

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.13.014
文章编号: 1005-8982 (2022) 13-0081-06

临床研究·论著

不同剂量利伐沙班对高龄非瓣膜性心房颤动患者卒中预防效果及安全性评价*

彭琛, 沈相福, 卫静茹, 李波

(萍乡矿业集团有限责任公司总医院 心血管内科, 江西 萍乡 337000)

摘要: **目的** 探讨不同剂量利伐沙班对高龄非瓣膜性心房颤动患者卒中预防效果及安全性。**方法** 选取2018年3月—2021年1月萍乡矿业集团有限责任公司总医院收治的174例高龄非瓣膜性心房颤动患者为研究对象,以随机数字表法分为利伐沙班高剂量组、中剂量组、低剂量组,每组58例。利伐沙班高剂量组口服利伐沙班20 mg/d,中剂量组口服利伐沙班15 mg/d,低剂量组口服利伐沙班10 mg/d,自治疗起随访12个月观察效果。记录随访期间3组的栓塞、出血发生情况,比较3组治疗前后凝血功能及肝功能变化,统计治疗期间不良反应发生情况。**结果** 3组总栓塞发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3组总出血发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3组治疗前、治疗3个月、治疗后的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)比较,不同时间点间的PT、APTT、TT、INR有差异($P<0.05$),3组的PT、APTT、TT、INR无差异($P>0.05$),3组的PT、APTT、TT、INR变化趋势有差异($P<0.05$)。3组治疗前、治疗3个月、治疗后的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐、尿素氮、尿酸比较,不同时间点间的ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸无差异($P>0.05$),3组的ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸无差异($P>0.05$),3组的ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸变化趋势无差异($P>0.05$)。3组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利伐沙班20 mg/d、15 mg/d、10 mg/d在高龄非瓣膜性心房颤动患者的治疗中总栓塞发生率及总出血发生率相当,均具有良好的抗凝疗效,对肝肾功能影响小,安全性良好,推荐低剂量利伐沙班用于高龄非瓣膜性心房颤动患者。

关键词: 非瓣膜性心房颤动;利伐沙班;高龄;效果;安全性

中图分类号: R541.7

文献标识码: A

Effect and safety evaluation of different doses of rivaroxaban on stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation*

Chen Peng, Xiang-fu Shen, Jing-ru Wei, Bo Li

(Department of Cardiology, General Hospital, Pingxiang Mining Group Co., LTD.,
Jiangxi, Pingxiang 337000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and safety of different doses of rivaroxaban on stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. **Methods** A total of 174 elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation admitted to our hospital from March 2018 to January 2021 were selected as the research objects, and were divided into rivaroxaban high-dose group, medium-dose group and low-dose group by random number table method, with 58 cases in each group. Rivaroxaban high-dose group received rivaroxaban 20 mg/d, medium-dose group received rivaroxaban 15 mg/d, and low-dose group received rivaroxaban 10 mg/d. The

收稿日期: 2022-04-14

* 基金项目: 江西省科技计划项目重点课题(No:2020Z009);江西省卫生健康委科技计划(No:SKJP220210812)

results were observed after 12 months of follow-up. The occurrence of embolism events and bleeding events in the 3 groups were recorded during follow-up, and the changes of coagulation function and liver and kidney function in the 3 groups were compared before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions during treatment was counted. **Result** There was no significant difference in the incidence of total embolism events among the three groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total bleeding events among the 3 groups ($P > 0.05$). The prothrombin time (PT), activated partial thrombin time (APTT), thrombin time (TT) and international standardized ratio (INR) of the 3 groups were compared before treatment, 3 months after treatment and after treatment, showing differences in PT, APTT, TT and INR between different time points ($P < 0.05$). There were no differences in PT, APTT, TT and INR among the three groups ($P > 0.05$), but there were differences in the trend of PT, APTT, TT and INR among the three groups ($P < 0.05$). Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, urea nitrogen and uric acid in 3 groups were compared before, 3 months and after treatment, showing no difference in ALT, AST, creatinine, urea nitrogen and uric acid at different time points ($P > 0.05$). There were no differences in ALT, AST, creatinine, urea nitrogen and uric acid among the three groups ($P > 0.05$), and there were no differences in the trend of ALT, AST, creatinine, urea nitrogen and uric acid among the three groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Rivaroxaban 20 mg/d, 15 mg/d, and 10 mg/d have similar clinical thromboembolic and hemorrhagic events in the treatment of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation, all have good anticoagulant efficacy, and have little effect on liver and kidney function, with good safety, and low-dose rivaroxaban is recommended for elderly patients with non-valvular atrial fibrillation.

Keywords: non-valvular atrial fibrillation; rivaroxaban; advanced age; efficacy; safety

非瓣膜性心房颤动是常见的心律失常疾病之一，多发于老年人群，60岁以上高龄人群中发病率甚至可达到45%以上，发病率随年龄增加而升高^[1-2]。非瓣膜性心房颤动最主要的并发症为各种血栓栓塞，非瓣膜性心房颤动患者栓塞风险是非心房颤动患者的2~7倍，血栓脱落增大了缺血性脑卒中的风险，极易导致死亡^[3-4]。预防非瓣膜性心房颤动患者发生血栓栓塞是临床治疗该病的重要基础，而抗凝治疗是预防非瓣膜性心房颤动发生血栓的关键。利伐沙班是我国首个获准用于预防非瓣膜性心房颤动患者脑卒中的新一代口服抗凝药，可通过内源性及外源性途径选择性阻断Xa因子活性位点，发挥抗凝效果，可有效预防血栓栓塞形成^[5-6]。

抗凝治疗为改善非瓣膜性心房颤动患者预后的关键治疗措施，抗凝药物的应用成为临床医师关注的焦点。与传统华法林比较，利伐沙班的药效及药代动力学可预测，受食物影响较小，主要不良反应为肝肾功能损害及出血。目前我国利伐沙班使用剂量是根据国外指南^[7]推荐的20 mg/d，由于亚洲人群与欧洲、美洲人群的种族差异可能出现不同药代动力学效果、肝肾功能损害及出血风险，目前尚缺乏利伐沙班在亚洲人群中的临床研究数据。日本一项研究^[8]表明，非瓣膜性心房颤动

患者利伐沙班的最佳使用剂量为15 mg/d，不仅具有满意的抗栓效果，还可有效降低颅内出血、胃肠道出血等风险。我国台湾地区利伐沙班的常用剂量为15 mg/d和10 mg/d^[9]。高龄非瓣膜性心房颤动患者多伴有基础疾病，各组织器官功能降低，房颤卒中风险高，同时脑出血风险增加，因此临床医师对高龄非瓣膜性心房颤动患者利伐沙班抗凝治疗存在剂量的顾虑。目前国内尚缺乏针对高龄非瓣膜性心房颤动患者利伐沙班最佳使用剂量的研究。鉴于此，本研究探讨不同剂量(20 mg/d、15 mg/d、10 mg/d)利伐沙班应用于高龄非瓣膜性心房颤动患者，分析其脑卒中的预防效果及安全性，为临床利伐沙班的应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究按照前瞻性、随机、对照、单盲、单中心临床研究方法设计。选取2018年3月—2021年1月萍乡矿业集团有限责任公司总医院收治的174例高龄非瓣膜性心房颤动患者为研究对象。纳入标准：①符合《心房颤动：目前的认识和治疗的建议(2018)》^[10]的非瓣膜性心房颤动的诊断标准；②生命体征稳定；③年龄>80岁；④符合利伐沙班应用

指征。排除标准: ①伴有恶性肿瘤、呼吸衰竭、风湿性心脏病、左束支传导阻滞、心肌梗死恢复早期及中重度主动脉瓣、二尖瓣狭窄或关闭不全等疾病; ②有吸毒史、药物滥用史、颅内出血史、循环衰竭、中枢神经系统抑制; ③有明显活动性出血倾向、凝血功能异常及有出血风险的肝脏疾病者; ④肝肾等重要脏器功能严重障碍、免疫功能缺陷者; ⑤需用双联抗血小板、非甾体抗炎药或溶栓药合用者; ⑥合并急性冠脉综合征者; ⑦对利伐沙班过敏者; ⑧失访或无法配合治疗者;

⑨发生不能耐受等不良事件致治疗中断者。采用随机数字表法将患者分为 3 组, 每组 58 例; 3 组采用不同剂量的利伐沙班治疗, 分别为高剂量组(20 mg/d)、中剂量组(15 mg/d)、低剂量组(10 mg/d)。3 组患者的性别构成、年龄、体质量指数、肾小球滤过率、房颤血栓危险度评分、房颤出血风险评分、既往病史、心房颤动类型比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审批通过, 患者及家属自愿签署知情同意书。

表 1 3 组患者临床资料比较 ($n=58$)

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/ ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	肾小球滤过率/ $[\text{mL}/(\text{min} \cdot$ $1.73\text{m}^2), \bar{x} \pm s]$	房颤血栓危险度 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	房颤出血风险评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	既往病史/例										
							高血压	糖尿病	高脂血症	冠心病	脑卒中	永久性	持续性	阵发性			
低剂量组	30/28	85.81 \pm 3.06	23.47 \pm 1.46	92.05 \pm 10.25	4.32 \pm 0.71	2.31 \pm 0.42											
中剂量组	32/26	86.26 \pm 3.15	23.59 \pm 1.38	93.21 \pm 11.04	4.46 \pm 0.82	2.40 \pm 0.45											
高剂量组	33/25	85.49 \pm 4.01	23.64 \pm 1.53	92.47 \pm 10.59	4.53 \pm 0.84	2.49 \pm 0.47											
χ^2/F 值	0.325	0.736	0.208	0.177	1.057	2.350											
P 值	0.850	0.480	0.812	0.838	0.350	0.098											

组别	既往病史/例					心房颤动类型/例		
	高血压	糖尿病	高脂血症	冠心病	脑卒中	永久性	持续性	阵发性
低剂量组	35	23	18	11	12	1	12	45
中剂量组	36	22	16	10	9	2	14	42
高剂量组	38	25	20	9	11	2	15	41
χ^2/F 值	0.344	0.335	0.644	0.242	0.536		0.945	
P 值	0.842	0.846	0.725	0.886	0.765		0.918	

1.2 方法

所有患者均根据个体情况给予健康教育、降压、控糖、降脂等基础治疗措施。利伐沙班购自石家庄石药集团欧意药业有限公司, 国药准字 H20203077, 规格: 10 mg/片。高剂量组口服 20 mg/d, 1 次/d; 中剂量组口服 15 mg/d, 1 次/d; 低剂量组口服 10 mg/d, 1 次/d。3 组患者自开始治疗起接受随访, 每个月以电话或门诊方式随访 1 次, 共随访 12 个月, 出现不良事件后给予对症治疗措施。

1.3 观察指标

1.3.1 栓塞发生情况 统计随访期间脑卒中、心肌梗死、其他体循环栓塞、死亡事件发生情况。

1.3.2 出血发生情况 统计随访期间轻微出血(如齿龈渗血、皮肤出血点、痰中带血等一般出血)、中度出血(肠道、泌尿系统等组织器官出血,

但血流动力学未受损伤)和严重出血(颅内出血或血流动力学受损需干预的出血)的发生情况。

1.3.3 凝血功能变化 患者分别于治疗前、治疗 3 个月、治疗后(治疗结束后第 1 天)分别抽取静脉血 2.7 mL, 枸橼酸钠抗凝, 3 500 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm, 收集血浆, 采用 ACL7000 型全自动凝血分析仪(美国贝克曼公司)检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)。

1.3.4 肝肾功能变化 患者分别于治疗前、治疗 3 个月、治疗后(治疗结束后第 1 天)使用 URIT-8401 型全自动生化分析仪(济南泽凯医疗器械有限公司)检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及肌酐、尿素氮、尿酸。

1.3.5 药物不良反应 记录治疗期间患者恶心呕吐、消化不良、眩晕、失眠、皮疹等不良反应发

生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较做 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组栓塞情况比较

3组患者均有脑卒中、心肌梗死及其他体循环栓塞发生, 无死亡。3组总栓塞发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.467, P=0.177$)。见表 2。

2.2 3组出血情况比较

3组患者均有不同程度出血发生, 3组总出血发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.064, P=0.216$)。见表 3。

2.3 3组治疗前后凝血功能比较

低剂量组、中剂量组、高剂量组治疗前、治

表 2 3组栓塞情况比较 [n=58, 例(%)]

组别	脑卒中	心肌梗死	其他体循环栓塞	死亡	总栓塞发生率
低剂量组	1(1.72)	1(1.72)	3(5.17)	0(0.00)	5(8.62)
中剂量组	1(1.72)	0(0.00)	1(1.72)	0(0.00)	2(3.45)
高剂量组	0(0.00)	0(0.00)	1(1.72)	0(0.00)	1(1.69)

表 3 3组出血情况比较 [n=58, 例(%)]

组别	轻微出血	中度出血	严重出血	总出血发生率
低剂量组	2(3.45)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.45)
中剂量组	4(6.90)	2(3.45)	1(1.72)	7(12.07)
高剂量组	5(8.62)	1(1.72)	0(0.00)	6(10.34)

疗 3 个月、治疗后的 PT、APTT、TT、INR 比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 PT、APTT、TT、INR 有差异 ($F=14.987、13.362、11.265$ 及 13.045 , 均 $P=0.000$); ②3 组的 PT、APTT、TT、INR 无差异 ($F=2.645、0.308、0.183$ 及 0.569 , $P=0.074、0.735、0.833$ 及 0.567); ③3 组的 PT、APTT、TT、INR 变化趋势有差异 ($F=12.225、10.065、10.989$ 及 10.047 , 均 $P=0.000$)。见表 4。

表 4 3组治疗前后凝血功能比较 ($n=58, \bar{x} \pm s$)

组别	PT/s			APTT/s		
	治疗前	治疗3个月	治疗后	治疗前	治疗3个月	治疗后
低剂量组	12.99 \pm 2.01	14.21 \pm 1.89 ^①	16.98 \pm 1.97 ^{①②}	30.98 \pm 4.21	33.86 \pm 4.05	36.12 \pm 4.27
中剂量组	13.59 \pm 2.03	14.81 \pm 1.95 ^①	17.12 \pm 2.01 ^{①②}	31.34 \pm 3.98	34.01 \pm 4.22	36.83 \pm 4.03
高剂量组	13.82 \pm 1.98	14.85 \pm 2.01 ^①	17.31 \pm 2.03 ^{①②}	31.57 \pm 4.05	34.25 \pm 4.16	37.05 \pm 3.89

组别	TT/s			INR		
	治疗前	治疗3个月	治疗后	治疗前	治疗3个月	治疗后
低剂量组	10.29 \pm 1.25	12.21 \pm 1.49 ^①	14.98 \pm 1.92 ^{①②}	1.29 \pm 0.20	1.41 \pm 0.22	1.75 \pm 0.24
中剂量组	10.31 \pm 1.21	12.42 \pm 1.55 ^①	15.03 \pm 2.13 ^{①②}	1.33 \pm 0.22	1.45 \pm 0.24 ^①	1.78 \pm 0.23 ^{①②}
高剂量组	10.42 \pm 1.28	12.75 \pm 1.61 ^①	15.21 \pm 2.13 ^{①②}	1.32 \pm 0.21	1.47 \pm 0.26 ^①	1.81 \pm 0.25 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与本组治疗 3 个月比较, $P < 0.05$ 。

2.4 3组治疗前后肝肾功能比较

低剂量组、中剂量组、高剂量组治疗前、治疗 3 个月、治疗后的 ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸无差异 ($F=0.719、1.727、1.884、2.581$ 及 2.144 , $P=0.489、0.181、0.155、0.079$ 及 0.120); ②3 组 ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸无差异 ($F=0.789、0.196、2.042、1.240$ 及

1.473 , $P=0.456、0.822、0.133、0.292$ 及 0.232); ③3 组 ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸变化趋势无差异 ($F=0.688、0.760、2.005、2.224$ 及 2.278 , $P=0.504、0.469、0.138、0.111$ 及 0.106)。见表 5。

2.5 3组治疗期间不良反应发生情况比较

低剂量组发生恶心呕吐 1 例、眩晕 1 例, 中剂量组发生恶心呕吐 1 例、眩晕 1 例、皮疹 1 例, 高剂量组发生恶心呕吐 2 例、皮疹 2 例。3 组患者总

表 5 3组治疗前后肝肾功能比较 ($n=58, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT(u/L)		
	治疗前	治疗3个月	治疗后
低剂量组	19.15 ± 3.14	20.01 ± 3.08	20.32 ± 3.25
中剂量组	19.82 ± 3.06	20.43 ± 2.97	21.01 ± 3.42
高剂量组	19.70 ± 2.99	20.69 ± 3.19	20.82 ± 3.14
组别	AST(u/L)		
	治疗前	治疗3个月	治疗后
低剂量组	20.68 ± 3.05	20.05 ± 3.17	21.14 ± 3.29
中剂量组	20.94 ± 3.18	21.36 ± 3.21	21.57 ± 3.34
高剂量组	21.03 ± 3.14	21.49 ± 3.25	21.78 ± 3.51
组别	肌酐(μmol/L)		
	治疗前	治疗3个月	治疗后
低剂量组	89.69 ± 10.74	92.65 ± 11.68	94.08 ± 13.24
中剂量组	90.02 ± 11.23	93.24 ± 11.94	94.27 ± 13.61
高剂量组	90.17 ± 11.36	93.57 ± 12.01	94.58 ± 13.78
组别	尿素氮(μmol/L)		
	治疗前	治疗3个月	治疗后
低剂量组	6.87 ± 1.03	7.01 ± 1.14	7.20 ± 1.22
中剂量组	6.71 ± 1.01	6.95 ± 1.08	7.18 ± 1.24
高剂量组	6.90 ± 1.05	7.11 ± 1.13	7.35 ± 1.26
组别	尿酸(μmol/L)		
	治疗前	治疗3个月	治疗后
低剂量组	302.51 ± 36.58	309.89 ± 38.47	314.68 ± 40.26
中剂量组	304.68 ± 37.14	311.54 ± 39.86	319.84 ± 41.35
高剂量组	305.67 ± 38.02	314.56 ± 40.05	321.53 ± 42.17

不良反应发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.703, P=0.704$)。见表 6。

表 6 3组不良反应发生情况比较 [$n=58$, 例(%)]

组别	恶心 呕吐	眩晕	皮疹	消化 不良	失眠	总不良反 应发生率
低剂量组	1(1.72)	1(1.72)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.45)
中剂量组	1(1.72)	1(1.72)	1(1.72)	0(0.00)	0(0.00)	3(5.17)
高剂量组	2(3.45)	0(0.00)	2(3.45)	0(0.00)	0(0.00)	4(6.90)

3 讨论

利伐沙班属于新型抗凝药, 可以选择性抑制

凝血酶产生。目前国内外研究^[11-12]已证实利伐沙班预防血栓形成的效果良好, 但临床上仍存在过度抗凝或抗凝不足的情况。本研究结果显示, 3组患者总栓塞发生率和总出血发生率的差异无统计学意义, 提示 20 mg/d、15 mg/d 和 10 mg/d 3种剂量的利伐沙班对于高龄非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞及出血的发生风险相当, 低、中剂量利伐沙班用于高龄非瓣膜性心房颤动患者的治疗方案在临床实践中可行。笔者认为可能与以下原因有关: ①高龄非瓣膜性心房颤动患者年龄偏大, 代谢功能减退, 因基础疾病服药物种类多, 出血风险较高, 对于此类患者可以降低利伐沙班剂量。②利伐沙班在年轻患者中的半衰期为 5~9 h, 在老年患者中的半衰期为 11~13 h^[13]; 有研究发现老年受试者的利伐沙班浓度-时间曲线下面积比青年受试者高 41% 左右^[14]; 高龄非瓣膜性心房颤动患者随年龄增加, 肾功能出现生理性减弱, 利伐沙班肾清除率也随之降低, 高龄非瓣膜性心房颤动患者体内利伐沙班的血药浓度仍维持在相对较高水平。因此 15 mg/d 和 10 mg/d 剂量利伐沙班用于高龄非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞及出血的发生率与 20 mg/d 剂量利伐沙班患者无差异。一项关于亚洲人群的研究^[15]指出, 相同剂量利伐沙班在黄种人群中的暴露浓度比白种人群高。LIN 等^[16]研究指出, 10 mg/d 利伐沙班用于非瓣膜性房颤患者可获取满意的脑卒中预防效果。李茜等^[17]研究也指出年龄较大患者服用较 15 mg/d 和 10 mg/d 利伐沙班可行。笔者认为对于高龄非瓣膜性心房颤动患者脑卒中防治前需综合考量缺血/出血风险, 抗凝治疗优先推荐低剂量利伐沙班。

本研究结果显示, 3组患者治疗 3 个月、治疗后的 PT、APTT、TT、INR 均高于治疗前, 治疗后的 PT、APTT、TT、INR 均高于治疗 3 个月, 治疗前、治疗 3 个月、治疗后的 PT、APTT、TT、INR 差异均无统计学意义, 说明 20 mg/d、15 mg/d 和 10 mg/d 3种剂量利伐沙班用于高龄非瓣膜性心房颤动患者均可改善其凝血功能, 均具有良好的抗凝效果, 推测可能与高龄非瓣膜性心房颤动患者体内利伐沙班血药浓度保持相对较高水平有关。肝肾功能损害及出血是利伐沙班的主要不良反应, 本研究结果显示 3 组患者治疗前、治疗 3 个月、治疗后的

ALT、AST、肌酐、尿素氮、尿酸差异均无统计学意义，提示 20 mg/d、15 mg/d 和 10 mg/d 3 种剂量利伐沙班用于高龄非瓣膜性心房颤动患者对其肝肾功能影响较小，安全可靠，这也可能与本研究未纳入肝肾等重要脏器功能严重障碍患者有关，所有患者的肝肾代谢功能良好。王海明等^[18]研究指出 15 mg/d 和 10 mg/d 利伐沙班用于非瓣膜性房颤患者，治疗前后两组患者肝肾功能无显著性变化。本研究结果显示 3 组总不良反应发生率比较差异无统计学意义，再次印证利伐沙班用于高龄非瓣膜性心房颤动患者的安全性良好。

综上所述，利伐沙班 20 mg/d、15 mg/d、10 mg/d 在高龄非瓣膜性心房颤动患者的治疗中，血栓栓塞及出血发生相当，均具有良好的抗凝疗效，对肝肾功能影响小，安全性良好，推荐低剂量利伐沙班用于高龄非瓣膜性心房颤动患者。本研究为单中心研究，纳入样本量有限，随访时间相对较短，后期将进一步开展多中心研究，并延长随访时间进一步研究。

参 考 文 献：

- [1] SEPEHRI SHAMLOO A, DAGRES N, HINDRICKS G. 2020 ESC guidelines on atrial fibrillation: summary of the most relevant recommendations and innovations[J]. Herz, 2021, 46(1): 28-37.
- [2] HINDRICKS G. Atrial fibrillation[J]. Herz, 2021, 46(4): 303-304.
- [3] ANDERSEN J H, ANDREASEN L, OLESEN M S. Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease[J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(7): 1051-1060.
- [4] HEIJMAN J, LUERMANS J G L M, LINZ D, et al. Risk factors for atrial fibrillation progression[J]. Card Electrophysiol Clin, 2021, 13(1): 201-209.
- [5] GUIMARÃES H P, LOPES R D, de BARROS E SILVA P G M, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve[J]. N Engl J Med, 2020, 383(22): 2117-2126.
- [6] RAY W A, CHUNG C P, STEIN C M, et al. Association of rivaroxaban vs apixaban with major ischemic or hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation[J]. JAMA, 2021, 326(23): 2395-2404.
- [7] DOUXFILS J, AGENO W, SAMAMA C M, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2): 209-219.
- [8] HORI M, MATSUMOTO M, TANAHASHI N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study—[J]. Circ J, 2012, 76(9): 2104-2111.
- [9] 孙艺红, 胡大一. 非瓣膜病心房颤动患者全球抗凝注册研究中国亚组基线数据分析[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(10): 846-850.
- [10] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2018)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(4): 279-346.
- [11] FRALICK M, COLACCI M, SCHNEEWEISS S, et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(7): 463-473.
- [12] 吴宣, 许雪清, 王昆, 等. 利伐沙班和达比加群酯对高龄非瓣膜性心房颤动患者卒中的预防效果及安全性差异分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(16): 2119-2121.
- [13] de VRIESE A S, CALUWÉ R, van der MEERSCH H, et al. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(6): 1474-1483.
- [14] KAMPOURAKI E, ABOHELAIKA S, AVERY P, et al. Elderly people are inherently sensitive to the pharmacological activity of rivaroxaban: implications for DOAC prescribing[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(1): 170-178.
- [15] ZHANG X, CAI Q Y, WANG X H, et al. Current use of rivaroxaban in elderly patients with venous thromboembolism (VTE)[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(3): 863-871.
- [16] LIN Y C, CHIEN S C, HSIEH Y C, et al. Effectiveness and safety of standard- and low-dose rivaroxaban in Asians with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(5): 477-485.
- [17] 李茜, 严思敏, 葛卫红, 等. 不同剂量利伐沙班对非瓣膜性房颤患者血栓栓塞与出血事件影响的研究[J]. 中南药学, 2021, 19(3): 534-538.
- [18] 王海明, 赵芸漳, 刘子凡, 等. 不同剂量利伐沙班治疗老年非瓣膜性房颤的疗效及安全性评估[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(7): 481-487.

(张蕾 编辑)

本文引用格式：彭琛, 沈相福, 卫静茹, 等. 不同剂量利伐沙班对高龄非瓣膜性心房颤动患者卒中预防效果及安全性评价[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(13): 81-86.

Cite this article as: PENG C, SHEN X F, WEI J R, et al. Effect and safety evaluation of different doses of rivaroxaban on stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(13): 81-86.