

冠心病合并心房颤动患者抗栓管理 中国专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者:袁祖贻, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn; 吴书林, Email: doctorwushulin@163.com; 韩雅玲, Email: hanyaling@263.net

【摘要】 冠心病与心房颤动(房颤)合并存在临床并不少见。冠心病患者需要进行抗血小板治疗以减少心肌缺血事件,而血栓栓塞高风险的房颤患者则需口服抗凝药物以减少卒中及血栓栓塞事件。冠心病与房颤合并存在时,联合应用抗血小板与抗凝治疗可有效减少缺血及血栓栓塞事件,但会增加出血风险。针对冠心病合并房颤患者,如何选择最佳的抗栓方案一直是临床研究的热点。近年来,欧美等国家和地区相继发布了急性冠状动脉综合征和/或经皮冠状动脉介入治疗合并房颤患者的抗栓治疗专家共识并及时更新,而我国尚缺乏相应的抗栓治疗指南或共识。该共识依据已发表的临床研究证据,结合国内外相关指南、共识以及专家建议等,着眼于解决不同类型冠心病合并房颤患者抗栓治疗临床实践中的问题,对指导我国冠心病合并房颤患者的治疗意义重大。

【关键词】 冠状动脉疾病; 心房颤动; 抗栓管理

Antithrombotic management of patients with atrial fibrillation and coronary artery disease: expert consensus document of Chinese Society of Cardiology

Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding authors: Yuan Zuyi, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn; Wu Shulin, Email: doctorwushulin@163.com; Han Yaling, Email: hanyaling@263.net

冠心病与心房颤动(房颤)具有多种相同的危险因素,两种疾病常合并存在。冠心病患者合并房颤的比例为6%~21%^[1],房颤患者合并冠心病的比例为20%~30%^[2-4]。冠心病患者需要进行抗血小板治疗以减少心肌缺血事件,而血栓栓塞高风险的房颤患者则需口服抗凝药物(oral anticoagulant, OAC)治疗以减少卒中及血栓栓塞事件^[5]。冠心病与房颤合并存在时,联合应用抗血小板与抗凝治疗可有效减少缺血及血栓栓塞事件,但增加出血风险^[6]。冠心病合并房颤患者如何选择最佳的抗栓方案一直是临床研究的热点问题。近年来,欧洲^[7-9]及北美^[6, 10-11]相继发布了急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)和/或经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)合并

房颤患者抗栓治疗的专家共识,并均已陆续更新至第3版。我国虽已发表了一系列冠心病或房颤相关指南或共识,但尚缺乏针对冠心病合并房颤患者抗栓治疗的指南或共识。

本共识依据已发表的临床研究证据,结合国内外相关指南或共识以及专家建议,着眼于解决不同类型冠心病合并房颤患者抗栓治疗临床实践中的问题。本共识对相关文献进行了系统性回顾,并评估了证据强度。对于缺乏证据的领域,根据本共识撰写专家组的讨论结果做出相应的推荐。为了让临床医生能更简单地理解当前的证据强度及相应的推荐状态,本共识采用“++”、“+/-”及“-”表示不同的推荐分类(表1)。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200328-00257

收稿日期 2020-03-28 本文编辑 徐静

引用本文:中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 冠心病合并心房颤动患者抗栓管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(7): 552-564. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200328-00257.



表 1 本共识推荐分类说明

证据类型	推荐分类	标识
研究证据显示该治疗或操作明显获益,有至少 1 项广泛认可的 RCT 或有较强观察性证据及专家一致性意见的支持	应采取该治疗或操作	++
研究证据和/或专家一致性意见提示该治疗或操作有效,有未得到广泛认可的 RCT 支持	可以采取该治疗或操作	+/-
研究证据或专家一致性意见不推荐采用该治疗或操作	不应采取该治疗或操作	-

注:RCT 为随机对照试验;本共识的推荐分类方法不应等同于指南的推荐级别(I、II、III类)和证据水平(A、B、C级)

缺血和出血风险评估

为了提高抗栓治疗的获益并减少出血风险,在启动抗栓治疗前应对患者的血栓栓塞/缺血风险和出血风险进行评估。

一、血栓栓塞/卒中风险

血栓栓塞事件是房颤致死、致残的主要原因,而卒中则是房颤栓塞最常见的表现类型^[12]。房颤患者的血栓栓塞风险是连续且不断变化的,应定期进行评估^[13]。目前推荐对所有非瓣膜性房颤(NVAF)患者采用CHA₂DS₂-VASc 评分(表 2)进行血栓栓塞风险评估^[14]。近期发表的 4 项冠心病合

表 2 非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞/卒中危险的CHA₂DS₂-VASc 评分^[14]

危险因素	积分(分)
慢性心力衰竭/左心室功能不全(C)	1
高血压(H)	1
年龄 ≥75 岁(A)	2
糖尿病(D)	1
卒中/TIA/血栓栓塞(S)	2
血管疾病(V)	1
年龄 65~74 岁(A)	1
性别(女性)(Sc)	1
总积分	9

注:TIA 为短暂性脑缺血发作;血管疾病指心肌梗死、复合型主动脉斑块及外周动脉疾病

表 3 增加缺血(包括支架内血栓)或出血风险的因素^[6]

增加缺血/支架内血栓风险的因素		增加出血风险的因素
增加缺血风险	增加支架内血栓风险	
高龄	ACS 表现	既往出血史
ACS 表现	糖尿病	联用多种抗栓药物
既往多次心肌梗死	左心室射血分数 <40%	高龄
弥漫性冠状动脉病变	第 1 代药物洗脱支架	低体重
糖尿病	支架型号偏小	慢性肾脏病(透析或肌酐清除率 <15 ml/min)
慢性肾脏病(肌酐清除率 15~59 ml/min)	支架扩张不充分	糖尿病
	支架血管直径小	贫血
	支架长度偏长	长期使用类固醇或非甾体类抗炎药
	分支支架	既往有脑出血、缺血性卒中或其他颅内疾病史
	支架内再狭窄	

注:ACS 为急性冠状动脉综合征

并房颤的随机对照试验(RCT)均采用了CHA₂DS₂-VASc 评分^[15-18]。

关于冠心病合并 NVAF 患者抗凝治疗的推荐^[12-13, 19-20]:(1)CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥2 分(男性)/3 分(女性)的患者应进行长期抗凝治疗;(2)对于依从性较好、CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 分(男)/2 分(女)的患者也建议进行抗凝治疗;(3)CHA₂DS₂-VASc 评分为 0 分(男)/1 分(女)的患者应避免抗凝治疗,预防血栓栓塞。目前认为,阵发性房颤与持续性或永久性房颤危险性相同,抗凝治疗的方法均取决于患者的危险分层;心房扑动的抗凝原则与房颤相同^[21]。瓣膜性房颤具有明确抗凝适应证,无需再进行血栓栓塞风险评估。

二、缺血/血栓形成风险(表 3)

心脏缺血事件最强的预测因素是近 1 年内发生过缺血事件^[22]。既往有 ACS 病史的患者缺血事件风险远远高于稳定性冠心病患者,且对于支架置入的患者同样适用^[23]。高龄、糖尿病、慢性肾脏病(肌酐清除率 15~59 ml/min)、弥漫性冠状动脉病变、左心室射血分数低、支架选择不合理等均是缺血事件的重要危险因素^[6]。

可采用 SYNTAX^[24]、SYNTAX II^[25](表 4)或 GRACE 评分^[26]对 PCI 合并房颤患者进行缺血事件风险评估。SYNTAX 和 GRACE 评分对于冠状动脉支架置入合并房颤患者的冠状动脉事件和死亡风险均有预测价值^[27]。可根据 SYNTAX 和 SYNTAX II 评分评估择期 PCI 患者中、远期缺血事件的风险^[28-29]。可采用 GRACE 评分对 ACS 患者进行院内及院外死亡风险评估^[30]。GRACE 评分对中国非 ST 段抬高型心肌梗死患者院内死亡率的预测价值优于 TIMI 评分^[31]。

三、出血风险

出血风险与抗栓药物及抗栓治疗强度有关。对于采用单一抗血小板药物治疗的患者,阿司匹林与氯吡格雷总体出血风险相似,但是服用氯吡格雷

表 4 择期 PCI 患者的 SYNTAX 和 SYNTAX II 评分^[24-25]

评分标准	评估危险因素的变量数(项)		具体变量	危险分层
	临床因素	CAG 因素		
SYNTAX	0	11	CAG 因素:冠状动脉分布类型、狭窄部位、是否完全闭塞、三分叉病变、双分叉病变、主动脉相关开口病变、严重扭曲、病变长度>20 mm、严重钙化、血栓、弥漫病变/小血管病变	低危:0~22分 中危:23~32分 高危:≥33分
SYNTAX II	6	12	CAG 因素:除 SYNTAX 评分的 11 项因素外,还包括无保护左主干病变 临床因素:年龄、性别、肌酐清除率、左心室射血分数、外周血管疾病和慢性阻塞性肺病	低危:0~21分 中危:22~28分 高危:≥29分

注:PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,CAG 为冠状动脉造影

患者因胃肠道出血的住院率较低^[32]。普拉格雷和替格瑞洛出血风险高于氯吡格雷^[33-34]。非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物(NOAC)大出血及致死性出血风险低于华法林^[19]。既往出血史、高龄、低体重、慢性肾脏病(透析或肌酐清除率<15 ml/min)、糖尿病、贫血、长期使用类固醇或非甾体类抗炎药(NSAID)等均是出血的高危因素(表 3)。

冠心病合并房颤患者出血风险评估推荐采用 HAS-BLED 评分(表 5)^[35]。出血风险评估主要是用于筛查可逆性出血危险因素,如高血压控制不理想(收缩压>160 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、国际标准化比值(INR)不稳定、合用可能增加出血风险的药物(例如 NSAID 等)以及酗酒等^[6]。HAS-BLED 评分≥3 分提示出血风险增加,但不应将出血风险增加视为抗栓治疗的禁忌证,应注意筛查并纠正可逆性的出血危险因素,并在开始抗栓治疗后加强随访和监测^[13, 19]。

表 5 HAS-BLED 评分^[35]

危险因素	积分(分)
高血压(H)	1
肾功能或肝功能异常(各 1 分)(A)	1 或 2
卒中史(S)	1
出血(B)	1
国际标准化比值易波动(L)	1
老年(年龄>65岁)(E)	1
药物或嗜酒(各 1 分)(D)	1 或 2
总积分	9

注:高血压定义为收缩压>160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);肾功能异常定义为慢性透析或肾移植或血清肌酐≥200 μmol/L;肝功能异常定义为慢性肝病(如肝纤维化)或胆红素>2 倍正常上限,丙氨酸氨基转移酶>3 倍正常上限;出血指既往出血史和/或出血倾向;国际标准化比值易波动指该值不稳定,在治疗窗内的时间<60%;药物指合并应用抗血小板药物或非甾体类抗炎药

抗栓治疗

一、ACS 和/或 PCI 合并房颤患者的抗栓治疗

(一)循证医学证据(表 6)

目前已发表了多项评价不同抗栓治疗方案对于 ACS 和/或 PCI 合并房颤患者疗效和安全性的 RCT^[15-18, 36-37]。

WOEST^[36]、PIONEER AF-PCI^[15]、RE-DUAL PCI^[16]及 AUGUSTUS^[17]研究均证实,与传统三联抗栓治疗相比,双联抗栓治疗明显降低了出血事件风险,且不增加缺血事件风险。但 ENTRUST-AF PCI 研究结果显示,以艾多沙班为基础的双联抗栓治疗与三联抗栓治疗患者发生出血和缺血事件的风险均相似^[18]。ISAR-TRIPLE 研究结果显示,三联抗栓治疗 6 周与 6 个月患者缺血和出血复合终点、缺血终点和出血终点差异均无统计学意义^[37]。近期发表的一项荟萃分析纳入了 WOEST、PIONEER AF-PCI、RE-DUAL PCI 和 AUGUSTUS 4 项研究,结果显示双联抗栓治疗较三联抗栓治疗降低出血风险的效果更为显著,而对主要不良心血管事件发生率的影响相似^[38]。另外一项荟萃分析纳入了 4 项关于 NOAC 的研究,结果显示 NOAC+P2Y₁₂受体拮抗剂较三联抗栓治疗降低出血风险(尤其大出血和颅内出血)的效果更为显著,但增加了支架内血栓的风险,同时心肌梗死风险也呈增加趋势,全因死亡、心血管死亡及卒中风险则相当^[39]。

目前已发表了大量关于采用 OAC 治疗 ACS 和/或 PCI 合并房颤患者的观察性队列研究^[9]。总体上,三联抗栓治疗与其他抗栓方案相比,显著增加了出血风险。出血风险可能与抗凝质量(INR 的稳定性)呈负相关^[40]。出血危险因素对大出血风险的影响可能大于联合抗栓方案本身^[41]。不同抗栓方案主要不良心脑血管事件发生率相似。对于 CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 分的 PCI 合并房颤患者,与双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)

相比,三联抗栓治疗并不能减少卒中和/或体循环栓塞风险,且增加出血风险^[42]。由于观察性队列研究存在众多局限性,结果解读应谨慎^[9]。包含新型更强效 P2Y₁₂受体拮抗剂(普拉格雷和替格瑞洛)的三联抗栓治疗与出血事件风险增加相关。

(二)抗栓治疗方案

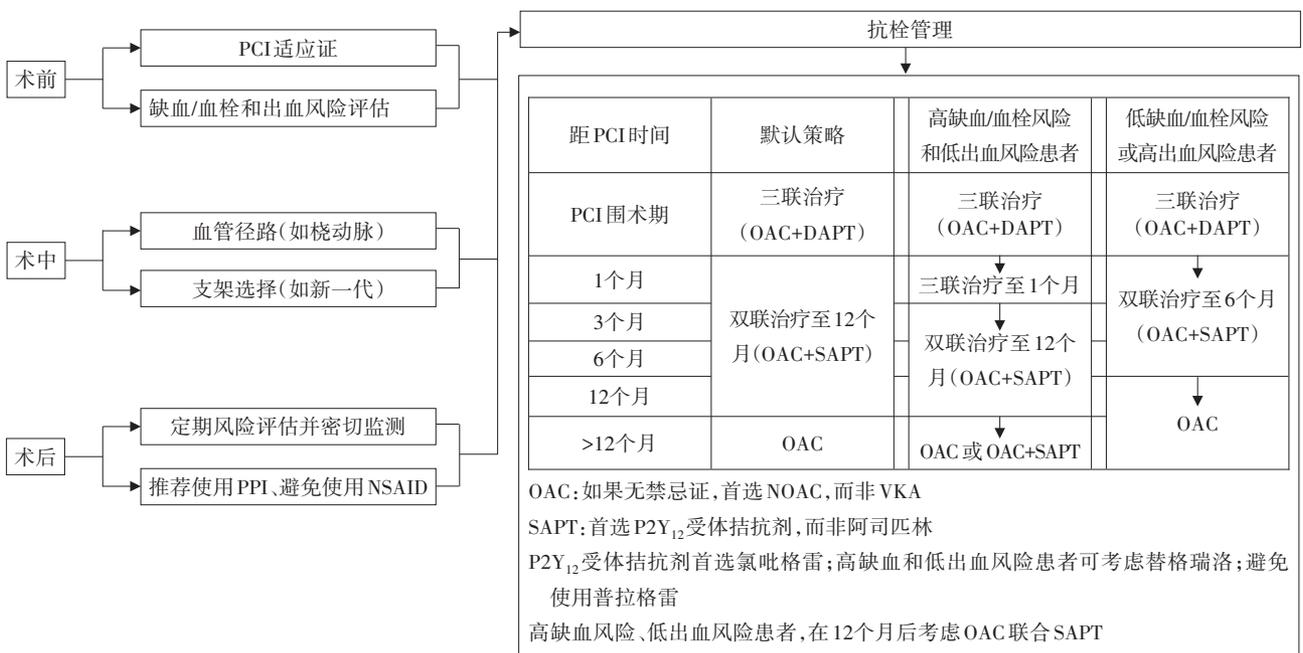
1. 急性期抗栓治疗:所有 OAC 治疗的房颤患者

在发生 ACS 后应立即口服负荷剂量阿司匹林(100~300 mg),然后维持剂量为 75~100 mg/d。在已了解冠状动脉解剖结构或紧急情况下,如很可能行 PCI,可考虑采用 P2Y₁₂受体拮抗剂进行预处理(图 1);在不了解冠状动脉解剖结构时,应延迟至行 PCI 时再使用 P2Y₁₂受体拮抗剂进行预处理^[9]。与氯吡格雷相比,普拉格雷和替格瑞洛虽然效果更

表 6 已发表的关于 ACS 和/或 PCI 合并心房颤动(房颤)患者不同抗栓治疗方案的主要 RCT

研究名称	研究类型	研究对象	研究分组	主要结果
WOEST ^[36]	RCT,开放标签	573例接受 OAC 及 PCI 治疗的患者(69%合并房颤)	VKA+ 氯吡格雷组、VKA+ DAPT组	VKA+氯吡格雷双联抗栓治疗较三联抗栓治疗出血风险低
ISAR-TRIPLE ^[37]	RCT,开放标签	614例接受 OAC 治疗且 DES 置入术后的患者	VKA+DAPT 治疗 6 周组、VKA+DAPT治疗6个月组	三联抗栓治疗 6 周与 6 个月临床净获益(缺血和出血复合终点)差异无统计学意义
PIONEER AF-PCI ^[15]	RCT,开放标签	2 124例 ACS 和/或 PCI 合并 NVAF 患者	利伐沙班 15 mg 每日 1 次+ P2Y ₁₂ 受体拮抗剂组、利伐沙班 2.5 mg 每日 2 次+ DAPT组、VKA+DAPT组	两个利伐沙班组患者临床大出血风险降低的效果均优于 VKA+DAPT 组
RE-DUAL PCI ^[16]	RCT,开放标签	2 725例 ACS 和/或 PCI 合并 NVAF 患者	达比加群酯 110 mg 每日 2 次+P2Y ₁₂ 受体拮抗剂组、达比加群酯 150 mg 每日 2 次+P2Y ₁₂ 受体拮抗剂组、华法林+DAPT组	两个达比加群酯组患者大出血或临床相关非大出血风险降低的效果均优于三联治疗组
AUGUSTUS ^[17]	RCT,开放标签, 2x2 析因设计	4 614例 ACS 和/或 PCI 合并 NVAF 患者	以 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂为基础, 2 次随机分组:阿哌沙班 5 mg 每日 2 次或 VKA 组、阿司匹林或安慰剂组	含阿哌沙班的抗栓方案较含 VKA 的抗栓治疗方案降低大出血及临床相关非大出血风险的效果更为显著;双联较三联抗栓治疗方案降低出血风险的效果更为显著
ENTRUST-AF-PCI ^[18]	RCT,开放标签	1 506例 ACS 和/或 PCI 合并 NVAF 患者	艾多沙班 60 mg 每日 1 次+ P2Y ₁₂ 受体拮抗剂组、VKA+DAPT组	以艾多沙班为基础的双联抗栓治疗出血风险非劣效于三联抗栓治疗,但降低出血风险效果不显著

注:ACS 为急性冠状动脉综合征,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,RCT 为随机对照试验,OAC 为口服抗凝药物,VKA 为维生素 K 拮抗剂,DAPT 为双联抗血小板治疗,DES 为药物洗脱支架,NVAF 为非瓣膜性房颤



PCI:经皮冠状动脉介入治疗,DES:药物洗脱支架,OAC:口服抗凝药物,DAPT:双联抗血小板治疗,SAPT:单一抗血小板治疗,PPI:质子泵抑制剂,NSAID:非甾体类抗炎药,NOAC:非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物,VKA:维生素 K 拮抗剂

图 1 需 OAC 治疗的心房颤动患者 PCI 围术期抗栓管理流程

为明显,但出血风险也更高^[33-34],因此 P2Y₁₂受体拮抗剂应首选氯吡格雷^[9, 11]。对于使用 VKA 的患者,氯吡格雷负荷剂量一般选择 300 mg^[9];由于数据有限,无论是否中断 NOAC 治疗,氯吡格雷负荷剂量根据常规临床实践建议选择 300 或 600 mg^[9]。对于缺血/血栓(如 ACS)风险高、出血风险低的患者,替格瑞洛可能是合理的选择;替格瑞洛负荷剂量为 180 mg,维持剂量为 90 mg 每日 2 次;若 P2Y₁₂受体拮抗剂选择替格瑞洛,则不建议使用阿司匹林(避免三联治疗)^[11]。普拉格雷联合 NOAC 治疗的数据非常有限,一项小样本研究显示含普拉格雷的三联治疗出血风险增加 4 倍^[43]。

对于 VKA 治疗且行冠状动脉造影和/或 PCI 的患者,中断 VKA 并不能减少出血,中断 VKA 同时用肝素桥接可能增加出血,因此术前通常无需停用 VKA,但需查 INR。术中应使用普通肝素预防桡动脉闭塞,并可能减少术中血栓栓塞事件,但应监测活化凝血时间(ACT)。由于正在使用 VKA 治疗,普通肝素应采用低剂量(30~50 U/kg),并在 ACT(维持≥225 s)指导下使用(图 2)^[9, 29]。

对于 NOAC 治疗的患者,急诊 PCI 无需中断 NOAC。而择期 PCI 则可考虑在术前停药,停药时间取决于使用的药物和肾功能(通常术前停药 12~24 h, 达比加群酯经肾脏清除率较高,肾功能不全

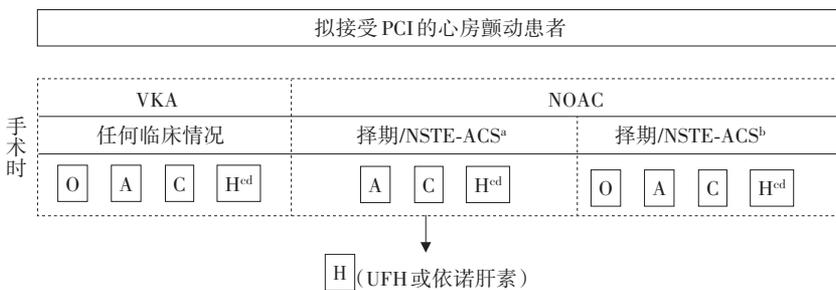
者需考虑延长术前停药时间),均无需桥接治疗。无论 NOAC 是否中断治疗,术中均需在 ACT 指导下使用肝素治疗。PCI 术后早期,如当天晚上或次日早晨,建议开始 NOAC(术前剂量)治疗^[9]。

术中抗凝除了肝素类药物,也可考虑采用比伐芦定(一次性静脉注射 0.75 mg/kg, 随后 1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹, 维持至术后 3~4 h)作为替代,但不推荐使用磺达肝癸钠^[9, 29]。BRIGHT 研究采用延时注射高剂量比伐芦定(PCI 术后持续静脉滴注术中剂量的比伐芦定 3~4 h),发现与肝素或肝素联合血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(glycoprotein II b/III a receptor inhibitor, GPI)相比,应用比伐芦定可减少净不良事件和出血风险,且不增加支架内血栓风险^[44]。荟萃分析表明,与肝素或低分子肝素联合 GPI 相比比伐芦定出血风险最低^[45]。

2. 术后及出院后抗栓治疗:本共识推荐大多数患者出院后采用 OAC+P2Y₁₂受体拮抗剂的双联抗栓治疗(图 1)^[11]。无论支架类型如何,双联抗栓治疗的获益都是一致的^[15-18]。

OAC 治疗:如无禁忌证,大多数冠状动脉支架术后合并房颤患者应首选 NOAC,而非 VKA^[9, 11]。由于缺乏不同 NOAC 头对头比较的研究,暂无优先使用何种 NOAC 的建议^[11]。NOAC 应根据 RCT (PIONEER AF-PCI、RE-DUAL PCI、AUGUSTUS 和

ENTRUST-AF PCI 研究等)验证的给药方式给药(表 7)^[15-18]。RE-DUAL PCI 研究结果显示,与三联治疗相比,达比加群酯 110 mg 每日 2 次为基础的双联抗栓治疗有增加缺血事件风险的趋势(但差异无统计学意义,HR=1.51, 95%CI 0.94~2.41, P=0.09)^[16],因此血栓栓塞风险较高者推荐 150 mg 每日 2 次,而出血风险较高者可选择 110 mg 每日 2 次。利伐沙班预防房颤卒中的



PCI: 经皮冠状动脉介入治疗, VKA: 维生素 K 拮抗剂, NOAC: 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物, NSTE-ACS: 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征, O: 口服抗凝药物, A: 阿司匹林, C: 氯吡格雷, H: 肝素, UFH: 普通肝素; ^aNOAC 及时中断, ^bNOAC 没有及时中断, ^c减少剂量, ^d可考虑比伐芦定作为替代

图 2 心房颤动患者 PCI 术中抗栓策略

表 7 ACS 和/或 PCI 合并心房颤动患者 NOAC 的给药方案

药物	使用剂量	减低剂量	需减低剂量的临床情况
达比加群酯	150 mg 每日 2 次 (高血栓风险)	110 mg 每日 2 次 (高出血风险)	未验证
利伐沙班	15 mg 每日 1 次	10 mg 每日 1 次	肌酐清除率 30~50 ml/min
阿哌沙班	5 mg 每日 2 次	2.5 mg 每日 2 次	满足下列 3 项中的 2 项时: 年龄≥80 岁, 体重≤60 kg 或肌酐≥133 μmol/L
艾多沙班	60 mg 每日 1 次	30 mg 每日 1 次	肌酐清除率 15~50 ml/min、体重≤60 kg 或合并使用 GPI

注: ACS 为急性冠状动脉综合征, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, NOAC 为非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物, GPI 为血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂; 方案均经随机对照试验验证

标准剂量是 20 mg 每日 1 次, PIONEER AF-PCI 研究针对 ACS 和/或 PCI 合并房颤患者, 采用利伐沙班 15 mg 每日 1 次 + P2Y₁₂ 受体拮抗剂及利伐沙班 2.5 mg 每日 2 次 + DAPT 两种方案^[15], 推荐采用利伐沙班 15 mg 每日 1 次的双联抗栓方案预防卒中^[9, 11]。对于 PCI 术前使用 VKA 的患者, 在患者 INR 控制良好且无血栓栓塞/出血并发症的前提下术后可继续使用 VKA; 合并中重度二尖瓣狭窄或机械人工心脏瓣膜患者选择 VKA; 合并严重肾功能不全患者(透析或肌酐清除率 < 15 ml/min), 现阶段仍首选 VKA, INR 目标值为治疗范围下限(2.0~2.5)^[9, 11]。具有抗凝指征的房颤患者如无禁忌证, 应终生持续抗凝治疗。

抗血小板治疗:对于考虑采用双联抗栓治疗的患者, PCI 围术期需加用阿司匹林(三联治疗)直至出院。对于高缺血/血栓栓塞和低出血风险的患者, 出院后阿司匹林可继续使用至术后 1 个月, 但很少超过 1 个月^[11]。大多数双联抗栓的患者应考虑在术后 1 年时停用抗血小板治疗; 低缺血/血栓栓塞和高出血风险的患者可在 PCI 术后 6 个月停用抗血小板治疗; 高缺血/血栓栓塞和低出血风险的患者, 1 年后继续双联抗栓治疗可能是合理的(图 1)。PCI 术后 1 年由医师决定选用何种抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷), 建议继续服用之前的抗血小板药物、不换药^[11]。

停用抗血小板治疗药物后, 应继续给予卒中预防剂量的 OAC。双联抗栓治疗时如采用低剂量利伐沙班(15 mg 每日 1 次, 肌酐清除率 30~50 ml/min 时 10 mg 每日 1 次), 在停用抗血小板治疗药物后应采用足剂量利伐沙班(20 mg 每日 1 次, 肌酐清除率 30~50 ml/min 时 15 mg 每日 1 次)^[11]。

3. 房颤患者 PCI 围术期注意事项:房颤患者 PCI 围术期应综合考虑多方面因素(图 1), 如术前应考虑 PCI 适应证和风险评估, 术中考虑血管径路和支架选择, 术后应定期进行风险评估, 推荐使用质子泵抑制剂(PPI), 避免使用 NSAID 等^[6, 11]。

术前注意事项^[6, 11]:(1) PCI 适应证: 需 OAC 治疗的 PCI 患者优化抗栓治疗较为复杂, 因此应严格掌握 PCI 适应证。建议根据《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》^[29] 选择适合 PCI 的患者。ACS 患者以及强化药物治疗的情况下仍存在缺血症状、存在较大范围心肌缺血证据且预判 PCI 潜在获益大于风险的稳定性冠心病患者可考虑进行血运重建。对血运重建获益不明确的患者建议保守抗栓

治疗。(2) 风险评估: 对于需 OAC 联合抗血小板治疗的患者, 应根据其特征制定详细的治疗策略。风险评分可辅助筛查缺血、血栓栓塞及出血事件高风险患者, 并有助于明确抗栓治疗的强度和疗程。对于同时存在缺血/血栓栓塞及出血事件高风险的患者, 应详细权衡每种药物的获益与风险, 同时考虑患者意愿。在确定抗栓治疗强度和疗程时, 应动态评估患者的血栓栓塞和出血风险。

术中注意事项^[6, 11]: PCI 患者采用桡动脉径路可减少出血风险^[46]。对于高出血风险的患者, 包括需联合抗血小板、抗凝治疗的患者, 应首选桡动脉径路。OAC 治疗患者如术前不能中断抗凝或 PCI 时 INR 处于治疗范围, 桡动脉径路可能更安全。基于安全性和疗效, 推荐首选新一代药物洗脱支架^[6]。目前生物可降解支架仍缺乏循证医学证据。

术后注意事项^[6, 11]: PCI 及起始 OAC 治疗后早期缺血和出血风险较高, 术后前几个月应密切监测。VKA 治疗患者 INR 波动性大, 更应密切监测(尤其在治疗早期)。NOAC 治疗患者应监测肾功能, 必要时调整剂量^[47]。不应因小出血或瘀斑而随意停止抗栓治疗, 而应及时就诊。应定期评估患者缺血和出血风险, 以及时调整治疗方案。

术后推荐使用 PPI、避免使用 NSAID: 可考虑使用 PPI 以减少胃肠道出血, 尤其对于联合抗栓治疗的患者。PPI 与氯吡格雷之间的相互作用并非类效应, 仅与抑制 P450 2C19 活性的 PPI(如奥美拉唑和埃索美拉唑)有相互作用。因此, 应首选不影响 P450 2C19 活性的 PPI(如泮托拉唑和雷贝拉唑等)。应避免使用 NSAID, 因其可影响阿司匹林疗效, 同时增加出血风险和血栓风险。

二、稳定性冠心病合并房颤患者的抗栓治疗

(一) 循证医学证据

AFIRE 研究是日本的一项针对稳定性冠心病合并房颤患者的 RCT^[48], 其结果显示利伐沙班单药治疗组(肌酐清除率 ≥ 50 ml/min 者 15 mg/d, 15~49 ml/min 者 10 mg/d) 患者心血管事件或全因死亡复合终点不劣于联合治疗组(利伐沙班 + 1 种抗血小板药物), 而大出血发生率则低于联合治疗组。

(二) 稳定性冠心病合并房颤的抗栓治疗

根据 CHA₂DS₂-VASc 评分, 如稳定性冠心病合并房颤患者具有抗凝指征, 推荐应用卒中预防剂量的 OAC 单药治疗^[9]。对于具有高缺血风险、无高出血风险的患者可考虑在长期 OAC(如利伐沙班)基础上加用阿司匹林 75~100 mg/d(或氯吡格雷

75 mg/d)^[49]。对于适合 NOAC 的患者,推荐 NOAC 优于 VKA^[9, 11]。

高缺血风险,即弥漫性多支病变的冠心病,且伴以下至少 1 种情况:(1)需药物治疗的糖尿病;(2)再发心肌梗死;(3)外周动脉疾病;(4)估算的肾小球滤过率(eGFR)15~59 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²。

高出血风险:(1)既往有脑出血或缺血性卒中史;(2)其他颅内疾病史;(3)近期胃肠道出血或胃肠道出血导致的贫血;(4)与出血风险增加相关的其他胃肠道疾病;(5)肝功能不全;(6)出血倾向或凝血障碍;(7)高龄或体弱;(8)需透析或 eGFR<15 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²。

特殊情况的抗栓治疗

一、非心脏外科手术围术期

(一)抗凝治疗

1.应用华法林患者围术期的用药推荐^[19]:(1)术前准备:低出血风险手术且患者无出血危险因素(出血危险因素包括3个月内有较大出血或颅内出血史,血小板质量或数量异常,有桥接出血史或接受类似手术出血史等),可不中断华法林治疗,但术前应严密监测 INR,确定其位于治疗目标范围(2.0~3.0)。高出血风险手术和/或患者伴有出血危险因素,术前应中断华法林治疗。围术期中断华法林的时间主要取决于手术出血风险和当前的 INR 值,所有患者应在术前 5~7 d 测定 INR。若手术要求 INR 值完全在正常范围,INR 在 1.5~1.9 时术前需要停用华法林 3~4 d,当 INR≥2.0 时术前停用华法林至少 5 d。INR 持续升高者,应尽可能推迟手术日期,直至 INR 恢复正常。(2)术后管理:根据手术出血情况,在术后 12~24 h 重新开始抗凝治疗。出血风险高的手术,可延迟至术后 48~72 h 再重启抗凝,术后可采用普通肝素或低分子肝素与华法林桥接,INR 达标后停用普通肝素或低分子肝素。

2.应用 NOAC 患者围术期的用药推荐^[19]:低出血风险及出血容易控制的手术无需中断 NOAC 治疗。NOAC 停药时间依具体手术操作的出血风险(表 8)、肌酐清除率和所使用的药物种类而定(表 9)。低出血风险手术在术后数小时可重启抗凝治疗,高出血风险手术可在术后 24~72 h 重启抗凝治疗。

(二)抗血小板治疗^[50]

服用阿司匹林进行二级预防的患者,在大多数

表 8 外科手术及侵入性操作的出血风险分类^[19]

分类	手术或操作名称
无需停用抗凝药物	口腔科:拔 1~3 颗牙齿,牙周手术,脓肿切开,种植牙 眼科:白内障或青光眼手术,无手术的内窥镜检查 浅表的手术:如脓肿切开,小面积皮肤切除等
低出血风险	内镜+活检 前列腺或膀胱穿刺活检 室上性心动过速电生理检查 心房颤动导管消融 冠状动脉及非冠状动脉血管造影及介入治疗 起搏器或心律转复除颤器置入(除非解剖结构复杂,如先天性心脏病)
高出血风险	复杂消融术(如室性心动过速消融) 椎管或硬膜外麻醉 诊断性腰椎穿刺 胸外科手术 腹部手术 骨科大手术 肝脏活检 经尿道前列腺电切术 肾活检

表 9 根据肾功能和外科手术及操作的出血风险决定 NOAC 的术前停药时间

肌酐清除率 (ml/min)	达比加群酯		利伐沙班/阿哌沙班/ 艾多沙班	
	低出血风险	高出血风险	低出血风险	高出血风险
≥80	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50~79	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
30~49	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
15~29	无适应证	无适应证	≥36 h	≥48 h
<15	无适应证	无适应证	无适应证	无适应证

注:NOAC 为非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物

非心脏外科手术围术期无需停药,密闭腔隙手术(如颅内神经外科手术、眼后房手术、椎管手术等)或出血风险很高时可于术前 5 d 停用。P2Y₁₂ 受体拮抗剂(氯吡格雷或替格瑞洛)可增加外科手术围术期出血风险,如缺血风险较低,应于术前 5 d 停用;如缺血风险较高,术前 5 d 停用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,并换为静脉 GPI 作为桥接治疗,直至术前 4 h。术后应尽早恢复抗血小板治疗(最好在 24 h 内)。

二、冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)围术期

抗凝治疗:华法林和 NOAC 在围术期的用药可参考非心脏外科手术围术期的抗凝治疗^[19]。

抗血小板治疗^[51]:(1)阿司匹林围术期的用药推荐:拟行 CABG 的患者应在术前每日给予阿司匹林 100 mg,原则上术前不必停用阿司匹林。病情稳定、无出血的患者,术后 6 h 应恢复阿司匹林治疗(可经胃管给药)。(2)P2Y₁₂受体拮抗剂:氯吡格雷和替格瑞洛在术前需停药 5 d 以上,而普拉格雷需停药 7 d 以上;对于急诊或需尽快 CABG 的患者,氯吡格雷和替格瑞洛至少停药 24 h,以减少严重出血

并发症。术后应尽早恢复 P2Y₁₂受体拮抗剂治疗(最好在 24 h 内)。

三、房颤导管消融围术期

术前已服用华法林或 NOAC 的患者,围术期无需中断抗凝治疗^[13,19]。研究显示在不中断 NOAC 的情况下行导管消融术是安全的^[52-55]。

目前房颤导管消融围术期抗血小板应用尚缺乏循证医学证据。鉴于房颤导管消融术本身出血风险低,结合围术期抗凝的研究证据,建议无需中断抗血小板治疗。已应用双联抗栓治疗的患者(OAC+1种抗血小板药物),如不是特别紧急,可延期至停用抗血小板药物后再行导管消融术。

四、高龄患者(≥75岁)

高龄冠心病合并房颤患者是血栓栓塞高危人群,其抗栓策略可根据缺血/血栓风险和出血风险确定(图 1)^[11]。高龄患者常存在多种合并症,如痴呆、易跌倒、慢性肾脏病、贫血、高血压、糖尿病和认知功能障碍等,其对患者生活质量的影响可能超过房颤相关症状^[13]。肝肾功能不全及同时使用多种药物,可能增加药物间相互作用及不良反应风险。建议对高龄患者加强综合管理,并适当调整抗凝药物剂量^[56]。

五、肾功能不全患者

肾功能不全患者血栓栓塞及出血风险均增加,接受 NOAC 治疗的患者可根据肾功能调整剂量。

ACS 和/或 PCI 合并房颤患者:NOAC 在不同肾功能时的给药剂量参见表 7 和图 3。荟萃分析结果显示华法林并不能减少透析的房颤患者死亡、卒中或缺血事件,且增加大出血事件,但严重肾功能不全的患者(透析或肌酐清除率<15 ml/min)抗凝仍首选 VKA^[57]。基于近期的回顾性研究^[58],2019 年美国房颤指南认为阿哌沙班可考虑用于终末期肾病(肌酐清除率<15 ml/min)或透析的 NVAf 患者^[20]。最近也有回顾性研究表明,对于合并慢性肾脏病 4~5 期或血液透析的 NVAf 患者,利伐沙班疗效与华法林相似,且其可显著降低大出血风险 33%^[59]。

稳定性冠心病合并房颤患者:采用 NOAC 单药治疗时,可根据肾功能不全程度调整剂量^[19]。利伐沙班在肌酐清除率≥50 ml/min 时采用

20 mg 每日 1 次,肌酐清除率 30~49 ml/min 时采用 15 mg 每日 1 次,肌酐清除率 15~29 ml/min 时可慎用 15 mg 每日 1 次。其他 NOAC 使用剂量的推荐参考图 3。

六、胃肠道疾病

胃肠道是冠心病患者抗栓治疗并发出血最常见的部位^[60-61]。PPI 可减少胃肠道出血风险,尤其是有胃肠道出血或溃疡史以及合并使用抗血小板治疗或 OAC 治疗的患者。阿司匹林、DAPT 或 OAC 治疗的患者,如存在胃肠道出血高风险推荐同时使用 PPI。长期使用 PPI 可能会增加低镁血症风险,但监测血镁水平的作用尚不明确^[49]。此外,长期应用 PPI 可能会导致高胃泌素血症、维生素 B₁₂吸收障碍、骨质疏松、骨折、小肠细菌过度增殖、获得性肺炎等^[62]。但对于有明确适应证、需长期 PPI 治疗的患者而言,使用最小有效剂量是相对安全的,其获益远超风险。

七、瓣膜性房颤

瓣膜性房颤定义为人工机械瓣膜置换或中重度二尖瓣狭窄时发生的房颤。瓣膜性房颤患者的抗凝治疗应选用华法林。ACS 和/或 PCI 合并瓣膜性房颤患者的抗血小板治疗策略,可参考“ACS 和/或 PCI 合并房颤患者的抗栓治疗”一节。

八、华法林与 NOAC 之间的转换^[47]

由华法林转为 NOAC:如患者从华法林转换为 NOAC,应先停用华法林,密切监测 INR。INR≤2.0 时可立即给予 NOAC。2.0<INR≤2.5 时可立即或最好第 2 天给予 NOAC。INR>2.5 时,应每 1~3 d 监

肌酐清除率 (ml/min)	>95	50~95	30~49	15~29	<15及透析
达比加群酯	150 mg bid	150 mg bid	150 mg bid或 110 mg bid ^a	无适应证	无适应证
利伐沙班	15 mg qd	15 mg qd	10 mg qd	10 mg qd	无适应证
阿哌沙班	5 mg bid或 2.5 mg bid ^b	5 mg bid或 2.5 mg bid ^b	5 mg bid或 2.5 mg bid ^b	2.5 mg bid	无适应证
艾多沙班	60 mg qd	60 mg qd ^c	30 mg qd	30 mg qd	无适应证

ACS:急性冠状动脉综合征,PCI:经皮冠状动脉介入治疗,NOAC:非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物,bid:每日 2 次,qd:每日 1 次;^a高出血风险患者 110 mg 每日 2 次;^b满足下列 3 项中任意 2 项使用 2.5 mg 每日 2 次:年龄≥80 岁,体重≤60 kg,肌酐≥133 μmol/L;^c可能适用其他剂量减量标准(体重≤60 kg,合并血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂治疗);灰色箭头表示慎用(重度肾功能不全患者 Xa 因子抑制剂应减量并慎用;艾多沙班在肌酐清除率升高的情况下,疗效有降低的趋势,需谨慎评估患者血栓栓塞和出血风险后,才可用于高肌酐清除率的非瓣膜性心房颤动患者);黑色箭头表示可常规使用

图 3 ACS 和/或 PCI 合并心房颤动患者不同肾功能状态下 NOAC 使用剂量推荐

测 1 次 INR, 到上述范围再开始给药。

由 NOAC 转为华法林: 如患者从 NOAC 转换为华法林, 应继续服用 NOAC (艾多沙班剂量减半, 其他 NOAC 剂量不变), 并重叠使用华法林。华法林从标准剂量起始, 并根据 INR 调整剂量。如 INR < 2.0, 应在 1~3 d 后重复检测 INR (NOAC 给药之前检测 INR)。直至 INR ≥ 2.0 时停用 NOAC, 并在 1 d 后重复检测 INR。停用 NOAC 后第 1 个月内应严密监测 INR, 直至 INR 稳定 (即至少连续 3 次 INR 为 2.0~3.0)。

房颤抗栓治疗用药管理、监测及出血的处理

一、房颤抗栓治疗用药管理及监测^[19]

NOAC 治疗的患者无需常规监测凝血功能。华法林治疗应定期监测 INR, 并据此调整剂量 (INR 目标值在联合抗栓时为 2.0~2.5^[9, 11]、单药治疗时为 2.0~3.0, 治疗目标范围内时间 > 65%)。华法林起始治疗时应每周监测 INR 1~2 次, 抗凝强度稳定后 (连续 3 次监测 INR 均在治疗窗内), 每月复查 1~2 次; 如以往 INR 一直很稳定, 偶尔出现 INR 升高, 若不超过 3.5, 可暂时不调整剂量, 2 d 后复查 INR; 如抗凝过度 (INR > 4.0) 但不伴有出血, 可停药 1 次或数次, 一般在停用华法林 3 d 后 INR 会降至目标范围。

二、出血的处理

出血的评估内容应包括出血部位、发生时间、严重程度、最后一次服用抗凝药物的时间及其他影响出血的因素, 如肝肾功能、嗜酒、合并用药、既往出血史等。一般将出血程度分为轻微 (鼻衄、皮肤小瘀斑、轻微外伤后出血)、中度 (肉眼血尿、自发大片瘀斑、无血流动力学障碍而需输血治疗)、严重 (具有生命危险的出血, 包括关键部位出血, 如颅内出血和腹膜后出血及导致血流动力学不稳定的出血)^[19, 63]。

轻微出血: 建议给予支持治疗, 如机械压迫止血或小手术止血。口服华法林者可推迟给药时间或暂停给药, 直至 INR 降至 < 2.0。NOAC 的半衰期较短, 停药 12~24 h 后凝血功能即可改善。

中度出血: 可能需补液、输血治疗, 需立即查找出血原因并给予相应治疗。服用华法林者可给予维生素 K1 (1~10 mg) 静脉注射。NOAC 最近一次服药时间在 2~4 h 内, 口服活性炭和/或洗胃可减少药物吸收。达比加群酯可通过血液透析清除, 但其他 NOAC 不适合透析清除。

严重出血: 需即刻逆转抗凝药物的抗凝作用。服用华法林者首选输注凝血酶原复合物, 其次可输注新鲜冰冻血浆, 如病情需要可考虑输注血小板治疗, 并可给予维生素 K1 (1~10 mg) 静脉注射。应用 NOAC 者应给予特异性拮抗剂逆转其抗凝作用。依达赛单抗是逆转达比加群酯抗凝活性的单克隆抗体片段, 输注后可快速逆转达比加群酯的抗凝作用, 无促凝作用^[64], 已被美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局和中国国家药品监督管理局批准使用。Andexanet α 是一种改良重组人 Xa, 但不具有 Xa 活性, 给药数分钟后就能逆转直接 Xa 因子抑制剂的抗凝作用, 短暂增加凝血活性^[65-66], 现已经美国 FDA 批准在出现危及生命或无法控制的出血时用于逆转 Xa 因子抑制剂的抗凝作用。

多数大出血有明确病因或诱因, 应进行对因治疗。出血停止后常需重启抗凝治疗。临床决策困难时, 可由多学科协同决定, 权衡缺血/血栓栓塞和出血再发风险, 并考虑患者意愿^[19]。

三、患者教育

建议针对疾病、危险因素和治疗策略对患者进行教育, 教育内容包括冠心病和房颤相关的疾病知识、不适症状的识别、发病后的自救及长期管理等, 并教会患者监测血压和脉搏, 使其充分了解自己的病情, 缓解紧张情绪, 提高治疗依从性和自信心。随访期间告知患者一旦发生出血, 或冠心病/房颤一旦复发如何处理, 并教育患者通过改变生活方式控制出血危险因素。

共识声明

ACS 和/或 PCI 合并房颤患者应在保证抗栓效果的前提下尽可能缩短三联抗栓疗程, 继以 OAC 加单一抗血小板药物 (首选氯吡格雷 75 mg 每日 1 次) 的双联抗栓治疗。三联抗栓疗程取决于缺血/血栓栓塞及出血风险。稳定性冠心病合并房颤患者如具有抗凝指征, 推荐卒中预防剂量的 OAC 单药治疗。

冠心病合并房颤患者抗栓管理专家推荐意见总结如表 10。

执笔专家: 曲鹏 (大连医科大学附属第二医院), 刘少稳 (上海市第一人民医院), 马长生 (首都医科大学附属北京安贞医院), 薛玉梅 (广东省人民医院), 雷新军 (西安交通大学第一附属医院)

核心专家组成员 (按姓氏拼音排序): 韩雅玲 (北部战区总医

表 10 冠心病合并心房颤动(房颤)患者抗栓管理专家推荐意见

专家意见	推荐分类
一般管理	
房颤患者的卒中风险评估应采用 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分, 出血风险评估应采用 HAS-BLED 评分	++
NOAC 用于三联抗栓、双联抗栓或单药治疗时比 VKA 更安全, 如无禁忌证应作为首选	++
合并中重度二尖瓣狭窄或机械人工心脏瓣膜患者选择 VKA	++
严重肾功能不全(透析或肌酐清除率<15 ml/min)患者首选 VKA	++
如使用 VKA, INR 目标值在联合抗栓时为 2.0~2.5、单药治疗时为 2.0~3.0, 治疗目标范围内时间>65%	++
OAC+抗血小板治疗的患者应考虑使用 PPI, 以降低胃肠道出血风险	++
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分≥2分(男性)/3分(女性)的患者应长期抗凝治疗	++
对于依从性较好、CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分为 1分(男性)/2分(女性)也应抗凝治疗	+/-
ACS 和/或 PCI 合并房颤患者的抗栓治疗	
抗凝治疗患者如计划进行 PCI, 可采用与非房颤患者相同的抗血小板治疗进行预处理	++
·如不了解患者冠状动脉病变严重程度, 应延迟采用 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂进行预处理	+/-
VKA 治疗且行冠状动脉造影和/或 PCI 的患者术前通常无需停用 VKA, 但需查 INR	+/-
NOAC 治疗的急诊 PCI 患者无需中断 NOAC	+/-
NOAC 治疗的择期 PCI 患者可考虑在术前停药, 停药时间取决于使用的药物和肾功能	+/-
·通常术前停药 12~24 h, 达比加群酯经肾脏清除率较高, 肾功能不全者需考虑延长术前停药时间	+/-
·PCI 术后早期, 如当晚或次日早晨, 应重新开始 NOAC 治疗	+/-
VKA 或 NOAC 治疗的患者行 PCI, 无论是否中断抗凝, 术中使用低剂量普通肝素(30~50 U/kg)治疗, 并根据 ACT 调整剂量	+/-
术中抗凝可考虑采用比伐芦定(一次性静脉注射 0.75 mg/kg, 随后 1.75 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ , 维持至术后 3~4 h)替代普通肝素	++
ACS 和/或 PCI 合并房颤患者住院期间推荐起始采用三联抗栓治疗	++
·高缺血/血栓风险和低出血风险患者出院后可继续使用阿司匹林(如三联治疗)至术后 1个月, 但很少超过 1个月	+/-
·三联治疗时避免使用替格瑞洛和普拉格雷	-
大多数患者在出院后可采用双联抗栓方案(OAC+P2Y ₁₂ 受体拮抗剂)	++
·P2Y ₁₂ 受体拮抗剂首选氯吡格雷	++
·对于高缺血和低出血风险的患者, 替格瑞洛可能是合理的选择	+/-
·联合抗栓治疗时, 应避免使用普拉格雷	-
对于 PCI 术前使用 VKA 的患者, 支架术后继续使用 VKA 是合理的, 前提是患者 INR 控制良好, 且无血栓栓塞/出血并发症	+/-
大多数患者在 1 年时停止抗血小板治疗	-
·低缺血或高出血风险的患者, 考虑较早停用抗血小板治疗(如 6 个月)	+/-
·高缺血和低出血风险的患者, 考虑延长单一抗血小板治疗(>1 年)	+/-
停用抗血小板治疗后, 应继续予以卒中预防剂量的 OAC	++
·双联抗栓治疗时如采用低剂量利伐沙班(15 mg 每日 1 次, 肌酐清除率 30~50 ml/min 时 10 mg 每日 1 次), 在停止抗血小板治疗后, 肌酐清除率≥50 ml/min 时采用 20 mg 每日 1 次, 肌酐清除率 30~49 ml/min 时采用 15 mg 每日 1 次, 肌酐清除率 15~29 ml/min 时可慎用 15 mg 每日 1 次	+/-
稳定性冠心病合并房颤患者的抗栓治疗	
根据 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分, 如有抗凝指征, 推荐卒中预防剂量的 OAC 单药治疗	++
不主张 OAC 联合抗血小板治疗, 除非患者冠状动脉事件风险非常高且出血风险较低	-
对于具有高缺血风险、无高出血风险的患者可考虑在长期 OAC(如利伐沙班)基础上加用阿司匹林 75~100 mg/d(或氯吡格雷 75 mg/d)单一抗血小板药物治疗	+/-

注: NOAC 为非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物, VKA 为维生素 K 拮抗剂, INR 为国际标准化比值, OAC 为口服抗凝药物, PPI 为质子泵抑制剂, ACS 为急性冠状动脉综合征, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, ACT 为活化凝血时间; ++ 为应采取该治疗或操作, +/- 为可以采取该治疗或操作, - 为不应采取该治疗或操作

院), 黄岚(陆军军医大学新桥医院), 李树岩(吉林大学第一医院), 李毅(北部战区总医院), 刘少稳(上海市第一人民医院), 马长生(首都医科大学附属北京安贞医院), 齐晓勇(河北省人民医院), 曲鹏(大连医科大学附属第二医院), 王祖禄(北部战区总医院), 吴书林(广东省人民医院), 袁祖贻(西安交通大学第一附属医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈纪言(广东省人民医院), 傅国胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 高传玉(华中阜外心血管病医院), 高炜(北京大学第三医院), 贾绍斌(宁夏医科大学总医院), 蒋晨阳(浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 雷新军(西安交通大学第一附属医院), 李毅刚(上海交通大学医学院附属新华医院), 刘启明(中南大学湘雅二医

院),刘学波(同济大学附属同济医院),刘宇扬(首都医科大学附属北京安贞医院),姜大元(大连医科大学附属第二医院),鲁志兵(武汉大学中南医院),罗永百(西安交通大学第一附属医院),孙艺红(中日友好医院),唐熠达(中国医学科学院阜外医院),吴永健(中国医学科学院阜外医院),徐亚伟(上海市第十人民医院),薛玉梅(广东省人民医院),杨丽霞(解放军联勤保障部队第九二〇医院),杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院),杨艳敏(中国医学科学院阜外医院),殷跃辉(重庆医科大学附属第二医院),袁晋青(中国医学科学院阜外医院),张萍(北京清华长庚医院),张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院),张抒扬(中国医学科学院北京协和医院),张钰(兰州大学第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9): 1038-1045. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579.
- [2] Kravle S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24964. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964.
- [3] Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(22): 2422-2434. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi505.
- [4] Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The registry of the German competence NETwork on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management[J]. *Europace*, 2009, 11(4): 423-434. DOI: 10.1093/eupace/eun369.
- [5] Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis[J]. *Nature*, 2008, 451(7181): 914-918. DOI: 10.1038/nature06797.
- [6] Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective-2016 update[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(11): e004395. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004395.
- [7] Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(11): 1311-1318. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq117.
- [8] Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(45): 3155-3179. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu298.
- [9] Lip G, Collet JP, Haude M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) [J]. *Europace*, 2019, 21(2): 192-193. DOI: 10.1093/europace/euy174.
- [10] Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(5): 522-534. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.965186.
- [11] Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective-2018 update [J]. *Circulation*, 2018, 138(5): 527-536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
- [12] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22(1): 17-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2018.01.006.
- [13] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [14] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
- [15] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2423-2434. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594.
- [16] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic therapy with dabigatran after pci in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(16): 1513-1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454.
- [17] Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(16): 1509-1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.

- [18] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1335-1343. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
- [19] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2018)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22(4): 279-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2018.04.002.
- [20] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-125e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- [21] Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(1): 183-187. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00489-1.
- [22] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis[J]. *JAMA*, 2010, 304(12): 1350-1357. DOI: 10.1001/jama.2010.1322.
- [23] Eisen A, Bhatt DL. Antiplatelet therapy: defining the optimal duration of DAPT after PCI with DES[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(8): 445-446. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.87.
- [24] Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease[J]. *EuroIntervention*, 2005, 1(2): 219-227.
- [25] Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II [J]. *Lancet*, 2013, 381(9867): 639-650. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.
- [26] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [J]. *BMJ*, 2006, 333(7578): 1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
- [27] Fauchier L, Lecoq C, Ancey Y, et al. Evaluation of 5 prognostic scores for prediction of stroke, thromboembolic and coronary events, all-cause mortality, and major adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation and coronary stenting[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(5): 700-707. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.06.018.
- [28] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [29] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.05.006.
- [30] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(4): 421-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.04.003.
- [31] 吴超, 高晓津, 赵延廷, 等. TIMI 评分与 GRACE 评分对中国急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者院内死亡率的预测价值 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(4): 297-304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.04.007.
- [32] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
- [33] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482.
- [34] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
- [35] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1093-1100. DOI: 10.1378/chest.10-0134.
- [36] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9872): 1107-1115. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- [37] Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(16): 1619-1629. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.
- [38] Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(8): 747-755. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1880.
- [39] Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(46): 3757-3767. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz732.
- [40] Proietti M, Airaksinen K, Rubboli A, et al. Time in therapeutic range and major adverse outcomes in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: the atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting (AFCAS) registry[J]. *Am Heart J*, 2017, 190: 86-93. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.05.016.

- [41] Rubboli A, Saia F, Sciahbasi A, et al. Twelve-month outcome of patients with an established indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting and stratified by the baseline risk of bleeding: insights from the warfarin and coronary stenting (War-Stent) registry[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(6):425-430. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.03.015.
- [42] Sambola A, Mutuberría M, García Del Blanco B, et al. Effects of triple therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention regarding thromboembolic risk stratification [J]. *Circ J*, 2016, 80(2): 354-362. DOI: 10.1253/circj. CJ-15-0923.
- [43] Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(20): 2060-2066. DOI: 10.1016/j. jacc. 2013. 02.036.
- [44] Han Y, Guo J, Zheng Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1336-1346. DOI: 10.1001/jama.2015.2323.
- [45] Bangalore S, Toklu B, Kotwal A, et al. Anticoagulant therapy during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials in the era of stents and P2Y12 inhibitors[J]. *BMJ*, 2014, 349: g6419. DOI: 10.1136/bmj.g6419.
- [46] Andò G, Capodanno D. Radial access reduces mortality in patients with acute coronary syndromes: results from an updated trial sequential analysis of randomized trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(7): 660-670. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.008.
- [47] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- [48] Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(12): 1103-1113. DOI: 10.1056/NEJMoa1904143.
- [49] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- [50] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10(6):1-130. DOI: 10.12037/YXQY.2018.06-01.
- [51] 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗共识专家组. 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2016, 32(1):1-8. DOI: 10.3760/cma.j. issn.1001-4497.2016.01.001.
- [52] Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(32): 2942-2955. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy176.
- [53] Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(36):3013-3021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz190.
- [54] Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(17): 1627-1636. DOI: 10.1056/NEJMoa1701005.
- [55] Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(28):1805-1811. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv177.
- [56] Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3238-3249. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv304.
- [57] Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Open Heart*, 2016, 3(1): e000441. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000441.
- [58] Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1519-1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
- [59] Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis[J]. *Am J Med*, 2019, 132(9): 1078-1083. DOI: 10.1016/j. amjmed.2019.04.013.
- [60] Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(5): e002053. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053.
- [61] Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(14): 1430-1436. DOI: 10.1016/j. jacc.2014.07.957.
- [62] 抗栓治疗消化道损伤防治专家组. 抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议(2016·北京)[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(7): 564-567. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0578-1426.2016.07.020.
- [63] Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24):3042-3067. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085.
- [64] 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. DOI: 10.1160/TH09-11-0758.
- [65] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25):2413-2424. DOI: 10.1056/NEJMoa1510991.
- [66] Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(12): 1131-1141. DOI: 10.1056/NEJMoa1607887.