

346 例关节置换术患者使用低分子肝素预防静脉血栓栓塞症的合理性分析

石爱平^{1*} 孙安修^{2#} (1. 泰兴市人民医院药剂科 江苏 泰兴 225400; 2. 扬州大学附属医院药剂科 江苏 扬州 225001)

中图分类号 R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2017)10-1402-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2017.10.037

摘要 目的:探讨某三级医院(以下简称“该院”)患者关节置换术使用低分子肝素预防静脉血栓栓塞症的合理性。方法:选取2010—2016年该院行股骨头置换术患者171例、髋关节置换术患者175例,共346例,其中323例使用了低分子肝素。根据低分子肝素的药品说明书、《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》,分析低分子肝素应用合理性。结果:346例患者均有使用低分子肝素的指征。使用低分子肝素的323例患者中,术前首次预防性给药时间适宜20例(占6.19%),不适宜303例(93.81%);术后首次给药时间适宜35例(占10.84%),不适宜288例(占89.16%);315例患者(占97.52%)给药剂量不适宜;81例患者(占25.08%)疗程偏短;87例患者(占26.93%)低分子肝素与活血化瘀类中药注射剂联合应用不适宜;10例患者(占3.10%)1日给药次数偏多;1例患者(占0.31%)存在禁忌证。结论:该院行关节置换术患者低分子肝素的应用指征掌握较好,但术前与术后首次给药时间、给药剂量、疗程及联合用药不适宜等情况较多。

关键词 关节置换术; 静脉血栓; 低分子肝素; 合理用药

Analysis on Application Rationality of Low Molecular Heparin in Prevention of Venous Thromboembolism in 346 Patients with Joint Replacement

SHI Aiping¹, SUN Anxiu² (1. Dept. of Pharmacy, Taixing People's Hospital, Jiangsu Taixing 225400, China; 2. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Jiangsu Yangzhou 225001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the application rationality of low molecular heparin in prevention of venous thromboembolism in patients with joint replacement in a tertiary hospital (hereinafter referred to as “this hospital”). METHODS: 171 patients with femoral head replacement and 175 patients with hip replacement (a total of 346 cases) were extracted in this hospital during 2010-2016, among which 323 patients accepted low molecular heparin. According to dispensatory of low molecular heparin, Guidelines for Prophylaxis Venous Thromboembolism in Major Orthopedics operations, analysis was conducted on application rationality of low molecular heparin. RESULTS: 346 patients all had the indications of low molecular heparin. Of the 323 patients, 20 cases (6.19%) had proper first administration time, and the improper cases were 303 cases (93.81%) before surgery. After surgery, 35 cases (10.84%) had proper first administration time, and the improper cases were 288 cases (89.16%). 315 patients (97.52%) had improper administration dosage; 81 patients (25.08%) had short treatment course, 87 patients (26.93%) had improper drug combination of low molecular heparin and drugs for promoting blood to remove stasis; 10 patients (3.10%) had a few times of administration; 1 patient (0.31%) had contraindication. CONCLUSIONS: Most patients joint replacement in our hospital have indications for low molecular heparin, yet there are still some irrational problems as improper first administration time before and after surgery, administration dosage, treatment course and drug combination.

KEYWORDS Joint replacement surgery; Vein thrombosis; Low molecular weight heparin; Rational drug application

髋关节和膝关节置换术具有高度血栓栓塞形成风险,术后静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的发生率较高,

是患者围术期死亡的主要原因之一^[1]。血管壁的损伤、血流淤滞、血液高凝状态是静脉血栓形成的3大基本危险因素^[2]。随着国内外相关指南的发布,骨科学界对使用抗凝药降低术后VTE发生率已形成共识^[3]。抗凝药一般首选低分子肝素,但其存在出血风险,因此,规范低分子肝素的应用很有必要。现对某三级医院(以下简称“该院”)患者关节置换术使用低

* 副主任药师。研究方向:合理用药、药事管理。E-mail: sapyl@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。E-mail: sunanxiu@163.com

分子肝素预防静脉血栓栓塞症的合理性进行回顾性分析,报告如下。

1 资料与方法

选取2010—2016年该院骨科行股骨头置换术、髋关节置换术患者346例,其中2012年行股骨头置换术患者仅21例,其余6年每年选取25例,共171例;行髋关节置换术患者每年选取25例,共175例。346例患者中,323例应用了低分子肝素。依据低分子肝素的药品说明书、《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[1](以下简称《指南》)等,评价患者是否有使用低分子肝素的指征,有无禁忌证,术前、术后首次给药时间是否合理,剂量、1日给药次数、疗程及联合用药是否合理,以及不良反应处置是否适当。

2 结果

323例行关节置换术患者低分子肝素不合理应用情况见表1。

表1 323例行关节置换术患者低分子肝素不合理应用情况

不合理用药类型	病例数	占总病例数的比例/%
存在用药禁忌证	1	0.31
首次给药时间不适宜	303	93.81
剂量不适宜	315	97.52
疗程不适宜	128	39.63
1日给药次数不适宜	10	3.10
与活血化瘀类中药注射剂联合应用不适当	87	26.93

2.1 用药指征与禁忌证

346例患者均行关节置换术,有明确的用药指征,其中23例未使用低分子肝素的患者存在明确的用药禁忌证,由此可见,用药指征掌握适当。另有1例患者患有糜烂性胃炎仍使用了低分子肝素,糜烂性胃炎为低分子肝素的禁忌证,故此例为禁忌证下用药。

2.2 首次给药时间

2.2.1 术前首次给药时间:323例使用低分子肝素的患者中,术前>12h首次给药者20例(占6.19%);术前12h内首次给药者7例(占2.17%);其余296例患者未术前给药(占91.64%)。《指南》要求,术前12h内不宜使用低分子肝素。由此可见,术前首次给药时间适宜者20例(占6.19%),术前首次给药时间不适宜者303例(占93.81%)。

2.2.2 术后首次给药时间:323例使用低分子肝素的患者中,术后<4h首次给药者36例(占11.15%);术后4~24h首次给药者35例(占10.84%);术后>24h首次给药者252例(占78.02%)。《指南》要求,应于术后4~24h内使用低分子肝素。由此可见,术后首次给药时间适宜者35例(占10.84%),术后首次给药时间不适宜者288例(占89.16%)。

2.3 剂量、疗程及1日给药次数

(1)323例行关节置换术患者围术期低分子肝素使用剂量的合理性见表2。其中,剂量偏大298例,剂量偏小17例,剂量不适宜共315例(占97.52%)。(2)323例行关节置换术患者使用低分子肝素的疗程为3~26d;疗程<10d者81例(占25.08%),见表3。(3)10例患者低分子肝素1日2次给药预防VTE,属于1日给药次数偏多。

表2 323例行关节置换术患者围术期低分子肝素使用剂量的合理性

围术期用药剂量不合理类型	病例数	占总病例数的比例/%
术后12h用药剂量偏大	26	8.05
术后4~6h用药剂量偏大	2	0.62
术后12~72h用药剂量偏大	224	69.35
手术>72h用药剂量偏大	46	14.24
手术>72h用药剂量偏小	17	5.26

表3 2010—2016年323例行关节置换术患者低分子肝素的平均疗程($\bar{x} \pm s$, d)

年份	股骨头置换术平均用药疗程	髋关节置换术平均用药疗程
2010年	8.44±3.70	9.42±2.66
2011年	8.79±2.68	8.92±3.05
2012年	10.50±2.15	10.13±3.51
2013年	11.60±3.62	14.10±4.02
2014年	12.74±3.88	14.50±4.31
2015年	13.55±3.25	15.52±3.64
2016年	12.98±3.27	15.97±3.68

2.4 联合用药

87例患者在使用低分子肝素的同时联合应用活血化瘀类中药注射剂,此类患者使用活血化瘀类中药注射剂属于超功能主治用药。其中与注射用血栓通合用者35例,与注射用血栓通合用者26例,与大株红景天注射液合用者20例,与注射用红花黄色素合用者8例,与疏血通注射液合用者5例,与生脉注射液、丹红注射液合用者各2例。

2.5 不良反应和术后深静脉血栓形成情况

15例患者发生出血现象,其中14例为伤口出血,1例为膀胱内壁出血引发血尿。术后深静脉血栓形成患者9例,占全部手术患者的2.60%。其中,左小腿静脉血栓3例,右小腿静脉血栓、左侧腓静脉血栓、肺栓塞者各2例。

2.6 血小板计数监测情况

346例患者均在术前监测血小板计数,术后监测血小板计数者236例(占全部手术患者的68.21%),患者的血小板计数均在正常范围。

3 讨论

低分子肝素抗凝效果肯定、起效快,其中依诺肝素钠、那曲肝素钙适用于骨科大手术患者VTE的预防^[4]。本调查结果显示,该院关节置换术后低分子肝素预防性首次给药时间、剂量、1日给药次数及疗程等与《指南》的要求尚有一定差距。

3.1 术前、术后首次给药时间

术前预防性用药的27例患者中,5例在术前2h内给予低分子肝素,术中易发生大出血风险,不符合《指南》“术前12h内不再使用低分子肝素”的要求,故而应严格控制术前首次给药时间^[5]。术前未预防性用药者296例,占使用低分子肝素患者的91.64%。部分骨科医师认为,骨科关节置换术的术中易发生出血,且不易止血,若术前12h给药,术中、术后出血风险过大,故术前12h应不予给药^[6]。《中国骨科创伤患者围手术期静脉血栓栓塞症预防的专家共识》^[7]指出,“低分

子量肝素:住院后开始应用常规剂量至术前 12 h 停用,术后 12 h 后继续应用”。行关节置换术的患者以中老年患者为主,其器官的生理性退变或器质性病变常使血液处于高凝状态;术后由于切口疼痛而长期卧床,下肢活动受限,导致下肢血流相对滞缓;手术过程中血管受到间接损伤,使血液系统处于高凝状态^[8]。低分子肝素对术后 VTE 具有预防作用,已有高凝状态的患者术前开始使用、术后 12 或 24 h 追加使用,有一定的理论基础^[6]。《指南》指出,术前 12 h 内应不再使用低分子肝素,一般在术后 12~24 h 内开始使用或术后 4~6 h 给予 1/2 常规剂量,次日恢复常规剂量,其主要目的是为了降低术中和术后大出血的风险。《预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议——深静脉血栓形成预防座谈会纪要》^[9]指出,对于大部分接受低分子量肝素预防术后 VTE 的患者,首次给药既可在术前也可在术后,建议权衡药物的抗凝疗效与出血风险后决定首次给药时间。研究结果显示,术前使用低分子肝素可增加关节置换术的总失血量和隐性失血量,未降低深静脉血栓形成的发生率,还可能致术后深静脉血栓的高发,而术后使用低分子肝素与术前使用的有效性相当,且安全性更高^[10]。术前使用低分子肝素会增加术中、术后出血风险,故需根据患者的身体状况、出血状况权衡考虑首次预防性给药时间,设计适宜的预防方案^[11]。本调查中,36 例患者术后 4 h 内给药,术后首次给药时间偏早,会增加术后出血的风险。252 例患者术后 >24 h 给药,不符合《指南》“术后 12~24 h 皮下给予常规剂量低分子肝素”的要求。骨科大手术围术期静脉血栓形成的高发期是术后 24 h 内^[11],术后 >24 h 给药可增加患者静脉血栓形成的风险。因此,应慎重权衡风险与收益预防性用药,术后 24 h 内给药^[12]。

3.2 剂量、疗程及 1 日给药次数

(1) 应根据患者的体质量调整低分子肝素的剂量,术前及术后 72 h 内按照 38~40 IU/kg 设计剂量;若术后 4~6 h 给药,则剂量下调至常规剂量的 1/2;术后 >72 h,日剂量增至 57~60 IU/kg。本调查中,未根据患者体质量调整给药剂量共 298 例,给药剂量均偏大;17 例患者剂量偏小。(2) 81 例患者低分子肝素使用疗程 <10 d,最短 3 d。低分子肝素的药品说明书及《指南》指出,对施行全髋关节、全膝关节置换术的患者,推荐药物预防时间最短 10 d,可延长至 11~35 d。2012 年美国胸科医生学会《骨科术后静脉血栓形成预防指南》^[13]建议,骨科大手术患者预防性使用抗凝药,疗程最短为 10~14 d,静脉血栓高风险手术患者可根据具体情况延长至 35 d。《预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议——深静脉血栓形成预防座谈会纪要》^[9]指出,适当延长低分子肝素预防血栓的疗程,可将术后深静脉血栓发生率降低 60%。本调查中,该院 2010、2011 年关节置换术患者预防性应用低分子肝素的平均疗程均 <10 d,但 2013~2016 年平均疗程均已达标,说明该院对低分子肝素使用疗程的认识逐步提高。(3) 低分子肝素预防下肢静脉血栓时应 1 日 1 次给药。本研究中,10 例患者 1 日 2 次给药,增加了术后出血风险。

3.3 联合用药

围术期不推荐联合应用具有抗凝作用的药物,以防增加出血风险。本调查中,87 例患者在使用低分子肝素的同时联

合应用活血化淤类中药注射剂,为联合用药不适宜,且此类患者使用活血化淤类中药注射剂均属于超功能主治用药。

3.4 不良反应

本调查中,15 例患者术后发生出血,其中 4 例伤口出血偏多且低分子肝素剂量未调低。出血是低分子肝素最严重的不良反应,除创口出血外,严重者可发生内脏器官致命性大出血及颅内出血^[14]。《指南》指出,应严密观察药物不良反应,出现严重出血倾向时应根据具体情况进行相应的实验室检查,或请相关科室会诊,及时处理。

综上所述,该院行关节置换术患者低分子肝素术前及术后首次给药时间、剂量、疗程及联合用药等方面存在不适宜之处。因此,应参考国内外权威指南,按照药品说明书的规定,结合患者病情,设计适宜的用药方案,有效预防关节置换术后 VTE。

参考文献

- [1] 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, 2009, 29(6): 602-604.
- [2] 裴征, 关振鹏, 郭卫, 等. 髋膝关节置换术前预测深静脉血栓形成的多因素分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 20(11): 1001-1005.
- [3] 杨庆铭, 王鸿利. 骨科大手术后静脉血栓栓塞症预防的临床趋势[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(11): 1121-1128.
- [4] 马信龙, 张建敏, 马剑雄, 等. 骨科大手术后静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(15): 995-1001.
- [5] 蔡俊, 顾晓民. 全膝关节置换术后不同时机抗凝药物使用疗效和安全性的评价[J]. 浙江医学, 2016, 38(6): 433-434.
- [6] 刘阳. 不同频次应用低分子肝素预防髋部骨折静脉血栓的临床对比研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [7] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 中国骨科创伤患者围手术期静脉血栓栓塞症预防的专家共识[J]. 中华创伤骨科杂志, 2012, 14(6): 461-463.
- [8] 李虎, 王健, 史占军. 骨科大手术应用抗凝药物的风险及并发症[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2013, 7(1): 97-100.
- [9] 邱贵兴, 戴尅戎, 杨庆铭, 等. 预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议——深静脉血栓形成预防座谈会纪要[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(10): 636-640.
- [10] Hull RD, Pineo GF, Fracis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(14): 2199-2207.
- [11] 伍群, 肖扬, 伍旭辉. 人工髋、膝关节置换术后深静脉血栓诊治的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(11): 1117-1120.
- [12] 徐祎骏, 肖军, 张洋, 等. 关节置换术后抗菌药物预防静脉血栓及相关并发症的临床研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(12): 2376-2379.
- [13] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e496S.
- [14] Granziera S, Cohen AT. VTE primary prevention, including hospitalised medical and orthopaedic surgical patients [J]. Thromb Haemost, 2015, 113(6): 1216-1223.

(收稿日期: 2017-05-01)