

· 药物警戒与安全用药 ·

# 非瓣膜性房颤患者应用利伐沙班出血危险因素分析

邹烨 陆文静 计秋漪 戴佩芳 叶岩荣 李晓宇 吕迁洲 李晓烨

(复旦大学附属中山医院药剂科 上海 200032)

**摘要 目的:**分析非瓣膜性房颤患者服用利伐沙班发生出血的危险因素。**方法:**收集2017年3~6月201例使用利伐沙班抗凝治疗的拟行射频消融术的非瓣膜性住院患者资料,记录患者年龄、性别、既往史,以及C反应蛋白、血糖、肝肾功能、心功能指标、合并疾病及联合用药等信息。采用单因素方差分析和多因素回归分析方法评估相关出血危险因素。**结果:**在所有纳入研究的患者中住院期间共有23例(11.4%)发生了出血,178例(88.6%)未发生出血,利伐沙班引起的出血发生率为11.4%(23/201)。研究发现合并冠心病与利伐沙班引起的出血事件有显著的相关性[ $P=0.001, OR=4.013, 95\%CI(1.634, 9.859)$ ],此外,联合应用阿司匹林[ $P=0.001, OR=5.111, 95\%CI(1.961, 13.319)$ ]或氯吡格雷[ $P=0.001, OR=5.490, 95\%CI(2.150, 14.017)$ ],其出血风险会显著增加。合用氯吡格雷[ $P=0.029, OR=3.281, 95\%CI(1.129, 9.531)$ ]和凝血酶原时间(PT)>13.0s[ $P=0.034, OR=2.914, 95\%CI(1.082, 7.851)$ ]可显著增加利伐沙班相关的出血风险。**结论:**合并冠心病和联用抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷)与利伐沙班引起的出血事件有显著的相关性。多因素回归分析发现,联用氯吡格雷和PT>13.0s是非瓣膜性房颤患者应用利伐沙班发生出血的独立危险因素。

**关键词** 非瓣膜性房颤;利伐沙班;出血;危险因素

中图分类号:R973+.2 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)05-0310-05

## Risk Factors for Rivaroxaban-related Hemorrhage in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation

Zou Ye, Lu Wenjing, Ji Qiuyi, Dai Peifang, Ye Yanrong, Li Xiaoyu, Lv Qianzhou, Li Xiaoye

Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**ABSTRACT Objective:**To identify clinical risk factors associated with hemorrhage among patients with nonvalvular atrial fibrillation who initiated rivaroxaban therapy. **Methods:**201 inpatients with non-valvular inpatients undergoing radio-frequency ablation with rivaroxaban anticoagulant therapy from March 2017 to June 2017 were enrolled in this study; clinical features and laboratory data including patients' age, gender and previous history, C-reactive protein, blood glucose, liver and kidney functions, cardiac function indicators, combined diseases and combined drugs were recorded. Evaluation of related bleeding risk factors using univariate analysis of variance and multivariate regression analysis. **Results:** A total of

通讯作者:李晓烨 Tel:(021)64041990-2482 E-mail:li\_xiaoye@zs-hospital.sh.cn

18 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014,2(2):e106-116

19 李娜,孙先勇.年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状[J].中国全科医学,2016,19(6):724-728

20 马爱霞,张冀元.康柏西普对比雷珠单抗治疗老年黄斑变性的药物经济学评价[J].中国药物经济学,2018(9):27-31

21 牟佳,周思睿,刘依琳,等.年龄相关性黄斑变性临床诊疗思:浅析诊疗指南[J].中国医师杂志,2018,20(8):1123-1131

22 石卫峰,归成,李晓宇,等.湿性年龄相关性黄斑变性药物治疗进展[J].中国新药杂志,2014,23(18):2161-2164

23 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for

neovascular age-related macular degeneration [J]. BMJ, 2006,355(14):1419-1431

24 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study[J]. Ophthalmology, 2009, 116(1):57-65. e5

25 Wang LP, Zhang CW, Hua R. Clinical effectiveness of ranibizumab and conbercept for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis [J]. Drug Des Devel Ther, 2018,12:3625-3633

26 周洁,浦锦宝,徐柏升.康柏西普对比雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性的meta分析[J].中国现代应用药学,2019,36(14):1819-1825

(2019-08-22 收稿 2019-12-09 修回)

23 patients (11.4%) had bleeding during hospitalization, 178 (88.6%) had no bleeding, and the incidence of rivaroxaban-induced bleeding was 11.4% (23/201). Patients with coronary heart disease were found to be significantly associated with bleeding events associated with rivaroxaban ( $P=0.001$ ,  $OR=4.013$ ,  $95\%CI$  1.634 to 9.859). In addition, combined use of aspirin or clopidogrel increased bleeding risk significantly ( $P=0.001$ ,  $OR=5.111$ ,  $95\%CI$  1.961 to 13.319;  $P=0.001$ ,  $OR=5.490$ ,  $95\%CI$  2.150 to 14.017). Combined use of clopidogrel ( $P=0.029$ ,  $OR=3.281$ ,  $95\%CI$  1.129 to 9.531) and  $PT>13.0$  ( $P=0.034$ ,  $OR=2.914$ ,  $95\%CI$  1.082 to 7.851) increased the bleeding risk of rivaroxaban significantly. **Conclusion:** Coronary heart disease and combination use of antiplatelet drugs (aspirin and clopidogrel) were significantly associated with bleeding events caused by rivaroxaban. Multivariate regression showed that concomitant use of clopidogrel and  $PT>13.0$  were independent risk factors for bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban.

**KEY WORDS** Nonvalvular atrial fibrillation; Rivaroxaban; Hemorrhage; Risk factor

房颤是最常见的心律失常疾病之一,是卒中的独立危险因素。全球疾病负担研究估测,截止2010年全球房颤患者患病率与年龄增长呈正比,且男性高于女性,其中75岁以上高达10%<sup>[1]</sup>。非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)导致卒中患者的致死、致残及住院时长均显著升高。因此,通过抗凝治疗预防NVAF引起的血栓栓塞事件,是房颤治疗中的重要环节<sup>[2]</sup>。传统抗凝药物华法林需定期监测凝血相关指标和调整剂量,且与多种药物和(或)食物存在相互作用,限制了其临床广泛应用<sup>[3]</sup>。与华法林相比,新型口服抗凝药(noval oral anticoagulants, NOAC)起效快且抗凝效果呈剂量依赖性升高,食物和药物相互作用影响小,无需常规检测抗凝功能,依从性更高,便于长期服用<sup>[4]</sup>。2015年5月原国家食品药品监督管理局(SFDA)已批准利伐沙班用于NVAF成人患者。

欧美人群服用利伐沙班出血比例为3.7%每年每人<sup>[5]</sup>,而在亚洲人群中,文献报道因利伐沙班相关出血事件而造成住院的发生率已达到6.9%<sup>[6]</sup>。利伐沙班由于药动学和药效学临床可预测,所以使用过程中可不进行常规的凝血监测而给予固定剂量。虽然目前部分研究显示,通过监测抗凝血因子X活性可以评估利伐沙班的疗效和安全性,但大部分医院并未将其作为常规检测项目。另外凝血酶原时间(prothrombin time, PT)在一定程度上可用于利伐沙班临床疗效及出血评估,同时也是临床常用的凝血指标。因此本研究采用回顾性队列研究方法,分析NVAF患者服用利伐沙班期间相关指标与出血事件的相关性,并进一步采用多因素回归分析方法,确定利伐沙班相关出血事件的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集我院心内科病区2017年3~6月收治的拟

行射频消融术的NVAF患者资料,纳入患者具有NVAF临床指征(符合2016年欧洲心脏病协会NVAF的诊断标准<sup>[7]</sup>:心电图提示不规则RR间期以及P波消失),均每日服用利伐沙班(10 mg、15 mg或者20 mg)进行抗凝治疗,且至少连续服用4周以确保稳定的抗凝状态,并在我院接受择期导管消融。患者均术前24 h停止使用利伐沙班,并在去除鞘管后3~4 h恢复利伐沙班抗凝治疗。排除合并消化性溃疡、血小板减少、肝硬化或严重肝功能损害(Child-Pugh B和C级)、严重肾功能不全(估测肾小球滤过率[eGFR] $<30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )、有颅内出血史的患者,排除同时使用任何其他抗凝药物或给予酮康唑、环孢素全身用药等提高利伐沙班血药浓度的患者。

### 1.2 研究内容

记录纳入患者的临床基本特征,如性别、年龄、既往史,是否合并高血压、高血脂、糖尿病、卒中等合并症,以及肝肾功能。同时记录患者合并使用药物包括抗血小板药物等情况,记录患者C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血糖(糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后血糖)、肾功能(血肌酐、尿酸、血尿素氮等)、肝功能(胆红素、结合胆红素、白蛋白、球蛋白等)、心功能指标(主要包括肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白T、N-端脑利肽前体等)检测结果。记录纳入患者入院后第2天进行的凝血功能指标[包括PT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)]检测结果。患者出院后按照门诊随访方式收录资料,出院后1,2,3,6,9,12个月进行随访并根据患者的需要安排。

### 1.3 出血的定义

严重出血定义为出血导致血红蛋白降低 $\geq 20\text{ g}$

• L<sup>-1</sup>,或导致输血 ≥ 2 U,或关键脏器症状性出血,或致命性出血;其他类型的出血被定义为轻微出血<sup>[8]</sup>。将患者分为出血和未出血两组,对出血危险因素进行分析比较,用多因素回归分析的方法找出出血的主要危险因素。根据患者的合并症、合用药物情况、血红蛋白水平、肝肾功能等实验室数据,以及住院和随访期间记录的出血事件发生率,评定每位患者的房颤血栓危险度评分(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分)和出血风险评分(HAS-BLED评分)<sup>[9]</sup>,以用于血栓栓塞和出血事件的危险分层。

### 1.4 统计学处理

使用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用t检验;分类变量比较采用Pearson或连续校正 $\chi^2$ 检验;检验水准均为0.05。构建使用正向选择步骤的Logistic回归模型,以确定出血事件的独立危险因素。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

在总共纳入的201例NVAf患者中,男性121

例,女性80例,年龄(68.7±10.8)岁,随访时间(5.9±2.8)个月,合并冠心病史64例(31.8%),卒中史42例(20.9%),外周血管病变10例(5.0%)。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc栓塞风险评分范围为1~9分,平均(2.64±1.31)分,其中161例(80.1%)评分≥2分;HAS-BLED出血评分范围为0~9分,平均(1.95±0.95)分,其中52例(25.8%)评分≥3分。

### 2.2 出血危险因素分析

随访期间,有23例(11.4%)患者发生出血,临床主要表现为牙龈、鼻腔、皮下黏膜、消化道、眼底部出血以及血尿,部分患者全身有2处以上出血。

经过临床资料的对比,合并冠心病与利伐沙班引起的出血事件有显著相关性[P=0.001,OR=4.013,95%CI(1.634,9.859)]。此外合并使用阿司匹林或氯吡格雷与出血事件有显著相关性[P=0.001,OR=5.111,95%CI(1.961,13.319)];P=0.001,OR=5.490,95%CI(2.150,14.017)],见表1。

### 2.3 出凝血指标与出血事件相关性分析

比较出血组和未出血组间APTT、PT、TT和INR等出凝血指标的差异,结果见表2。出血组和未出

表1 NVAf患者出血组和未出血组间临床资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

临床资料	出血组(n=23)	未出血组(n=178)	P	OR(95%CI)
年龄(岁)	71.2±8.7	68.4±11.0	0.248	
年龄≥65岁	18(78.26)	121(67.98)	0.299	1.726(0.610,4.878)
男性	14(60.87)	107(60.11)	0.920	1.047(0.430,2.547)
利伐沙班日剂量(mg)	12.8±5.2	14.0±5.0	0.289	
高血压	17(73.91)	123(69.10)	0.611	1.290(0.483,3.447)
高血脂	1(4.35)	5(2.81)	1.000	1.582(0.177,14.167)
糖尿病	5(21.74)	39(21.91)	0.996	0.997(0.348,2.856)
心衰	1(4.35)	5(2.81)	1.000	1.582(0.177,14.167)
周围血管疾病	2(8.70)	8(4.49)	0.712	2.036(0.405,10.229)
冠心病	14(60.87)	50(28.09)	0.001	4.013(1.634,9.859)
卒中史	8(34.78)	34(19.10)	0.138	2.275(0.892,5.798)
Hb(g·L <sup>-1</sup> )	135.0±15.3	138.0±14.2	0.343	
Plt(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	184.9±93.8	198.5±54.8	0.550	
ALT(U·L <sup>-1</sup> )	21.6±15.2	30.7±50.6	0.391	
AST(U·L <sup>-1</sup> )	24.5±17.1	28.1±31.4	0.602	
eGFR[ml·(min×1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	70.9±16.6	76.1±17.6	0.263	
eGFR<60ml·(min×1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup>	16(69.57)	145(81.46)	0.313	0.536(0.204,1.405)
合用药物				
阿司匹林	9(39.13)	20(11.24)	0.001	5.111(1.961,13.319)
氯吡格雷	10(43.48)	22(12.36)	0.001	5.490(2.150,14.017)
ACEI	5(21.74)	40(22.47)	0.947	0.965(0.337,2.762)
ARB	14(60.87)	107(60.11)	0.920	1.047(0.430,2.547)
CCB	9(39.13)	46(25.84)	0.173	1.859(0.754,4.581)
他汀类药物	16(69.57)	128(71.91)	0.846	0.911(0.354,2.345)
普罗帕酮	2(8.70)	12(6.74)	1.000	1.325(0.277,6.344)
胺碘酮	5(21.74)	27(15.17)	0.603	1.564(0.535,4.568)
β受体阻断药	16(69.57)	139(78.09)	0.387	0.658(0.253,1.710)
PPI	12(52.17)	103(57.87)	0.625	0.805(0.337,1.922)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分	2.8±1.4	2.6±1.3	0.483	
HAS-BLED评分	2.3±1.2	1.9±0.9	0.099	

注:Hb:血红蛋白,Plt:血小板计数,ACEI:血管紧张素转化酶抑制药,ARB:血管紧张素Ⅱ受体阻断药,CCB:钙通道阻滞药,PPI:质子泵抑制药。

血组间 PT 值差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其他指标 (APTT、TT 和 INR) 两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 2 NVAF 患者出血组和未出血组间临床凝血指标比较

出凝血指标	出血组 (n=23)	未出血组 (n=178)	P
APTT(s)	28.6±3.1	28.5±4.6	0.950
PT(s)	13.7±3.3	12.0±1.7	0.022
TT(s)	18.0±2.0	18.3±8.4	0.877
INR	1.16±0.28	1.09±0.23	0.155

### 2.4 多因素回归分析

应用多因素回归分析方法将可能导致利伐沙班出血风险增加的潜在危险因素, 包括合并冠心病、联合应用阿司匹林或氯吡格雷以及凝血功能指标 PT 纳入回归分析, 结果见表 3。多因素回归结果表明: 合用氯吡格雷 [ $P = 0.029, OR = 3.281, 95\% CI (1.129, 9.531)$ ] 和  $PT > 13.0 s$  [ $P = 0.034, OR = 2.914, 95\% CI (1.082, 7.851)$ ] 可显著增加利伐沙班相关的出血风险。

表 3 可能增加出血风险的临床指标比较

临床指标	P	OR	95%CI
冠心病	0.069	2.574	(0.930, 7.125)
阿司匹林	0.649	1.359	(0.362, 5.104)
氯吡格雷	0.029	3.281	(1.129, 9.531)
$PT > 13.0s$	0.034	2.914	(1.082, 7.851)

## 3 讨论

### 3.1 出血风险评估

利伐沙班是第一个可用于临床的直接抑制 Xa 因子的新型口服抗凝药, ROCKET-AF 临床研究结果利伐沙班能有效降低 NVAF 导致的卒中风险, 其临床疗效和华法林相当, 但其能有效降低颅内出血、全身重要脏器出血和致死性出血事件发生<sup>[10]</sup>。但是在其临床应用过程中, 其潜在的出血风险也是抗凝治疗过程中需要重点关注的, 尤其是对于高龄、合并应用其他抗栓药物的患者。在一项双盲试验中显示, NVAF 和肾功能不全患者在抗凝期间发生缺血性卒中和出血的风险增加, 该试验在 45 个国家的 1 178 个参与地点招募了 14 264 例患有 NVAF 的患者, 在中度肾功能不全患者中, 利伐沙班治疗的患者胃肠道出血更频繁 (4.1% vs. 2.6%;  $P = 0.02$ )<sup>[11]</sup>。本次研究中利伐沙班用于 NVAF 患者, 用来预防中风和全身性栓塞。结果显示利伐沙班引起的出血, 发生率为 11.4% (23/210), 低于国外文献 17.4% 的发生率<sup>[12]</sup>。文献报道, 使用利伐沙班的 NVAF 患者,  $CHA_2DS_2-VASc$  评分与严重出血风险之间存在密切关系, 大出血的发生率随着  $CHA_2DS_2-VASc$  评分的增加而增加<sup>[13]</sup>。此外, 病史记录提示部分患者

出院后没有定期随访, 可能会少报出血事件, 但也有可能记录假性出血事件, 因此对研究整体结果无实质性影响。此外, 由于种族、环境、年龄等不同会导致使用利伐沙班后出血情况的差异。

### 3.2 出血危险因素分析

本研究中, 合并冠心病是利伐沙班引起出血的主要危险因素之一。其可能机制由于冠心病患者需要长期口服抗血小板药物包括阿司匹林和 P2Y12 受体拮抗药, 而利伐沙班主要通过 Xa 抑制凝血酶合成, 合并应用利伐沙班后引起出血风险增加。一项美国的真实世界研究显示, 与剂量调整的华法林相比, 利伐沙班 20 mg qid 并未显著增加大出血风险 [ $HR = 1.08, 95\% CI (0.85, 1.39), P = 0.525$ ]。除了口服抗凝药, 与住院或门诊环境中主要关键部位出血风险相关的因素包括先前出血史, 更高类别的 Charlson 合并症指数 (Charlson comorbidity index, CCI), 包括充血性心力衰竭、消化不良或胃部不适、心肌梗死、肾脏疾病和男性 (作为保护因素)<sup>[14]</sup>。在 ATLAS 临床研究中, 冠心病患者合并使用利伐沙班后增加大出血发生风险 (2.1% vs. 0.6%,  $P < 0.001$ ) 以及颅内出血的风险 (0.6% vs. 0.2%,  $P = 0.009$ ), 与本文结果基本一致。

此外本文结果还发现合并应用抗血小板药物阿司匹林和氯吡格雷后与出血密切相关。当利伐沙班合并应用阿司匹林或者氯吡格雷时, 其出血风险分别显著增加 [ $P = 0.001, OR = 5.111, 95\% CI (1.961, 13.319)$ ;  $P = 0.001, OR = 5.490, 95\% CI (2.150, 14.017)$ ]。一项全国性回顾性队列研究对亚洲人中的 NVAF 患者使用利伐沙班的出血风险进行了评估, 结果显示女性和使用非甾体类抗炎药物是利伐沙班组大出血显著独立预测因子<sup>[15]</sup>。这项研究得到的大出血独立预测因子与本文结果不完全匹配, 可能与该研究人群年龄较大,  $CHA_2DS_2-VASc$  评分较高等因素有关。也有研究显示, 利伐沙班联合一种口服抗血小板药后, 3 年随访结果显示其出血风险相较于单药抗栓治疗显著增加 [ $RR = 3.41, 95\% CI (1.84, 6.35), P < 0.001$ ], 与本文结果基本相符。

### 3.3 小结

综上所述, 新型口服抗凝药亦存在不足之处, 如仍缺乏有效的对抗药物, 缺乏有效的实验室评估抗凝效果方法, 半衰期短。增加肝肾功能不全患者出血风险<sup>[16]</sup>。合并冠心病, 合并应用抗血小板药物阿司匹林和氯吡格雷是利伐沙班引起出血的主要危险因素, 在治疗相关患者时应该特别注意这些重点相

关危险因素。因此,密切关注合并疾病、联合用药等出血危险因素,探索利伐沙班不良反应发生规律和特点,对预防及尽早发现并控制出血有重要意义<sup>[17]</sup>。此次研究因为入选的样本人数有限,结果可能有一定的偏倚,还应该进一步增加样本量,扩大样本量的范围,用更全面的数据来印证。

参 考 文 献

- 1 黄从新,张澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗的建议——2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018,32(4):315-368
- 2 潘忙忙,刘晓琰,顾智淳. 慢性肾功能不全合并非瓣膜房颤患者抗血栓药物治疗的有效性和安全性概述[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(9):626-630
- 3 孙飞龙,赵庆春,汤雨虹,等. 心房颤动患者导管射频消融术后利伐沙班抗凝治疗的回顾分析[J]. 中国药师, 2017,20(1):124-126.
- 4 张薇,王晓兵,武云涛,等. 新型口服抗凝药治疗高龄非瓣膜房颤患者获益与风险的对照研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(9):1096-1098
- 5 Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: A french nationwide propensity-matched cohort study [J]. Circulation,2015,132(13):1252-1260
- 6 Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in asians with nonvalvular atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol,2016,68(13):1389-1401
- 7 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Europace, 2016, 18(11): 1609-1678
- 8 龙安华,张立海,李鸿达,等. 利伐沙班与低分子肝素预防老年髋部骨折深静脉血栓的有效性和安全性[J]. 上海医

- 学,2014,37(1):35-38
- 9 Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review[J]. Thromb Haemost, 2018,118(12):2171-2187
- 10 Fox KA, Piccini JP, Mahaffey KW, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment[J]. European Heart Journal,2011,32(19):2387-2394
- 11 吴玥,冯静,彭燕,等. 新型抗凝药与华法林用于非瓣膜性房颤患者卒中防治的成本效果分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(12):1003-1007
- 12 Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) Study [J]. J Am Heart Assoc, 2017,6(12):e007034
- 13 Peacock WF, Tamayo S, Patel M, et al. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation who are receiving rivaroxaban [J]. Ann Emerg Med,2017,69(5):541-550
- 14 Lip G, Pan X, Kamble S, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a “real-world” observational study in the United States[J]. Int J Clin Pract,2016,70:752-763
- 15 Chan YH, Yeh YH, Tu HT, et al. Bleeding risk with dabigatran, rivaroxaban, warfarin, and antiplatelet agent in Asians with non-valvular atrial fibrillation[J]. Oncotarget, 2017,8(58):98898-98917
- 16 颜赛龙,赛音夫, Lam HT,等. 新型口服抗凝药对我国非瓣膜性心房颤动患者治疗效果与安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学,2017,20(11):1341-1347
- 17 王宇,郭军,饶友义,等. 利伐沙班致各部位出血的不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国药业,2015,24(21):58-59  
(2019-08-29 收稿 2020-03-16 修回)