

## · 述评 · 综述 · 论坛 ·

## 利伐沙班致皮疹文献病例分析

钱正月 温浩 张秀红

(南京医科大学附属无锡市人民医院药学部 江苏无锡 214023)

**摘要 目的:**探究利伐沙班导致皮疹的特点,为患者安全用药提供参考。**方法:**检索国内外数据库,获得利伐沙班致皮疹的病例报道文献,对病例的患者年龄、性别、既往病史,利伐沙班使用目的、使用剂量、联合用药,药品不良反应(ADR)出现时间、临床表现、处理、预后等信息,以及 ADR 关联性评价结果进行统计分析。**结果:**共检索获得 16 篇文献(16 例患者)。ADR 患者男女比例为 1:1,>60 岁老年患者 11 例(68.7%)。16 例患者中 14 例的利伐沙班给药剂量符合药品说明书规定,12 例患者联用了其他药物;5 例(31.3%)患者用药后第 3 天出现皮疹,3 例(18.8%)在用药 10 d 时出现。16 例均出现全身多处散在红斑,其中 8 例明确诊断为伴嗜酸粒细胞增多及系统症状的药疹综合征、特发性血小板减少性紫癜、白细胞破碎性血管炎、血清病和神经性水肿;患者经治疗后症状改善。5 例患者关联性评价为“很可能有关”,11 例为“可能有关”。**结论:**临床工作中要关注利伐沙班导致的皮疹,长期服药患者仍应引起重视。

**关键词** 利伐沙班;皮疹;药品不良反应;文献分析;安全用药

**中图分类号:**R973<sup>+</sup>.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)01-0056-05

### Literature Analysis of Rash Caused by Rivaroxaban

Qian Zhengyue, Wen Hao, Zhang Xiuhong

Department of Pharmacy, Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the characteristics of rash induced by rivaroxaban and provide a reference for safe drug use. **Methods:** Domestic and foreign literature databases were searched and case reports of rash caused by rivaroxaban were screened. Information such as age, gender, primary disease, the purpose of using rivaroxaban, dosage, combined medication, time of ADR, clinical feature, treatment, outcome, and the results of ADR correlation evaluation were statistically analyzed. **Results:** 16 case reports were selected (16 patients). The ratio of male to female was 1:1, and there were 11 elderly patients (68.7%) older than 60 years. The dose of rivaroxaban in 14 of the 16 patients complied with the drug instructions, 12 patients had concomitant medication, 5 patients (31.3%) developed a rash after d3, followed by d10 (3 cases, accounting for 18.8%). All 16 patients showed multiple erythema scattered throughout the body, 8 of them were diagnosed with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, idiopathic thrombocytopenic purpura, leukocytoclastic vasculitis, serum disease and angioedema, and symptoms improved after treatment. Relevance was evaluated as “probable” in 5 patients and “possible” in 11 patients. **Conclusion:** Rash caused by rivaroxaban should be noticed during clinical working, patients who took long-term medication should still pay attention.

**KEY WORDS** Rivaroxaban; Rash; Adverse drug reaction; Literature analysis; Safe medication

直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)因其在一定范围内抗凝作用可预测,无需常规监测,和华法林相比,与食物、药物相互作用可能性相对较低、颅内出血风险相对较小,因此临床应用广泛<sup>[1,2]</sup>。利伐沙班是一种抗凝血因子 Xa 的 DOAC,用于降低非瓣膜性心房颤动(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)患者的卒中和全身性栓塞的

风险,预防膝关节或髋关节手术患者的深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT),以及 DVT 和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)的治疗。其常见不良反应(adverse drug reaction, ADR)为出血,但利伐沙班其他 ADR 也应引起临床重视。利伐沙班说明书中记载的非出血性不良反应中,皮肤及皮下组织疾病损伤(包括瘙痒、水疱)发生率≥

1%,但目前国内关于利伐沙班引起皮疹报道较为少见。为了解利伐沙班所致皮疹的临床特点,本文收集文献病例并进行整理分析,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

以“利伐沙班”和“皮疹”或“药疹”以及“Rivaroxaban”和“Rash”或“Drug Eruption”或“Skin Lesion”为关键词,检索 PubMed、Embase、Elsevier Science Direct、CNKI、WanFang Data 数据库(检索时限均为建库至2018年12月),纳入利伐沙班致皮疹的个案报道文献。

### 1.2 病例入选标准和排除标准

**1.2.1 入选标准** 服用利伐沙班后出现皮疹或引发其他疾病导致皮疹的发生;利伐沙班用药情况、出现皮疹的临床表现和转归等资料相对完整;中文或英文的案例报道。

**1.2.2 排除标准** 综述性文献中提到的病例以及重复报道的病例。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 数据提取** 采用回顾性研究方法,由两位研究人员按照“1.2”项下标准独立筛选文献,详细阅读文献,提取文中信息,再对信息进行核对,意见不一致时共同讨论解决。

**1.3.2 统计分析项目** 采用 Excel 软件,设计专门表格录入文献信息,纳入分析病例的患者年龄、性别、既往病史,利伐沙班使用目的、使用剂量、联合用药,ADR 出现时间、改善时间、临床表现、处理、预后等信息进行整理和统计分析。

**1.3.3 药品不良反应关联性评价** 利用诺氏(Naranjo's)评估量表<sup>[3,4]</sup>评估利伐沙班与 ADR 的关联性(见表1)。总分 $\geq 9$ 分为“肯定有关”;总分5~8分为“很可能有关”,总分1~4分为“可能有关”,总分 $\leq 0$ 分为“可疑”。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

共检索到156篇文献,剔除重复文献后得到128篇,剔除非中文或英文文献以及非个案报道后得到25篇,剔除皮疹发生主要情况描述不清的报道9篇,最终纳入16篇文献<sup>[5-20]</sup>,包含16个病例,其中中文文献2篇(包含2个病例),英文文献14篇(包含14个病例)。文献检索流程图见图1。

表1 诺氏评估量表

序号	相关问题	评分		
		是	否	未知
1	该 ADR 此前是否有结论性报告?	+1	0	0
2	该 ADR 是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0
3	该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0
4	该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0
5	是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0
6	该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0
7	药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0
8	该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0
9	患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0
10	是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0

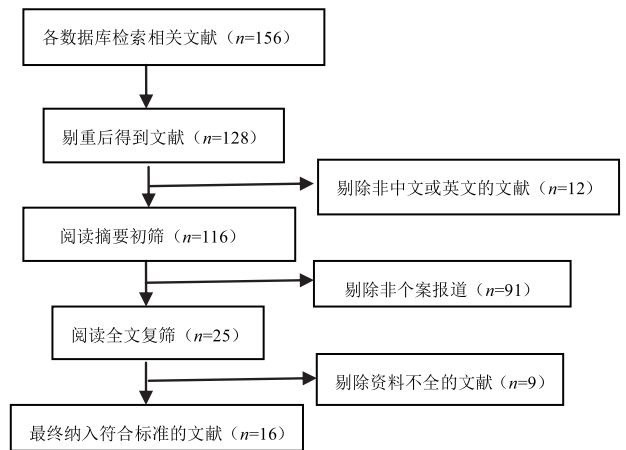


图1 文献筛选流程图

### 2.2 ADR 关联性评价结果

16例 ADR 中,关联性评价为“很可能有关”(诺氏量表评分5~8分)的5例,关联性评价为“可能有关”(诺氏量表评分1~4分)的11例。

### 2.3 患者基本情况

16例患者中,男女患者各8例,年龄28~79岁,>60岁老年患者11例(68.7%),其中1例患者未标明具体年龄<sup>[11]</sup>。2例患者来自中国,白种人3例,非裔美国人1例,西班牙人1例,其余7例未注明。1例患者原患斑块状银屑病<sup>[10]</sup>,3例患者无皮疹相关病史,其他病例未注明。8例患者无食物、药物过敏史,其他8例未注明。

### 2.4 利伐沙班用药情况

16例 ADR 中,14例具体说明了利伐沙班的给药剂量,均符合药品说明书,2例用量不详(1例用于治疗抗磷脂综合征和视网膜血栓,1例用于治疗DVT)。14例已知利伐沙班用药剂量的 ADR 中,9例为膝关节置换术后预防静脉血栓形成,利伐沙班用量为10 mg qd;3例用于预防 NVAf 患者血栓形

成,2例用于PTE和DVT,利伐沙班用量为20 mg qd,其中PTE和DVT的初始治疗剂量为15 mg bid。

12例患者联用了其他药物,1例患者未联合用药<sup>[11]</sup>,3例患者未注明是否联合用药。联用药物包括治疗高血压、糖尿病以及膝关节骨性关节炎的药物(见表2),其中1例患者因合并高血压、糖尿病,使用阿司匹林作冠心病的一级预防<sup>[12]</sup>。

表2 患者原患疾病与联合用药情况

原患疾病	例数	联合用药情况
高血压	7	美托洛尔、缬沙坦/氢氯噻嗪、赖诺普利、洛沙坦、卡维地洛、呋塞米、雷米普利
膝关节骨性关节炎	3	帕瑞昔布钠、对乙酰氨基酚、加巴喷丁、羟考酮、曲马多
高脂血症	2	依折麦布、辛伐他汀
糖尿病	4	胰岛素、西格列汀、格列美脲、二甲双胍
IgA 肾病	1	甲泼尼龙
抑郁症	2	舍曲林
冠心病	2	阿司匹林、洛沙坦、阿托伐他汀、雷米普利
痛风	1	别嘌醇
心力衰竭	1	螺内酯、呋塞米、地高辛
不详	3	锯叶棕、阿托伐他汀(其中1例)

注:由于有患者同时患多种疾病,遂表中联合用药例数大于病例数。

### 2.5 ADR 发生时间

利伐沙班致皮疹发生的最短时间是第1次用药后,最长为4个月;发生频率最高的是用药后的第3天,其次为用药后第10天。有3例患者再次使用了可疑药物,其中2例在服用利伐沙班3 d后出现症状,再次服用后1 d或2 d又出现类似症状<sup>[5,11]</sup>,1例患者在用药第10天出现皮疹,再次用药后3 d内出现不适<sup>[18]</sup>,见表3。

### 2.6 皮疹的临床表现

16例患者均出现全身多处散在红斑。7例患者出现不同程度的瘙痒,1例患者的首发症状是透明性水泡以及下肢肿胀,1例出血性水疱,1例上臂和背部出现脓疱。16例患者中8例有较明确的临床诊断,2例诊断为伴嗜酸粒细胞增多及系统症状的药疹综合征(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS),1例诊断为特发性血小板

减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP),3例诊断为白细胞破碎性血管炎(leukocytic vasculitis, LCV),以及血清病和神经性水肿各1例。见表4。

表4 8例有明确诊断 ADR 患者的临床表现

序号	诊断	临床表现
1 <sup>[13]</sup>	DRESS	累及多个关节的疼痛性腱鞘炎,中度凹陷性水肿,从内臂延伸到腋窝和躯干的红色斑丘疹,胆汁淤积式的肝脏功能受损,肌酐轻度增加,尿液中偶尔出现红细胞,少量蛋白尿,血常规显示白细胞以及嗜酸性粒细胞增多
2 <sup>[14]</sup>	DRESS	用药 d10 出现寒战,体温升高(最高40.5℃),d15 出现全身性皮肤红斑伴瘙痒,停用利伐沙班后44 h内出现原因不明的高热,嗜酸性粒细胞增多,肺部浸润影,急性肾功能衰竭,多发性淋巴结病,肝功能异常
3 <sup>[15]</sup>	ITP	皮疹,头晕,深色大便,血小板计数下降,尿镜下血尿
4 <sup>[16]</sup>	LCV	全身多处弥漫性皮疹
5 <sup>[17]</sup>	LCV	弥漫性红色皮疹,伴恶臭、水肿,右下肢皮肤病变出现继发感染,红细胞沉降率和C反应蛋白升高
6 <sup>[18]</sup>	LCV	双侧下肢紫癜
7 <sup>[19]</sup>	血清病	体温升高伴寒战,易疲劳,双侧前臂疼痛,四肢肿胀,背部有鞭痕样红斑,肾功能正常上限,ALT水平为正常上限两倍,血清总补体下降,白细胞增多
8 <sup>[20]</sup>	神经性水肿	全身严重瘙痒,发红和荨麻疹样病变,同时出现双眼和双唇的血管性水肿,轻度呼吸短促和支气管痉挛

### 2.7 ADR 的处理与转归

16例患者发生ADR后均予停药,且预后良好。部分患者给予对症处理,其中11例患者予不同剂量的抗过敏药物或激素对症治疗,诊断为ITP的患者输注了血小板和免疫球蛋白<sup>[15]</sup>,1例LCV患者经验性使用了抗菌药<sup>[17]</sup>。症状缓解时间为2~14 d(中位时间为6 d),4例患者症状改善,但恢复时间未注明。

## 3 讨论

### 3.1 口服抗凝药引起的皮疹

不同口服抗凝药均有引起皮疹的报道,华法林除了可引起过敏反应导致皮疹,还可诱导皮肤坏死,严重者可导致败血症甚至死亡,其机制可能与蛋白

表3 利伐沙班用药剂量与出现皮疹的时间(n)

给药剂量	用药后出现皮疹的时间									
	第1次给药	d2	d3	d4	d7	d10	d15	约6周	4个月	合计
10mg qd	-	1	2	-	-	2	-	-	-	5
20mg qd	-	-	1	-	-	1	2	-	1	5
15mg bid	1	-	2	1	-	-	-	-	-	4
不详	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2
合计	1	1	5	1	1	3	2	1	1	16

注:“-”表示未发生皮疹。

C、蛋白S、凝血因子等的缺乏导致短暂性高凝状态有关<sup>[21,22]</sup>。达比加群酯也可引起类似于利伐沙班所致的药疹、LCV、DRESS等,此外,还可引起中毒性表皮坏死松解症,但该患者同时服用了铁剂,很难确定该反应是由哪一种药物导致,或者是由于这两种药物的相互作用<sup>[23-25]</sup>。而依度沙班、阿哌沙班目前未在我国上市,关于皮肤损伤的不良反应报道也相对较少。

### 3.2 利伐沙班致皮疹的特点

3.2.1 皮疹与性别、年龄的关系 利伐沙班致皮疹的患者性别无明显差异,表明服药的男女患者都有可能发生皮肤损伤。患者年龄区间为28~79岁,其中>60岁老人占68.7%,这可能与需要抗凝治疗的老年人更多有关。但目前研究有限,仍需要大样本的研究发现其中的规律,寻找高危人群从而引起重视。

3.2.2 皮疹与药物剂量的关系 本文收集的病例中,利伐沙班一般以固定剂量给药<sup>[26]</sup>,且剂量符合药品说明书。根据目前的资料,皮疹与利伐沙班剂量无明显相关,需要更多的研究进行分析证实。利伐沙班发生ADR较集中的时间(31.3%的患者)为用药后第3天,在不同的剂量区间均有分布,且再次使用可疑药物再发皮疹的时间均在72h内,这可能与T细胞介导的迟发型药物超敏反应有关<sup>[27]</sup>。

3.2.3 皮疹的临床表现 本文收集的病例中,患者均不同程度出现全身多处弥漫性的皮疹。3例诊断为DRESS,表现为发热、血液系统异常、淋巴结肿大和多器官受累,肝脏、肾脏、心脏和/或肺是最常累及的器官<sup>[28]</sup>,其中1例患者停用利伐沙班后,因低血压和心动过缓入住重症监护病房(ICU),1例患者嗜酸性粒细胞未升高,可能是与患者对药物敏感性高、症状速发及时停药有关<sup>[11]</sup>。血清病最常见的症状是皮疹、发热、关节痛或关节炎,患者还出现了肝肾功能损伤。出现神经性水肿的患者还表现为双眼、双唇水肿,轻度呼吸短促和支气管痉挛。而怀疑LCV的患者常伴红细胞沉降率和C反应蛋白升高。

### 3.3 利伐沙班致皮疹的处理及预后

一旦发生皮肤损伤,停用可疑药物,给予抗组胺药或糖皮质激素治疗。尽管糖皮质激素治疗DRESS仍存在争议<sup>[29]</sup>,诊断为ITP的患者,输注了血小板、免疫球蛋白。患者预后较好,无死亡案例。

### 3.4 利伐沙班致皮疹的可能机制

研究表明,利伐沙班相对分子质量较小,在没有药物暴露的情况下,服药时间短,不足以引起免疫应

答,可能是假性变态反应<sup>[7]</sup>。但根据Gell和Coombs系统的药物免疫反应分类,可能是免疫球蛋白E介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化引起的I型反应,不排除由T细胞介导的IV型反应。有患者服用利伐沙班引起不良反应,换用阿哌沙班后未发生类似症状,由于两者的代谢方式、赋形剂、相对分子质量、抗Xa因子的亲和力相似,尚不清楚患者出现皮疹的具体机制<sup>[12]</sup>。

另外,利伐沙班也引起了DRESS、ITP以及LCV。DRESS通常由抗癫痫药、抗菌药、抗病毒药等引起。有研究认为是由药物特异性免疫应答引起,伴有特异性T细胞活化,但也不排除病毒再激活机制<sup>[28]</sup>。ITP的发病机制可能与抗体介导的血小板破坏引起血小板寿命缩短以及生成受损有关,也可能涉及B细胞产生的特异性免疫球蛋白G自身抗体<sup>[30]</sup>。药物诱导的LCV是一个排除了感染、自身免疫疾病、炎症等可能诊断后的排他性诊断,可能与小血管中免疫复合物的沉积有关<sup>[31]</sup>。由于皮疹是一种非特异性表现,很多疾病可能伴随皮疹的发生,在怀疑药物的同时,也要注意排除患者隐匿性疾病。

### 3.5 小结

总之,在临床工作中要关注利伐沙班导致的皮疹,长期服药患者更应引起重视,一旦出现皮肤异常,应立即停药,积极对症治疗,并对肝、肾、血液、肺等进行检查,加强监测,避免再次使用该药。

## 参 考 文 献

- 1 Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(2): 236-248
- 2 Inohara T, Xian Y, Liang L, et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-Vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality[J]. *JAMA*, 2018, 319(5):463-473
- 3 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2):239-245
- 4 Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL, et al. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10):897-904
- 5 张莉,宋涛,胡晓岩.利伐沙班致药疹一例[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(44): 3601
- 6 宋金带,熊芬,苏芬丽.口服利伐沙班致水泡、水肿和皮疹1例[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(7):446-447
- 7 Rudd KM, Panneerselvam N, Patel A. Rash associated with rivaroxaban use[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(6):347-349

- 8 Ferreira C, Oliveira A, Furtado A, et al. Bullous pemphigoid-like skin eruption during treatment with rivaroxaban: a clinical case study[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2018, 5(3):000724
- 9 Vernon HM, Nielsen AK, O'Bryan EC. Hypersensitivity reaction after administration of rivaroxaban (Xarelto)[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(7):1325. e1-1325. e2
- 10 Yates J, Choudhry M, Keys G. A case report describing a suspected rivaroxaban hypersensitivity reaction in a surgical patient[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(2):159-161
- 11 Chiasson CO, Canneva A, Roy FO, et al. Rivaroxaban-induced hypersensitivity syndrome[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2017, 70(4):301-304
- 12 Sasson E, James M, Russell M, et al. Probable rivaroxaban-induced full body rash: A case report[J]. *J Pharm Pract*, 2018, 31(5):503-506
- 13 Barrett P, Vuppalandhi R, Masuoka H, et al. Severe drug-induced skin and liver injury from rivaroxaban[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6):1856-1858
- 14 Radu C, Barnig C, de Blay F. Rivaroxaban induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26(2):124-126
- 15 Pop MK, Farokhi F, Iduna L. Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(3):531. e1-531. e2
- 16 Chaaya G, Jaller-Char J, Ghaffar E, et al. Rivaroxaban-induced leukocytoclastic vasculitis: A challenging rash [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(6):577-578
- 17 Dean R, Messer AM, Pickett M, et al. A case of leukocytoclastic vasculitis caused by novel anticoagulant rivaroxaban [J]. *Dermatol Online J*, 2017, 23(11):19
- 18 Hasbal NB, Baştürk T, Koç Y, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with a new anticoagulant: rivaroxaban[J]. *Turk J Haematol*, 2017, 34(1):116-117
- 19 Snyder DJ, Matusik FB. Rivaroxaban-induced serum sickness after total knee arthroplasty [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(18):1567-1571
- 20 Altin C, Ozturkeri OA, Gezmis E, et al. Angioedema due to the new oral anticoagulant rivaroxaban[J]. *Ann Card Anaesth*, 2014, 17(2):173-174
- 21 Floyd C, Leung S. Warfarin induced generalized dermatitis—a case study [J]. *Internet J Allied Heal Sci Pract*, 2013, 11(4):11-14
- 22 Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, et al. Warfarin-induced skin necrosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61(2):325-332
- 23 To K, Reynolds C, Spinler SA. Rash associated with dabigatran etexilate [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(3):e23-e27
- 24 Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, et al. Dabigatran associated leukocytoclastic vasculitis[J]. *Case Rep Med*, 2015, 2015(4):1-2
- 25 Tsoumpris A, Tzimas T, Gkabrelas K, et al. Iron complex, dabigatran and toxic epidermal necrolysis syndrome: a case-report[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(2):177-178
- 26 Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review[J]. *Chest*, 2017, 151(1):127-138
- 27 Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, et al. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back[J]. *Clin Transl Allergy*, 2015, 5(1):31
- 28 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(5):693. e1-693. e14
- 29 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(5):709. e1-709. e9
- 30 Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13):995-1008
- 31 Micheletti RG, Werth VP. Small vessel vasculitis of the skin [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(1):21-32