

2021 年遂宁市中心医院住院患者应用利伐沙班的合理性分析

任英¹, 顾平^{2*}, 唐丕春², 曾于桦², 马欣³

1. 莎车县人民医院 药剂科, 新疆 莎车 844700

2. 遂宁市中心医院 药学部, 四川 遂宁 629000

3. 大英县人民医院 药剂科, 四川 遂宁 629300

摘要: **目的** 调查 2021 年遂宁市中心医院住院患者临床应用利伐沙班的合理性, 为临床合理用药提供参考。**方法** 回顾性调查分析遂宁市中心医院 2021 年 1 月—12 月住院患者使用利伐沙班抗凝的病例共 2 405 份, 对其应用的适应症、禁忌症、用法用量、用药时机、用药疗程、药物转换的合理性进行分析。**结果** 2 405 例应用利伐沙班的病历中, 适应症不合理 306 例, 存在用药禁忌 84 例; 2 099 例具有应用利伐沙班适应症的病历中, 用法用量不合理 741 例, 给药时机不合理 15 例, 疗程不合理 31 例, 药物转换不合理 104 例。**结论** 遂宁市中心医院住院患者应用利伐沙班主要存在无适应症用药、用法用量不合理等用药现象, 应加强宣教。

关键词: 利伐沙班; 住院患者; 合理用药; 适应症; 用法用量

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)07-1627-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.035

Analysis on rationality of rivaroxaban for inpatients in Suining Central Hospital in 2021

REN Ying¹, GU Ping², TANG Pi-chun², ZENG Yu-hua², MA Xin³

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Shache, Shache 844700, China

2. Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

3. Department of Pharmacy, People's Hospital of Daying, Suining 629300, China

Abstract: **Objective** To investigate the application of rivaroxaban for inpatients in Suining Central Hospital in 2021, and provide references for clinical rational drug use. **Methods** A total of 2 405 cases of rivaroxaban anticoagulation in inpatients in Suining Central Hospital from January to December 2021 were retrospectively analyzed, and the indications, contraindications, usage and dosage, timing of administration, duration of administration and rationality of drug conversion were analyzed. **Results** Among 2 405 cases of rivaroxaban, there were 306 cases of unreasonable indications and 84 cases of contraindication. Among the 2 099 medical records with indications for the use of rivaroxaban, there were 741 cases in unreasonable usage and dosage, 15 cases in unreasonable medication time, 31 cases in unreasonable course of treatment, and 104 cases in unreasonable drug conversion. **Conclusion** Inpatients using rivaroxaban mainly suffer from irrational use of drugs without indications, unreasonable usage and dosage, etc. Therefore, publicity and education should be strengthened.

Key words: rivaroxaban; inpatients; rational drug use; indications; usage

利伐沙班为口服 Xa 因子抑制药, 通过选择性阻断 Xa 因子的活性位点, 抑制凝血酶和纤维蛋白的形成, 发挥抗凝作用^[1]。相对于传统口服抗凝药华法林, 利伐沙班具有起效迅速, 使用方便, 安全性高, 无需密切监测凝血功能等特点^[2], 在临床广

泛应用于降低非瓣膜性房颤成年患者的卒中风险和全身性栓塞的风险; 治疗成人深静脉血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE); 预防择期髋关节或膝关节置换手术成年患者静脉血栓形成 (VTE) 等。遂宁市中心医院是一所集医疗、教学、科研、预防、保

收稿日期: 2022-03-28

作者简介: 任英 (1984—), 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 1539454687@qq.com

*通信作者: 顾平 (1982—), 副主任药师, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 16956347@qq.com

健为一体的国家三级甲等综合医院,医院现设有 23 个一级临床学科、39 个二级学科、50 个临床专业组,就诊人次远超于本地区其它医疗机构,且利伐沙班的用量远远超过其它口服抗凝药的用量,本研究回顾性分析利伐沙班临床应用情况,具有较强的区域代表性,能够找出不合理问题,为进一步规范利伐沙班的使用提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

利用医院信息系统回顾性调查分析 2021 年遂宁市中心医院所有住院患者使用利伐沙班的病例,剔除只出院带药含有利伐沙班的病例和住院期间患者死亡的病历,共获得符合条件的病历 2 405 例。

1.2 调查方法

根据利伐沙班药品说明书、《心房颤动基层诊疗指南(2019 年)》^[3]、《2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation》^[4]、《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[5]、《中国血栓性疾病防治指南》^[6]、《中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)》^[7]等制定利伐沙班使用的合理性评价标准,见表 1。建立利伐沙班合理应用调查表,查阅患者临床资料,主要调查内容包括:患者年龄、性别、临床诊断、肝肾功能、凝血功能、血常规、用法用量、桥接抗凝等情况。

表 1 利伐沙班合理性评价标准

Table 1 Evaluation criteria for rationality of rivaroxaban

评价项目	评价标准
适应症	降低非瓣膜性房颤患者卒中和全身栓塞的风险(CHA2DS2-VASc 评分:男性 ≥ 1 分或女性 ≥ 2 分具有用药适应症);治疗成人 DVT 和 PE,降低初始治疗 6 个月后 DVT 和 PE 复发的风险;用于择期髋关节或膝关节置换手术成年患者,以预防 VTE;与阿司匹林联合给药,用于存在缺血事件高风险的慢性冠状动脉疾病(CAD)或外周动脉疾病(PAD)
禁忌症	利伐沙班或片剂中任何辅料过敏患者;瓣膜性房颤;Child Pugh B、C 级肝硬化患者;肌酐清除率(CrCl) $< 30 \text{ mL min}^{-1}$ 的髋、膝关节置换术患者、深静脉血栓患者; $\text{CrCl} < 15 \text{ mL min}^{-1}$ 的非瓣膜性房颤患者;临床明显活动性出血的患者;孕妇、哺乳期妇女
用法用量	非瓣膜性房颤: $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL min}^{-1}$, 20 mg, 1 次/d; $\text{CrCl} 15 \sim 50 \text{ mL min}^{-1}$, 15 mg, 1 次/d; ≥ 75 岁出血风险高的老年患者, 15 mg, 1 次/d DVT 和 PE 的治疗: $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL min}^{-1}$, 前 3 周 15 mg, 2 次/d, 之后 20 mg, 1 次/d; 出血风险超过 DVT 及 PE 复发的风险, 使用 15 mg, 1 次/d 髋、膝关节置换术: $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL min}^{-1}$, 10 mg, 1 次/d CAD/PAD: 2.5 mg, 2 次/d
用药时机	肺栓塞:对于高或中度临床可能性的患者,等待诊断结果的同时应尽快给药 髋、膝关节置换术:如伤口已止血,首次用药应在术后 6~10 h
用药疗程	非瓣膜性房颤:长期治疗。 一过性危险因素诱发的深静脉血栓:3 个月;永久性危险因素或特发性的深静脉血栓、肺栓塞:长期治疗。 髋关节置换术:35 d;膝关节置换术:12 d 急性冠脉综合征:长期治疗
药物转换	华法林转利伐沙班:国际标准化比值(INR) < 2.5 时给予利伐沙班 利伐沙班转华法林:联用华法林和利伐沙班,直至 INR ≥ 2 非口服抗凝药转利伐沙班:非持续给药:停用非口服抗凝药,并在下一次预定给药前 0~2 h 服利伐沙班;持续给药:停药时开始服用利伐沙班 利伐沙班转非口服抗凝药:停用利伐沙班,并在下一次预定给药时间予非口服抗凝药

2 结果

2.1 患者基本情况

2 405 例患者中男性 1 219 例(50.69%)、女性 1 186 例(49.31%),年龄 18~101 岁,平均年龄(69.80 ± 12.77)岁,其中年龄 < 40 岁的患者 62 例(2.58%),40~64 岁的患者 612 例(25.45%),65~74 岁的患者 753 例(31.31%),年龄 ≥ 75 岁患者的 978 例(40.66%)。

2.2 应用科室分布及疾病情况

使用利伐沙班的患者主要集中在心血管内科,共 736 例(30.60%);利伐沙班主要用于心房颤动,共 1 307 例(54.35%)。非瓣膜性房颤、DVT 或 PE、髋/膝手术和 CAD/PAD 共 2 099 例(87.28%),具有抗凝适应症。用于瓣膜性房颤、VTE 高危预防、静脉曲张和肠系膜动脉栓塞共 306 例(12.72%),为超说明书用药,适应症不合理,见表 2。

表 2 利伐沙班各科室应用情况

Table 2 The application of rivaroxaban in various departments

科室	疾病/例							
	心房颤动	DVT/PE	髋/膝关节置换术	CAD/PAD	VTE	高危预防	静脉曲张	肠系膜动脉栓塞
心血管内科	683	18	0	11	24	0	0	736
心血管外科	45	121	0	0	24	106	9	305
骨科	52	28	203	0	21	0	0	304
肿瘤科	56	108	0	0	30	0	0	194
神经内科	145	32	0	0	6	0	0	183
呼吸与危重症医学科	85	67	0	0	1	0	0	153
老年医学科	47	39	0	2	6	0	0	94
康复中心	39	46	0	0	8	0	0	93
全科医学科	51	35	0	2	1	0	0	89
消化内科	29	10	0	0	9	0	0	48
妇科	8	14	0	0	18	0	0	40
其他科室	67	65	0	0	34	0	0	166
合计	1 307	583	203	15	182	106	9	2 405

2.3 禁忌症用药

2 405 例使用利伐沙班的患者中, 有 84 例 (3.49%) 存在用药禁忌。主要表现为 14 例非瓣膜性房颤患者 $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$, 20 例 DVT/PE 的患者 $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, 9 例为二尖瓣中重度狭窄的房颤患者使用利伐沙班, 5 例 Child Pugh B 级的肝硬化, 36 例患者大便隐血阳性且血红蛋白低。

2.4 用法用量

2 099 例具有用药适应症的患者中, 利伐沙班

用量在 5~30 mg/d, 共 741 例患者用法用量不合理 (35.30%); 其中以 10 mg, 1 次/d 的用法用量最多。非瓣膜性房颤患者有 205 例 $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/min}$ 的患者使用 15 mg, 1 次/d, 其中 134 例无高龄高出血风险, 减量使用不合理。治疗 DVT 或 PE 的患者中, 103 例使用 20 mg, 1 次/d, 其中有 14 例为初始治疗选择的方案, 使用不合理; 114 例使用 15 mg, 1 次/d 的患者中, 有 61 例患者无高出血风险, 减量使用不合理, 见表 3。

表 3 利伐沙班用法用量情况

Table 3 Usage and dosage of rivaroxaban

疾病	$\text{CrCl}/(\text{mL min}^{-1})$	用法用量/例						合计/例	不合理/例	占比/%
		20 mg qd	15 mg qd	15 mg bid	10 mg qd	5 mg qd	2.5 mg bid			
非瓣膜性房颤	≥ 50	512	205	0	161	8	0	886	303	34.20
	15~49	35	222	0	139	3	0	399	177	44.36
	< 15	0	2	0	8	3	0	13	13	100.00
DVT/PE	≥ 30	103	114	193	162	0	0	572	237	41.43
	< 30	0	2	0	6	3	0	11	11	100.00
髋/膝关节置换	≥ 30	0	0	0	203	0	0	203	0	0.00
	< 30	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
CAD	> 15	0	0	0	0	0	15	15	0	0.00
总计		650	545	193	679	17	15	2 099	741	35.30

qd 代表 1 次/d, bid 代表 2 次/d

qd represents 1 time/d, bid represents 2 times/d

2.5 用药时机

2 099 例具有用药适应症的患者中, 利伐沙班给药时机不合理 15 例, 占 0.71%。主要表现为髋关节、膝关节置换术使用利伐沙班的患者中, 有 13 例初次给药超过 24 h, 有 2 例初次给药超过 48 h。

2.6 用药疗程

2 099 例具有用药适应症的患者中, 利伐沙班

用药疗程不合理 31 例, 占 1.48%。主要表现为髋关节和膝关节置换术后, 在预防性抗凝疗程不足时, 换用阿司匹林。

2.7 药物转换

2 099 例具有用药适应症的患者中, 有 792 位患者进行了抗凝药物的转换, 共有 104 例药物转换不合理, 占具有适应症患者的 4.95%。主要表现为

44 例服用利伐沙班转为低分子肝素不合理,在停用利伐沙班后不到下次一给药时间,提前使用低分子肝素;48 名患者由华法林转为利伐沙班不合理,并未监测 INR 值是否低于 2.5,停用华法林后直接加用利伐沙班。12 名患由利伐沙班转化为华法林,并未桥接治疗,直接停用利伐沙班不合理。

3 讨论

3.1 患者年龄分布

本次调查发现,使用利伐沙班的患者主要为年龄 ≥ 75 岁的老年患者,这可能与老年患者发生栓塞性疾病的风险高相关。研究显示,老年是发生血栓性疾病的危险因素;房颤患者发病率随年龄增长逐渐增加,我国年龄 > 80 岁的人群占比高达 7.5%^[8]。

3.2 利伐沙班应用科室及适应症情况

调查结果显示,应用利伐沙班的科室与疾病的分布基本相符,但存在超说明书用药的情况。对于 VTE 高危患者的血栓的预防,《中国血栓性疾病防治指南》^[6]中,推荐利伐沙班用于全髋关节置换或全膝关节置换患者,而对其它手术围手术期 VTE 的预防,并未推荐利伐沙班;对于内科住院患者 VTE 的预防,由于利伐沙班尚未获得国家食品药品监督管理局批准相关适应证,故该指南不予推荐。《中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)》^[7]也只推荐利伐沙班用于骨科髋、膝关节置换手术相关的 VTE 预防。虽然《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》中建议:对出血风险低的 VTE 高危患者,可根据患者 VTE 风险分级、病因、体质、肾功能状况选择药物,包括低分子肝素、磺达肝癸钠、普通肝素(尤其可用于肾功能不全患者)、华法林和新型口服抗凝药(如利伐沙班、阿哌沙班、达比加群等)^[9],但笔者认为仍应结合病因,选择说明书和相关指南选择合适抗凝药物预防血栓,而不是均选用。故 VTE 高危患者预防血栓选用利伐沙班为超说明书用药不合理。利伐沙班片用于静脉曲张及肠系膜动脉栓塞,目前并未发现相关疾病诊疗指南和循证医学证据支持其使用,也为超说明书用药,故适应症不合理。

3.3 禁忌症用药分析

利伐沙班的清除率随着肾损伤的增加而降低,导致血药浓度增加^[10]。因而,严重肾功能不全的患者使用利伐沙班可使血药浓度升高,而增加出血风险,药品说明书中明确指出“ $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ 的髋、膝关节置换术患者、深静脉血栓患者, $\text{CrCl} <$

15 mL/min 的非瓣膜性房颤患者”应避免使用。对于二尖瓣中重度狭窄的房颤患者预防栓塞事件,目前无证据支持可安全有效的使用利伐沙班。大便隐血阳性合并血红蛋白降低,不排除消化道出血,使用利伐沙班不合理。

3.4 利伐沙班片用法用量不合理分析

本次调查发现,利伐沙班用法用量不合理主要表现为低剂量地使用利伐沙班,与指南推荐存在差异^[3, 5],这可能与担心大剂量使用后发生出血事件相关。目前有国内报道认为小剂量利伐沙班(10 mg/d)预防老年非瓣膜性房颤患者脑卒中或栓塞效果明显,与华法林相当,不增加不良反应发生率,依从性好,但其样本量小,随访时间短,需要更多临床研究证据支持^[11]。1 项关于亚洲人群的回顾性研究发现,房颤患者服用利伐沙班 10 mg/d ,与标准剂量治疗相比,缺血性卒中、系统性栓塞和出血的发生率方面均无差异,但低剂量组心梗发生率较高^[12]。因此对于非瓣膜性房颤患者低剂量使用利伐沙班,仍缺乏高质量的证据证实其安全性和有效性,特别是无法确定肾功能降低患者在推荐剂量上进一步减量后的有效性,因此不建议为减少出血风险,降低药品说明书和指南的推荐用量。

3.5 用药时机分析和疗程

《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[13]推荐:髋关节置换手术、膝关节置换手术,可选用利伐沙班预防 VTE,应在术后 6~10 h(硬膜外腔导管拔除后 6 h)开始使用,预防应用时间至少 10~14 d,髋关节置换术后患者建议延长至 35 d。本次调查结果显示,在无用药禁忌及伤口出血的情况下,有 15 例患者延迟初次给药时间,给药时机不合理。抗血小板药物可通过抑制血小板聚集,发挥抗动脉血栓作用,对于预防髋关节置换手术、膝关节置换术后的 VTE 存在争议,缺乏高质量的临床随机对照试验(RCT)支持^[14-15]。一项 RCT 发现髋关节置换手术、膝关节置换术后使用 5 d 利伐沙班后换用阿司匹林与继续使用利伐沙班发生血栓的风险无显著性差异^[16],为阿司匹林的应用提供新的证据,但在最新《中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)》^[7]中,仍未强烈推荐其预防使用,因此对于髋关节、膝关节置换术后预防性抗凝疗程不足时,换用阿司匹林不合理。

3.6 抗凝药物的转换

在患者转用其他抗凝药物时,最重要的是要在

确保抗凝治疗持续性的同时最大程度降低患者出血风险^[17]。由于华法林的半衰期长,产生抗凝效果和抗凝效果消失均需要较长时间,故华法林转利伐沙班时需国际标准化比值(INR) < 2.5 时给予利伐沙班;利伐沙班转华法林时需华法林和利伐沙班联合使用,直至 INR ≥ 2 时停用利伐沙班。低分子肝素转用利伐沙班时,需在下次预定使低分子肝素前 0~2 h 服利伐沙班,过早使用,出血风险增加。

利伐沙班在临床上广泛应用,但仍存在超说明书用药、忌症用药、用法用量不合理、用药时机不合理、用药疗程不合理以及药物之间的转换不合理,尤其是超说明书用药以及非瓣膜性房颤患者减量使用预防卒中和全身栓塞事件较为突出,医院应进一步加强利伐沙班应用的管理。临床医生应充分评估患者情况,规范应用利伐沙班。临床药师应进行利伐沙班片合理使用的宣教,建立良好的沟通反馈渠道,共同建立利伐沙班的应用规范,促进利伐沙班安全有效的使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张君, 蔡卫民. 基因多态性与新型口服抗凝药个体化用药概述 [J]. 中国药师, 2019, 22(12): 2262-2266.
- [2] Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban-Metabolism, pharmacologic properties and drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 636-642.
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(6): 465-473.
- [4] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676.
- [5] 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, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊疗与预防指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [6] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888.
- [7] 林庆荣, 杨明辉, 侯志勇. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021) [J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 185-192.
- [8] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4): 315-368.
- [9] 中国健康促进基金会血栓与血管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.
- [10] 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.
- [11] 赵瑞骅, 李小明, 马英, 等. 高龄老年非瓣膜性心房颤动患者应用新型口服抗凝药抗凝治疗有效性及安全性评价研究 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6): 805-809.
- [12] Lin Y C, Chien S C, Hsieh Y C, et al. Effectiveness and safety of standard and low-dose rivaroxaban in Asians with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(5): 477-485.
- [13] 田伟. 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.
- [14] Bala A, Huddleston J I, Goodman S B, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after TKA: Aspirin, warfarin, enoxaparin, or factor Xa inhibitors? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(9): 2205-2213.
- [15] Parvizi J, Ceylan H H, Kucukdurmaz F, et al. Venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty: the role of aspirin [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(11): 961-972.
- [16] Anderson D R, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 699-707.
- [17] Steffel J, Verhamme P, Potpara T S, 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.

[责任编辑 高源]