

北京医院 786 例患者利伐沙班的应用分析

朱愿超, 赵紫楠, 梁良, 陈頔, 赵明, 张亚同

(北京医院 国家老年医学中心 药学部 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

【摘要】目的: 了解北京医院住院患者利伐沙班的应用情况, 总结临床用药经验, 为规范其临床应用提供参考。**方法:** 检索北京医院治疗药物监测系统, 查阅 2012 年 1 月至 2016 年 12 月应用利伐沙班的住院患者, 对病例进行系统的回顾性分析, 并对调查结果进行统计分析。**结果:** 共纳入患者 786 例, 平均年龄为 (72.9±12.0) 岁。其中 ≥65 岁患者占 76.6% (602/786)。平均住院时间为 (16.9±9.0) d。有 656 例 (83.5%) 在住院期间行手术治疗, 其中接受人工膝/髋关节置换术的患者数量最多, 占有接受手术患者的 51.4% (337/656)。利伐沙班用量在 5~30 mg·d⁻¹ 之间, 平均 (11.0±3.7) mg·d⁻¹, 647 例患者为手术后短期服用利伐沙班抗凝治疗, 占 82.3%; 139 例长期服用利伐沙班抗凝治疗, 占 17.7%, 其中 48 例本次入院首次服用, 91 例本次入院前已经服用。**结论:** 利伐沙班为可口服的凝血因子 Xa 直接抑制剂, 具有剂量固定、起效快速、治疗窗宽、无需监测、与食物药物相互作用小等优点。在抗凝治疗中具有很好的应用前景。

【关键词】 利伐沙班; 抗凝治疗; 深静脉血栓形成; 关节置换术

【中图分类号】 R969.3; R973.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0058-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.014

Analysis of rivaroxaban in 786 patients in Beijing Hospital

ZHU Yuan-chao, ZHAO Zi-nan, LIANG Liang, CHEN Di, ZHAO Ming, ZHANG Ya-tong

(Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical application of rivaroxaban in inpatients of Beijing Hospital, and provide reference for its standardized application. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on patients who were treated with rivaroxaban in Beijing Hospital from January 2012 to December 2016 using PASS system. **Results:** A total of 786 patients were enrolled with an average age of (72.9±12.0) years. Patients over 65 years old accounted for 76.6% (602/786). The average length of hospital stay was (16.9±9.0) days. There were 656 (83.5%) cases undergoing surgery during hospitalization. Patients undergoing artificial knee/hip arthroplasty accounted for 51.4% (337/656) of all patients undergoing surgery. Rivaroxaban was administered at the dose of 5 mg·d⁻¹ to 30 mg·d⁻¹ with an average value of (11.0±3.7) mg·d⁻¹. A total of 647 patients were treated with rivaroxaban shortly after surgery, accounting for 82.3% of the enrolled subjects. Of the 139 (17.7%) patients who took rivaroxaban for a long time, 48 took the medication for the first time after being admitted, and 91 had been taking it before the admission. **Conclusion:** Rivaroxaban is a direct inhibitor of factor Xa. It has good tolerability, few drug-drug interactions and adverse reactions. Rivaroxaban is expected to become a safe and effective oral anticoagulant.

【Key words】 rivaroxaban; anticoagulant therapy; deep vein thrombosis; arthroplasty

利伐沙班是第一个上市的口服直接 Xa 因子抑制剂, 其选择性地阻断 Xa 因子的活性位点, 且不需要辅因子即可发挥活性^[1]。具有起效迅速、疗效可预测、无须常规凝血监测和常规调整剂量等优势^[2]。其适

应证为: ①择期髋关节或膝关节置换手术预防静脉血栓形成; ②用于治疗成人深静脉血栓形成 (DVT), 降低急性 DVT 后 DVT 复发和肺栓塞 (PE) 的风险; ③用于非瓣膜性房颤高危患者, 降低发生卒中或全

[收稿日期] 2018-02-02

[作者简介] 朱愿超, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床合理用药、老年病药物治疗; Tel: (010) 85133621; E-mail: yc4155@163.com

身性栓塞的风险^[3]。目前, 关于利伐沙班使用情况的调查研究较少, 本文对北京医院(以下简称我院)利伐沙班的使用情况进行调查分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过检索我院 PASS 监测系统, 查阅 2012 年 1 月至 2016 年 12 月使用利伐沙班的住院患者, 对病例进行回顾性调查。

1.2 研究方法

收集符合纳入标准患者的病历资料, 从中提取以下信息: ①患者基本情况, 包括年龄、性别、科室、住院时间; ②患者服用利伐沙班的用法用量等; ③患者手术情况和原发疾病情况; ④患者住院期间使用其他抗凝药物的情况。

2 结果

2.1 一般结果

共纳入 786 例患者, 其中男 267 例(34.0%), 女 519 例(66.0%), 男女比例为 1:1.9, 2012—2016 年每年的用药患者分别为 84、115、157、193 和 237 例; 年龄范围 22~97 岁, 平均(72.9±12.0)岁, 其中≥65 岁患者占 76.6%(602/786)。75~84 岁的患者占总患者比例最高, 为 38.4%(302/786); 住院时间范围 1~83 d, 平均(16.9±9.0) d。

2.2 患者的科室分布及疾病情况

使用利伐沙班的患者共分布在 17 个科室, 我们统计了排名前 10 位科室患者的主要诊断, 详见表 1。骨科患者占全部患者数的 79.3%(623/786), 其中骨折患者 307 例、骨关节病患者 240 例。

表 1 排名前 10 位科室的患者例数及主要诊断

| 排名 | 科室 | 患者例数 | 主要诊断(例数) |
|----|-------|------|-----------------------|
| 1 | 骨科 | 623 | 骨折(307)、骨关节病(240) |
| 2 | 心血管内科 | 47 | 心律失常(18)、冠心病(12) |
| 3 | 呼吸内科 | 20 | 肺栓塞(12) |
| 4 | 普通外科 | 20 | 下肢深静脉血栓形成(18) |
| 5 | 血管外科 | 17 | 动脉硬化闭塞(8)、下肢静脉血栓形成(7) |
| 6 | 康复科 | 16 | 脑梗死(6)、关节置换术后(8) |
| 7 | 急诊科 | 9 | 冠心病(5) |
| 8 | 血液科 | 7 | 淋巴瘤(5) |
| 9 | 肿瘤内科 | 5 | 消化道肿瘤(5) |
| 10 | 老年医学科 | 5 | 脑梗死(2) |

2.3 患者手术情况

2012—2016 年使用利伐沙班的住院患者, 有 656 例(83.5%)在住院期间行手术治疗。我们对患者的手术名称进行了分类统计, 表 2 列举了排名前 10 位的手术名称。排名前 5 位的手术均为骨科手术; 其中接受人工膝/髋关节置换术的患者数量最多, 占有接受手术患者的 51.4%(337/656), 占有使用利伐沙班患者的 42.9%(337/786)。

表 2 排名前 10 位的手术名称及患者例数

| 排名 | 手术名称 | 患者例数 | 占手术患者的比例(%) | 占有所有患者的比例(%) |
|----|-----------|------|-------------|--------------|
| 1 | 人工膝关节置换术 | 246 | 37.5 | 31.3 |
| 2 | 人工股骨头置换术 | 217 | 33.1 | 27.6 |
| 3 | 人工髋关节置换术 | 91 | 13.9 | 11.6 |
| 4 | 骨折复位内固定术 | 48 | 7.3 | 6.1 |
| 5 | 膝关节镜检术 | 10 | 1.5 | 1.3 |
| 6 | 下腔静脉滤器植入术 | 9 | 1.4 | 1.1 |
| 7 | 血管球囊扩张成形术 | 8 | 1.2 | 1.0 |
| 8 | 心内射频消融术 | 6 | 0.9 | 0.8 |
| 9 | 下肢动脉血栓切除术 | 3 | 0.5 | 0.4 |
| 10 | 血管搭桥术 | 3 | 0.5 | 0.4 |
| 合计 | | 641 | 97.7 | 81.6 |

为更深入了解不同科室的手术患者数和手术类型分布, 我们统计了不同科室的主要手术类型, 共有 7 个科室的患者接受了手术治疗, 其中骨科手术患者数量最多, 为 622 例, 主要接受人工膝关节/股骨头/髋关节置换术; 其次为血管外科, 共 16 例, 主要接受股动脉/髂静脉球囊扩张成形术; 其他科室包括普通外科、心血管内科等, 共 18 例。

2.4 利伐沙班的剂量及使用疗程

患者利伐沙班用量在 5~30 mg·d⁻¹ 之间, 平均(11.0±3.7) mg·d⁻¹, 服药剂量为 5、10、15、20 和 30 mg·d⁻¹ 的患者分别为 11、713、14、29 和 19 例。786 例患者中, 647 例手术后短期服用利伐沙班抗凝治疗, 占 82.3%; 139 例长期服用利伐沙班抗凝治疗, 占 17.7%, 其中 48 例本次入院首次服用, 91 例本次入院前已经服用。

2.5 住院期间其他抗凝药物使用情况

大多数患者住院期间使用了其他抗凝药物, 其他抗凝药物的使用情况见表 3, 一般为其他抗凝药物转换为利伐沙班。本次住院首次使用利伐沙班的患者中, 有 20 例是由华法林转换而来, 23 例由肝

素类药物转换而来, 5例直接使用利伐沙班抗凝治疗。术后短期应用的患者, 581例术后先使用肝素类抗凝药物, 然后转换为利伐沙班; 66例术后直接应用利伐沙班。长期应用利伐沙班的患者中, 有6例本次入院同时给予了肝素类抗凝治疗。

表3 其他抗凝药物使用情况(例)

| 抗凝药物 | 首次用药患者 | 入院前已用药患者 | 术后短期用药患者 |
|-------|--------|----------|----------|
| 利伐沙班 | 5 | 85 | 66 |
| 肝素钠 | 0 | 0 | 7 |
| 达肝素钠 | 1 | 0 | 10 |
| 依诺肝素钠 | 12 | 4 | 294 |
| 那曲肝素钙 | 10 | 2 | 165 |
| 磺达肝癸钠 | 0 | 0 | 100 |
| 华法林 | 20 | 0 | 5 |
| 合计 | 48 | 91 | 647 |

3 讨论

凝血Xa因子是内源性和外源性途径共同通路的关键因子, 很多抗凝药物以此为靶点。目前上市的Xa因子抑制剂分为间接Xa因子抑制剂(磺达肝癸钠)和直接Xa因子抑制剂(利伐沙班)。利伐沙班直接抑制游离和结合的Xa因子, 不依赖抗凝血酶III就能产生抗凝活性, 阻断凝血瀑布。利伐沙班与Xa因子可逆结合, 出血发生率低, 且对血小板聚集无直接影响, 在新型抗凝药物中有独特的优势^[4-6]。利伐沙班口服后生物利用度可达80%以上^[7]; 与人体血浆蛋白结合率较高, 约92%~95%。主要在肝内通过CYP3A4代谢, 约有2/3通过代谢降解, 然后其中一半通过肾脏排出, 另外一半通过粪便途径排出, 其余1/3以活性药物原型的形式直接通过肾脏在尿液中排泄^[8]。终末消除半衰期为7~11h(75岁以上老年人可达12h)^[7]。由于利伐沙班给药方便、不受食物影响、无须监测凝血功能、治疗窗宽、药物相互作用和不良反应少, 在临床得到广泛应用。我院2012—2016年使用利伐沙班的患者数量逐年增加, 也证实了利伐沙班的应用越来越广泛。

本次调查中使用利伐沙班的患者平均年龄为72.9岁, 其中≥65岁的老年患者占76.6%(602/786), 是利伐沙班主要的应用人群。分析原因, 老年人发生骨折、骨关节病和血栓性疾病的概率高, 因此使用抗凝药物的概率高^[9]。同时老年人本身各器官功

能减退, 往往同时服用多种药物, 使用传统抗凝药物时发生药物不良反应概率增加。利伐沙班的相互作用少, 安全性较高, 在老年人的抗凝治疗中占更大优势。

我院利伐沙班长期用药患者中, 有20例在住院期间将抗凝药物由华法林转换为利伐沙班。华法林的服药剂量个体差异大, 药物相互作用和不良反应多。对于那些国际标准化比值(INR)难以维持稳定、服用华法林后出现了不良反应以及难以接受频繁INR监测的患者, 利伐沙班的优势更为明显。有研究表明, 利伐沙班引发颅内出血的风险比华法林低40%^[10]。有系统分析显示, 与低分子肝素相比, 利伐沙班用于预防症状性静脉血栓栓塞、总静脉血栓栓塞、严重静脉血栓栓塞、深静脉血栓事件均有较好疗效^[11]。

我院服用利伐沙班抗凝治疗的手术患者占82.3%(656/786), 其中骨科手术患者占有所有手术患者的94.8%(622/656)。接受人工膝/髋关节置换术的患者数量最多。下肢深静脉血栓形成是骨科大手术后较为常见的并发症, 其中髋关节置换术围手术期深静脉血栓、肺栓塞的发病率均高于骨科其他手术^[12]。有研究显示未经抗凝治疗的接受髋关节或膝关节置换患者术后下肢深静脉血栓发生率高达50%左右^[13], 其病情凶险, 可能并发肺栓塞危及生命。目前低分子肝素在临床上常用于髋关节和膝关节术后抗凝治疗, 临床疗效确切, 可显著降低患者术后下肢深静脉血栓的发生风险, 但其需要皮下注射, 应用起来较为复杂, 患者出院后治疗依从性较差^[14], 而利伐沙班可以口服且安全性好。

研究过程中发现利伐沙班有超说明书用药现象, 国家食品药品监督管理局批准利伐沙班用于预防髋关节或膝关节置换术患者的深静脉血栓形成的用法为“推荐剂量为口服利伐沙班10mg, 每日1次。如伤口已止血, 首次用药时间应在手术后6~10h之间。对于接受髋关节大手术的患者, 推荐治疗疗程为35d。对于接受膝关节大手术的患者, 推荐治疗疗程为12d。”我院骨科手术患者的用药疗程并未严格遵守说明书。临床药师应加强对临床医师的用药宣讲。

尽管利伐沙班相对安全, 无须常规监测凝血功能, 但仍会引起出血的不良反应。在特殊情况下, 如疑似过量、发生严重出血、需要溶栓或者依从性

差的情况下, 可测定抗 Xa 因子活性或敏感性试剂测定以评估利伐沙班的抗凝作用和出血风险^[15]。利伐沙班规格为 10、15 mg 的片剂为红色薄膜衣片, 20 mg 为棕红色薄膜衣片, 药师应加强患者对药片外观识别的教育, 提高用药依从性。

目前尚无利伐沙班的特异性拮抗剂, 严重出血时应停用利伐沙班, 可给予活性炭或洗胃, 以减少药物吸收。对出血进行局部压迫, 根据情况评估是否需要采取手术, 给予补液、输血、血液动力学支持治疗等措施。必要时可给予如凝血酶原复合物浓缩物、新鲜冷冻血浆等进行止血治疗^[16]。目前, 利伐沙班的特异性拮抗剂 PRT4445 正在研发中, PRT4445 是一个与因子 Xa 结构类似的重组蛋白, 可与 Xa 因子抑制剂结合。体外实验和临床前实验证实, PRT4445 可以快速、持续逆转利伐沙班的抗凝活性, 有望不久后上市^[17]。

4 结论

利伐沙班为可口服的凝血因子 Xa 直接抑制剂, 具有剂量固定、起效迅速、生物利用度高、治疗窗宽、无需监测、与食物药物相互作用小等优点。在抗凝治疗中具有很好的应用前景。

【参考文献】

- [1] Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(1):27-32.
- [2] Kubitz D, Becka M, Roth A et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(10):2757-2765.
- [3] Dumont B, Faille D, Ajzenberg N. New oral anticoagulant drugs: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. Present and future[J]. *Med Sci(Paris)*, 2011, 27(5):493-500.
- [4] Augoustides J G. Breakthroughs in anticoagulation: advent of the oral direct factor Xa inhibitors[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(4):740-745.
- [5] Yeh C H, Fredenburgh J C, Weitz J I. Oral direct factor Xa inhibitors[J]. *Circ Res*, 2012, 111(8):1069-1078.
- [6] Ahrens I, Bode C. New parenteral anticoagulants: focus on factor Xa and thrombin inhibitors[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2012, 9(2):129-136.
- [7] Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005, 61(12):873-880.
- [8] Patel M R, Mahaffey K W, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular-atrial fibrillation [J]. *N Eng J Med*, 2011, 365(10):883-891.
- [9] Kwong L M. Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7:461-466.
- [10] Nieto J A, Espada N G, Merino R G, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(2):183-191.
- [11] 杨霞, 董淑杰, 翟所迪等. 利伐沙班用于骨科术后患者静脉血栓栓塞预防有效性和安全性的 meta 分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(14):1366-1370.
- [12] Sun Y, Chen D, Xu Z, et al. Deep venous thrombosis after knee. Arthroscopy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthroscopy*, 2014, 30(3):406-412.
- [13] Akin M, Schäfer A, Akin I, et al. Use of new oral anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolism and Thrombotic Prophylaxis[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2015, 15(2):92-96.
- [14] Norby F L, Bengtson L G S, Lutsey P L et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):238.
- [15] Asmis L M, Alberio L, Angeli Uo, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-F Xa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(4):492-498.
- [16] Turpie A G, Kreutz R, Llau J, et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(5):876-886.
- [17] Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo. Andexanet alfa: a recombinant mimetic of human factor Xa for the reversal of anticoagulant therapies[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2017, 53(5):271-282.