

· 临床研究 ·

三种抗凝药物在单侧全膝关节置换术后预防静脉血栓性疾病的病例对照研究

苗绍刚¹, 张锡光¹, 陆景华¹, 杨阳², 鲁宁²

(1. 玉溪市人民医院骨外二科, 云南 玉溪 653100; 2. 昆明医科大学第二附属医院骨科, 云南 昆明 650101)

【摘要】 目的:探讨 3 种不同抗凝药物在单侧全膝关节置换术后预防静脉血栓栓塞症的有效性和安全性。**方法:**收集 2011 年 11 月至 2014 年 3 月因膝关节骨性关节炎行单侧全膝关节置换术患者 149 例临床资料, 其中男 66 例, 女 83 例; 年龄 48~76 岁。按抗凝药物不同分为阿司匹林组、低分子肝素组和利伐沙班组, 阿司匹林组 48 例, 男 23 例, 女 25 例, 平均年龄(61.52±13.42)岁; 低分子肝素组 54 例, 男 20 例, 女 34 例, 平均年龄(64.37±11.81)岁; 利伐沙班组 47 例, 男 23 例, 女 24 例, 平均年龄(63.83±12.04)岁。分别观察 3 组患者术后 6、8、12 周下肢深静脉血栓形成, 肺栓塞及出血并发症(包括切口瘀斑、切口血肿等局部并发症, 消化系统、心脑血管系统、泌尿系统出血等出血事件)。**结果:**阿司匹林组 48 例, 下肢深静脉血栓形成 4 例, 肺栓塞 1 例, 出血并发症 2 例; 低分子肝素组 54 例, 下肢深静脉血栓形成 3 例, 肺栓塞 1 例, 出血并发症 3 例; 利伐沙班组 47 例, 下肢深静脉血栓形成 3 例, 肺栓塞 0 例, 出血并发症 11 例。3 组下肢深静脉血栓形成、肺栓塞发生率差异无统计学意义($P>0.05$), 出血并发症发生率利伐沙班组高于阿司匹林、低分子肝素组。**结论:**阿司匹林、低分子肝素、利伐沙班均能有效预防全膝关节置换术后深静脉血栓的发生, 且疗效相近。利伐沙班引起出血并发症发生率高, 安全性须进一步研究。

【关键词】 关节成形术, 置换, 膝; 静脉血栓形成; 抗凝药

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.10.004

Case-control study on three antithrombotic agents for the prevention of venous thromboembolism after unilateral total knee arthroplasty MIAO Shao-gang, ZHANG Xi-guang, LU Jing-hua, YANG Yang, and LU Ning*. *Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and safety of three antithrombotic agents on venous thromboembolism (VTE) after unilateral total knee arthroplasty. **Methods:** From November 2011 to March 2014, 149 patients undergoing unilateral total knee arthroplasty for knee osteoarthritis were reviewed. Among them, there were 66 males and 83 females, ranging in age from 48 to 76 years old. All the cases were randomly divided into three groups including Aspirin group, low-molecular-weight heparin (LMWH) group, and rivaroxaban group, according to antithrombotic agents. Deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and bleeding complication (including wound ecchymosis, hematoma and other local complications, gastrointestinal, cardiovascular, urinary hemorrhage and other major bleeding events) of antithrombotic agents were observed and analyzed statistically at the 6 week, 8 week, and 12 week after operation. **Results:** Among patients who received Aspirin (48 cases), 4 patients had DVT, in 1 patient had PE, and 2 patients had bleeding complication. Among 54 patients in low-molecular-weight heparin group, 3 patients had DVT, 1 patient had PE, and 3 patients had bleeding complication. While among those patients received the rivaroxaban (47 cases), 3 patients had DVT, 0 patient had PE, and 11 patients had bleeding complication. There were no statistically differences among three groups on DVT, and PE ($P>0.05$). The incidence of bleeding complication in rivaroxaban group was higher than the other two antithrombotic agents, and the difference among the three groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Aspirin, low-molecular-weight heparin, and rivaroxaban could effectively reduce the incidence of VTE after total knee arthroplasty, and their efficacy was similar. Rivaroxaban has a higher incidence of bleeding complication and further clinical trials are required to be conducted to assess the safety of rivaroxaban in clinical.

KEYWORDS Arthroplasty, replacement, knee; Venous thrombosis; Anticoagulants

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(10):893-896 www.zggszz.com

通讯作者: 鲁宁 E-mail: luningwei2@163.com

Corresponding author: LU Ning E-mail: luningwei2@163.com

术后深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 是全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 术后常见并发症。大部分肺栓塞 (pulmonary

embolism, PE)由 DVT 栓子脱落引起,严重时危及患者生命。国外文献^[1-2]报道了多种抗凝药物预防方案,优先选择的抗凝药物不尽相同,包括低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH),阿司匹林,利伐沙班,华法林等。通过应用抗凝药物,静脉血栓栓塞发生率已明显降低,但有学者报道^[3-4],应用强效抗凝药物会增加出血风险,甚至导致切口血肿、感染、再手术及死亡等,所以理想的抗凝药物应该兼顾有效性及安全性。本研究对比阿司匹林、低分子肝素、利伐沙班 3 种临床常用的抗凝药物在 TKA 术后预防静脉血栓栓塞的有效性和安全性,为临床选用合适的抗凝药物提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组方法

收集 2011 年 11 月至 2014 年 3 月因膝关节骨性关节炎行初次单侧全膝关节置换 149 例的临床资料。其中男 66 例,女 83 例,年龄 48~76 岁。根据使用抗凝药物不同将患者分为 3 组:阿司匹林组,低分子肝素组和利伐沙班组。各组患者性别、年龄及体重指数(body mass index, BMI)等临床资料比较见表 1, 3 组差异无统计学意义,具有可比性。

表 1 各组行全膝关节置换术患者术前临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of patients treated with total knee arthroplasty before operation among three groups

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)
		男	女		
阿司匹林组	48	23	25	61.52±13.42	22.76±3.56
低分子肝素组	54	20	34	64.37±11.81	25.25±3.68
利伐沙班组	47	23	24	63.83±12.04	24.01±3.25
检验值	-	$\chi^2=1.818$		$F=1.152$	$F=1.343$
P 值	-	0.403		0.278	0.266

1.2 入选标准及排除标准

入选标准:(1)因膝关节骨性关节炎行单侧全膝关节置换术的患者;(2)术前无静脉血栓性疾病;(3)性别、年龄、体重等不限。排除标准:(1)凝血功能障碍或具有抗凝禁忌证;(2)血栓栓塞性疾病史,目前接受抗凝治疗;(3)出血性疾病或重大出血史(如颅内出血或需要输血的消化道出血)。

1.3 治疗方法

所有 TKA 由 2 位经验丰富的关节外科医师完成,均采用前正中皮肤切口内侧髌旁入路,手术全程使用止血带。术后均采用机械性预防,分别使用阿司匹林、低分子肝素和利伐沙班 3 种不同抗凝药物。阿司匹林组 48 例,于术后 12~24 h 口服阿司匹林肠溶

片,每次 100 mg,每日 2 次,连续 6 周;低分子肝素(依诺肝素钠)组 54 例,于术后 12~24 h 皮下注射依诺肝素钠,每次 4 000 IU,每日 1 次,连续 14 d;利伐沙班组 47 例,于术后 12~24 h 口服利伐沙班,每次 10 mg,每日 1 次,连续 14 d。

1.4 观测指标及方法

分别于术后 6、8、12 周随访观察 3 组患者下肢 DVT, PE 及出血并发症(包括切口瘀斑、血肿等局部并发症,消化系统、心脑血管系统、泌尿系统出血等出血事件)。对怀疑 DVT 或 PE 可能的患者则进行彩色多普勒超声检查或肺部 CT 扫描,以明确血栓情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。定量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析;定性资料组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 DVT 及 PE 发生情况比较

共 10 例确诊为 DVT,占总数的 6.71%。DVT 患者中诊断为有症状 PE 2 例,发生率为 1.34%,没有致命性 PE 发生。各组患者之间 DVT 及 PE 发生率差异无统计学意义(表 2)。

2.2 各组出血并发症比较

149 例中 16 例发生出血并发症,发生率为 10.74%;其中切口处瘀斑 11 例,发生率 7.38%;出血事件 5 例(消化道出血 3 例,泌尿系出血 1 例,痰中带血 1 例),发生率 3.36%。阿司匹林组 1 例出现切口周围瘀斑,1 例消化道出血。低分子肝素组 2 例出现切口周围瘀斑,1 例消化道出血。利伐沙班组 8 例出现切口周围瘀斑,1 例消化道出血,1 例泌尿系出血,1 例痰中带血。利伐沙班组出血并发症发生率高于其他两组,而阿司匹林组和低分子肝素组出血并发症发生率差异无统计学意义(见表 2)。

3 讨论

3.1 膝关节置换与 DVT 危险因素

目前公认的 TKA 术后 DVT 危险因素包括:因膝关节疼痛不活动或活动少的患者;既往静脉血栓栓塞病史;膝关节翻修术;恶性肿瘤,特别是接受化疗的患者;抗磷脂抗体综合征;口服避孕药和雌激素替代疗法;中风;动脉粥样硬化;高脂血症;ASA \geq III 级的患者;高龄和肥胖(BMI> 25 kg/m²)患者;术中止血带使用等^[5-7]。

3.2 抗凝药物预防

近年来通过多重预防措施,DVT 及 PE 的发生率进一步降低。鲁宁等^[8]报道 HSS 医院 993 例关节

表 2 各组行全膝关节置换术患者术后深静脉血栓形成、肺栓塞及出血并发症比较(例)

Tab.2 Comparison of postoperative deep vein thrombosis, PE and bleeding complication of patients treated with total knee arthroplasty among three groups(case)

组别	例数	术后 DVT		术后 PE		出血并发症	
		发生	未发生	发生	未发生	切口瘀斑	出血事件
阿司匹林组	48	4	44	1	47	1	1
低分子肝素组	54	3	51	1	53	2	1
利伐沙班组	47	3	44	0	47	8	3
χ^2 值	-	0.318		0.944		11.542	
<i>P</i> 值	-	0.853		0.624		0.003	

注:出血并发症阿司匹林组与低分子肝素组比较, $\chi^2=0.105$, $P>0.05$;阿司匹林组与利伐沙班组比较, $\chi^2=7.441$, $P<0.05$;低分子肝素组与利伐沙班组比较, $\chi^2=6.705$, $P<0.05$

Note: Comparison of bleeding complication between Aspirin group and low-molecular-weight heparin group, $\chi^2=0.105$, $P>0.05$; comparison between Aspirin group and rivaroxaban group, $\chi^2=7.441$, $P<0.05$; comparison between low-molecular-weight heparin group and rivaroxaban group, $\chi^2=6.705$, $P<0.05$

置换中, VTE 发生率为 1.3%, DVT 及有症状 PE 发生率分别为 1.0%、0.3%, 无致命性 PE 发生。在有效预防 VTE 的同时, 强效抗凝药物往往会增加出血并发症及导致死亡的发生率。Sharrock 等^[3]报道关于髌膝关节置换术后应用不同抗凝药物预防静脉血栓栓塞的 Meta 分析发现, 阿司匹林组总死亡率(14/7 193 例, 0.19%), 低于使用强效抗凝药物组(65/1 5839 例, 0.41%, $P=0.01$) 和华法林组(20/5 006 例, 0.40%, $P=0.04$); 有症状非致命性 PE 发生率方面, 阿司匹林组(25/7 193 例, 0.35%), 低于强效抗凝药物组(94/15 893 例, 0.60%, $P=0.019$)。所以骨科医师必须重视因抗凝药物增加的出血风险, 同时权衡 DVT 危险因素及出血风险, 术后合理选用抗凝药, 以免引起严重出血并发症、延长住院时间、增加相关医疗费用等。

3.2.1 阿司匹林 以往阿司匹林普遍用于“动脉性抗凝”, 从 20 世纪 80 年代开始, 国外研究者开始应用阿司匹林预防关节置换术后静脉血栓栓塞并收到良好疗效, 特别是在多模式预防方案中也被证实具有确切的疗效及安全性^[9]。肺栓塞预防试验(PEP)是一项随机性研究^[10], 对 13 356 例髌部骨折手术和 4 088 例 THA/TKA 术后的患者采用阿司匹林(160 mg, 每日 1 次, 5 周)和安慰剂预防静脉血栓栓塞, 结果显示髌部骨折组无论静脉血栓栓塞(1.6% vs 2.5%, $P=0.000 3$), DVT(1.0% vs 1.5%, $P=0.03$), 还是 PE(0.7% vs 1.2%, $P=0.002$), 阿司匹林组均低于安慰剂组, 出血并发症方面无显著差异($P>0.05$); 而对于髌膝关节置换的患者, 阿司匹林(1.1%, 22/2 047)和安慰剂(1.3%, 26/2 041)在症状性静脉血栓栓塞的发生率及出血并发症上无明显差异($P>0.05$)。然而, Stewart 等^[11]回顾目前大量的 Meta 分析, 报道目前无明确的数据证实阿司匹林与其他抗凝药物相比, 能

降低出血风险, 需进行更多临床研究及观察。

本研究发现预防静脉血栓栓塞方面, 3 种药物无明显差异, 出血并发症发生率方面阿司匹林低于利伐沙班, 但与低分子肝素无明显差异。阿司匹林口服给药, 患者耐受性好, 可长期服用, 价格低廉, 无须监测, 剂型成熟。同时具有镇痛作用, 能降低阿片类药物的使用量, 从而减少阿片类药物的不良反应, 有利于患者早期活动, 并降低异位骨化发生率。因此, 对术前评估无 DVT 高危因素且无使用阿司匹林禁忌证的患者, 可作为膝关节置换术后预防静脉血栓栓塞的常规药物。

3.2.2 低分子肝素 低分子肝素为目前临床公认的优先推荐的有效性安全性均较好的抗凝药。ACCP-9 推荐的预防静脉血栓栓塞的首选药物为低分子肝素, 并推荐住院期间与 IPCD 双重预防, 应用至术后 35 d^[1]。邱贵兴等^[12]进行的一项多中心研究报道, 使用低分子肝素为抗凝药物与未使用任何抗凝药物相比, 可以有效预防髌、膝关节置换术后 DVT 的发生(8/68 vs 16/52, $P<0.05$), 同时对于已发生的 DVT 有良好的治疗效果, 且不良反应发生率低。本研究发现全膝关节置换术后 DVT 发生率方面, 低分子肝素与阿司匹林、利伐沙班无明显差异, 出血并发症发生率方面较利伐沙班低。通过研究发现低分子肝素在有效控制 DVT 发生的情况下, 并未增加出血风险, 参照 ACCP-9, AAOS 指南^[2], 结合本研究结果, 笔者认为低分子肝素可作为膝关节置换术后预防静脉血栓栓塞的常规药物, 并优先推荐。但是出院后皮下注射不方便, 使用周期短, 疗程相对不足, 而口服剂型的新型抗凝药物利伐沙班在这方面具有优势。

3.2.3 利伐沙班 预防全膝(全髌)关节置换术后静脉血栓疗效的 RECORD 系列 1~4 项多中心、随机、活性对照、双盲的 III 期临床试验研究中^[13-15], 利

伐沙班组比依诺肝素组预防静脉血栓栓塞更有优势;出血并发症方面,利伐沙班组大出血发生率与依诺肝素组分别为 1.80%和 1.37%,差异无统计学意义。Beyer-Westendorf 等^[16]报道 5 061 例髌或膝关节置换病例,发现与低分子肝素相比,利伐沙班能有效降低 DVT 发生率($P < 0.05$),且大出血发生率低,但仍需更多、更进一步观察研究。目前利伐沙班临床应用的时间还较短,临床报道较少,其有效性、安全性及其他相关不良反应尚需大样本临床前瞻性研究进一步观察,且此药需要进口,价格相对昂贵,使其广泛使用受到一定限制。随着在临床应用增加,发现利伐沙班会增加出血并发症发生率。Jameson 等^[17]报道 1 项 13 123 例分别使用利伐沙班和低分子肝素引起出血并发症的多中心研究,结果显示利伐沙班可明显增加切口并发症发生率。本研究利伐沙班能有效预防 DVT 发生,但引起切口局部瘀斑、消化系统、泌尿系统等出血并发症发生率高于阿司匹林及低分子肝素。出血并发症的负面效应影响了其临床效果,安全性有待进一步研究证实,目前应谨慎使用。

综上所述,低分子肝素在全膝关节置换术后静脉血栓栓塞的预防中具有良好的有效性及安全性,并作为优先推荐的抗凝药物。术前评估无 DVT 高危因素患者,且无使用阿司匹林的禁忌证,可使用阿司匹林作为抗凝药,给药方便、价格低廉、可长期服用、相对安全,可作为出院后口服抗凝药物的选择。利伐沙班能有效控制 DVT 发生且给药方便,但会增加出血风险,应谨慎使用,有待进一步大样本临床研究观察其安全性。

参考文献

- [1] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e278S-325S.
- [2] Parvizi J, Azzam K, Rothman RH. Deep venous thrombosis prophylaxis for total joint arthroplasty: American Academy of Orthopaedic Surgeons guidelines [J]. J Arthroplasty, 2008, 23 (7 Suppl): 2-5.
- [3] Sharrock NE, Gonzalez Della Valle A, Go G, et al. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty [J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466 (3): 714-721.
- [4] Neviasser AS, Chang C, Lyman S, et al. High incidence of complications from enoxaparin treatment after arthroplasty [J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468 (1): 115-119.
- [5] Shimoyama Y, Sawai T, Tatsumi S, et al. Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty [J]. J Clin Anesth, 2012, 24 (7): 531-536.
- [6] 徐斌, 徐洪港. 下肢术后深静脉血栓形成的风险因素分析 [J]. 中国骨伤, 2008, 21 (11): 855-857.
- [7] 高峰, 吴蔚, 王彬. 骨科术后深静脉血栓形成及肺栓塞的预防 [J]. 中国骨伤, 2004, 17 (1): 61-62.
- [8] Gao F, Wu W, Wang B. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism for orthopedic postoperative [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2004, 17 (1): 61-62. Chinese.
- [9] 鲁宁, 杨阳, Alejandro Gonzalez Della Valle, 等. 多重血栓预防方案在髌关节置换中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (14): 2325-2327.
- [10] Lu N, Yang Y, Alejandro Gonzalez Della Valle, et al. Application of multimodal prophylaxis for venous thromboembolism disease after total hip arthroplasty [J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2013, 29 (14): 2325-2327. Chinese.
- [11] Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS, et al. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients [J]. J Arthroplasty, 2010, 25 (7): 1053-1060.
- [12] O'Brien J, Duncan H, Kirsh G, et al. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial [J]. Lancet, 2000, 355 (9212): 1295-1302.
- [13] Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence [J]. Ann Pharmacother, 2013, 47 (1): 63-74.
- [14] 邱贵兴, 杨庆铭, 余楠生, 等. 低分子肝素预防髌、膝关节手术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究 [J]. 中华骨科杂志, 2006, 26 (12): 819-822.
- [15] Qiu GX, Yang QM, Yu NS, et al. Evaluation of safety and effectiveness of low-molecular-weight heparin in the prevention of deep venous thrombosis in patients undergoing hip or knee operation [J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2006, 26 (12): 819-822. Chinese.
- [16] 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.
- [17] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 358 (26): 2776-2786.
- [18] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial [J]. Lancet, 2009, 373 (9676): 1673-1680.
- [19] Beyer-Westendorf J, Lutzner J, Donath L, et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery: findings from the ORTHO-TEP registry [J]. Thromb Haemost, 2013, 109 (1): 154-163.
- [20] Jameson SS, Rymaszewska M, Hui AC, et al. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94 (17): 1554-1558.

(收稿日期: 2015-01-20 本文编辑: 连智华)