

中图分类号: R95; R972*.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)21-0138-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.21.031



基于 Granada - II 分类法评价利伐沙班用于非瓣膜性心房颤动药物相关问题*

张东梅, 万丽丽, 赵 赟, 李星霞, 卢 进, 张剑萍[△]

(上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要:目的 探讨利伐沙班用于非瓣膜性心房颤动(简称房颤)患者的药物相关问题(DRPs),以促进临床合理使用。方法 抽取医院心内科2022年1月至10月使用利伐沙班的非瓣膜性房颤住院患者的病历127份,以利伐沙班药品说明书为基础,参考相关指南、共识和文献,采用Granada - II分类法对患者使用利伐沙班的必要性(包括DRP1和DRP2)、有效性(包括DRP3和DRP4)、安全性(包括DRP5和DRP6)进行评价。结果 共纳入127例使用利伐沙班的非瓣膜性房颤患者,其中55例(43.31%)发生了DRPs,包括46例(36.22%)DRP4,7例(5.51%)DRP5,2例(1.57%)DRP6。结论 该院心内科非瓣膜性房颤患者使用利伐沙班的DRPs主要为有效性问题。需加强合理用药培训及干预,促进利伐沙班在非瓣膜性房颤患者中的合理使用。

关键词:利伐沙班;非瓣膜性心房颤动;药物相关问题;Granada - II分类法;回顾性分析;合理用药

Evaluation of Drug - Related Problems of Rivaroxaban in Patients with Non - Valvular Atrial Fibrillation Based on Granada - II Classification Method

ZHANG Dongmei, WAN Lili, ZHAO Yun, LI Xingxia, LU Jin, ZHANG Jianping

(Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To investigate the drug - related problems (DRPs) of rivaroxaban in patients with non - valvular atrial fibrillation (AF), and to promote the rational use of rivaroxaban in the clinic. **Methods** A total of 127 medical records of inpatients with non - valvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban in the Department of Cardiology in the hospital from January to October 2022 were selected. Based on the drug manual of rivaroxaban, relevant guidelines, consensus, and literature, the Granada II classification method was used to evaluate the necessity (including DRP1 and DRP2), effectiveness (including DRP3 and DRP4), and safety (including DRP5 and DRP6) of using rivaroxaban in patients. **Results** A total of 127 patients with non - valvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban were included, with 55 cases (43.31%) of DRPs, including 46 cases (36.22%) of DRP4, seven cases (5.51%) of DRP5, and two cases (1.57%) of DRP6. **Conclusion** DRPs of rivaroxaban in patients with non - valvular atrial fibrillation in the Department of Cardiology in the hospital are mainly the effectiveness. It is necessary to strengthen training and intervention on rational drug use to promote the rational use of rivaroxaban in patients with non - valvular atrial fibrillation.

Key words: rivaroxaban; non - valvular atrial fibrillation; drug - related problems; Granada - II classification method; retrospective analysis; rational drug use

近10年来,随着非维生素K依赖的口服抗凝药(NOACs)临床应用证据的增加,NOACs在房颤治疗指南中的地位不断提升,房颤卒中抗凝预防已逐渐进入NOACs时代。利伐沙班是第1个获批房颤卒中预防适应证的Xa抑制剂,已被临床广泛应用^[1-2]。虽然NOACs无需常规监测药物浓度,但根据药品说明书、指南共识选择合适的剂量对治疗结果非常重要^[3-4]。在缺少凝血监测指导的情况下,医师往往对NOACs抗凝安全信心不足,高估其出血风险,从主观上减少利伐沙班的使用剂量,可能存在多种药物相

关问题(DRPs)^[5-6]。西班牙药物相关问题Granada - II分类法是目前国际公认的研究DRPs的合理、有效方法,该方法将药物临床应用时可能出现的DRPs分为必要性、有效性、安全性三大类,可帮助药师快速、准确判断临床药物治疗时可能发生的问题,促进临床合理用药^[7-8]。本研究中以利伐沙班药品说明书为基础,参考相关指南、共识、文献等,采用Granada - II分类法对心内科房颤患者使用利伐沙班的必要性、有效性、安全性进行评价,为合理用药提供保障。现报道如下。

* 基金项目:国家自然科学基金[82104142];上海交通大学医学院附属第六人民医院院级科学研究基金计划[yhng202026];上海交通大学医学院临床药学创新研究院专项建设项目[CXYJY2019QN003]。

第一作者:张东梅,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)021-24058816(电子信箱)zhangdmsdu@163.com。

[△]通信作者:张剑萍,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为药事管理学,(电话)021-64369181(电子信箱)zhangjianping1997@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过医院信息系统,抽取我院心内科2022年1月至10月使用利伐沙班的非瓣膜性房颤住院患者的病历127份,提取患者的性别、年龄、体质量、出入院诊断、手术信息、检查检验信息、疾病史、用药史、不良反应史等相关信息,重点关注利伐沙班的用法用量、用药时机、用药疗程、联用药物、医技报告、不良反应。根据CHA₂DS₂-VASc评分、HAS-BLED评分、利伐沙班药品说明书、房颤相关指南及共识、文献[9-10],将患者分为<65岁组(25例)、65~74岁组(45例)、75~84岁组(47例)、≥85岁组(10例)。

1.2 评价方法

参照药品说明书、《2021 EHRA 实践指南:非维生素K拮抗剂口服抗凝药物在房颤患者中的应用》^[1]、《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》^[2]、《冠心病合并心房颤动患者抗栓管理中国专家共识》^[11]、《非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识》^[12]、《老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)》^[13]等,结合Granada-II分类法从必要性、有效性、安全性方面建立利伐沙班的临床应用DRPs分类评价标准。详见表1。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。描述性和分类变量数据以频率和百分比(%)表示;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;偏态分布的计量资料以中位数和四分位间距 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示。

2 结果

2.1 患者基本资料

共纳入127例患者,其中男71例,女56例。详见表2。

表1 利伐沙班临床应用DRPs分类评价标准(Granada-II分类法)

Tab. 1 DRPs classification evaluation criterion for clinical use of rivaroxaban (Granada-II classification)

分类	药物相关问题	主要表现
必要性	DRP1 疾病未得到所需药物治疗	未使用所需药物
	DRP2 使用不必要的药物	无适应证用药
有效性	DRP3 药物非定量的无效	错误使用药物
	DRP4 药物定量的无效	药物剂量过低,使用频次过低,疗程不足
安全性	DRP5 药物非定量的安全问题	禁忌证用药,药物间的相互作用,药品不良反应,抗凝药物间桥接
	DRP6 药物定量的安全问题	重复用药,药物使用剂量高于日规定剂量,疗程过长,频次高于正常值

2.2 DRPs 总体分布

纳入127例患者中,累计发生55例(43.31%)DRPs,包括DRP4 46例(36.22%),DRP5 7例(5.51%),DRP6 2例(1.57%),均未发生DRP1和DRP2。详见表3。

2.3 必要性问题

本研究中抽取样本时限定条件为心内科使用利伐沙班的非瓣膜性房颤患者,故未涉及DRP1疾病未得到所需药物治疗。本研究中有5例CHA₂DS₂-VASc评分为0分的男性患者及4例CHA₂DS₂-VASc评分为1分的女性患者实施导管消融,均使用抗凝药物,根据《2020 ESC/EACTS指南:心房颤动的诊断和管理》^[14]判定为合理,其他无特殊,故本研究中未涉及DRP2使用不必要的药物。

表2 患者基本资料

Tab. 2 Basic data of patients

项目	<65岁组(n=25)	65~74岁组(n=45)	75~84岁组(n=47)	≥85岁组(n=10)		
性别(男/女,例)	16/9	28/17	24/23	3/7		
肌酐清除率(CrCl)	≥50 mL/min	例数	23	32	25	2
		$\bar{X} \pm s$	91.01 ± 25.24	69.49 ± 15.61	65.73 ± 14.65	54.28 ± 5.26
	30~49 mL/min	例数	1	9	19	6
		$\bar{X} \pm s$	32.00 ± 0.00	45.70 ± 3.60	40.04 ± 5.88	40.60 ± 4.15
	<30 mL/min	例数	1	4	3	2
		$\bar{X} \pm s$	17.00 ± 0.00	24.75 ± 5.03	25.00 ± 4.36	25.00 ± 4.24
CHA ₂ DS ₂ -VASc评分 $[M(Q_1, Q_3), 分]$	1(3,1)	3(5,3)	5(6,4)	5(6,4)		
HAS-BLED评分 $[M(Q_1, Q_3), 分]$	1(2,0)	2(3,2)	2(3,2)	2(3,2)		
是否联用抗血小板药 (是/否,例)	每天1次,每次10 mg	4/2	6/11	9/9	3/6	
	每天1次,每次15 mg	2/14	6/21	6/21	0/1	
	每天1次,每次20 mg	0/3	0/1	0/1	0/0	
	每天2次,每次5 mg	0/0	0/0	1/0	0/0	

表3 利伐沙班DRPs分布[例(%)]

Tab. 3 Distribution of DRPs of rivaroxaban [case (%)]

分类		< 65岁组	65~74岁组	75~84岁组	≥85岁组	合计
		(n=25)	(n=45)	(n=47)	(n=10)	(n=127)
有效性	DRP4	18(72.00)	23(51.11)	4(8.51)	1(10.00)	46(36.22)
安全性	DRP5	3(12.00)	4(8.89)			7(5.51)
	DRP6			2(4.26)		2(1.57)

2.4 有效性问题

利伐沙班为口服药物,使用简单,本研究中未涉及DRP3药物非定量的无效。临床应用利伐沙班药物DRPs发生最多有效性问题为DRP4,均表现为单次剂量偏低。根据药品说明书、指南及专家共识制订的评价标准^[1-2,11-13],认为利伐沙班减量使用的条件为年龄大于75岁,体质量小于50 kg,肾功能不全[肌酐清除率(CrCl)15~49 mL/min,出血风险评估HAS-BLED评分不低于3分,联用抗血小板药物或曾发生胃肠道出血]。涉及DRP4的不合理处方分布见表4。

表4 涉及DRP4的不合理处方分布

Tab. 4 Distribution of unreasonable prescriptions involving DRP4

组别	是否联用	剂量(例)			合计 [例(%)]
		10 mg	15 mg	20 mg	
< 65岁组(n=25)	是	3	0	0	18(72.00)
	否	2	13	0	
65~74岁组(n=45)	是	2	0	0	23(51.11)
	否	8	13	0	
75~84岁组(n=47)	是	2	0	0	4(8.51)
	否	2	0	0	
≥85岁组(n=10)	是	0	0	0	1(10.00)
	否	1	0	0	

2.5 安全性问题

共9例患者存在安全性问题,其中1例为患者因持续性房颤,在实施经导管心脏冷冻消融术后使用决奈达隆,决奈达隆可通过抑制P-糖蛋白(P-gp)而升高利伐沙班血浆暴露水平,二者存在相互作用,故判定为DRP5药物非定量的安全问题;2例患者住院期间心脏超声检查示“左心耳血栓”,1例出现冠状动脉栓塞,1例血小板减少,1例右眼结膜出血,1例消化道出血,共6例出现不良反应,故判定为DRP5药物非定量的安全问题;1例78岁老年女性房颤合并慢性萎缩性胃炎患者利伐沙班使用剂量为每天1次、每次20 mg,根据药品说明书及指南、共识^[1-2,11-13],该患者使用剂量应为每天1次、每次15 mg,剂量偏大,故判定为DRP6药物定量的安全问题;1例79岁阵发性房颤患者因“反复胸闷6月加重1 d”入院,入院后予药物洗脱冠状动脉支架植入,在联用双联抗血小板药物的情况下,予以利伐沙班每

天2次、每次5 mg,药品说明书及指南推荐房颤患者给药频次为每天1次,给药频次偏大,故判定为DRP6药物定量的安全问题。

3 讨论

3.1 必要性问题

利伐沙班用于有1种或多种危险因素(如充血性心力衰竭、高血压、年龄不低于75岁、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史)的CHA₂DS₂-VASc评分男性不低于1分、女性不低于2分的非瓣膜性房颤成年患者。本研究中未涉及DRP1。对于实施导管消融CHA₂DS₂-VASc评分为0分的男性患者及CHA₂DS₂-VASc评分为1分的女性患者,因房颤行消融术后,抗凝药物可预防心脏内形成小血栓或微血栓,故应使用抗凝药物。《2020 ESC/EACTS指南:心房颤动的诊断和管理》^[14]认为,导管消融虽可显著改善心律失常相关症状,但由于其可导致内皮损伤,所有房颤患者在导管消融术后2个月内均应服用抗凝药物。故此种情况亦判定为合理,本研究中也未涉及DRP2。

3.2 有效性问题

利伐沙班用于非瓣膜性房颤成年患者,降低卒中和体循环栓塞的风险,药品说明书推荐剂量为每天1次、每次20 mg,特殊情况下每天1次、每次15 mg。参考药品说明书、指南、共识^[1-2,11-13]等推荐,利伐沙班用于非瓣膜性房颤患者的剂量如下。1)常规剂量。非瓣膜性房颤患者每天1次、每次20 mg(CrCl为15~50 mL/min时调整为每天1次、每次15 mg)。2)低剂量人群。年龄大于75岁和体质量小于50 kg的患者,建议每天1次、每次15 mg;出血风险评估HAS-BLED评分不低于3分的患者,出血风险高危,建议每天1次、每次15 mg;抗血小板药物联合治疗或之前曾发生胃肠道出血的患者,建议每天1次、每次15 mg。3)针对急性冠状动脉综合征(ACS)和/或经皮冠脉介入术(PCI)治疗后的房颤患者,推荐每天1次、每次15 mg联合抗血小板药物的双联抗栓方案预防卒中;若患者CrCl为30~50 mL/min,则利伐沙班减量为每天1次、每次10 mg。本研究结果显示,临床应用利伐沙班时常出现实际用量较药品说明书推荐剂量低的情况,尤其是在年龄<75岁的患者中发生率较高,年龄<65岁、65~74岁、75~84岁、≥85岁患者中给药剂量不足的问题分别占72.00%,51.11%,8.51%,10.00%。这是因为老年人合并肾功能不全患者相对较多,减量给药符合指南推荐,患者年龄越大反而相关DRP4的发生率降低。

利伐沙班的标准剂量已在与华法林对比的Ⅲ期随机对照试验ROCKET-AF研究中被验证。一项来自中国台湾的研究表明,不按药品说明书规定的标准减少

利伐沙班的剂量,会明显增加房颤患者的缺血性卒中风险,而对颅内出血发生率的降低作用不明显^[3]。故建议医师严格按药品说明书和指南的推荐剂量给药,对于出血风险高的患者应加强用药监护。盲目减少利伐沙班给药剂量,可能无法达到相应的血药浓度,进而导致预防卒中的有效性降低且无安全性获益。

3.3 安全性问题

胺碘酮为细胞色素P450酶3A4(CYP3A4)和P-gp的抑制剂,是临床应用较普遍的广谱抗心律失常药物,也是使用利伐沙班抗凝治疗的房颤患者最常见的合并用药。本研究中除患者住院期间短期使用外,仍有37例患者出院后联用胺碘酮。有限的临床研究发现,胺碘酮能增加患者尤其是肾功能不全患者利伐沙班的血药浓度^[15]。参照UpToDate,二者相互作用等级为B级,无须干预,故认为利伐沙班与胺碘酮合用不存在安全性问题。决奈达隆为CYP3A4和P-gp的抑制剂,能升高Xa抑制剂的血浆暴露水平。《决奈达隆临床应用的中国专家建议》^[16]指出,与决奈达隆联用时利伐沙班宜采用较低剂量。一项回顾性研究表明,医师在给予决奈达隆治疗时常倾向于忽视口服抗凝药的使用,接受决奈达隆治疗高风险非永久性房颤患者中新发卒中的发生率很低,利伐沙班剂量调整为10 mg后与决奈达隆联用未增加主要的安全性终点^[17]。参照UpToDate,利伐沙班与决奈达隆相互作用等级为D级,联用导致利伐沙班的血浆暴露水平升高,建议调整治疗方案。故认为利伐沙班联用决奈达隆存在安全性问题。

在抽取的127例样本中,3例患者出现血栓不良反应,其中2例心脏超声示“左心耳血栓”的房颤患者,年龄低于65岁,未见其他特殊,使用利伐沙班的剂量为每天1次、每次15 mg;1例67岁患者,考虑冠状动脉栓塞可能,入院期间利伐沙班使用剂量由每天1次、每次15 mg调整为每天1次、每次20 mg。以上3例出现栓塞患者的年龄均低于75岁,利伐沙班的使用均存在剂量低于药品说明书及指南推荐的情况。

3.4 局限性与展望

本研究中回顾性分析了非瓣膜性房颤住院患者使用利伐沙班的情况,评价结果基于患者在院期间病历系统中的记录数据,若患者相关特殊情况在病历系统中未有体现,可能会对判定结果造成偏差。对于某些特殊情况,如年龄大于75岁和体质量小于50 kg的患者,指南中利伐沙班的剂量建议减量为每天1次、每次15 mg;对于患者CrCl在15~50 mL/min时,指南推荐利伐沙班剂量调整为每天1次、每次15 mg;当非瓣膜性房颤患者高龄且合并肾功能不全时,是否需进一步减量,指南中未明确说明。故本研究在循证学证据未明确指出推荐剂量时,患者应用利伐沙班无论是否减量均判定为

剂量合理。

本研究中采用Granada-II分类法对利伐沙班用药的必要性、有效性、安全性问题进行评价,结果显示,我院心内科房颤患者使用利伐沙班的DRPs主要为有效性问题,尤其是年龄低于75岁的患者不按药品说明书规定剂量服用的情况较多。故需对临床科室及重点医师加强利伐沙班合理用药培训及专项点评,利用医嘱前置审方软件加强拦截和沟通,通过多部门协作的方式制订利伐沙班在非瓣膜性房颤患者中的用药路径,并形成点评、反馈、持续改进的工作模式,确保利伐沙班的合理使用。

参考文献

- [1] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676.
- [2] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15-88.
- [3] CHENG WH, CHAO TF, LIN YJ, et al. Low-Dose Rivaroxaban and Risks of Adverse Events in Patients with Atrial Fibrillation[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2574-2577.
- [4] LIN YC, CHIEN SC, HSIEH YC, et al. Effectiveness and Safety of Standard- and Low-Dose Rivaroxaban in Asians With Atrial Fibrillation[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72(5): 477-485.
- [5] 杨效宇, 刘娜, 胡斌, 等. 利伐沙班在非瓣膜性房颤患者中的临床应用分析及建议[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(17): 1850-1855.
- [6] 谢诚, 吕玲燕, 杭永付, 等. 191例住院非瓣膜性心房颤动患者利伐沙班应用情况调查与分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(8): 969-971.
- [7] 高妍, 任晓倩, 戴辉, 等. 基于Granada-II分类法评价临床应用华法林的药物相关问题[J]. *医药论坛杂志*, 2022, 43(20): 12-16.
- [8] 王晓玲, 李晓慧, 梁海, 等. 基于Granada-II分类法对临床应用利伐沙班药物相关问题的评价[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(9): 1608-1611.
- [9] ŠINIGOJ P, VENE N, KOŠMELJ K, et al. Risk of major bleeding in elderly patients with atrial fibrillation on direct oral anticoagulants: real world experience[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(2): 445-452.
- [10] 慈莉娅, 杨长春, 郑鹏远, 等. 医养结合机构衰弱老年人多重用药安全管理中国专家共识(2022版)[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(5): 403-410.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 冠心病合并心房颤动患者抗栓管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(7): 552-564.
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会心电生理和起搏