

· 论著 ·

具有不同肌酐清除率水平的中国高龄非瓣膜性心房颤动患者应用利伐沙班的剂量选择研究

林莹^{1,2} 徐勇¹ 郭新红¹ 刘昱圻¹

(1. 中国人民解放军总医院心血管内科, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院海南医院心血管内科, 海南 三亚 572013)

【摘要】目的 探讨具有不同肌酐清除率水平的中国高龄非瓣膜性心房颤动(房颤)患者应用利伐沙班如何选择剂量。**方法** 纳入共 195 例高龄非瓣膜性房颤患者。根据肌酐清除率水平将患者分为肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组和肌酐清除率 15~49 mL/min 组, 给予利伐沙班片 10 mg 每日 1 次或 15 mg 每日 1 次, 测定利伐沙班药物的谷浓度和峰浓度, 随访 1 年内的栓塞和出血事件。**结果** 全体患者年龄(83.7 ± 5.0) 岁(75~96 岁), 男性 152 例(77.9%)。在肌酐清除率 15~49 mL/min 组, 应用利伐沙班 15 mg 的患者出血事件显著多于应用利伐沙班 10 mg 的患者($P < 0.05$), 但栓塞事件不具有统计学差异($P > 0.05$)。在肌酐清除率 15~49 mL/min 和肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 两组中, 监测利伐沙班 10 mg 的谷浓度(95% CI) 分别为: 30~36 ng/mL 和 26~36 ng/mL, 峰浓度(95% CI) 分别为: 126~169 ng/mL 和 107~201 ng/mL; 利伐沙班 15 mg 谷浓度(95% CI) 分别为: 31~55 ng/mL 和 32~41 ng/mL, 峰浓度(95% CI) 分别为: 153~205 ng/mL 和 146~187 ng/mL。在肌酐清除率 15~49 mL/min 组, 利伐沙班的谷浓度有统计学差异($P < 0.05$) 外, 其他均不具有显著的统计学差异(均 $P > 0.05$)。应用利伐沙班 15 mg 患者, 谷浓度与峰浓度均高于利伐沙班 10 mg 的患者, 且栓塞风险降低(肌酐清除率 15~49 mL/min 组: 2.4% vs 4.5%; 肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组: 2.8% vs 6.7%), 出血事件增加(肌酐清除率 15~49 mL/min 组: 16.7% vs 3.0%; 肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组: 15.3% vs 13.3%)。**结论** 利伐沙班 10 mg 更适合肌酐清除率 15~49 mL/min 的中国高龄非瓣膜性房颤患者。利伐沙班 10 mg 和 15 mg 均适合肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的中国高龄非瓣膜性房颤患者。根据抗 Xa 因子活性显色底物法测定利伐沙班血浆浓度水平, 对中国高龄房颤患者的抗凝强度和出血风险有一定的指导意义。

【关键词】 非瓣膜性心房颤动; 高龄; 肌酐清除率; 利伐沙班**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.027

Dose Selection of Rivaroxaban for Elderly Patients of Non-valvular Atrial Fibrillation with Different Levels of Creatinine Clearance in China

LIN Ying^{1,2}, XU Yong¹, GUO Xinhong¹, LIU Yuqi¹

(1. Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Cardiology, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China)

【Abstract】Objective To investigate how to choose the dose of rivaroxaban for elderly patients of non-valvular atrial fibrillation (NVAf) with different levels of creatinine clearance (CrCl) in China. **Methods** One hundred and ninety-five elderly patients with NVAf were divided into two groups according to the level of CrCl. One group was CrCl ≥ 50 mL/min, and the other group was CrCl 15~49 mL/min. Of all patients, and they were given 10 mg or 15 mg of rivaroxaban once a day. Their trough and peak plasma concentrations of rivaroxaban (Criv) based on an anti-factor Xa chromogenic assay at the steady state level were measured, and embolism and bleeding events were followed up for 1 year. **Results** Of 195 patients, their mean ages were (83.7 ± 5.0) years old, and 77.9% patients were males. In the group of CrCl 15~49 mL/min, patients took 15 mg of rivaroxaban had more bleeding events than those took 10 mg ($P < 0.05$), but there was no significant difference in embolic events ($P > 0.05$). In groups of CrCl 15~49 mL/min and CrCl > 50 mL/min, the trough

concentration for the Criv(95% CI) of patients taking 10 mg were 30 ~ 36 ng/mL and 26 ~ 36 ng/mL respectively, and the peak were 126 ~ 169 ng/mL and 107 ~ 201 ng/mL respectively; the trough concentration for the Criv(95% CI) of patients taking 15 mg were 31 ~ 55 ng/mL and 32 ~ 41 ng/mL respectively, and the peak were 153 ~ 205 ng/mL and 146 ~ 187 ng/mL respectively. Compared with patients taking 15 mg, the trough and peak Criv were higher than those taking 10 mg. However, there was no significant difference ($P > 0.05$) except for the trough Criv in the group of CrCl 15 ~ 49 mL/min ($P < 0.05$). The trough and peak Criv were higher in patients with taking 15 mg than 10 mg. Furthermore, the embolism events reduced (in the group of CrCl 15 ~ 49 mL/min: 2.4% vs 4.5%; the group of CrCl ≥ 50 mL/min: 2.8% vs 6.7%), and bleeding events increased (in the group of CrCl 15 ~ 49 mL/min: 16.7% vs 3.0%; in the group of CrCl ≥ 50 mL/min: 15.3% vs 13.3%). **Conclusion** Taking 10 mg of rivaroxaban once a day is more suitable for CrCl 15 ~ 49 mL/min in elderly patients with NVAf in China. Taking 10 mg or 15 mg are both suitable dosages for elderly Chinese patients with NVAf whose CrCl is more than 50 mL/min. The levels of Criv have a certain guide for the anticoagulation intensity and bleeding risk for the elderly patients with NVAf.

【Key words】 Non-valvular atrial fibrillation; Elderly patients; Creatinine clearance; Rivaroxaban

中国人口老龄化的加速,导致心房颤动(房颤)的发病人数持续增加。《中国心血管病报告 2016》显示,中国房颤患病率为 0.77%,其中男性 0.78%,女性 0.76%,且房颤患病率随年龄增长而明显增加,35 ~ 59 岁人群房颤患病率为 0.42%,而 60 岁以上人群为 1.83%^[1]。同时,老年人的肾脏也会发生增龄性改变,肾单位逐渐减少,肾功能逐步下降^[2-3]。在房颤患者中,超过 30% 伴发肾功能不全,而肾功能不全又显著增加房颤患者的血栓栓塞和出血风险^[4]。抗栓治疗是房颤患者临床治疗最为重要的环节之一,传统抗栓药物华法林常应用不足或过量,导致血栓与高出血风险并存,且需反复监测国际标准化比值,不适用于老年患者和肾功能不全患者^[5]。新型口服抗凝药物利伐沙班无需频繁化验监测,临床应用简单方便,已成为房颤患者抗栓治疗的新选择^[6-7]。利伐沙班肾脏清除率为 35%,更适合老年房颤患者,特别是合并肾功能不全的患者^[5]。利伐沙班剂量选择方面,欧洲指南推荐肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的患者应用 20 mg,而肌酐清除率 15 ~ 49 mL/min 的患者应用 15 mg^[8]。新近研究发现,相比华法林,利伐沙班 10 mg 和 15 mg 更能降低栓塞和出血事件^[6,9-10]。针对高龄患者的研究显示,房颤的患病率为 6% ~ 8%,在高龄房颤患者,特别是肌酐清除率降低的患者,探讨利伐沙班剂量选择的相关研究却很少^[8,10]。此外,因中国患者的身高、体重和药代动力学特征均与欧美患者存在差异,中国高龄房颤患者,特别是肌酐清除率降低的患者,应用利伐沙班进行抗栓治疗时的剂量如何选择,成为其临床应用的难题^[11-12]。在特殊人群(出血风险、老年人、肾功能不全),可应用校准后的抗 Xa 因子显色分析法检测利伐沙班浓度,以指导药物剂量调整。但国际上尚无统一的利伐沙班浓度标准来进行剂量调整以减少出血风险或血栓栓塞并发症^[8]。现探讨具有不同肌酐清除率水平的中国高龄非瓣膜性房颤患者应用利

伐沙班如何选择剂量,以及检测中国高龄非瓣膜性房颤患者应用利伐沙班后的浓度水平,指导临床选择安全有效的药物剂量。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

将 2016 年 4 月—2018 年 5 月,共 195 例就诊于解放军总医院心内科的非瓣膜性房颤患者纳入本研究。结合病史、症状、体征、心电图和超声结果确定非瓣膜性房颤诊断,并判断 CHA₂DS₂-VASc 评分。纳入标准:(1)年龄 ≥ 75 岁;(2)非瓣膜性房颤患者;(3)CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分,具备抗凝指征;(4)患者能坚持随访并签署知情同意书。排除标准:(1)出血性疾病或血小板减少($< 40 \times 10^9/L$);(2)近 3 个月内有消化道或泌尿道出血史;(3)出血性脑卒中史或半年内有新发缺血性脑卒中;(4)近 1 个月内有外伤、手术、心肺复苏和穿刺史;(5)有其他严重疾病,如恶性肿瘤、严重肝脏和肺部疾病;(6)3 个月内肌酐变化 $> 20\%$;(7)肌酐清除率 < 15 mL/min;(8)近期应用抗真菌药物(包括酮康唑、伊曲康唑和氟康唑等);(9)对利伐沙班过敏者。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

(1)调查患者基线资料(年龄、性别、身高和体重),明确房颤类型(阵发或持续性房颤)和伴发疾病[冠心病、心力衰竭、高血压、糖尿病和卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)];(2)根据肌酐清除率将患者分为两组,即肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组和 15 ~ 49 mL/min 组;(3)给予两组患者利伐沙班片(拜瑞妥,拜耳医药保健有限公司,勒沃库森,德国)10 mg 和 15 mg(1 次/d),进行抗栓治疗;(4)达到稳态浓度后测定利伐沙班的谷浓度与峰浓度;(5)随访 1 年并记录患者的主要有效终点和安全终点事件(主要有效终点为栓塞事件,包括缺血性卒中、TIA、肺栓塞、下肢深静脉血栓或

心房血栓等;主要安全终点为出血事件,包括大出血和非大出血(大出血定义为颅内出血或血红蛋白下降超过 50.0 g/L,或需输 2 u 以上的红细胞或需手术治疗或致死性出血;小出血为皮下血肿、结膜出血、黑便、血痰等)。本研究 1 年内无失访和死亡患者。

1.3 统计分析

采用 SPSS19 统计软件进行数据分析。正态分布的连续变量应用均数 \pm 标准差表示,两组间比较应用 t 检验,多组间比较应用方差分析。非正态分布的连续变量应用中位数和四分位间距表示,组间比较应用秩和检验。分类变量以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。所有统计分析均采用双侧检验, $P < 0.05$ 时认为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 高龄非瓣膜性房颤患者的基线特点

共 195 例高龄非瓣膜性房颤患者于 2016 年 4 月—2017 年 8 月纳入本研究。全体患者年龄(83.7 ± 5.0)岁(75~96 岁)。包括男性 152 例(77.9%)和女

性 43 例(22.1%)。如表 1 所示,在两组不同肌酐清除率资料的 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 和 HAS-BLED 评分中,随肾功能不全加重,评分也随之增加。卒中风险 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分在肌酐清除率 15~49 mL/min 组分别为(5.2 ± 1.7)分(10 mg 亚组)和(4.8 ± 1.6)分(15 mg 亚组);在肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组为(4.5 ± 1.5)分(10 mg 亚组)和(4.7 ± 1.3)分(15 mg 亚组)。出血风险 HAS-BLED 评分在肌酐清除率 15~49 mL/min 组分别为(3.5 ± 1.1)分(10 mg 亚组)和(3.4 ± 1.2)分(15 mg 亚组),在肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组为(3.2 ± 1.0)分(10 mg 亚组)和(3.1 ± 0.9)分(15 mg 亚组)。在肌酐清除率 15~49 mL/min 组,与应用利伐沙班 10 mg 的患者相比,应用利伐沙班 15 mg 的患者较少应用氯吡格雷($P < 0.05$)。除此之外,无论是肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组,还是肌酐清除率 15~49 mL/min 组,应用利伐沙班 10 mg 和 15 mg 患者的基线资料和伴发疾病均无明显差异(均 $P > 0.05$)。资料之间具有可比性。

表 1 高龄非瓣膜性房颤患者基线特征比较

项目	CrCl 15 ~49 mL/min		P 值	CrCl ≥50 mL/min		P 值
	10 mg(<i>n</i> = 66)	15 mg(<i>n</i> = 42)		10 mg(<i>n</i> = 15)	15 mg(<i>n</i> = 72)	
基线						
年龄	86. 6 ±4. 1	84. 8 ±4. 2	0. 360	82. 1 ±5. 5	80. 8 ±4. 4	0. 314
男性 (%)	49(74. 2)	33(78. 6)	0. 608	12(80. 0)	58(80. 6)	1. 000
体重指数(kg/m ²)	22. 8 ±3. 0	23. 5 ±3. 4	0. 260	25. 4 ±3. 1	26. 2 ±3. 0	0. 368
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5. 2 ±1. 7	4. 8 ±1. 6	0. 194	4. 5 ±1. 5	4. 7 ±1. 3	0. 530
分数(%)						
2	4(6. 1)	3(7. 1)		1(6. 7)	1(1. 4)	
3	8(12. 1)	6(14. 3)		3(20. 0)	10(13. 9)	
4	11(16. 7)	13(31. 0)		5(33. 3)	26(36. 1)	
5	12(18. 2)	6(14. 3)		1(6. 7)	18(25. 0)	
6	18(27. 3)	7(16. 7)		4(26. 7)	9(12. 5)	
7	7(10. 6)	4(9. 5)		1(6. 7)	5(6. 9)	
8	4(6. 1)	3(7. 1)		0	3(4. 2)	
9	2(3. 0)	0		0	0	
HAS-BLED	3. 5 ±1. 1	3. 4 ±1. 2	0. 857	3. 2 ±1. 0	3. 1 ±0. 9	0. 817
分数(%)						
2	14(21. 2)	10(23. 8)		3(20. 0)	14(19. 4)	
3	27(40. 9)	17(40. 5)		9(60. 0)	45(62. 5)	
4	5(7. 6)	2(4. 8)		0	2(2. 8)	
5	20(30. 3)	13(31. 0)		3(20. 0)	11(15. 3)	
冠心病 (%)	44(66. 7)	21(50. 0)	0. 085	5(33. 3)	33(45. 8)	0. 375
心力衰竭(%)	22(33. 3)	9(21. 4)	0. 182	2(13. 3)	11(15. 3)	1. 000
高血压(%)	48(72. 7)	30(71. 4)	0. 883	12(80. 0)	56(77. 8)	1. 000
糖尿病 (%)	21(31. 8)	9(21. 4)	0. 240	3(20. 0)	32(44. 4)	0. 079
卒中/TIA (%)	24(36. 4)	15(35. 7)	0. 945	3(20. 0)	13(18. 1)	1. 000
阿司匹林 (%)	21(31. 8)	9(21. 4)	0. 240	2(13. 3)	20(27. 8)	0. 398
氯吡格雷 (%)	20(30. 3)	5(11. 9)	0. 027	3(20. 0)	4(5. 6)	0. 177

2.2 利伐沙班血浆浓度水平

在肌酐清除率 15 ~ 49 mL/min 和肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组中,监测利伐沙班 10 mg 的谷浓度 95% *CI* 分别为 30 ~ 36 ng/mL 和 26 ~ 36 ng/mL,峰浓度 95% *CI* 分别为 126 ~ 169 ng/mL 和 107 ~ 201 ng/mL,利伐沙班 15 mg 谷浓度 95% *CI* 分别为 31 ~ 55 ng/mL 和

32 ~ 41 ng/mL,峰浓度 95% *CI* 分别为 153 ~ 205 ng/mL 和 146 ~ 187 ng/mL。如表 2 所示,应用利伐沙班 15 mg 的患者,虽其谷浓度与峰浓度高于应用利伐沙班 10 mg 的患者,但除肌酐清除率 15 ~ 49 mL/min 组的谷浓度有显著差异 ($P < 0.05$) 外,其他均不具有显著的统计学差异(均 $P > 0.05$)。

表 2 利伐沙班血浆谷浓度和峰浓度比较

项目	CrCl 15 ~ 49 mL/min		<i>P</i> 值	CrCl ≥ 50 mL/min		<i>P</i> 值
	10 mg(<i>n</i> = 66)	15 mg(<i>n</i> = 42)		10 mg(<i>n</i> = 15)	15 mg(<i>n</i> = 72)	
利伐沙班血浆浓度 /ng · mL ⁻¹						
谷浓度($\bar{x} \pm s$)	33.0 ± 13.8	43.5 ± 38.5	0.047	31.2 ± 8.7	36.7 ± 19.0	0.273
95% <i>CI</i>	30 ~ 36	31 ~ 55		26 ~ 36	32 ~ 41	
峰浓度($\bar{x} \pm s$)	147.3 ± 87.2	179.0 ± 83.1	0.063	154.1 ± 85.5	166.9 ± 87.4	0.605
95% <i>CI</i>	126 ~ 169	153 ~ 205		107 ~ 201	146 ~ 187	

2.3 随访期间主要有效终点

在 195 例患者 1 年的随访中,7 例(3.6%)患者发生栓塞事件(如表 3 所示),其中缺血性卒中 2 例,TIA 2 例,下肢静脉血栓 2 例,肺栓塞 1 例。无论肌酐清除

率 15 ~ 49 mL/min 组或肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组,应用利伐沙班 15 mg 和 10 mg 的患者栓塞事件均无统计学差异($P > 0.05$)。

表 3 随访期间主要有效终点比较

项目	CrCl 15 ~ 49 mL/min		<i>P</i> 值	CrCl ≥ 50 mL/min		<i>P</i> 值
	10 mg(<i>n</i> = 66)	15 mg(<i>n</i> = 42)		10 mg(<i>n</i> = 15)	15 mg(<i>n</i> = 72)	
栓塞	3(4.5)	1(2.4)	0.954	1(6.7)	2(2.8)	1.000
缺血性卒中/TIA	2(3.0)	1(2.4)	1.000	0	1(1.4)	1.000
其他系统栓塞	1(1.5)	0	1.000	1(6.7)	1(1.4)	0.769

2.4 随访期间主要安全终点

随访期间,22 例(11.3%)患者发生出血事件,其中大出血 1 例(如表 4 所示),为服药 1 个月 after 出现消化道大出血,复查肌酐清除率为 11 mL/min,改为服用氯吡格雷,5 个月 after 发生急性脑梗死。其余的均为小出血,其中皮下出血(瘀点、瘀斑)10 例,球结膜出血 4

例,鼻出血 3 例,血尿 2 例,痔疮出血 1 例和起搏器囊袋出血 1 例。在肌酐清除率 15 ~ 49 mL/min 组,应用利伐沙班 15 mg 的患者出血事件显著多于 10 mg 的患者($P < 0.05$),在肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组,应用利伐沙班 15 mg 和 10 mg 的患者出血事件不具有统计学差异($P > 0.05$)。

表 4 随访期间主要安全终点比较

项目	CrCl 15 ~ 49 mL/min		<i>P</i> 值	CrCl ≥ 50 mL/min		<i>P</i> 值
	10 mg(<i>n</i> = 66)	15 mg(<i>n</i> = 42)		10 mg(<i>n</i> = 15)	15 mg(<i>n</i> = 72)	
出血	2(3.0)	7(16.7)	0.032	2(13.3)	11(15.3)	1.000
大出血	0	1(2.4)	1.000	0	0	
非大出血	2(3.0)	6(14.3)	0.072	2(13.3)	11(15.3)	1.000

3 讨论

针对高龄患者的研究显示,房颤的患病率为 6% ~ 8%,在 高龄房颤患者,特别是肌酐清除率降低

的患者,探讨利伐沙班剂量选择的相关研究很少。因中国患者的身高、体重和药代动力学特征均与欧美患者存在差异,中国高龄房颤患者,特别是肌酐清除率

降低的患者,应用利伐沙班抗栓治疗时如何选择剂量成为临床应用的关键问题。本研究发现,对于肌酐清除率 15~49 mL/min 的中国高龄房颤患者,应用利伐沙班 10 mg 和 15 mg 时,栓塞事件不具有显著的统计学差异,因应用利伐沙班 15 mg 的患者出血事件显著多于应用利伐沙班 10 mg 的患者,建议利伐沙班 10 mg 更适合肌酐清除率 15~49 mL/min 的中国高龄非瓣膜性房颤患者。对肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的患者,应用利伐沙班 10 mg 和 15 mg 时,栓塞和出血事件均不具有显著的统计学差异,因此,利伐沙班 10 mg 和 15 mg 均适合肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的中国高龄非瓣膜性房颤患者。

随着中国的人口老龄化,房颤和肾功能不全的发病人数持续增加,且保持快速增长的趋势,严重影响国民的健康水平和预期寿命。目前,中国房颤患病率约为 0.77%,且随着年龄增长而明显增加(35~59 岁:0.42%; ≥ 60 岁:1.83%)。同时,房颤患者伴发肾功能不全的比例持续增加($>30\%$),而肾功能不全又显著增加房颤患者的血栓和出血风险。有效抗栓是成功治疗房颤的关键环节之一,经典药物华法林服药过程需频繁监测凝血功能,且普遍存在用量不足或过量,导致高血栓与高出血风险并存,无法实现房颤患者的有效抗栓。同时,华法林治疗窗窄,且易与其他药物发生相互作用,尤其不适用于老年患者和肾功能不全患者。新型口服药物利伐沙班属于 X 因子的直接抑制剂,临床应用简单方便,已成为房颤患者抗栓治疗的新选择,更适合于老年患者和合并肾功能不全的患者。

剂量选择成为利伐沙班能否平衡栓塞和出血风险的核心问题,尤其对高龄合并肾功能不全的房颤患者。欧洲指南推荐肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的患者应用 20 mg,而肌酐清除率 15~49 mL/min 的患者应用 15 mg。最新研究建议,利伐沙班 10 mg 和 15 mg 更能降低栓塞和出血事件,是比 20 mg 更好的剂量选择。相比欧美患者,中国房颤患者的身高和体重偏小,对药物的代谢能力偏低,更适合选择利伐沙班 10 mg 和 15 mg。中国高龄房颤患者,特别是肌酐清除率降低的患者,如何进行剂量选择,国内对这方面的相关研究很少。本研究建议,利伐沙班 10 mg 可有效抗栓,且减少利伐沙班 15 mg 导致的出血风险,更为适合肌酐清除率 15~49 mL/min 中国高龄房颤患者的抗栓治疗。同时,利伐沙班 10 mg 和 15 mg 无导致栓塞和出血事件的差异,均为肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 中国高龄房颤患者的选择。本研究结论可为中国高龄非瓣膜性房颤患者选择利伐沙班剂量进行抗栓治疗提供临床依据,对于改善高龄患者,特别是肌酐清除率降低患者,抗栓管理的安全性和有效性具有一定的临床

意义^[13]。

高龄房颤患者抗栓治疗最大的问题就是出血^[14-15]。既往研究发现,65~79 岁患者栓塞和出血发生率为 4.6% 和 3.1%,而 80~89 岁患者栓塞和出血发生率为 18.4% 和 14.6%, ≥ 90 岁患者栓塞和出血发生率为 21.2% 和 21.2%^[16]。本研究发现,在平均年龄 85.3 岁(75~93 岁)的这一高龄人群中,栓塞和出血风险,特别是出血风险明显高于一般人群。对于高龄患者,特别是肌酐清除率降低的高龄患者,利伐沙班加量增加的出血风险高于减少的血栓风险,所以利伐沙班加量应当更为慎重。

利伐沙班常规不需监测凝血功能,剂量和服药间隔不随凝血指标的变化而调整。在一些特殊情况,如出血风险高、老年人、肾功能不全、低体重、紧急手术等,可采取抗 Xa 因子活性显色底物法测定利伐沙班血浆浓度来评估抗凝强度和风险^[8]。2013 年发表的一篇关于围手术期管理文章提出,对正在服用利伐沙班而需紧急手术者,可监测利伐沙班浓度水平,利伐沙班浓度 ≤ 30 ng/mL 可直接手术,30 ng/mL < 利伐沙班浓度 ≤ 200 ng/mL,建议推迟手术直至 12 h 后再重新检测,200 ng/mL < 利伐沙班浓度 ≤ 400 ng/mL,建议推迟手术至 24 h 后重新检测,利伐沙班浓度 > 400 ng/mL 需注意有无服用药物过量或合并用药,如果情况允许,尽可能地推迟手术^[17]。抗 Xa 因子活性显色底物法设备要求高,需校正和标准化,目前国际上利伐沙班安全有效浓度范围尚无统一标准^[8]。本研究中,在肌酐清除率 15~49 mL/min 组和肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 组中,监测利伐沙班 10 mg 的谷浓度 95% CI 分别为 30~36 ng/mL 和 26~36 ng/mL,峰浓度 95% CI 分别为 126~169 ng/mL 和 107~201 ng/mL;利伐沙班 15 mg 谷浓度 95% CI 分别为 31~55 ng/mL 和 32~41 ng/mL,峰浓度 95% CI 分别为 153~205 ng/mL 和 146~187 ng/mL。除肌酐清除率 15~49 mL/min 组的利伐沙班谷浓度有显著差异($P < 0.05$)外,其他均不具有显著的统计学差异(均 $P > 0.05$)。应用利伐沙班 15 mg 的患者,其谷浓度与峰浓度高于利伐沙班 10 mg 的患者,栓塞风险降低(CrCl 15~49 mL/min 组:2.4% vs 4.5%,CrCl ≥ 50 mL/min:2.8% vs 6.7%),出血事件增加(CrCl 15~49 mL/min 组:16.7% vs 3.0%,CrCl ≥ 50 mL/min:15.3% vs 13.3%)。根据已发表的文献,利伐沙班参考范围区间变化较大,并与临床事件的相关性文章较少。根据 2018 年更新的欧洲指南^[8],利伐沙班浓度参考范围:谷浓度范围 12~137 ng/mL,峰浓度范围 184~343 ng/mL。本研究中的利伐沙班浓度谷浓度在该指南范围,但峰浓度较该指南偏低。Okata 等^[6]在日本进行的一项研究,在非瓣膜性房颤患者中,根据肌酐清除率分为两组,一组

为肌酐清除率 ≥ 50 mL/min (利伐沙班 15 mg 每日 1 次), 另一组为肌酐清除率 15 ~ 49 mL/min (利伐沙班 10 mg 每日 1 次), 测得的峰浓度为 109 ~ 243 ng/mL, 较欧美指南峰浓度同样偏低, 可能与亚洲人群身高、体重以及对药代动力学特点等与欧美国家基线水平存在差异有关。J-ROCKET AF 研究^[18]中, 出血发生率: 利伐沙班组 18.0% vs 华法林组 16.4%, 其中大出血发生率: 利伐沙班组 3.0% vs 华法林组 3.6%; 卒中/全身系统栓塞: 利伐沙班组 1.3% vs 华法林组 2.6%。本研究在 1 年的随访中, 22 例 (11.3%) 患者发生出血事件, 其中大出血 1 例 (0.5%), 7 例 (3.6%) 患者发生栓塞事件。无论出血风险还是大出血风险, 本研究发生率均比 J-ROCKET AF 研究低, 栓塞事件比 J-ROCKET AF 研究稍高。但 Hori 等^[19]对 J-ROCKET AF 研究中患者进行年龄分层 (即年龄 ≥ 75 岁组), 其卒中/全身系统栓塞: 利伐沙班 2.2% vs 华法林组 4.25%。因此, 按年龄分层, 本研究中的栓塞事件比华法林组低。而且, ROCKET-AF 中国亚组分析研究^[20], 其大出血发生率: 利伐沙班组 1.98% vs 华法林组 3.92%, 卒中/全身系统栓塞: 利伐沙班组 2.29% vs 华法林组 5.23%。本研究与 ROCKET-AF 中国亚组研究的主要不良事件相比, 大出血事件发生率少, 栓塞事件同样较华法林组低。提示本研究中利伐沙班血浆药物浓度监测和范围对中国高龄房颤患者中的抗凝强度和出血风险有一定的指导意义, 但因样本量较少, 尚需进一步扩充样本量证实。

4 结论

综上所述, 利伐沙班 10 mg 可有效发挥抗栓作用, 且避免利伐沙班 15 mg 导致的出血事件增加, 更为适合肌酐清除率 15 ~ 49 mL/min 中国高龄非瓣膜性房颤患者的剂量选择。同时, 利伐沙班 10 mg 和 15 mg 无导致栓塞和出血事件的差异, 均是适合肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 中国高龄非瓣膜性房颤患者的剂量选择。根据抗 Xa 因子活性显色底物法测定利伐沙班血浆浓度, 对高龄房颤患者的抗凝强度和出血风险有一定的指导意义。

参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2016》概要. [J] 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521-530.
- [2] Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(3): 170-176.
- [3] Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nation-

- wide observational cohort study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (23): 2471-2482.
- [4] 裴豆豆, 贾锋鹏. 心房颤动合并慢性肾脏病患者抗凝治疗现状及研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2): 168-173.
 - [5] Enomoto Y, Ito N, Fujino T, et al. The efficacy and safety of oral rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation scheduled for electrical cardioversion [J]. *Intern Med*, 2016, 55(15): 1953-1958.
 - [6] Okata T, Toyoda K, Okamoto A, et al. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113641.
 - [7] 卓玲. 新型口服抗凝药在心房颤动卒中预防中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(4): 391-395.
 - [8] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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.
 - [9] Ikeda T, Ogawa S, Kitazono T, et al. Outcomes associated with under-dosing of rivaroxaban for management of non-valvular atrial fibrillation in real-world Japanese clinical settings [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(4): 653-660.
 - [10] Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, et al. Treatment consistency across levels of baseline renal function with rivaroxaban or warfarin: A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) analysis [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 1001-1003.
 - [11] Amara W, Antoniou S. Benefits of once-daily dosing with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2016, 18(Suppl D): D1-D6.
 - [12] 张春燕, 任晓蕾, 冯婉玉. 利伐沙班与达比加群在行导管消融术的房颤患者中的抗凝疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(12): 1418-1422.
 - [13] Lip GY, Mitchell SA, Liu X, et al. Relative efficacy and safety of non-vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 204: 88-94.
 - [14] Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *Lancet*, 2016, 388(10046): 806-817.
 - [15] Li WH, Huang D, Chiang CE, et al. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation: the Hong Kong Atrial Fibrillation Project [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(4): 222-229.
 - [16] 李璟, 郭豫涛, 王春江. 老年心房颤动患者年龄相关的卒中/出血风险及临床特点 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(11): 927-930.
 - [17] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP)-March 2013 [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(6-7): 382-393.
 - [18] Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N. Rivaroxaban vs warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study [J]. *Circ J*, 2012, 76(9): 2104-2111.
 - [19] Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N. Rivaroxaban vs warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age [J]. *Circ J*, 2014, 78(6): 1349-1356.
 - [20] Sun Y, Hu D, 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.

收稿日期: 2019-09-16