

2017—2018 年广州市红十字会医院利伐沙班片的使用合理性分析

章小燕, 古淑仪, 黄作君*

广州市红十字会医院 药学部, 广东 广州 510220

摘要: **目的** 评价广州市红十字会医院利伐沙班片临床应用的合理性, 提升临床合理用药水平。**方法** 收集广州市红十字会医院 2017—2018 年应用利伐沙班片的住院患者病历共 358 份, 对利伐沙班片临床应用的适应症、用法用量、用药时机、疗程、禁忌症进行系统的回顾性调查分析。**结果** 利伐沙班片主要应用于非瓣膜性房颤、外周动脉疾病、深静脉血栓、静脉血栓栓塞高危患者和骨科大手术患者。利伐沙班片用药不合理共 174 例 (48.6%), 其中用法用量不合理 140 例 (42.42%)、超适应症用药 28 例 (7.82%)、用药时机不合理 7 例 (20.59%)、用药疗程不合理 11 例 (32.35%) 和存在用药禁忌 5 例 (1.4%)。**结论** 目前利伐沙班片在临床应用中仍存在一些不合理现象, 应积极开展利伐沙班片的临床药学服务, 促进其合理使用。

关键词: 利伐沙班片; 临床应用; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)08-2844-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.059

Analysis on reasonable use of Rivaroxaban Tablets in Guangzhou Red Cross Hospital from 2017 to 2018

ZHANG Xiao-yan, GU Shu-yi, HUANG Zuo-jun

Department of Pharmacy, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical reasonable use of Rivaroxaban Tablets in Guangzhou Red Cross Hospital, to improve the level of rational use of drugs. **Methods** Totally 358 medical records with Rivaroxaban Tablets in Guangzhou Red Cross Hospital from 2017 to 2018 were selected, and the indication, usage and dosage, drug use time, course of treatment, and contraindication of Rivaroxaban Tablets were systematically analyzed. **Results** The common clinical indications for Rivaroxaban Tablets use were patients with non-valvular atrial fibrillation, peripheral artery disease, deep vein thrombosis, VTE high risk patients or that patients undergoing orthopaedics surgery. Among the 358 medical records, totally 174 cases (48.6%) were irrational. There were 140 cases of improper usage and dosage, which accounted for 42.42%. Off-label medication were 28 cases (7.82%). There were 7 cases (20.59%) of improper drug administration time, 11 cases (32.35%) of improper treatment course, and 5 cases (1.4%) of rational indications without contraindication. **Conclusion** At present, the clinical application of Rivaroxaban Tablets is still deficient, therefore, clinical pharmacy services of rivaroxaban should be actively carried out, and to promote the rational use of Rivaroxaban Tablets.

Key words: Rivaroxaban Tablets; clinical application; rational drug use

利伐沙班片是首个口服 Xa 因子抑制药, 主要通过选择性抑制游离 Xa 因子或凝血酶原复合物, 阻止凝血酶原转化为凝血酶从而发挥抗凝作用。主要用于骨科关节置换手术、非瓣膜性心房颤动、深静脉血栓 (DVT) 和肺动脉栓塞 (PE) 等患者, 2018 年获 FDA 批准与阿司匹林联合用于冠心病 (CAD) 和外周动脉疾病 (PAD) 患者预防心血管事件。与

传统的口服抗凝药物华法林相比, 利伐沙班片具有相似甚至更好的疗效及安全性, 而且使用方便、无需常规监测、与药物及食物的相互作用小等优点^[1-2], 随着近年来该药价格的逐渐降低, 其逐渐被临床广泛应用。广州市红十字会医院骨科为广东省重点专科, 心血管内科为医院重点专科, 拥有百余张病床, 收治非瓣膜性房颤、外周动脉疾病、静脉血栓栓塞高

收稿日期: 2019-05-30

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金资助项目 (A2017165)

作者简介: 章小燕, 研究方向为临床药学。E-mail: zhangxiaoyan711@126.com

*通信作者 黄作君, 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: ric888@126.com

危患者、深静脉血栓、骨科大手术患者比率较高,利伐沙班片的临床应用情况在广州地区具有一定的代表性。本研究采用回顾性研究方法对广州市红十字会医院 2017—2018 年住院患者利伐沙班片的使用情况进行分析和评价,为其临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2017 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日住院患者中所有服用利伐沙班片的住院病历,且服用利伐沙班片的时间 ≥ 7 d。剔除以下病历:住院期间未服用利伐沙班片,出院带药含有利伐沙班片的病例;住院期间曾使用利伐沙班片,后换用华法林或低分子肝素的患者;住院期间死亡的患者。

1.2 方法

利用医院信息系统(住院医生工作站),调取 2017 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日所有服用利伐沙班片的住院病历信息,包括姓名、年龄、性别、病历号、科别,逐份查阅电子病历,详细填写使用情况调查表,包括利伐沙班片用药适应症、用法用量、是否禁忌症用药,对于骨科手术的患者,还需填写术后使用利伐沙班片的开始时间及疗程。

1.3 评价标准

依据国家食品药品监督管理总局和美国食品药品监督管理局(FDA)发布的利伐沙班片最新修订的说明书、《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[3]和《医院内静脉血栓栓塞的防治与管理建议》^[4],制定利伐沙班片使用的合理性评价标准。见表 1。

表 1 合理性评价标准
Table 1 Evaluation criterion of rational use

评价内容	合理标准	不合理
适应症	预防髋关节、膝关节置换手术静脉血栓的形成; DVT 或 PE 的治疗; 降低非瓣膜性房颤患者卒中和全身栓塞的风险; 治疗 DVT 或 PE 6 个月后, 预防复发; 与阿司匹林联合用于 CAD 或 PAD 预防心血管事件的发生; 静脉血栓栓塞高危患者的预防	无上述适应症
用药时机	髋关节、膝关节置换术的患者, 推荐术后 6~10 h 应用利伐沙班片, 综合考虑血栓及出血的风险, 以及临床实际可操作性, 如术后 6~24 h 内使用判为合理	术后超过 24 h 开始用药
用药疗程	髋关节、膝关节置换术的患者, 推荐抗凝药使用疗程至少 10 d	用药疗程少于 10 d
用法用量	髋关节、膝关节置换手术静脉血栓的形成, 10 mg, 1 次/d; DVT 或 PE 的治疗, 前 3 周 15 mg, 2 次/d, 3 周后改维持剂量 20 mg, 1 次/d, 如经评估出血风险超过血栓风险, 维持剂量可改为 15 mg, 1 次/d; 非瓣膜性房颤, 20 mg, 1 次/d, 年龄 75 岁以上的患者, 可 15 mg, 1 次/d; 治疗 DVT 或 PE 6 个月后预防复发, 10 mg, 1 次/d; 与阿司匹林联合用于 CAD 或 PAD 预防心血管事件的发生, 2.5 mg, 1 次/d; 静脉血栓栓塞高危患者的预防, 10 mg, 1 次/d	用法用量超出上述推荐
用药禁忌	对利伐沙班片中任何辅料过敏的患者; 有临床明显活动性出血的患者; 具有大出血显著风险的病灶或病情, 如目前或近期患有胃肠道溃疡, 存在出血风险较高的恶性肿瘤、近期发生脑病或脊椎损伤, 近期接受脑部、脊椎或眼科手术, 近期发生颅内出血, 抑制或疑似的食管静脉曲张, 动静脉畸形, 血管动脉瘤或重大脊椎内或脑内血管畸形; 除了转换抗凝治疗, 或给予维持中心静脉或动脉导管通畅所需剂量普通肝素的特殊情况之外, 禁用任何其他抗凝剂的伴随治疗, 如普通肝素、低分子肝素(如依诺肝素等)肝素衍生物(磺达肝癸钠等)、口服抗凝剂(华法林等); 伴有凝血异常和临床相关出血风险的肝病患者; 孕妇及哺乳期妇女; 肌酐清除率 <15 mL/min 或血液透析患者避免使用	具有上述用药禁忌, 未停用利伐沙班片者

2 结果

2.1 患者基本情况

358 例患者中, 男 155 例(43.3%), 女 197 例(56.7%), 年龄 23~97 岁, 平均年龄(74.5 $\pm$ 11.9)岁, 20 岁以下 2 例(0.56%), 41~60 岁 37 例(10.34%), 60 岁以上患者 319 例(89.11%), 老年

患者占绝大多数。使用科室主要在心血管外科、骨科、心血管内科, 共占 72.3%。

2.2 用药适应症

利伐沙班片用于膝关节置换术、髋关节置换术, DVT、PE、非瓣膜性房颤, 治疗 DVT 6 个月后预防复发, 共 198 例, 评价其具有用药适应症, 选用

合理；用于静脉血栓栓塞症高危患者，与阿司匹林联合用于 PAD 患者，共 132 例，评价为超说明书适应症合理；而用于静脉曲张、浅静脉血栓形成、血栓性浅静脉炎及肠系膜动脉栓塞等，共 28 例，为超说明书适应症不合理，不合理率 7.82%，见表 2。

表 2 超适应症用药情况

Table 2 Distribution of indications

适应症	n/例	构成比/%
静脉曲张	11	39.29
浅静脉血栓形成	6	21.43
血栓闭塞性血管炎	3	10.71
血栓性浅静脉炎	2	7.14
肠系膜静脉栓塞	2	7.14
肥厚性心肌病伴心室血栓形成	1	3.57
多发性大动脉炎	1	3.57
肝总动脉闭塞	1	3.57
腹主动脉瘤	1	3.57
合计	28	100.00

2.3 用药时机

34 例髌关节置换术、膝关节置换术患者中有 7 例用药时机不合理，不合理率 20.59%，其中有 5 例术后第 2 天使用利伐沙班片，1 例术后第 3 天使用，1 例术后第 7 天使用。

2.4 用药疗程

34 例髌关节置换术、膝关节置换术患者中有 15 例使用利伐沙班片 10 d 以下，分别为 4~9 d，这其中有 4 例患者在术后因出现出血不良反应而提前停药，故这 4 例判为用药疗程合理，不合理例数为 11 例，不合理率 32.35%。

2.5 用法用量

330 例患者中共有 140 例用法用量不合理，不合理率为 42.42%，其中外周动脉疾病患者的用法用量不合理的比例最高，为 68.54%，使用剂量偏高，不合理的用法用量有 5 mg, 1 次/d 或 10 mg, 1 次/d，另外，髌关节置换术、膝关节置换术、深静脉血栓、肺栓塞、非瓣膜性房颤患者及静脉血栓栓塞症高危患者的预防使用剂量偏低，不合理的用法用量有 5 mg, 1 次/d 或 10 mg, 1 次/d，见表 3。

2.6 禁忌症用药

358 例患者中存在用药禁忌的共 5 例，占比 1.4%，其中 4 例联合使用了低分子肝素注射液，1

例为血液透析患者。

2.7 利伐沙班片使用合理性评价

358 例使用利伐沙班片的患者中，不合理 174 例，用药不合理率为 48.6%。不合理用药主要表现为：超适应症用药；用法用量不合理；用药时机不合理；用药疗程不正确；禁忌症用药等 5 个方面，见表 4。

表 3 用法用量不合理情况

Table 3 Distribution of improper usage and dosage

适应症	n/例	不合理例数	不合理率/%
髌关节置换术	15	2	13.33
膝关节置换术	19	2	10.53
深静脉血栓	57	13	22.81
肺栓塞	11	3	27.27
非瓣膜性心房颤动	90	58	64.44
与阿司匹林联合用于外周血管疾病	89	61	68.54
静脉血栓栓塞症高危患者的预防	43	1	2.33
治疗深静脉血栓 6 个月后预防复发	6	0	0.00
合计	330	140	42.42

表 4 不合理使用情况

Table 4 Unreasonable use

不合理类别	n/例	构成比/%
超适应症用药	28	7.82
用法用量不合理	140	42.42
用药时机不合理	7	20.59
用药疗程不合理	11	32.35
禁忌症用药	5	1.40

3 讨论

3.1 使用利伐沙班片患者的分布情况

本次调查发现，使用利伐沙班片的患者中，年龄在 60 岁以上的占 89.11%，这可能与老年人是患血栓栓塞性疾病的主要人群有关。研究显示房颤在人群中总的发病率随年龄的增长而增加，50~59 岁为 0.5%，60~69 岁为 1.8%，70~79 岁为 4.8%，80~89 岁为 8.8%^[5]。外周动脉疾病中，如下肢动脉硬化闭塞的发生率随年龄增长而上升，70 岁以上的人群发病率在 15%~20%^[6]。同时，老年人合并高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病者较多，发生出血的风险较年轻人增高，因此，针对老年患者，使用利伐沙班片应充分评估血栓与出血的发生风险，权衡利

弊后使用。

3.2 用药适应症分布情况

利伐沙班片作为新型口服抗凝药,打破了华法林在临床中使用的各种局限,近年来被广泛用于预防和治疗血栓性疾病^[7]。目前,中国利伐沙班片说明书(2016年5月31日最新修订)中载明的适应症包括预防髋关节和膝关节置换术后静脉血栓形成,预防非瓣膜性心房颤动所致卒中和全身性栓塞,治疗DVT及PE,以及降低初始治疗6个月后DVT及PE复发风险。具有上述适应症,无禁忌症为选用合理。检索欧洲药品管理局及美国FDA利伐沙班片的最新说明书,其适应症还包含与阿司匹林联合用于PAD预防心血管事件的发生,根据2014年《超说明书用药专家共识》^[8],相同通用名称药品的国外或国内药品说明书标注的用法,证据可靠,可使用级,因而认为利伐沙班片与阿司匹林联合用于外周动脉疾病为超说明书适应症合理。另外,根据2018年《医院内静脉血栓栓塞的防治与管理建议》^[4],对于出血风险低的静脉血栓栓塞(VTE)高危患者,可根据患者的VTE风险分级、病因、体质量、肾功能状况选择抗凝药物,其中新型口服抗凝药如利伐沙班片为可选择的药物之一,如经评估患者具有静脉血栓栓塞的高风险,选用利伐沙班片有指征。本研究有64例与阿司匹林联合用于外周动脉疾病,44例用于静脉血栓栓塞症高危患者的预防,均为超说明书适应症用法,具有较充分的循证医学证据,选用合理。此外,进一步检索利伐沙班片用于静脉曲张、浅静脉血栓形成、血栓性浅静脉炎及肠系膜动脉栓塞等疾病诊治指南及相关研究,尚无充分的循证医学证据支持上述适应症用药,因此考虑超说明书适应症不合理。

3.3 用药时机和用药疗程

根据指南^[3],选用利伐沙班片预防髋关节置换手术、膝关节置换手术静脉血栓形成,应在术后6~10 h(硬膜外腔导管拔除后6 h)开始使用,使用抗凝药至少10~14 d,髋关节置换术后患者建议延长至35 d。本研究结果提示,34例行骨科手术患者中,共有7例患者使用时机不合理,有11例患者使用疗程过短,不符合指南的要求。研究表明骨科大手术后初级血小板血栓形成稳定血凝块的时间约为8 h^[9],故越早进行药物预防发生出血的风险也越高,医师可能担心出血风险,故延迟开始应用利伐沙班片的时间及减少用药疗程。

3.4 用法用量

COMPASS 试验^[10]是一项大型双盲 III 期临床试验,纳入了27 395名患有稳定性动脉粥样硬化性血管疾病的患者(外周动脉疾病患者7 470例),在平均随访23个月时观察到联合利伐沙班片和阿司匹林治疗的患者比单用阿司匹林临床获益明显,在主要心血管事件方面,联合治疗组较阿司匹林组降低28%。美国FDA基于该项研究结果批准利伐沙班片用于CAD或PAD患者,使用剂量为2.5 mg,2次/d。本研究结果提示64例使用利伐沙班片的外周动脉疾病患者中,有43例使用利伐沙班片的剂量偏大,进一步分析发现,这些患者罹患PAD,包括下肢动脉硬化闭塞和急性肢体动脉缺血两种情况,其中对于急性肢体动脉缺血的患者,医师考虑血栓负荷重,给予较高剂量的利伐沙班片进行抗凝治疗,以期提高血管再通率。赵侠等^[11]研究发现受试者单剂量服用2.5~40 mg,连续服用6 d,未发生严重不良事件,也未出现有临床意义的生命体征、心电图异常,以及明显的出血现象,提示应用上述剂量的利伐沙班片是安全的。鉴于超剂量给药用法目前尚无循证医学证据的支持,并且该药价格昂贵,增加服用剂量势必增加患者的经济负担,因此临床应当避免超剂量使用。此外,本调查还发现骨科手术、DVT、PE、非瓣膜性房颤患者利伐沙班片的剂量偏低,分析其原因可能与服用利伐沙班片的患者多数为高龄,合并高血压、肾功能不全、贫血等出血高危因素,医师担心抗凝药引发出血事件,因而使用剂量较为保守。说明书推荐的剂量是有循证医学证据充分证实安全、有效的,低剂量用药难以保障药效,甚至引发血栓事件的发生。因此,临床医师应严格按照说明书及指南推荐的用法用量使用。

3.5 禁忌症用药

利伐沙班片主要通过肝、肾双通道清除,其中33%经肾脏排出。Kubitza等^[12]进行了一项双中心、非盲的队列研究,旨在评估肾功能不全对利伐沙班片药物代谢的影响,结果发现利伐沙班片清除率随着肾功能损害程度的增加而降低,继而导致血药浓度和药效增加。因此,严重肾功能不全患者选用利伐沙班片出血风险将增加,利伐沙班片说明书也写明“肌酐清除率小于15 mL/min的房颤患者不建议使用利伐沙班片”。本研究结果显示有1例严重肾功能损害房颤患者使用了利伐沙班片,选用不合理。另外,有4例患者联用了低分子肝素,为说明书禁

忌症用药,考虑禁忌症用药会增加患者发生严重不良反应的风险,临床应进行规避。

广州市红十字会医院选用利伐沙班片存在超适应症、用药时机、用药疗程、用法用量等不合理用药现象,针对临床使用中存在的合理用药情况,临床药师制定以下措施:对相关科室的医师进行了利伐沙班片合理使用的知识培训,加强宣教;进行医嘱审核,对存在使用利伐沙班片不合理的相关人员进行及时沟通、反馈;制定合理使用利伐沙班片的规范,为临床合理使用提供参考。

参考文献

- [1] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, *et al.* Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e44S-e88S.
- [2] Kreutz R, Haas S, Holberg G, *et al.* Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: comedication interactions [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(4): 724-734.
- [3] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(2): 65-71.
- [4] 中国健康促进基金会血栓与管理专项基金专家委员会, 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会. 医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(18): 1383-1388.
- [5] 胡大一. 老年人心房颤动的抗凝治疗 [J]. *实用老年医学*, 2003, 14(4): 183.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞诊治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(24): 1883-1896.
- [7] 全力力, 黎明江, 易欣. 新型口服抗凝药利伐沙班在血栓性疾病中的应用进展 [J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(11): 11-14.
- [8] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识 [J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(2): 101-103.
- [9] Rosencher N, Bonnet M P, Sessler D I. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies [J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(11): 1154-1160.
- [10] Eikelboom J W, Connolly S J, Bosch J, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1319-1330.
- [11] 赵侠, 孙培红, 周颖, 等. 利伐沙班片在中国健康男性受试者的药动学、药效学 and 安全性研究 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(6): 516.
- [12] 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.