

北京地区2011—2021年三种新型口服抗凝药不良反应数据分析

林京玉,张本静,付娜,钟蕾*

北京市药品不良反应监测中心,北京 100053

【摘要】目的 分析3种新型口服抗凝药的药品不良反应(ADR)报告数据,了解该类药ADR的特点,为临床安全合理用药提供参考。**方法** 检索并整理2011年至2021年期间北京市药品不良反应监测中心收集的利伐沙班、达比加群酯、艾多沙班的ADR报告,对ADR报告的年度分布、性别、年龄、累及器官系统及临床表现、转归及严重ADR等信息进行统计分析,并分析临床使用过程中可能存在的风险点。**结果** 利伐沙班、达比加群酯、艾多沙班ADR报告例数分别为142例、73例、3例;男女比例分别为1.06:1、0.66:1、2:1;以60岁以上老年人居多;严重ADR报告例数分别为12例、6例、1例。利伐沙班ADR主要累及胃肠系统、皮肤及皮下组织、肾脏及泌尿系统等,其中出血相关ADR例次占总例次的56.71%;达比加群酯ADR主要累及胃肠系统、各类检查、皮肤及皮下组织等,其中出血相关ADR例次占总例次的42.86%;艾多沙班3例ADR均与出血相关。**结论** 3种药物的ADR报告中,以60岁以上老年人居多,累及器官系统主要为胃肠系统、皮肤及皮下组织等,临床表现以出血相关ADR所占比例较高。

【关键词】 新型口服抗凝药;利伐沙班;达比加群酯;艾多沙班;药品不良反应;出血

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)01-0071-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.014

Analysis of adverse reactions induced by three novel oral anticoagulants in Beijing between 2011 and 2021

LIN Jing-yu, ZHANG Ben-jing, FU Na, ZHONG Lei*

Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective Adverse drug reactions (ADRs) induced by three novel oral anticoagulants was conducted to understand the characteristics of their ADRs, thereby providing references for clinically safe use of these drugs. **Methods** ADR reports on novel oral anticoagulants collected by the Beijing Center for ADR Monitoring between 2011 and 2021 were retrieved and sorted out. Statistical analysis was performed on the annual distribution, gender, age, the organ systems affected, clinical manifestation, outcome and serious cases of the ADRs. Key points of possible risks in clinical use were concurrently analyzed. **Results** The number of reported ADRs of rivaroxaban, dabigatran etexilate and edoxaban was 142, 73 and 3. The male to female ratio was 1.06:1, 0.66:1 and 2:1 respectively. In terms of age, elderly people aged over 60 were found to predominate in the ADRs. Serious cases accounted for 12, 6 and 1 respectively. Rivaroxaban induced ADRs were attributable primarily to the gastrointestinal system, skin and subcutaneous tissue, renal and urinary system, with bleeding related cases accounting for 56.71% of the total. The ADRs resulting from dabigatran etexilate mainly involved gastrointestinal system, investigations, skin and subcutaneous tissue, where bleeding related cases accounted for 42.86% of the total. All the 3 ADRs of edoxaban related to bleeding. **Conclusion** People above 60 years old made up a considerable proportion of the ADRs of three drugs, affecting chiefly the gastrointestinal system, skin and subcutaneous tissue, with a noticeably higher frequency of bleeding related ADRs.

【Key words】 novel oral anticoagulants; rivaroxaban; dabigatran etexilate; edoxaban; adverse drug reaction; bleeding

*通信作者:钟蕾,博士,高级工程师,研究方向:药品不良反应监测。E-mail:zhonglei2008@126.com

新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants,NOACs)包括直接凝血酶抑制剂达比加群酯和直接Xa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班等。NOACs主要影响血栓形成过程中的2个重要靶点——凝血酶和凝血因子Xa,从而发挥抗凝作用。与华法林相比,NOACs药物代谢动力学可预测、抗凝疗效确切、使用方便而受到临床广泛关注。

随着时间的推移,该类药物的药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)报告也在日益增加,特别是出血相关风险不容忽视。目前该类药ADR相关的文献多以个案报告或文献分析报告为主,未能较为全面呈现出该类药在临床实际应用过程中出现的ADR概况及其特点。本研究对北京市药品不良反应监测中心收集的利伐沙班、达比加群酯、艾多沙班等ADR数据进行分析,较为全面分析了ADR发生的特点,探讨药品使用过程中存在的风险点,为促进临床安全合理用药,及时识别和救治严重ADR提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索2011年至2021年期间该中心通过《国家药品不良反应监测系统》收集的北京市医疗机构上报NOACs的ADR报告,品种包括利伐沙班、达比加群酯、艾多沙班3种。

1.2 方法

对ADR报告进行整理,剔除重复报告,筛选因果关系评价结果为“可能”及以上的报告。将ADR报告的年度分布、性别、年龄、ADR累及器官系统及临床表现、转归、严重ADR等信息进行统计分析,并分析临床使用过程中可能存在的风险点。

2 结果

按标准共筛选出利伐沙班ADR报告142例,达比加群酯ADR报告73例,艾多沙班ADR报告3例。

2.1 年度分布情况

利伐沙班ADR报告数呈现逐年增多的趋势,达比加群酯近几年ADR报告数量无明显增加趋势。总体来讲,NOACs的ADR报告数量并不多,可能与该类药主要在门诊使用的特点有关。3种药品ADR报

告按年度分布情况见图1。

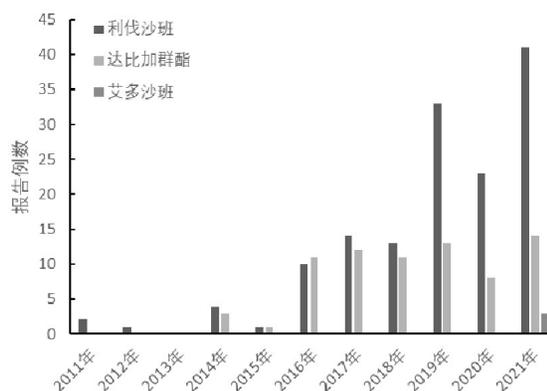


图1 3种新型口服抗凝药不良反应报告年度分布情况

2.2 患者一般情况

142例利伐沙班ADR报告中男性73例、女性69例,男女比例为1.06:1;73例达比加群酯ADR报告中男性29例、女性44例,男女比例为0.66:1;3例艾多沙班ADR报告中男性2例、女性1例,男女比例为2:1。3种药物ADR报告中患者年龄分布情况见表1。

表1 不同年龄3种新型口服抗凝药不良反应发生情况[n(%)]

年龄(岁)	利伐沙班	达比加群酯	艾多沙班
<40	13(9.15)	0(0.00)	0(0.00)
40~59	21(14.79)	8(10.96)	0(0.00)
60~79	67(47.18)	32(43.84)	1(33.33)
≥80	40(28.17)	33(45.20)	2(66.67)
不详	1(0.70)	0(0.00)	0(0.00)
合计	142(100.00)	73(100.00)	3(100.00)

2.3 不良反应累及器官系统及临床表现

2.3.1 利伐沙班 142例利伐沙班ADR报告共出现164例次不良反应,根据MedDRA 24.1版本规范ADR名称,对累及器官系统进行分类,见表2。

利伐沙班ADR出血相关的表现有93例次,占56.71%,涉及胃肠道系统、皮肤及皮下组织、肾脏及泌尿系统等多种器官系统。其中消化道出血较为显著,共31例,患者开始用药至发生消化道出血的间隔时间,最短为当日发生呕血,最长为服药后759d发生呕血和便血,见表3。31例消化道出血的病例中出现贫血且有血红蛋白检测值的病例共11例,按贫血严重程度进行划分,轻度贫血3例,中度贫血5例,重度贫血3例。

表 2 利伐沙班不良反应累及器官系统及临床表现

累及器官系统	临床表现(例次)	例次(%)
胃肠系统	牙龈出血(11)、上消化道出血(8)、便血(7)、消化道出血(4)、腹痛(3)、黑便(3)、呕血(3)、腹泻(1)、口腔黏膜出血(1)、胃出血(1)、下消化道出血(1)	43(26.22)
皮肤及皮下组织	皮疹(15)、瘀斑(5)、瘙痒(4)、皮下出血(3)、过敏性紫癜(1)	28(17.07)
肾脏及泌尿系统	血尿(18)、肾功能异常(2)、尿频(1)	21(12.80)
各类检查	大便潜血阳性(5)、丙氨酸氨基转移酶升高(3)、国际标准化比值升高(1)、白细胞减少(1)、凝血酶原时间延长(1)、凝血时间延长(1)、血肌酐升高(1)、尿酸增加(1)、 γ -谷氨酰转氨酶升高(1)、胆红素升高(1)	16(9.76)
呼吸系统、胸及纵膈	鼻衄(10)、咯血(3)	13(7.93)
血液及淋巴系统	凝血障碍(4)、贫血(4)、血小板减少症(3)、失血性贫血(1)	12(7.32)
神经系统	头晕(4)、小脑出血(1)、基底节出血(1)、头痛(1)	7(4.27)
眼器官	结膜出血(3)、眼出血(1)、眼肿(1)、视物模糊(1)	6(3.6)
生殖系统及乳腺	阴道出血(2)、月经紊乱(1)、月经量增加(1)	4(2.44)
肝胆系统	肝功能异常(3)	3(1.83)
血管与淋巴管	水肿(1)、手臂发冷(1)、低血压(1)	3(1.83)
精神病类	失眠(1)、激越(1)	2(1.22)
心脏	紫绀(1)、心悸(1)	2(1.22)
全身性疾病	全身性水肿(1)、发热(1)	2(1.22)
各种肌肉骨骼及结缔组织	关节僵硬(1)	1(0.61)
代谢及营养类	食欲减退(1)	1(0.61)

表 3 31 例次利伐沙班用药后不同时间消化道出血发生情况

时间(d)	例数	占比(%)
0	1	3.22
1	1	3.22
2	4	12.90
3	1	3.23
4	3	9.68
6	2	6.45
7~10	5	16.13
11~30	6	19.35
31~50	2	6.45
≥ 51	6	19.35

2.3.2 达比加群酯 73 例达比加群酯 ADR 报告共涉及 98 例次 ADR, 依据 MedDRA 24.1 版本规范 ADR 名称, 根据累及器官系统进行分类, 见表 4。

达比加群酯所致出血相关的表现共有 42 例次, 占总例次的 42.86%, 涉及胃肠系统、各类检查、皮肤及皮下组织等多种器官系统。出血相关病例中消化道出血相关的病例共 15 例, 患者开始用药时间至消化道出血的间隔时间, 最短为用药后 1 d 发生便潜血阳性、凝血异常的 ADR, 最长为服药后 1179 d 发生,

见表 5。在 15 例消化道出血的病例中, 出现贫血并有血红蛋白检测值的病例共 6 例, 其中轻度贫血 1 例, 中度贫血 2 例, 重度贫血 3 例。

2.3.3 艾多沙班 3 例艾多沙班 ADR 报告共涉及 4 例次 ADR, 下消化道出血、鼻衄、血尿、膀胱出血各 1 例次, 均与出血有关。

2.4 不良反应处置及转归情况

针对利伐沙班 ADR 采取的措施包括停药 92 例次、减量用药 19 例次、未停药 16 例次。转归为痊愈 26 例、好转 98 例、未好转 7 例、不详 11 例。针对达比加群酯 ADR 采取的措施包括停药 57 例次、未停药 5 例次、减量用药 3 例次。转归为痊愈 15 例、好转 49 例、未好转 3 例、不详 6 例。针对艾多沙班 ADR 采取的措施包括停药 2 例次、减量用药 1 例次, 转归为痊愈 2 例、好转 1 例。ADR 未好转原因包括因原患疾病需要而未停药或 ADR 未好转出院等。

2.5 严重不良反应发生情况

利伐沙班 ADR 报告中严重报告有 12 例, 占 8.45%, 男女比例为 2:1。达比加群酯 ADR 报告中严重报告有 6 例, 占 8.22%, 男女比例为 2:1。艾多沙班严重报告为 1 例, 占 33.33%, 为女性患者。利伐沙班

表4 达比加群酯不良反应累及器官系统及临床表现

累及器官系统	临床表现(例次)	例次(%)
胃肠系统	上消化道出血(5)、肠道反应(5)、恶心(4)、烧心(3)、腹胀(3)、腹痛(3)、便血(3)、牙龈出血(2)、胃不适(2)、吞咽困难(2)、下消化道出血(1)、呕吐(1)、食管炎(1)、食管灼烧感(1)、胃胀(1)、腹泻(1)、牙不适(1)、出血性胃炎(1)、消化道出血(1)、舌出血(1)	42(42.86)
各类检查	便潜血阳性(4)、血小板减少(3)、凝血酶时间延长(3)、活化部分凝血活酶时间延长(2)、血纤维蛋白原降低(1)	13(13.27)
皮肤及皮下组织类	皮疹(6)、瘀斑(4)、瘙痒(2)、出血性皮炎(1)	13(13.27)
肾脏及泌尿系统	血尿(10)、肾功能异常(2)	12(12.24)
呼吸系统、胸及纵膈	咯血(4)、鼻衄(2)、咽痛(1)	7(7.14)
眼器官	结膜充血(1)、眼底出血(1)、结膜出血(1)	3(3.06)
血液及淋巴系统	凝血障碍(2)	2(2.04)
全身性疾病	胸闷(1)、水肿(1)	2(2.04)
免疫系统	过敏性休克(1)	1(1.02)
各类神经系统	头晕(1)	1(1.02)
代谢及营养类	食欲减退(1)	1(1.02)
血管与淋巴管类	出血(1)	1(1.02)
合计		98(100.00)

表5 达比加群酯用药后不同时间消化道出血发生情况

时间(d)	例数	占比(%)
1~10	7	46.66
11~30	1	6.67
31~50	1	6.67
≥51	6	40.00
合计	15	100.00

和达比加群酯严重ADR病例以70岁以上高龄患者为主,见表6。

表6 不同年龄利伐沙班和达比加群酯严重不良反应发生情况[n(%)]

年龄(岁)	利伐沙班	达比加群酯
<40	1(8.33)	0(0.00)
40~59	1(8.33)	1(16.67)
60~79	5(41.67)	1(16.67)
≥80	5(41.67)	4(66.66)
合计	12(100.00)	6(100.00)

利伐沙班的严重ADR主要表现为上消化道出血(5例次)、消化道出血(2例次)、贫血(2例次)、呕血(1例次)、过敏性紫癜(1例次)、小脑出血(1例次)、基底节出血(1例次),12例患者转归为3例痊愈,9例好转。达比加群酯的严重ADR主要表现为出血性胃炎(1例次)、过敏性休克(1例次)、皮疹(1例次)、下消化

道出血(1例次)、血尿(1例次)、肾功能损害(1例次)、上消化道出血(1例次)、便血(1例次),6例患者转归均为好转。艾多沙班的严重病例为1例,表现为膀胱出血(1例次),转归为好转。

3 讨论

3.1 3种新型口服抗凝药不良反应总体情况

从2011年至2021年期间,共收到利伐沙班、达比加群酯、艾多沙班ADR报告142例、73例、3例;男女比例分别为1.06:1、0.66:1、2:1。利伐沙班和达比加群酯的ADR具有老年患者居多,严重报告比例相似,严重报告中高龄患者为主,累及器官系统主要包括胃肠系统、皮肤及皮下组织、肾脏及泌尿系统,临床表现比较集中在出血病例等特点。此外,利伐沙班和达比加群酯ADR又显示出不同的特点,如男女比例略有不同;利伐沙班的消化道出血病例较多,而达比加群酯除了消化道出血病例,还有食管炎、烧心、胃肠道反应方面的病例等,体现出各自的差异。目前艾多沙班ADR报告仅3例,因其数据量少,尚不能充分体现其ADR的特点,有待进一步积累数据。

3.2 不良反应特点分析

3.2.1 新型口服抗凝药所致的出血风险 3种药物的出血风险较为突出,利伐沙班和达比加群酯的ADR

中出血例次所占比例分别为56.71%、42.86%,涉及到胃肠、皮肤及皮下组织、肾脏及泌尿系统等多种器官系统。艾多沙班ADR均为出血病例。据文献报道,达比加群酯相关严重ADR以出血最为常见,用药后2 min至5年均可能发生,严重者可导致患者死亡^[1],需引起临床重视。

3.2.2 达比加群酯引起的食管炎 食管炎的可能机制是由于达比加群酯制剂中的酸性组分(甲磺酸或酒石酸)刺激食管,引起患者黏膜损伤、脱落、溃疡和炎症等,继而导致患者出现吞咽困难。在服用达比加群酯时,可建议患者用足量的水(200~300 mL)整粒吞服或与食物同服;或可合用质子泵抑制剂,以减轻酸性组分对消化道黏膜的刺激和损害,减轻患者不适感^[2]。

3.2.3 利伐沙班引起的肝功能异常 目前,利伐沙班致肝损伤的机制仍不明确。利伐沙班主要通过细胞色素P450 3A4酶(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)代谢。Liakoni等^[3]曾在1例利伐沙班致肝损伤的标本中观察到,肝细胞坏死周围区域有更高密度的CYP3A4表达。Liakoni等^[3]认为,利伐沙班致肝损伤可能与利伐沙班或其代谢产物对肝细胞的直接毒性有关,但部分学者也认为可能与免疫毒性等有关。文献报告,老年患者可能更易发生利伐沙班致肝损伤,建议在用药早期加强临床观察,加强主动监测肝功能受损指标。患者一旦发生肝损伤,及时停药并给予对症治疗^[4]。

4 建议

4.1 需加强新型口服抗凝药不良反应上报工作

NOACs上市多年,但北京市各医疗机构上报的该类药品ADR数量并不多,国内发表的有关利伐沙班、达比加群酯相关ADR的文献也并不多^[5-6],需进一步加强ADR报告的收集和上报工作,为更全面评价

该类药物的安全性提供更多的数据。

4.2 需加强监测和预防新型口服抗凝药出血风险

NOACs的出血风险特别是老年人群的用药风险应引起进一步重视。老年人群一般基础疾病较多,代谢能力较弱,部分患者可能存在认知障碍等,导致老年人群ADR发生的概率增加,需进一步加强患者用药指导和宣传教育,使患者了解各器官系统出血的表现以及贫血的症状,提醒患者发生出血的情况下要及时就医,对长期用药的患者可考虑定期检查血常规等方式,及时排查隐匿性出血,以免造成严重后果。

另外,尽管NOACs与传统抗凝药相比具有诸多优势,但目前尚无适宜的实验室指标来开展常规监测和评估患者抗凝效果以及出血风险^[7]。医疗机构有必要积极探索具有可操作性的有效的评估方法,为患者安全用药提供更强有力的保障。

综上所述,需要进一步加NOACs的ADR监测工作,掌握该类药物的ADR特点,防止严重出血等ADR的重复发生,提高临床安全合理用药水平,为广大患者用药安全保驾护航。

【参考文献】

- [1] 丁倩,张青霞,闫素英.达比加群酯相关严重不良事件文献病例分析[J].药物不良反应杂志,2021,23(12):633-638.
- [2] 王春晖,李晓晔,吕迁洲.达比加群酯致吞咽困难1例[J].中国新药与临床杂志,2016,35(1):73-74.
- [3] Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, et al. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(10):1683-1686.
- [4] 程军,曹迪.30例利伐沙班致肝损伤文献分析[J].中国新药杂志,2019,28(2):249-251.
- [5] 孙雪,郭彩会,宋浩静,等.利伐沙班致出血不良反应的国内外文献分析[J].中国新药杂志,2021,30(21):2003-2008.
- [6] 边原,于楠,郝梦琳,等.达比加群酯不良反应的文献调查分析[J].实用药物与临床,2019,22(8):871-875.
- [7] 周振宇,史振宇.新型口服抗凝药监测指标的研究进展[J].中国血管外科杂志(电子版),2021,13(3):276-279.

收稿日期:2022-07-13 本文编辑:任洁