

2018—2019年南京医科大学附属老年医院利伐沙班治疗老年非瓣膜性房颤的合理性分析和不良反应研究

智俊娜, 王振山*, 曲国红, 谈 震

南京医科大学附属老年医院 江苏省省级机关医院 药学部, 江苏 南京 210024

摘要: **目的** 分析南京医科大学附属老年医院治疗的非瓣膜性房颤患者给予利伐沙班的临床合理性与不良反应发生的规律和特点。**方法** 选取南京医科大学附属老年医院2018年1月—2019年12月使用利伐沙班的103例病例作为研究对象, 参照其说明书和相关指南进行合理性分析, 对出血相关不良反应发生率、发生时间和临床表现、凝血指标等进行分析统计。**结果** 103例病例中, 剂量不足62例(60.19%)、严重肾功能不全用药5例(4.85%)、联合用药不合理2例(1.94%)和活性出血用药2例(1.94%)。共随访78例资料完整患者, 发生出血相关不良反应的有14例, 不良反应发生率为17.95%。不良反应主要表现在皮下血瘀、瘀斑4例(5.13%), 消化道出血2例(2.56%), 泌尿道出血2例(2.56%)。所收集不良反应中发生时间最短的3 d, 最长的128 d。随口服利伐沙班剂量增加, 标准剂量与低剂量相比出血事件发生率呈上升趋势, 但差异无统计学意义, 两组栓塞事件发生率无统计学意义。与服药前相比凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)明显升高, D-二聚体(D-D)明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 本院老年房颤患者应用利伐沙班存在不合理情况, 其中剂量不足和严重肾功能不全所占比例较大。临床工作中多数老年房颤患者服用利伐沙班10 mg/d, 在降低出血事件的同时需要进一步研究证实其有效性。

关键词: 利伐沙班; 非瓣膜性房颤; 合理性分析; 出血相关不良反应; 凝血指标

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)01-0128-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.017

Rationality analysis and adverse reaction study of rivaroxaban in treatment of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in Geriatric Hospital of Nanjing Medical University from 2018 to 2019

ZHI Junna, WANG Zhenshan, QU Guohong, TAN Zhen

Department of Pharmacy, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Official Hospital, Nanjing 210024, China

Abstract: **Objective** To analyze the rationality and characteristics of adverse reactions after application of rivaroxaban with non-valvular atrial fibrillation over 75 years old in Geriatric Hospital of Nanjing Medical University. **Methods** A total of 103 patients who used rivaroxaban in the Geriatric Hospital of Nanjing Medical University from January 2018 to December 2019 were selected as study subjects. The rationality analysis was carried out by referring to the instructions and relevant guidelines, and the incidence, occurrence time, clinical manifestations, and coagulation indicators of bleeding related adverse reactions were analyzed and statistically analyzed. **Results** There were 62 (60.19%) patients with insufficient dose, 5 (4.85%) patients severe renal insufficiency, 2 (1.94%) patients with unreasonable combination, and 2 (1.94%) patients with active bleeding. A total of 78 patients with complete data were followed up, 14 case of patients had bleeding related adverse reactions, and the incidence of adverse reactions was 17.95%. The adverse reactions were mainly manifested in 4 cases (5.13%) of subcutaneous blood stasis and stasis syndrome, 2 cases (2.56%) of gastrointestinal bleeding, and 2 cases (2.56%) of urinary tract bleeding. The shortest time of adverse reactions was 3 days, and the longest was 128 days. The incidence of bleeding events increased with the increase of oral rivaroxaban dose compared

收稿日期: 2020-07-28

基金项目: 南京药学会-常州四药医院药学科科研项目(2017YX016); 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金项目(A201710)

第一作者: 智俊娜, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: (025)83712838 E-mail: zhijunna@126.com

*通信作者: 王振山, 研究方向为医院药学。E-mail: 13952030138@139.com

with the low dose, but the difference was not statistically significant, and there was no statistically significant difference in the incidence of embolization events between the two groups. After treatment, TT, APTT and INR were significantly increased, but D-D was significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The unreasonable situation exists in the application of rivaroxaban in elderly patients with atrial fibrillation, among which the dosage is insufficient and the proportion of severe renal insufficiency is large. In clinical work, most elderly patients with atrial fibrillation take rivaroxaban at 10 mg/d, and further studies are needed to confirm its effectiveness in reducing bleeding events.

Key words: rivaroxaban; non-valvular atrial fibrillation; rationality analysis; haemorrhage-related adverse reactions; coagulation indicators

脑卒中是房颤患者致死、致残最主要的原因,而老年患者基础疾病多、心血管危险因素多、合并用药种类多以及依从性差,发生脑卒中的风险显著增加^[1]。新型抗凝药物利伐沙班是口服的Xa因子抑制剂,直接抑制Xa因子,阻断凝血酶生成和血栓形成,在我国获准用于非瓣膜性房颤预防卒中和非中枢神经系统全身性栓塞。与华法林相比,利伐沙班具有良好的剂量反应关系,很少受遗传因素、疾病因素、食物和药物之间相互作用的影响,常规使用不需要监测国际标准化比值(INR)和调整剂量等优势,成为目前房颤患者卒中中预防推荐用药^[2-3]。老年房颤患者高出血和缺血风险并存,但与年轻患者相比,有效抗凝带来的获益更大。南京医科大学附属老年医院就诊患者多数为老年患者尤其是高龄患者,利伐沙班被广泛用于房颤患者引起的脑卒中的预防,故临床上考虑患者高龄给予低剂量利伐沙班。本研究针对75岁以上房颤患者利伐沙班用药合理性、不同给药剂量引起血栓及出血相关不良反应进行探讨,从而指导临床选择合适的剂量预防卒中并减少出血的发生。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究采用回顾性分析方法,通过南京医科大学附属老年医院电子病历系统选取2018年1月—2019年12月在南京医科大学附属老年医院使用利伐沙班的103例病例作为研究对象。103例患者中,男53例,女50例;年龄75~96岁,平均(84.00±25.13)岁;利伐沙班用药时间4~848 d,平均随访时间251 d。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合2016年欧洲心脏病协会制定的相关诊断标准^[4],诊断为非瓣膜性房颤患者,心电图提示P波消失,f波代之,RR间期绝对不规则;(2)患者年龄≥75岁。

排除标准:除合理性分析外排除随访未满3个月的月患者。

1.3 方法

通过电子病历统计患者的基本情况、临床诊断、用法用量、联合用药、不良反应等信息;采用比浊凝固法检测患者服用利伐沙班前后的凝血指标[凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体(D-D)]。

通过电话随访及查询住院病历收集患者资料,最长随访28个月,主要观察终点为相关出血事件。次要观察终点为是否新发缺血事件。根据GUSTO出血分级标准,出血可以分为:(1)严重或威胁生命的出血:颅内出血或血流动力学受损且需要干预的出血;(2)中度出血:需要输血,但不导致血流动力学受损的出血;(3)轻度出血:未达到以上标准的出血^[5]。本研究将出现以上类型出血的患者均纳入出血组。

1.4 参考依据

参照药品说明书、《房颤:目前的认识和治疗的建议-2018》^[6]、《利伐沙班临床应用中国专家建议-非瓣膜病房颤卒中预防分册》^[7]、《老年人非瓣膜性房颤诊治中国专家建议(2016)》^[8]、《75岁以上老年抗栓治疗专家共识》^[9],从用药指征、用法用量、联合用药等方面评价利伐沙班使用的合理性。对利伐沙班引起的出血相关不良反应发生率、发生时间、临床表现及出血后用药的调整等进行总结分析。参照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[10],对不良反应进行因果关系评价,纳入评价等级为肯定、很可能、可能的药品不良反应。

1.5 统计分析方法

采用Excel软件对资料数据进行录入,采用SPSS 18.0软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,服药前后凝血指标的比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 合理性分析

根据说明书及指南汇总利伐沙班治疗房颤的标准,对103例患者进行用药合理性评价分析,其中合理用药37例(35.92%),不合理用药为66例(64.08%)。包

括(1)一般老年患者可考虑20 mg, 1次/d, 年龄 ≥ 75 岁、出血风险较高、中度肾功能不全患者建议使用剂量15 mg, 1次/d; 利伐沙班与阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗时应给予利伐沙班2.5 mg, 2次/d。除以上合理用量外的都为剂量不合理, 其中剂量不足58例, 超剂量4例, 共62例(60.19%); (2)用药前或用药过程中肌酐清除率(CrCl) $< 15 \text{ mL/min}$ 视为严重肾功能不全用药共5例(4.85%); (3)与决奈达隆或唑类抗真菌药联用视为联合用药不合理共2例(1.94%); (4)有临床明显活动性出血的患者视为活动性出血用药共2例(1.94%)。

临床上利伐沙班不合理用药主要体现在剂量不合理62例(87.32%)和严重肾功能不全用药5例(7.04%), 见表1(由于有些病例涉及多种不合理用药, 故统计不合理例次数 > 66 例)。

2.2 相关出血不良反应结果

2.2.1 不良反应发生率

103例患者中, 病重转院治疗2例, 无再次住院信息23例, 共随访78例资料

完整患者。引起出血相关不良反应的共14例, 其中女8例, 男6例, 不良反应发生率为17.95%。

2.2.2 不良反应的发生时间、临床表现及处置

临床应用利伐沙班引起的不良反应主要表现在皮下血瘀、瘀斑4例(5.13%), 消化道出血2例(2.56%), 泌尿道出血2例(2.56%)。所收集不良反应中发生时间最短的3 d, 最长的128 d。14例利伐沙班引起的出血相关不良反应, 9例患者在出现不良反应后立即停药, 2例患者在出血停止后给予原剂量利伐沙班, 再次发生出血, 停药后未再使用。6例患者在出血后给予利伐沙班减量处理, 未再发生出血。其中在出血停止后5例患者未再使用利伐沙班, 2例患者停药后改为阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗, 见表2。

2.2.3 不同利伐沙班剂量组出血和新发缺血情况比较

78例房颤患者中利伐沙班10 mg/d组49例(62.82%), 出血率为14.29%, 血栓新发生率10.20%, 心梗发生率4.08%; 利伐沙班15 mg/d或20 mg/d组29例(37.18%), 出血率为24.14%, 血栓新发生率6.90%, 心梗发生率0%。随口服利伐沙班剂量增加各组出血事件发生率呈上升趋势, 但差异无统计学意义, 两组栓塞事件发生率无统计学意义, 见表3。

2.2.4 凝血指标对比

103例服用利伐沙班的患者中, 因不良反应停用、服用时间不满1个月及仅有1次检测结果等原因, 最终获得资料完整的患者为49例。与服药前相比TT、APTT、INR明显升高, D-D明显降低, 差异具有统计学差异($P < 0.05$), 见表4。

表1 利伐沙班用药不合理情况

Table 1 Unreasonable use of rivaroxaban

不合理情况	n/例	占不合理用药比例/%	占全部用药比例/%
剂量不合理	62	87.32	60.19
严重肾功能不全用药	5	7.04	4.85
联合用药不合理	2	2.82	1.94
活动性出血用药	2	2.82	1.94
合计	71	100	68.92

表2 利伐沙班引起的出血相关不良反应临床表现及处置

Table 2 Clinical manifestations and management of hemorrhage related adverse reactions caused by rivaroxaban

剂量	不良反应发生时间/d	出血表现	是否停用	出血后方案	是否再次出血及方案
利伐沙班 10 mg	8	皮下瘀斑	是	利伐沙班 10 mg	是, 停用
	6	皮下瘀斑	否	利伐沙班 10 mg	否
	158	球结膜出血	是	利伐沙班 10 mg	是, 停用
	4	便血	是	停药	
	30	血尿	是	利伐沙班 5 mg	否
	34	血肿	是	停药	
利伐沙班 15 mg	66	消化道出血	是	停药	
	3	鼻出血	是	利伐沙班 10 mg	否
	5	大便隐血及尿隐血阳性	否	利伐沙班 10 mg	否
	5	牙龈出血	否	利伐沙班 7.5 mg	否
	7	皮下瘀斑	否	利伐沙班 10 mg	否
	114	血尿	是	停药	
利伐沙班 20 mg	35	皮下血瘀	否	利伐沙班 10 mg	否
	128	消化道出血	是	停药	

表3 不同利伐沙班剂量组新发缺血情况和出血情况比较

Table 3 Comparison of new thrombosis and bleeding in different rivaroxaban dose groups

组别	n/例	出血情况		新发血栓情况		新发心梗情况	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
利伐沙班 10 mg/d	49	7	14.29	5	10.20	2	4.08
利伐沙班 15 mg 或 20 mg/d	29	7	24.14	2	6.90	0	0.00

表4 服用利伐沙班抗凝前后凝血指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of coagulation indexes before and after taking rivaroxaban ($\bar{x} \pm s$)

观察时间	n/例	TT/s	INR	APTT/s	PT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)
服药前	49	13.08±2.33	1.09±0.15	29.32±6.15	16.49±1.96	3.32±0.71	0.66±0.69
服药后	49	14.91±4.67*	1.27±0.36*	32.17±5.48*	16.31±1.45	3.37±0.66	0.47±0.49*

与服药前比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs before taking drug

3 讨论

本研究中的调查对象均为 ≥ 75 岁的非瓣膜性房颤患者,利伐沙班说明书的适应证之一为具有1种或多种危险因素(例如:充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史)的非瓣膜性房颤成年患者,故均为符合适应证用药。说明书及指南说明一般老年患者可考虑20 mg, 1次/d,年龄 ≥ 75 岁、出血风险较高、中度肾功能不全患者建议使用剂量15 mg, 1次/d,严重肾功能不全者禁用。本研究中的不合理情况主要为剂量不足和严重肾功能不全。

103例患者中有58例患者使用利伐沙班10 mg, 1次/d,为剂量不足。有研究显示,在亚洲人群房颤患者利伐沙班低剂量(10 mg/d)与标准剂量(15或20 mg/d)在预防栓塞事件和出血风险方面做了比较,结果显示,和标准剂量相比,低剂量心肌梗死发生率增加2.26倍,缺血性卒中、系统性栓塞、大出血和临床相关的非大出血发生率相似^[11],与本研究结果一致。现在对利伐沙班低剂量治疗房颤患者的安全性和有效性的研究多为回顾性研究,不能作为临床用药的依据,尚需要前瞻性的大样本研究来证实。说明书和指南均指出严重肾功能不全者无论是否透析,均不建议使用利伐沙班。有研究表明,透析患者服用利伐沙班与华法林相比,出血住院或死亡的风险更高^[12]。本研究中有5例严重肾功能不全患者使用利伐沙班,在随访期间未发生出血事件,但利伐沙班的血浆蛋白结合率较高,不易被透析,国内亦无利伐沙班特异性拮抗剂,一旦发生大出血,将危及生命,故透析患者建议服用华法林抗凝治疗。

利伐沙班作为抗凝剂,涉及的主要安全问题是出血。利伐沙班引起的出血相关不良反应的发生率为17.95%,可能是因为入组患者皆为高龄老人有关。利伐沙班主要引起的是小出血,大出血如颅内出血未发生。国内外研究表明^[13-14],与华法林相比,利伐沙班引发的出血事件发生率升高,尤其是胃肠道出血的发生率,但是导致危及生命的出血,如颅内出血等显著减少。1项利伐沙班与华法林的Meta分析亦表明,与华法林相比,利伐沙班与任何出血、死亡和急性心肌梗死的风险相似,但胃肠道出血的风险更高,颅内出血的风险更低^[15]。本研究中,利伐沙班出血相关不良反应与已有报道基本一致,消化道出血较多,占比2.56%。临床上多数患者服用低剂量利伐沙班10 mg/d,降低出血事件的同时需要进一步研究证实其有效性。

从患者服用利伐沙班治疗前后凝血指标的变化可以看出,利伐沙班主要延长PT、INR和APTT,降低D-D水平。对于服用利伐沙班的患者,PT延长应是用药后的继发反应。服用利伐沙班者可测定PT,且呈剂量相关性地延长PT,高于正常上限2倍以上者提示出血风险增加,必要时可进行利伐沙班定量检测从而指导临床药物剂量的调整^[16]。治疗过程中应加强门诊随访,至少每2~3个月监测凝血指标1次。

本研究中共有10例患者停用利伐沙班,1例患者在停药后发生脑梗死。由于利伐沙班半衰期较短,自行停药12~24 h抗凝作用将会消失,处于高凝的危险状态,因此提高患者长期抗凝依从性至关重要。对患者及家属或护工进行相关知识教育,定时服用药物,而且定期随访有助于提高患者依从

性^[17]。研究表明利伐沙班的主要出血风险显著高于达比加群,胃肠道出血风险也显著高于达比加群^[15]。可能的原因是利伐沙班在老年患者中半衰期为11~13 h,每天服用1次,达比加群半衰期相似为12~17 h,但每天服用2次,使达比加群的血药浓度波动较小。故对于既往有出血史的患者,可以选择出血倾向较小的新型抗凝药,从而提高患者依从性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张天凤, 张国辉, 郭纪群. 缺血性脑卒中患者房颤的预测因子分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(5): 29-32.
Zhang T F, Zhang G H, Guo J Q. Predictors of atrial fibrillation in patients with ischemic stroke [J]. Med Med J China, 2018, 20(5): 29-32.
- [2] 俞梦越. 新型口服抗凝药在老年患者中的应用 [J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(1): 4-8.
Yu M Y. Application of new anticoagulants in elderly patients [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2020, 25(1): 4-8.
- [3] Gulseth M P, Michaud J, Nutescu E A. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa [J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(16): 1520-1529.
- [4] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 50(5): e1-e88.
- [5] Steg P G, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2011, 32(15): 1854-1864.
- [6] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 房颤:目前的认识和治疗建议-2018 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4): 315-368.
Huang C X, Zhang S, Huang D J, et al. Atrial fibrillation: current understanding and treatment recommendations-2018 [J]. Chin J Cardiac Pacing Electrophysiol, 2018, 32(4): 315-368.
- [7] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议-非瓣膜病房颤卒中预防分册 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 897-902.
Chinese Expert Group on Clinical Application of Rivaroxaban. Clinical application of rivaroxaban-Chinese expert recommendation-nonvalvular atrial fibrillation stroke prevention volume [J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(10): 897-902.
- [8] «老年人房颤诊治中国专家建议»写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人非瓣膜性房颤诊治中国专家建议(2016) [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(9): 915-928.
Writing Committee for Expert Consensus on the Management of Atrial Fibrillation in Elderly Population, Chinese Geriatric Society, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics. Expert consensus on the management of atrial fibrillation in elderly population (2016) [J]. Chin J Geriatr, 2016, 35(9): 915-928.
- [9] 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 75岁以上老年抗栓治疗专家共识 [J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(3): 161-168.
Cross-Straits Medicine Exchange Association Commission of Geriatric Medicine. Expert consensus on antithrombotic therapy in patients aged 75 years and over [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2017, 22(3): 161-168.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 卫生部令第81号. 2011.
The Minister of Health of the People's Republic of China. Adverse drug reaction reporting and monitoring management methods [S]. Order No. 81 of the Ministry of Health. 2011.
- [11] 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.
- [12] Chan K E, Edelman E R, Wenger J B, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis [J]. Circulation, 2015, 131(11): 972-979.
- [13] Hernandez I, Zhang Y T, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2017, 120(10): 1813-1819.
- [14] Sun Y H, Hu D Y, Stevens S, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients from mainland China with nonvalvular atrial fibrillation: a subgroup analysis from the ROCKET AF trial [J]. Thromb Res, 2017, 156: 184-190.
- [15] Bai Y, Deng H, Shantsila A, et al. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2017, 48(4): 970-976.
- [16] Douxfils J, Agno W, Samama C M, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians [J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2): 209-219.
- [17] Bae J P, Dobesh P P, Klepser D G, et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients [J]. Am J Manag Care, 2012, 18(3): 139-146.

[责任编辑 高源]