

· 综述 ·

新型口服抗凝药预防和治疗静脉血栓栓塞时对异常子宫出血的影响

封学伟, 冯欣, 刘小艳, 张雪艳*

(首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100026)

【摘要】 新型口服抗凝药因其治疗窗口宽、出血风险低、个体差异小、与食物和药物相互作用少等优点, 广泛用于预防血栓栓塞事件。此类药物比较关注的是其造成的颅内和消化道的出血风险, 但是在髋关节或膝关节置换后预防和治疗静脉血栓栓塞时对女性患者异常子宫出血的影响却鲜有报道, 而异常子宫出血对女性患者的生理和心理都会造成极大的影响。本文对新型口服抗凝药在预防和治疗血栓栓塞时对异常子宫出血的影响进行了概述。

【关键词】 新型口服抗凝药; 静脉血栓栓塞; 异常子宫出血

【中图分类号】 R973.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)02-0027-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.007

Novel oral anticoagulants for venous thromboembolism prevention or therapy effected on abnormal uterine bleeding

FENG Xue-wei, FENG Xin, LIU Xiao-yan, ZHANG Xue-yan*

(Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

【Abstract】 Novel oral anticoagulants has become more and more popular in many convenient anticoagulation therapies due to wide therapeutic window beyond coagulation monitoring, low bleeding risk, little individual difference and limited food and drug interactions. While intracerebral and gastrointestinal hemorrhage caused by novel oral anticoagulants had attracted more attentions on venous thromboembolism prevention or therapy, the abnormal uterine bleeding, which can seriously affect female patients' physical and psychological healthy, was rarely reported. Therefore, this article reviewed the published data about novel oral anticoagulants effect on abnormal uterine bleeding.

【Key words】 novel oral anticoagulants; venous thromboembolism; abnormal uterine bleeding

新型口服抗凝药 (novel oral anticoagulants, NOACs) 因其在凝血环节的独特作用机制, 与低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 和维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonists, VKA) 相比能带来更多优势, 比如治疗窗宽、个体差异小而不需要常规监测凝血指标来调整剂量, 出血风险低、与食物、药物相互作用少而可以更安全地使用, 因此 NOACs 在预防和治疗静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 上有非常广泛的应用^[1]。在髋关节或膝关节置换后预防和治疗静脉血栓栓塞时, 研究者重点关注大出血事件、重要器官出血事件如颅内出血和消化道出血等, 但是对女性患者异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB)

却很少关注^[2], 而 AUB 特别是严重出血 (heavy menstrual bleeding, HMB) AUB 却能给育龄期非妊娠患者的生理、心理都带来严重的负面影响^[3]。因此, 本文查询了已在中国上市的 NOACs 的中文说明书以及近 10 年发表的相关文献中的数据, 对 NOACs 在预防和治疗 VTE 时可能增加的 AUB 风险进行简述。

1 国内已上市的 NOACs 及其主要作用机制

目前国内上市的 NOACs 主要有: ①直接凝血酶抑制剂, 如达比加群酯 (dabigatran etexilate), 它经胃肠道吸收后在肝脏转化成达比加群, 可直接与凝血酶结合来抑制凝血酶的活性,

[收稿日期] 2017-12-29

[作者简介] 封学伟, 男, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 52272075; E-mail: fengfuller@126.com

[通讯作者] * 张雪艳, 副主任药师; 研究方向: 药事管理; Tel: (010) 52273030; E-mail: xueyan625@126.com

从而抑制血栓形成^[4]；②Xa因子抑制剂，如利伐沙班（rivaroxaban）可以高选择性的、竞争性的结合Xa因子^[5]，阿哌沙班（apixaban）则可以与Xa因子活性位点可逆性的结合^[6]，抑制Xa因子的活性，起到抗凝的作用。NOACs可以安全有效的降低非瓣膜性房颤（nonvalvular atrial fibrillation, NVAf）患者发生卒中、全身性栓塞的风险，也能用于治疗 and 预防VTE，包括深静脉血栓栓塞（deep-vein thrombosis, DVT）和肺静脉栓塞（pulmonary embolism, PE）^[7-8]。理想的抗凝治疗应当平衡血栓栓塞和出血的风险以达到安全有效的治疗效果，NOACs在使用时更多评估的是大出血（危及生命的出血）、颅内出血和消化道出血等风险，而对于其他的出血风险，比如AUB，却不被重点关注^[2]。近年来，有很多临床工作者也意识到其他出血风险能对治疗产生影响，也做了观察性研究来考察，给NOACs更合理的使用提供了可参考的数据。

2 抗凝治疗引起AUB的发生及影响

国际妇产科联合会将AUB病因根据每个类型的英文首字母简称为“PALM-COEIN”等9大类型：息肉（polyp）、子宫腺肌症（adenomyosis）、子宫肌瘤（leiomyoma）、恶变和增生（malignancy and hyperplasia）、全身凝血相关疾病（coagulopathy）、卵巢排卵异常（ovulatory dysfunction）、子宫内膜局部异常（endometrial）、医源性（iatrogenic）和未分类（not yet classified）等^[9]。其中一类是指由全身性凝血机制异常造成的AUB称为凝血障碍（coagulopathy, AUB-C）^[3,9]，有些育龄期女性患者由于髋关节、膝关节置换后进行VTE的预防和治疗，或成人NVAf患者为了降低卒中和全身性栓塞发生风险，需要进行抗凝药物治疗，接受抗凝治疗而引起凝血机制异常也有可能造成AUB-C。AUB是被公认的最常见妇科症状或体征，尤其是HMB还可能伴随着盆腔疼痛，对育龄期非妊娠妇女的身心健康、家庭、工作乃至社会都造成了不好的影响^[3]。这类女性患者在接受NOACs抗凝治疗时，更应仔细评估药物的安全性，减少不良事件的发生，从而减少经济负担，提高生活质量。

3 NOACs对AUB发生风险的影响

3.1 药品说明书中关于不良反应的描述

本文查阅了利伐沙班、阿哌沙班和达比加群酯的中文使用说明书，并没有多少关于出现AUB不良反应的数据。阿哌沙班中文说明书中显示在髋关节或膝关节置换患者预防VTE的治疗过程中，接受阿哌沙班2.5 mg bid po（n=5 924）治疗的患者出现的血管性异常如出血（包括血肿，阴道及尿道出血）的发生率为“常见”（1%~10%）。利伐沙班中文说明书显示在治疗DVT和PE过程中，利伐沙班20 mg qd po（n=598）治疗的患者与安慰剂（n=590）相比，大出血事件中HMB发生仅有1例（0.2%），安慰剂组为0例；在预防VTE的治疗上并没有明确的AUB数据。达比加群酯只用于预防成人NVAf患者的卒中和全身性栓塞风险，没有VTE的适应证，而且报道了泌尿系统出血，也没有显示AUB相关的数据。可能AUB并不像颅内出血或消化道出血等一样危及生命，所以没有受到较多的关注，但正如前文所说，AUB对育龄期非妊娠妇女造成的生理、心理影响是巨大的，因此相关药品在研发或上市后都应该多做一些安全性方面的相关研究来更新药品说明，从而更好的指导临床用药。

3.2 上市前研究中披露的AUB发生风险

NOACs在上市前并没有着重关注过AUB，而且达比加群酯在国内没有VTE适应证，仅利伐沙班和阿哌沙班有相关数据发表，因此所查询的数据也较少。Enstein研究^[10]显示对于>60岁的女性患者，在预防VTE时，接受利伐沙班（前3周15 mg bid po，维持20 mg qd po，n=925）组与依诺肝素/VKA（n=963）组比较，利伐沙班组AUB的发生率为29.8%，是VKA组的2倍不止（RR: 2.13, 95%CI: 1.57~2.89），而且利伐沙班组有19例患者出现需要输血治疗的重要出血事件，而VKA组仅有3例。Amplify研究^[11]，阿哌沙班（第1周10 mg bid po，之后5 mg bid po，n=1 122）与依诺肝素/VKA（n=1 106）比较，阿哌沙班组出现28例（2.4%）、VKA组出现24例（2.1%）临床相关AUB，发生率相似（RR: 1.2, 95%CI: 0.7~2.0），而且阿哌沙班组28例中有18例出现了HMB。两个研究在设计时对AUB的考察标准不一样，Enstein研究^[10]将所有的临床相关阴道出血都设定为AUB，而Amplify研究^[11]中大部分临床相关阴道出血都被设定为是中等的，只有需要紧急处理的才

被设定为 AUB, 因此两个研究的 AUB 发生率差异很大。但是两种 NOAC 都是与 VKA 相比较的, 可见 NOAC 较 VKA 所致的 AUB 发生率尤其是 HMB 发生率是更高的, 而且利伐沙班组的发生率要相对高于阿哌沙班组。

3.3 上市后研究中观察的 AUB 发生风险

因为上市时间的长短, 相关药品的观察性研究数量也不一样, 利伐沙班上市早, 所以相关研究多, 阿哌沙班次之, 达比加群酯没有查询到相关数据。如表 1 所示, 本次文献调研共找到 6 篇相关的观察性研究^[12-17], 以发表年份排序, 有趣的是这些文章都是在 2015 年及以后才发表的, 而且全是国外的研究, 可见现在有越来越多的外国专家在近几年也已经注意到了这个问题, 对于中国人群在这方面的研究也应该加快脚步。

表 1 NOACs 治疗女性患者 VTE 时的 AUB 发生率的观察性研究报道

作者	发表年	国家	例数	年龄 (年)	NOACs 数	AUB 发生率 (%)
De Crem 等 ^[12]	2015	Belgium	104	14~55	rivaroxaban (52)	73
					VKA (52)	67
Kline 等 ^[13]	2016	USA	253	30~55	rivaroxaban	15
Beyer 等 ^[14]	2016	Germany	178	27~48	Xa inhibitor	32
Ferreira 等 ^[15]	2016	UK	128	16~55	rivaroxaban	20
Bryk 等 ^[16]	2016	Poland	121	18~55	rivaroxaban (76)	41
					VKA (45)	18
Myers 等 ^[17]	2017	UK	139	<55	rivaroxaban (96)	25
					apixaban (43)	9.3

De Crem 等^[12]以问卷调查形式做的一项单中心回顾性研究显示, 利伐沙班组和 VKA 组 AUB 的发生率都在 70 % 左右, 由于是问卷形式, 患者可能会高估 AUB 的发生情况, 所以比率很高, 但是两组间并无显著性差异。但在细分不同程度 AUB 时, 事件发生率还是有明显差异的, 利伐沙班组与 VKA 组发生率相比: ①经期延长为 27% vs 8.3% ($P=0.017$); ②经间期出血为 41% vs 12% ($P<0.001$); ③需额外医疗或手术干预为 25% vs 7.7% ($P=0.03$); ④需调整抗凝治疗为 15% vs 1.9% ($P=0.03$)。所有严重的 AUB 都显示利伐沙班组的发生率比 VKA 组高, 而且是有明显统计学差异的。

Kline 等^[13]对门诊低 VTE 风险病人随访的一项横断面研究显示, 所有患者中共有 113 例 (45%)

女性患者接受利伐沙班治疗, AUB 是被报告的最常见的不良反应, 大概有 15% 的女性患者报告了 AUB, 而且在 PE 患者和 DVT 患者中的发生率是一致的。

Beyer 等^[14]在德国做的一项大型前瞻性队列研究, 研究调研了相关产品的 III 期临床试验结果, 观察了 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班) 在预防 VTE 时 AUB 的发生率, 虽然不同 NOACs 的使用情况没有被允许统计, 但可以看出大多数患者接受的是利伐沙班的治疗, 结果显示利伐沙班治疗的 AUB 的发生率接近 1/3。该研究共记录了 57 例患者 (利伐沙班组 50 例, 阿哌沙班组 6 例, 依度沙班组 1 例) 报告的 72 例 AUB 事件, 其中 59 例事件是 HMB。出现 HMB 的事件中有 51 例 (86%) 在经过换药、停药等谨慎的治疗处理后仍然有 8 例 (14%) 事件需要选择外科手术或介入治疗。研究提示不仅是利伐沙班的治疗, 包括阿哌沙班和依度沙班等 Xa 因子抑制剂也同样会影响 AUB 的发生率, 可能会影响到 25 %~35 % 的女性患者。

Ferreira 等^[15]做的一项回顾性研究显示, 接受利伐沙班治疗的患者有 26 (20%) 例患者出现了 HMB, 这些患者平均年龄在 38.7 岁, DVT 患者中有 22 例 (84%) 出现了 HMB, 而 PE 患者中仅有 3 例 (12%)。这个研究提示利伐沙班在治疗 DVT 和 PE 而引起的 HMB 的发生率是不一样的, 与 Kline 等^[13]所做的研究结果有差异, 可能是因为 PE 组样本量太小不足以说明问题, 所以仍然需要更多样本的研究和解读来帮助我们了解 NOACs 在治疗 DVT 和 PE 时的差异。

Bryk 等^[16]做的一项单中心前瞻性观察研究, 显示利伐沙班组与 VKA 组 AUB 发生率为 41% vs 18% ($P=0.009$), 与 ENSTEIN 研究^[10]结果相似, 是 VKA 的 2 倍多, 这结果直接导致 24 % 患者因 HMB 中断了抗凝治疗。同时, 利伐沙班治疗的患者 VTE 再复发的风险也有所增加 ($OR=5.3$, 95%CI: 1.1~11.6)。可见安全、合理的使用抗凝药物对患者的依从性是有很大影响的, 同时还能降低 VTE 复发的风险。

Myers 等^[17]在 2017 年刚发表的一篇前瞻性研究对比了利伐沙班和阿哌沙班治疗时 HMB 的发生风险, 结果显示利伐沙班风险是明显高于阿哌沙班 (25% vs 9.3%, $HR=2.69$), 与 Beyer 等^[14]研究

结果类似,可见不同 NOACs 所引发的 AUB 发生是不同的,也提示临床工作者更应先评估 HMB 风险然后再选择 NOACs 进行治疗。

4 讨论与展望

如上文所述,所有与 VKA 对比的研究均显示,使用 NOACs 而发生 AUB 的风险是要明显高于 VKA 的,尤其是利伐沙班,多项研究显示其风险高出超过 2 倍^[10,12,16];而且就 NOACs 之间相比,利伐沙班 AUB 风险也是显著高于阿哌沙班的^[14,17]。VTE 的抗凝预防和治疗是非常复杂的,而且 NOACs 的特异性拮抗药物还在研发中,若出现出血事件会给患者带来身心困扰的同时增加临床医师治疗的困难,因此在 NOACs 的使用中就更应该关注所有的出血风险^[18],包括 AUB 风险。增加 NOACs 在性别差异上的研究,评估各类出血风险,权衡获益风险比,更安全、合理的选择 NOACs 进行 VTE 的抗凝治疗或预防,尤其是对女性患者,能降低 AUB 发生率,减少出血带来的负面影响,从而得到更好的依从性和治疗效果。

【参考文献】

- [1] Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez A I, Lecumberri R, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2014, 134 (4):774-782.
- [2] Braga G C, Brito M B, Ferriani R A, et al. Oral anticoagulant therapy does not modify the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with thrombophilia and/or a history of thrombosis [J]. *Contraception*, 2014, 89(1):48-53.
- [3] Whitaker L, Critchley H O D. Abnormal uterine bleeding [J]. *Best Pract Res Cl Ob*, 2016, 34:54-65.
- [4] Hankey G J, Eikelboom J W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor [J]. *Circulation*, 2011, 123(13):1436-1450.
- [5] Weinz C, Schiwarz T, Kubitz D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(5):1056-1064.
- [6] Frpst C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75 (2): 476-487.
- [7] Raschi E, Bianchin M, De Ponti R, et al. Emerging therapeutic uses of direct-acting oral anticoagulants: An evidence-based perspective [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120:206-218.
- [8] 况赟, 赖青, 杨双, 等. 靶向口服抗凝药给华法林带来的新思路 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32 (5):473-475.
- [9] Fraser I S, Critchley H O, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding[J]. *Semin Reprod Med*, 2011, 29:383-390.
- [10] Martinelli I, Lensing A W, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use [J]. *Blood*, 2016, 127 (11):1417-1425.
- [11] Brekelmans M P, Scheres L J, Bleker S M, et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117 (4):809-815.
- [12] De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists [J]. *Thromb Res*, 2015, 136 (4):749-753.
- [13] Kline J A, Kahler Z P, Beam D M. Outpatient treatment of low-risk venous thromboembolism with monotherapy oral anticoagulation: patient quality of life outcomes and clinician acceptance [J]. *Patient Prefer Adher*, 2016, 10:561-569.
- [14] Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, et al. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e480-488.
- [15] Ferreira M, Barsam S, Patel J P, et al. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173 (2):314-315.
- [16] Bryk A H, Pirog M, Plens K, et al. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 87:242-247.
- [17] Myers B, Webster A. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban comparison with apixaban [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176 (5):833-835.
- [18] 郭梦园, 崔向丽, 刘丽宏. 抗凝药物防治骨科大手术患者深静脉血栓形成的研究进展. *中国临床药理学杂志* [J], 2016, 32 (16): 1523-1526.