

利伐沙班与低分子肝素对髋膝关节置换术后 下肢深静脉血栓预防的应用评价

李 鑫¹, 茆 玲¹, 林 敏¹, 徐 玲¹, 朱翠萍², 杨金敏²

[摘要] **目的:**通过对髋膝关节置换术后病人分别使用利伐沙班和注射用低分子量肝素钙,来评价 2 种药物的临床疗效,进一步探讨临床药师在髋膝关节置换术术后的预防中,如何协助临床医生使用抗凝药物进行治疗。**方法:**收集 100 例髋、膝关节置换术的病人,随机分为利伐沙班组 50 例和低分子肝素组 50 例。利伐沙班组病人于术后 8 h 给予利伐沙班片 10 mg,每天 1 次,口服;低分子肝素组病人于术后 12 h 给予低分子量肝素 5 000 抗 Xa 国际单位,每天 1 次,皮下注射。2 组均连续治疗 2 周。观察比较 2 组病人的凝血指标血小板(PLT)、活化部分凝血活酶(APTT)、凝血酶原时间(PT)及下肢深静脉血栓(DVT)发生率。临床药师参与治疗过程并提供药学监护。**结果:**2 组病人术前血小板及凝血指标均无异常,且 2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组病人术后药物治疗前及治疗后 14 d 血小板及凝血指标均无异常,且 2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组病人中利伐沙班组深静脉血栓形成(DVT)发生率为 0% (0/50),低分子肝素组 DVT 发生率为 8% (4/50),2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组病人中利伐沙班组不良反应发生率为 2% (1/50),低分子肝素组为 12% (6/50),差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**利伐沙班能有效预防髋膝关节置换术后下肢深静脉血栓的发生,不增加出血风险,具有良好的安全性,其疗效与低分子肝素相当。且利伐沙班具备可口服、固定剂量、疗效满意、无需监测等优点。

[关键词] 利伐沙班;低分子肝素;髋膝关节置换术;下肢深静脉血栓;药学监护

[中图分类号] R 969.4

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.007

Effect comparison between rivaroxaban and low molecular weight heparin in the prevention of deep venous thrombosis after hip and knee joint arthroplasty

LI Xin¹, MAO Ling¹, LIN Min¹, XU Ling¹, ZHU Cui-ping², YANG Jin-min²

(1. Department of Pharmacy, Nanjing Liuhe People's Hospital, Nanjing Jiangsu 211500; 2. Department of Pharmacy, Nanjing Pukou Central Hospital, Nanjing Jiangsu 211899, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the clinical efficacy between rivaroxaban and low molecular weight heparin calcium injection in the prevention of deep venous thrombosis after hip and knee joint arthroplasty, and guide clinical rational use of anticoagulant. **Methods:** One hundred patients with hip and knee arthroplasty were randomly divided into the rivaroxaban group and low molecular weight heparin group (50 cases each group). The rivaroxaban group was treated with 10 mg of rivaroxaban once daily by oral after 8 hours of operation, and the low molecular weight heparin group was treated with 5 000 AXaU of low molecular weight heparin once daily by subcutaneous injection after 12 hours of operation. Two groups were continuously treated for 2 weeks. The blood coagulation indexes [including platelet, activated partial thromboplastin, prothrombin time and incidence rate of lower extremity deep venous thrombosis (DVT)] were compared between two groups. Clinical pharmacists participated in the treatment process, and provided pharmaceutical care. **Results:** The platelet counts and coagulation parameters in two groups were normal before surgery, and the difference of which was not statistically significant between two groups ($P > 0.05$). The platelet counts and coagulation parameters in the two groups were normal before treatment and after 14 days of treatment, and the difference of which was not statistically significant between in two groups ($P > 0.05$). The incidence rates of DVT in rivaroxaban group and low molecular weight heparin group were 0% (0/50) and 8% (4/50), respectively, and the difference of which was statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions in rivaroxaban group and low molecular weight heparin group were 2% (1/50) and 12% (6/50), respectively, and the difference of which was not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** Rivaroxaban can effectively prevent the occurrence of thrombosis in lower extremities deep vein after hip and knee joint arthroplasty, does not increase the risk of bleeding and has good safety, and the curative effect of which is equivalent to low molecular weight heparin. Rivaroxaban has the advantages of

oral administration, fixed dose, satisfactory efficacy, and need not monitor.

[Key words] rivaroxaban; low molecular weight heparin; hip and knee joint arthroplasty; deep vein thrombosis of lower limbs; pharmaceutical care

[收稿日期] 2018-05-25 [修回日期] 2018-10-09

[基金项目] 江苏省药学会—奥赛康医院药学基金(A201627)

[作者单位] 1. 江苏省南京市六合区人民医院 药剂科, 211500; 2. 江苏省南京市浦口区中心医院 药剂科, 211899

[作者简介] 李 鑫(1987-), 女, 主管药师。

[通信作者] 茆 玲, 副主任药师。E-mail: whlx828@163.com

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括肺栓塞(pulmonary embolism, PE)和深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)。人工全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)和全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)术后均有很高的VTE发生率,其中下肢DVT是髋、膝关节置换术后最常见的并发症之一。据相关文献^[1-2]报道,THA后DVT常发生于术后1~15 d,高峰期为术后1~7 d。TKA可造成血管损伤、血流停滞及血液高凝状态,病人易发生DVT,若不采取有效措施,TKA后DVT发生率为46%~86%^[3]。DVT往往影响肢体功能恢复,血栓脱落可致PE,甚至死亡等严重后果,是骨科围术期死亡的重要原因之一。目前已证实,血液高凝状态是下肢骨科大手术后DVT的重要因素^[4],药物预防是目前术前或术后DVT防治主要措施^[5]。因此,在术后常规进行抗凝治疗,选择有效的药物预防髋、膝关节置换术后DVT的形成十分重要。

本研究以2016年6月至2017年10月在我院行髋、膝关节置换术的病人为研究对象,对利伐沙班和低分子量肝素对此类病人术后DVT的预防进行评价,并且进一步探讨临床药师在髋、膝关节置换术的术后预防中,如何协助临床医生参与抗凝药物治疗,以期为临床治疗提供新的思路及寻找一种更加安全、有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:年龄<75岁;需要进行人工膝关节置换术;未服用过相关的抗凝药物;术前血常规分析及各项凝血指标未见异常;术前彩色多普勒超声检查双下肢DVT阴性;既往无血液系统病史。排除标准:血小板计数异常,术前凝血功能异常,对抗凝治疗有禁忌者;术前彩色多普勒超声检查双下肢DVT阳性;有血液性病及静脉血栓病史者;术前有严重高血压、糖尿病及心脑血管疾病者;合并严重全身性疾病者;不能耐受低分子量肝素或利伐沙班制剂者。

将2016年6月至2017年10月收集的符合入组标准的病人随机分为观察组(利伐沙班组)和对照组(低分子量肝素组),各50例。观察组:男13例,女37例;年龄35~75岁;THA 35例,TKA 15例。对照组:男21例,女29例;年龄36~75岁;THA 37例,TKA 13例。2组一般资料具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,且病人知情同意。

1.2 术后处理 对照组:术后12 h皮下注射低分子量肝素钙(兆科药业有限公司),5 000 抗Xa国际单位,每天1次,连续治疗2周。观察组:于术后8 h口服利伐沙班片(德国拜耳医药保健公司),10 mg,每天1次,连续治疗2周。

1.3 观察指标 (1)入院后对病人进行符合入组标准的筛查,进行体格检查和主要生命体征测评,评估DVT危险因素。(2)分别于术前1 d、术后用药前和术后14 d观察比较2组病人的凝血指标血小板(PLT)、活化部分凝血活酶(APTT)、凝血酶原时间(PT),并且于术后3个月对病人进行随访,用彩色多普勒超声扫描测定下肢DVT发生情况,同时观察不良反应的发生情况。(3)临床药师参与术后抗凝工作,提供药学服务,保证病人用药的依从性,评价膝、髋关节置换术后血栓形成与药学监护工作的相关性。

1.4 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2组病人术前凝血功能比较 2组病人术前PLT及凝血指标均无异常,且2组间差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

表1 2组病人术前PLT、APTT及PT比较($\bar{x}\pm s$)

分组	n	PLT/($\times 10^9/L$)	APTT/s	PT/s
对照组	50	186.62 \pm 52.37	31.98 \pm 3.58	12.83 \pm 0.79
观察组	50	187.58 \pm 54.54	33.13 \pm 3.52	12.69 \pm 0.62
t	—	0.09	1.62	0.93
P	—	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 2组病人术后下肢DVT发生率及不良反应比较 所有病人术后获3个月随访。随访过程中观察组发生DVT 0%(0/0);对照组DVT发生率为8%(4/50),均发生于下肢肌间静脉丛。观察组术后DVT发生率对照组($P<0.05$)(见表2)。

2组病人中观察组不良反应发生率为2%(1/50,胃部不适1例),低于对照组的12%(6/50,其中皮下瘀斑4例,注射部位血肿1例,牙龈出血1例),2组间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)(见表2)。

2.3 2组病人术后凝血功能比较 2组病人术后治疗前及治疗后14 d PLT无异常,且2组间差异均无统计学意义($P>0.05$);2组病人术后用药前及治疗后14 d凝血功能指标无异常,且2组间差异均无统

计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

表 2 2 组病人术后下肢 DVT 发生率及不良反应比较 [n ; 百分率 (%)]

分组	n	下肢 DVT 发生率	不良反应率
对照组	50	4(8.00)	6(12.00)
观察组	50	0(0.00)	2(2.00)
χ^2	—	4.17	3.85
P	—	<0.05	>0.05

表 3 2 组病人术后 PLT、APTT 及 PT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	PLT/($\times 10^9/L$)	APTT/s	PT/s
术后用药前				
对照组	50	175.24 \pm 51.75	34.36 \pm 3.17	13.03 \pm 0.77
观察组	50	179.38 \pm 51.53	35.25 \pm 2.90	12.93 \pm 0.59
t	—	0.41	1.46	0.69
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
术后 14 d				
对照组	50	179.98 \pm 44.44	36.15 \pm 3.00	13.20 \pm 0.78
观察组	50	184.78 \pm 43.78	36.17 \pm 2.39	13.13 \pm 0.58
t	—	0.54	0.03	0.51
P	—	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

3.1 髌、膝关节置换术后下肢 DVT 预防的重要性

下肢 DVT 是骨科大手术后的严重并发症, DVT 是指血液在深静脉内不正常凝集引起的静脉回流障碍性疾病, 可造成不同程度的深静脉功能不全, 严重者栓子脱落入肺、心等, 危及生命。血管壁损伤、静脉血流淤滞和血液高凝状态是 DVT 形成的 3 个危险因素。骨科大手术后若不进行抗血栓治疗, DVT 发病率在 40% ~ 60%^[6], 约占 VTE 的 2/3, 多见于下肢深静脉^[7], 但由于其临床表现隐匿, 常被临床医生忽视。根据骨科大手术病人并发血栓形成的危险分层^[7], 髌、膝关节置换术属于极高危组, 极易引起血栓形成。虽然血栓本身不会引起严重后果, 病人仅出现肿胀、疼痛等, 但是一旦血栓栓子脱落, 随血液流动散播到肺内进而形成 PE, 就会危及病人的生命安全。DVT 还会延长病人住院时间, 增加住院费用, 康复进程也会受到影响。因此, 预防髌、膝关节置换术后下肢 DVT 的形成是目前相关研究者关注的焦点。

3.2 下肢 DVT 诊断的可靠方法 静脉造影被认为是 DVT 诊断的金标准, 有很高的准确性, 但由于是

有创性操作且费用昂贵, 并不常规使用。目前 DVT 主要是通过彩色多普勒超声来诊断。彩色多普勒超声作为无创性检查, 方便、价廉, 且具有较高的灵敏性和特异性, 临床应用广泛^[8-9]。检测血液中 D-二聚体亦是较常用的辅助诊断方式之一, 但主要针对于术前下肢 DVT 的筛查, 因为正常情况下 D-二聚体在血液中的浓度水平通常 < 500 $\mu\text{g/L}$, 若病人发生急性下肢 DVT 或 PE 时该指标明显高于正常值, 但大量临床治疗显示髌、膝关节置换术后短时间内病人血液中的 D-二聚体含量均高于正常值, 且有报道^[10]称, 术后常规 D-二聚体阳性界定值对关节置换术后 VTE 的预测价值较低, 故将此法应用于关节置换术后诊断病人是否发生下肢 DVT 的临床意义不大。

3.3 利伐沙班对髌、膝关节置换术后下肢 DVT 的预防作用 目前临床上常用低分子肝素预防髌、膝关节置换术后下肢 DVT 的发生, 临床疗效确切, 可显著降低风险, 但需皮下注射给药, 常出现注射部位小血肿、硬结、疼痛、甚至大片瘀青、皮肤坏死等, 给病人心理上造成紧张^[11], 且需监测凝血功能, 导致病人出院后依从性差^[12-13]。而利伐沙班只需每天口服 1 次, 免除了病人皮下注射带来的痛苦和不适, 适应骨科大手术后长期抗凝的要求, 并且无需检测凝血功能, 不受药物和食物的影响^[14]。所以, 利伐沙班临床应用方便、有效, 可提高病人的生活质量, 减少并发症, 对预防髌、膝关节置换术后 DVT 疗效较好, 具有很好的安全性, 在骨科大手术后 DVT 的预防中值得推广。

利伐沙班作为新型口服抗凝药物, 无需 ATIII 介导, 可直接通过抑制凝血因子 Xa 中断凝血瀑布的内源性和外源性途径, 从而抑制凝血酶的产生和血栓形成^[15]。而低分子肝素则是选择性抗凝血因子 Xa 活性, 对凝血酶及其他凝血因子影响较小, 对骨科大手术后 DVT 形成的预防利伐沙班优于低分子肝素^[16]。国内外均有文献证实, 利伐沙班在抗凝有效性和出血等方面的安全性不低于低分子肝素, 且 VTE 风险较低分子肝素低^[17-18]。

本研究中, 观察组 DVT 发生率为 0%, 对照组出现 4 例, 发生率为 8%, 2 组病人 DVT 发生率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步证实了利伐沙班对凝血因子 Xa 的直接抑制作用, 从根本上解决了血栓形成的问题, 预防 DVT 效果更为优越。本研究中发现, 2 组病人中利伐沙班组不良反应发生率为 2% (1/50, 胃部不适 1 例), 可能与病人首次服用不

适应有关,之后未再出现;低分子肝素组为12%(6/50,其中皮下瘀斑4例,注射部位血肿1例,牙龈出血1例),2组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组病人PLT、APTT和PT值在手术前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明2组药物对凝血指标的影响差异不大。

3.4 临床药师在髌、膝关节置换术后下肢DVT预防中的作用 人工髌、膝关节置换术后DVT的药物预防越来越受到临床医生的重视,抗凝药物在髌、膝关节置换术后的使用也越来越广泛。研究^[19]表明,临床药师参与抗凝治疗的管理能有效改善病人的预后,减少出血并发症,并显著降低抗凝相关病死率和治疗总成本。临床药师具有专业的药学知识,可解答病人的用药疑问并提供用药教育,尤其对病人的复杂用药处理,评估病人饮食摄入变化、抗菌药物使用情况及服用其他非处方的药物或中药情况,及时对抗凝治疗方案做出调整,为病人提供更为确切的药学服务。

本研究中,临床药师通过分析髌、膝关节置换术后病人抗凝治疗药物的合理使用,对病人住院期间进行用药监护和用药指导。病人出院后,对于病人的用药情况及可能发生的不良反应,临床药师通过电话或门诊随访了解,以提高病人用药的依从性,及时发现和避免严重不良反应的发生,达到节省医疗支出,减少用药错误,甚至降低再入院率的目的。

综上所述,注重髌、膝关节置换术后DVT的药物预防,可使术后DVT的危害程度降至最低。利伐沙班是安全有效的口服抗凝药,具有抗凝血、抗PLT凝聚、抑制血栓形成及溶栓的效果,在髌、膝关节置换术后DVT的预防中有显著疗效。应用利伐沙班、低分子肝素预防髌、膝关节置换术后DVT的发生均具有较好效果,但利伐沙班的安全性更高,且具有治疗窗宽、不良反应少等优点,为临床预防DVT提供了一个有效的选择。由于本研究纳入的样本数量较小,未与健康人群各项凝血指标进行分析等,今后还有待进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] 查振刚,臧学慧,姚平,等. 全髌关节置换术后深静脉血栓形成的临床研究及危险因素分析[J]. 中华骨科杂志,2005,43(8):512.
- [2] 陈丽珊,施楚君,张志坚,等. 系统机械性疗法与化学性疗法预防髌关节置换患者下肢深静脉血栓形成的效果对照[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(27):5435.

- [3] 彭慧明,翁习生,翟吉良,等. 初次全膝关节成形术后常规抗凝患者症状性静脉血栓症发生率的调查研究[J]. 中国骨与关节外科,2014,7(2):101.
- [4] 尹向辉,张庆恩,张雪松,等. 下肢血液循环泵联合利伐沙班预防下肢关节置换术后静脉血栓形成临床研究[J]. 中国药业,2014,23(23):12.
- [5] 史旭波. 新型口服抗凝药预防骨科大手术后深静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. 中华关节外科杂志,2014,8(6):813.
- [6] 王月,王铁铸,吕志伟,等. 老年髌部骨折术后下肢深静脉血栓形成的预防[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2013,28(2):137.
- [7] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志,2016,36(20):65.
- [8] 陈露. 彩色多普勒超声在下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. 蚌埠医学院学报,2015,40(7):959.
- [9] 张征,苏里亚,徐光,等. 彩色多普勒超声对围手术期盆腔肿瘤患者下肢静脉血流评估的意义[J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(4):528.
- [10] XU Z, DAI X, YAO Y, *et al.* Higher levels of serum triglycerides were associated with postoperative deep vein thrombosis after total hip arthroplasty in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 30(12):2042.
- [11] 胡云芝,倪红霞,韩梅. 低分子肝素钙两种皮下注射法比较[J]. 蚌埠医学院学报,2010,35(3):297.
- [12] 周筠,毕方刚,陈聚伍,等. 利伐沙班与低分子肝素对骨折患者下肢深静脉血栓预防的疗效比较[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(12):3187.
- [13] 袁国伟,王步云,巫水周,等. 低分子肝素对老年髌部骨折患者术前下肢深静脉血栓及D-二聚体水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,10(13):3617.
- [14] 胡卫国,袁耀. 利伐沙班用于髌、膝关节置换术后抗凝效果的临床观察[J]. 中国基层医药,2016,23(15):2328.
- [15] RUSSELL RD, HOTCHKISS WR, KNIGHT JR, *et al.* The efficacy and safety of rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty[J]. *Thrombosis*, 2013, 2013:762310.
- [16] 周健,刘忠达,林伟龙. 髌关节置换术后利伐沙班预防下肢深静脉血栓的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(2):1106.
- [17] 武通. 利伐沙班与低分子肝素预防髌关节置换术后深静脉血栓形成的疗效对比[J]. 北方药学,2017,14(5):121.
- [18] 苏嘉,戴寿旺,郭晓山. 利伐沙班预防胸腰椎骨折术后深静脉血栓形成的有效性及安全性研究[J]. 浙江创伤外科,2013,20(3):522.
- [19] SCHILLIG J, KAATZ S, HUDSON M, *et al.* Clinical and safety impact of an inpatient pharmacist directed anticoagulation service[J]. *J Hosp Med*, 2011, 6(6):322.

(本 文 编 辑 刘 璐)