

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.016

个体化剂量利伐沙班用于髋关节置换术后血栓预防的临床效果*

熊文,陈明,郑琼

(湖北省武汉市第四医院骨科 430033)

[摘要] **目的** 探索根据极端体质量调整利伐沙班用量预防骨科大手术后深静脉血栓(DVT)的疗效及安全性。**方法** 2014年1月至2016年12月初次行全髋关节置换术(THA)的患者102例,<50 kg的患者75例,>100 kg的患者27例。<50 kg、>100 kg两组分别再分为试验组和对照组两个亚组,给予4组不同剂量利伐沙班,用药35 d。记录凝血功能、血色素、D-二聚体变化,以及出血事件及静脉血栓栓塞症(VTE)发生率。**结果** 试验组和对照组的PT延长值、APTT延长值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。<50 kg试验组Hb、PLT下降,以及切口引流量少于<50 kg对照组,>100 kg组组内比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均无其他部位出血,DVT和肺栓塞(PE)发生率<50 kg组组内、>100 kg组组内比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 根据极端体质量调整利伐沙班用量可以有效预防骨科大手术后DVT的发生,并降低药物不良反应的发生率。

[关键词] 静脉血栓形成;利伐沙班;关节成形术,置换,髋**[中图分类号]** R687.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)15-2035-03

Clinical effect of individualized dose of rivaroxaban for thrombus prevention after hip arthroplasty*

XIONG Wen, CHEN Ming, ZHENG Qiong

(Department of Orthopedics, Wuhan Municipal Fourth Hospital, Wuhan, Hubei 430033, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy and safety of adjusting rivaroxaban dose for preventing deep vein thrombosis(DVT) according to extreme body mass in the patients with orthopedic surgery. **Methods** One hundred and two patients undergoing the first time total hip arthroplasty(THA) from January 2014 to December 2016 included 102 cases of body mass <50 kg and 27 cases of body mass >100 kg, which were divided into the experimental subgroup and control subgroup respectively. Each subgroup was given different doses of rivaroxaban for 35 d. The coagulation function, hemoglobin, D-dimer change, bleeding events and VTE incidence rate were recorded. **Results** The extension values of PT and APTT had no statistically significant difference between the experimental group and control group($P>0.05$). Hb and PLT in the <50 kg group were decreased, and the incision drainage amount was less than that in the <50 kg group, the intra-group comparison in the >100 kg group had no statistical difference ($P>0.05$). All cases had no bleeding in other sites. The difference of DVT and PE occurrence had no statistical significance($P>0.05$). **Conclusion** Adjusting the rivaroxaban dose according to the extreme body mass can effectively prevent the DVT occurrence after orthopedic operation and reduces the occurrence rate of adverse drug reactions.

[Key words] venous thrombosis; rivaroxaban; arthroplasty, replacement, hip

深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)形成及肺栓塞是一类严重威胁人类健康甚至是生命的疾患。相比物理预防措施,抗凝药物被认为是预防术后并发DVT更有效的措施^[1]。髋、膝关节术后应用利伐沙班抗凝预防DVT形成已为常规,随着关节置换手术的推广,术后抗凝药广泛应用,其所引起的自发性出血等不良反应也越来越受到人们的重视。根据药物临床试验结果不需要常规监测凝血功能,但根据血栓与止血国际协会^[2]及英国血液学专业委员会

会^[3]的建议,在某些情况下推荐监测药物水平。说明书中提到该药受体质量影响非常小,不需要根据体质量调节用量。但是既往试验纳入对象已将极端体质量情况排除在外,目前也没有文献报道极端体质量患者中使用利伐沙班的经验。在实际临床用药中显然并不是所有个体都与既往试验纳入对象符合,那么在极端体质量情况下是不是需要调整用量。本研究探讨极端体质量情况下调整利伐沙班用量预防骨科大手术后DVT的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月初次行 THA 手术的患者 102 例,男 42 例,女 60 例;年龄 24~79 岁;<50 kg 75 例,>100 kg 27 例。<50 kg 的患者分为<50 kg 试验组(38 例)和<50 kg 对照组(37 例),>100 kg 的患者分为>100 kg 试验组(14 例)和>100 kg 对照组(13 例)。本研究经医院伦理委员会审核通过。各组一般资料见表 1。

表 1 各组患者的一般资料

项目	<50 kg	>100 kg	<50 kg	>100 kg
	试验组 (n=38)	试验组 (n=14)	对照组 (n=37)	对照组 (n=13)
平均年龄(岁)	63	48	64	51
性别				
男	2	12	3	11
女	36	2	34	2
BMI(kg/m ²)	21.3	31.7	22.5	32.1

1.2 方法 采用静吸复合全身麻醉,所有手术由同一组医师施行,置换入路采用髋关节后外侧入路,切

口常规放置引流管。<50 kg 试验组给予利伐沙班 5 mg,<50 kg 对照组 10 mg,术后 6~8 h 第 1 次给药,24 h 1 次,用药 35 d。>100 kg 试验组 15 mg,>100 kg 对照组 10 mg,术后 6~8 h 第 1 次给药,24 h 1 次,用药 35 d。

1.3 监测指标 术前和术后 48 h 采集血液,观察凝血功能、血色素、D-二聚体的变化。记录切口引流量、其他部位的出血,DVT 及 PE 发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。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 *Z* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

试验组和对照组的 PT 延长值、APTT 延长值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。<50 kg 试验组 Hb、PLT 下降,以及切口引流量少于<50 kg 对照组,>100 kg 组组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均无其他部位出血,DVT 和 PE 发生率<50 kg 组组内、>100 kg 组组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组临床指标比较

项目	<50 kg 试验组	>100 kg 试验组	<50 kg 对照组	>100 kg 对照组
PT 延长值(s)	0.27	0.32	0.24	0.34
APTT 延长值(s)	1.73	2.32	1.68	2.29
Hb 下降(g/L)	13.7	31.3	26.3	22.1
PLT 下降($10^9/L$)	11.7	13.2	10.4	13.7
切口引流量($\bar{x} \pm s, mL$)	127.91 \pm 35.54	145.29 \pm 43.51	141.25 \pm 46.31	143.51 \pm 37.62
其他部位出血[n(%)]	0	0	0	0
D-二聚体变化(mL/L)	1.72	2.03	1.68	1.96
PE[n(%)]	0	0	0	0
DVT[n(%)]	2(5.2)	3(21.4)	1(2.7)	2(15.4)

3 讨论

利伐沙班是 Xa 因子抑制剂,其半衰期为 5~9 h,而对于老年人其半衰期延长,为 11~13 h。利伐沙班的生物利用度受食物影响,无食物影响时约为 66%,而与食物同服时可达 100%^[4]。国外文献报道^[5],对骨科关节置换术后患者使用利伐沙班与依诺肝素预防 VTE,结果显示:两种药物的大出血发生率无明显差异。EINSTEIN 等^[6]研究中,患者使用利伐沙班和传统治疗(低分子肝素联合华法林),结果显示相比于传统组症状性 VTE 的复发率为 3.0%,利伐沙班组为 2.1%,而两组中大出血与临床相关性非大出血事件发生率相似。目前推荐 VTE 预防时剂量为 10 mg(1 次/天);治疗时前 3 周为 15 mg(2 次/天),后改为 20

mg(1 次/天),疗程 6~12 个月^[7]。推荐骨科关节术预防 VTE 时应于术后 6~12 h 内首次给药,膝关术后推荐使用 12 d,骨关术后推荐使用 35 d^[8]。

出血是所有抗凝药物使用中必须要重视的严重不良事件,对于新型口服抗凝药(NOACs)更是如此,因为目前除达比加群外其他 NOACs 尚无有效的拮抗剂。虽然大量临床研究证明 NOACs 的安全性不劣于传统抗凝药物,但是专家建议对于肾功能正常或无高出血风险的患者,在行骨科手术前达比加群与利伐沙班应当停用至少 24 h;对于年龄大于或等于 75 岁或中至重度肾功能不全或高出血风险的患者停用时间应增加 1~3 d 以便药物能够充分清除^[9]。

是否需要根据体质量调整抗凝药物的剂量目前

仍然是个有争议的问题。一些关于内科或者外科患者预防血栓治疗的研究表明,根据体质量调节抗凝药物比如肝素的剂量可以带来更有效的抗凝效果,并不增加出血风险。然而数据并不完全一致^[9]。考虑分布容积及药代动力学在极端体质量的患者可能产生的变化,口服抗凝药物包括利伐沙班可能带来抗凝不足或过度^[10]。

ERIKSSON 等^[11]将 726 例髋关节置换术后的患者分成 6 组,分别接受利伐沙班 2.5、5.0、10.0、20.0 或 30.0 mg 每日两次口服或伊诺肝素 40 mg 皮下注射,结果显示不同剂量利伐沙班组的主要疗效终点发生率相似,但是随着利伐沙班剂量的增加,出血危险性呈上升趋势。

极端体质量的患者,无论体质量过大或过小的情况,在临床试验和临床前药量寻找试验中都没有得到体现。在 EISTEIN 亚分析中,Ⅲ期临床试验的参与者体质量 60~100 kg,分为 <50 kg,50~100 kg 和 >100 kg,发现体质量与 VTE 的复发率无关,并且在利伐沙班与维生素 K 拮抗剂组有相似的 VTE 复发率,然而这些Ⅲ期临床试验都没有报道 BMI>40 kg/m² 的病例。来自 ISTH 的关于肥胖患者使用 DOACs 的指南中建议不要给 BMI>40 kg/m² 或者体质量大于 120 kg 的患者使用 DOACs,因为缺乏这类患者的临床数据^[12]。

ARACHCHILLAGE 等^[13]评估极端体质量对于利伐沙班的影响,在常规临床应用中标准剂量的效果,<50 kg 的患者利伐沙班血药浓度明显高于其他组,而在 50~120 kg 及 >120 kg 的患者利伐沙班血药浓度无显著性差异。PT 在 <50 kg 组明显延长于其他组,APTT 则无显著性差异,血栓复发率及出血发生率与血药浓度及体质量无关。尽管低体质量患者的血药浓度高,但是对于临床结果无影响。与Ⅲ期临床试验相比,总体的复发率略高,出血发生率相似,可能与研究的入组量较少有关。并不能确定在极端体质量患者中使用标准剂量利伐沙班的安全性和可靠性。

在接受房颤消融术的患者中使用低于推荐剂量的利伐沙班被证明是有效和安全的,在使用该药时应考虑患者状态、年龄、性别、体质量、BMI 和肾功能。并且提示该类药物的实际使用剂量范围较推荐的更广^[14]。

出血与血栓处于一个微妙的平衡,任何抗凝药物都需要精准的给药方案以避免打破该平衡,否则药效不足出现血栓,或药效过量导致出血。本试验比较极端体质量患者常规剂量与非常规剂量对凝血功能,血栓预防效果及出血时间概率的差异。结果发现在非

常规剂量组出血事件的发生率低于常规剂量组,血栓发生率两组间无显著差异。本研究结果与上诉文献报道的结果一致,进一步验证了个体化剂量利伐沙班用于髋关节置换术后血栓预防的有效性和安全性,对说明书中一概使用标准剂量 10 mg 的给药方法提出了质疑。不过本试验的缺陷在于极端体质量患者相对较少导致本试验的样本量不足,可进一步扩大样本量增强可信性;另外凝血功能、血色素变化、D-二聚体变化只采集了术前和术后 48 h 的数据,缺乏整个给药过程中的完整数据,在以后的试验中可以扩大监测范围,获取完整数据。

参考文献

- [1] BELL T H, BERTA D, RALLEY F, et al. Factors affecting perioperative blood loss and transfusion rates in primary total joint arthroplasty: a prospective analysis of 1642 patients[J]. *Can J Surg*, 2009, 52(4): 295-301.
- [2] BAGLIN T, HILLARP A, TRIPODI A, et al. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: a recommendation from the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 11(8): 756-760.
- [3] KITCHEN S, GRAY E, MACKIE I, et al. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of haemostasis: guidance from the British committee for standards in haematology[J]. *Br J Haematol*, 2014, 16(6): 830-841.
- [4] HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15(5): 625-651.
- [5] TURUN S, BANGHUA L, YUAN Y, et al. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement [J]. *Thromb Res*, 2011, 127(6): 525-534.
- [6] EINSTEIN I, BAUERSACHS R, BERKOWITZ S D, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [7] WELLS P S, FORGIE M A, RODGER M A. Therapies for venous thromboembolism-reply[J]. *JAMA*, 2014, 311(7): 717-728.
- [8] 何改平, 张彬. 新型口服抗凝药物的研究进展[J]. *医学综述*, 2015(8): 1432-1435.
- [9] ERIKSSON B I, DAHL O E, FEURING M, et al. Dabigatran is effective with a favourable safety profile in normal and overweight patients undergoing major orthopaedic surgery: a pooled analysis[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(5): 818-820.

- Psychosom Res, 2012, 72(3): 205-213.
- [5] FINN C T, SMOLLER J W. The genetics of panic disorder[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2001, 3(2): 131-137.
- [6] 汪向东, 王希林, 马弘, 等. 心理卫生评定量表手册(增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 253-255.
- [7] 熊红芳, 李占江, 韩海英, 等. 惊恐障碍严重度量表中文版的信效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 2012, 45(5): 285-288.
- [8] SHORES M M, SLOAN K L, MATSUMOTO A M, et al. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(2): 162-167.
- [9] ZARROUF F A, ARTZ S, GRIFFITH J, et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychiatr Pract*, 2009, 15(4): 289-305.
- [10] MILLER K K, PERLIS R H, Papakostas G I, et al. Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women [J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(12): 688-694.
- [11] BANDELOW B, SENGOS G, WEDEKIND D, et al. Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30(4): 113-117.
- [12] MATSUZAKA H, MAESHIMA H, KIDA S, et al. Gender differences in serum testosterone and cortisol in patients with major depressive disorder compared with controls[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2013, 46(2): 203-221.
- [13] ALDERSON L M, BAUM M J. Differential effects of gonadal steroids on dopamine metabolism in mesolimbic and nigro-striatal pathways of male rat brain[J]. *Brain Res*, 1981, 218(1/2): 189-206.
- [14] DE SOUZA SILVA M A, MATTERN C, TOPIC B, et al. Dopaminergic and serotonergic activity in neostriatum and nucleus accumbens enhanced by intranasal administration of testosterone[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(1): 53-63.
- [15] KIM B, KANG E S, FAVA M, et al. Follicle-stimulating hormone (FSH), current suicidal ideation and attempt in female patients with major depressive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(3): 951-956.
- [16] FEDOTOVA I O. D2-type dopaminergic receptors and anxiety-depression-like behavior in female rats[J]. *Eksp Klin Farmakol*, 2012, 75(2): 3-6.
- [17] FEDOTOVA I O. Participation of 5-HT_{2A/2C} AND 5-HT_{2A/2C} subtypes of serotonergic receptors in anxiety-depressive-like behavior of females rats in key phases of ovary cycle[J]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2010, 96(4): 426-432.
- [18] SCHULTZ K N, VON ESENWEIN S A, HU M, et al. Viral vector-mediated overexpression of estrogen receptor-alpha in striatum enhances the estradiol-induced motor activity in female rats and estradiol-modulated GABA release[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1897-1903.
- [19] RYAN J, SCALI J, CARRIRE I, et al. Estrogen receptor gene variants are associated with anxiety disorders in older women[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(10): 1582-1586.
- [20] JEFFCOATE W J, LINCOLN N B, SELBY C, et al. Correlation between anxiety and serum prolactin in humans [J]. *J Psychosom Res*, 1986, 30(2): 217-222.
- [21] TORNER L. Actions of prolactin in the brain, from physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7(25): 1-6.

(收稿日期: 2017-11-14 修回日期: 2018-01-22)

(上接第 2037 页)

- [10] BADIMON L, HERNANDEZ V R, PADRO T, et al. Antithrombotic therapy in obesity [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(7): 681-688.
- [11] ERIKSSON B I, BORRIS L, DAHL O E, et al. Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. Under-dosing NOACs, which involves administering a dosage lower than that recommended [J]. *J Thrombosis Haemostasis Jth*, 2006, 4(1): 121
- [12] MARTIN K, BEYER-WESTENDORF J, DAVIDSON B L, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(6): 1308-1313.
- [13] ARACHCHILLAGE D, REYNOLDS R, DEVEY T, et al. Effect of extremes of body weight on drug level in patient treated with standard dose of rivaroxaban for venous thromboembolism; real life experience [J]. *Thromb Res*, 2016, 147: 32-35.
- [14] YAMAJI H, MURAKAMI T, HINA K, et al. Safety and efficacy of under-dosing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 69(2): 118-126.

(收稿日期: 2018-01-01 修回日期: 2018-03-02)