

# 小剂量利伐沙班用于动脉粥样硬化性心血管疾病的药物利用评价标准构建与应用<sup>△</sup>

吴亮<sup>1\*</sup>,王威<sup>2</sup>,徐扬慧<sup>1</sup>,朱波<sup>1</sup>,柯义君<sup>1#</sup>(1.安庆市立医院药事管理科,安徽安庆 246003;2.安庆市立医院消化内科,安徽安庆 246003)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)17-2176-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.16



**摘要 目的** 基于双通道抑制(DPI)抗栓治疗方案构建小剂量利伐沙班用于动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的药物利用评价(DUE)标准并应用,以促进临床合理用药。**方法** 以小剂量利伐沙班(2.5 mg, bid)药品说明书、相关指南共识为依据,采用德尔菲法建立小剂量利伐沙班用于ASCVD的DUE标准,采用加权逼近理想解排序(TOPSIS)法确定各评价指标的权重系数,并对本院2024年2月1日至2025年1月31日使用小剂量利伐沙班治疗ASCVD的出院患者病历进行合理性评价。**结果** 所建的DUE标准包括3个一级指标(用药指征、用药过程和用药结果)和11个二级指标(如适应证、禁忌证等)。权重系数较高的二级指标为禁忌证(0.117 9)和适应证(0.112 1)。共纳入265份病历进行评价,其中合理病历192份(占72.45%)、基本合理病历69份(占26.04%)、不合理病历4份(占1.51%);不合理类型主要包括联合用药不适宜、用法用量不适宜、用药后监测不适宜、药物转换不适宜等。**结论** 本研究基于DPI抗栓治疗方案建立了小剂量利伐沙班用于ASCVD的DUE标准,其评价结果直观、可靠、可量化。本院小剂量利伐沙班在ASCVD患者中的使用较为合理,但仍需进一步加强管理。

**关键词** 利伐沙班; 双通道抑制抗栓治疗; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 药物利用评价

## Construction and application of the criteria for drug utilization evaluation of low-dose rivaroxaban in atherosclerotic cardiovascular disease

WU Liang<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>2</sup>, XU Yanghui<sup>1</sup>, ZHU Bo<sup>1</sup>, KE Yijun<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmaceutical Management, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246003, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246003, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE** To construct and apply drug utilization evaluation (DUE) criteria for low-dose rivaroxaban in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) based on the dual pathway inhibition (DPI) antithrombotic therapy scheme, to promote clinical rational drug use. **METHODS** Based on the instructions and relevant guidelines of low-dose rivaroxaban (2.5 mg, bid), the Delphi method was used to establish the DUE criteria for low-dose rivaroxaban used in ASCVD. Weighted technique for order preference by similarity to an ideal solution method was used to determine the relative weights of each evaluation index, and the rationality of the filing medical records of discharged patients using low-dose rivaroxaban for ASCVD at Anqing Municipal Hospital from February 2024 to January 2025 was evaluated. **RESULTS** The established DUE criteria included 3 primary indicators (medication indications, medication process, medication results) and 11 secondary indicators (such as indications, contraindications, etc.). The higher weighted secondary indicators being contraindications (0.117 9) and indications (0.112 1). A total of 265 medical records were included for evaluation. The evaluation results showed that 192 cases (72.45%) had reasonable medical records, 69 cases (26.04%) had basic reasonable medical records, and 4 cases (1.51%) had unreasonable medical records; unreasonable types mainly included inappropriate combination therapy, inappropriate usage and dosage, inappropriate post-medication monitoring, and inappropriate drug switching, etc. **CONCLUSIONS** This study establishes a DUE criteria for low-dose rivaroxaban in ASCVD based on the DPI antithrombotic treatment regimen, and the evaluation results are intuitive, reliable, and quantifiable. The use of low-dose rivaroxaban in ASCVD patients in our hospital is relatively reasonable, but further management needs to be strengthened.

**KEYWORDS** rivaroxaban; dual pathway inhibition antithrombotic treatment regimen; atherosclerotic cardiovascular disease; drug utilization evaluation

△基金项目 安徽省卫生健康科研项目(No.AHWJ2023A30066)

\*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:15105666696@163.com

#通信作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:478818176@qq.com

随着人口老龄化的加速及心血管危险因素的流行,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)在世界范围内具有较高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。ASCVD包括冠状动脉疾病(coronary artery

disease, CAD)、脑血管疾病、外周动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD)。ASCVD 的发展是一个连续且累及全身动脉的过程, 随着动脉粥样硬化斑块的进展, 可继发斑块侵蚀/破裂、血栓等, 进而导致急性或慢性组织缺血事件<sup>[2]</sup>, 包括冠状动脉、脑动脉或外周动脉缺血事件<sup>[3]</sup>, 因此 ASCVD 及其并发症的预防极其重要。近年来, 相关研究显示, 小剂量利伐沙班(2.5 mg, bid)联合阿司匹林(100 mg, qd)的双通道抑制(dual pathway inhibition, DPI)抗栓治疗方案可显著降低稳定型 ASCVD 患者心脑血管及肢体不良事件的发生率<sup>[4-6]</sup>。随着 DPI 抗栓治疗方案被写入国内外指南, 小剂量利伐沙班被广泛用于临床治疗, 其不合理用药情况也日益突出, 因此建立小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的药物利用评价(drug utilization evaluation, DUE)标准, 并以此为基础进行用合理性评价十分必要。

逼近理想解排序(technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS)法又称优劣解距离法, 是一种常用的综合评价方法<sup>[7]</sup>, 但其并未对评价标准中的各指标赋予权重, 有一定的不足之处。加权 TOPSIS 法是在 TOPSIS 法基础之上进一步引入属性层次模型(attribute hierarchical model, AHM)赋权法, 对各二级评价指标赋予不同的权重系数, 可弥补 TOPSIS 法无法赋予评价指标权重的不足, 使评价结果更客观合理<sup>[8]</sup>, 该方法近年来被广泛用于药物使用的合理性评价中。本研究采用德尔菲法建立小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准, 使用加权 TOPSIS 法对其临床使用合理性进行评价, 分析不合理原因, 以期为临床合理使用小剂量利伐沙班提供参考。

## 1 资料来源

本研究采用回顾性分析法, 利用本院合理用药系统收集 2024 年 2 月 1 日至 2025 年 1 月 31 日使用小剂量利伐沙班患者的出院归档病历 304 份, 排除死亡、单纯防治静脉血栓栓塞、用药目的和用法用量不详的病历, 最终纳入小剂量利伐沙班治疗 ASCVD 患者的 265 份病历进行合理性评价。

## 2 研究方法

### 2.1 小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准(草案)的拟定

以利伐沙班片(国药准字 HJ20200024, 规格 2.5 mg, 德国 Bayer AG)药品说明书为基础, 参考《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2024)》<sup>[9]</sup>、《泛血管疾病抗栓治疗中国专家共识(2024 版)》<sup>[10]</sup>、《2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 下肢外周动脉疾病管理指南》<sup>[11]</sup>等指南共识, 由本院临床药师初步拟定小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准(草案), 初步确定一级和二级指标、评价依据、合理性判断标准。

### 2.2 小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准的建立

基于德尔菲法, 本研究先后邀请院内外具有高级职称的心血管内科、血管外科、内分泌科、老年医学科临床医生和抗凝药师各 1 名作为咨询专家, 对标准(草案)进行两轮修订。根据 Likert 5 级评分法对标准(草案)的各项指标进行重要性评分, 从“非常不重要”到“非常重要”分别赋以 1~5 分; 以专家权威系数( $C_r$ )来衡量专家的权威程度,  $C_r$  由专家对问题的判断依据系数( $C_a$ )和专家对问题的熟悉程度系数( $C_s$ )决定,  $C_r = (C_a + C_s)/2$ 。本研究以重要性评分均值  $> 3.5$  分、 $C_r > 0.7$  表示所建标准可靠, 最终形成小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准。

### 2.3 小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准的应用

#### 2.3.1 建立评价数据库

收集纳入患者的病历资料, 包括基本信息、用药指征、用药过程和用药结果, 根据建立的 DUE 标准进行评价, 不合理为 0 分, 合理为 10 分, 最终计算得出各二级指标的总分, 用 Excel 软件建立评价数据库。

#### 2.3.2 确定各二级指标的权重系数

通过 AHM 赋权法<sup>[7]</sup>确定各二级指标的权重系数。各二级指标分别标记为  $\mu_i$  ( $i=1, 2, 3, \dots, n$ ), 两两进行相对重要性对比, 如  $\mu_{ij}$  表示第  $i$  个指标相对第  $j$  个指标的重要性, 以此构建判断矩阵。其中,  $\mu_{ji} \geq 0$ ,  $\mu_{ij} \geq 0$ ,  $\mu_{ji} + \mu_{ij} = 1$  ( $i \neq j$ )。用公式(1~3)进行一致性检验, 通过后用公式(4)计算各二级指标的权重系数, 权重系数越大, 表示对应指标越重要<sup>[12]</sup>。

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases} \quad \text{公式(1)}$$

$$Q_i = \{j | g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\} \quad \text{公式(2)}$$

$$g(\mu_{ik}) - g\left[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{jk})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad \text{公式(3)}$$

$$w_c(j) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n \mu_{ij} \quad \text{公式(4)}$$

式中,  $g(x)$ 、 $Q_i$ 、 $g(\mu_{ik})$  均是赋值函数;  $\mu_{ij}$  表示第  $i$  个指标相对于第  $j$  个指标的重要性;  $k$  表示指标;  $n$  为病历的指标个数;  $w_c(j)$  为第  $j$  个指标的权重系数。

#### 2.3.3 评价小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的合理性

确定指标权重后, 利用 TOPSIS 法评价小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的合理性。首先, 通过归一化数据矩阵, 确定最优方案( $Z^+$ )和最劣方案( $Z^-$ ); 然后分别采用公式(5)和公式(6)计算各项指标与  $Z^+$  和  $Z^-$  之间的加权欧氏距离  $D^+$  和  $D^-$ ; 最后, 根据公式(7)计算每份病历评价结果与  $Z^+$  的相对接近程度( $C_i$ ) (范围 0~1),  $C_i$  值越大表示相关病历的合理性越高。 $C_i \geq 0.8$  的病历评为合理,  $0.6 \leq C_i < 0.8$  的病历评为基本合理,  $C_i < 0.6$  的病历评为不合理<sup>[13]</sup>。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n [w_j (Z_{ij}^+ - Z_{ij})]^2} \quad \text{公式(5)}$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [w_j (Z_{ij}^+ - Z_{ij}^-)]^2} \quad \text{公式(6)}$$

$$C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-), 0 \leq C_i \leq 1 \quad \text{公式(7)}$$

式中,  $Z_{ij}^+$ 、 $Z_{ij}^-$  分别表示评价对象  $i$  在第  $j$  个评价指标上的最大值与最小值,  $Z_{ij}$  表示评价对象  $i$  在第  $j$  个评价指标上的取值,  $D_i^+$ 、 $D_i^-$  分别表示评价对象  $i$  与  $Z^+$ 、 $Z^-$  的距离。

### 3 结果

#### 3.1 患者基本情况

265 例使用小剂量利伐沙班的患者中, 男性 173 例(占 65.28%), 女性 92 例(占 34.72%); 年龄 33~97 岁, 平均( $69.75 \pm 10.55$ )岁; 心血管内科及心血管重症监护病房患者 131 例(占 49.43%), 血管外科患者 92 例(占

34.72%), 其他科室患者 42 例(占 15.85%)。

#### 3.2 小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准

在制定 DUE 标准的过程中, 两轮德尔菲专家咨询问卷的回收率均为 100%。根据 Likert 5 级评分法进行评价, 每个条目的重要性评分均值都大于 3.5 分,  $C_r$  为 0.84 ( $>0.7$ ), 提示该标准细则可靠。本研究所建立的 DUE 标准包括 3 个一级指标和 11 个二级指标, 详见表 1。

#### 3.3 各二级指标的用药合理性评价

根据既定的 DUE 标准对病历合理性进行评价, 各二级指标的总分为 2150~2650 分, 不合理的主要类型为联合用药不适宜(18.87%)、用法用量不适宜(10.94%)等, 具体见表 2。

表 1 小剂量利伐沙班用于 ASCVD 的 DUE 标准

一级指标	二级指标	评价依据	合理性判断标准
用药指征	适应证	(1)适应证: 小剂量利伐沙班(2.5 mg, bid)与阿司匹林联合给药, 用于存在缺血事件高风险的慢性 CAD 或 PAD 患者。(2)超说明书用药[在无其他抗凝适应证(如心房颤动)情况下]: ①单血管疾病——对于合并中、高血栓风险且无重大或危及生命出血风险的 NSTE-ACS 患者, 可考虑在 DAPT 基础上加用小剂量利伐沙班(2.5 mg, bid) <sup>[10]</sup> ; 对于症状型 LEAD 患者、无症状颈动脉疾病患者, 如为高缺血风险且非高出血风险者(可参照《泛血管疾病抗栓治疗中国专家共识(2024 版)》进行评估), 应考虑首选 DPL 抗栓治疗方案(利伐沙班 2.5 mg, bid 联合阿司匹林 75~100 mg/d) <sup>[10]</sup> ; 对于行血运重建(手术或血管介入)的 LEAD 患者, 接受腹股沟下动脉内膜剥脱术或自体静脉或人工血管旁路手术的下肢动脉疾病患者, 如无高出血风险, 应考虑采用 DPL 抗栓治疗方案 <sup>[10~11, 14~15]</sup> , 而在特殊情况下(临床医生判定为高血栓风险患者), 可在 DAPT 治疗 6 个月后调整为 DPL 抗栓治疗方案 <sup>[10]</sup> 。②多血管疾病——对于 CCS(包括既往有心肌梗死史的 CCS 患者)合并 LEAD、颈动脉疾病、缺血性卒中或 TIA 的患者, 如无高出血风险, 应考虑采用 DPL 抗栓治疗方案 <sup>[10]</sup> ; 对于 LEAD 合并颈动脉疾病、缺血性卒中或 TIA 的患者, 如无高出血风险, 应考虑采用 DPL 抗栓治疗方案 <sup>[10]</sup> ; 对于合并 3 种血管床疾病(CCS+LEAD 或颈动脉疾病+缺血性卒中或 TIA)患者, 如无高出血风险, 应考虑采用 DPL 抗栓治疗方案 <sup>[10]</sup>	合理: 符合(1)(2)中任意 1 项或 2 项; 不合理: 符合(1)(2)中任意 1 项
禁忌证		(1)对利伐沙班或其片剂中任何辅料过敏的患者禁用。(2)有临床明显活动性出血的患者禁用。(3)具有大出血显著风险的病灶或病情, 如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, 近期接受过脑部、脊椎或眼科手术, 近期发生过颅内出血, 以及已知或疑似有食管静脉曲张、动静脉畸形、血管动脉瘤、重大脊椎内外或脑内血管畸形的患者禁用。(4)除转换抗凝治疗或给予维持中心静脉或动脉导管通畅所需剂量普通肝素外, 禁用任何其他抗凝药物进行伴随治疗, 如低分子肝素(包括依诺肝素、达肝素等)、肝素衍生物(包括磺达肝癸纳等)、口服抗凝药物(包括华法林、阿哌沙班、达比加群等)	若存在禁忌证, 合理: 符合(1)(2)(3)(4)中任意 1 项或多项; 不合理: 不符合(1)(2)(3)(4)中任意 1 项或多项
特殊人群		(1)禁用于妊娠期及哺乳期妇女。(2)18 岁以下的儿童不推荐使用。(3)老年患者多数情况下无需调整剂量。(4)重度肾功能损害(肌酐清除率为 15~29 mL/min)患者慎用 <sup>[10]</sup> ; 不建议肌酐清除率<15 mL/min 的患者使用 <sup>[10]</sup> ; 轻度(肌酐清除率为 50~80 mL/min)或中度肾功能损害(肌酐清除率为 30~49 mL/min)的患者, 无需调整剂量。(5)伴有凝血功能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 级的肝硬化患者禁用	若为特殊人群, 合理: 符合(1)(2)(3)(4)(5)中任意 1 项或多项; 不合理: 不符合(1)(2)(3)(4)(5)中任意 1 项
用药过程	用药前监测	使用利伐沙班前监测肝肾功能、血常规、凝血指标(包括凝血酶原时间等)	合理: 符合; 不合理: 不符合
	用法用量	(1)每次 2.5 mg, 每日 2 次, 同时联用 1 种或 2 种抗血小板药。(2)经口或胃管使用	合理: 同时符合(1)(2); 不合理: 不符合(1)(2)中任意 1 项
联合用药		联合使用抗血小板药物需具有循证医学证据, 对于 CAD 患者, 如果阿司匹林不耐受, 可选用吲哚布芬或氯吡格雷 <sup>[10]</sup> ; 对于 PAD 患者, 如果阿司匹林、氯吡格雷均不耐受, 可选用双嘧达莫 <sup>[14]</sup>	合理: 符合; 不合理: 不符合
	药物相互作用	(1)避免同时使用 CYP3A4 酶强效诱导剂(如利福平), 但是在对患者血栓形成的体征和症状进行密切观察的情况下可同时使用。(2)避免同时使用 SSRI 或 SNRI 类药物、决奈达隆 <sup>[17]</sup> 、胺碘酮 <sup>[18]</sup> 、CYP3A4 酶和 P-gp 强效抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和 HIV 蛋白酶抑制剂等)	如存在药物相互作用, 合理: 符合(1)(2)中任意 1 项或 2 项; 不合理: 不符合(1)(2)中任意 1 项
药物转换		(1)从利伐沙班转化为 VKA: 对于从利伐沙班转换为 VKA 的患者, 应联用 VKA 和利伐沙班, 直至 INR>2.0。(2)从非口服抗凝药物转换为利伐沙班: 对正在接受非口服抗凝药物治疗的患者, 非持续给药的(如皮下注射低分子肝素), 应在下一次预定给药时停用非口服抗凝药物, 并于预定给药 0~2 h 前开始服用利伐沙班; 持续给药的(如普通肝素静脉给药), 应在停药时开始服用利伐沙班。(3)从利伐沙班转换为非口服抗凝药物: 停用利伐沙班, 并在利伐沙班下一次预定给药时给予首剂非口服抗凝药物	若存在药物转换, 合理: 符合(1)(2)(3)中任意 1 项或多项; 不合理: 不符合(1)(2)(3)中任意 1 项
	用药后监测	(1)使用 3 d 至少要监测 1 次。(2)监测指标包括肝肾功能、血常规、凝血指标(包括凝血酶原时间等)	若用药时间超过 3 d, 合理: 同时符合(1)(2); 不合理: 不符合(1)(2)中任意 1 项
用药结果	疗效评估	(1)病情稳定的患者, 用药 3 d 至少要评估 1 次; 病情危急的患者, 需每天进行评估。(2)CAD 患者: 胸痛、胸闷等症状缓解; PAD 患者: 下肢肿胀、疼痛等症状缓解, 相关动脉搏动可扪及	合理: 同时符合(1)(2); 不合理: 不符合(1)(2)中任意 1 项
	ADR 处理	(1)未发生 ADR。(2)发生 ADR(包括出血、胃肠道不适、瘙痒、头痛、肝炎、黄疸、血小板减少、粒细胞缺乏症等)时, 及时进行处理	合理: 符合(1)(2)中任意 1 项或多项; 不合理: 不符合(1)(2)中任意 1 项

NSTE-ACS: 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome); DAPT: 双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy); LEAD: 下肢动脉粥样硬化性疾病(lower extremity arterial disease); PCI: 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention); CCS: 慢性冠脉综合征(chronic coronary syndromes); TIA: 短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack); CYP3A4: 细胞色素 P450 3A4(cytochrome P450 3A4); SSRI: 5-羟色胺选择性再摄取抑制剂(serotonin-selective reuptake inhibitor); SNRI: 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor); P-gp: P-糖蛋白(P-glycoprotein); HIV: 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus); VKA: 维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist); INR: 国际标准化比值(international normalized ratio); ADR: 药品不良反应(adverse drug reaction)。

表2 各二级指标的用药合理性评价结果

评价指标	合理性评价结果[例(%)]		病历评分总和/分
	合理	不合理	
适应证	253(95.47)	12(4.53)	2530
禁忌证	265(100)	0(0)	2650
特殊人群	260(98.11)	5(1.89)	2600
用药前监测	255(96.23)	10(3.77)	2550
用法用量	236(89.06)	29(10.94)	2360
联合用药	215(81.13)	50(18.87)	2150
药物相互作用	259(97.74)	6(2.26)	2590
药物转换	247(93.21)	18(6.79)	2470
用药后监测	245(92.45)	20(7.55)	2450
疗效评估	265(100)	0(0)	2650
ADR处理	265(100)	0(0)	2650

### 3.4 各二级指标的权重系数

DUE标准中的11个二级指标均满足一致性检验，其中禁忌证(0.117 9)和适应证(0.112 1)的权重系数较高，具体见图1。

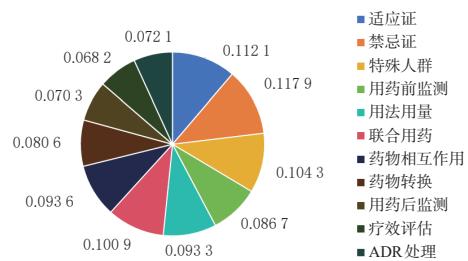


图1 各二级评价指标的权重系数饼图

### 3.5 各二级指标与Z<sup>+</sup>的接近程度

病历用药合理性评价结果显示，C的最大值为1.000，最小值为0.578。265份病历中，合理病历有192份(占72.45%)，基本合理病历有69份(占26.04%)，不合理病历有4份(占1.51%)。

## 4 讨论

### 4.1 药物适宜性评价

根据研究结果，本院小剂量利伐沙班在ASCVD患者中的使用总体较为合理(合理病历的占比为72.45%)。由表2可知，不合理用药类型包括联合用药不适宜、用法用量不适宜、用药后监测不适宜、药物转换不适宜等。

#### 4.1.1 联合用药适宜性

对于低出血风险、高血栓风险的ASCVD患者，相关指南共识<sup>[9-11,14-16]</sup>均推荐使用DPI抗栓治疗方案。DPI抗栓治疗方案一般为小剂量利伐沙班(2.5 mg, bid)联合阿司匹林(75~100 mg, qd)，对于阿司匹林不耐受的CAD患者，可选用氯吡格雷、吲哚布芬<sup>[10]</sup>；对阿司匹林和氯吡格雷均不耐受的PAD患者，可选用双嘧达莫<sup>[14]</sup>，不建议同时使用其他抗凝药物(包括口服和胃肠外抗凝药物)。本研究中，联合使用抗凝药物阿加曲班、达肝素钠的患者分别有1、3例；1例联合使用强效P2Y12受体拮抗剂替格瑞洛；17例患者同时使用包含2种抗凝药物的三联抗栓治疗方案。

对于合并中、高血栓风险且无重大或危及生命出血风险的NSTE-ACS患者，可考虑在DAPT基础上加用小

剂量利伐沙班<sup>[9]</sup>。本研究在评价过程中发现，2例稳定型冠心病患者在DAPT的基础上加用小剂量利伐沙班，联合用药不适宜。对于严重肾功能不全(肌酐清除率<30 mL/min)患者抗血小板药物的选择，相关文献<sup>[19-20]</sup>均建议优先使用氯吡格雷，尤其是高出血风险人群。本研究中有1例严重肾功能不全(肌酐清除率为16.4 mL/min)患者，其DPI抗栓治疗方案中联用的抗血小板药物是阿司匹林，而非氯吡格雷。另有25例患者存在其他联合用药不适宜的情况，如联用抗血小板药物的剂量不适宜等。

#### 4.1.2 用法用量适宜性

药品说明书及相关指南共识<sup>[10-11,14-16]</sup>均推荐，对有使用小剂量利伐沙班(2.5 mg, bid)适应证的患者，均需联用抗血小板药物。抗凝药物利伐沙班之所以可用于治疗动脉血栓，是因为ASCVD患者发生动脉粥样硬化斑块破裂时，血小板活化聚集激活了凝血系统，在启动动脉血栓形成的同时，局部释放大量的凝血酶，增加了纤维蛋白的形成和聚集，进而引发动脉栓塞事件。基于COMPASS临床研究的结果，建议具有适应证的患者使用DPI抗栓治疗方案，以确保治疗的有效性和安全性。本研究中有12例患者单用小剂量利伐沙班，未联用抗血小板药物；有6例患者小剂量利伐沙班的使用频次为每天1次；有7例患者单用小剂量利伐沙班，且给药频次为每天1次；其他用法用量不适宜的患者有4例。未联用抗血小板药物及利伐沙班给药频次减少的患者，血栓风险可能会增加。

#### 4.1.3 用药后监测适宜性

利伐沙班有稳定、可预测的药代动力学及药效学特征，且与食物和药物相互作用较少，因此无需对其进行常规监测，但对发生血栓、出血和肝肾功能不全等的患者，利伐沙班的用药后监测具有临床意义。住院患者存在病情复杂、合并多种疾病、使用多种药物、可能因病情变化需要进行有创操作或急诊手术等情况，为保证患者用药安全性，建议用药后3 d至少监测1次，监测指标包括肝肾功能、血常规及凝血指标。本研究中有13例患者未进行用药后监测，6例患者未监测凝血指标，1例患者未监测凝血、肝功能指标。对于伴凝血异常的肝病患者，包括达到Child-Pugh B和C级的患者，需禁用利伐沙班；此外，利伐沙班可以浓度依赖的方式延长凝血酶原时间。因此，建议临床对使用小剂量利伐沙班的患者进行用药后监测，并根据相关监测指标动态评估患者的出血风险，保证患者用药安全。

#### 4.1.4 药物转换适宜性

利伐沙班具有快速起效和快速清除的特性，通常情况下无需进行桥接治疗。本研究中有18例患者存在药物转换不适宜，包括由低分子肝素转换为利伐沙班时，重叠或立即使用利伐沙班等。低分子肝素一般为皮下注射，起效时间为2~4 h，与利伐沙班同步起效，同时使用或立即使用利伐沙班会增加患者出血风险。因此，在将低分子肝素转换为利伐沙班时，无需重叠或立即使用利伐沙班。

#### 4.1.5 药物相互作用适宜性

药物相互作用是临床用药过程中,非常容易被忽视的问题,对于合并多种疾病、使用多种药物的特殊患者,需要特别注意。利伐沙班主要经过CYP3A4、CYP2J2和非CYP依赖机制进行代谢,同时其也是P-gp和乳腺癌抗药性蛋白的底物;CYP3A4和P-gp强效抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑等)可使利伐沙班血药浓度升高,增加潜在风险;CYP3A4强效诱导剂(如利福平)会使利伐沙班的平均曲线下面积及药效减小或降低。因此,不建议利伐沙班与CYP3A4强效诱导剂或P-gp强效抑制剂联合使用。

中度CYP3A4抑制剂氟康唑与利伐沙班之间的相互作用对于大多数患者而言可能无临床相关性,但对于高风险患者可能具有潜在的临床显著性。Holt等<sup>[21]</sup>研究了房颤患者联合使用直接口服抗凝药物和氟康唑的出血风险,结果显示,阿哌沙班联合氟康唑显著增加了患者的出血风险,而利伐沙班和达比加群与氟康唑联用不会显著增加出血风险。但临床使用时,仍需谨慎评估。

由于数据的有限性,利伐沙班药品说明书和相关指南<sup>[22]</sup>均建议避免将利伐沙班与决奈达隆同时使用,但未对同时使用胺碘酮进行严格要求。Wang等<sup>[23]</sup>进行的一项前瞻性研究显示,利伐沙班联合胺碘酮会增加房颤患者的出血风险。Ding等<sup>[24]</sup>的一项前瞻性研究结果显示,利伐沙班联合胺碘酮治疗时,胺碘酮可引起利伐沙班药代动力学的改变,增加出血事件风险,两药联用是非瓣膜性房颤患者发生出血的独立危险因素。本研究中,有2例患者因合并心房颤动同时使用胺碘酮;1例患者在出血高风险的情况下联用氟康唑;2例患者联用利福平。

利伐沙班药品说明书提示其与SSRI类药物联用可能会增加出血风险。Bruni-Montero等<sup>[25]</sup>研究表明,利伐沙班与帕罗西汀联用的出血风险大小与利伐沙班的使用剂量相关,在未同时使用CYP3A4酶抑制剂的试验组中,利伐沙班20 mg/d治疗方案的出血风险较15 mg/d的方案显著增加。目前尚无小剂量利伐沙班与SSRI类药物联用的研究,本研究中有1例患者同时使用利伐沙班和帕罗西汀,在院期间,并未发生出血事件。因此,临床医生在开具相关处方时,应评估药物相互作用,降低患者潜在出血风险,特别是对肝肾功能受损的患者。

#### 4.1.6 用药前监测适宜性

《泛血管疾病抗栓治疗中国专家共识(2024版)》<sup>[10]</sup>推荐患者使用DPI抗栓治疗方案之前,评估出血风险,对于高出血风险或危及生命出血风险的患者,不建议使用DPI抗栓治疗方案;并且该共识推荐高出血风险评估需结合患者的年龄、血红蛋白、血小板、肝肾功能等展开。本研究中的DUE标准设立了用药前监测——包括血常规、肝肾功能等指标检测,用于用药前出血风险的评估。本研究在病历合理性点评过程中发现,有10例患者用药前未检测相关指标,以致患者出血风险未能得到有效评估。

#### 4.1.7 其他适宜性

基于DPI抗栓治疗方案使用小剂量利伐沙班的适应证为存在缺血事件高风险的ASCVD患者,不建议肌酐清除率<15 mL/min的患者使用利伐沙班。一项队列研究显示,对于慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)4期或5期患者,与使用阿哌沙班相比,使用利伐沙班具有更高的出血风险<sup>[26]</sup>。Cheung等<sup>[27]</sup>检索了CKD或血液透析患者使用直接口服抗凝药物有效性和安全性的文献,并进行荟萃分析,发现目前没有足够的证据表明利伐沙班在该类患者中具有良好的安全性。本研究中有5例尿毒症或肌酐清除率<15 mL/min的患者使用小剂量利伐沙班;有12例患者因其他疾病使用小剂量利伐沙班。

### 4.2 拟开展的干预措施

鉴于本院存在少数不合理使用小剂量利伐沙班治疗ASCVD的情况,拟采取以下干预措施,进一步提升该药的合理使用水平:(1)根据制定的DUE标准,不定期对小剂量利伐沙班进行专项处方点评,并将不合理使用情况及时反馈给临床医生,减少不合理用药的发生;(2)临床药师在相关科室开展小剂量利伐沙班合理使用培训,提高临床医生的合理用药意识;(3)将缺血风险、出血风险评估表嵌入医院管理信息系统,以便临床医生对患者血栓和出血风险进行评估,在严格把握适应证的同时降低出血风险;(4)对住院审方规则进行优化,设置自定义规则,对同时使用低分子肝素和小剂量利伐沙班的医嘱进行提示。

### 4.3 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为单中心的回顾性分析,合理性评价病历均为本院的住院患者病历,且样本量不大;(2)DUE标准制定的参与者多为院内专家,咨询专家的覆盖面和广泛性不足,且是首次以该标准为依据进行合理性评价,后期需不断运用、反馈、讨论,以进一步验证、完善该标准;(3)病历点评是临床药师单独完成的,且为事后点评,不能对患者使用过程中的病情变化进行全方位的评估,可能会造成评价结果存在偏差;(4)缺乏DUE标准实施前后用药合理性的数据对比,笔者拟将DUE标准推广至不同医疗机构进行试用,并对实施前后的用药合理性进行对比。

综上所述,本研究基于DPI抗栓治疗方案建立了小剂量利伐沙班用于ASCVD的DUE标准,其评价结果直观、可靠,可量化。本院小剂量利伐沙班在ASCVD患者中的使用较为合理,但仍需进一步加强管理,如优化审方规则,对同时使用低分子肝素和小剂量利伐沙班的医嘱进行提示;临床药师到临床科室进行合理用药宣讲;及时将处方点评的不合理情况反馈给临床医生等。

### 参考文献

- [1] CARLIN S, DE VRIES T A C, BUDAJA A, et al. Dual pathway inhibition for atherosclerotic cardiovascular disease: recent advances[J]. Kardiol Pol, 2022, 80(12): 1200-1210.

- [2] BADIMON L, PADRÓ T, VILAHUR G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2012, 1(1):60-74.
- [3] BAATEN C C F M J, NAGY M, BERGMEIER W, et al. Platelet biology and function: plaque erosion vs. rupture [J]. Eur Heart J, 2024, 45(1):18-31.
- [4] EIJKELBOOM J W, CONNOLLY S J, BOSCH J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14):1319-1330.
- [5] ANAND S S, BOSCH J, EIJKELBOOM J W, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2018, 391(10117):219-229.
- [6] KAPLOVITCH E, EIJKELBOOM J W, DYAL L, et al. Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(1):21-29.
- [7] 刘继斌,曲成毅,王瑞花.基于属性AHM的TOPSIS综合评价及其应用[J].现代预防医学,2006,33(10):1862-1863.
- [8] 李美娟,刘秀梅,李雷,等.基于加权TOPSIS法的氨甲环酸氯化钠注射液药物利用评价[J].药物流行病学杂志,2023,32(12):1321-1330.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南:2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(6):615-646.
- [10] 中国医师协会心血管内科医师分会.泛血管疾病抗栓治疗中国专家共识:2024版[J].中华医学杂志,2024,104(12):906-923.
- [11] GORNIK H L, ARONOW H D, GOODNEY P P, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/ SVS/SIR/VESS guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2024, 149(24):e1313-e1410.
- [12] 田璐璐,李美娟,祝德秋,等.基于加权TOPSIS法的贝米肝素钠注射液药物利用评价[J].药物流行病学杂志,2024,33(5):481-488.
- [13] 刘露,郑丹微,徐乐加.加权TOPSIS法评价人血白蛋白治疗肝硬化的合理性[J].中国药房,2022,33(23):2917-2920.
- [14] NAYLOR R, RANTNER B, ANCETTI S, et al. Editor's choice: European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on the management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2023, 65(1):7-111.
- [15] MAZZOLAI L, TEIXIDO-TURA G, LANZI S, et al. 2024 ESC guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3538-3700.
- [16] VRINTS C, ANDREOTTI F, KOSKINAS K C, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36):3415-3537.
- [17] 中华医学会心血管病分学会,中国生物医学工程学会心律分会.心房颤动诊断和治疗中国指南[J].中华心血管病杂志,2023,51(6):572-618.
- [18] HÜGL B, HORLITZ M, FISCHER K, et al. Clinical significance of the rivaroxaban-dronedarone interaction: insights from physiologically based pharmacokinetic modelling[J]. Eur Heart J Open, 2023, 3(1):oead004.
- [19] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42 (14) : 1289-1367.
- [20] SARNAK M J, AMANN K, BANGALORE S, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74 (14):1823-1838.
- [21] HOLT A, STRANGE J E, RASMUSSEN P V, et al. Bleeding risk following systemic fluconazole or topical azoles in patients with atrial fibrillation on apixaban, rivaroxaban, or dabigatran[J]. Am J Med, 2022, 135(5):595-602.
- [22] 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.
- [23] WANG Z, LI X Y, ZOU Y, et al. Combination of rivaroxaban and amiodarone increases bleeding in patients with atrial fibrillation[J]. Ann Pharmacother, 2024, 58 (8) : 761-770.
- [24] DING H M, WANG Z, WANG J, et al. Co-administration of amiodarone increases bleeding by affecting rivaroxaban pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(8):1006.
- [25] BRUNI-MONTERO M Á, CARO-TELLER J M, HERNÁNDEZ-RAMOS J A, et al. Rivaroxaban and selective serotonin reuptake inhibitors: bleeding risk resulting from their concomitant use[J]. Farm Hosp, 2021, 46 (1) : 10-14.
- [26] FU E L, DESAI R J, PAIK J M, et al. Comparative safety and effectiveness of warfarin or rivaroxaban versus apixaban in patients with advanced CKD and atrial fibrillation: nationwide US cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2024, 83 (3):293-305.
- [27] CHEUNG C Y S, PARikh J, FARRELL A, et al. Direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with venous thromboembolism: a systematic review of thrombosis and bleeding outcomes[J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(6):711-722.

(收稿日期:2025-04-11 修回日期:2025-08-06)

(编辑:舒安琴)