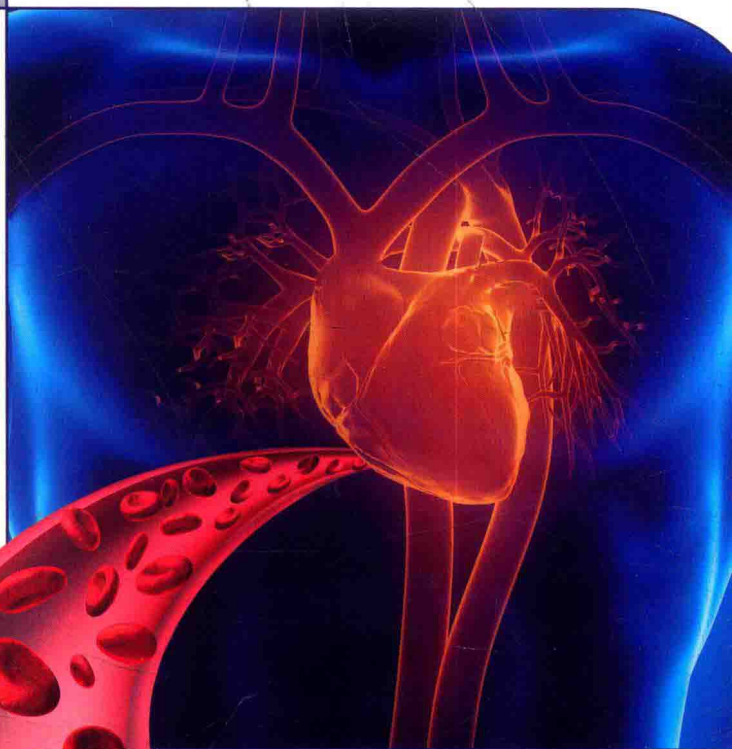


利伐沙班 100问

主编 朱俊



中华医学电子音像出版社
CHINESE MEDICAL MULTIMEDIA PRESS

利伐沙班100问

主 编 朱 俊

编 委 朱 俊 教授,中国医学科学院阜外医院

李小鹰 教授,中国人民解放军总医院

马长生 教授,首都医科大学附属北京安贞医院

吴书林 教授,广东省人民医院

赵永强 教授,北京协和医院

杨新春 教授,首都医科大学附属北京朝阳医院

殷跃辉 教授,重庆医科大学附属第二医院

钱菊英 教授,复旦大学附属中山医院

杨艳敏 教授,中国医学科学院阜外医院

史旭波 教授,北京同仁医院

夏云龙 教授,大连医科大学附属第一医院

中华医学电子音像出版社

CHINESE MEDICAL MULTIMEDIA PRESS

北 京

图书在版编目 (CIP) 数据

利伐沙班 100 问/朱俊主编. —北京: 中华医学电子音像出版社, 2018. 7
ISBN 978-7-83005-019-1

I. ①利… II. ①朱… III. ①血栓性静脉炎—药物治疗—问题解答
IV. ①R543.605-44

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 171050 号

网址: www.cma-cmc.com.cn (出版物查询、网上书店)

利伐沙班 100 问

LIFASHABAN 100 WEN

主 编: 朱 俊

策划编辑: 冯晓冬 史仲静

责任编辑: 赵文羽

文字编辑: 王月红

校 对: 龚利霞

责任印刷: 李振坤

出版发行: 中华医学电子音像出版社

通信地址: 北京市东城区东四西大街 42 号中华医学会 121 室

邮 编: 100710

E - mail: cma-cmc@cma.org.cn

购书热线: 010-85158550

经 销: 新华书店

印 刷: 廊坊市佳艺印务有限公司

开 本: 850mm×1168mm 1/32

印 张: 3.875

字 数: 195 千字

版 次: 2018 年 7 月第 1 版 2018 年 7 月第 1 次印刷

定 价: 26.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

前言

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常之一。中国30~85岁居民中房颤的患病率为0.77%,随着人口老龄化的进程,房颤患者将逐渐增多。房颤是卒中的独立危险因素,就非瓣膜性房颤而言,可使卒中的风险增加5倍,且房颤导致的卒中具有高致死率、高致残率、高复发率的特点,给患者和社会带来沉重负担。抗凝治疗在房颤卒中预防中占有重要地位,合理应用抗凝药物可显著降低缺血性卒中的发生率。众多权威指南均推荐为房颤患者进行抗凝治疗。目前,我国房颤患者抗凝治疗率显著低于西方国家,而传统抗凝药物华法林的临床应用受到限制,主要原因是需要定期监测凝血指标、调整剂量、与多种食物和(或)药物存在相互作用等。

近10年来,新型口服抗凝药取得了可喜的疗效和安全性临床证据。利伐沙班是非维生素K类口服直接Xa因子抑制药,具有起效迅速、药动学和药效学稳定、疗效可预测、无须常规监测凝血功能、无须常规调整剂量等优势,目前已经在我国获批3个适应证,其中包括“用于具有一种或多种危险因素(如充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史)的成年非瓣膜性房颤患者,以降低卒中和全身性栓塞的风险”。为更好地帮助广大临床工作者合理、规范使用利伐沙班,编者针对临床常见问题,根据指南、共识和研究数据,结合临床实际情

况,总结出《利伐沙班 100 问》,以飨读者。

本书主要介绍了利伐沙班的适应证、用法用量、药动学、监测和检测、临床使用、药物相互作用、出血管理,以及特殊人群、特殊临床情况、临床研究等内容。为保证内容客观性,编者优选设计严格、结论可靠的临床研究;为保证内容完整,为临床医生提供更加丰富的学术进展,同时纳入正在进行的相关研究。为了解答各级医务人员在实际应用中存在的问题,我们尽量做到深入浅出,给出明确的信息。读者可根据自己的需要,将本书作为系统学习的材料,也可供临床查询。

有关新型口服抗凝药的研究还在进行,证据将不断更新。在阅读本书时,请大家关注不断公布的临床试验结果,以及国际和国内指南的更新。本书编写力求全面、通俗、易懂,但因各种原因,可能还存在不足或错误之处,敬请读者批评指正!

朱 俊

2018 年 5 月 13 日

目 录

适应证及禁忌证 (1)

1. 利伐沙班在中国的适应证有哪些? (1)
2. 利伐沙班禁用于哪些患者? (1)
3. 利伐沙班在不同适应证中如何应用? (2)

药动学 (2)

4. 利伐沙班作用机制、特性有哪些? (2)
5. 服用利伐沙班后多长时间起作用? (3)
6. 利伐沙班的半衰期有多长? (3)
7. 为何利伐沙班的给药方式既有每日 1 次,又有每日 2 次?
与利伐沙班的半衰期有无绝对的关联? (3)
8. 利伐沙班在体内通过什么途径代谢和清除? (4)
9. 利伐沙班会对肝肾功能产生影响吗? (5)
10. 长期服用利伐沙班是否会在体内产生蓄积? (5)
11. 利伐沙班主要在胃肠道哪个部位吸收? (5)
12. 老年人群中,利伐沙班的药动学特点有哪些? (5)
13. 肝功能不全对利伐沙班药动学有影响吗? (6)
14. 肾功能不全对利伐沙班药动学有影响吗? (6)
15. 为什么利伐沙班可以固定剂量给药? (7)

监测和检测 (8)

16. 使用利伐沙班时,需要进行常规监测吗? (8)

利伐沙班 100 问

17. 在哪些特殊情况下,使用利伐沙班过程中需要监测凝血指标?应如何监测? (8)
18. 利伐沙班会对哪些凝血指标(或参数)产生影响? (9)
19. 服用利伐沙班 15mg、20mg 后,其凝血酶原时间(PT)的变化范围是多少? (9)
20. 为什么 INR 不能用于检测服用利伐沙班期间的凝血

功能? (11)

(1) (1)

临床使用 (11)

(2) 21. 如何从华法林、非口服抗凝药物及其他新型口服抗凝药物(NOACs)转换为利伐沙班? (11)

(2) 22. 如何从利伐沙班转换为华法林、非口服抗凝药物及其他新型口服抗凝药(NOACs)? (12)

(2) 23. 服用利伐沙班的同时是否可以饮酒? (13)

(2) 24. 为什么利伐沙班 10mg 可以空腹使用,而利伐沙班 15mg 和 20mg 需要随餐服? (13)

(2) 25. 胃 pH 是否会影响利伐沙班的药效? (13)

(2) 26. 利伐沙班可以鼻饲给药或碾碎服用吗? (14)

(2) 27. 服用利伐沙班的非瓣膜性房颤患者,如果发生剂量错误,应该如何处理? (14)

(2) 28. 利伐沙班用药过量时应如何处理? (15)

(2) 29. 使用利伐沙班的患者如果发生呕吐,应该如何处理? (15)

(2) 30. 利伐沙班用于非瓣膜性房颤在中国获批的剂量为 20/15mg 每日 1 次,而日本为 15/10mg 每日 1 次。

对于中国患者来说是不是 15/10mg 更合适? (15)

(2) 31. 利伐沙班的半衰期为 5~13 小时,在预防房颤卒中时,为什么是每日 1 次给药? (16)

32. 在什么情况下可能需要停用利伐沙班? (17)

33. 是否可以通过透析来清除利伐沙班? (17)

34. 服用利伐沙班的房颤患者,随访的频次是多少? (17)

35. 利伐沙班常见的不良反应有哪些? (17)

36. 服用利伐沙班是否可以驾驶或操作机器? (18)

37. 如何尽量保证利伐沙班用于房颤卒中预防的依从性? (18)

药物相互作用 (19)

38. 利伐沙班与哪些药物存在显著的相互作用? (19)

39. 可以与利伐沙班合用的其他常见药物有哪些? (19)

40. 利伐沙班与抗心律失常药物是否存在相互作用? (20)

41. 利伐沙班可与胃黏膜保护药物同时服用吗? (20)

42. 使用利伐沙班的房颤患者,是否可以合用抗血小板

药物? (20)

43. 使用利伐沙班的患者发生血栓性事件(如 ST 段抬高

性心肌梗死、肺栓塞、脑血管栓塞)能否进行溶栓

治疗? (21)

出血管理 (21)

44. 服用利伐沙班的患者如果发生出血,应该如何处理?

..... (21)

45. 利伐沙班的研究中,哪种出血类型常见? (22)

46. 利伐沙班有特异性逆转剂吗? (22)

特殊人群 (23)

47. 高龄(≥ 75 岁)房颤患者应如何使用利伐沙班? (23)

48. 乳糖不耐受患者,是否可使用利伐沙班? (23)

49. 孕妇、分娩及哺乳期妇女,应该如何使用利伐沙班? ... (24)
50. 利伐沙班可在儿童中使用吗? (24)
51. 在服用利伐沙班期间,如果需要进行透析是否需要停药? (24)
52. 不同体重非瓣膜性房颤患者,应该如何使用利伐沙班? (25)
53. 血小板减少的患者可以服用利伐沙班吗? (25)
54. 肝功能异常的房颤患者,应该如何使用利伐沙班? (25)
55. 肾功能不全的房颤患者,应该如何使用利伐沙班? (26)
56. 利伐沙班对生育能力(如对精子活动度)是否有影响? (26)

特殊临床情况 (27)

57. 服用利伐沙班患者,手术前何时停药? (27)
58. 服用利伐沙班患者,手术后何时恢复服用利伐沙班? (28)
59. 房颤患者拟行药物或电转复,应该如何使用利伐沙班? (28)
60. 房颤患者拟行射频消融术,应该如何使用利伐沙班? (29)
61. 发生缺血性卒中的房颤患者,应该如何使用利伐沙班? (29)
62. 正在服用利伐沙班的房颤患者,发生 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)应如何处理? (30)
63. 正在服用利伐沙班的房颤患者,发生非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)应如何处理? (30)
64. 正在服用利伐沙班的房颤患者,行择期 PCI 应如何处理? (31)
65. 房颤患者行 PCI 术后,应如何使用利伐沙班? (31)

66. 出血性卒中急性期后恢复抗凝治疗的时机有哪些? ... (32)
67. 利伐沙班能否用于严重心脏瓣膜疾病及机械瓣膜置换的患者? (33)
68. 利伐沙班能否用于合并其他瓣膜疾病的非瓣膜性房颤患者? (33)
69. 左心房或左心耳有血栓的房颤患者, 如何使用利伐沙班? (34)
70. 左心室有血栓的患者, 如何使用利伐沙班? (35)
71. 房颤合并肿瘤患者, 如何使用利伐沙班? (35)
72. 服用利伐沙班的患者, 进行轴索(脊椎、硬膜外)麻醉时需要注意什么? (36)

临床研究 (36)

73. 在非瓣膜性房颤抗凝领域, 利伐沙班的主要研究有哪些? (36)
74. ROCKET AF 研究中, 双盲双模拟是怎样做到的? (37)
75. 为什么只有 ROCKET 研究要求选择 CHADS₂ ≥ 2 分的患者, 有什么临床意义? (37)
76. ROCKET AF 的研究结果说明什么? (38)
77. 在 ROCKET AF 研究中, 肾功能不全患者使用利伐沙班剂量为何选择 15 mg, 每日 1 次, 其效果如何? (39)
78. 为什么 ROCKET 研究整体结果为非劣效, 而对安全性人群利伐沙班则优于 VKA? 有什么临床启示? (39)
79. 老年房颤患者使用利伐沙班的证据有哪些? (41)
80. 有心肌梗死病史的房颤患者, 使用利伐沙班的证据有哪些? (41)
81. 东亚地区患者使用利伐沙班的证据有哪些? (41)
82. 中国患者使用利伐沙班的证据有哪些? (42)

83. 既往有卒中/TIA 病史的患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (42)
84. 合并糖尿病的房颤患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (43)
85. 合并心力衰竭的房颤患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (43)
86. 在 ROCKET AF 研究中,华法林的 TTR 控制在 57%,
低于其他同类研究,会影响结果吗? (43)
87. 合并使用多种其他药物的患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (45)
88. 房颤复律患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (45)
89. 射频消融患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (46)
90. 左心房/左心耳有血栓的患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (47)
91. 行 PCI 术的房颤患者,使用利伐沙班的证据有哪些? (48)
92. PIONEER AF-PCI 研究结果告诉我们,利伐沙班 2.5 mg
每日 2 次持续治疗时间是多久? (49)
93. 在 PIONEER AF-PCI 研究中,应用的两种利伐沙班
治疗方案有哪些优势? (50)
94. 真实临床情况与 III 期临床研究的数据可以互相补充,
有哪些前瞻性研究数据可以作为非瓣膜性房颤患者
使用利伐沙班的依据? (51)
95. 在房颤卒中预防中还有哪些研究数据证实了利伐沙班
的疗效和安全性? (51)
96. 在动脉血栓方面,利伐沙班已经取得哪些研究结果? (52)
97. 除了房颤,心力衰竭患者应用利伐沙班抗凝方面有哪些
研究进展? (53)

98. 除了房颤,外周动脉疾病患者应用利伐沙班抗凝方面 有哪些研究进展?	(53)
99. 除了房颤,经导管主动脉瓣膜置换患者应用利伐沙班 抗凝方面有哪些研究进展?	(54)
100. 利伐沙班在冠心病研究方面取得哪些数据?	(54)
附录	(57)
参考文献	(97)

适应证及禁忌证



1 利伐沙班在中国的适应证有哪些？

(1) 用于择期髋关节或膝关节置换手术的成年患者，以预防静脉血栓形成(venous thromboembolism, VTE)。

(2) 用于治疗成人深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)，降低初始治疗 6 个月后深静脉血栓形成和肺栓塞复发的风险。

(3) 用于具有一种或多种危险因素(如充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史)的成年非瓣膜性房颤患者，以降低卒中和全身性栓塞的风险。



2 利伐沙班禁用于哪些患者？

(1) 对利伐沙班或片剂中任何辅料过敏的患者。

(2) 有临床明显活动性出血的患者。

(3) 具有大出血显著风险的病灶或病情：目前或近期患有胃肠道溃疡、存在出血风险较高的恶性肿瘤、近期发生脑部或脊椎损伤、近期接受脑部及脊椎或眼科手术、近期发生颅内出血、已知或疑似的食管静脉曲张、动-静脉畸形、血管动脉瘤或重大脊椎内或脑内血管畸形。

(4) 除了从其他治疗转换为利伐沙班或从利伐沙班转换为其他治疗的情况，或给予维持中心静脉或动脉导管所需的普通肝素剂量之外，禁止与其他抗凝药的伴随治疗。

(5) 伴有凝血异常和临床相关出血风险的肝病患者，包括达到 Child-Pugh B 和 C 级的肝硬化患者。

(6) 孕妇及哺乳期妇女。

3 利伐沙班在不同适应证中如何应用?

由于疾病类型、血栓类型、治疗目的不同(预防或治疗),因此利伐沙班的给药方案也不同。

用法用量如下:

(1)预防择期髋关节或膝关节置换手术成年患者的静脉血栓形成:推荐剂量为口服利伐沙班 10 mg,每日 1 次。如伤口已止血,首次用药时间应在手术后 6~10 小时。对于接受髋关节大手术的患者,推荐治疗疗程为 35 天。对于接受膝关节大手术的患者,推荐治疗疗程为 12 天。

(2)治疗 DVT 和 PE,降低 DVT 和 PE 复发的风险(表 1):

表 1 治疗 DVT 和 PE,降低 DVT 和 PE 复发的风险治疗方案

	剂量方案	最大日剂量
第 1~21 天	15mg,每日 2 次	30mg
第 22 天和以后	20mg,每日 1 次	20mg

(3)用于非瓣膜性房颤成年患者,降低卒中和全身性栓塞的风险:推荐剂量是 20mg,每日 1 次,该剂量同时也是最大推荐剂量,对于低体重和高龄(>75 岁)的患者,医师可根据患者的情况,酌情使用 15mg,每日 1 次。

药动学

4 利伐沙班作用机制、特性有哪些?

利伐沙班是高度选择性直接 Xa 因子抑制剂。通过直接抑制 Xa 因子,抑制凝血酶的生成,最终抑制血栓的形成。

(1) 利伐沙班抑制多种状态的 Xa 因子, 包括游离状态的和结合状态的 Xa 因子。抑制 1 分子游离 Xa 因子可抑制约 1000 分子凝血酶生成。

(2) 与凝血酶相比, Xa 因子的其他作用更少。抑制 Xa 因子带来的抗凝以外的作用更少。另外, 利伐沙班抑制 Xa 因子, 并不影响已经存在的凝血酶。

(3) 抑制 Xa 因子, 其治疗窗宽。

5 服用利伐沙班后多长时间起作用?

利伐沙班的吸收迅速, 无论是极低的 2.5mg 还是超高的 80mg (非临床使用剂量), 服药 2~4 小时后即可达到药物血浆峰浓度 (C_{max})。

6 利伐沙班的半衰期有多长?

口服给药后, 利伐沙班的平均半衰期为 5~13 小时。青年健康志愿者 (20~45 岁) 中, 利伐沙班在血浆内消除的半衰期是 5~9 小时; 老年健康志愿者 (60~76 岁) 中, 利伐沙班半衰期是 11~13 小时。

7 为何利伐沙班的给药方式既有每日 1 次, 又有每日 2 次? 与利伐沙班的半衰期有无绝对的关联?

在不同的疾病中 (包括已经获得适应证和已经取得研究结果), 利伐沙班的给药方式不同 (表 2):

表 2 利伐沙班的给药方式和临床研究

给药方式	临床研究
已经在中国获 VTE 预防 10mg od	II 期临床研究; RE- 批适应证 CORD 系列研究

(续 表)

	给药方式		临床研究
	VTE 预防	10mg od	II 期临床研究; RE-CORD 系列研究
	VTE 治疗	15mg, 每日 2 次, 3 周, 后续 20mg od 长期	II 期临床研究; EIN-STEIN-DVT/PE 研究
	房颤抗凝预防卒中	20mg od	VTE 的 II 期临床研究; ROCKET 研究
已经取得研究结果, 尚未获批中国的适应证	ACS、CAD、PAD	2.5mg, 每日 2 次 (注: 需与抗血小板药物联合应用)	II 期临床研究; ATLAS-TIMI-51 研究、COMPASS 研究

给药方式的确定, 主要考虑的因素包括药动力学、药效学、疗效、安全性、依从性。需要在 II 期临床研究中进行探索, 并且在 III 期临床研究中进行确证。利伐沙班的给药方式与半衰期没有绝对关联。半衰期是药动力学的一个特点, 但不完全是决定给药方式的唯一因素。

注意: ACS、CAD、PAD 已经取得研究结果, 但尚未获批中国的适应证。



8 利伐沙班在体内通过什么途径代谢和清除?

利伐沙班通过肝肾双通道清除: 在利伐沙班给药后, 约 2/3 的活性的药物经肝脏代谢为无活性代谢产物, 其中一半经过肾脏排出, 另一半经过肠道排出; 其余 1/3 以活性药物原型的形式, 通过肾脏主动分泌的方式从尿液中排出。

9 利伐沙班会对肝肾功能产生影响吗?

虽然利伐沙班部分经肝肾代谢,但对肝肾功能没有影响:根据利伐沙班在不同领域的临床研究,未发现利伐沙班对肝肾功能有损害的临床证据。

10 长期服用利伐沙班是否会在体内产生蓄积?

在健康男性受试者中,给予临床有效剂量后(5 mg,每日 1 次、每日 2 次或每日 3 次;10 mg、20 mg 和 30 mg,每日 2 次),没有发现利伐沙班相关蓄积现象发生。

11 利伐沙班主要在胃肠道哪个部位吸收?

利伐沙班主要在胃内吸收。当利伐沙班颗粒在近端小肠释放时,AUC 及 $C_{\max}$ 相比片剂降低 29% 和 56%。当药物在远端小肠或升结肠中释放时,暴露量进一步降低。避免在胃远端进行给药,这可能导致吸收及相关药物暴露量降低。

12 老年人群中,利伐沙班的药动学特点有哪些?

老年人的利伐沙班血浆浓度比年轻人略高,药-时曲线*下面积(AUC)平均值约高出 1.5 倍,主要是由于老年患者总清除率和肾脏清除率降低。老年患者,利伐沙班的半衰期略长。

*:药-时曲线,即血药浓度-时间曲线,指血药浓度随时间变化的动态过程,以血药浓度为纵坐标,以时间为横坐标绘制的曲线。药-时曲线下面积(AUC)是坐标轴与药-时曲线围成的面积,反映药物进入体循环的相对量。老年人剂量调整请见第 47 问。