

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181336

利伐沙班与传统抗凝药物在 80 岁以上静脉血栓栓塞症患者中的有效性与安全性对比

蔡 亮, 丁 勇, 周 旻, 李 旭, 史振宇*

复旦大学附属中山医院血管外科, 上海 200032

[摘要] **目的:** 比较利伐沙班与传统抗凝药物在 80 岁以上静脉血栓栓塞症患者中的有效性与安全性。**方法:** 回顾性分析 45 例 80 岁以上静脉血栓栓塞症患者的临床资料。采用利伐沙班治疗 28 例(利伐沙班组), 传统抗凝药物(低分子肝素联合华法林或单用低分子肝素)治疗 17 例(传统抗凝组)。比较两组患者治疗 12 个月内的复发、出血、死亡及总体有效率的差异。**结果:** 两组患者基线资料差异无统计学意义。治疗 12 个月内, 两组复发、出血、血栓相关死亡及抗凝总体有效率差异均无统计学意义。利伐沙班组及其肿瘤患者亚组的全因死亡均低于传统抗凝组($P < 0.05$)。**结论:** 利伐沙班与传统抗凝药物在 80 岁以上静脉血栓栓塞症患者中的有效性和安全性可能相似。

[关键词] 静脉血栓栓塞症; 利伐沙班; 低分子肝素; 华法林; 高龄

[中图分类号] R 543 **[文献标志码]** A

Comparison of efficacy and safety between rivaroxaban and traditional anticoagulants in patients over 80 years old with venous thromboembolism

CAI Liang, DING Yong, ZHOU Min, LI Xu, SHI Zhen-yu*

Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To compare the efficacy and safety between rivaroxaban and traditional anticoagulants in patients over 80 years old with venous thromboembolism. **Methods:** The clinical data of 45 patients over 80 years old with venous thromboembolism were retrospectively analyzed. Among whom, 28 cases were treated with rivaroxaban (rivaroxaban group), and 17 cases were treated with traditional anticoagulants (low-molecular weight heparin combined with warfarin or low-molecular weight heparin alone; traditional anticoagulation group). The differences of recurrence, bleeding events, deaths, and efficiency were compared between the two groups within 12 months of treatment. **Results:** There was no statistically significant difference in the baseline data of patients between the two groups. Within 12 months of treatment, there was no statistically significant difference in the rates of recurrence, bleeding events, thrombosis-related deaths, and overall effective rate of anticoagulation between the two groups. The all-cause mortality in the rivaroxaban group and subgroup of tumor patients was lower than that in the traditional anticoagulation group ($P < 0.05$). **Conclusions:** The safety and efficacy of rivaroxaban and traditional anticoagulants may be similar in patients over 80 years old with venous thromboembolism.

[Key Words] venous thromboembolism; rivaroxaban; low-molecular weight heparin; warfarin; advanced age

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是位列缺血性心脏病和卒中之后的第 3 位常见血管疾病^[1], 包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。VTE 的发病率随着年龄增长成倍升高。与 50 岁人群相比, 80 岁人群 VTE 发病率升高 6~8 倍, 其中男性发病率为 7.65/1 000、女性发病率为 8.22/1 000^[2-5]。随着我国人口的持续老龄

化, VTE 的发病率还将继续上升。

目前, VTE 的标准治疗方式为低分子肝素(low-molecular weight heparin, LMWH)联合维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)。然而, LMWH 联合 VKA 的治疗方式存在以下缺点: 一方面, 部分高龄患者需要前往就近医院皮下注射 LMWH, 有违 DVT 制动原则; 另一方面, VKA 存在导致高出血风险、药物相互作用、须频繁实验室

[收稿日期] 2018-12-03 **[接受日期]** 2019-03-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81870342)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81870342)。

[作者简介] 蔡 亮, 硕士生。E-mail: 17211210032@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-3865; E-mail: shizhenyumax@163.com

监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等缺点。而新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants, NOACs)避免了上述缺点。研究^[6-8]表明, NOACs 治疗 VTE 的疗效不劣于传统抗凝药, 且有望减少抗凝治疗中的出血风险。NOACs 中, 利伐沙班是国内唯一被批准用于防治 VTE 的药物。然而, 由于 80 岁以上患者常合并症多、预期寿命短、有治疗禁忌证等原因, 以往国内研究中常被排除。因此, 本研究初步比较了利伐沙班与传统抗凝药对 80 岁以上 VTE 患者的有效性与安全性, 为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 复旦大学附属中山医院血管外科于 2012 年 9 月建立了门诊 DVT 患者数据库。本研究对 2012 年 9 月至 2018 年 7 月在门诊治疗的 80 岁以上急性 VTE 患者的相关资料进行回顾性分析。纳入标准: (1) 80 岁以上患者; (2) 具有典型 VTE 症状或体征, 通过彩色多普勒超声或静脉造影联合 D-二聚体确诊为 VTE; (3) 初发 VTE, 病程在 2 周以内, 且尚未行溶栓治疗。排除标准: (1) 拟行外科手术或溶栓治疗的患者; (2) 随访时间小于 3 个月的患者; (3) 使用 LMWH 2 周后改用利伐沙班的患者; (4) 既往有出血性疾病史。

1.2 治疗方案 将患者分为利伐沙班组和传统抗凝组: 利伐沙班组患者自就诊起口服利伐沙班或在 LMWH 治疗 2 周内改用利伐沙班; 传统抗凝组患者长期使用 LMWH 或 LMWH 联合华法林。对两组患者中的肿瘤患者建立亚组。

抗凝药物规格: LMWH 选择那屈肝素钙 4 100 U/支, 利伐沙班 10 mg/片或 20 mg/片, 华法林 2.5 mg/片。根据患者的潜在出血风险、血栓负荷量、合并症情况用药: 血栓急性期 LMWH 为 4 100 U 每日 1 次或每 12 h 1 次皮下注射, 维持方案为 4 100 U 每日 1 次皮下注射; 血栓急性期利伐沙班为 15 mg 每日 2 次或 20 mg 每日 1 次口服, 维持方案为 10 mg 每日 1 次口服; 华法林应用时则根据 INR 调整方案, 使 INR 控制在 2~3。

1.3 随访方法 采用门诊复诊结合电话的方式进行随访。门诊随访: 第 1 个月每 2 周随访 1 次, 之后每个月 1 次, 通过 D-二聚体变化水平和彩色多普勒超声复查结果评估疗效, 根据患者症状结合肺动脉 CTA 判断患者有无 PE。电话随访: 患者停止治疗

后每 6 个月进行电话随访, 了解其 VTE 恢复情况及预后。

1.4 终点事件 本研究的随访主要终点事件是治疗 12 个月内 VTE 复发或出血。复发: 有新发的症状性 DVT 或新发的症状性 PE, 通过 D-二聚体联合多普勒超声或肺动脉 CTA 明确诊断。出血分为大出血和临床相关非大出血。符合以下之一者为大出血: (1) 颅内、实质脏器、关节或是腹膜后等的出血; (2) 出血量大, 需要输血 > 2 U 或需要进行手术止血。临床相关非大出血: 不符合大出血标准, 但与医疗干预、研究药物中断或停用、日常生活障碍有关的显性出血。次要终点事件为治疗 12 个月内的 VTE 治疗总体有效率和死亡事件。总体有效率: (1) 显效, 即肿胀基本消失, 多普勒超声显示病变血管再通; (2) 有效, 即患者肿胀减轻, 多普勒超声显示病变血管部分再通; (3) 无效, 即患者肿胀未消退, 多普勒超声显示病变血管无血流信号。总体有效率 = (显效 + 有效) / 总例数。死亡事件包括血栓相关死亡、非血栓相关死亡、肿瘤相关死亡、全因死亡。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法比较两组治疗 12 个月内复发、出血、死亡事件的差异。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者基本情况 共纳入 45 例患者, 其中男性 20 例、女性 25 例, 年龄 80~96 岁, 平均 (84.71 ± 4.5) 岁。利伐沙班组 28 例, 传统抗凝组 17 例。结果(表 1)表明: 两组间年龄、性别、合并症、合并 PE、用药、血栓情况差异均无统计学意义。

2.2 两组患者结局比较 结果(表 2)表明: 两组患者复发、出血、死亡情况差异无统计学意义。

2.2.1 复发 利伐沙班组 1 例患者治疗 3 个月后停止抗凝治疗, 1 个月后血栓复发, 继续予以利伐沙班 20 mg 每日 1 次口服治疗。传统抗凝组中, 1 例患者经 LMWH 联合华法林治疗 6 个月后停止抗凝治疗, 2 周后血栓复发, 继续予以 LMWH 4 100 U 每日 1 次皮下注射; 1 例胆管癌患者在 LMWH 足量抗凝治疗时, 出现呼吸困难, 经肺动脉 CTA 证实为 PE, 后因 PE 导致呼吸衰竭而死亡。两组患者治

疗 12 个月内累计复发率差异无统计学意义。

表 1 45 例 80 岁以上急性静脉血栓栓塞症患者基本特征

项 目	n(%)			
	利伐沙班组 (N=28)	传统抗凝组 (N=17)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.926	0.336
男	14(50.0)	6(35.3)		
女	14(50.0)	11(64.7)		
年龄/岁	84.07±4.18	85.76±4.93	1.089	0.282
基础疾病				
高血压	10(35.7)	4(23.5)	0.733	0.392
糖尿病	5(17.9)	2(11.8)	-	0.693
冠心病	4(14.3)	0(0)	-	0.284
脑卒中	2(7.1)	0(0)	-	0.519
手术史	6(21.4)	1(5.9)	-	0.227
肾功能不全	1(3.6)	1(5.9)	-	1.000
恶性肿瘤	12(39.3)	6(35.3)	0.252	0.616
激素治疗	1(3.6)	0(0)	-	1.000
房颤	1(3.6)	2(11.8)	-	0.547
肺栓塞	2(7.1)	2(11.8)	-	0.626
血栓部位			0.378	0.828
左下肢	14(50)	7(41.2)		
右下肢	9(32.1)	6(35.3)		
双下肢	5(17.9)	4(23.5)		
血栓分型			1.357	0.507
中央型	3(10.7)	1(5.9)		
周围型	24(85.7)	14(82.6)		
混合型	1(3.6)	2(11.8)		

表 2 两组患者的结局事件

结局事件	利伐沙班组 (N=28)	传统抗凝组 (N=17)	P 值
复发	1(3.6)	2(11.8)	0.547
出血			
大出血	0(0)	0(0)	-
临床相关非大出血	1(3.6)	1(5.9)	1.000
死亡			
血栓相关死亡	0(0)	1(5.9)	0.378
非血栓相关死亡	3(10.7)	4(23.5)	0.399

2.2.2 出 血 利伐沙班组 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌及腰椎手术史患者经利伐沙班 10 mg 治疗第 6 个月时发生牙龈出血,停止抗凝治疗,随访 6 个月未发生血栓复发。传统抗凝组 1 例终末期肾病、肾性贫血、胆管癌病史的患者使用 LMWH 治疗第 4 个月时出现皮肤大片瘀斑,停止抗凝治疗,随访 6 个月未发生血栓复发。两组治疗 12 个月内累计出血发生率差异无统计学意义。

2.2.3 死亡事件 结果(表 3)表明:两组共有 8 例死亡,包括血栓相关死亡 1 例,非血栓相关死亡 7 例。其中,利伐沙班组 3 例,传统抗凝组 5 例。1 例血栓相关死亡患者为传统抗凝组复发患者,其在 LMWH 足量抗凝过程中,因 PE 导致呼吸衰竭而死亡。两组患者治疗 12 个月内血栓相关死亡率差异无统计学意义;利伐沙班组患者全因死亡率低于传统抗凝组($P<0.05$,图 1)。

表 3 两组死亡患者情况

患 者	性别	年龄/岁	主要病史	死因	生存时间/月
利伐沙班组					
1	女	80	输卵管肿瘤泌尿系统转移	恶病质	7
2	女	83	子宫内膜癌复发	恶病质	12
3	男	93	骨折手术史、直肠癌术后、脑梗死后遗症、慢性肾功能不全	心源性猝死	12
传统抗凝组					
1	男	82	高血压、结肠癌	恶病质	5
2	女	85	高血压、下腔静脉血栓、抗凝中发生肺栓塞,胆管癌	呼吸衰竭	3
3	男	86	糖尿病、上消化道出血、胰头癌介入史	肿瘤相关上消化道出血	4
4	男	86	急性髓系白血病	肿瘤相关出血、感染	3
5	男	89	输尿管肿瘤	恶病质	6

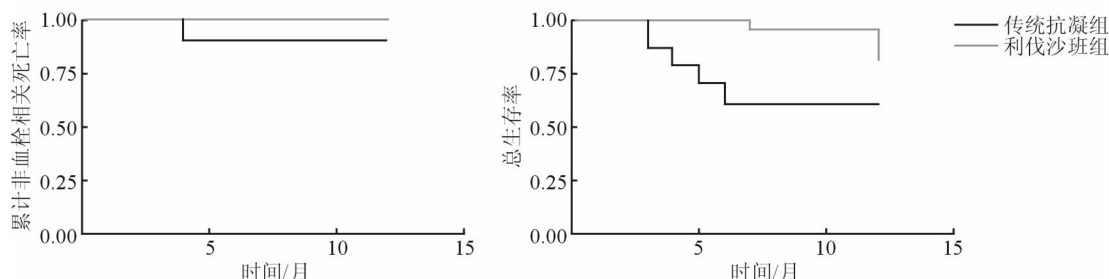


图 1 两组 12 个月累计血栓相关死亡及全因死亡率比较

2.3 抗凝总体有效率 利伐沙班组显效 22 例、有效 4 例,总体有效率 92.86%;传统抗凝组显效 14 例、有效 2 例,总体有效率 94.12%。两组总体有效率差异无统计学意义。

2.4 肿瘤患者 利伐沙班组共 12 例肿瘤患者,传统抗凝组共 6 例肿瘤患者(均为单用 LMWH 抗凝治疗)。利伐沙班组肿瘤患者中,1 例出血、3 例死亡(均为肿瘤相关死亡);总体有效率 91.67%(显效 9 例、有效 2 例)。传统抗凝组肿瘤患者中,1 例复发,2 例出血,5 例死亡(1 例血栓相关死亡、4 例肿瘤相关死亡),总体有效率 83.33%(显效 3 例、有效 2 例)。两组肿瘤患者复发、出血、血栓相关死亡、肿瘤相关死亡、总体有效率差异均无统计学意义。利伐沙班组肿瘤患者全因死亡率低于传统抗凝组(25.0% vs 83.3%, $P=0.043$)。

3 讨论

静脉内皮损伤、血液高凝状态与血流淤滞是血栓形成的主要因素,称为 Virchow 三要素。高龄患者同时可能罹患肿瘤、卒中、心功能衰竭、心肌梗死、糖尿病^[3,9-12]等,以及长期卧床,同时存在年龄相关的内皮细胞功能障碍和血小板功能改变^[12-13],是引起 Virchow 三要素改变的因素,导致 VTE 发生率升高^[14-15]。

根据国内外指南,对于早期非肿瘤 DVT 患者,推荐使用 LMWH 联合 VKA 或直接使用 NOACs(如利伐沙班)治疗;而对于早期肿瘤 DVT 患者,推荐首选 LMWH 抗凝^[16-17]。然而由于用 LMWH 治疗 VTE 时,采用皮下注射方法,易形成皮下瘀斑,同时高龄患者常需外出进行治疗,对于 VTE 的恢复不利,还可能增加血栓脱落形成 PE 的风险。华法林虽然是一种有效的抗凝药物,但其存在出血风险高、易与其他药物(如阿司匹林、苯妥英钠)相互作用、须监测 INR 等缺点。而利伐沙班无须与 LMWH 联合、监测 INR 及根据个体调整剂量,较少

与其他药物或食物相互作用,且疗效与 LMWH 联合 VKA 相当,因此,其应用于治疗 VTE 有独特优势^[6]。

然而,目前利伐沙班应用于 80 岁以上 VTE 患者的研究较少,仅发现 EINSTEIN DVT&PE 临床研究^[18]亚组分析中涉及相关结果。该研究显示,采用利伐沙班的患者复发和出血发生率均较 LMWH 联合华法林低。与经过严格选择对象的临床研究不同,本研究分析了真实世界中非选择性患者群体 VTE 的治疗情况。结果显示,利伐沙班组血栓复发、出血、血栓相关死亡及总体有效性与传统抗凝组差异均无统计学意义。由于高龄是癌症的重要危险因素之一,同时癌症患者 VTE 的发生率较高,本研究进一步对肿瘤患者进行了分析^[19-20],发现两组中肿瘤患者血栓复发、出血、血栓相关死亡及总体有效率差异仍无统计学意义。

本研究存在一定的局限性:(1)为单中心研究,样本量较少;(2)为回顾性真实世界研究,未能坚持随机化、盲法原则,因此未能进行等效性或非劣效性研究;(3)由于患者高龄,随访及与患者的沟通存在一定的困难。本研究中,两组中肿瘤患者全因死亡率差异有统计学意义($P=0.029$),可能与选择偏倚有关(指南推荐肿瘤患者首选 LMWH,而其预后较差)。此外,本研究中的 8 例死亡患者中,肿瘤相关死亡占 7 例(87.5%),因此不能说明利伐沙班较传统抗凝能改善 VTE 患者生存情况。

综上所述,目前 80 岁以上患者 VTE 的治疗方式尚无定论。本研究显示,利伐沙班用于治疗该类患者的有效性与安全性与 LMWH 联合 VKA 相似。但是,本研究样本量少,且为非随机对照研究,因此结论须大样本量及前瞻性的非劣效性或等效性的对照研究证实。

参考文献

[1] HUANG W, GOLDBERG R J, ANDERSON F A, et al.

- Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism; the Worcester VTE study (1985-2009) [J]. *Am J Med*, 2014,127(9): 829-839. e825.
- [2] NAESS I A, CHRISTIANSEN S C, ROMUNDSTAD P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(4): 692-699.
- [3] SPENCER F A, GORE J M, LESSARD D, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(5): 780-788.
- [4] TAGALAKIS V, PATENAUE V, KAHN S R, et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population; the Q-VTE Study Cohort[J]. *Am J Med*, 2013,126(9): 832. e813-e821.
- [5] NORDSTROM M, LINDBLAD B, BERGQVIST D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population[J]. *J Intern Med*, 1992, 232(2): 155-160.
- [6] EINSTEIN Investigators, BAUERSACHS R, BERKOWITZ S D, BRENNER B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [7] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 699-708.
- [8] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR A K, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 709-718.
- [9] SILVERSTEIN R L, BAUER K A, CUSHMAN M, et al. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers[J]. *Blood*, 2007, 110(9): 3097-3101.
- [10] AGENO W, AGNELLI G, IMBERTI D, et al. Risk factors for venous thromboembolism in the elderly: results of the master registry[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008, 19(7): 663-667.
- [11] DI MINNO G, MANNUCCI P M, TUFANO A, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism; a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(7): 1459-1466.
- [12] ENGBERS M J, VAN HYLCKAMA VLIEG A, ROSENDAAL F R. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(10): 2105-2112.
- [13] MOHEBALI D, KAPLAN D, CARLISLE M, et al. Alterations in platelet function during aging; clinical correlations with thromboinflammatory disease in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(3): 529-535.
- [14] COITEUX I, MAZZOLAI L. Deep vein thrombosis; epidemiology, risk factors and natural history [J]. *Praxis (Bern 1994)*, 2006, 95(12): 455-459.
- [15] PIAZZA G, SEDDIGHZADEH A, GOLDBABER S Z. Deep-vein thrombosis in the elderly[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008,14(4): 393-398.
- [16] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(9): 807-812.
- [17] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016,149(2): 315-352.
- [18] PRINS M H, LENSING A W, BAUERSACHS R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism; a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies[J]. *Thromb J*, 2013,11(1): 21.
- [19] SMITH B D, SMITH G L, HURRIA A, et al. Future of cancer incidence in the United States; burdens upon an aging, changing nation[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(17): 2758-2765.
- [20] KHORANA A A, CONNOLLY G C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(29): 4839-4847.

[本文编辑] 姬静芳