

• 臨床研究 •

# 非維生素K拮抗劑口服抗凝藥在非瓣膜病心房顫動患者的消化道出血風險： 一項納入73314例患者的隨機對照研究薈萃分析

鄭展宏<sup>1</sup> 柯于梵<sup>2</sup> 余漢濠<sup>1\*</sup>

**【摘要】 目的** 評估NOACs(Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)在NVAf(Non-valvular atrial fibrillation)患者中胃腸道出血的風險，分析不同NOACs與華法林比較消化道出血差異。**方法** 各數據庫建庫至2017年8月，從數據庫檢索Cochrane Library、PubMed、Web of Sciences、EMBASE、萬方數據知識服務平台，篩選關於NOACs與華法林對NVAf患者治療比較的隨機對照研究(Randomized controlled trials, RCTs)，提取及納入文獻相關信息，並以GRADE(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)評分系統對文獻質量進行評價，並對亞洲人群、不同NOACs及劑量進行亞組分析。**結果** 納入10篇高質量隨機對照研究共73314例患者，結果顯示服用NOACs的NVAf患者總體上發生消化道出血與服用華法林的NVAf患者相比差別無統計學意義。亞組分析顯示，相比華法林，高劑量（150mg每天2次）的達比加群酯和高劑量（60mg每天1次）的依度沙班有較高的消化道出血風險；不論人群和劑量，利伐沙班相關的消化道出血均高於華法林；而低劑量（30mg每天1次）的依度沙班相比華法林的消化道出血則較少；另外亞洲人群使用阿哌沙班發生消化道出血的風險也較華法林低。**結論** NVAf患者總體上NOACs引起消化道出血的風險與華法林相當(TTR55%~67%)，對於消化道出血高危人群，推薦使用低劑量依度沙班或阿哌沙班，慎用利伐沙班、高劑量達比加群酯或高劑量依度沙班。

**【關鍵詞】** 非維生素K拮抗劑口服抗凝藥；非瓣膜病心房顫動；系統回顧分析；消化道出血

## Risk of gastrointestinal bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving non-vitamin k antagonist oral anticoagulants: A meta-analysis of randomized controlled trials including 73,314 subjects

CHIANG Chin Wang<sup>1</sup>, O U Fan<sup>2</sup>, YU Hon Ho<sup>1\*</sup>

1.Department of Gastroenterology and Hepatology, Kiang Wu Hospital, Macau

2.Department of Cardiology, Kiang Wu Hospital, Macau

**【Abstract】 Objective** The aim of this study was to assess the risk of gastrointestinal bleeding in patients with Non-valvular atrial fibrillation (NVAf) and to analyze the difference in gastrointestinal bleeding risk between NOACs and Warfarin. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) published before August 2017 were identified from the databases Cochrane Library, PubMed, Web of Sciences, EMBASE, and Wanfang Data Knowledge Service Platform. RCTs comparing NOACs with Warfarin in NVAf patients were screened and quality was evaluated according to the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) approach. **Results** A total of 10 RCTs, including 73,314 patients with high level of evidence according to the GRADE approach were analyzed in this study. There was no statistically significant difference in gastrointestinal bleeding between NOACs and Warfarin. Results showed that in comparison to warfarin, patients on high dose dabigatran (150mg twice daily) or high dose Edoxaban (60mg once daily) had higher risk of gastrointestinal bleeding. Rivaroxaban was associated with a higher risk of gastrointestinal bleeding, irrespective of study population and dosage used. Patients using low dose Edoxaban (30mg once daily) and Asian patients

作者單位：1. 澳門鏡湖醫院胃腸內科 2. 心血管內科

\*通訊作者 E-mail: Kenwood360@hotmail.com

using Apixaban had a lower risk of gastrointestinal bleeding. **Conclusion** In patients with NVAf, the risk of gastrointestinal bleeding caused by NOACs and Warfarin are comparable (TTR 55-67%). NVAf patients who are at high-risk of gastrointestinal bleeding are recommended to use low-dose Edoxaban or Apixaban. Rivaroxaban, high dose dabigatran and high dose Edoxaban should be used with caution.

**[Key Words]** Non-Vitamin K oral anticoagulant; Non-valvular atrium fibrillation; System review and analysis; Gastrointestinal bleeding

非瓣膜病心房顫動(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)是指不伴有人工機械瓣膜和中重度二尖瓣狹窄(常見為風濕性心臟病引起)的心房顫動, NVAf患者容易發生缺血性腦卒中或系統性栓塞, 其發生風險為正常人5倍<sup>[1]</sup>。華法林是傳統口服抗凝藥物治療, 能有效降低64%卒中發生率<sup>[1]</sup>, 而非維生素K拮抗劑口服抗凝藥(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)亦已被證實其有效性優於或非劣於華法林, 尤其是對於亞洲人群, 在安全性方面也有更好的效益。但在預防卒中的同時難免伴隨出血傾向, 尤以消化道出血最為常見。本文評估NOACs在亞洲人群亞組NVAf中引起胃腸道出血的風險, 並對NOACs與華法林引起消化道出血的差異進行系統回顧分析, 為NOACs在國內的臨床應用提供循證醫學證據。

## 資料與方法

### 一、文獻納入標準與排除標準

納入標準: 1. 研究對象為NVAf患者、種族不限; 2. 實驗組為服用NOACs(達比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)的患者, 對照組為服用華法林的患者; 3. 結局指標為消化道出血, 包括重大出血和非嚴重出血; 4. 研究類型為隨機雙盲對照研究(RCTs); 5. 高質量文獻, NOS(Newcastle-Ottawa Scale)評價≥7分。

排除標準: 1. 臨床個案報導、隊列研究、綜述類文獻; 2. 重複發表的文獻; 3. 僅有摘要而無全文或會議記錄; 4. 研究對象為瓣膜病心房顫動患者; 5. 未設定對照組的文獻; 6. 試驗設計不嚴謹, 質量低的文獻; 7. 數據未能獲取或提取的文獻。

### 二、文獻檢索

從各數據庫建庫至2017年8月, 從數據庫檢索Cochrane Library, PubMed, Web of Sciences, EMBASE, 萬方數據知識服務平台, 篩選關於NOACs與華法林對NVAf患者治療比較的隨機對照研究(Randomized controlled trials, RCTs)。檢索式制定以主題詞和自由詞相互結合, 英文檢索詞為 "new oral anticoagulants", "oral

factor Xa inhibitors", "non-vitamin K antagonist", "oral anticoagulants", "warfarin", "dabigatran", "rivaroxaban", "apixaban", "edoxaban", "non-valvular atrial fibrillation", "randomized controlled trials", "RCTs", 中文檢索詞為“新型口服抗凝藥”, “非維生素K拮抗劑口服抗凝藥”, “達比加群酯”, “利伐沙班”, “阿哌沙班”, “依度沙班”, “Xa因子抑制劑”, “IIa因子抑制劑”, “華法林”, “非瓣膜病心房顫動”, “隨機對照試驗”。

### 三、相關定義

嚴重出血定義為致命性出血、或血紅蛋白降低 $\geq 20\text{g/L}$ 、或需要輸血 $\geq 2$ 單位、或涉及重要臟器出血如腦出血、椎管內出血、眼內出血、腹膜後出血、關節內出血、心包出血、肌肉出血伴有骨筋膜綜合症。嚴重的消化道出血是指符合嚴重出血定義的消化道出血。輕微出血為不符合嚴重出血定義的和非嚴重臨床相關出血部位的其他出血。非嚴重消化道出血是指符合輕微出血的消化道出血。

### 四、資料提取

由兩位評價員獨立完成資料提取, 若如遇到分歧則通過第三位評價員介入進行討論。提取內容包括第一作者、發表時間、樣本量、干預措施、結局指標和隨訪時間。

### 五、文獻質量評價

根據GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)評分系統評價文獻質量。評價內容包括以下五大指標: 1. 偏倚風險; 2. 不一致性; 3. 不精確性; 4. 間接性; 5. 發表偏倚。根據Cochrane系統評價手冊推薦的評估工具的6項條目進行風險評估, 包括: 隨機方法; 分配隱藏方法; 盲法; 有無失訪或退出; 選擇性報告; 其他偏倚。

### 六、統計學方法

採用RevMan 5.3軟件進行統計學分析, 採用Q檢驗,  $I^2$ 值評價研究的統計學異質性, 若 $P \geq 0.1$ , 且 $I^2 \leq 50\%$ , 認為研究間無統計學異質性, 選用固定效應模型進行薈萃

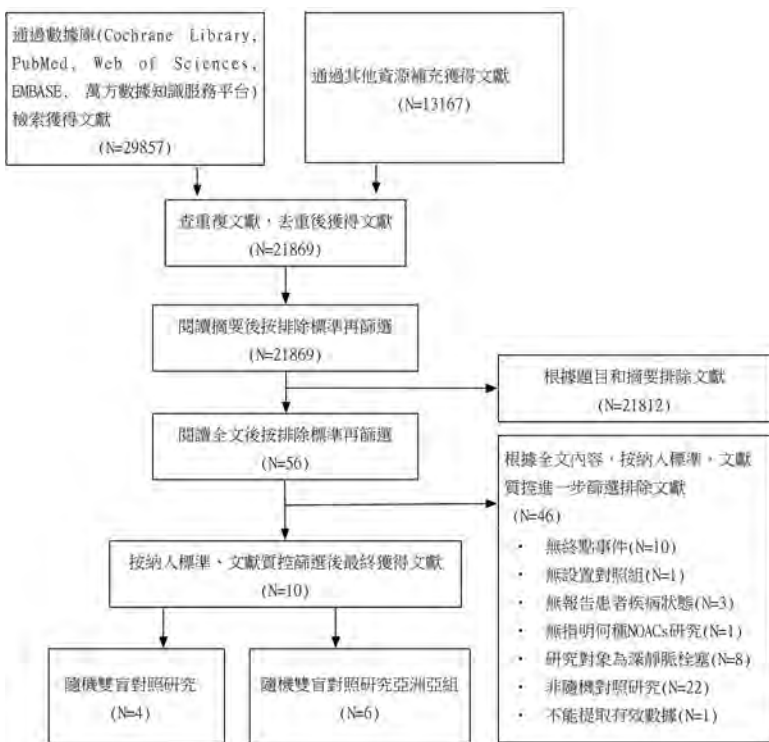


圖1. 文獻篩選流程

表1. 非維生素K拮抗劑口服抗凝藥在非瓣膜病房顫動的隨機對照研究文獻基本特征

納入研究	年份	NOAC 劑量(mg)	地區	年齡 (y)		樣本量 (n)		隨訪 (月)	CHADS		Mean TTR (%)
				NOAC	VKA	NOAC	VKA		NOAC	VKA	
隨機雙盲對照研究											
RE-LY <sup>[6]</sup>	2009	D: 150	多國家	71.4	71.6	6015	6022	24	2.1	2.1	64
		D: 110	多國家	71.5		6076			2.2		
ROCKET AF <sup>[10]</sup>	2012	R: 15, 20	多國家	73	73	7131	7133	23.6	3.5	3.5	55
ARISTOTLE <sup>[2]</sup>	2011	A: 5	多國家	70	70	9120	9081	21.6	2.1	2.1	62.2
ENGAGE AF <sup>[7]</sup>	2013	E: 30	多國家	72	72	7034	7036	34	1.1	2.8	68.4
TIMI 48		E: 60	多國家	72		7035			1.1		
隨機雙盲對照研究 亞洲亞組											
Hori et al <sup>[5]</sup>	2013	D: 150	亞洲	68	68	933	926	24	2.2	2.2	54.5
		D: 110	亞洲	68		923			2.2		
Wong et al <sup>[10]</sup>	2014	R: 15, 20	東亞	69.6	69.7	468	464	22.3	3.2	3.2	47.1
J-ROCKET <sup>[9]</sup>	2012	R: 15, 20	日本	71.0	71.2	639	639	30	3.3	3.2	65
Mao et al <sup>[4]</sup>	2014	R: 15, 20	中國	75	75	177	176	NS	3.4	3.4	NS
Goto et al <sup>[2]</sup>	2014	A: 5	東亞	69	69	998	1005	21.6	2.1	2.1	60
Yamashita et al <sup>[7]</sup>	2016	E: 30	東亞	70.1	70.1	653	644	34	2.9	2.9	67.1
		E: 60	東亞			646					

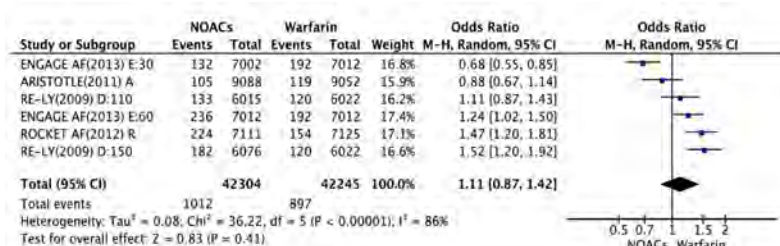


圖2. NOACs與華法林在NVAF患者治療期間出現消化道出血事件比較

分析；若 $P < 0.1$ ，或 $I^2 > 50\%$ ，認為研究具有統計學異質性，首先分析異質性來源，針對引起異質性原因，採用亞組分析，若無臨床異質性或無法確定異質性來源時，採用隨機效應模型進行薈萃分析。二分類變量採用OR值及其95%可信區間(CI)作為效應量。以 $P < 0.1$ 為差異有統計學意義，以 $P < 0.05$ 為差異有顯著統計學意義。

## 結果

### 一、文獻檢索結果及質量評價

通過文獻檢索收集相關文獻43024篇，按照納入及排除標準最終納入10篇文獻，其中4項研究為多國家多中心里程碑研究，4項研究為前述里程碑研究的亞洲亞組分析，1項是來自中國的研究，1項來自日本的研究。GRADE評估證據質量高。具體流程見下圖1。

### 二、文獻基本特征（見表1）

### 三、薈萃分析結果

納入隨機雙盲研究共4個（見圖2），研究項目名按照研究的名字、發表年期、代表藥物縮寫及其對應劑量（A代表阿哌沙班、E代表依度沙班、D代表達比加群酯、R代表利伐沙班）。採用Q統計量檢驗進行異質性/同質性檢驗， $\chi^2 = 36.22$ ， $P < 0.00001$ ， $I^2 = 86\%$ ， $I^2$ 在大於50%，採用隨機效應模型，納入NOACs與華法林相比，發生消化道出血差別無統計學意義（OR為1.11，95%CI為[0.87, 1.42]， $Z = 0.83$ ， $P = 0.41$ ）。其中依度沙班30mg組發生消化道出血事件少於華法林，相比減少32%風險（OR為0.68，95%CI為[0.55, 0.85]），相對依度沙班60mg組、利伐沙班組、達比加群酯150mg組相比華法林會增加消化道出血的風險，分別增加24%、47%、52%。

納入隨機雙盲研究亞洲亞組共6個（見圖3），採用Q統計量檢驗進行異質性/同質性檢驗， $\chi^2 = 12.38$ ， $P = 0.09$ ， $I^2 = 43\%$ ，採用隨機效應模型，納入NOACs發生消化道出血與華法林相比差別有統計學意義，提示亞洲人群服用NOACs所發生出血風險較華法林較少（OR為0.75，95%CI為[0.55, 1.03]， $Z = 1.79$ ， $P = 0.07$ ）。其中阿哌沙班亞洲亞組發生消化



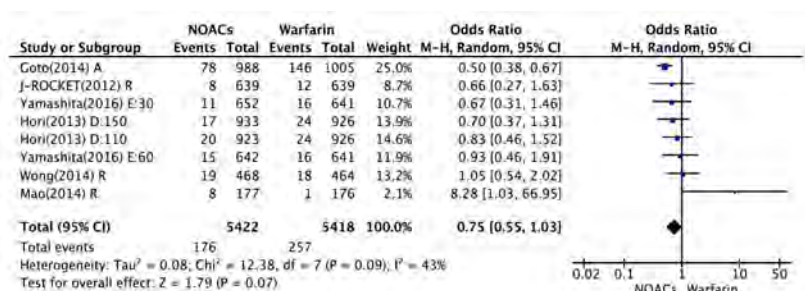


圖3. NOACs與華法林在亞洲人群NVAf患者治療期間出現消化道出血事件比較

表2.不同NOACs的藥物特征

	達比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
藥理機制	凝血酶原抑制劑	Xa因子抑制劑	Xa因子抑制劑	Xa因子抑制劑
生物利用度	7%	66%	50%	60%
峰濃度時間(h)	1.5	2.5	3	1~1.5
半衰期(h)	9~17	6~13	12	12
給藥頻次	每天2次	每天1次	每天2次	每天1次
腎臟排洩	高	中	中	中
肝臟代謝	低	中	中	中
逆轉劑	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa

表3.NOACs相關性消化道出血的危險因素和保護因素

危險因素	具體定義
高劑量的達比加群酯或依度沙班	達比加群酯(150mg每天2次)或依度沙班(60mg每天1次)
合併使用可以導致消化性潰瘍的藥物	抗血小板藥物、非甾體類抗炎藥、激素
高齡	年齡≥75歲
腎功能不全	肌酐清除率<50ml/min
消化性潰瘍及消化道出血病史	
幽門螺旋桿菌感染	
已經存在消化道病變	例如消化道憩室、消化道血管發育不良、靜脈曲張
種族	西方國家人群
HAS-BLED 出血評分	評分≥3分
保護因素	具體定義
胃黏膜保護劑	質子泵抑制劑或H2受體拮抗劑

道出血事件少於華法林，相比減少50%風險（OR為0.50，95%CI為[0.38, 0.67]），而唯一全部入選人群為中國人的Mao et al研究提示利伐沙班亞洲亞組相比華法林可能會增加消化道出血的風險。

## 討論

NOACs包括直接的凝血酶原抑制劑(達比加群酯)以及直接Xa因子抑制劑(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)，各藥物特征見表2。NOACs具有起效迅速、撤效迅速、避免定期藥物治療效果監測、較少的藥物-食物相互作用，減少重大顱內出血的風險，與華法林相比較有明顯的優

勢，但NOACs在消化道出血並不少見，究其原因可能與NOACs的藥理機制有關，華法林的生物利用度達到95%以上，非吸收性華法林無明顯的腸道局部效應，相比NOACs的生物利用度較低，因此除了系統性抗凝作用外，還對胃腸道黏膜發揮局部的作用並容易導致消化道出血，由於達比加群酯生物利用度最低，故對全消化道均存在局部效應，上下消化道出血比例相當

（47%v s. 53%），而較高生物利用度例如利伐沙班則以上消化道出血為主（76%v s. 24%），且消化道出血發生率與劑量呈正相關。根據本研究結果示NOACs引起消化道出血的風險總體來說與華法林相當，對於個別NOACs消化道出血風險則高於華法林（TTR55%~67%），達比加群酯（150mg每天2次，OR1.52）、依度沙班（60mg每天1次，OR1.24）和利伐沙班（15mg或20mg每天2次，OR1.47）的消化道出血風險比華法林要高，而應用依度沙班（30mg每天1次，OR0.68）和阿哌沙班（5mg每天1次，OR0.88）的出血風險較應用華法林為低，為此有研究就

NOACs出現消化道出血的可能因素進行回歸分析，總結NOACs相關性消化道出血的危險因素見表3。故臨床醫生在處方NOACs前應作全面的個人化考慮，並瞭解各種NOACs的藥理機制、消化道出血風險，以及進行相應的預防措施。而當服用NOACs出現消化道出血時，首先務必瞭解藥物的名字、最後一次的服用具體時間，立即停用相關NOACs藥物，對於達比加群酯可以監測APTT，對於Xa因子抑制劑可以監測PT，並予以支持療

法如對症處理、壓迫止血、補液、輸血，同時評估出血程度及部位，對於輕微消化道出血者，可以考慮繼續上述治療及密切觀察，適當延至出血後12~24小時安排內鏡檢查明確出血位置及性質，而對於重大出血（見本文1.3定義）者，除了需要考慮緊急內鏡檢查及鏡下止血外，同時需要考慮補充凝血因子如PCC、rFVIIa等，必要時可考慮特效逆轉劑Idarucizumab（僅對服用達比加群酯的患者有效），而對於服用Xa因子的患者已經研發出特效逆轉劑Andexanet alfa等待審批上市，對於鏡下治療無效者，透析（僅對達比加群酯可能有效）、手術及介入治療也是可供選擇的治療措施。

隨着真實世界數據的累積，越來越多證據支持NOACs在抗凝預防治療上的地位，隨着其應用的增加，其相關不良反應的問題也越受關注，本文分析僅分析NOACs在NVAF人群中出現消化道出血事件，且僅納入RCTs研究，並未納入觀察性研究進行分析，從而造成一定程度的選擇偏倚為本研究不足之處，未來需要更進一步的分析以期為NOACs的臨床應用提供更真實更深入的循證醫學證據。

#### 參考文獻

- [1] 蔡潔玲, 孫育民. 非維生素K拮抗劑口服抗凝藥在亞洲非瓣膜性心房顫動患者中的研究進展. 中華心律失常學雜誌, 2017; 21(4):302-304.
- [2] Goto S, Zhu J, Liu L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a sub-analysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. Am Heart J. 2014; 168(3):303-309.
- [3] Christopher BG, John HA, John JV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J, 2011; 365:981-992.
- [4] Mao LZ, Li CY, LI T, et al. Prevention of stroke and systemic embolism

with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation. Vascular, 2014; 22(4):252-258.

- [5] Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran Versus Warfarin: Effects on Ischemic and Hemorrhagic Strokes and Bleeding in Asians and Non-Asians With Atrial Fibrillation. Stroke. 2013; 44:1891-1896.
- [6] Connolly SJ, Michael DE, Ch B, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J, 2009; 361:1139-1151.
- [7] Takeshi Y, Yukihiro K, Yang YJ, et al. Edoxaban vs. Warfarin in East Asian Patients With Atrial Fibrillation-An ENGAGE AF-TIMI 48 Sub-analysis. Circ J, 2016; 80:860-869.
- [8] Robert PG, Christian TR, Eugene B, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2013; 369:2093-2104.
- [9] Hori M, Masayasu M, Norio T, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation-The J-ROCKET AF Study. Circ J, 2012; 76:2104-2111.
- [10] Lawrence W, Hu DY, Abraham O, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention in East Asian Patients From the ROCKET AF Trial. Stroke, 2014; 45:1739-1747.
- [11] Manesh RP, Kenneth WM, Jyotsna G, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2011; 365:883-891.

(本文編輯: 文劍明)

(上接36頁)

數增多或正常，分類以無血小板產生的成熟巨核細胞及幼稚巨核細胞為主，而能產生血小板的成熟巨核細胞少見，這些均提示ITP患兒骨髓巨核細胞存在成熟障礙。

激素治療可使巨核細胞的成熟障礙得到改善，激素可降低毛細血管通透性，抑制巨噬細胞對致敏血小板的吞噬和破壞，減少血小板自身抗體的產生，對升高血小板計數，預防出血具有肯定療效<sup>[3]</sup>。腎上腺皮質激素在治療ITP時的用法有多種，可選擇潑尼松、甲基潑尼松龍、地塞米松。許多研究表明IVIG用於治療小兒初治急性ITP療效顯著，和潑尼松相比，使用IVIG治療出血時間短，緩解快，轉為慢性者少<sup>[4]</sup>。IVIG提升ITP患兒血小板的機制，目前認為是單核巨噬細胞系統封閉學說，即增加的血清IgG與血小板結合的IgG競爭單核細胞Fc受體，造成Fc受體與血小板結合的IgG的結合能力降低，從而使血小板破壞減少，其次IVIG可抑制血小板相關抗體的產生也是發揮療效的重要機制<sup>[5]</sup>。

綜上，小兒ITP中嬰幼兒的發病率高，大多數為急性型，預後良好；發病有多種因素；免疫球蛋白為主或聯合腎上腺皮質激素的治療有效。

#### 參考文獻

- [1] 羅春華, 廖清奎, 賈蒼松. 特發性血小板減少性紫癜診療建議(修訂草案). 中華兒科雜誌, 1999; 37(1):50.
- [2] Grainger JD, Rees JL, Reeves M, et al. Changing trends in the UK management of childhood ITP. Arch Dis Child, 2012; 97:8-11.
- [3] Grainger JD, Young NL, Blanchette VS, et al. Quality of life in immune thrombocytopenia following treatment. Arch Dis Child, 2013; 98:895-897.
- [4] Barbara R, Frederic V, Baleyrier B. Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenic Purpura in Childhood: Successful Implementation of a Limited Intervention Strategy in the Setting of Pediatric Emergency Care. J. Pediatr, 2015; 166:480-482.
- [5] Higashide Y, Hori T, Yoto Y. Predictive factors of response to IVIG in pediatric immune thrombocytopenic purpura. Pediatr. Int, 2018; 60:357-361.

(本文編輯: 彭洪泉)