

低分子肝素与利伐沙班预防老年患者骨折置换术后双下肢深静脉血栓的有效性和安全性比较^Δ

陆惠平^{1,2*}, 刘彦儒², 高培培², 龚婧如²(1.复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 2.上海市浦东医院, 上海 201399)

中图分类号 R683 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2480-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.09

摘要 目的:比较低分子肝素、利伐沙班预防老年患者骨折置换术后双下肢深静脉血栓(DVT)的有效性和安全性。方法:58例行髌关节或人工股骨头置换术的老年患者随机分为低分子肝素组(29例)和利伐沙班组(29例)。所有患者术后均给予基本治疗及物理预防DVT;在此基础上,利伐沙班组患者术后10 h开始口服利伐沙班片10 mg,每日1次,连用10 d;低分子肝素组患者术后10 h给予低分子肝素钙注射液4 100 IU,皮下注射,每日1次,连用10 d。观察两组患者术后DVT发生情况、D-二聚体阳性发生情况,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)及血小板计数异常发生情况。结果:两组患者DVT发生率,术后4、10 d两组患者D-二聚体阳性发生情况,PT、APTT、TT、FIB及血小板计数异常发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:低分子肝素、利伐沙班均可用于预防老年患者骨折置换术后双下肢DVT,且其疗效和安全性均相当。

关键词 低分子肝素;利伐沙班;深静脉血栓;骨折置换术;疗效;安全性

Comparison of Effectiveness and Safety of Low-molecular-weight-heparin and Rivaroxaban in Preventing Lower Extremity Deep Vein Thrombosis in the Elderly Patients after Surgery of Replacement of Fracture

LU Huiping^{1, 2}, LIU Yanru², GAO Peipei², GONG Jingru² (1. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effectiveness and safety of low-molecular-weight-heparin (LMWH) calcium and rivaroxaban in preventing lower extremity deep venous thrombosis (DVT) in the elderly patients after surgery of replacement of fracture. METHODS: A total of 58 elderly patients underwent hip or artificial femoral head replacement were randomly divided into LMWH group (29 cases) and Rivaroxaban group (29 cases). All patients received basic prevention and physical prevention for DVT after surgery. Based on this, LMWH group was given Heparin calcium injection 4 100 IU subcutaneously 10 h after surgery, for 10 d. Rivaroxaban group was given Rivaroxaban tablet 10 mg 10 h after surgery, once a day, for consecutive 10 d. The occurrence of DVT and positive D-dimer were observed in 2 groups after surgery. The PT, APTT, TT, FIB and platelet counts abnormality were also observed in 2 groups. RESULTS: There was no statistical significance in the incidence of DVT, the occurrence of positive D-dimer, PT, APTT, TT, FIB and platelet counts abnormality 4, 10 d after surgery between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: LMWH and rivaroxaban both can be used for lower extremity DVT in the elderly patients after replacement of fracture sur-

- the autonomic nervous system[J]. *Z Kardiol*, 1996, 85(6): 35-43.
- [11] 陈世健, 胡建华, 刘韬. 参松养心胶囊对糖尿病大鼠心室电生理特性及结构功能变化的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(8): 1439-1444.
- [12] 糜家睿, 刘志敏, 杨绳文, 等. 大内皮素1对心脏再同步治疗患者临床预后的评估作用[J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(6): 411-415.
- [13] 张萍, 徐风芹, 马晓昌, 等. 延胡索碱治疗快速性心律失常的研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(5): 713-716.
- [14] 马柳一, 尹玉洁, 刘焕. 参松养心胶囊治疗心律失常药理学机制研究概况[J]. *中医杂志*, 2016, 57(9): 794-797.
- [15] Yang Z, Yu X, Yu ML. Effects of shensongyangxin capsule on heart rate turbulence and heart rate variability in chronic heart failure[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 123(22): 4389-4391.
- [16] 王晞, 段慧楠, 胡娟, 等. 参松养心胶囊对心功能及心脏电生理影响的实验研究[J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16(6): 417-421.
- [17] 吴庆, 张安, 凌宗秀, 等. 脑血管病急性期血中心肌肌钙蛋白释放与内皮素及一氧化氮的关系[J]. *重庆医学*, 2000, 29(6): 487-488.

Δ 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No.20134422)

* 副主任药师, 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话: 021-68035692。E-mail: lhp310@126.com

(收稿日期:2016-12-08 修回日期:2017-04-17)

(编辑:陈宏)

ger of and have similar therapeutic efficacy and safety.

KEYWORDS Low-molecular-weight-heparin; Rivaroxaban; Deep vein thrombosis; Surgery of replacement of fracture; Therapeutic efficacy; Safety

骨科大手术由于手术本身的创伤、术后卧床及制动患肢等原因而具有较高的血栓形成风险^[1]。老年患者因骨质疏松、骨关节病、肌肉萎缩、生理功能衰退等多种原因,较青壮年更易发生各种类型骨折^[2],且由于老年患者基础疾病多,常合并高血压、高血脂、动脉粥样硬化、糖尿病等多种并发症,因此发生围手术期风险及术后下肢深静脉血栓形成(DVT)的风险更高,这不但影响手术疗效,而且栓子脱落,还可引起致死性的肺栓塞(PE),故术后进行积极的DVT预防十分重要。目前,常用方法有基本预防、物理预防及药物预防,其中药物预防是最有效的方式^[3]。低分子肝素具有较强的抗凝血因子Xa活性和较弱的抗IIa因子活性,抗血栓作用强,出血风险小,血小板减少症发生率低^[4-5],同时其分子量较普通肝素低,具有生物利用度高、血浆半衰期长等优点。利伐沙班是近年开始应用于预防骨科大手术后DVT的新药,口服给药可避免因皮下注射带来的痛苦和不良反应,不会诱发血小板减少等并发症。在本研究中,笔者比较了低分子肝素、利伐沙班用于预防老年患者骨折置换术后的有效性和安全性,旨在临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月-6月我院58例行髋关节或人工股骨头置换术的老年患者,按随机数字表将所有患者分为低分子肝素组(29例)和利伐沙班组(29例)。低分子肝素组男性5例,女性24例;年龄62~89岁,平均年龄(76.9±11.4)岁;髋关节置换术14例,人工股骨头置换术15例。利伐沙班组男性7例,女性22例;年龄61~87岁,平均(73.4±7.1)岁;髋关节置换术12例,人工股骨头置换术17例。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①行下肢骨折大手术;②年龄>60岁;③术前彩色多普勒检查双下肢无DVT。排除标准:①凝血功能障碍者;②严重头颅外伤或急性脊髓损伤者;③肝素过敏者;④肝素诱发血小板减少症者。

1.3 治疗方法

所有患者术后均给予基本治疗及物理预防DVT。在此基础上,利伐沙班组患者术后10h开始口服利伐沙班片(德国Bayer Pharma. AG,规格:10mg/片,注册证

号:H20140132)10mg,每日1次,连用10d;低分子肝素组患者术后10h给予低分子肝素钙注射液(法国Laboratoire GlaxoSmithKline,规格:0.2mL:2050AXaIU,注册证号:H20130466)4100IU,皮下注射,每日1次,连用10d。

1.4 观察指标

观察两组患者术后DVT发生情况,D-二聚体阳性发生情况,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)和血小板计数异常发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后DVT发生率比较

两组患者DVT发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者术后DVT发生率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the incidence of DVT between 2 groups after surgery [case(%)]

组别	n	DVT发生率
低分子肝素组	29	3(10.3)
利伐沙班组	29	1(3.4)

2.2 两组患者D-二聚体阳性发生情况及PT、APTT、TT、FIB异常发生情况比较

术后4、10d,两组患者D-二聚体阳性发生情况及PT、APTT、TT、FIB异常发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者D-二聚体阳性发生情况及PT、APTT、TT、FIB异常发生情况比较(例)

Tab 2 Comparison of the occurrence of positive D-dimer and the incidence of PT, APTT, TT, FIB abnormality between 2 groups (case)

组别	n	时间点	D-二聚体		APTT		PT		TT		FIB	
			阴性	阳性	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常
低分子肝素组	29	术后4d	7	22	2	27	3	26	4	25	5	24
		术后10d	3	26	3	26	8	21	6	23	2	27
利伐沙班组	29	术后4d	5	24	1	28	6	23	1	28	1	28
		术后10d	1	28	2	27	7	22	3	26	1	28

2.3 两组患者血小板计数异常发生情况比较

术后4、10d,两组患者血小板计数异常发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者血小板计数异常发生情况比较(例)

Tab 3 Comparison of the occurrence of platelet counts abnormality between 2 groups(case)

组别	n	时间点	血小板计数	
			异常	正常
低分子肝素组	29	术后4 d	6	23
		术后10 d	7	22
利伐沙班组	29	术后4 d	2	27
		术后10 d	4	25

3 讨论

静脉血栓栓塞症(VTE)是一种严重威胁患者生命的疾病,包括DVT和PE^[6]。DVT是指血液非正常地在深静脉内凝结,属于下肢静脉回流障碍性疾病,是骨科术后尤其是髌、膝关节置换术后常见并发症,主要表现为下肢肿胀疼痛、局部深处触痛和足背屈性疼痛,影响下肢活动,严重时致残。DVT形成后,除少数血栓能自行消融或局限于发生部位外,大部分血栓会扩散至整个肢体的深静脉主干,若未及时诊断和处理,90%患者会因血栓脱落而发生PE^[7]。VTE形成的三大因素为血流缓慢、静脉血管壁损伤和血液高凝状态^[8]。老年患者由于组织修复能力差,血管壁损伤后难以修复,全血黏度不同程度的增高,机体各组织器官出现生理性退变或器质性病变,使得血液更易处于高凝状态;加上术后长期肢体制动,静脉血流缓慢,导致血液瘀滞,既往合并有血栓史、高血压、肥胖、糖尿病、慢性静脉炎或下肢静脉曲张等,而致老年患者术后更易发生DVT^[9]。

低分子肝素是由普通肝素分离得到的一些组分或裂解后产生的片段,是新一代肝素类抗凝、抗血栓药物,已被广泛应用于各种动静脉血栓栓塞性疾病中高凝状态的预防和治疗^[10]。利伐沙班为第一个口服直接Xa因子抑制剂,口服后吸收迅速,生物利用度可达80%以上,服用方便,该药很少与食物或其他药物发生相互作用,无需调整剂量和监测凝血功能,每日10 mg可用于各种VTE的预防治疗^[11]。但利伐沙班过量可造成出血并发症,目前还未有拮抗药物来对抗治疗;而低分子肝素造成的大出血,可用硫酸鱼精蛋白治疗^[12]。

尽管远端DVT发生PE的风险明显低于近端DVT,减少远端DVT发生对于患者的获益目前尚存争论,但在不增加出血风险的情况下减少远端DVT仍有重要的临床意义。骨科大手术后需长时间抗凝治疗,迫切需要安全、有效的抗凝药,低分子肝素和利伐沙班均能满足上述要求^[13]。Eriksson BI等^[14]报道发现,726例行髌关节置换术患者,术后每日服用2.5~30 mg成倍递增的利伐沙班和皮下注射依诺肝素40 mg/d的大出血发生率比较,差异无统计学意义。本研究结果显示,两组患者DVT发生率,术后4、10 d两组患者D-二聚体阳性发生情况,

PT、APTT、TT、FIB及血小板发生异常发生情况比较,差异均无统计学意义。这提示,低分子肝素和利伐沙班均可有效预防老年骨科大手术患者术后DVT的发生,且安全性相当。

综上所述,低分子肝素钙、利伐沙班预防老年患者骨折置换术后双下肢DVT的疗效和安全性均相当。由于本研究纳入的样本量较小,且未对远期复发率进行观察,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 于杰,曾春,蔡道章.骨科大手术围手术期止血及抗凝药物的选择[J].中华关节外科杂志,2016,10(1):100-104.
- [2] 杨丽君,刘宁,周培国.老年人骨折发生的原因及预防[J].中华医院感染学杂志,2011,21(9):1920-1921.
- [3] 黄永栋,蒋卫平,赵辉,等.利伐沙班和低分子肝素钙预防老年股骨粗隆间骨折术后深静脉血栓形成的效果比较[J].中国骨与关节损伤杂志,2016,31(2):134-137.
- [4] Huo MH, James M. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(6): 1129-1141.
- [5] Rihn TL, Vanscoy GL. Low-molecular-weight heparins: formulary drug class review[J]. *Pharmacy Therapeutics*, 2001(26):486-492.
- [6] 邢庆盛.低分子肝素在骨科大手术后的应用体会[J].医学信息手术学分册,2009,21(7):607-609.
- [7] 张辉良,梁俊生,张洪斌.不同药物对预防骨折围手术期下肢深静脉血栓形成的对比[J].实用医学杂志,2012,28(2):293-294.
- [8] 刘振宇.低分子肝素在骨科中的应用研究[J].中国现代药物应用,2011,5(23):116-117.
- [9] 任菊祥.老年下肢骨折病人术后深静脉血栓形成的预防和护理[J].海南医学,2009,20(9):168-169.
- [10] 高鹏,刘胜.低分子肝素的临床应用[J].中国康复理论与实践,2008,14(1):43-45.
- [11] Haas S. Rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor-lessons from a broad clinical study programme[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 82(5): 339-349.
- [12] 武秀萍.低分子肝素钠致腹部皮下血肿1例[J].长治医学院学报,2006,20(3):233-234.
- [13] 黄建斌,曾采采,丁悦,等.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].中国新药与临床杂志,2011,30(4):255-259.
- [14] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26):2765-2775.

(收稿日期:2016-12-07 修回日期:2017-04-25)

(编辑:陈宏)