏代谢及清除途径存在差异



肾功能对NOACs代谢及出血风险的影响存在差异

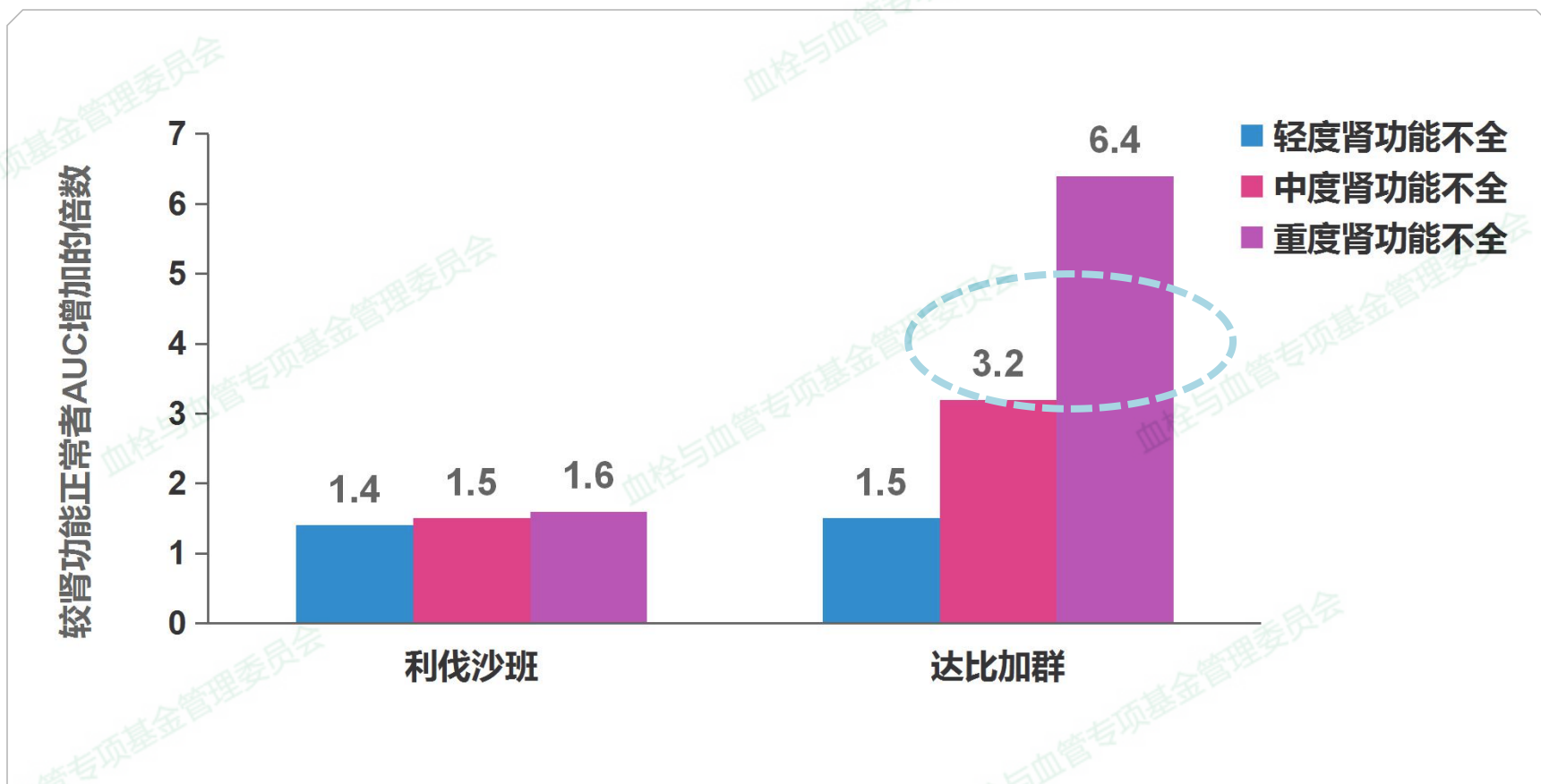


比较健康受试者AUC浓度

分级	CrCl (ml/min)
正常	≥80
轻度	50-79
中度	30-49
重度	15-29

1. Stangier J, et al. Clin Pharmacokinet 2010;49:259-68;
 2. Kubitzka D, et al. Br J Clin Pharmacol 2010;70:703-712
 3. Zhang D, et al. Drug Metab Dispos 2013;41:906-915

肾功能不全患者：利伐沙班血药浓度更稳定



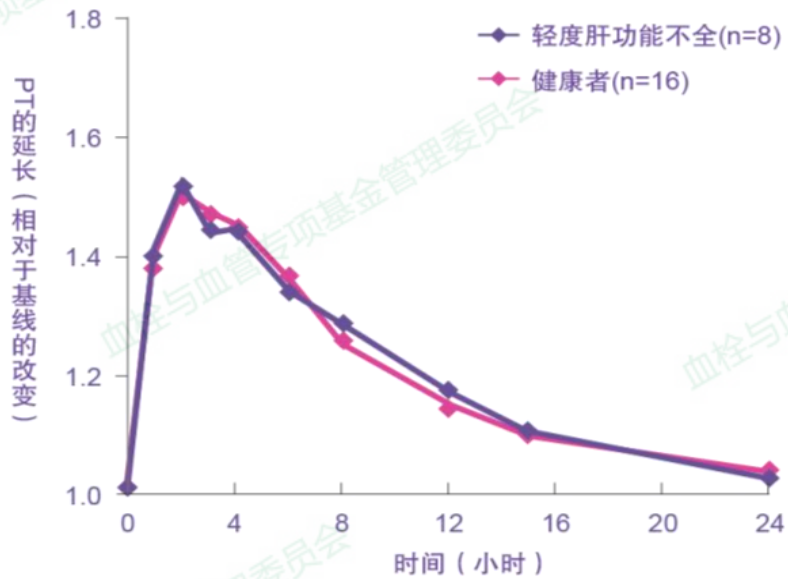
轻度肾功能不全：CrCl 50-79ml/min
中度肾功能不全：CrCl 30-49ml/min
重度肾功能不全：CrCl 15-29ml/min

备注：图表数据均基于各自SmPCs. 非头对头比较

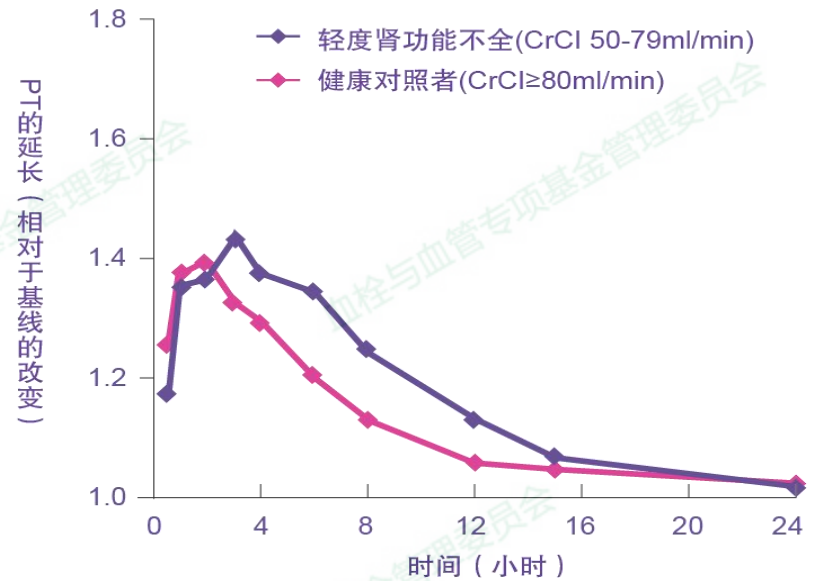
1. Rivaroxaban SmPC; 2. Dabigatran SmPC;

轻度肝肾功能不全对利伐沙班药效无明显影响

肝功能



肾功能

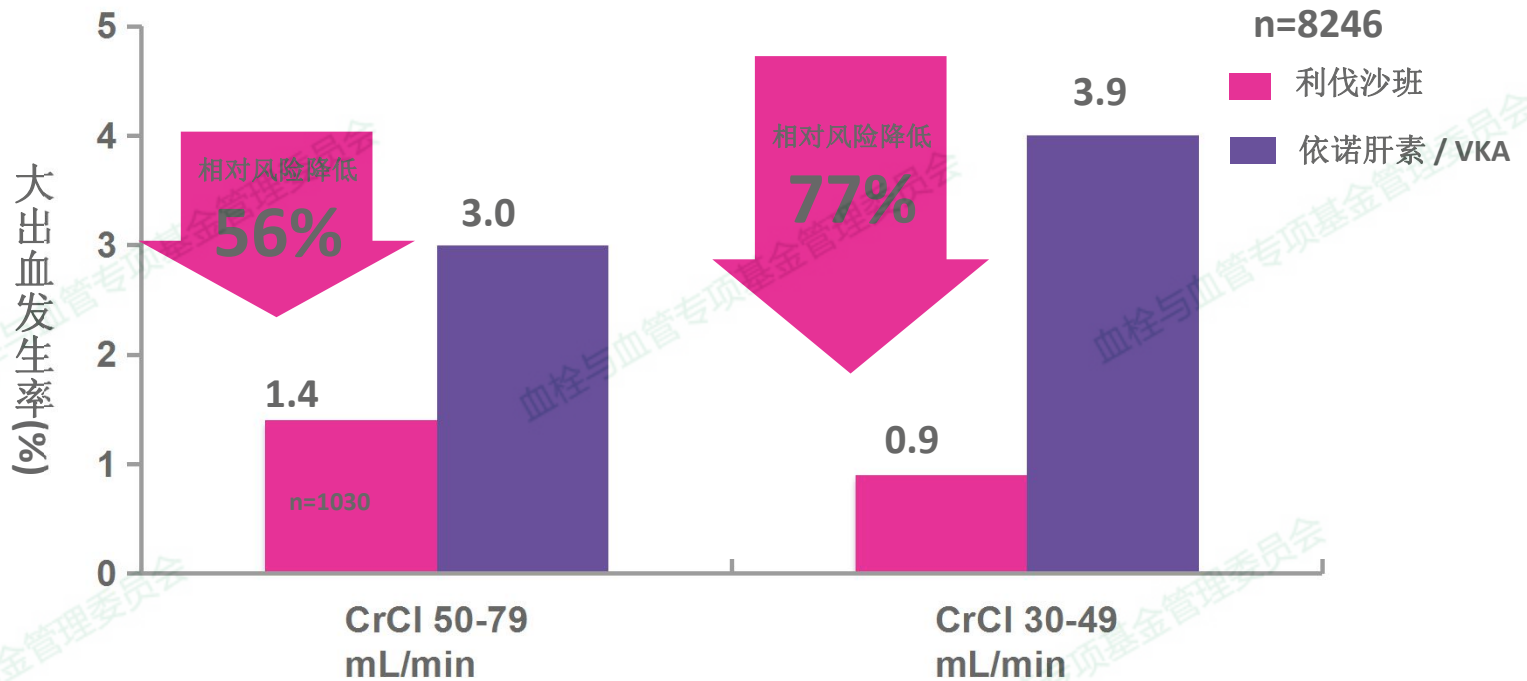


拜瑞妥®10mg

对肾功能不全患者，利伐沙班显著降低大出血风险

eINSTEIN DVT PE 汇总分析

对于肾功能不全患者，利伐沙班显著降低大出血风险优于依诺肝素/VKA



两项设计完全一致的随机、开放性、事件驱动、非劣效性研究，共包括全球的8282例急性DVT或急性肺栓塞患者，其中2694例肾功能不全患者。主要疗效终点为VTE复发率，主要安全性终点为大出血或临床相关非大出血

不同的PE患者如何制定个体化的抗凝策略？

✓ 合并癌症

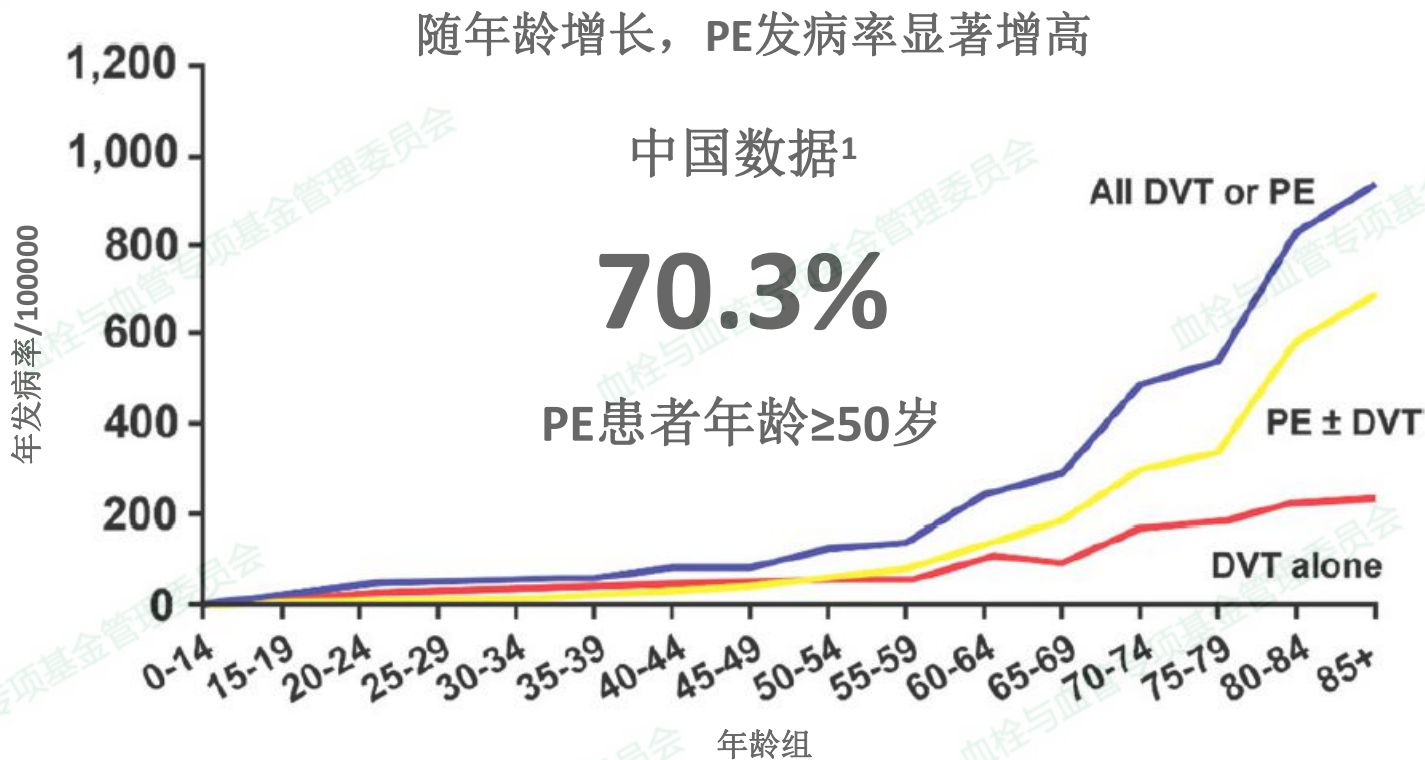
✓ 年龄较大

✓ 肾功能异常

✓ 接受溶栓

我国70.3%的PE患者年龄≥50岁¹

2016年J Thromb Thrombolysis的一项梅奥John AH等发表的研究回顾了PubMed, Medline中VTE大型研究，探索VTE的流行病学现状²



1 Open Access Emergency Medicine 2016;8 87-95 ; 2 J Thromb Thrombolysis (2016) 41:3-14

我国PE患者年龄普遍较大，具有以下特点和需求

我国PE患者年龄普遍较大，具有以下特点和需求

老年是PE的易患因素，复发风险高



疗效

老年尤其高龄的PE患者出血风险高



出血风险

老年PE患者肾功能异常比例高



肾脏安全性

希望简便的治疗方案



简便

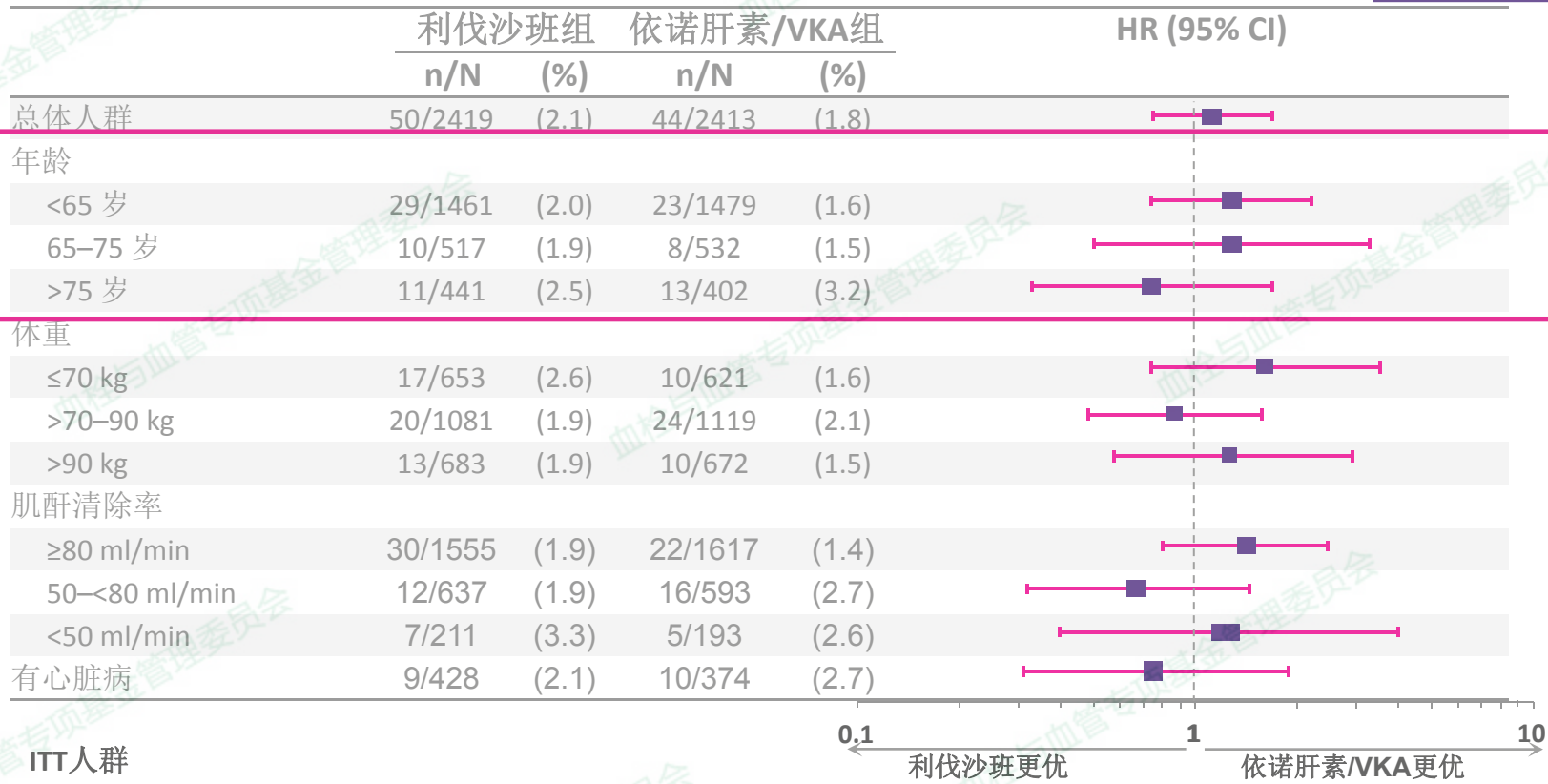
合并用药多，关注依从性



依从性

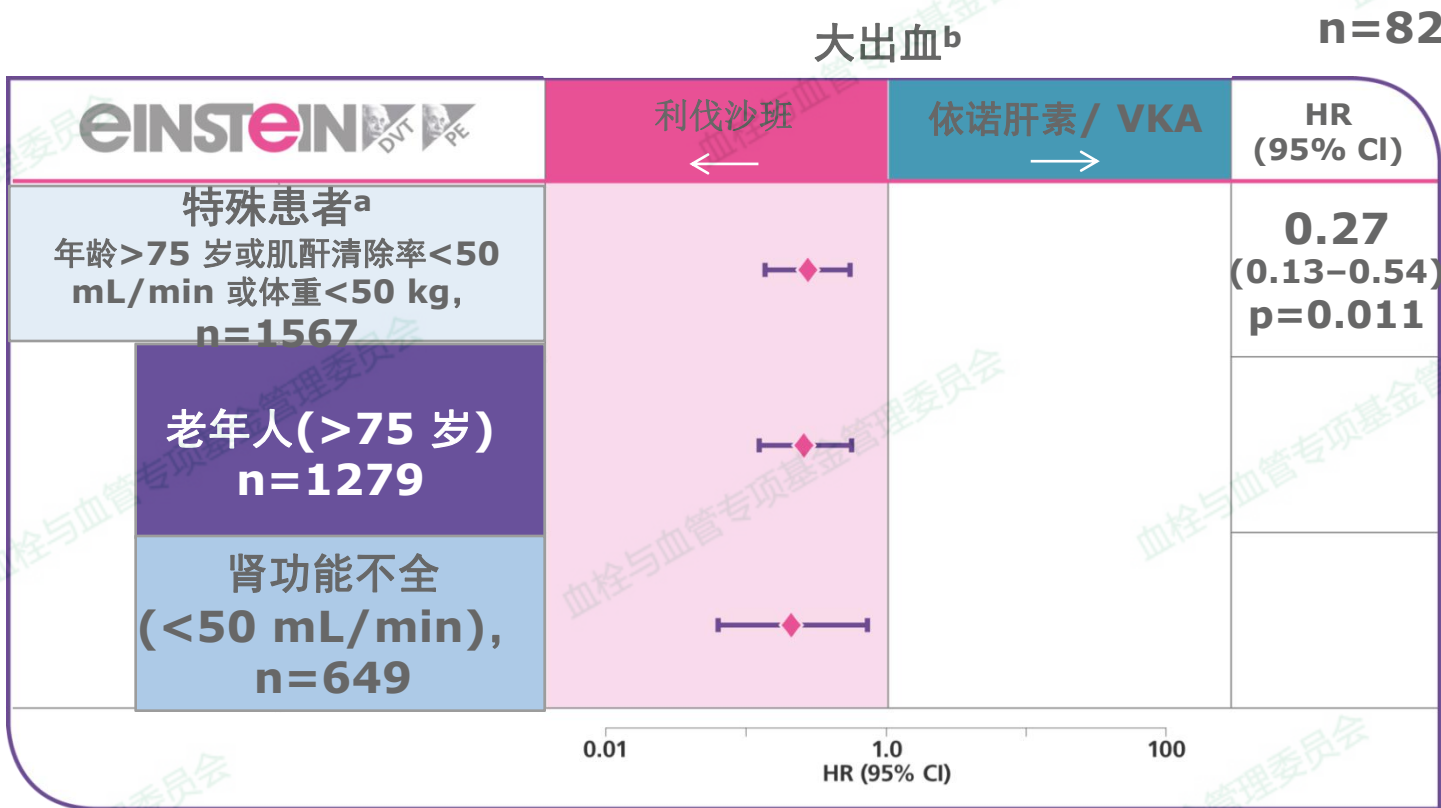
EINSTEIN PE老年亚组 症状性复发性VTE发生率均与传统治疗相当

疗效



EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, et al. N Engl J Med 2012; 366:1287-97. Supplementary Appendix.

利伐沙班较传统抗凝方案显著降低老年人群大出血风险



^a特殊患者定义为年龄 >75岁或肌酐清除率 <50 mL/min或体重 <50 kg.
^b大出血是次要安全性终点，首要终点（大出血和临床相关非大出血）无显著性差异
 VKA, 维生素K拮抗剂; HR, 风险比; CI, 置信区间。

两项设计完全一致的随机、开放性、事件驱动、非劣效性研究，主要疗效终点为VTE复发率，主要安全性终点为大出血或临床相关非大出血

利伐沙班全程单药口服抗凝，简便抗凝



Deep vein thrombosis and pulmonary embolism

Marcello Di Nisio*, Nick van Es*, Harry R Büller

Lancet 2016; 388: 3060-73

急性期（诊断后5~10天）

维持期（3-6个月）

延长期（维持期以后）

注射抗凝



VKA



达比加群



利伐沙班



阿哌沙班



依度沙班



*2016年柳叶刀发表的一项综述指出，DVE和PE的抗凝治疗可分为三期

利伐沙班依从性好，更适合老年人群



[#]拜瑞妥® 15 mg 20 mg须与食物同服

^{*}对于中度肾功能损害患者，如果评估患者的出血风险大于VTE复发风险，3周之后剂量应调整为15mg qd；重度肾功能损害患者应避免使用拜瑞妥®；

bid：每日2次； qd：每日1次

不同的PE患者如何制定个体化的抗凝策略？

✓ 合并癌症

✓ 年龄较大

✓ 肾功能异常

✓ 接受溶栓

我国PE诊断治疗指南推荐：溶栓后仍需抗凝治疗

急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识

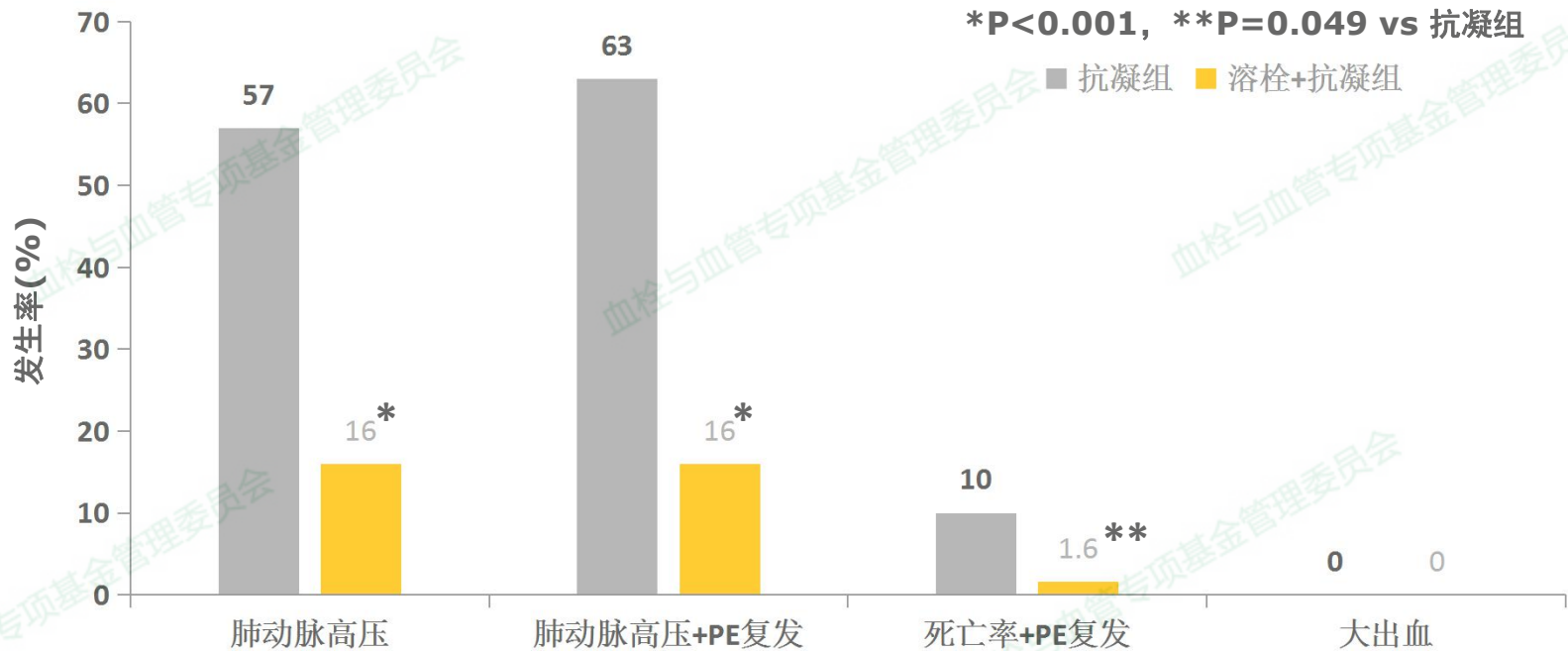
溶栓治疗结束后，应每2-4小时测定APTT，当其水平低于基线值的2倍(或 <80 s)时，开始规范的肝素治疗

肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南

溶栓治疗结束后，应每2~4 h 测定1次凝血酶原时间(PT)或活化部分凝血激酶时间(APTT)，当其水平低于正常值的2倍，即应重新开始规范的肝素治疗

MOPETT研究：与单纯抗凝相比 溶栓+抗凝改善PE患者预后，且不增加大出血

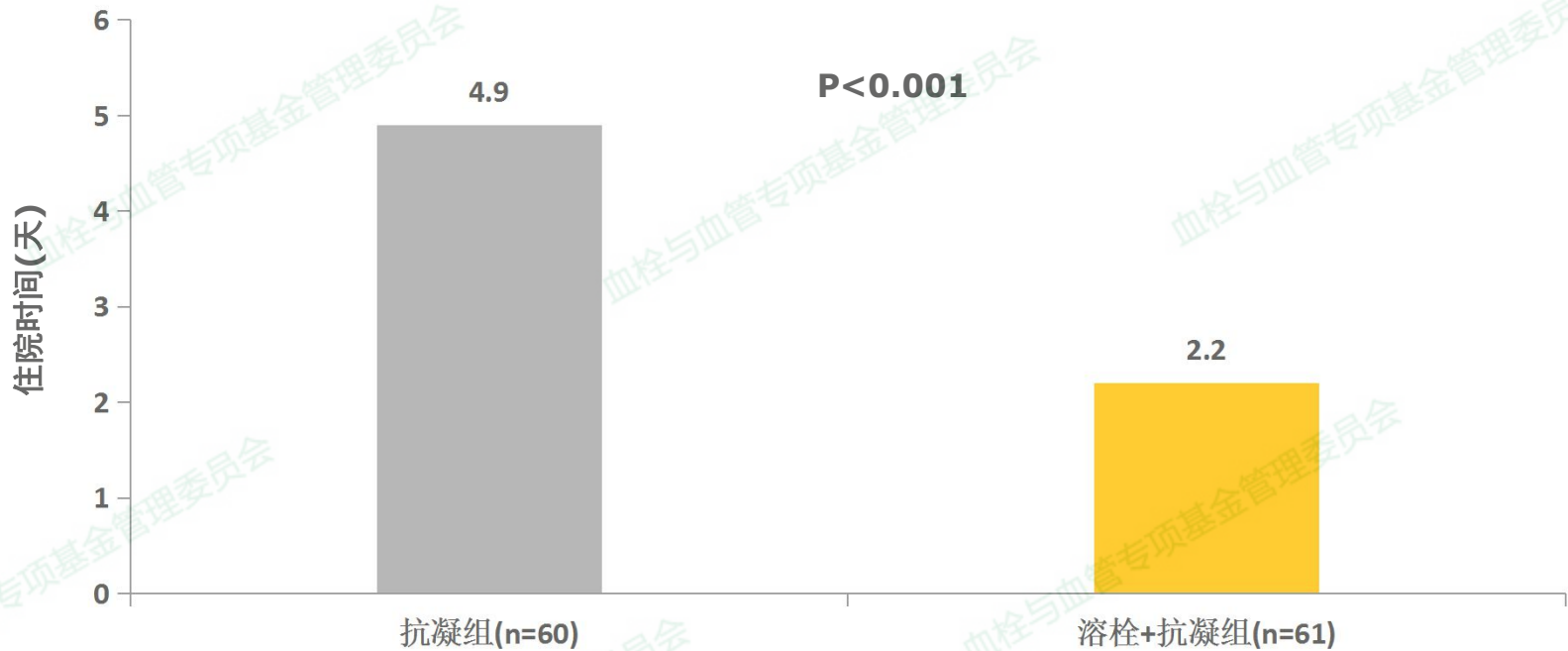
纳入121例中度PE患者，随机接受安全剂量tPA+抗凝治疗组，即采用tPA 50mg溶栓，1分钟内静脉推注10mg，余下40mg在2h内持续输注，溶栓同时输注普通肝素或依诺肝素，79%皮下注射依诺肝素 1mg/kg (首次剂量不能超80mg)，每天2次，21%输注普通肝素70 U/kg (不能超6000U)；单纯抗凝组，81%皮下注射依诺肝素 1mg/kg (首次剂量不能超80mg)，每天2次，19%输注普通肝素80 U/kg，速率18U/kg/h。平均随访28个月



肺动脉高压是指肺动脉收缩压 ≥ 40 mmHg

MOPETT研究：溶栓+抗凝显著缩短住院时间

纳入121例中度PE患者，随机接受安全剂量tPA+抗凝治疗组，即采用tPA 50mg溶栓，1分钟内静脉推注10mg，余下40mg在2h内持续输注，溶栓同时输注普通肝素或依诺肝素，79%皮下注射依诺肝素 1mg/kg (首次剂量不能超80mg)，每天2次，21%输注普通肝素70 U/kg (不能超6000U)；单纯抗凝组，81%皮下注射依诺肝素 1mg/kg (首次剂量不能超80mg)，每天2次，19%输注普通肝素80 U/kg，速率18U/kg/h。平均随访28个月



安全剂量溶栓+利伐沙班治疗PE 有效减少VTE复发，且未增加出血风险



*采用tPA 50mg溶栓，1分钟内静脉推注10mg，余下40mg在2h内持续输注；溶栓同时输注肝素，首先静脉推注肝素70 U/kg (≤6000U)，持续输注调整剂量(溶栓3小时后维持剂量8-10U/kg/h, ≤1000U/h)的肝素24h，目标APTT 60-100s

#停用肝素后2h开始口服利伐沙班：肌酐清除率>30L/min剂量为20mg/d；肌酐清除率15-30L/min剂量为15mg/d

时期	疗效终点		安全性终点	
	死亡事件	VTE复发	大出血	小出血
院内	0例	0例	0例	1例
随访12个月	2例 (死于癌症)	0例*		1例#

肺动脉收缩压改善：由SDT前的52.8mmHg下降至SDT36小时内的32mmHg、6个月时30.2mmHg(组间P<0.001)

*持续利伐沙班治疗患者无VTE复发，转于VKA治疗3例复发

#采用利伐沙班20mg、同时服用阿司匹林和氯吡格雷的患者在开始大剂量胺碘酮治疗后出现肉眼血尿，停用氯吡格雷、减少班剂量至15mg/d后停止血尿

目录



PE患者抗凝治疗需因人而异

1



不同的PE人群应选择符合需求的NOAC

2

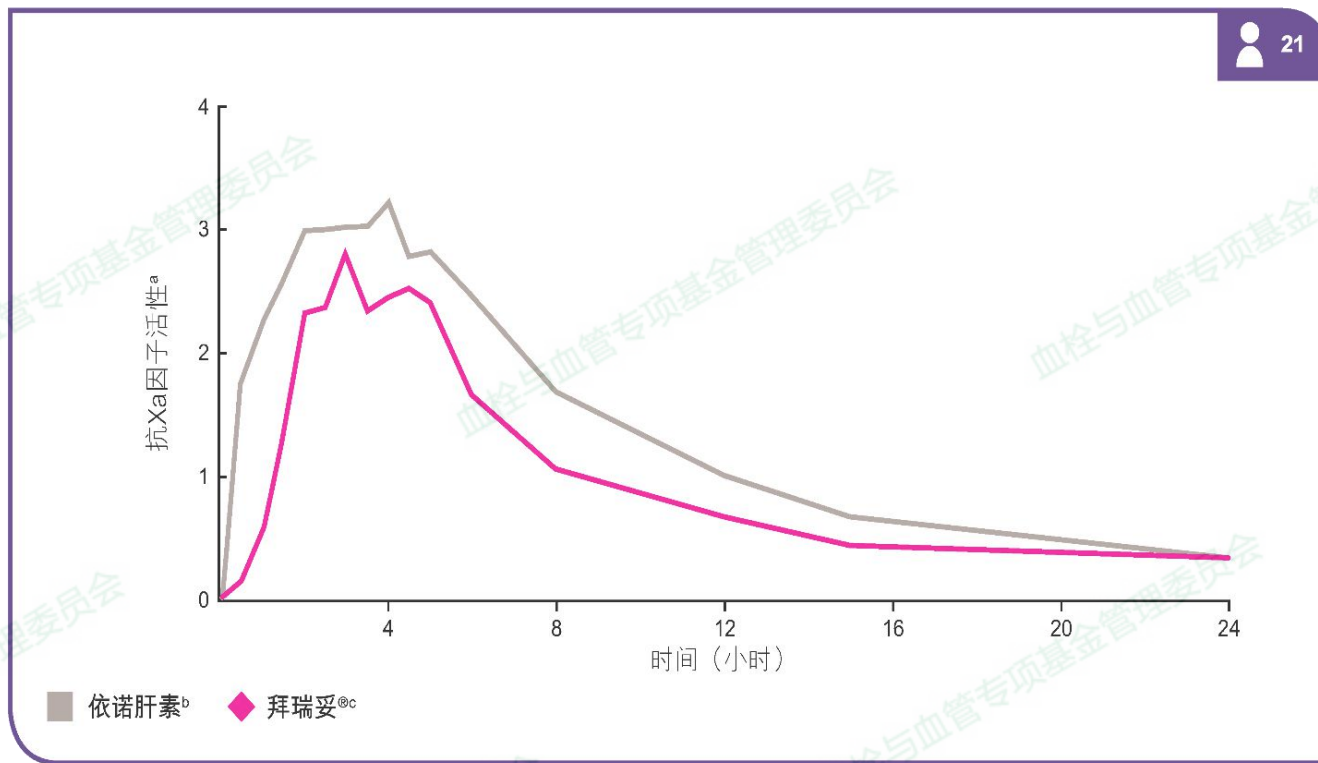


利伐沙班单药抗凝，PE患者简便高效稳妥的选择

3

快速起效，与低分子肝素相当

- 拜瑞妥®无需注射



^a 自基线变化 (ng/ml 依诺肝素)

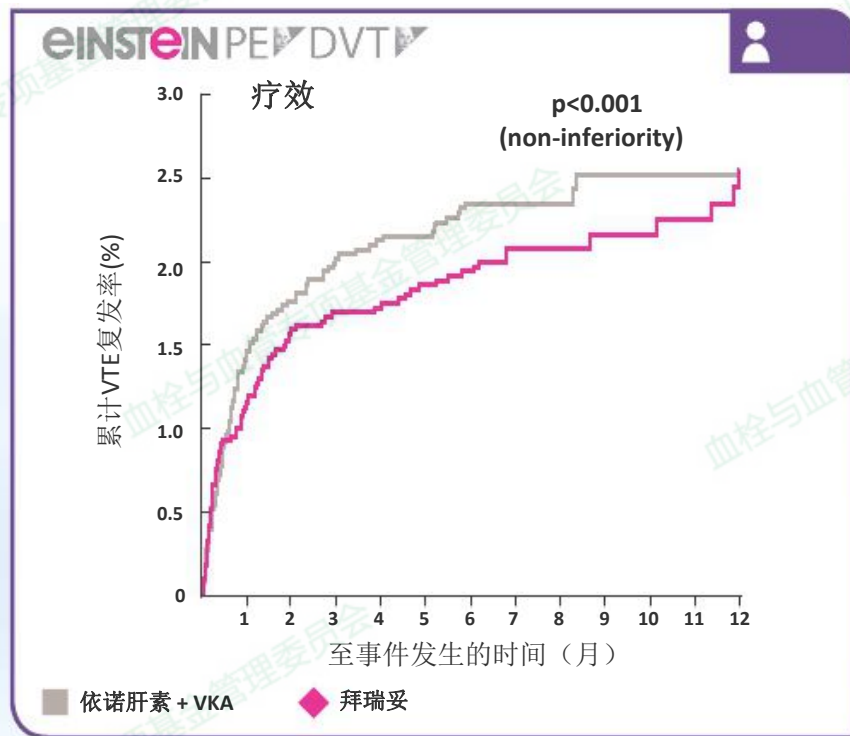
^b 依诺肝素40mg

^c 拜瑞妥®10mg

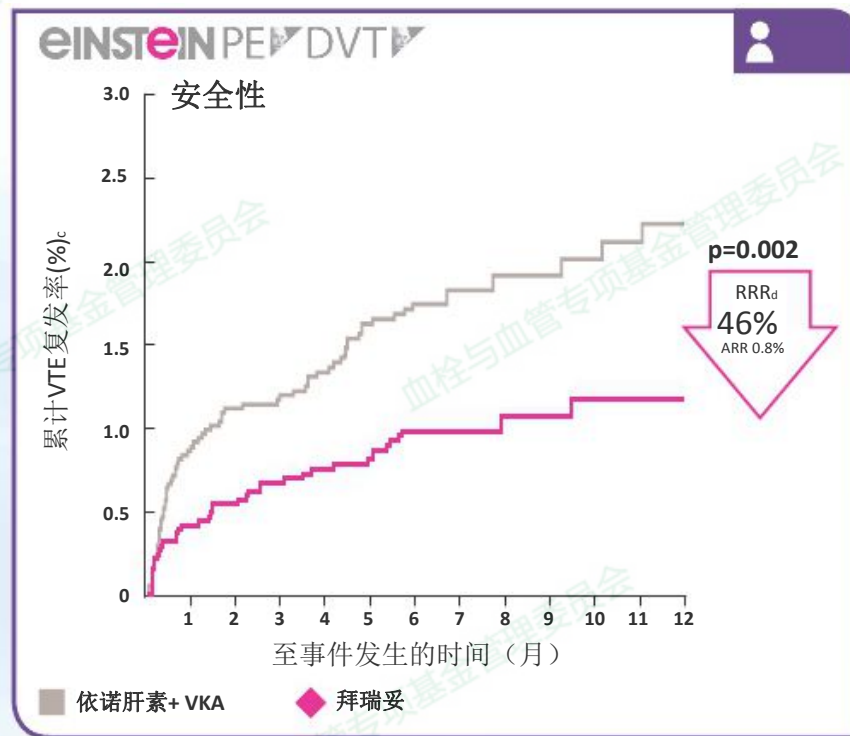
Kubitza D. et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2013;2(3):270-7.

确证的疗效和安全性， ACCP10推荐利伐沙班治疗VTE优于VKA

- 与传统治疗相比，利伐沙班有效治疗DVT/PE且显著降低大出血风险



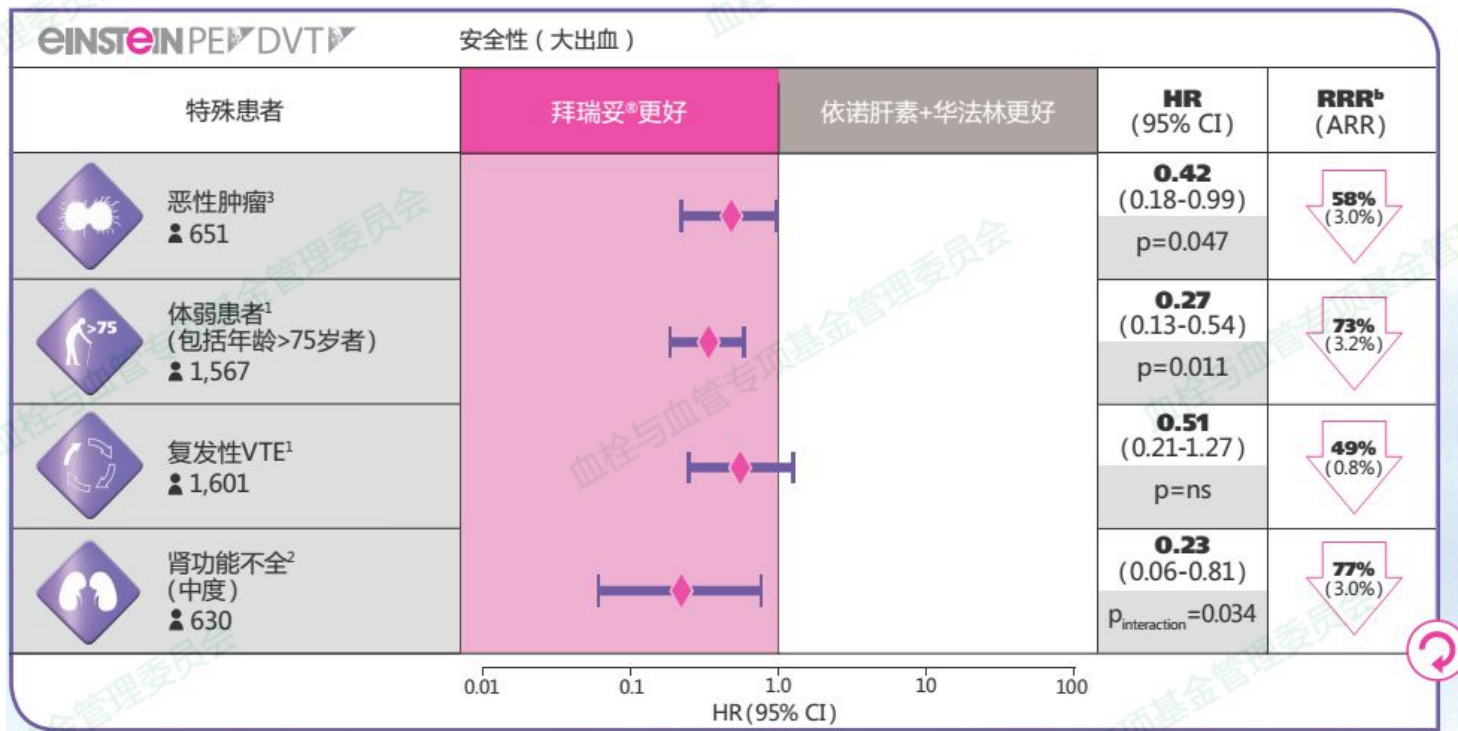
意向性治疗人群



安全性分析

确证的安全性，显著降低特殊患者大出血风险

利伐沙班治疗组大出血和临床相关非大出血发生率与低分子肝素+华法林组相当



体弱患者定义为具有一种或多种如下危险因素：年龄 > 75岁，肾功能不全(CrCl < 50ml/min)和低体重 (< 50kg)

正常肾功能：CrCl ≥ 80 ml/min 轻度肾功能不全：CrCl 50-79 ml/min

中度肾功能不全：CrCl 30-49ml/min 重度肾功能不全：CrCl < 30ml/min

^a RRR：相对风险降低

1. Prins MH. et al. Thromb J.2013;11(1):21.
2. Bauersachs RM. et al. Thrombosis J.2014;12:25.
3. Prins MH. et al. Lancet Haematol.2014;1(1):e37-e46.

利伐沙班单药抗凝，PE患者简便高效稳妥的选择



#拜瑞妥® 15 mg 20 mg须与食物同服

*对于中度肾功能损害患者，如果评估患者的出血风险大于VTE复发风险，3周之后剂量应调整为15mg qd；重度肾功能损害患者应避免使用拜瑞妥®；

bid：每日2次；qd：每日1次

