

利伐沙班对比低分子肝素预防髋骨骨折患者发生静脉血栓的有效性和安全性的Meta分析^Δ

王丽亮*, 金津, 杨洋, 李正翔, 袁恒杰[#](天津医科大学总医院药剂科, 天津 300052)

中图分类号 R969.3;R658.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0120-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.25

摘要 目的:系统评价利伐沙班对比低分子肝素预防髋骨骨折患者发生静脉血栓栓塞(VTE)的有效性和安全性,为临床应用提供循证参考。方法:计算机检索自建库起至2018年6月收录于Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国期刊全文数据库、维普网、万方数据的文献,收集利伐沙班(试验组)对比低分子肝素(对照组)预防髋骨骨折患者发生VTE的随机对照试验(RCT),对符合标准的文献进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件对深静脉血栓形成(DVT)发生率、术后引流量、活化部分凝血活酶时间(APTT)水平、凝血酶原时间(PT)及药品不良反应(ADR)发生率进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计949例患者。Meta分析结果显示,与低分子肝素相比,利伐沙班能显著降低患者的DVT发生率[RR=0.55, 95% CI(0.36, 0.83), P=0.004];两组患者的术后引流量[MD=-0.24, 95% CI(-5.27, 4.8), P=0.93]、APTT[MD=0.56, 95% CI(-0.75, 1.86), P=0.40]、PT[MD=0.04, 95% CI(-0.03, 0.11), P=0.25]及ADR发生率[RR=1.73, 95% CI(0.15, 20.48), P=0.66]比较,差异均无统计学意义。结论:利伐沙班对髋骨骨折患者发生VTE的预防效果优于低分子肝素,且安全性相当。
关键词 利伐沙班;低分子肝素;髋骨骨折;预防;静脉血栓栓塞症;Meta分析

Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Low Molecular Weight Heparin in the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with Hip Fracture: A Meta-analysis

WANG Liliang, JIN Jin, YANG Yang, LI Zhengxiang, YUAN Hengjie (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban versus low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients with hip fractures, and to provide evidence-based reference for clinical application. **METHODS:** Retrieved from Cochrane library, PubMed, Embase, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about rivaroxaban (test group) versus low molecular weight heparin (control group) in the prevention of VTE in patients with hip fracture were collected during database establishment to Jun. 2018. After data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software for the incidence of deep venous thrombosis (DVT), postoperative discharge, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and the incidence of ADR. **RESULTS:** Totally 8 RCTs were included, involving 949 patients. Results of Meta-analysis showed that compared with low molecular weight heparin, rivaroxaban could significantly decreased the incidence of DVT [RR=0.55, 95% CI (0.36, 0.83), P=0.004]. There was no statistical significance in postoperative discharge [MD=-0.24, 95% CI (-5.27, 4.8), P=0.93], APTT [MD=0.56, 95% CI (-0.75, 1.86), P=0.40], PT [MD=0.04, 95% CI (-0.03, 0.11), P=0.25] or the incidence of ADR [RR=1.73, 95% CI(0.15, 20.48), P=0.66] between 2 groups. **CONCLUSIONS:** Rivaroxaban has a better preventive effect on VTE in patients with hip fracture than low molecular weight heparin, and has a similar safety as low molecular weight heparin.

KEYWORDS Rivaroxaban; Low molecular weight heparin; Hip fracture; Prevention; Venous thromboembolism; Meta-analysis

髋骨骨折的发生率占成人各类骨折发生率的7.01%,其中,老年髋骨骨折患者占比高达23.79%。随

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81102447, 81102446);中国博士后科学基金会项目(No.2013M541190)

* 主管药师。研究方向:药理学。电话:022-60362235。E-mail: 865884758@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话: 022-60362235。E-mail:hengjieyuan@163.com

着社会发展,老龄化已成为全球多数国家所面临的共同问题,尤其是我国人口基数大,60岁以上老年人口高达2.1亿,因此髋骨骨折所引起的社会负担和经济负担也将骤增^[1]。患者一旦发生髋骨骨折,需要长期卧床,容易出现并发症,其中最常见的并发症为静脉血栓栓塞(VTE),同时VTE也是髋骨骨折患者围手术期死亡及医院内非预期死亡的重要因素。

对髌骨骨折患者进行有效的抗凝预防,不仅能够显著降低VTE的发生率及病死率^[2],还可以减轻患者的痛苦,降低医疗费用。预防髌骨骨折患者VTE发生首选药物治疗,包括皮下注射低分子肝素和口服抗凝药^[2]。在口服抗凝药中,利伐沙班具有起效迅速、疗效可预测、无需常规凝血检测和常规剂量调整等优势,获准用于非瓣膜病房颤患者预防卒中和非中枢神经系统全身性栓塞^[3]。虽然临床试验证明利伐沙班能预防VTE的发生、安全性良好^[4-5],但目前尚缺乏利伐沙班用于髌骨骨折患者的安全性和有效性的循证医学证据,在一定程度上限制了利伐沙班的临床应用。本研究检索利伐沙班预防用于髌骨骨折患者VTE发生的随机对照试验(RCT),并对试验结果进行质量评价和汇总分析,评价利伐沙班预防髌骨骨折患者发生VTE的有效性和安全性,以期利伐沙班在临床上的应用提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 临床RCT;盲法及语种均不限。

1.1.2 研究对象 根据第8版《外科学》等确诊为髌骨骨折的患者,患者性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用利伐沙班口服抗凝治疗;对照组采用皮下注射低分子肝素(依诺肝素、达肝素、那曲肝素、亭扎肝素等)进行抗凝治疗。

1.1.4 结局指标 ①深静脉血栓(DVT)发生率;②术后引流量;③活化部分凝血活酶时间(APTT)水平;④凝血酶原时间(PT)水平;⑤药品不良反应(ADR)发生率。

1.1.5 排除标准 ①同时采用利伐沙班和低分子肝素进行抗凝治疗的患者;②文献研究对象为动物;③文献基本资料不完全,且与作者联系又未获得回复;④非RCT;⑤重复发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、维普网和万方数据,检索时限为各数据库建库起至2018年6月。中文检索词包括:“利伐沙班”“低分子肝素”“依诺肝素”“达肝素”“那曲肝素”“亭扎肝素”“髌骨骨折”“随机”“对照”等;英文检索词包括:“Rivaroxaban”“Low molecular weight heparin”“Enoxaparin”“Dalteparin”“Nadroparin”“Tinzaparin”“Hip fracture”“Randomized”“Controlled”等。运用逻辑符、通配符、范围运算符等制定检索式。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 由两位研究者使用统一的提取表,独立提取数据,交叉核对纳入试验结果,依据提取表获得以下内容:一般资料,如文章题目、作者姓名、发表年份及文献来源等;方法特征,如研究对象的基本情况、基线是否可比、干预措施、随机方法、分配隐藏及盲法等;测

量指标及结局等。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评价工具进行评价,共包括6个方面:①随机方法;②分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④结果数据完整性,包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况以及是否对失访原因加以说明;⑤选择性报告研究结果,即对于安全性问题、阴性结果是否进行报道;⑥其他偏倚来源,包括试验早停、基线不平衡等。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧根据第三方意见达成一致。此外为了明确评价纳入研究的质量,本研究同时采用Jadad评分对纳入的试验进行评价。Jadad评分量表满分5分,评分3分及以上的研究为高质量研究,反之为低质量研究。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行统计分析。连续性变量采用均数差(Mean difference, MD)为效应分析统计量;分类变量采用相对危险度(Risk ratio, RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。此外,若分析结果异质性仍较大或无法找寻异质性来源时,则仅进行描述性分析。发表偏倚采用倒漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共得到220篇相关文献,利用Endnote软件剔除重复文献,剩余195篇文献;阅读文献题目和摘要,排除动物实验、个案报道和非RCT等研究,初筛后纳入15篇文献;进一步阅读全文,依据文献的纳入和排除标准进行筛选,最终纳入8篇(项)RCT^[6-13],合计949例患者。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

8项^[6-13]临床研究共纳入了949名患者,其中试验组470名患者、对照组479名患者。8项研究均为RCT,其中1项^[6]研究按照计算机软件上的显示进行随机分组、1项^[10]研究按照入院单双号进行分组、4项^[7-9,12]研究采用随机数字表法进行分组,其他研究未说明分组方法;2项^[6,13]研究在实施过程中采用了盲法。6项研究^[6-9,12-13]的质量(较高)(Jadad评分 ≥ 3 分),所有试验均报道了两组基线资料具有可比性。基线可比性及Jadad评分见表1。方法学质量评价结果见图1、图2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	n(试验组/对照组)	年龄($\bar{x}\pm s$),岁		干预措施		疗程,周	结局指标	基线是否可比	Jadad评分
		试验组	对照组	试验组	对照组				
Tang Y(2017) ^[6]	96/95	72±14	68±17	利伐沙班,10 mg/d	依诺肝素,4 000 IU/d	4	①②	可比	5
李德剑(2017) ^[7]	50/60	82±9.8	83±9.5	利伐沙班,10 mg/d	低分子肝素钙,2 500 IU/d	1.85	①⑤	可比	3
刘勇(2017) ^[8]	60/60	未报道	未报道	利伐沙班,10 mg/d	依诺肝素,4 000 IU/d	2	①③④	可比	3
陆惠平(2017) ^[9]	29/29	73.4±7.1	76.9±11.4	利伐沙班,10 mg/d	低分子肝素钙,4 100 IU/d	1.4	①	可比	3
宋维海(2017) ^[10]	50/50	68.2±7.7	67.6±9.2	利伐沙班,10 mg/d	低分子肝素钙,4 100 IU/d	3	①②③④⑤	可比	1
覃业语(2016) ^[11]	65/65	69.12±4.42	69.83±4.14	利伐沙班,10 mg/d	低分子肝素钙,2 500 IU/d	2	①②③④	可比	2
吴歌(2013) ^[12]	64/64	72.1(平均)	74.7(平均)	利伐沙班,10 mg/d	低分子肝素钙,4 100 IU/d	3	①⑤	可比	3
萧剑彬(2014) ^[13]	56/56	54.3±6.22	53.6±6.45	利伐沙班,10 mg/d	低分子肝素钙,2 500 IU/d	2	①②③④⑤	可比	3

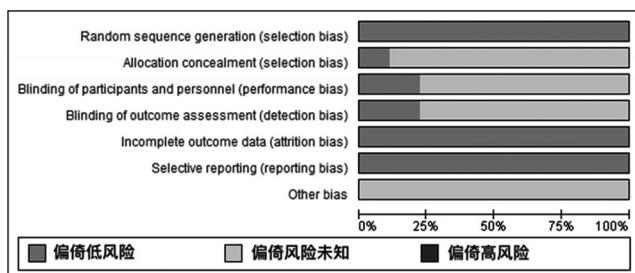


图1 偏倚风险条图

Fig 1 Bar chart of bias risk

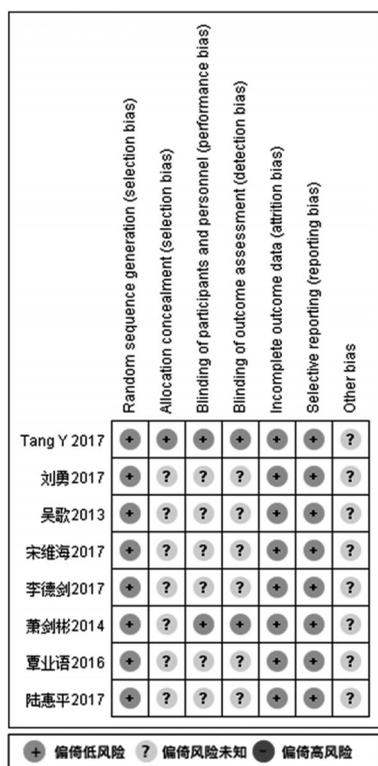


图2 偏倚风险总结

Fig 2 Summary of bias risk

2.3 Meta分析结果

2.3.1 DVT发生率 8项研究(945例患者)报道了DVT发生率^[6-13],各研究间无统计学异质性($P=0.65, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果,试验组患者DVT发生率显著低于对照组,差异有统计学意义

[RR=0.55, 95% CI(0.36, 0.83), $P<0.05$]。根据低分子肝素的不同进行亚组分析,结果,使用依诺肝素时,两组患者DVT发生率比较差异无统计学意义[RR=0.50, 95% CI(0.22, 1.13), $P=0.09$];使用低分子肝素钙时,试验组患者DVT发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.57, 95% CI(0.36, 0.91), $P=0.02$],详见图3。

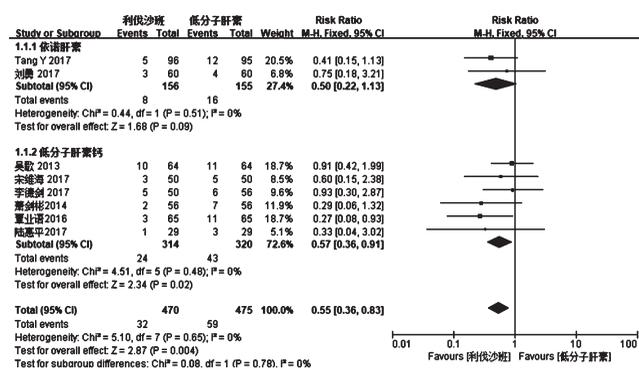


图3 DVT发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot for Meta-analysis of the incidence of DVT

2.3.2 术后引流量 4项研究(533例患者)报道了术后引流量^[6,10-11,13],各研究间有统计学异质性($P=0.03, I^2=66%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果,两组患者术后引流量比较,差异无统计学意义[MD=-0.24, 95% CI(-5.27, 4.80), $P=0.93$]。根据低分子肝素的不同进行亚组分析,结果表明使用依诺肝素时,试验组患者的术后引流量显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=55.55, 95% CI(12.24, 98.86), $P=0.01$];使用低分子肝素钙时,两组患者术后引流量比较,差异无统计学意义[MD=-0.68, 95% CI(-3.50, 2.14), $P=0.64$],详见图4。

2.3.3 APTT水平 4项研究(462例患者)报道了APTT水平^[8,10-11,13],各研究间有统计学异质性($P=0.0006, I^2=83%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果,两组患者APTT水平比较,差异无统计学意义[MD=0.56, 95% CI(-0.75, 1.86), $P=0.40$]。根据低分子肝素的不同进行亚组分析,结果表明使用依诺肝素时,试验

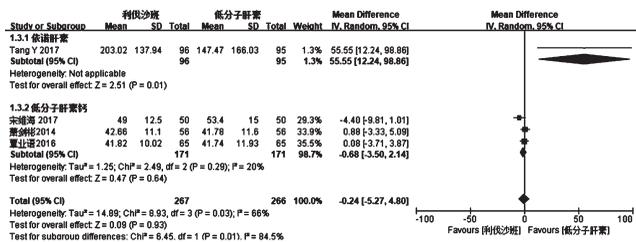


图4 术后引流量的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot for Meta-analysis of postoperative discharge

组患者APTT水平显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=3.00, 95% CI(1.57, 4.43), $P < 0.001$];使用低分子肝素钙时,两组患者APTT水平比较,差异无统计学意义[MD=-0.16, 95% CI(-0.73, 0.42), $P = 0.60$],详见图5。

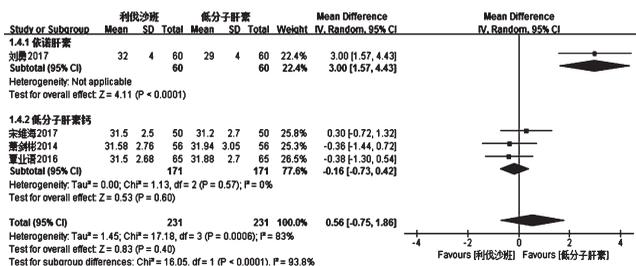


图5 APTT水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot for Meta-analysis of APTT level

2.3.4 PT水平 4项研究(462例患者)报道了术后PT水平^[8, 10-11, 13],各研究间无统计学异质性($P = 0.92, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果,两组患者PT水平比较,差异无统计学意义[MD=0.04, 95% CI(-0.03, 0.11), $P = 0.25$]。根据低分子肝素的不同进行亚组分析,结果表明使用依诺肝素[MD=0.00, 95% CI(-0.40, 0.40), $P = 1.00$]、低分子肝素钙[MD=0.04, 95% CI(-0.03, 0.12), $P = 0.24$]时,两组患者PT水平比较,差异均无统计学意义,详见图6。

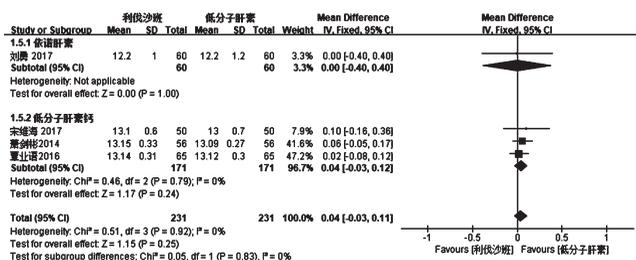


图6 PT水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot for Meta-analysis of PT level

2.3.5 ADR发生率 4项研究(446例患者)报道了ADR发生率^[7, 10, 12-13],各研究间有统计学异质性($P = 0.01, I^2 = 77%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果,两组患者ADR发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.73, 95% CI(0.15, 20.48), $P = 0.66$],详见图7。

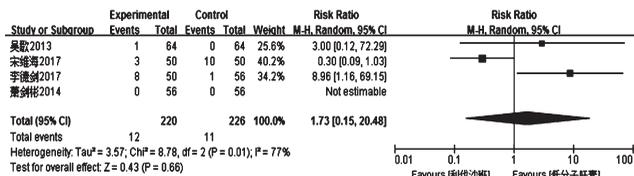


图7 ADR发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot for Meta-analysis of the incidence of ADR

2.4 发表偏倚和敏感性分析

以DVT发生率为指标绘制倒漏斗图,结果倒漏斗图基本对称,表明本研究纳入文献异质性较小,故存在的发表偏倚较小,详见图8。

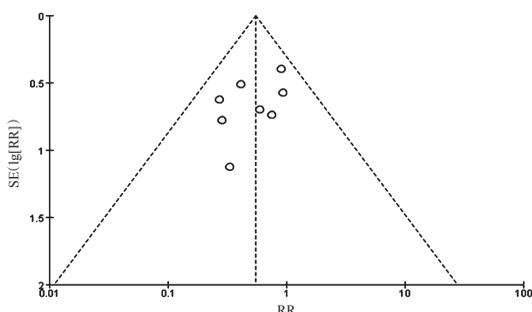


图8 DVT发生率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of the incidence of DVT

通过改变数据的分析模型,笔者针对5项结局指标进行敏感性分析。分析结果显示模型转变后产生的结果与原结果相同,表明该结局指标的稳健性良好,结果具有一定的可信度。

3 讨论

髓骨骨折固定术会对患者血管内膜造成一定程度的损害,术后由于凝血系统启动,长期卧床处置不当,血液呈高凝状态,加之患者长期卧床静脉血液流动阻滞,形成血栓风险较高^[13]。目前预防下肢DVT形成的基本预防措施包括抬高患肢、下床运动和适度补液等;物理预防方式包括利用间歇充气加压装置或梯度弹力袜等。相比较而言,药物抗凝仍是目前效果最好的抗凝措施^[13-14]。利伐沙班为Xa因子抑制剂,可选择性地阻断Xa因子的活性位点,不需要辅因子(例如抗凝血酶III)而发挥活性。其优势在于口服使用且不需要常规检测凝血指标,而低分子肝素需要皮下注射。患者服用利伐沙班依从性一般要高于低分子肝素。

本研究结果表明,试验组患者DVT发生率明显低于对照组,对髓骨骨折患者VTE预防效果明显优于低分子肝素。引流液是手术后重要的观察指标,是术后出血的体现,同时过大的引流量会增加术后输血和发生输血并发症的概率。引流液的增多也会给患者带来较大的心理压力,不利于患者手术愈合后恢复^[15]。本研究对比了利

伐沙班和低分子肝素对引流量的影响,结果表明,两组患者术后引流流量接近,对患者术后出血未见不良影响。APTT和PT是诊断人体止、凝血及纤溶系统有无障碍的重要指标。检测APTT和PT对抗凝药物治疗的监控具有重要意义。本研究将利伐沙班和低分子肝素对APTT和PT两种凝血指标的影响进行了对比,结果表明差异无统计学意义。

本研究对两种抗凝药使用后ADR的发生率进行了对比,ADR主要包括皮下瘀斑、血肿、伤口渗血等,结果显示,两组ADR发生率相似,可见利伐沙班对髋骨骨折患者VTE的安全性与低分子肝素相当。

纳入同一个Meta分析的研究不可避免会存在差异,因此异质性较大是Meta分析中经常存在的问题。本Meta分析的多项结局指标具有较大的异质性,这可能与各项研究中纳入的患者年龄、性别、用药疗程、手术方式和对照组低分子肝素的种类等密切相关。为了降低文章中的异质性,分别对2篇关于依诺肝素的研究和6篇关于低分子肝素钙的研究进行了亚组分析,分析结果也与总体分析基本一致。笔者会继续跟踪及补充相关高质量的临床RCT,以期进一步减少异质性。本研究的局限性包括:(1)部分纳入分析的研究未描述随机方法;(2)部分纳入分析的研究未阐述分配隐藏方法,存在选择偏倚可能;(3)部分纳入分析的研究未描述盲法,存在实施偏倚可能;(4)纳入文献的数量较少、样本量较小。

综上所述,利伐沙班对比低分子肝素预防髋骨骨折患者发生VTE的效果更好,而安全性与低分子肝素相当。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

[1] 王宝军,白晓冬.老年髋部骨折治疗进展[J].国际外科学杂志,2015,42(11):736-738.

[2] 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(2):65-71.

[3] 利伐沙班临床应用中国专家组.利伐沙班临床应用中国专家建议:非瓣膜病心房颤动卒中预防分册[J].中华内科杂志,2013,52(10):897-902.

[4] 汪勇刚,王大鹏,徐林军.胸腰椎骨折术后口服利伐沙班

预防深静脉血栓形成[J].临床骨科杂志,2017,20(3):304-306.

[5] 韩向荣.利伐沙班预防股骨颈骨折关节置换术后血栓的疗效分析[J].北方药学,2017,14(10):41.

[6] TANG Y, WANG K, SHI Z, et al. A RCT study of rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017. DOI:10.1016/j.biopha.2017.05.107.

[7] 李德剑,陈武,刘昌生,等.小剂量低分子肝素钙与利伐沙班结合常规方法预防高龄髋部骨折患者深静脉血栓形成的临床效果比较[J].中国临床新医学,2017,10(2):124-126.

[8] 刘勇.利伐沙班和依诺肝素预防老年髋关节周围骨折围术期下肢深静脉血栓的临床研究[J].实用医技杂志,2017,24(8):880-882.

[9] 陆惠平,刘彦儒,高培培,等.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[J].中国药房,2017,28(18):2480-2482.

[10] 宋维海,邓国超,刘文宝,等.利伐沙班与低分子肝素预防髋部骨折围术期下肢深静脉血栓形成及不良反应比较[J].中国乡村医药,2017,24(8):28-29.

[11] 覃业语,王敏,韦知樱,等.利伐沙班与低分子肝素预防老年髋部骨折患者深静脉血栓的疗效和安全性[J].中国老年学杂志,2016,36(17):4268-4269.

[12] 吴歌,李贵斌,戴彬,等.利伐沙班与低分子肝素钙预防髋部骨折术后下肢深静脉血栓形成的有效性与安全性[J].中国临床研究,2013,26(1):5-7.

[13] 萧剑彬,林少芒,张智辉,等.利伐沙班与低分子肝素对预防髋部骨折患者下肢深静脉血栓的比较研究[J].现代诊断与治疗,2014,25(1):1-3.

[14] 杨卫国.利伐沙班预防骨科大手术后下肢深静脉血栓形成的效果[J].临床医学研究与实践,2017,2(11):12-13.

[15] 王毅,倪曲波,李景峰,等.四肢骨折术后伤口引流管早期夹闭与自然引流的比较[J].武汉大学学报(医学版),2018,39(4):623-626.

(收稿日期:2018-06-10 修回日期:2018-10-06)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅