

不同剂量利伐沙班在老年血栓栓塞性疾病患者中的疗效和安全性系统评价^Δ

邸宣*,程晟,卫红涛,沈素[#],李新刚^{#2}(首都医科大学附属北京友谊医院西药剂科,北京 100050)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1235-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.020

摘要 目的:系统评价不同剂量利伐沙班在我国老年血栓栓塞性疾病患者中的疗效和安全性。方法:检索中国知网、万方数据库和维普数据库中,检索时限为建库至2021年3月23日,纳入不同剂量利伐沙班在老年患者中疗效和安全性比较的临床随机对照研究,提取相关数据,进行荟萃分析(Meta分析)。结果:纳入16项研究,共2581例老年血栓栓塞性疾病患者。各项研究中,利伐沙班的剂量范围为2.5~30 mg/d。其中,8项研究比较了不同剂量利伐沙班与血栓栓塞性事件的风险关系,结果显示,小剂量利伐沙班(≤ 10 mg/d)的血栓栓塞性事件发生率高于大剂量利伐沙班,但差异无统计学意义($RR=1.33, 95\%CI=0.77\sim 2.32, P=0.305$);9项研究比较了不同剂量利伐沙班与出血事件的风险关系,结果显示,小剂量利伐沙班(≤ 10 mg/d)的出血事件发生率明显低于大剂量利伐沙班,差异有统计学意义($RR=0.48, 95\%CI=0.26\sim 0.91, P=0.025$)。结论:小剂量利伐沙班可能更适合我国老年血栓栓塞性疾病患者;对于高龄患者,临床需综合评估出血及血栓风险,选择适宜的剂量。

关键词 利伐沙班;剂量;老年;血栓栓塞;出血

Systematic Review of Efficacy and Safety of Different Doses of Rivaroxaban in Elderly Patients with Thromboembolic Diseases^Δ

DI Xuan, CHENG Sheng, WEI Hongtao, SHEN Su, LI Xingang (Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of different doses of rivaroxaban in elderly patients with thromboembolic diseases. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trial of different doses of rivaroxaban in elderly patients with thromboembolic diseases. The retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 23rd, 2021. Relevant data were extracted and Meta-analysis was conducted. **RESULTS:** Totally 16 literature were collected, including 2581 elderly patients with thromboembolic diseases. The doses of rivaroxaban in various studies ranged from 2.5 mg/d to 30 mg/d. Eight studies compared the risk relationship between different doses of rivaroxaban and thromboembolic events, and the results showed that the incidence of thromboembolic events of low-dose rivaroxaban (≤ 10 mg/d) was higher than that of high-dose rivaroxaban, but the difference was not statistically significant ($RR=1.33, 95\%CI=0.77\sim 2.32, P=0.305$). Nine studies compared the risk relationship between different doses of rivaroxaban and bleeding, and the results showed that the incidence of bleeding of low-dose rivaroxaban (≤ 10 mg/d) was significantly lower than that of high-dose rivaroxaban, the difference was statistically significant ($RR=0.48, 95\%CI=0.26\sim 0.91, P=0.025$). **CONCLUSIONS:** Low-dose rivaroxaban is more suitable for elderly patients with thromboembolic diseases in China. For elderly patients, comprehensive clinical assessment of bleeding and thrombotic risk is required to select the appropriate dose.

KEYWORDS Rivaroxaban; Dose; Elderly; Thromboembolism; Bleeding

^Δ 基金项目:北京市自然科学基金项目(No. 7192060);北京市医院管理局项目(No. XXZ06)

* 药师。研究方向:老年科临床药学。E-mail: dixuan091400@163.com

通信作者1:主任药师。研究方向:药事管理学、临床药学。E-mail: shensu11022000@163.com

通信作者2:副主任药师。研究方向:群体药动学、药事管理学。E-mail: lxxg198320022003@163.com

利伐沙班为全球首个直接Xa因子抑制剂,与传统抗凝血药相比,其具有口服简便、无需常规凝血功能监测、无需常规调整剂量、起效迅速和疗效可预测等诸多优势^[1-2]。近年来发现,利伐沙班在多种疾病的抗凝、抗血栓治疗中都发挥着重要作用。目前,利伐沙班已被批准用于预防髌关节或膝关节置换术后静脉血栓形成,治疗深静脉血栓形成和肺栓塞,以及非瓣膜性心房颤动的成年患者。尽管利伐沙班已经被证明是安

全有效的,但是仍然缺乏亚洲人群的数据,尤其是不同剂量之间比较的数据很少^[3]。利伐沙班的药品说明书和临床指南推荐的剂量,其研究数据均基于欧美人群,而我国人群利伐沙班使用剂量普遍较小,尤其是老年患者。高龄既是血栓栓塞也是出血的重要风险因素之一,老年患者对利伐沙班的敏感性增加,可能需要较低剂量的药物进行抗凝治疗^[4]。因此,本研究旨在通过查阅国内发表的利伐沙班相关文献,整理并统计我国老年人群使用不同剂量利伐沙班的安全性和有效性,以期为我国老年血栓栓塞性疾病患者利伐沙班剂量的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究对象平均年龄 ≥ 60 岁;(2)研究类型为不同剂量分组的利伐沙班有效性和安全性比较的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、回顾性或前瞻性队列研究。

1.1.2 排除标准:(1)非老年患者的研究;(2)利伐沙班与其他抗凝血药比较的临床研究;(3)仅对用药治疗前和治疗后的疗效和安全性进行比较,没有进行不同剂量组间比较的临床研究。

1.2 文献检索策略

以“利伐沙班”“老年”“有效性”和“安全性”等检索词检索中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库(VIP),检索时间为建库至2021年3月23日。检索完成后,删除综述、荟萃分析(Meta分析)、科普和报刊类研究。

1.3 文献筛选与资料提取

根据纳入与排除标准,阅读检索到的文献题目和摘要内容,初步筛选出可能符合要求的研究,下载并阅读全文,再次确定是否符合纳入标准。对明确纳入的研究进行数据提取,包括研究单位、发表年份、研究对象、纳入病例数、用药剂量、随访时间和血栓栓塞事件、出血事件发生情况等。文献筛选与资料提取由2名研究人员共同完成,如有不同意见,需要共同讨论决定是否纳入。

1.4 统计学方法

本研究纳入的研究为RCT和队列研究,根据利伐沙班剂量分组,对计数资料进行Meta分析,采用相对危险度(OR)及95%置信区间(CI)作为效应量。采用 Q 统计量检验和 I^2 检验对研究结果间的异质性进行评价,根据Cochrane手册,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,表示不存在显著的异质性,采用固定效应模型;反之,则表示存在显著的异质性,选择随机效应模型。采用Begg检验和Egger检验对发表偏倚进行分析。统计分析均采用Stata 13.0软件进行。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本特征

检索共获得文献671篇,最终纳入文献16篇^[5-20],涉及2581例血栓栓塞性疾病的老年患者;7项研究为RCT,3项研究为前瞻性队列研究,6项研究为回顾性队列研究;各项研究纳入患者的平均年龄均 > 60 岁,其中有6项研究纳入人群为 > 80 岁的高龄患者;随访时间为0.25~28.4个月。文献筛选流程与结果见图1;纳入文献的基本特征见表1。

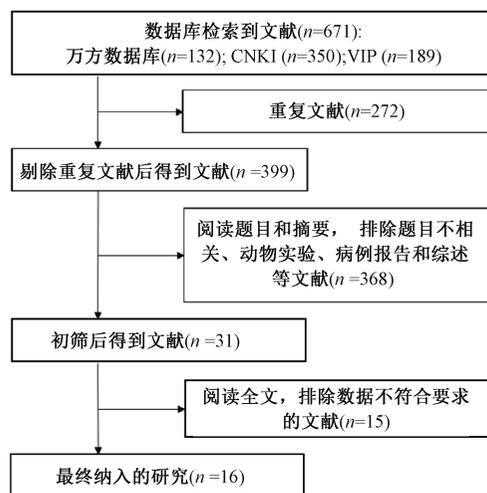


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	研究类型	病例数	年龄/岁	疾病	随访时间/月
李柏华(2017年) ^[5]	队列研究	92	60~80	非瓣膜性心房颤动	6
朱彩云(2017年) ^[6]	回顾性研究	46	87 \pm 4	血栓栓塞性疾病和心房颤动	11.7
李宁等(2017年) ^[7]	随机对照研究	108	70.5 \pm 5.4	全髋关节置换术	1
高艳(2018年) ^[8]	随机对照研究	77	63~78	心房颤动导管消融术后抗凝治疗效果及脑卒中的预防	3
邹立学等(2018年) ^[9]	随机对照研究	200	65~84	髋关节置换术及下肢深静脉血栓	0.25
任杰峰等(2018年) ^[10]	回顾性研究	198	88.0 \pm 5.5	血栓栓塞疾病	12
王国栋(2018年) ^[11]	回顾性研究	491	76.01 \pm 5.54	血栓栓塞性疾病和心房颤动	6.9~28.4
李晓蕾等(2018年) ^[12]	随机对照研究	100	73 \pm 3.8	缺血性脑卒中	0.5
林莹等(2019年) ^[13]	队列研究	195	83.7 \pm 5.0	非瓣膜性心房颤动	12
王倩等(2019年) ^[14]	回顾性研究	115	85.49 \pm 4.37	非瓣膜性心房颤动	12
哈承志等(2019年) ^[15]	随机对照研究	220	65.44 \pm 4.25	髌膝关节置换术后下肢肌肉静脉血栓	14
侯慧敏(2019年) ^[16]	回顾性研究	299	71.66	血栓栓塞性疾病和心房颤动	3
李琳(2020年) ^[17]	随机对照研究	158	≥ 75	高危肺栓塞	12
姚璐等(2020年) ^[18]	回顾性研究	30	≥ 80	非瓣膜性心房颤动及下肢深静脉血栓	3
吴宣等(2021年) ^[19]	随机对照研究	120	≥ 80	非瓣膜性心房颤动	12
哈丽米乃·地力木拉提等(2021年) ^[20]	队列研究	132	70.51 \pm 11.28	非瓣膜性心房颤动	12

2.2 纳入文献的数据分析

纳入的 16 篇文献中,利伐沙班剂量范围为 2.5~30 mg/d, 分组数量也不同,其中 7 篇文献分析了利伐沙班 ≤5 mg/d 的疗效及安全性,12 篇文献分析了利伐沙班 ≥20 mg/d 的疗效及安全性。纳入文献的分组情况见表 2。

多项研究比较了不同剂量利伐沙班治疗后凝血指标的差异,结果显示,不同剂量利伐沙班组间活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (Fbg)、国际标准化比值 (INR)、凝血酶原时间 (PT) 及抗凝血酶 III (AT-III) 水平的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。5 项研究比较了 D-二聚体水平

差异,其中 2 项研究结果显示,不同剂量利伐沙班治疗后 D-二聚体水平的差异有统计学意义 ($P<0.05$)。11 项研究对治疗后血栓栓塞性事件发生情况进行了比较,仅有 1 项研究结果证明高剂量利伐沙班 (20 mg, 1 日 1 次) 在有效降低血栓形成风险的同时不增加出血事件发生的概率,其余 10 项研究结果均显示不同剂量利伐沙班对血栓栓塞性事件发生的影响相似。16 项研究均对出血事件进行了比较,其中有 8 项 (占 50%) 研究结果显示,与高剂量利伐沙班比较,小剂量利伐沙班 (≤10 mg/d) 可减少出血事件的发生,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。纳入文献的结局指标情况见表 3。

表 2 纳入文献的分组情况

Tab 2 Grouping of included literature

文献	分组数/组	研究组 1		研究组 2		研究组 3		研究组 4	
		剂量	病例数	剂量	病例数	剂量	病例数	剂量	病例数
李柏华 (2017 年) ^[5]	3	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	30	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	30	—	—	华法林 3 mg, 1 日 1 次	32
朱彩云 (2017 年) ^[6]	4	利伐沙班 5 mg, 1 日 1 次	1	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	40	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	3	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	2
李宁等 (2017 年) ^[7]	3	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	36	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	36	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	36	—	—
高艳 (2018 年) ^[8]	2	利伐沙班 7.5 mg, 1 日 1 次	38	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	39	—	—	—	—
邹立学等 (2018 年) ^[9]	2	利伐沙班 5 mg, 1 日 1 次	100	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	100	—	—	—	—
任杰峰等 (2018 年) ^[10]	3	利伐沙班 2.5~5 mg (4 例为 2.5 mg; 31 例为 5 mg), 1 日 1 次	35	利伐沙班 10~20 mg, 1 日 1 次	138	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次+ 氯吡格雷 75 mg, 1 日 1 次	25	—	—
王国栋 (2018 年) ^[11]	4	利伐沙班 5 mg, 1 日 1 次	5	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	319	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	163	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	4
李晓蕾等 (2018 年) ^[12]	2	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	50	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	50	—	—	—	—
林莹等 (2019 年) ^[13]	2	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	81	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	114	—	—	—	—
王倩等 (2019 年) ^[14]	3	利伐沙班 1~10 mg, 1 日 1 次	14	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	85	利伐沙班 10~20 mg, 1 日 1 次	16	—	—
哈承志等 (2019 年) ^[15]	2	利伐沙班 10 mg, 1 日 2 次	110	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	110	—	—	—	—
侯慧敏 (2019 年) ^[16]	2	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	97	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	74	利伐沙班 10 mg, 1 日 2 次	78	利伐沙班先 15 mg, 1 日 2 次; 21 d 后改为 20 mg, 1 日 1 次	50
李琳 (2020 年) ^[17]	3	利伐沙班 5 mg, 1 日 1 次	39	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	65	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	54	—	—
姚璐等 (2020 年) ^[18]	2	利伐沙班 5 mg, 1 日 1 次	21	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	9	—	—	—	—
吴宣等 (2021 年) ^[19]	4	利伐沙班 5 mg, 1 日 1 次	30	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	30	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	30	华法林 ≥2.5 mg, 1 日 1 次	30
哈丽米乃·地力木拉提等 (2021 年) ^[20]	2	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	68	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	64	—	—	—	—

注:“—”表示无相关数据

Note: “—” indicates no data is available

表 3 纳入文献的结局指标情况

Tab 3 Outcome indicators of included literature

文献	P									
	APTT	TT	INR	Fbg	PT	D-二聚体	AT-III	血栓栓塞事件	出血事件	
李柏华 (2017 年) ^[5]	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	<0.05	
朱彩云 (2017 年) ^[6]	—	—	—	—	—	—	—	—	<0.05	
李宁等 (2017 年) ^[7]	>0.05	—	—	—	>0.05	<0.05	—	<0.05	>0.05	
高艳 (2018 年) ^[8]	>0.05	>0.05	—	—	>0.05	>0.05	—	—	<0.05	
邹立学等 (2018 年) ^[9]	>0.05	>0.05	—	>0.05	>0.05	<0.05	—	—	>0.05	
任杰峰等 (2018 年) ^[10]	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	>0.05	
王国栋 (2018 年) ^[11]	—	—	—	—	—	—	—	—	<0.05	
李晓蕾等 (2018 年) ^[12]	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	>0.05	
林莹等 (2019 年) ^[13]	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	<0.05	
王倩等 (2019 年) ^[14]	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	<0.05	
哈承志等 (2019 年) ^[15]	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	>0.05	
侯慧敏 (2019 年) ^[16]	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	<0.05	
李琳 (2020 年) ^[17]	>0.05	>0.05	—	—	—	—	—	>0.05	>0.05	
姚璐等 (2020 年) ^[18]	—	—	—	—	—	—	—	—	>0.05	
吴宣等 (2021 年) ^[19]	—	—	—	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
哈丽米乃·地力木拉提等 (2021 年) ^[20]	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—	>0.05	<0.05	

注:“—”表示无相关数据

Note: “—” indicates no data is available

2.3 不同剂量利伐沙班与血栓栓塞性事件、出血事件的风险关系

8项研究比较了不同剂量利伐沙班与血栓栓塞性事件的风险关系,各研究间不存在异质性($I^2=0.0\%$, $P=0.543$),故采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,小剂量利伐沙班($\leq 10\text{ mg/d}$)的血栓栓塞性事件发生率高于大剂量利伐沙班,但差异无统计学意义($RR=1.33$, $95\%CI=0.77\sim 2.32$, $P=$

0.305),见图2;9项研究比较了不同剂量利伐沙班与出血事件的风险关系,各研究间存在异质性($I^2=67.2\%$, $P=0.002$),故采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,小剂量利伐沙班($\leq 10\text{ mg/d}$)的出血事件发生率明显低于大剂量利伐沙班,差异有统计学意义($RR=0.48$, $95\%CI=0.26\sim 0.91$, $P=0.025$),由于可纳入研究的文献 <10 篇,故未进行Meta回归分析,见图3。

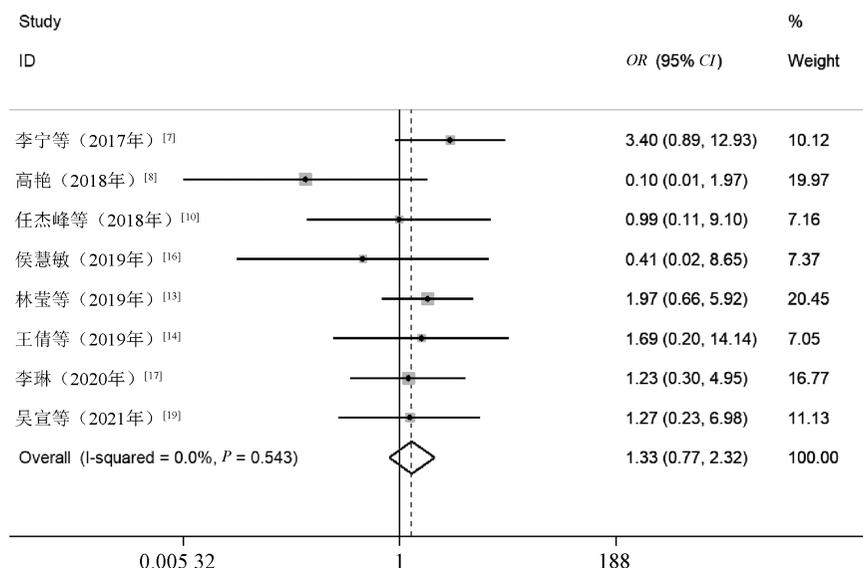


图2 小剂量利伐沙班与血栓栓塞性事件的关系

Fig 2 Relationship between low-dose rivaroxaban and thromboembolic events

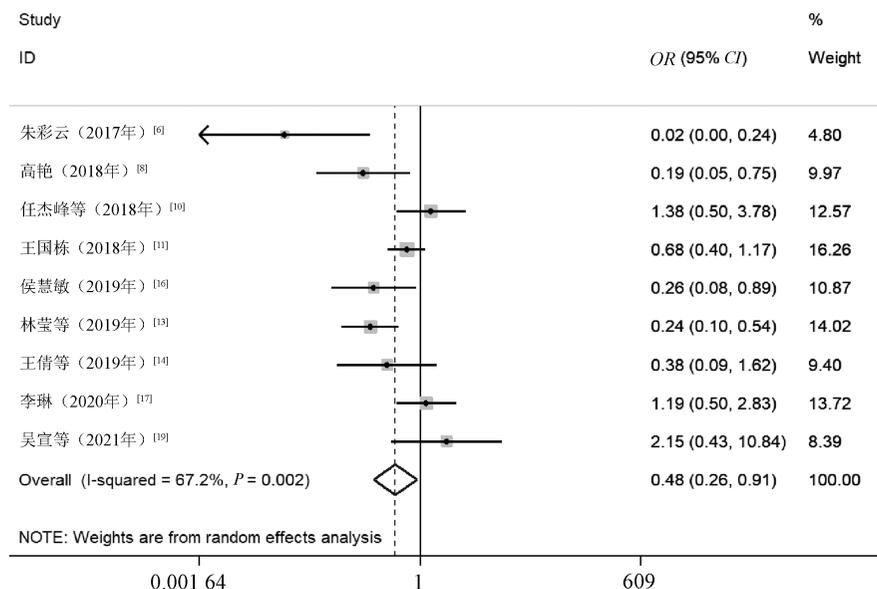


图3 小剂量利伐沙班与出血事件的关系

Fig 3 Relationship between low-dose rivaroxaban and bleeding

2.4 发表偏倚分析

上述各项结局指标纳入的研究数量均较少,无法使用Begg检验和Egger检验对发表偏倚进行分析。

3 讨论

本次分析纳入的16项研究中,有7项为RCT,3项为前瞻性队列研究,6项为回顾性队列研究,各项研究质量有一定参

考价值。经双人筛选统计,本研究考察了不同剂量利伐沙班对我国老年患者血栓栓塞性事件及出血事件的影响,并对老年患者利伐沙班的剂量选择进行了分析。高龄是血栓栓塞和出血的重要风险因素之一^[21-22]。因此,本研究针对老年人群进行分析。

临床研究结果证实,利伐沙班的抗凝作用可预测性好,治疗窗宽,多次给药后无蓄积,与药物和食物的相互作用少,因此无需进行常规凝血功能监测^[23-26]。特殊情况下,如疑似过量、急诊手术、发生血栓栓塞事件或者严重出血事件、需要溶栓或者可疑依从性差,可通过敏感性试剂测定PT或抗Xa因子活性,评估利伐沙班的抗凝作用^[23]。尽管利伐沙班较传统抗凝血药相对安全,但仍有出血的风险,因此,利伐沙班拮抗剂及服药期间是否常规监测凝血指标情况仍需进一步探索和研究。

关于利伐沙班对出血事件的影响,本次分析中,8项研究结果显示,小剂量利伐沙班(2.5~10 mg/d)可减少出血事件的发生,且不同剂量利伐沙班治疗组间各项凝血指标水平的差异均无统计学意义($P>0.05$),说明小剂量利伐沙班也可以达到有效的抗凝效果。高龄患者应用不同剂量利伐沙班抗凝治疗与华法林治疗同样有效,且与华法林相比,利伐沙班用药安全性高,在治疗中并不引起凝血指标显著变化,无需频繁监测^[10,19]。对于出血高风险患者,临床中应首选小剂量利伐沙班。

对于利伐沙班剂量的选择,有研究结果表明,部分高龄患者抗Xa因子活性的谷峰浓度明显高于国外报道,且老年人利伐沙班的半衰期(11~13 h)与年轻人(5~9 h)相比延长,尤其是肾功能不全的患者,因此,建议根据抗Xa因子活性测定结果和临床不良事件发生情况调整利伐沙班的剂量^[2,27-28]。针对不同适应证,利伐沙班的药品说明书和各种指南的推荐剂量均 ≥ 10 mg/d,该数据的研究基础来源于欧美人群。但是,本次分析中纳入的多项研究结果表明,我国老年患者使用小剂量利伐沙班(2.5~10 mg/d)更加安全且有效^[6,8,10-11,14,17-19]。说明在我国老年患者的血栓栓塞事件预防中,低剂量利伐沙班也可以达到与药品说明书推荐剂量相同的临床效果。导致上述现象的原因可能是不同人种凝血因子X的表达水平不同。国外也有研究结果证明小剂量利伐沙班的有效性,例如,对于预防急性冠脉综合征引起的近期心血管事件风险,推荐利伐沙班2.5~5 mg,口服,1日2次(超说明书用药)^[29];对于植入冠状动脉支架的患者,可口服利伐沙班2.5 mg,1日2次(超说明书用药)^[30]。另外,从药物经济学角度考量,利伐沙班具有良好的经济学优势,如果采用最小剂量能达到与药品说明书推荐剂量相同的治疗效果,则可以降低患者医疗花费,还可以进一步取得更好的用药依从性^[31-32]。根据Beers标准(2015年版),由于潜在的不适当用药可能,老年患者应慎用或禁用利伐沙班^[33]。因此,对于老年患者,需要综合评估血栓和出血的风险,权衡利弊,选择适宜的利伐沙班剂量。

本研究的局限性在于纳入的各项研究样本量均较小,均为单中心研究,且多项研究的组间样本量不均衡。因此,需要更大样本量的多中心随机对照研究进一步探讨不同剂量利伐沙班的安全性和有效性,尤其需要对特殊人群的用药剂量进行探索,从而为临床用药提供依据。今后可纳入大样本量的研究进行Meta分析,以确定不同剂量利伐沙班对我国高龄患者的安全性和有效性。

参考文献

- [1] Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism [J]. *Thromb J*, 2014, 12: 22.
- [2] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议——非瓣膜病心房颤动卒中预防分册 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(10): 897-902.
- [3] Huang HY, Lin SY, Cheng SH, et al. Effectiveness and safety of different rivaroxaban dosage regimens in patients with non-valvular atrial fibrillation: A nationwide, population-based cohort study [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3451.
- [4] 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.
- [5] 李柏华. 不同剂量利伐沙班对非瓣膜性心房颤动患者抗凝疗效观察 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [6] 朱彩云. 高龄患者应用利伐沙班安全性的回顾性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [7] 李宁, 罗汉文, 涂泽松, 等. 不同剂量利伐沙班防治全髋关节置换术后深静脉血栓形成的效果比较 [J]. *海南医学*, 2017, 27(8): 1250-1253.
- [8] 高艳. 不同剂量利伐沙班对老年心房纤颤导管消融术后抗凝治疗效果及脑卒中的预防作用 [J]. *中国医药科学*, 2018, 8(21): 60-62.
- [9] 邹立学, 刘军, 鲁厚根, 等. 不同剂量利伐沙班对老年髋关节置换术患者凝血功能及下肢深静脉血栓的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(4): 741-744.
- [10] 任杰峰, 司全金. 不同方案利伐沙班防治高龄老年血栓栓塞疾病的有效性和安全性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(4): 367-370.
- [11] 王国栋. 老年患者使用利伐沙班安全性的回顾性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [12] 李晓蕾, 朱海生. 不同剂量利伐沙班治疗缺血性脑卒中的有效性及对患者消化功能的影响 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018, 23(S2): 168.
- [13] 林莹, 徐勇, 郭新红, 等. 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 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(8): 1176-1181.
- [14] 王倩, 张丽, 黄俊, 等. 利伐沙班在高龄非瓣膜性心房颤动患者中的常用剂量及预后分析 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2019, 25(6): 638-641, 646.

- [15] 哈承志,王大伟,王凯,等.利伐沙班治疗髋膝关节置换术后下肢肌间静脉血栓的有效性与其安全性研究[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2019,5(4):184-189.
- [16] 侯慧敏.利伐沙班在60岁以上患者应用有效性、安全性评估及出血影响因素分析[D].长春:吉林大学,2019.
- [17] 李琳.不同剂量利伐沙班联合氯吡格雷预防高危肺栓塞的效果[J].中国药物经济学,2020,15(11):81-84.
- [18] 姚璐,陈艳梅,张薇,等.高龄患者应用利伐沙班出血相关事件的回顾性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(8):963-966.
- [19] 吴宣,许雪清,汪家淑,等.不同剂量利伐沙班与华法林对高龄非瓣膜性心房颤动患者的抗凝治疗效果及安全性比较[J].中国当代医药,2021,28(3):90-94.
- [20] 哈丽米乃·地力木拉提,刘克坚,邱强.利伐沙班用于非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的安全性评价[J].吉林医学,2021,42(1):110-113.
- [21] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(5):780-788.
- [22] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE) [J]. *Haematologica*, 2006, 91(8):1046-1051.
- [23] Turpie AG, 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.
- [24] Zhang L, Peters G, Haskell L, et al. A cross-study analysis evaluating the effects of food on the pharmacokinetics of rivaroxaban in clinical studies [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(12):1607-1615.
- [25] Girgis IG, Patel MR, Peters GR, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(8):917-927.
- [26] Mueck W, Becka M, Kubitz D, et al. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor xa inhibitor—in healthy subjects [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007, 45(6):335-344.
- [27] 中华医学会外科学分会血管外科学组.利伐沙班临床应用中国专家建议——深静脉血栓形成治疗分册[J].中国血管外科杂志:电子版,2013,5(4):209-213.
- [28] 沈娟,李传保,朱愿超,等.抗Xa因子活性测定用于80岁及以上高龄患者口服利伐沙班的监测[J].中国心血管杂志,2020,25(4):306-311.
- [29] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1):9-19.
- [30] Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):286-290.
- [31] 付浩哲,陈述,于伟峰,等.低剂量利伐沙班治疗症状性下肢孤立性肌间静脉血栓的效果[J].临床医学研究与实践,2021,6(2):64-66.
- [32] 范长生,岳晓萌,吴久鸿.利伐沙班预算影响分析[J].中国医疗保险,2017(12):57-63.
- [33] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(11):2227-2246.

(收稿日期:2021-07-14)

(上接第1234页)

- [37] 汤庆萌.孟鲁司特结合沙美特罗替卡松在治疗老年中重度支气管哮喘中的效果研究[J].母婴世界,2019(16):7,9.
- [38] 王敏.孟鲁司特钠治疗老年支气管哮喘的临床疗效及其安全性[J].临床合理用药杂志,2021,14(3):63-65.
- [39] 武江涛.孟鲁司特联合沙美特罗替卡松治疗老年中重度支气管哮喘的临床疗效[J].世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2016,16(69):191-192.
- [40] 姚德志.舒利迭联合孟鲁司特钠治疗老年轻度慢性持续期哮喘疗效观察[J].中国现代医药杂志,2013,15(8):71-73.
- [41] 袁秋雄.沙美特罗替卡松联合孟鲁司特治疗老年中重度支气管哮喘的效果研究[J].世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2018,18(56):9-10.
- [42] 张庆团,张凯.孟鲁司特联合沙美特罗替卡松治疗老年中重度支气管哮喘的临床研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(22):3078-3079.
- [43] 朱澍.沙美特罗替卡松联合孟鲁司特治疗老年中重度支气管哮喘的疗效研究[J].中国保健营养,2020,30(11):101,103.
- [44] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[J].中华内科杂志,2003,42(11):817-822.
- [45] Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, et al. Asthma in older patients: factors associated with hospitalization [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(10):1123-1132.
- [46] O'Connor R, Wolf MS, Smith SG, et al. Health literacy, cognitive function, proper use, and adherence to inhaled asthma controller medications among older adults with asthma [J]. *Chest*, 2015, 147(5):1307-1315.
- [47] Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18):1841-1854.
- [48] Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6):1901046.

(收稿日期:2021-06-02)