

利伐沙班药物利用评价标准的建立与应用

林小娟^{1,2}, 黄小红¹, 黄涓涓¹, 蒋富强¹, 张进华^{2*} (1.福建医科大学附属漳州市医院药学部, 福建 漳州 363000; 2.福建医科大学附属协和医院药学部, 福州 350001)

摘要: 目的 建立利伐沙班药物利用评价(drug use evaluation, DUE)标准, 为临床合理应用利伐沙班提供参考。方法 以利伐沙班药品说明书为基础, 参考相关指南和文献, 并通过与临床专家讨论, 从用药指征、用药过程和用药结果 3 个方面建立 DUE 标准。采用回顾性调查方法, 对福建医科大学附属漳州市医院 2018 年 1 月—2019 年 6 月使用利伐沙班的住院患者病历进行评价。结果 共纳入 591 份病历, 用药合理率为 60.41%, 不合理用药情况主要为剂量偏小(27.75%)、超说明书用药(11.50%)和药物相互作用(9.64%)3 方面。结论 建立的利伐沙班 DUE 标准有较强的科学性、实用性和可行性, 在禁忌证、使用质子泵抑制剂预防利伐沙班相关胃黏膜损伤及超说明书用药的管理方面可进一步优化。

关键词: 利伐沙班; 药物利用评价; 标准; 专家咨询法

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)20-2543-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.020

引用本文: 林小娟, 黄小红, 黄涓涓, 等. 利伐沙班药物利用评价标准的建立与应用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2543-2548.

Establishment and Application of Drug Use Evaluation Standard of Rivaroxaban

LIN Xiaojuan^{1,2}, HUANG Xiaohong¹, HUANG Juanjuan¹, JIANG Fuqiang¹, ZHANG Jinhua^{2*} (1.Department of Pharmacy, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, China; 2.Department of Pharmacy, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the drug use evaluation(DUE) standard of rivaroxaban and provide a reference for the rationally clinical application of rivaroxaban. **METHODS** Based on the rivaroxaban drug label, related guidelines and literature, combined with clinical expert consultation results, DUE standard from three aspects(indications, medications and medication results) was established. A retrospective survey was conducted to evaluate the inpatients using rivaroxaban from January 2018 to June 2019 in Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University. **RESULTS** A total of 591 patients were included, with a medication reasonable rate of 60.41%. The irrational use of drugs was mainly in the low dose(27.75%), off-label medication(11.50%) and drug interactions(9.64%). **CONCLUSION** The rivaroxaban DUE standard established is scientific, practical and feasible. It can be further optimized in contraindications and use of proton pump inhibitors to prevent rivaroxaban-related gastric mucosal damage and the management of off-label medication.

KEYWORDS: rivaroxaban; drug use evaluation; standard; expert consultation

药物利用评价(drug use evaluation, DUE)是美国医院药师学会(American Society of Hospital Pharmacists, ASHP)于 1981 年提出的概念, 指进行有组织的、持续的并经授权的质量保证方案设计, 用于评价医师处方、药师及护士调配乃至患者用药的全过程, 从而鉴别用药模式、监测用药问题、改善药物治疗^[1-2]。对于消耗量大、价格昂贵、治疗风险较大、需长期应用以及易被滥用的药物而言, DUE 对医院合理用药监测的开展十分重要^[3]。利伐沙班在我国的临床应用经验有限、用量大、价格昂贵、存在出血风险且房颤患者需长

期应用, 在日常工作中也有一些利伐沙班不合理用药的现象。查阅文献, 现有的标准仅包含适应证、剂量和疗程 3 方面^[4], 无法全面评价。基于这些考虑, 本研究拟以药品说明书、指南及文献为基础, 结合我国国情, 建立利伐沙班 DUE 标准, 并在应用中检验和修正标准, 以期改进利伐沙班用药模式, 运用 PDCA 的管理模式促进临床合理用药。

1 方法

1.1 文献研究法确定标准草稿

参考利伐沙班国内外的药品说明书及心房颤动、深静脉血栓形成等相关指南^[5-9], 借鉴 ASHP

基金项目: 福建省科技计划引导性项目(2018Y0037); 福建医科大学启航基金一般项目(2019QH1269)

作者简介: 林小娟, 女, 主管药师 Tel: 15006024025 E-mail: Jane1283@126.com *通信作者: 张进华, 女, 博士, 主任药师, 副教授 Tel: 13306912381 E-mail: pollyzhang2006@126.com

制定的 DUE 程序标准,通过与福建医科大学附属漳州市医院相关临床专家讨论协商,形成利伐沙班 DUE 标准草稿。

1.2 Delphi 专家咨询调查法修改确定标准

专家咨询调查分 2 轮进行,共咨询 15 名高级职称的医学、药学专家。第 1 轮选择笔者所在医院心血管内科、血管外科、神经内科、骨科 4 名医师以及 2 名院外抗凝治疗专业临床药师作为咨询专家,就标准的每个条目从科学性、实用性、可行性方面进行是与否的判断,并提出具体的增删修改意见。第 1 轮调查结果显示,专家对标准中大多数条目的合理性都予以了肯定,在超说明书用药的适应证、特殊人群的监测、不良反应的处理和疗效的监护等方面提出了一些修改意见。经过反复讨论和修改,形成第 2 轮 DUE 标准专家咨询稿。第 2 轮调查选择 9 名国内较知名的相关学科临床医师和抗凝治疗专业临床药师作为咨询专家,问卷采用 likert 5 级评分法,并提出具体的修改和补充意见。经讨论,确定科学性、实用性及可行性平均评分>3.5 分标准条目为可用标准,同时综合专家提出的具体意见对标准条目的内容进行进一步修订,最终形成标准,结果见表 1。

1.3 DUE 标准的应用

本研究采用回顾性调查方法,通过电子病历系统调取笔者所在医院 2018 年 1 月 1 日—2019 年 6 月 30 日使用利伐沙班的病历资料,填写调查表。

①基本信息:姓名、ID 号、性别、年龄、身高、体质量、科室、临床诊断;②检查结果:肝功能、肾功能、凝血四项、血管彩超、心电图、CT、MR 等;③用药情况:用药指征、具体用药方案、合用药物[包括与利伐沙班有相互作用的药物、其他抗栓药物以及使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)情况]、药物不良反应;④特殊情况:是否进行紧急手术、利伐沙班与其他抗凝药物的转换是否规范等。随后对以上资料进行统计分析。

2 结果

2.1 患者基本信息

经过筛选,共纳入数据完整的病历 591 份。患者一般资料见表 2。

2.2 总体点评情况

591 份病例中,234 例存在用药不合理现象,用药合理率仅 60.41%。不合理用药现象集中在药

物剂量、超适应证用药和药物相互作用 3 方面,见表 1。药物剂量问题是本次评价的重点,后续也会对这部分患者进行随访调查,以了解低剂量使用利伐沙班对疾病预后的影响。

2.3 用药指征点评情况

528 例(87.99%)参照药品说明书的适应证用药,其中非瓣膜房颤患者占比达 68.87%,均达到男性 CHA₂DS₂-VASc 评分≥1 分、女性 CHA₂DS₂-VASc 评分≥2 分的用药指征。CHA₂DS₂-VASc 评分≥4 分的病例中,72.73%的患者 HAS-BLED 评分≥3 分,提示卒中风险高的患者往往同时存在出血风险较高的情况,治疗较为棘手。54 例(9.14%)存在超说明书用药现象,其中冠状动脉疾病已获美国 FDA 和欧盟委员会批准,其他适应证未获批。结果见表 3。

17 例存在用药禁忌现象,其中 5 例为瓣膜性房颤。该标准未将瓣膜性房颤列入禁忌证,下阶段将对标准进行改进。

2.4 用药过程点评情况

2.4.1 给药剂量 164 例患者接受 15, 10 mg 甚至 5 mg 的低剂量利伐沙班,其中非瓣膜性房颤患者达 103 例,且未合并肾功能不全、出血风险高等因素,占有非瓣膜性房颤病例的 24.29%,比例很高,这可能会增加房颤相关血栓事件,值得重视。

2.4.2 药物相互作用 利伐沙班作为 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和 CYP3A4 的底物,与二者的诱导剂或抑制剂合用都可能引起血药浓度的改变。59 例患者存在药物相互作用现象,其中利伐沙班和胺碘酮联用的现象最常见,因为二者都是非瓣膜性房颤的常用药物。胺碘酮为 P-gp 抑制剂,轻微增加利伐沙班的血药浓度,但当患者合并年龄≥75 岁、体质量≤60 kg、使用抗血小板药物、NSAIDs、激素、其他抗凝药物、消化道出血史、近期重要器官手术史、跌倒风险高、正在出血或有出血倾向等危险因素时,患者的出血风险增加,需要调整利伐沙班的剂量。值得注意的是,3 例患者联用胺碘酮发生消化道出血,还有 2 例消化道出血患者分别使用了伏立康唑和环孢素,提示利伐沙班的药物相互作用与不良反应存在一定的相关性。因抗凝血因子 Xa(blood coagulation factor, Xa)活性及利伐沙班的血药浓度监测在笔者所在

表1 利伐沙班药物利用评价标准及评价结果

Tab. 1 Drug use evaluation standard and evaluation results of rivaroxaban

评价项目	指标名称	标准内容	预期目标值/%	评价结果/%
用药指征	适应证	择期髋关节或膝关节置换手术成年患者； 治疗成人深静脉血栓、肺栓塞； 男性 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分≥1 分、女性 CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分≥2 分的非瓣膜性房颤成年患者	90.00	90.36
	超说明书用药	联合阿司匹林用于高缺血风险的冠状动脉疾病或症状性外周动脉疾病成人患者		
	禁忌证	对利伐沙班或片剂中任何辅料过敏的患者； Child Pugh B、C 级的肝硬化患者； CrCl<30 mL·min ⁻¹ 的髋、膝关节置换手术患者、深静脉血栓患者； CrCl<15 mL·min ⁻¹ 的非瓣膜性房颤患者； 临床明显活动性出血的患者； 孕妇、哺乳期妇女	0	2.88
用药过程	给药方式	2.5, 10 mg 可与食物同服，也可单独服用； 15 mg 或 20 mg 应与食物同服； 不能整片吞服的患者：压碎后与流质饮食混合后立即口服； 胃管给药：压碎后与 50 mL 水混合成混悬液，避免在胃远端给药	100.00	100.00
	给药剂量	髋、膝关节置换术：10 mg qd； 深静脉血栓、肺栓塞：前 3 周 15 mg bid，之后 20 mg qd； 非瓣膜性房颤：20 mg qd(CrCl: 15~50 mL·min ⁻¹ 时调整为 15 mg qd)； 冠状动脉疾病、症状性外周动脉疾病：2.5 mg bid	95.00	72.08
	用药时机	肺栓塞：对于高或中度临床可能性的患者，等待诊断结果的同时应尽快给药； 髋、膝关节置换术：如伤口已止血，首次用药应在术后 6~10 h	100.00	100.00
	疗程	髋关节置换术：35 d； 膝关节置换术：12 d； 一过性危险因素诱发的深静脉血栓：3 个月；永久性危险因素或特发性的深静脉血栓：长期治疗； 非瓣膜性房颤：长期治疗	95.00	99.49
	药物转换	华法林转利伐沙班：INR<2.5 时给利伐沙班； 利伐沙班转华法林：联用华法林和利伐沙班，直至 INR≥2(采血时机：下一次利伐沙班使用前)； 非口服抗凝药转利伐沙班： 非持续给药：停用非口服抗凝药，并在下一次预定给药前 0~2 h 服利伐沙班； 持续给药：停药时开始服用利伐沙班； 利伐沙班转非口服抗凝药：停用利伐沙班，并在下一次预定给药时间予非口服抗凝药	100.00	98.31
	药物相互作用	避免同时使用决奈达隆、HIV 蛋白酶抑制剂、伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑、伊马替尼、克唑替尼、阿比特隆、恩杂鲁胺、利福平、长春、阿霉素、凡德他尼、舒尼替尼、地塞米松、卡马西平、左乙拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、丙戊酸； 合并 2 项危险因素(年龄≥75 岁、体质量≤60 kg、合并抗血小板药物、NSAIDs、激素、其他抗凝药物、消化道出血史、近期重要器官手术史、跌倒风险高、正在出血或出血倾向)的患者合用以下药品需调整剂量：胺碘酮、奎尼丁、克拉霉素、红霉素、氟康唑、尼洛替尼、拉帕替尼、他莫昔芬、比卡鲁胺、环孢霉素	0	9.98
	监测	一般情况无需监测，如发生大出血、需紧急手术、急性肾功能不全、治疗失败、药物过量、使用溶栓药物、体质量过低或超重等特殊情况下，如有条件可考虑监测 PT、抗 Xa 活性以及血药浓度	90.00	96.95
	围术期	根据患者的肾功能和手术的出血风险决定停药时长	100.00	100.00
	用药监护	根据患者情况定期监测肝功能、肾功能和血红蛋白； 监护患者的症状、体征和实验室检查结果	100.00	100.00
	不良反应	发生药品不良反应，采取有效手段进行处理； 收集药品不良反应，整理分析并及时上报药品不良反应监测系统	90.00	100.00
用药结果	症状、体征、实验室检查	髋、膝关节置换术：无静脉血栓形成 非瓣膜性房颤：无卒中、全身性栓塞事件； 深静脉血栓：肿胀、疼痛等症状改善，D-二聚体下降，影像学检查示血栓溶解、管腔再通； 肺栓塞：呼吸困难、胸痛等症状缓解，D-二聚体下降，影像学检查示血栓溶解； 冠状动脉疾病、症状性外周动脉疾病：无动脉粥样硬化血栓性事件发生	90.00	100.00

表2 患者基本资料

Tab. 2 Basic information of patient

年龄/岁	性别/例(%)		用药科室/例(%)					
	男性	女性	心血管内科	神经内科	急诊科	干部病房	甲状腺与血管外科	其他
67.85±12.74	347(58.71)	244(41.29)	280(47.38)	108(18.27)	30(5.08)	28(4.74)	26(4.40)	119(20.14)

表 3 用药指征

Tab. 3 Medication indications

用药指征	例数/例	百分比/%
非瓣膜性房颤	407	68.87
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 1 分	33	5.58
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 2 分	41	6.94
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 3 分	76	12.86
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 4 分	92	15.57
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 5 分	79	13.37
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 6 分	32	5.41
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 7 分	41	6.94
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 8 分	13	2.20
深静脉血栓	91	15.40
肺栓塞	19	3.21
髋、膝关节置换术	3	0.51
超说明书用药	54	9.14
冠状动脉疾病	6	1.02
不明原因栓塞性卒中	34	5.75
预防静脉血栓	9	1.52
颅内静脉血栓	4	0.68
心房内血栓	1	0.17
禁忌证	17	2.88
肝硬化(Child Pugh 评分 B 级)	2	0.34
肝硬化(Child Pugh 评分 C 级)	1	0.17
非瓣膜性房颤(Crcl<15 mL·min ⁻¹)	9	1.52
瓣膜性房颤	5	0.85

医院尚未开展,调整药物剂量缺乏监测手段。在没有监测条件的情况下,应避免与这些药物联用。结果见表 4。

2.4.3 药物不良反应 根据 Karch-Lasagna 药物不良反应评价方法,评价结果为“很可能”“可能”的药物不良反应有 25 例,其中 21 例为出血事件,66.67%为消化道出血。根据血栓与止血国际社标准(International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH)对大出血的定义,有 4 例大出血事件,停药并对症处理后均好转,无死亡病例。2 例出血后未再次重启抗凝治疗。结果见表 5。

表 4 药物相互作用

Tab. 4 Drug interaction

药物	作用途径	利伐沙班血药浓度 ^[5]	例数/例	百分比/%	药物不良反应
胺碘酮	P-gp 抑制剂	轻微增加	30	50.85	3 例发生消化道出血
伏立康唑	P-gp、CYP3A4 抑制剂	增加 160%	9	15.25	1 例发生消化道出血
丙戊酸钠	P-gp、CYP3A4 诱导剂	/	9	15.25	—
地塞米松	P-gp、CYP3A4 强效诱导剂	/	7	11.86	—
苯巴比妥	P-gp、CYP3A4 强效诱导剂	/	2	3.39	—
卡马西平	P-gp、CYP3A4 强效诱导剂	/	2	3.39	—
左乙拉西坦	P-gp 诱导剂	/	2	3.39	—
克拉霉素	P-gp、CYP3A4 抑制剂	增加 54%	2	3.39	—
氟康唑	CYP3A4 抑制剂	增加 42%	1	1.69	—
环孢素	P-gp 中-强效抑制剂、CYP3A4 中效抑制剂	/	1	1.69	1 例发生消化道出血

2.5 用药结果点评情况

患者使用利伐沙班后,症状、体征均有一定程度的改善,长时间的随访才能对利伐沙班预防和治疗血栓的情况进行评价,病例资料只能提供部分结果。

3 讨论

3.1 超说明书用药

评价发现,超说明书用药的情况主要有不明原因栓塞性卒中(embolic stroke of undetermined source, ESUS)、住院患者预防静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、颅内静脉系统血栓和心房内血栓。ESUS 占缺血性卒中的 20%,且复发率高,病因推测其栓子大部分来源于心脏动脉。NAVIGATE ESUS 试验^[10]对比利伐沙班和阿司匹林用于 ESUS 患者预防卒中复发的有效性和安全性,因利伐沙班有效性未优于阿司匹林,且出血率高于阿司匹林,提前中止了试验。考虑到不明原因栓塞性卒中患者使用利伐沙班未能受益,下阶段将重点与神内介入科沟通,避免出现该用药现象。

9 例患者使用利伐沙班预防 VTE, caprini 评分均>3 分,有使用抗凝药物预防血栓的指征,但低分子肝素在住院患者 VTE 预防的循证医学证据更充分,不建议使用利伐沙班。

颅内静脉系统血栓形成是比较罕见的静脉血栓,利伐沙班在颅内静脉系统血栓形成的治疗方面缺乏大型的前瞻性随机对照试验,个案报道或者病例对照研究显示利伐沙班治疗颅内静脉窦血栓安全有效,但研究的病例数较少,证据级别较低,有待进一步研究^[11]。

1 例扩张型心肌病患者左室心尖部血栓,予利伐沙班治疗 2 个月后血栓溶解。X-TRA 研究^[12]是

表 5 药物不良反应

Tab. 5 Adverse drug reaction

药物不良反应	例数/例	大出血 ^a /例	临床结局
消化道出血 ^b	14	3	停药并对症处理后出血停止, 10 例重启利伐沙班抗凝治疗, 2 例改华法林抗凝治疗, 2 例中止抗凝治疗
肝功能异常 ^c	3	—	停药并对症处理后肝功能恢复正常, 改华法林抗凝治疗
咯血	2	0	无停药, 对症处理后出血停止
阴道出血	1	0	无停药, 对症处理后出血停止
切口渗血	1	0	无停药, 对症处理后出血停止
牙龈出血	1	0	无停药, 对症处理后出血停止
药疹	1	—	停药后疹子消退, 改华法林抗凝治疗
双肾囊肿并出血	1	0	未干预, 未复查
脑桥出血	1	1	停药并对症处理后出血停止, 重启利伐沙班抗凝治疗

注: a-大出血: 参考血栓与止血国际社标准: ①致死性出血; ②重要部位或脏器的出血, 如颅内、脊髓内、眼内、腹膜后、关节内、心包或致骨折脱臼综合征的肌肉出血; ③致血红蛋白降低 $\geq 20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($1.24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的出血; 或需输注 ≥ 2 个单位红细胞的出血; b-消化道出血: 包括上消化道出血和下消化道出血, 即食管到肛门任何部位的出血; c-肝功能异常: 转氨酶 > 3 倍参考值上限。

Note: a-major bleeding: defined according to International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria: ①fatal bleeding, ②symptomatic bleeding in a critical area or organ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, or intramuscular with compartment syndrome), ③bleeding causing a fall in haemoglobin level of $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($1.24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells; b-gastrointestinal bleeding: including upper gastrointestinal bleeding and lower gastrointestinal bleeding, that is, bleeding from any part of esophagus to anus; c-hepatic function abnormality: transaminase > 3 times the upper limit of the reference value.

唯一一个探讨利伐沙班溶解非瓣膜性房颤或房扑患者左房血栓的前瞻性、多中心试验, 结果表明 60.4% 的患者血栓完全溶解或明显缩小, 但也有个案报道利伐沙班治疗过程中出现左房血栓, 换用华法林治疗后血栓溶解^[13]。

超说明书用药存在一定的风险, 需经医院药事委员会和伦理委员会批准, 做到患者及家属充分知情同意的情况下才可以超说明书用药。在有替代药物的情况下, 不建议超说明书使用药物。

3.2 非瓣膜性房颤患者药物剂量过低

非瓣膜性房颤患者使用 15 mg 甚至是 10 mg 的低剂量预防卒中在亚洲地区并不罕见, 中国台湾地区的 1 项回顾性研究^[14]对比了利伐沙班 10 mg 与标准剂量的疗效差异, 结果显示 2 组在缺血性卒中、系统性栓塞和出血的发生率方面均无差异, 但低剂量组心梗发生率较高。虽然目前利伐沙班在低剂量使用方面有一些探索, 但尚缺乏充分证据证实低剂量利伐沙班的疗效, 不建议为了降低出血风险而超说明书用药。

3.3 PPIs 预防利伐沙班相关胃黏膜损伤

409 例使用 PPIs 预防药物相关胃黏膜损伤, 比例达 69.20%。回顾性研究表明, PPIs 可降低使用新型口服抗凝药患者的消化道出血发生率^[15], 但本研究的 14 例消化道出血患者中有 5 例预防性使用 PPIs, 故 PPIs 对于利伐沙班相关胃黏膜损伤的预防效果有待前瞻性研究的验证。考虑到 PPIs 的骨折、低镁血症、感染和消化道肿瘤等风险,

对消化道出血风险高的患者有选择性地预防可能更为合适^[16]。其中合并高龄, 消化性溃疡或消化道出血史, 使用抗血小板药、非甾体抗炎药、糖皮质激素, 胃炎, HP 感染, 大量饮酒等危险因素的仅 171 例; 而未使用 PPIs 的 182 例患者中, 50 例存在胃黏膜损伤危险因素, 提示 PPIs 在预防利伐沙班相关胃黏膜损伤的使用方面存在随意性, 下一步 DUE 标准的修改可考虑增加 PPIs 使用的规范。

4 结语

利伐沙班在中国应用时间不长, 但应用广泛, 因其治疗费用高、疗程长、有出血风险等特点, 其临床应用的合理性特别重要。制定用药规范、开展用药评价、有针对性地整改问题并持续改进对促进临床合理用药意义重大。实践证实, 笔者建立的利伐沙班 DUE 标准具有较强的科学性、实用性和可行性。在评价中, 也发现了该标准的一些缺陷, 下阶段拟将瓣膜性房颤纳入禁忌证, 加强对使用 PPIs 预防利伐沙班相关胃黏膜损伤及超说明书用药的管理, 并进一步关注特殊群体如极端体质量患者、未成年人、房颤合并 PCI 患者的用药问题, 运用 PDCA 的管理学工具促进利伐沙班的合理应用。

REFERENCES

- [1] HUANG Y F, WU L T, LUO J L, et al. Establishment and application of the drug use evaluation criteria on imipenem [J]. China Pharm(中国药房), 2016, 27(2): 271-273.

- [2] 查仲玲. 药物利用研究——理论、方法与应用[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1999.
- [3] 蒋学华. 药物现代评价方法[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [4] DU X M, ZHU M T, JIAN L Y. Investigation and analysis of clinical application of rivaroxaban [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2019, 54(6): 494-500.
- [5] STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA T S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Executive summary [J]. Europace, 2018, 20(8): 1231-1242.
- [6] JANUARY C T, WANN L S, CALKINS H, et al. Correction to: 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(1): 104-132.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] HART R G, SHARMA M, MUNDL H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source [J]. J Vasc Surg: Venous Lymphatic Disord, 2019, 7(1): 147. Doi: 10.1016/j.jvsv.2018.10.009.
- [11] FEHER G, ILLES Z, KOMOLY S, et al. Novel oral anticoagulants in the treatment of cerebral venous thrombosis [J]. Int Angiol, 2016, 35(4): 365-368.
- [12] LIP G Y, HAMMERSTINGL C, MARIN F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) [J]. Am Heart J, 2016(178): 126-134.
- [13] UDA Y, PHAN T D, KISTLER P M. Persistent left atrial thrombus on treatment with rivaroxaban and subsequent resolution after warfarin therapy [J]. Intern Med J, 2016, 46(7): 855-856.
- [14] 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.
- [15] RAY W A, CHUNG C P, MURRAY K T, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding [J]. JAMA, 2018, 320(21): 2221. Doi: 10.1001/jama.2018.17242.
- [16] SHAN Q, SUN A X. Expert consensus on the preventive application of proton pump inhibitors (2018) [J]. J Chin Physician(中国医师杂志), 2018, 20(12): 1775-1781.

收稿日期: 2019-08-08

(本文责编: 李艳芳)