回顾性分析利伐沙班对老年心房颤动合并稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病患者结局的影响

褚玉会，左耀武，张殿福
（东南大学附属中大医院溧水分院老年科，江苏南京 211299）

摘要：目的 回顾性分析不同剂量利伐沙班对老年心房颤动（atrial fibrillation，AF）合并稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病（stable coronary artery disease，SCAD）患者的肾功能结局及预后的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月～ 12 月在我院接受利伐沙班治疗（≥ 3 个月）AF 合并 SCAD 的老年患者（≥ 65 岁）416 例的临床资料，根据初始用药剂量分为低剂量组（< 10 mg/d）、常规剂量组（10 ～ 15 mg/d）和高剂量组（20 mg/d）。治疗的主要有效终点包括心血管相关死亡、心肌梗死、缺血性卒中 / 短暂性脑缺血发作、肺栓塞及下肢深静脉血栓等。治疗主要安全性终点为出血事件和肾功能损害的发生。**结果** 3 组患者基线血肌酐清除率和利伐他班用药时间存在统计学差异（$P < 0.05$）。随访期间，高剂量组 AKD 发生率高于低剂量组（$P < 0.05$）。经单因素和多变量 logistic 回归模型分析，并校正利伐沙班用药时间和初始血清肌酐清除率后，利伐他班 20 mg/d 为 AF 合并 SCAD 患者发生肾功能损害的独立危险因素（比值比＝ 3.579，95% 置信区间：1.879 ～ 9.974），且对于基础血清肌酐清除率 50 ～ 79 ml/min 或≥ 80 ml/min 的患者，利伐他班 20 mg/d 都会增加 AF 合并 SCAD 患者肾功能损害的发生风险（比值比＝ 6.876，95% 置信区间：2.647 ～ 14.652；比值比＝ 2.159，95% 置信区间：1.042 ～ 5.477）；此外，对于基础血清肌酐清除率 50 ～ 79 ml/min 者，利伐他班常规剂量（10 ～ 15 mg/d）也会增加 AF 合并 SCAD 患者发生肾功能损害的风险（比值比＝ 1.254，95% 置信区间：1.001 ～ 1.959）。**结论** 利伐沙班 20 mg/d 会增加既往接受过经皮冠状动脉介入术的 AF 合并 SCAD 老年患者肾功能损害的发生风险。

关键词：心房颤动；稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病；利伐沙班；肾功能；肾功能损害
中图分类号：R973 ＋ .2；R541.7 ＋ 5；R541.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)05-0499-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.05.016

Retrospectively analysis on rivaroxaban on outcomes of in elderly patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease

CHU Yuhui, ZUO Yaowu, ZHANG Dianfu
(*Department of Geriatrics, Lishui Branch of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 211299, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To retrospectively analyze the effects of different doses of rivaroxaban on renal function outcome and prognosis in elderly patients with atrial fibrillation（AF）combined with stable coronary artery disease(SCAD). ***Methods*** A total of 416 elderly(≥65 years old) AF-SCAD patients who received rivaroxaban treatment(≥3 months) in our hospital from January to December 2018 were retrospectively analyzed, and divided into low-dose group(＜10 mg/d), conventional-dose group(10 - 15 mg/d) and high-dose group(20 mg/d) according to the initial dose. The primary effective end points of treatment included cardiovascular death, myocardial infarction, ischemic stroke/transient ischemic attack, pulmonary embolism and deep venous thrombosis of the lower extremities. The primary safety end points were bleeding events and acute kidney disease(AKD). ***Results*** There were statistically significant differences in baseline creatinine clearance and medication time of rivaroxaban among the three groups($P<0.05$). The incidence of AKD in the high-dose group was higher than that in the low-dose group during follow-up($P<0.05$). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed

收稿日期：2022-09-02
作者简介：褚玉会，主治医师，研究方向：老年相关疾病的诊断与治疗。
基金项目：南京市卫生科技发展项目(YKK2018027)

that after adjusting the time of administration of rivaroxaban and the initial serum creatinine clearance, rivaroxaban 20 mg/d was still an independent risk factor for AKD in patients with AF-SCAD (odds rate=3.579, 95% confidence interval: 1.879 - 9.974), and also the independent risk factor for AKD in patients with baseline serum creatinine clearance of 50 - 79ml/min or ≥80ml/min (odds rate=6.876, 95% confidence interval: 2.647 - 14.652, odds rate=2.159, 95% confidence interval: 1.042 - 5.477). In addition, for patients with baseline serum creatinine clearance of 50 - 79ml/min, the conventional dose of rivaroxaban (10 - 15 mg/d) also increase the risk of AKD in patients with AF-SCAD (odds rate=1.254, 95% confidence interval: 1.001 - 1.959). ***Conclusion*** Rivaroxaban 20 mg/d can increases AKD risk in elderly patients with AF-SCAD and received percutaneous coronary intervention.

Key words: atrial fibrillation; stable coronary artery disease; rivaroxaban; renal function; renal function impairment

在经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）后使用双联抗血小板治疗（P2Y12抑制剂＋阿司匹林）可以降低缺血性或动脉粥样硬化性血栓事件的发生风险，包括支架血栓形成、复发性心肌梗死及心血管相关死亡等[1]。部分接受PCI治疗的冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary artery disease，CAD）患者具有长期口服抗凝治疗的适应证[2]。然而近期一项大样本队列研究结果显示，服用利伐沙班会增加CAD或非瓣膜性心房颤动（atrial fibrillation，AF）患者发生急性肾脏疾病（acute kidney disease，AKD）的发生风险[3]。因此，选择合理剂量的利伐沙班对于降低AF合并稳定性CAD（stable coronary artery disease，SCAD）患者，尤其是老年患者血栓形成和AKD发生风险具有重要临床价值。根据2020年欧洲心脏病学会AF诊断和管理指南推荐，对于接受PCI治疗且缺血风险大于出血风险的AF患者，可采用利伐沙班（2.5 mg/d），1年后可增加用药剂量至15～20 mg/d；而对于低缺血风险、高出血风险者，利伐沙班的初始推荐剂量为15 mg/d，6个月后评估血栓发生风险[4]。然而该方案在老年人群中尚缺乏循证证据支持。在临床实践中，大量处于上述情况的患者仍会继续接受联合治疗，这表明指南与临床实践之间存在差距。根据PIONEER AF-PCI研究建议，低剂量（10 mg/d）或极低剂量（＜10 mg/d）利伐沙班可降低接受PCI治疗AF患者的出血发生风险[5]。本研究拟回顾性分析我院服用利伐沙班超过3个月的AF合并SCAD老年患者肾功能损害的发生风险及其他预后结局。

1 资料与方法

1.1 研究资料

回顾性分析2018年1月至12月在我院接受利伐沙班治疗的65岁以上AF合并SCAD患者849例。纳入标准：①诊断为AF和SCAD，经冠状动脉造影确定，至少有一个直径≥2 mm的冠状动脉狭窄＞50%，且在12个月内未发生急性冠脉综合征或接受介入治疗。②接受利伐沙班治疗前12个月内有PCI治疗史者。③首次服用利伐沙班，且用药时间超过3个月。④用药前CHA_2DS_2-VASc评分≥2分，具备抗凝指征。⑤用药前血肌酐清除率＞50 ml/min。排除标准：①合并糖尿病、蛋白尿、血尿、肾血管狭窄、PCI术前术后有肾前灌注不足、肾后梗阻等影响肾功能的因素。②支架血栓史，恶性肿瘤，难治性高血压。剔除随访期间早期停止抗凝治疗者，包括医疗决定（反复出血、贫血、虚弱等）或自发中断抗凝治疗。本研究方案经伦理委员会审核批准（2018027）。最终共416例患者资料被纳入队列分析，随访时间超过1年。

1.2 临床资料收集

患者入院时原因具有多样性，调取的电子病历记录包括患者的人口统计学资料［年龄、性别、体质量指数（body mass index，BMI）］、既往心肌梗死史、PCI史、冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypass grafting，CABG）史、心血管危险因素（吸烟、糖尿病、高血压、冠状动脉遗传和血脂异常）、肾功能和冠状动脉造影（由我院资深心脏病专家复阅冠状动

脉造影结果，包括左冠状动脉血管、左前降支、左旋支及右冠状动脉血管中的病变情况，支架的类型：药物涂层支架和裸金属支架）的主要指征。回顾性计算 CHA_2DS_2-VASc 评分和改良的 HAS-BLED 评分，若 HAS-BLED 评分≥ 3 分则为出血风险高 [4]。血清肌酐清除率正常值范围为 80 ～ 120 ml/min，50 ＜血清肌酐清除率＜ 80 ml/min 则提示轻度肾功能受损。此外，本研究还对患者在出血或缺血事件后接受抗血栓治疗的情况进行统计。

1.3 分组及治疗

所有患者均接受利伐沙班（拜耳医药保健有限公司，10 mg，BXHGLB1 和 BXHGKC4）治疗，根据初始用药剂量分为低剂量组（＜ 10 mg/d，n ＝ 134）、常规剂量组（10 ～ 15 mg/d，n ＝ 169）和高剂量组（20 mg/d，n ＝ 113）。部分患者联合服用抗血小板治疗（阿司匹林或氯吡格雷）。

1.4 治疗结局

主要有效终点包括心血管相关死亡、心肌梗死、缺血性脑卒中 / 短暂性脑缺血发作、肺栓塞及下肢深静脉血栓等。主要安全性终点为出血事件和 AKD。静脉和动脉血栓栓塞的诊断基于客观成像技术。出血诊断符合国际血栓与止血协会制定的标准 [6]，包括血尿、黑便或其他部位出血（如口腔出血、皮下出血 / 皮肤黏膜瘀斑、脑出血及鼻出血）。根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织指南评估患者肾功能损害情况，若患者肾小球滤过率估算值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）＜ 90 ml/（min·1.73m^2）则为轻度肾功能损害，eGFR ＜ 60 ml/（min·1.73m^2）则为中重度肾功能损害 [7]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。二分类变量以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确法。符合正态分布的连续变量以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组比较采用单因素方差分析，两两比较采用 SNK-q 检验。采用 logistic 回归分析以明确利伐沙班服用剂量是否是影响 AF 合并 SCAD 患者 AKD 发生风险的独立相关因素，并进一步基于基础血清肌酐清除率进行分层分析。以 P ＜ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

低剂量组患者血肌酐清除率低于常规剂量组和高剂量组，利伐他班的用药时长略高于常规剂量组和高剂量组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）；年龄、性别组成、BMI、CHA_2DS_2-VASc 评分、改良 HAS-BLED 评分、既往病史、CABG 史、支架类型、AF 类型及用药史等一般资料比较，差异均无统计学意义（P ＞ 0.05），见表 1。

2.2 3 组患者治疗结局比较

随访期间，3 组主要有效终点和出血事件发生率比较，差异均无统计学意义（P ＞ 0.05）；但随着利伐沙班用药剂量的增加，部分患者发生肾功能损害的风险增高，高剂量组轻度肾功能损害的发生率高于低剂量组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 2。

2.3 利伐沙班起始剂量与肾功能损害发生的关系

经单因素 logistic 回归模型分析，以 AKD 的发生作为因变量，当利伐他班 20 mg/d 时，肾功能损害的发生风险增加。基于单变量分析，经多变量 logistic 回归模型分析，校正多项混杂因素后，利伐他班 20 mg/d 仍然是 AF 合并 SCAD 患者发生肾功能损害的独立危险因素（P ＜ 0.05，表 3）。

2.4 不同基础血清肌酐清除率患者利伐沙班起始剂量与肾功能损害发生的关系

经多变量 logistic 回归模型分析，校正利伐沙班用药时间和初始血清肌酐清除率后，无论是对于基础血清肌酐清除率 50 ～ 79 ml/min 还是≥ 80 ml/min 的患者，利伐他班 20 mg/d 都会增加 AF 合并 SCAD 患者肾功能损害的发生风险；此外，对于基础血清肌酐清除率 50 ～ 80 ml/min 者，利伐他班常规剂量（10 ～ 15 mg/d）也会增加 AF 合并 SCAD 患者肾功能损害的发生风险（P ＜ 0.05，表 4）。

3 讨论

大约 5% ～ 8% 接受 PCI 治疗的患者会发生 AF。

表 1 3 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristic among the three groups of patients

指标	低剂量组（n=134）	常规剂量组（n=169）	高剂量组（n=113）	F/χ^2值	P值
年龄/岁	74.29±7.85	75.58±6.89	74.37±6.98	1.509	0.222
男性/n（%）	91（67.91）	116（68.64）	73（64.60）	0.534	0.766
BMI/kg·m^{-2}	24.35±3.79	25.04±2.86	25.16±3.20	2.351	0.097
CHA_2DS_2-VASc/分	4.52±1.38	4.74±1.25	4.77±1.20	1.510	0.222
改良HAS-BLED/分	3.14±0.72	3.25±0.62	3.15±0.82	1.109	0.331
用药时间/个月	5.13±2.26	4.43±1.72*	4.55±1.80*	5.310	0.005
高危因素/n（%）					
吸烟史	17（12.69）	27（15.98）	16（14.16）	0.664	0.985
高血压	96（71.64）	111（65.68）	76（67.26）	1.265	0.939
糖尿病	34（25.37）	51（30.18）	35（30.97）	1.184	0.947
高脂血症	79（58.96）	103（60.95）	73（64.60）	0.839	0.975
脑卒中	17（12.69）	22（13.02）	7（6.19）	3.740	0.588
CABG史/n（%）	17（12.69）	21（12.43）	8（7.08）	2.502	0.776
支架类型/n（%）					
药物涂层支架	83（61.94）	112（66.27）	78（69.03）		
裸金属支架	38（28.37）	32（18.93）	24（21.24）	5.746	0.836
两者都有	13（9.70）	25（14.79）	11（9.73）		
AF类型/n（%）					
阵发性AF	49（36.57）	70（41.42）	42（37.17）		
持续性AF	37（27.61）	47（27.81）	33（29.20）	1.199	1.000
永久性AF	48（35.82）	52（30.77）	38（33.63）		
血肌酐清除率/ml·min^{-1}	61.29±7.14	74.30±8.41*	76.93±5.23*$^{\#}$	175.20	<0.001
血肌酐清除率/n（%）					
50～80 ml/min	96（71.64）	95（56.21）	48（42.48）	21.518	0.006
≥80 ml/min	38（28.36）	74（43.79）	65（57.52）		
其他用药史/n（%）					
阿司匹林和（或）氯吡格雷	87（64.93）	102（60.36）	66（58.41）	1.206	0.997
他汀类	85（63.43）	97（57.40）	76（67.26）	2.963	0.227
钙通道阻断剂	43（32.09）	54（31.95）	36（31.86）	0.002	0.999
质子泵抑制剂	31（23.13）	40（23.67）	27（23.89）	0.022	0.989
硝酸酯类	52（38.81）	67（39.64）	41（36.28）	0.333	0.847
血管紧张素转化酶抑制/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	30（22.39）	29（17.16）	23（20.35）	1.331	0.514
肾上腺素β受体阻断剂	21（15.67）	19（11.24）	14（12.39）	1.346	0.510
利尿剂	15（11.19）	9（5.33）	12（10.62）	4.015	0.134

注：与低剂量组相比，*P < 0.05；与常规剂量组相比，$^{\#}P$ < 0.05

Note: *vs* low-dose group, *P < 0.05; *vs* conventional-dose group, $^{\#}P$ < 0.05

双联抗血小板治疗（P2Y12 抑制剂＋阿司匹林）在降低药物涂层支架植入患者血栓形成风险方面优于口服维生素 K 抗凝剂，但口服抗凝药物在降低 AF 患者缺血性脑卒中 / 短暂性脑缺血发作风险方面优于双联抗血小板治疗[8]。目前临床上对于接受支架置入的患者治疗策略必须平衡支架血栓形成、缺血性脑卒中与出血的风险[9]。现行指南多建议将口服抗凝药物联合双联抗血小板治疗，称为三联疗法，但

表 2 3 组患者主要治疗结局比较

Table 2 Comparison of main treatment outcomes among the three groups of patients

指标	低剂量组（n=134）	常规剂量组（n=169）	高剂量组（n=113）	F/χ^2值	P值
主要有效终点/n（%）	18（13.43）	14（8.28）	8（7.08）	3.429	0.634
心血管死亡	1（0.75）	3（1.78）	3（2.65）	1.366	0.928
心肌梗死	4（2.99）	5（2.96）	2（1.77）	0.461	0.994
缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作	5（3.73）	2（1.18）	2（1.77）	2.407	0.791
肺栓塞	7（5.22）	4（2.37）	1（0.88）	4.392	0.111
下肢深静脉血栓	1（0.75）	0（0.00）	0（0.00）	2.110	0.348
主要安全性终点/n（%）					
出血事件/n（%）	6（4.48）	12（7.10）	14（11.24）	5.545	0.063
大出血	0（0.00）	0（0.00）	1（0.88）	2.688	0.261
非大出血	6（4.48）	12（7.10）	13（11.50）	4.440	0.109
肾功能损害/n（%）	1（0.75）	7（4.14）	11（9.73）*	11.482	0.003
轻度	1（0.75）	7（4.14）	9（7.96）*	8.152	0.017
中重度	0（0.00）	0（0.00）	2（1.77）	5.389	0.068

注：与低剂量组相比，*P<0.05

Note: *vs* low-dose group, *P<0.05

表 3 Logistic 回归分析利伐沙班用药量与肾功能损害发生的相关性

Table 3 Logistic regression analysis of the correlation between rivarxaban dosage and renal function damage

利伐沙班剂量	单因素分析		多因素分析 - 模型 1		多因素分析 - 模型 2	
	比值比（odds ratio，OR）［95%（confidence interval，CI）］	P 值	OR（95%CI）	P 值	OR（95%CI）	P 值
＜ 10 mg/d	1.00	–	1.000	–	1.000	–
10 ～ 15 mg/d	1.24（0.98 ～ 3.20）	0.120	0.98（0.54 ～ 2.82）	0.217	1.00（0.53 ～ 3.44）	0.226
20 mg/d	3.46（1.55 ～ 12.31）	＜ 0.001	3.29（1.48 ～ 9.62）	＜ 0.001	3.58（1.88 ～ 9.97）	＜ 0.001

注：模型 1，校正年龄、性别组成、BMI、CHA_2DS_2-VASc 评分、改良 HAS-BLED 评分、利伐他班用药时间、既往病史、CABG 史、支架类型、AF 类型、是否联合抗血小板药物因素；模型 2，在模型 1 的基础上进一步校正利伐沙班用药时间和初始血清肌酐清除率

Note: model 1, adjusted for factors such as age, gender composition, BMI, CHA2DS2-VASc score, modified HAS-BLED score, duration of rivastaban use, past medical history, CABG history, stent type, AF type, and whether antiplatelet drugs are combined; model 2, based on model 1, further adjust the administration time of rivaroxaban and the initial serum creatinine clearance rate

表 4 多因素 logistic 回归分析利伐沙班用药量与不同血清肌酐清除率患者肾功能损害发生的相关性

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of the relationship between the dosage of rivalsaban and renal function impairment in patients with different serum creatinine clearance rates

利伐沙班剂量	50 ～ 79 ml/min		≥ 80 ml/min	
	OR（95%CI）	P 值	OR（95%CI）	P 值
＜ 10 mg/d	1.000	–	1.000	–
10 ～ 15 mg/d	1.25（1.00 ～ 1.96）	0.047	1.04（0.64 ～ 2.95）	0.271
20 mg/d	6.88（2.65 ～ 14.65）	＜ 0.001	2.16（1.04 ～ 5.48）	0.001

这种方案可能会导致大出血，尤其是对于老年患者，在治疗后的第 1 个月内出血率约为 2.2%，在治疗的第 1 年内出血率超过 10%。

利伐沙班非维生素 K 拮抗剂，作为 Xa 因子直接抑制剂，其不需要抗凝血酶Ⅲ介导就可选择性阻断 Xa 因子活性位点，且可避免维生素 K 拮抗剂药物

（如华法林）应用过程中对国际标准化比值的密切监测[10—11]。研究显示，将小剂量利伐沙班作为二级预防能进一步降低急性冠脉综合征患者由心血管原因、心肌梗死和脑卒中导致的死亡风险[12]。然而目前临床尚未形成统一的利伐他班用药方案，尤其是对于治疗剂量的选择尚存争议。本研究结果显示，低剂量组患者平均血肌酐清除率低于常规剂量组和高剂量组，提示对于肾功能减退的老年患者，应选择较低剂量利伐沙班以避免抗凝过度。此外，不同利伐沙班初始治疗剂量的患者主要有效终点发生率比较并无统计学差异，但是服用利伐沙班 20 mg/d 的 AF 合并 SCAD 患者发生肾功能损害的风险可能会增加 3.579 倍。

AF 与 CAD 在血栓形成后的发病机制不同，AF 引发的主要是脑梗塞或全身性梗塞，而 CAD 并发的临床事件主要是急性冠脉综合征[13]。利伐沙班在国内最早被批准用于静脉血栓栓塞性疾病的治疗及预防。Antignani 等[14] 的回顾性研究显示，15 ～ 20 mg/d 利伐沙班对血栓有良好的促纤溶作用，且用药期间所有患者肝肾功能均正常。随着研究的深入，利伐沙班在心血管方面应用愈来愈收到关注。Xie 等[15] 的系统回顾及 meta 分析结果显示，利伐沙班可用于 CAD 的二级预防，且已有研究证实利伐沙班在高龄 AF 患者抗凝治疗中 15、20mg/d 剂量预防栓塞疗效显著，但因老年患者出血风险增加，故最佳剂量仍需进一步探索[16—17]。而 Kubitza 等[18] 证实对于 60 岁以下成年患者，10 mg/d（一日 1 次）利伐沙班可有效预防、治疗静脉血栓，且可能在安全性和有效性之间达到最佳平衡。

在接受抗凝药物治疗期间患者肾功能指标下降较常见，尤其随着年龄的增长老年患者肾单位数目减少且肾小球滤过率下降，肾功能更易受到影响。部分应用华法林的患者会由肾功能损害发展为慢性肾脏病。Yao 等[19] 利用美国 Optum 实验室索赔数据库和电子健康记录对现实数据进行分析，发现与华法林相比，非维生素 K 拮抗剂（包括达比加群或利伐沙班）AKD 不良预后风险更低。然而 ANNEXA-4 研究显示，口服 FXa 因子抑制剂的患者 eGFR 下降较华法林更明显（−1.42 ml/min *vs* −0.92 ml/min，$P = 0.01$）[20]。提示利伐沙班对肾功能的影响不可忽视，尤其是老年患者，肾功能普遍降低，在制定初始给药剂量时，血清肌酐清除率是重要参考指标。本研究通过回顾性分析血清肌酐清除率＞ 50 ml/min 的老年患者利伐沙班的用药情况，71.64% 血清肌酐清除率 50 ～ 80 ml/min 的患者利伐沙班的初始口服剂量＜ 10 mg/d，而对于血清肌酐清除率≥ 80 ml/min 的患者利伐沙班的初始口服剂量并没有明显的剂量倾斜，但是选择 10 mg/d 以上剂量的患者比例更高。通过对 AF 合并 SCAD 患者进行分层分析发现，无论是血清肌酐清除率 50 ～ 80 ml/min 的患者，还是血清肌酐清除率≥ 80 ml/min 的患者，利伐他班 20 mg/d 都会增加 AF 合并 SCAD 患者肾功能损害的发生风险；甚至对于基础血清肌酐清除率 50 ～ 80 ml/min 者，利伐他班常规剂量（10 ～ 15 mg/d）也会将 AF 合并 SCAD 患者肾功能损害的发生风险增加约 1.254 倍。目前，国内对于抗凝剂相关肾功能损害的关注度较低，但是抗凝剂对肾功能的直接损伤作用不可忽视，尤其是接受 PCI 治疗的老年患者，由于受到造影剂的影响，肾小球滤过屏障可能已经出现损伤，因此慎重选择利伐他班的起始剂量十分重要。

4 结论

利伐沙班 20 mg/d 会增加既往接受过 PCI 术的 AF 合并 SCAD 老年患者肾功能损害的发生风险，但 3 组患者的主要有效终点和出血事件的发生率并无统计学差异，因此建议临床考虑对这部分患者选择小剂量或常规利伐沙班，并尽量实现定时肾功能监测和随访。本研究尚存在不足，本研究为回顾性研究，并未进行随机双盲对照分组，仅根据患者初始用药情况进行分组，未明确药物剂量与疾病程度相关性，导致结果可能存在偏差；本研究已尽量扩大样本，且平衡各组间疾病状态差异，已尽量消除疾

病严重程度对结局的干扰。日后还需进一步进行多中心多指标研究，提升研究结果的可靠性，为 AF 合并 SCAD 老年患者使用低剂量利伐沙班提供依据，在保证疗效的同时，又能减少不良结局的发生。

参考文献：

[1] 黄智勇. 华法林抗凝作用的影响因素研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(3): 449-451.

[2] 郑必龙, 刘俊. 华法林抗凝血作用及影响因素分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(11): 1975-1977.

[3] Vimalesvaran K, Dockrill SJ, Gorog DA. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: insights from clinical practice[J]. Vasc Health Risk Manag, 2018, 14: 13-21.

[4] 赵丹, 周鹏. 冠心病合并心房颤动患者PCI术后两联与三联抗栓治疗安全性和有效性的meta分析[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(3): 210-214.

[5] Özdemir M. PIONEER AF-PCI trial[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017, 45(Suppl 4): 10-14.

[6] Sirotich E, Guyatt G, Gabe C, *et al*. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(8): 2082-2088.

[7] Chu R, Li C, Wang S, *et al*. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(7): 1175-1182.

[8] 陈纪林, 高立建. 经皮冠状动脉介入治疗术后双联抗血小板治疗研究进展[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(3): 161-163.

[9] 唐映红, 陈庆伟, 柯大智, 等. 稳定性冠心病患者心房颤动与高敏肌钙蛋白T的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(12): 1170-1174.

[10] Peterson ED, Ashton V, Chen YW, *et al*. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2019, 212: 113-119.

[11] 王征, 闫盈盈, 朱昀, 等. 高龄稳定性冠心病合并非瓣膜性心房颤动患者抗栓治疗现状研究[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3): 246-249.

[12] Korjian S, Braunwald E, Daaboul Y, *et al*. Safety and efficacy of rivaroxaban for the secondary prevention following acute coronary syndromes among biomarker-positive patients: Insights from the ATLAS ACS2-TIMI51 trial[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2019, 8(2): 186-193.

[13] Bai Y, Zhu J, Yang YM, *et al*. Clinical characteristics and one year outcomes in Chinese atrial fibrillation patients with stable coronary artery disease: a population-based study[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(8): 665-671.

[14] Antignani PL, Allegra C, Fareed J. Treatment of deep vein thrombosis with rivaroxaban and its potential to prevent the post-thrombotic syndrome[J]. Int Angiol, 2019, 38(1): 17-21.

[15] Xie C, Hang Y, Zhu J, *et al*. Benefit and risk of adding rivaroxaban in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2021, 44(1): 20-26.

[16] 武云涛, 姚璐, 田国祥, 等. 利伐沙班在高龄老年非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的疗效及安全性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(9): 1066-1068.

[17] 姚璐, 陈艳梅, 张薇, 等. 高龄患者应用利伐沙班出血相关事件的回顾性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(8): 963-966.

[18] Kubitza D, Berkowitz SD, Misselwitz F. Evidence-based development and rationale for once-daily rivaroxaban dosing regimens across multiple indications[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(5): 412-422.

[19] Yao X, Tangri N, Gersh BJ, *et al*. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(21): 2621-2632.

[20] Demchuk AM, Yue P, Zotova E, *et al*. Hemostatic efficacy and anti-FXa (Factor Xa) reversal with andexanet α in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 substudy[J]. Stroke, 2021, 52(6): 2096-2105.

（编辑：王　佳）