·药物安全与合理应用·

利伐沙班致出血不良反应的国内外文献分析

孙　雪,郭彩会,宋浩静,董占军
(河北省人民医院药学部,石家庄 050051)

[摘要]　**目的**:分析利伐沙班致出血不良反应的发生情况及临床特点,为临床合理用药提供参考。**方法**:检索利伐沙班上市以来中国知网、维普、万方数据库、中国医院数据图书馆、PubMed 和 EMBase 数据库收载的出血不良反应文献,进行统计分析。**结果**:利伐沙班致出血不良反应的有效文献报道共 51 篇,涉及 59 例患者;患者年龄分布以 60 岁以上居多(51 例,86.44%);出血多发生在用药后 30 d 内(27 例,45.76%);以脑出血多见(15 例,25.42%);目前以常规治疗最为普遍(26 例,44.07%);从治疗转归情况来看,1~7 d 停止出血病例最多(29 例,49.15%);死亡病例共 6 例,以入院 14 d 内死亡居多(5 例,83.33%)。**结论**:利伐沙班引起的出血不良反应需引起临床高度重视,需加强用药监测,以减少致命性出血不良反应的发生。

[关键词]　利伐沙班;出血;药物不良反应;文献分析
[中图分类号]　R972　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)21-2003-06

Rivaroxaban-induced bleeding: analysis of literature in China and abroad

SUN Xue, GUO Cai-hui, SONG Hao-jing, DONG Zhan-jun
(*The Pharmaceutical Department of Hebei General Hospital*, *Shijiazhuang* 050051, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To analyze the occurrence and clinical characteristics of bleeding induced by rivaroxaban in order to provide reference for clinical medication. **Methods**: Bleeding adverse reaction literature from CNKI, VIP, Chinese Hospital Data Library, Wanfang, PubMed and EMBase since the listing of rivaroxaban were collected and analyzed. **Results**: A total of 51 effective literature of report cases regarding bleeding ADR induced by rivaroxaban, involving 59 patients, were identified and included in the analysis. The majority of patients were over 60 years old (51 cases, 86.44%). Most of bleeding occurred within 30 days after medication (27 cases, 45.76%). Cerebral hemorrhage was commonly seen (15 cases,25.42%). Conventional treatment is mostly applied (26 cases,44.07%). In terms of treatment outcome, most bleeding stopped within 1 to 7 days (29 cases, 49.15%). There were 6 deaths, the majority of which occurred within 14 days of admission (5 cases, 83.33%). **Conclusion**: The bleeding ADR induced by rivaroxaban need to be highly valued in clinical, and drug monitoring need to be strengthened to reduce the occurrence of fatal bleeding ADR.

[**Key words**]　rivaroxaban; bleeding; adverse drug reactions; literature analysis

心房颤动(atrial fibrillation,AF)是一种最普遍的心律失常,发生率为 1.5%~2%,2018 年全球有 3 350 万 AF 患者,AF 患者缺血性脑卒中的年发生率平均为 5%,是非 AF 患者的 2~7 倍,因此建议抗凝以减少卒中的发生率[1-3]。利伐沙班是一种直接的 Xa 因子抑制剂,是一种新型口服抗凝药,能可逆地阻止凝血酶原转化为凝血酶,并防止形成凝血纤维蛋白,利伐沙班已在全球 130 多个国家获批上市,于 2009 年获批在中国上市,于 2011 年被美国 FDA 批准上市,全球获批适应证为关节置换术后血栓的预防、房颤卒中预防、深静脉血栓的治疗和二级预防、肺栓塞的治疗及急性冠脉综合征的治疗。相比于华法林,利伐沙班具有起效迅速、无需频繁监测国际标准化比值(inter-national normalized ratio,INR)、

[作者简介]　孙雪,女,主管药师,硕士,主要从事临床药理学工作。E-mail:804048521@qq.com。
[通讯作者]　董占军,男,主任药师,硕士生导师,主要从事药事管理及临床药学工作。E-mail:13313213656@126.com。

不受食物影响、与其他药物相互作用小等优势,因此上市以来在临床上的使用量逐年增加。已有研究表明,利伐沙班对于 AF 患者的卒中预防作用不劣于华法林[4],但利伐沙班仍存在出血风险。本研究以国内外个案报道为基础,旨在探讨利伐沙班致出血发生规律和特点,为临床安全合理用药提供参考。

资料与方法

1 资料来源

检索自建库至 2020 年 8 月中国知网、维普、万方数据库、中国医院数据图书馆、PubMed 和 EMBase 收载的利伐沙班致出血个案报道文献,英文检索词为“rivaroxaban”,“bleeding/haemorrhage”,“adverse drug reaction”,中文检索词为“利伐沙班”、“出血”或“不良反应”,语种为中文和英文。

入选标准:① 国内外公开发表的原始病例文献。② 利伐沙班与出血不良反应间存在明确相关性。

排除标准:① 动物实验、临床试验或综述。② 利伐沙班所致与出血无关的不良反应病例报道。③ 重复报道文献或资料不全文献。

2 方法

采用回顾性研究方法,从文献中提取患者的年龄、性别、身高、体重、用药原发疾病、伴随疾病、合并用药、利伐沙班用药日剂量、出血部位、出血不良反应发生的时间、患者主观症状、实验室检查结果、治疗方法、转归等有效信息进行提取和分析。

结　果

1 文献检索情况

共检索到符合纳入标准的文献 51 篇[5-55],涉及病例报道 59 例,其中国外患者 57 例,我国患者 2 例,不良反应报告时间为 2012—2019 年,其中 2012 年 2 例,2013 年 2 例,2014 年 12 例,2015 年 12 例,2016 年 15 例,2017 年 2 例,2018 年 6 例,2019 年 8 例。

2 患者基本情况

59 例患者使用利伐沙班的原发病分别为非瓣膜性房颤 38 例、深静脉血栓 7 例、膝/髋关节置换术后 5 例、肺栓塞 1 例、缺血性卒中史 2 例、房扑 1 例、骨科术后抗凝 4 例、选择性隐静脉切除术后 1 例。59 例患者中,男性 37 例(62.7%),女性 22 例(37.3%)。年龄 39 ~ 94 岁,平均年龄(72 ± 7)岁。具体性别和年龄分布情况见表 1。

表 1 59 例患者的性别和年龄分布

年龄/岁	出血例数/例			构成比/%
	男性	女性	合计	
39 ~ 59	4	4	8	13.56
60 ~ 74	19	8	27	45.76
75 ~ 89	12	8	20	33.90
>90	2	2	4	6.78

3 患者原发病、利伐沙班日剂量、合并用药及肾功能情况

59 例患者根据原发病、利伐沙班日剂量、合并用药情况及用药时肌酐清除率(creatine clearance,CrCL)进行统计,结果见表 2。CYP3A4 强抑制剂包括克拉霉素、利托那韦、胺碘酮,P 糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)抑制剂包括二甲双胍、埃索美拉唑、泮托拉唑、阿托伐他汀、辛伐他汀、地尔硫卓、乐卡地平、替格瑞洛、地高辛、奎宁。

表 2 59 例患者原发病、利伐沙班日剂量、合并用药及肾功能情况

原发病	日剂量/mg	合用 CYP3A4 或 P-gp 抑制剂/例	肌酐清除率/mL·min^{-1}				合计/例(%)
			CrCL > 50	30 < CrCL ≤ 50	15 ≤ CrCL ≤ 30	NA[b]	
非瓣膜性房颤	20	10	2	1	1	15	19(32.20)
	15	1	1	1	0	4	6(10.17)
	10	0	0	1	0	0	1(1.69)
	NA	2	0	1	0	11	12(20.34)
深静脉血栓	20	2	0	1	0	3	4(6.78)
	NA	0	0	0	0	3	3(5.08)
膝/髋关节置换术后	10	1	1	0	0	3	4(6.78)
	NA	0	0	0	0	1	1(1.69)
肺栓塞	20	0	0	0	0	1	1(1.69)
缺血性卒中史[a]	20	0	0	0	0	1	1(1.69)
	NA	0	0	0	0	1	1(1.69)

续表 2

原发病	日剂量/mg	合用 CYP3A4 或 P-gp 抑制剂/例	肌酐清除率/mL·min⁻¹				合计/例(%)
			CrCL > 50	30 < CrCL≤50	15≤CrCL≤30	NA[b]	
房扑[a]	NA	0	0	0	0	1	1(1.69)
骨科术后抗凝[a]	15	0	0	1	0	0	1(1.69)
	10	1	0	0	0	3	3(5.08)
选择性隐静脉切除术后[a]	10	0	0	0	0	1	1(1.69)
合计/例(%)	—	17(28.81)	4(6.78)	6(10.17)	1(1.69)	48(81.36)	59(100)

a:根据利伐沙班说明书,为超适应证用药;b:未记录

4 利伐沙班致出血发生时间与累及器官

59 例患者中,利伐沙班致出血不良反应发生时间最短为用药几小时后,最长为用药 3 年后,用药后 8 ~ 30 d 内出血发生率最高(15 例,25.42%),用药后 30 d 内出血发生率为 45.76%。发生出血不良反应的部位及例数:脑出血 15 例、眼出血 9 例、脊髓出血 6 例、消化道出血 4 例、心包出血 4 例、腹膜后出血 3 例、肺泡出血 3 例、脾出血 3 例、肾上腺出血 3 例、耳/鼻/咽出血 3 例、血尿 2 例、胸膜出血 1 例、胸壁出血 1 例、子宫出血 1 例、腹直肌鞘出血 1 例,具体见表 3。59 例患者中,共 6 例由华法林转用利伐沙班,其中 2 例在转换用药期间同时服用华法林与利伐沙班,1 例由达比加群酯转用利伐沙班,1 例由阿哌沙班转用利伐沙班。

表 3 利伐沙班致出血发生时间与累及器官

时间/d	例数/例(%)	累及器官(例)
0 ~ 7	12(20.34)	脑(2)、眼(5)、脊髓(1)、尿(1)、腹膜后(2)、腹直肌鞘(1)
8 ~ 30	15(25.42)	脑(4)、脊髓(1)、消化道(2)、肺泡(2)、耳/鼻/咽(3)、肾上腺(2)、心包(1)
31 ~ 90	7(11.86)	脑(2)、脊髓(1)、消化道(1)、心包(1)、腹膜后(1)、脾(1)
91 ~ 180	8(13.56)	脑(3)、心包(1)、肺泡(1)、肾上腺(1)、子宫(1)、胸壁(1)
>180	5(8.47)	脑(1)、脊髓(3)、消化道(1)
NA	12(20.34)	脑(3)、眼(4)、心包(1)、脾(2)、胸膜(1)、尿(1)

5 利伐沙班致出血患者实验室检查

利伐沙班致出血无公认的实验室检查标准,参照华法林治疗中 INR > 3 出血风险增大。59 例患者中,出血时检测 INR 患者共 26 例,其中 INR > 3 者 3 例,未检测 INR 但检测凝血酶原时间(prothrombin time,PT)患者 8 例,其中 PT > 16 者共 6 例(由于国际上无 PT 参考值范围,根据纳入研究提供的 PT 参考值范围均小于 16,将 PT > 16 认为出血风险增大)。

6 利伐沙班致出血处理及转归

常规治疗包括输入红细胞、冷冻血浆、维生素 K、补液及出血部位的手术引流,其余治疗方案中皆包含常规治疗及凝血酶原复合物(prothrom-bin complex concentrate,PCCs),其他疗法包括其他药物治疗及康复疗法。所有治疗方案中,常规治疗占主要比例(26 例,44.07%),从转归情况来看,大多数患者经治疗后均可恢复至基线水平(49 例,83.05%),就停止出血治疗时间而言,1 ~ 7 d 停止出血的患者比例最高(29 例,49.15%),上述数据表明,患者在服用利伐沙班导致出血后,在出血 7 d 内及时进行干预预后良好,见表 4。

表 4 利伐沙班致出血处理及转归情况

治疗方案	转归/例			停止出血治疗时间/例				合计/例(%)
	恢复	有后遗症	死亡	1 ~ 7 d	8 ~ 30 d	31 ~ 90 d	未知	
常规治疗	23	2	1	11	4	0	11	26(44.07)
PCCs	9	1	2	7	2	0	3	12(20.34)
其他疗法	8	1	1	5	1	0	4	10(16.95)
未知	9	0	2	6	0	0	5	11(18.64)
合计/例(%)	49(83.05)	4(6.78)	6(10.17)	29(49.15)	7(11.86)	0(0)	23(38.98)	59(100)

7 死亡病例情况

59 例患者中,因出血而致死亡的患者共有 6 例,其中脑出血 4 例,消化道出血 1 例,心包出血 1 例,6 例患者年龄均高于 70 岁,1 例合并胺碘酮用药,2 例患者测定 INR 值,但 INR 均未超过 3,2 例患者测定 PT,均高于正常值上限,6 例患者出血发生时间均在利伐沙班用药 14 d 后,最长达 120 d,患者基本在入院 2 周内死亡。死亡病例具体情况见表 5。

表 5 死亡病例情况

病例	出血部位	患者年龄/岁	利伐沙班日剂量/mg	合并用药情况	出血发生时间	出血时 INR 或 PT	治疗方案	入院后死亡时间
病例 1	脑出血	91	20	左甲状腺素	42 d	PT:20.2	PCCs	8 d
病例 2	脑出血	73	20	胺碘酮	120 d	PT:54	其他疗法	14 h
病例 3	脑出血	76	20	NA	NA	INR:1.05	PCCs	10 d
病例 4	脑出血	73	NA	NA	14 d	INR:2.3	NA	7 d
病例 5	胃肠道出血	93	10	氯吡格雷	25 d	NA	常规治疗	12 h
病例 6	心包出血	76	NA	NA	90 d	NA	NA	NA

讨　论

本研究纳入的 59 例患者中,男性患者多于女性患者,患者平均年龄为(72 ± 7)岁,其中年龄在 60 岁以上人群占 86.44%,75 岁以上人群占 40.68%,表明高龄患者服用利伐沙班的出血风险较高。一项研究性别和年龄对利伐沙班药动学和药效学影响的研究表明,性别对利伐沙班的药动学和药效学无显著影响,由于老年人肾脏清除率降低,血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve,AUC)增高 41%,导致出血风险增加[56]。另一项针对利伐沙班在老年房颤患者中的研究结果显示,利伐沙班的大出血风险随患者年龄的增加而增大[57]。由此,老年患者服用利伐沙班应加强监测。

利伐沙班在全球获批适应证为关节置换术后血栓的预防、房颤卒中预防、深静脉血栓的治疗和二级预防、肺栓塞的治疗及急性冠脉综合征的治疗,本研究 59 例患者中,服用利伐沙班主要适应证为非瓣膜性房颤(38 例,64.41%),8 例患者存在超说明书用药的情况(缺血性卒中史 2 例,房扑 1 例,骨科手术后 4 例,选择性隐静脉切除术后 1 例)。利伐沙班口服后 2 ~ 4 h 达血药峰浓度,约 60% 在肝脏代谢,其余 40% 以原形经尿液和胆汁排泄,主要代谢酶为 CYP3A4(18%),主要经 P-gp 介导进行消除[58],因此 CYP3A4 强效抑制剂和 P-gp 抑制剂均可能增加 AUC,从而增大出血风险。本研究 59 例患者中,17 例存在合并 CYP3A4 或 P-gp 抑制剂情况,其中 7 例同时合并 2 种以上 CYP3A4 或 P-gp 抑制剂,进一步增加了利伐沙班的出血风险。研究表明,中度肾损害(CrCl 30 ~ 49 mL·min^{-1})患者 AUC 升高 1.5 倍,重度肾损害(CrCl 15 ~ 29 mL·min^{-1})患者 AUC 升高 1.6 倍,因此中重度肾损害患者的利伐沙班推荐日剂量为 15 mg[58]。本研究 59 例患者中,仅 11 例提供了肌酐清除率,其中 6 例为中度肾损害患者,1 例为重度肾损害患者,7 例肾损害患者中 3 例利伐沙班日剂量为 20 mg,不符合推荐剂量标准,增大了出血风险,提示肾损害患者使用利伐沙班应加强监测肾功能,并及时调整给药剂量。

本研究数据显示,患者服用利伐沙班后,出血发生率最高发生于服药后 8 ~ 30 d(15 例,25.42%),其次为服药后 0 ~ 7 d(12 例,20.34%),用药后 30 d 内出血发生率高达 45.76%,表明患者服用利伐沙班早期应加强用药监测。出血部位以脑出血发生率最高(15 例,25.42%),脑出血以硬膜出血为主(7 例)。59 例患者中,6 例由华法林转换为利伐沙班,其中 2 例在转换用药期间同时服用华法林与利伐沙班,且利伐沙班日剂量为 20 mg,出血风险增高,在转换用药期间,适当减少 2 种抗凝药的剂量或可降低出血风险。

INR 是华法林抗凝治疗疗效与安全性的重要指标,59 例患者中,26 例检测了 INR,但仅 3 例 INR 高于 3,表明 INR 不能作为预测利伐沙班安全性的指标,研究一种针对新型口服抗凝药的生物标志物十分必要。59 例患者中,发生出血后以常规治疗占最高比例(26 例,44.07%),其次为使用 PCCs 治疗(12 例,20.34%),有研究表明,PCCs 治疗利伐沙班

所致大出血多数情况下是有效的,是一种可供选择的逆转药物[59-60]。2018 年 5 月利伐沙班解毒剂 Andexanet Alfa 获得 FDA 加速批准,成为美国市场首个也是唯一一个凝血因子 Xa 抑制剂的解毒药物,用于逆转利伐沙班和阿哌沙班所致的危及生命或无法控制的出血[61]。但 59 例患者中无使用 Andexanet Alfa 进行治疗的案例。经治疗后 1 ~ 7 d 停止出血的患者比例占 49.15%,能够恢复至基线状态的患者占比 83.05%,提示患者在有症状后及时进行治疗,多数能够得到良好的预后。

59 例患者中包括 6 例死亡病例(10.17%),其中 4 例为脑出血,且出血患者的年龄均高于 70 岁,出血发生时间均在用药 14 d 以后,患者入院后基本在 14 d 内死亡,最快为入院后 12 h 死亡,这些患者发生脑出血的最初症状多为头晕、头痛、恶心,因此,对于高龄老年人群长期用药,应警惕其大出血风险,并加强对患者的用药教育,服用利伐沙班后,发生任何不适症状均不可忽视,应及时就医检查。

利伐沙班的临床使用量在逐年增加,其不良反应也不断被发现,真实世界的病例报道有助于医师或药师掌握利伐沙班致出血的发生规律和处理措施等,以最大限度地保障患者的用药安全。

[参 考 文 献]

[1] MEMBERS AF, CAMM AJ, LIP GYH, *et al*. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2719-2747.

[2] 黄卫娟,何秀云,陈海燕. 既往植入冠脉支架的非瓣膜病心房颤动患者抗栓策略现状调查[J]. 今日药学,2015,25(2):134-136.

[3] 胡竹君,胡晓晟. 参松养心胶囊联合美托洛尔及中度有氧运动对肥胖伴心房颤动患者炎症和氧化应激指标的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019,36(12):1541-1545.

[4] PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.

[5] FAUST AC, WOODARD S, KOEHL JL, *et al*. Managing subdural bleeding associated with rivaroxaban: a series of 3 cases[J]. *J Pharm Pract*, 2016, 29(3): 257-262.

[6] STÖLLBERGER C, BASTOVANSKY A, FINSTERER J. Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 110-112.

[7] COHEN M, NEVO H, HERSHKO D, *et al*. Rivaroxaban-Induced Gastrointestinal Bleeding Presenting as Acute Colon Obstruction[J]. *Pharmacology*, 2017, 99(3-4):124-127.

[8] FRALICK M, JUURLINK DN, MARRAS T. Bleeding associated with coadministration of rivaroxaban and clarithromycin[J]. *CMAJ*, 2016, 188(9): 669-672.

[9] SALEMIS NS. Rivaroxaban-induced chest wall spontaneous expanding hematoma[J]. *Drug Discov Ther*, 2017, 11(1): 47-50.

[10] MCCARTER JA, BELL PR, MCCADDEN L, *et al*. Rivaroxaban and retropharyngeal haemorrhage[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016:bcr2015212446.

[11] BÖREKCI E. Rectus sheath hematoma and retroperitoneal bleeding due to rivaroxaban: a case report[J]. *Afr Heal Sci*, 2019, 19(2): 2290-2293.

[12] LIU CY, SAMIMI DB, TAO JP. Hemorrhagic complications of rivaroxaban after eyelid surgery[J]. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2016, 32(1): 74.

[13] NAGARAJA V, CRANNEY G, KUSHWAHA V. Spontaneous splenic rupture due to rivaroxaban[J]. *Drug Ther Bull*, 2018, 56(11): 136-139.

[14] DEEKONDA P, STOKES OM, CHAN D. Retroperitoneal haematoma in a postoperative ALIF patient taking rivaroxaban for atrial fibrillation[J]. *Eur Spine J*, 2019, 28(4):688-692.

[15] KILIÇ S, SARAÇOĞLU E, ALKAN G. A rare complication in a patient taking rivaroxaban: alveolar hemorrhage[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2018, 46(1): 73-75.

[16] JUN JH, HWANG JC. Association of rivaroxaban anticoagulation and spontaneous vitreous hemorrhage[J]. *JAMA Ophthal*, 2015, 133(10): 1184-1186.

[17] RUSCHEL LG, REGO FMMD, MILANO JB, *et al*. Spontaneous intracranial epidural hematoma during rivaroxaban treatment[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2016, 62(8): 721-724.

[18] UTKEWICZ MD, BRUNETTI L, AWAD NI. Epistaxis complicated by rivaroxaban managed with topical tranexamic acid[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(9): 1329.e5-e7.

[19] YAMAGUCHI Y, KOGA M, MATSUKI T, *et al*. Intracranial subdural hematomas with elevated rivaroxaban concentration and subsequently detected spinal subdural hematoma: a case report[J]. *Thromb Res*, 2016, 143: 127-129.

[20] BANG WS, KIM KT, PARK MK, *et al*. Acute spinal subdural hematoma in a patient taking rivaroxaban[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(5): e40.

[21] SHIVAMURTHY P, BRAR N, THERRIEN ML. Isolated hemopericardium associated with rivaroxaban: first case report[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(9): e169-e172.

[22] KHAM NM, SONG M. SPONTANEOUS. Life-threatening hemorrhagic cardiac tamponade secondary to rivaroxaban[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(4):e1128-e1131.

[23] KAUFFMANN S, CHABANNE R, COSTE A, *et al*. Favorable outcome of rivaroxaban-associated intracerebral hemorrhage reversed by 4-factor prothrombin complex concentrate: impact on thrombin generation[J]. *A A Case Rep*, 2015, 4(11):151-154.

[24] ATIA R, BONNEL S, VALLOS M, *et al*. Spontaneous choroidal hemorrhage associated with novel oral anticoagulants: a report of two cases and literature review[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2018, 41(8): 767-772.

[25] DARGAZANLI C, LONJON N, GRAS-COMBE G. Nontraumatic spinal subdural hematoma complicating direct factor Xa inhibitor treatment (rivaroxaban): a challenging management[J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(Suppl 1): S100-S103.

[26] CASTILLO JM, AFANADOR HF, MANJARREZ E, *et al*. Nontraumatic spontaneous spinal subdural hematoma in a patient with non-valvular atrial fibrillation during treatment with rivaroxaban[J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 377-381.

[27] ISLAM M, BANGAR M, SHILOH AL. A woman in her 70s on anticoagulation with sudden shock[J]. *Chest*, 2019, 155(5): e123-e126.

[28] SHIEH WS, SRIDHAR J, HONG BK, *et al*. Ophthalmic complications associated with direct oral anticoagulant medications[J]. *Semin Ophthalmol*, 2017, 32(5): 614-619.

[29] ISMAIL R, ZAGHRINI E, HITTI E. Spontaneous spinal epidural hematoma in a patient on rivaroxaban: case report and literature review[J]. *J Emerg Med*, 2017, 53(4): 536-539.

[30] LAKATOS B, STOECKLE M, ELZI L, *et al*. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus[J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13906.
[31] STÖLLBERGER C, ZUNTNER G, BASTOVANSKY A, *et al*. Cerebral hemorrhage under rivaroxaban[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): e179 - e181.
[32] ALIDOOST M, SOOMRO R, GUBELADZE A, *et al*. Rivaroxaban related bilateral adrenal hemorrhage: a rare complications of direct oral anticoagulants——a case reports[J]. *Am J Case Rep*, 2019, 20: 1607 - 1611.
[33] XU B, MACISAAC A. Life-threatening haemorrhagic pericarditis associated with rivaroxaban[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(2): e75 - e76.
[34] ÇALIŞKAN F, AKDEMIR HU, NURATA H, *et al*. Rivaroxaban-induced severe diffuse intracerebral hemorrhage[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(3): 475. e1 - e5.
[35] SALDANHA I, MATOS R, ÓRFÃO T, *et al*. Tympanic membrane haematoma in a RivaroxabanTreated patient: a case report[J]. *Acta Med Port*, 2019, 32(6): 469 - 470.
[36] KOCAYIGIT I, CAN Y, SAHINKUS S, *et al*. Spontaneous rectus sheath hematoma during rivaroxaban therapy[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(3): 339 - 340.
[37] WONG A, KOUTSOGIANNIS Z, GREENE SL. Pulmonary haemorrhage from therapeutic rivaroxaban use: chest radiograph consolidation is not always infection![J]. *Emerg Med Australas*, 2014, 26(3):318 - 319.
[38] PURRUCKER JC, CAPPER D, BEHRENS L, *et al*. Secondary hematoma expansion in intracerebral hemorrhage during rivaroxaban therapy[J]. *Am J Emerg Med*, 2014,32(8):947. e3 - 947. e5.
[39] GONZVA J, PATRICELLI R, LIGNAC D. Spontaneus splenic rupture in a patient treated with rivaroxaban[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(8): 950. e3.
[40] OLIVIER J, YAKOUBI R, GRAS S, *et al*. Critical haematuria after prostate biopsies with RIVAROXABAN. Case report[J]. *Progres En Urol*, 2013, 23(12): 1012 - 1014.
[41] LO JC, GERONA RR. A case of rivaroxaban associated intracranial hemorrhage[J]. *West J Emerg Med*, 2014, 15(4): 375 - 377.
[42] JAEGER M, JEANNERET B, SCHAEREN S. Spontaneous spinal epidural haematoma during Factor Xa inhibitor treatment (Rivaroxaban)[J]. *Eur Spine J*, 2012, 21(Suppl 4): S433 - S435.
[43] YILDIZ İ, AKSU E, ÖZMEN YILDIZ PÖ, *et al*. A case of rivaroxaban associated spontaneous hemothorax[J]. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 2019, 27(1): 118 - 120.
[44] BOLAND M, MURPHY M, MURPHY M, *et al*. Acute-onset severe gastrointestinal tract hemorrhage in a postoperative patient taking rivaroxaban after total hip arthroplasty: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2012, 6(1): 129.
[45] LY BA, QUINTERO L. Adrenal insufficiency from unilateral adrenal hemorrhage in a patient on rivaroxaban thromboprophylaxis[J]. *AACE Clin Case Rep*, 2019, 5(1): e70 - e72.
[46] COMUTH W, CHRISTIANSEN JJ, BLOCH-MÜNSTER AM, *et al*. Bilateral adrenal gland hemorrhage in a patient treated with rivaroxaban[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(1): 102 - 104.
[47] RADCLIFF KE, ONG A, PARVIZI J, *et al*. Rivaroxaban-induced epidural hematoma and cauda equina syndrome after total knee arthroplasty: a case report[J]. *Orthop Surg*, 2014, 6(1): 69 - 71.
[48] ZAAROUR M, HASSAN S, THUMALLAPALLY N, *et al*. Rivaroxaban-induced nontraumatic spinal subdural hematoma: an uncommon yet life-threatening complication[J]. *Case Rep Hematol*, 2015, 2015: 275380.
[49] KODAIRA M, YAMAZAKI H, TABEI R, *et al*. Pathological Findings of Rivaroxaban-Associated Hemorrhagic Pericarditis[J]. *Circ J*, 2018,82(11):2917 - 2918.
[50] GIUSTOZZI M, VEDOVATI MC, AGNELLI G. Management of heavy menstrual bleeding during direct oral anticoagulant therapy for recurrent venous thromboembolism: a case report[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(4): 391 - 394.
[51] AMIN A, SAFAYA A, RONNY F, *et al*. Hemorrhagic shock from spontaneous splenic rupture requiring open splenectomy in a patient taking rivaroxaban[J]. *Am Surg*, 2016, 82(2): E54 - E55.
[52] HANA A, BERTHOLD C, GUNNESS VR, *et al*. NOAC and intracerebral bleeding: presentation of four cases and review of the literature[J]. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*, 2014, 2014(1): 57 - 66.
[53] ELIKOWSKI W, MAŁEK M, SKOWROŃSKI M, *et al*. Hemoptysis during concomitant treatment with rivaroxaban and amiodarone in a patient with a history of pulmonary disease[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2015, 39(232): 227 - 230.
[54] 杜青青, 王娜, 钱妍. 利伐沙班致尿路出血1例[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(16): 1709 - 1711.
[55] 左丽, 邢惟青, 王茜, 等. 利伐沙班致严重胃肠道出血死亡病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(6): 571 - 572.
[56] KUBITZA D, BECKA M, ROTH A, *et al*. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(3): 249 - 255.
[57] HALPERIN JL, HANKEY GJ, WOJDYLA DM, *et al*. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (rocket af)[J]. *Circulation*, 2014, 130(2): 138 - 146.
[58] KVASNICKA T, MALIKOVA I, ZENAHLIKOVA Z, *et al*. Rivaroxaban-metabolism, pharmacologic properties and drug interactions[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 636 - 642.
[59] MAJEED A, ÅGREN A, HOLMSTRÖM M, *et al*. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study[J]. *Blood*, 2017, 130(15): 1706 - 1712.
[60] SHEIKH-TAHA M. Treatment of apixaban- and rivaroxaban-associated major bleeding using 4-factor prothrombin complex concentrate[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(2): 265 - 269.
[61] HEO YA. Andexanet Alfa: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1049 - 1055.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 03 - 19