基于蒙特卡罗模拟优化不同肾功能分级患者的利伐沙班抗凝方案Δ

余巧玲[1,2,3*],翟葳葳[1,2,3],李宇蒙[1,2,3],靳盼盼[1,2,3],邱　博[2,3],吴惠珍[1,2,3#](1.河北医科大学研究生学院,石家庄 050017;2.河北省人民医院药学部,石家庄 050051;3.河北省临床药学重点实验室,石家庄 050051)

中图分类号 R969.3;R973+2　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408(2024)24-3016-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.09

摘　要　目的 优化不同肾功能分级患者的利伐沙班抗凝给药方案。**方法** 根据利伐沙班药品说明书及患者实际服药情况设定给药方案,根据河北省人民医院患者利伐沙班谷浓度参考范围及国际血液学标准化委员会推荐的利伐沙班实验室监测浓度参考范围,设置目标浓度范围区间及分段区间,采用Oracle Crystal Ball软件(V11.1.2.4),通过蒙特卡罗模拟考察不同给药方案的利伐沙班稳态谷浓度落在各目标浓度范围区间的中靶概率。**结果** 共纳入非瓣膜性房颤患者97例,其检测利伐沙班稳态谷浓度125次、中位稳态谷浓度为32.2 ng/mL;共纳入静脉血栓患者121例,其检测利伐沙班稳态谷浓度159次、中位稳态谷浓度为31.0 ng/mL。非瓣膜性房颤患者的稳态谷浓度参考范围为12～137、3～153 ng/mL,静脉血栓患者的稳态谷浓度参考范围为6～239、3～224 ng/mL。蒙特卡罗模拟结果显示,对于非瓣膜性房颤患者,当肾小球滤过率(eGFR)为0～30 mL/min时,其利伐沙班最佳给药方案为每次5 mg,每天1次;当eGFR为＞30～60 mL/min时,其利伐沙班最佳给药方案为每次10～20 mg,每天1次或每次5 mg,每天2次;当eGFR为＞60～90 mL/min时,其利伐沙班最佳给药方案为每次15～30 mg,每天1次或每次5～10 mg,每天2次;当eGFR为＞90～120 mL/min时,其利伐沙班最佳给药方案为每次25～30 mg,每天1次或每次5～15 mg,每天2次。对于静脉血栓患者,当eGFR为0～30 mL/min时,不推荐每天使用利伐沙班超过5 mg;当eGFR为＞30～60 mL/min时,其利伐沙班最佳给药方案为每次5 mg,每天1次;当eGFR为＞60～90 mL/min时,其利伐沙班最佳给药方案为每次25～30 mg,每天1次或每次5～15 mg,每天2次;当eGFR为＞90～120 mL/min时,其利伐沙班最佳给药方案为每次10～15 mg,每天2次。**结论** 临床对肾功能严重损伤的患者应谨慎选择利伐沙班抗凝。利伐沙班谷浓度参考范围宽泛、个体差异性大,可通过蒙特卡罗模拟方法,结合患者肾功能,个体化选择利伐沙班服药剂量和频次。

关键词　利伐沙班;肾功能分级;蒙特卡罗模拟;抗凝方案;非瓣膜性房颤;静脉血栓

Monte Carlo simulation-based optimization of the rivaroxaban regimen for anticoagulation in patients with different classes of renal function

YU Qiaoling[1,2,3], ZHAI Weiwei[1,2,3], LI Yumeng[1,2,3], JIN Panpan[1,2,3], QIU Bo[2,3], WU Huizhen[1,2,3] (1. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 3. Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To optimize the rivaroxaban dosing regimen for anticoagulation in patients with different renal function levels. **METHODS** The administration regimen was determined based on the drug instructions for rivaroxaban and the actual medication situation of the patient. The target concentration range and the subsection interval were established using rivaroxaban blood minimum concentration for patients from Hebei General Hospital and reference range of rivaroxaban laboratory monitoring concentration recommended by International Council for Standardization in Hematology. The probability of different dosing regimens in each target concentration range was investigated with Monte Carlo simulation using Oracle Crystal Ball software (V11.1.2.4). **RESULTS** A total of 97 patients with non-valvular atrial fibrillation were enrolled and the minimum concentration of rivaroxaban was tested 125 times with a median trough concentration of 32.2 ng/mL; a total of 121 patients with venous thrombosis were enrolled and the minimum concentration was tested 159 times with a median minimum concentration of 31.0 ng/mL. The reference range for steady-state minimum concentration in patients with non-valvular atrial fibrillation was 12-137 and 3-153 ng/mL, while the reference range for steady-state minimum concentration in patients with venous thrombosis was 6-239 and 3-224 ng/mL. Monte Carlo simulation results showed that in patients with non-valvular atrial fibrillation, the optimal rivaroxaban dosing regimen for patients with glomerular filtration rate (eGFR)

Δ**基金项目** 河北省自然科学基金项目(No.H2020307020)

***第一作者** 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:yql2799340092@163.com

\# **通信作者** 主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:13582005982@163.com

0-30 mL/min was 5 mg once daily; for patients with eGFR＞30-60 mL/min, the optimal dosing regimen was 10-20 mg once daily or 5 mg twice daily; for patients with eGFR＞60-90 mL/min, the optimal dosing regimen was 15-30 mg once daily or 5-10 mg twice daily; for patients with eGFR＞90-120 mL/min, the optimal dosing regimen was 25-30 mg once daily or 5-15 mg twice daily. For patients with venous thrombosis, it is not recommended to use rivaroxaban more than 5 mg once daily for patients with eGFR 0-30 mL/min; the optimal dosing regimens of rivaroxaban were 5 mg once daily for patients with eGFR＞30-60 mL/min, 25-30 mg once daily or 5-15 mg twice daily for patients with eGFR＞60-90 mL/min, 10-15 mg twice daily for patients with eGFR＞90-120 mL/min. **CONCLUSIONS** Rivaroxaban should be selected carefully as the anticoagulants for patients with severe renal function impairment. Rivaroxaban possesses a wide reference range in the minimum concentration and considerable individual variability. The dosage and frequency of rivaroxaban can be personalized through the Monte Carlo simulation method, taking into account patients' renal function.

KEYWORDS rivaroxaban; renal function; Monte Carlo simulation; anticoagulation regimen; non-valvular atrial fibrillation; venous thrombosis

自从利伐沙班进入临床以来，学者们对该药血药浓度范围进行了广泛探索，但目前仍未确定其药物治疗窗[1]。宽泛的血药浓度分布范围、高度的个体差异性及众多不确定因素的干扰，导致利伐沙班致出血或血栓的血药浓度阈值尚难以界定[2]。临床患者服用利伐沙班的剂量和频次目前多根据药品说明书进行选择，但近年来的研究提示，亚洲患者可能服用低于药品说明书剂量的利伐沙班即可达到相同疗效，老年和肝肾功能损伤患者可能需要个体化剂量调整以达到最佳疗效[3-4]，可见利伐沙班药品说明书剂量并非适用于每个患者，如何评估患者疾病和用药情况，制订个体化抗凝治疗方案是临床亟须解决的问题。目前，临床监测利伐沙班抗凝强度的方法主要包括抗Ⅹa因子活性检测、血药浓度测定（液相色谱-串联质谱法）以及凝血酶原时间监测[5]。其中，实验室监测利伐沙班血药浓度的参考范围，是根据国际血液学标准化委员会（International Council for Standardization in Haematology，ICSH）2021年发布的直接口服抗凝药实验室检测的建议（以下简称"ICSH建议"），采用5%～95%或10%～90%百分位数区间制定的参考范围，十分宽泛[6-7]；此外，目前制定的血药浓度参考范围多基于欧美人口的临床研究数据，其是否适用于亚洲及中国患者尚待验证。

蒙特卡罗模拟是以概率统计理论为指导的计算机模拟方法。该法基于"随机数"（或"伪随机数"）计算方法，将所求解的问题同概率模型相关联，通过计算机运行成千上万次数学模拟，获得目标概率值，作为所求问题的近似解，为决策者提供参考[8]。目前蒙特卡罗模拟常与群体药代动力学和药效学研究联合，探讨药物合理的给药方案，以求实现患者个体化、安全用药[3]。基于既往利伐沙班群体药代动力学研究，本研究对河北省人民医院（以下简称"我院"）患者利伐沙班谷浓度参考范围进行计算与统计，并结合ICSH建议的参考范围，采用蒙特卡罗模拟的方法，优化不同肾功能分级患者的利伐沙班给药方案，以期为利伐沙班的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究收集了2022年1月至2023年8月在我院监测利伐沙班谷浓度至少1次的患者的临床数据，将其与ICSH建议的实验室监测浓度参考范围进行比较，并纳入现有的群体药代动力学模型，从而优化其给药方案。

本研究的纳入标准包括：（1）服用利伐沙班抗凝并至少监测1次利伐沙班稳态谷浓度（C_{ss}）；（2）利伐沙班的用药适应证为非瓣膜性房颤或静脉血栓。本研究的排除标准包括：急性冠脉综合征、髋/膝关节置换术后等其他利伐沙班用药适应证的患者。

本研究已获得我院医学伦理委员会审查批准，伦理审查编号为：（2023）科研伦审第（329）号。

1.2 利伐沙班谷浓度参考范围的计算与数据处理

本研究对服从正态分布的数据，以$\bar{x} \pm s$表示，采用正态分布法计算利伐沙班谷浓度参考范围；对偏态分布的数据，以M[95%置信区间（confidence interval，CI）]表示，采用百分位数法计算利伐沙班谷浓度参考范围；同时将上述谷浓度参考范围与ICSH建议的利伐沙班实验室监测浓度参考范围进行比较。

1.3 利伐沙班给药方案的优化

1.3.1 利伐沙班群体药代动力学模型的选择

全面检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据等数据库，中文关键词设为"利伐沙班""直接口服抗凝药""新型口服抗凝药""Ⅹa因子抑制剂""群体药代动力学""药代动力学"，英文关键词设为"rivaroxaban""direct oral anticoagulant""new oral anticoagulant""factor Ⅹa inhibitor""population pharmacokinetic""pharmacokinetic"，采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。纳入利伐沙班群体药代动力学/药效学模型的研究，限定亚洲人群，并筛选符合以下纳入条件的模型：（1）基于大样本量

($n \geqslant 100$)的模型;(2)纳入了中国患者数据的模型;(3)纳入了患者肾功能等影响利伐沙班谷浓度的重要因素的模型;(4)具有完整药代动力学参数的模型。

1.3.2　利伐沙班给药方案和谷浓度参考范围的设定

本研究根据利伐沙班药品说明书及我院患者实际服药情况制定给药方案。利伐沙班药品说明书记载:用于非瓣膜性房颤患者卒中预防,推荐剂量为每次20 mg,每天1次,高龄或低体重患者可选择每次15 mg,每天1次;用于静脉血栓患者,起始剂量推荐每次15 mg,每天2次,22 d后采用每次20 mg,每天1次维持治疗,6个月后可选择每次10 mg或20 mg,每天1次治疗。

本研究根据我院患者利伐沙班谷浓度参考范围及ICSH建议的利伐沙班实验室监测浓度参考范围,设定目标浓度范围区间,并按等比或等差数列设定分段参考范围,以考察不同给药方案落在各目标浓度范围区间及分段区间的概率。

1.3.3　基于蒙特卡罗模拟的方案优化

利伐沙班的体内药代动力学基本符合一级吸收的一室模型。血管外给药的C_{ss}计算公式为[9]:$C_{ss}=\frac{K_a F X_0}{V(K_a-K)}\left(\frac{e^{-Kt}}{1-e^{-K\tau}}-\frac{e^{-K_a t}}{1-e^{-K_a\tau}}\right)$,式中,$K_a$为吸收速率常数,$F$为生物利用度,$X_0$为给药剂量,$V$为表观分布容积,$K$为消除速率常数,$t$为采血时间,$\tau$为给药间隔时间。

采用Oracle Crystal Ball软件(V11.1.2.4)对利伐沙班的给药方案进行蒙特卡罗模拟优化,并采用敏感性分析判断影响C_{ss}的显著因素。各给药方案分别运行模拟20 000次,考察在不同给药方案及肾功能分级情况下,通过蒙特卡罗模拟利伐沙班C_{ss}预测值落在设定的目标浓度范围区间及分段区间的中靶概率(probability of target attainment,PTA)。PTA值越大,表示给药方案的安全性越高[3,8]。

2　结果

2.1　利伐沙班谷浓度参考范围的探索

共纳入我院非瓣膜性房颤患者97例,其检测利伐沙班C_{ss} 125次、中位C_{ss}为32.2 ng/mL;共纳入我院静脉血栓患者121例,其检测利伐沙班C_{ss} 159次、中位C_{ss}为31.0 ng/mL。非瓣膜性房颤患者的年龄为78(69.5,87.5)岁,静脉血栓患者的年龄为67(58,74)岁。由非瓣膜性房颤患者及静脉血栓患者利伐沙班谷浓度分布的直方图(图1)可见,数据呈偏态分布,故采用百分位数法计算谷浓度参考范围。结果显示,非瓣膜性房颤患者的谷浓度P_5～P_{95}参考范围为3.20～152.80 ng/mL(取整后为3～153 ng/mL);静脉血栓患者的谷浓度P_5～P_{95}参考范围为2.74～224.00 ng/mL(取整后为3～224 ng/mL)。非瓣膜性房颤患者每天服用利伐沙班10、15、20 mg的谷浓度P_5～P_{95}参考范围分别为2.69～165.75、3.41～144.30、4.65～238.25 ng/mL;静脉血栓患者每天服用利伐沙班10、15、20 mg的谷浓度P_5～P_{95}参考范围分别为1.32～106.41、4.03～305.40、2.98～300.80 ng/mL。根据ICSH建议,目前利伐沙班实验室监测浓度的参考范围,非瓣膜性房颤患者一般为12～137 ng/mL,静脉血栓患者一般为6～239 ng/mL[6]。本研究的统计结果与ICSH建议的非瓣膜性房颤患者和静脉血栓患者利伐沙班血药浓度参考范围近似,但本研究中非瓣膜性房颤患者和静脉血栓患者的谷浓度分布范围更宽泛。

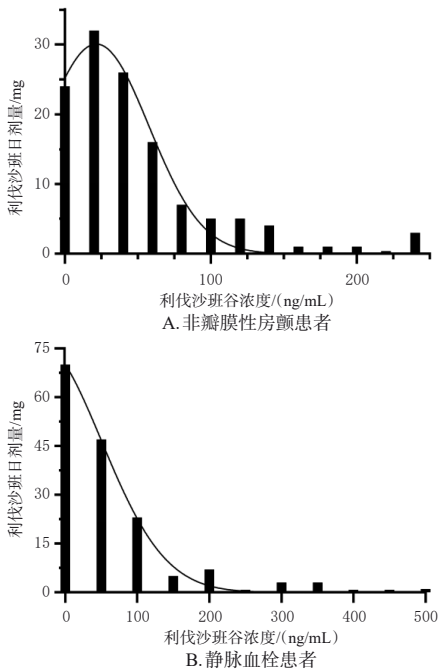

图1　非瓣膜性房颤和静脉血栓患者利伐沙班谷浓度分布的直方图

2.2　利伐沙班给药方案的优化结果

2.2.1　利伐沙班群体药代动力学模型的筛选结果

表1列举了国内外关于利伐沙班群体药代动力学的研究模型。模型纳入的协变量涉及年龄、eGFR、肌酐清除率及基因型等,不同研究纳入模型的变量各有差异。现有研究及利伐沙班药品说明书提示肾功能对利伐沙班的暴露量有显著影响,基因型等其他因素对利伐沙班谷浓度的影响尚存在争议[3,11,13]。

本研究最终为非瓣膜性房颤患者选择的利伐沙班群体药代动力学模型为$CL/F(L/h)=5.03\times\left(\frac{eGFR}{80}\right)^{0.53}$[11],为静脉血栓患者选择的利伐沙班群体药代动力学模型为$CL/F(L/h)=5.72\times\left(\frac{eGFR}{75.8}\right)^{1.78}$[13](这两个模型均针对中国患者建立),并纳入肾功能作为显著协变量。纳入模型的药代动力学参数详见表2。

表1　国内外关于利伐沙班群体药代动力学模型的研究

患者群体	第一作者和发表年份(国家)	样本量/例	单/多中心	年龄[M(范围)]/岁	协变量	模型
非瓣膜性房颤患者	Esmaeili 2022[10](伊朗)	69	单中心	64(36～86)	Child-Pugh评分(CTPi)、肌酐清除率(CLCri)	$(CL/F)i=3.7\times(\frac{CLCri}{62.3})^{0.89}\times(\frac{CTPi}{5.7})^{-1.76}\times e^{\eta CL/F}$
	Liu 2022[11](中国)	256	单中心	68(28～96)	eGFR	$CL/F=5.03\times(\frac{eGFR}{80})^{0.53}$
	Zhang 2022[3](中国)	263	多中心	69(23～90)	肌酐清除率(CrCl)、TBIL、基因型	$CL/F=[5.72\times e^{(CrCl-76.1)\times 0.005\,86}\times e^{-(TBIL-14)\times 0.014\,4}\times(1+rs09\times 0.476)]\times Exp(\eta 1)$
急性冠脉综合征患者	Xu 2012[12](美国)	1 840	单中心	57(24～87)	年龄(Age)、SCR	$CL/F=6.48\times[1-0.001\,12\times(Age-57)-0.151\times(SCR-0.95)]$ $V/F=57.9\times[1+0.008\,33\times(LBW-60.7)-0.007\,07\times(Age-57)]$
静脉血栓患者	Li 2024[13](中国)	217	单中心	82(72～87)	eGFR	$CL/F=5.72\times(\frac{eGFR}{75.8})^{1.78}$
极端体重患者	Speed 2020[14](英国)	190	单中心	67(19～96)	肌酐清除率(CRCL)	$CL/F=5.57\times(CRCL\times LBW/55)^{0.446}$；$V/F=59.4\times(LBW/55)^{0.519}$

M：中位数；CL：清除率；F：生物利用度；eGFR：肾小球滤过率；rs09：基因型rs09；TBIL：总胆红素；SCR：血清肌酐；LBW：去脂体重。

表2　纳入模型的药代动力学参数

药代动力学参数	非瓣膜性房颤[11]		静脉血栓[13]	
	数值	RSE/%	数值	RSE/%
K_a/h^{-1}	0.617	－	0.617	－
F/%	80～100	－	80～100	－
V[M(95%CI)]/L	40.30(35.50～46.60)	7.0	45.41(40.29～51.54)	6.28
CL[M(95%CI)]/(L/h)	5.04(4.56～5.57)	5.0	4.79(5.19～6.27)	4.79

RSE：相对标准误差；－：文献未提供。

由表2可见，K_a设定为固定常数0.617，每天1次给药间隔时间设定为固定参数24 h，每天2次给药间隔时间设定为固定参数12 h。本研究假设模型参数CL、V均服从均匀分布，F服从80%～100%的均匀分布，协变量eGFR服从0～30、＞30～60、＞60～90、＞90～120 mL/min的均匀分布。

2.2.2　非瓣膜性房颤患者的蒙特卡罗模拟结果

本研究设定非瓣膜性房颤患者利伐沙班给药方案为：每次5、10、15、20、25、30 mg，每天1次与每次5、10、15 mg，每天2次；目标浓度范围分别为12～137、3～153 ng/mL，共设定4段分段区间参考范围：0～20、＞20～40、＞40～80、＞80～160 ng/mL。各给药方案分别运行模拟20 000次，其蒙特卡罗模拟结果详见表3。

表3结果显示，针对eGFR为0～30 mL/min的患者，利伐沙班最佳给药方案是每次5 mg，每天1次，此时C_{ss}预测值在目标浓度12～137 ng/mL的PTA为86.43%，在目标浓度3～153 ng/mL的PTA为88.37%。针对eGFR为＞30～60 mL/min的患者，利伐沙班最佳给药方案是每次10～20 mg，每天1次或每次5 mg，每天2次，此时C_{ss}预测值均在目标浓度范围内；但其中利伐沙班每次10 mg，每天1次的C_{ss}预测值在＞20～40 ng/mL分段区间的PTA为69.92%，说明总体谷浓度偏低。针对eGFR为＞60～90 mL/min的患者，利伐沙班最佳给药方案是每次15～30 mg，每天1次或每次5～10 mg，每天2次，此时C_{ss}预测值均在目标浓度范围内；但其中利伐沙班每次15或20 mg，每天1次的C_{ss}预测值在＞20～40 ng/mL分段区间的PTA分别为80.56%和76.00%，说明总体谷浓度偏低；而利伐沙班每次10 mg，每天2次的C_{ss}预测值在＞80～160 ng/mL分段区间的PTA为69.57%，说明总体谷浓度偏高。针对eGFR为＞90～120 mL/min的患者，利伐沙班最佳给药方案是每次25～30 mg，每天1次或每次5～15 mg，每天2次，此时C_{ss}预测值均在目标浓度范围内；但其中利伐沙班每次25或30 mg，每天1次与每次5 mg，每天2次的C_{ss}预测值在＞20～40 ng/mL分段区间的PTA分别为78.02%、84.82%和98.11%，说明总体谷浓度偏低；而利伐沙班每次15 mg，每天2次的C_{ss}预测值在＞80～160 ng/mL分段区间的PTA为91.78%，说明总体谷浓度偏高。

表3　利伐沙班C_{ss}在不同给药方案下达到非瓣膜性房颤患者目标浓度范围的PTA值

eGFR/(mL/min)	给药方案		不同目标浓度范围(ng/mL)内的PTA/%					
	给药频次	单次剂量/mg	12～137	3～153	0～20	＞20～40	＞40～80	＞80～160
0～30	qd	5	86.43	88.37	0	35.10	36.53	18.06
		10	64.56	69.37	0	0	34.50	36.54
		15	43.38	50.16	0	0	4.85	48.14
		20	24.15	32.43	0	0	0	35.33
		25	6.54	14.53	0	0	0	18.24
		30	0.54	3.00	0	0	0	4.94
	bid	5	47.11	55.15	0	0	0.26	57.85
		10	0	0.03	0	0	0	0.25
		15	0	0	0	0	0	0
＞30～60	qd	5	88.49	100	72.31	27.69	0	0
		10	100	100	1.94	69.92	28.10	0
		15	100	100	0	22.05	74.90	3.04
		20	100	100	0	1.94	70.35	27.71
		25	97.92	99.87	0	0	45.29	54.71
		30	86.60	94.71	0	0	22.38	74.65
	bid	5	100	100	0	0	84.36	15.64
		10	58.24	77.31	0	0	0	84.18
		15	0.31	5.61	0	0	0	10.84
＞60～90	qd	5	5.40	100	100	0	0	0
		10	90.59	100	77.24	22.76	0	0
		15	100	100	18.31	80.56	1.13	0
		20	100	100	1.31	76.00	22.69	0
		25	100	100	0	43.40	56.60	0
		30	100	100	0	18.12	80.79	1.09
	bid	5	100	100	0	30.55	69.45	0
		10	100	100	0	0	30.43	69.57
		15	66.46	90.02	0	0	0	95.42
＞90～120	qd	5	0	97.72	100	0	0	0
		10	19.85	100	100	0	0	0
		15	78.49	100	91.17	8.83	0	0
		20	97.69	100	52.52	47.48	0	0
		25	100	100	21.59	78.02	0.39	0
		30	100	100	6.58	84.82	8.60	0
	bid	5	100	100	0	98.11	1.89	0
		10	100	100	0	0	98.01	1.99
		15	100	100	0	0	8.22	91.78

qd：每天1次；bid：每天2次。

2.2.3　静脉血栓患者的蒙特卡罗模拟结果

本研究设定静脉血栓患者利伐沙班给药方案为：每次5、10、15、20、25、30 mg，每天1次与每次5、10、15 mg，每天2次；目标浓度范围分别为6～239、3～224 ng/mL，共设定4段分段区间参考范围：0～60、>60～120、>120～180、>180～240 ng/mL。各给药方案分别运行模拟20 000次，其蒙特卡罗模拟结果详见表4。

表4　利伐沙班 C_{ss} 在不同给药方案下达到静脉血栓患者目标浓度范围的PTA值

eGFR/(mL/min)	给药方案		不同目标浓度范围(ng/mL)内的PTA/%					
	给药频次	单次剂量/mg	6～239	3～224	0～60	>60～120	>120～180	>180～240
0～30	qd	5	24.06	21.72	0	0	13.01	11.12
		10	0.08	0	0	0	0	0.10
		15	0	0	0	0	0	0
		20	0	0	0	0	0	0
		25	0	0	0	0	0	0
		30	0	0	0	0	0	0
	bid	5	0	0	0	0	0	0
		10	0	0	0	0	0	0
		15	0	0	0	0	0	0
>30～60	qd	5	100	100	63.09	32.93	3.99	0
		10	96.06	93.21	26.71	36.39	19.81	13.30
		15	76.75	73.42	5.74	35.45	20.88	14.90
		20	61.86	58.66	0.04	26.20	21.34	14.52
		25	50.56	47.02	0	14.41	21.13	15.20
		30	41.81	38.36	0	5.37	21.17	15.56
	bid	5	86.61	82.93	0.11	42.86	26.42	17.42
		10	43.37	38.84	0	0.10	22.66	20.81
		15	13.60	8.69	0	0	0.11	13.70
>60～90	qd	5	56.19	88.29	100	0	0	0
		10	88.94	100	100	0	0	0
		15	98.72	100	99.48	0.52	0	0
		20	99.99	100	90.11	9.89	0	0
		25	100	100	78.32	21.68	0	0
		30	100	100	69.30	30.14	0.56	0
	bid	5	100	100	90.84	9.16	0	0
		10	100	100	33.60	57.69	8.71	0
		15	100	99.94	2.73	56.03	32.73	8.52
>90～120	qd	5	0	0.39	100	0	0	0
		10	0.32	20.33	100	0	0	0
		15	8.57	36.89	100	0	0	0
		20	19.91	49.25	100	0	0	0
		25	26.64	58.07	100	0	0	0
		30	39.95	65.34	100	0	0	0
	bid	5	96.37	100	100	0	0	0
		10	100	100	100	0	0	0
		15	100	100	96.16	3.84	0	0

qd：每天1次；bid：每天2次。

表4结果显示，针对eGFR为0～30 mL/min的患者，利伐沙班每次给药5 mg，每天1次，其 C_{ss} 预测值仅有24.06%位于目标浓度范围内；当每次服用剂量超过5 mg，其 C_{ss} 预测值几乎均超出设定的目标浓度范围上限，因此不推荐eGFR为0～30 mL/min的患者每天服用利伐沙班的剂量超过5 mg。针对eGFR为>30～60 mL/min的患者，利伐沙班最佳给药方案是每次5 mg，每天1次，此时 C_{ss} 预测值均在目标浓度范围内；但 C_{ss} 预测值在0～60 ng/mL分段区间的PTA为63.09%，说明总体谷浓度偏低。针对eGFR为>60～90 mL/min的患者，利伐沙班最佳给药方案是每次25～30 mg，每天1次或每次5～15 mg，每天2次，此时利伐沙班 C_{ss} 预测值均在6～239 ng/mL的目标浓度范围内；但其中利伐沙班每次25或30 mg，每天1次与每次5 mg，每天2次的 C_{ss} 预测值在0～60 ng/mL分段区间的PTA分别为78.32%、69.30%、90.84%，说明总体谷浓度偏低。针对eGFR为>90～120 mL/min的患者，利伐沙班最佳给药方案是每次10～15 mg，每天2次，此时利伐沙班 C_{ss} 预测值均在目标浓度范围内；但其每次10或15 mg，每天2次的 C_{ss} 预测值在0～60 ng/mL分段区间的PTA分别为100%和96.16%，说明总体谷浓度偏低。

2.2.4　敏感性分析结果

以利伐沙班 C_{ss} 为预测变量，eGFR、F、V 为定义变量，运行模拟20 000次，进行敏感性分析。结果显示，eGFR对利伐沙班 C_{ss} 的影响显著，而 F 和 V 对利伐沙班 C_{ss} 的影响较小。具体数据详见表5。

表5　利伐沙班给药方案的敏感性分析结果

患者群体	给药频次	单次剂量/mg	eGFR权重/%	F权重/%	V权重/%
非瓣膜性房颤患者	qd	5	97.4	2.1	0.5
		10	97.6	1.8	0.5
		15	97.5	1.9	0.6
		20	97.4	2.1	0.5
		25	97.7	1.8	0.5
		30	97.4	2.0	0.6
	bid	5	97.8	1.3	0.9
		10	97.7	1.4	0.9
		15	97.7	1.6	0.7
静脉血栓患者	qd	5	99.7	0.2	0.1
		10	99.8	0.2	0
		15	99.8	0.2	0
		20	99.8	0.1	0.1
		25	99.9	0.1	0
		30	99.8	0.2	0
	bid	5	99.8	0.1	0.1
		10	99.7	0.2	0.1
		15	99.9	0.1	0

qd：每天1次；bid：每天2次。

3　讨论

自2008年欧盟批准新型口服抗凝药（new oral anticoagulants，NOACs）上市以来，全世界数以百万计的患者选择NOACs治疗肺栓塞和深静脉血栓等疾病，其中利伐沙班的使用量近十年来明显上升[15—16]。但NOACs上市后的安全性监测数据提示，该类药物并非绝对安全，临床应用仍需重视其不良反应——NOACs使用量的增加会导致紧急出血事件住院率的提升，其处方每增加10%，出血事件的急诊住院率即提高0.8%[17]。目前，临床并无明确、有效的利伐沙班血药浓度范围，其实验

室监测浓度参考范围是根据大样本的临床研究背景确定的5%～95%或10%～90%百分位数范围[7]。在该参考范围下，患者发生不良反应的风险较小，安全性较高，但这一参考范围并不绝对适用于所有个体。例如，我国1例84岁的女性患者误服利伐沙班7片（20 mg/片），入院后测得血药浓度达1 206 ng/mL，远超常规利伐沙班治疗浓度，突破了“天花板效应”，但其并未发生出血；停药24 h后，该患者的利伐沙班血药浓度降至250 ng/mL，其间一直未发生出血[17]。

近年来的研究发现，利伐沙班宽泛的血药浓度范围与患者年龄、性别、肝肾功能、体重指数（body mass index，BMI）及个体基因型等因素有关，但不同研究间存在争议。部分研究未发现患者BMI和性别对NOACs体内暴露量和安全结局存在影响[14,18]；但Krauss等[19]发现，患者BMI和性别之间存在显著的交互作用，单纯性肥胖或病态肥胖的男性受试者的主要出血事件发生率明显高于正常/超重的男性受试者，而在女性人群中则相反，故有待进一步研究性别、BMI对利伐沙班暴露量的影响。Zhang等[3]研究发现，携带*ABCB1*基因rs4728709位点突变型的患者代谢更快，利伐沙班血药浓度更低，提示临床应警惕该类患者抗凝强度不足所致不良反应发生的风险。

与年轻人比较，老年人群的血管脆弱性增加，组织器官功能下降，发生出血和血栓的风险均增加[20]。大型多中心药物警戒研究数据也提示，75岁以上的老年患者服用NOACs的出血风险增加[21]。但是否有必要对老年患者单独进行NOACs剂量调整仍有争议，因为老年患者往往伴有肝肾功能受损和基础疾病，且合并用药复杂，不能排除这些混杂因素对利伐沙班血药浓度的影响[7,21]。因此，利伐沙班药品说明书和相关专家共识目前仍推荐根据患者肾功能调整剂量[22]。此外，现有研究发现，亚洲非瓣膜性房颤患者服用较低剂量的利伐沙班即可达到与欧美人群同等的治疗效果，这可能与亚洲人群的基因型有关[3]。因此，有待未来的研究在加入个体基因型的情况下，进一步探讨亚洲高龄人口的个体化给药方案。

本研究在既往研究的基础上统计了我院患者利伐沙班谷浓度的参考范围。与现有研究结果一致，我院患者的利伐沙班谷浓度范围十分宽泛，且具有高度的个体差异性，从而增加了临床用药风险[2,4]。除利伐沙班药代动力学个体差异性大的原因以外，本研究未进一步对特殊人群、联合用药等可能影响利伐沙班暴露量的其他因素进行分组分析，这可能也是导致利伐沙班谷浓度参考范围宽泛的原因。因此，有待进一步扩大样本量，纳入利伐沙班谷浓度不同影响因素进行分组分析。此外，本研究结合现有利伐沙班实验室监测浓度参考范围，对不同肾功能分级患者的利伐沙班给药方案进行了优化，结果支持根据患者肾功能分级，选择合适的利伐沙班剂量和给药频次。但对于eGFR为0～30 mL/min的静脉血栓患者，即使仅每次使用利伐沙班5 mg，每天1次，仍有部分C_{ss}预测值超出目标浓度范围，提示临床对肾功能严重损伤的患者应谨慎选择利伐沙班抗凝。这与利伐沙班1/3经肾脏排泄有关，而肾损伤患者体内利伐沙班暴露量增加，导致出血风险增加[4]。但肾功能不是影响利伐沙班暴露量的唯一因素。目前对我国人群利伐沙班药代动力学的研究仍不够深入，尚需进一步探究可能影响利伐沙班暴露量的潜在因素，如基因型、极端体重等，以及探究利伐沙班有效的谷浓度监测指标，以更方便、有效地指导临床用药。

本研究还存在一定的局限性：由于所收集的样本数量及采样点有限，本研究未建立我院患者的群体药代动力学模型，仅讨论了基于现有群体药代动力学研究背景下，利伐沙班的个体化给药方案。此外，现有研究缺乏依据患者临床事件所建立的利伐沙班治疗窗，本研究采用ICSH建议参考范围及我院患者谷浓度统计范围作为给药方案优化的参考，不能完全反映患者临床使用利伐沙班的安全性与有效性。这些有待未来进行基于我国患者更大样本量、多中心的利伐沙班群体药代动力学研究，并根据患者临床事件确立利伐沙班治疗窗，以进一步优化利伐沙班个体化给药方案。

综上所述，利伐沙班谷浓度参考范围宽泛、个体差异性大，可通过蒙特卡罗模拟方法，结合患者肾功能，个体化选择利伐沙班服药剂量和频次。

参考文献

[1] VAN DER LINDEN L，HIAS J，VANASSCHE T. The value and limitations of new oral anticoagulant plasma level assessments[J]. Eur Heart J Suppl，2022，24（Suppl. A）：A32-A41.

[2] TOOROP M M A，LIJFERING W M，SCHERES L J J. The relationship between DOAC levels and clinical outcomes：the measures tell the tale[J]. J Thromb Haemost，2020，18（12）：3163-3168.

[3] ZHANG F L，CHEN X H，WU T T，et al. Population pharmacokinetics of rivaroxaban in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation：a prospective multicenter study [J]. Clin Pharmacokinet，2022，61（6）：881-893.

[4] TOOROP M M A，VAN REIN N，NIERMAN M C，et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants：the KIDOAC study[J]. J Thromb Haemost，

2022,20(1):92-103.

[5] DUNOIS C. Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants(DOACs)[J]. Biomedicines,2021,9(5):445.

[6] DOUXFILS J,ADCOCK D M,BATES S M,et al. 2021 update of the International Council for Standardization in haematology recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants[J]. Thromb Haemost,2021,121(8):1008-1020.

[7] DOUXFILS J,AGENO W,SAMAMA C M,et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants:a practical guide for clinicians[J]. J Thromb Haemost,2018,16(2):209-219.

[8] BANACK H R,HAYES-LARSON E,MAYEDA E R. Monte Carlo simulation approaches for quantitative bias analysis:a tutorial[J]. Epidemiol Rev,2022,43(1):106-117.

[9] 张继稳,钟大放,毕殿洲.单室模型药物血管外给药零级、一级释放药物动力学[J].中国药理学通报,2005,21(2):245-248.
ZHANG J W,ZHONG D F,BI D Z. Pharmacokinetics of zero-order release and first-order release of monocompartment drugs administered by non-parenteral route[J]. Chin Pharmacol Bull,2005,21(2):245-248.

[10] ESMAEILI T,REZAEE M,ABDAR ESFAHANI M,et al. Rivaroxaban population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in Iranian patients[J]. J Clin Pharm Ther,2022,47(8):1284-1292.

[11] LIU X Q,ZHANG Y F,DING H Y,et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of rivaroxaban in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Acta Pharmacol Sin,2022,43(10):2723-2734.

[12] XU X S,MOORE K,BURTON P,et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes[J]. Br J Clin Pharmacol,2012,74(1):86-97.

[13] LI Z,YANG S Y,HUA Z X,et al. Population pharmacokinetics of rivaroxaban in Chinese deep vein thrombosis patients and the exposure simulation for dosing recommendation[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2024,397(5):3351-3362.

[14] SPEED V,GREEN B,ROBERTS L N,et al. Fixed dose rivaroxaban can be used in extremes of bodyweight:a population pharmacokinetic analysis[J]. J Thromb Haemost,2020,18(9):2296-2307.

[15] GUIMARÃES H P,LOPES R D,DE BARROS E SILVA P G M,et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve[J]. N Engl J Med,2020,383(22):2117-2126.

[16] ALFIREVIC A,DOWNING J,DARAS K,et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study[J]. BMJ Open,2020,10(5):e033357.

[17] 杨晨,袁恒杰,李正翔.1例误服大剂量利伐沙班患者的血药浓度监测及临床处置[J].中国医院药学杂志,2022,42(11):1175-1177.
YANG C,YUAN H J,LI Z X. Plasma concentration monitoring and clinical procedures for a patient with accidental high-dose administration of rivaroxaban[J]. Chin J Hosp Pharm,2022,42(11):1175-1177.

[18] 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.

[19] KRAUSS E S,CRONIN M,DENGLER N,et al. The effect of BMI and gender on bleeding events when rivaroxaban is administered for thromboprophylaxis following total hip and total knee arthroplasty[J]. Semin Thromb Hemost,2019,45(2):180-186.

[20] ANDREOTTI F,GEISLER T,COLLET J P,et al. Acute,periprocedural and long-term antithrombotic therapy in older adults:2022 update by the ESC Working Group on thrombosis[J]. Eur Heart J,2023,44(4):262-279.

[21] KAMPOURAKI E,AVERY P,BISS T,et al. Assessment of exposure to direct oral anticoagulants in elderly hospitalised patients[J]. Br J Haematol,2021,195(5):790-801.

[22] 丁征.直接口服抗凝药合理用药和处方质量评价药学建议[J].中国循环杂志,2024,39(3):217-227.
DING Z. Pharmaceutical recommendation on rational use and the prescription quality evaluation of direct oral anticoagulants[J]. Chin Circ J,2024,39(3):217-227.

(收稿日期:2024-03-31 修回日期:2024-08-20)

(编辑:胡晓霖)