

阿加曲班和利伐沙班在急性静脉血栓中的临床疗效比较

金鑫, 金毕*

华中科技大学 同济医学院 武汉协和医院, 湖北 武汉 430022

摘要: **目的** 比较阿加曲班和利伐沙班在急性静脉血栓形成患者中的疗效和不良反应。**方法** 采用回顾性研究方法分析武汉协和医院 2010 年 6 月至 2012 年 6 月收治的静脉血栓栓塞症患者 254 例。将患者分为对照组 (98 例)、阿加曲班组 (101 例) 和利伐沙班组 (55 例)。对照组给予普通肝素 1.25×10^4 U 加生理盐水配制成 48 mL, 2 mL/h, 24 h 静脉持续泵入, 疗程 7 d; 阿加曲班组患者开始 2 d, 阿加曲班注射液 40 mg 以适当生理盐水配制成 96 mL, 以 4 mL/h, 24 h 静脉持续泵入, 后 5 d, 阿加曲班注射液 20 mg 以适当生理盐水配制成 48 mL, 2 mL/h, 24 h 静脉持续泵入, 疗程 7 d; 利伐沙班组予以利伐沙班片 10 mg/d, 口服, 疗程 7 d。每日测量患者双下肢周径, 监测凝血功能, 血、尿常规及大便潜血等实验室指标, 另外检测用药前和用药第 7 日的 *D*-二聚体水平并观察患者有无出血倾向及出血。所有患者 7 d 后改为口服华法林治疗 3~6 月, 检测 INR 值, 调整华法林剂量, 维持 INR 值于 2.0~3.0。**结果** 经过 7 d 治疗后, 阿加曲班组下肢肿胀缓解率为 95%, 利伐沙班组为 89%, 对照组为 96%, 3 组比较无差异。用药 7 d 后, 3 组 *D*-二聚体水平变化差异无统计学意义。阿加曲班组、利伐沙班组出血不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班和利伐沙班作为新型抗凝药物, 其临床疗效与传统抗凝药物普通肝素相比无明显差异, 但阿加曲班相比于普通肝素出血等不良反应较少, 同时, 不会引起患者血小板减少。

关键词: 阿加曲班; 利伐沙班; 普通肝素; 静脉血栓形成

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)04-0558-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.022

Comparison of clinical efficacy between argatroban and rivaroxaban in treatment of acute venous thromboembolism

JIN Xin, JIN Bi

Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: **Objective** To compare the curative effect and adverse reaction of argatroban and rivaroxaban in acute venous thrombosis patients. **Methods** Patients (254 cases) with venous thromboembolism in Wuhan Union Hospital from June 2010 to June 2012 were analyzed by retrospective study method. The patients were randomly divided into the control (98 cases), argatroban (101 cases), and rivaroxaban (55 cases) groups. The patients in the control group were administered with ordinary heparin 1.25×10^4 U in 48 mL normal saline, 2 mL/h, by iv continuous pumping, for 7 d. The patients in the argatroban group were administered with argatroban (40 mg/d) in 96 mL normal saline with 4 mL/h in first 2 d and 20 mg/d in 48 mL normal saline with 2 mL/h in last 5 d, the course of treatment was 7 d. The patients in the rivaroxaban group were *po* with rivaroxaban (10 mg/d), for 7 d as one course. The diameters of double lower limbs were measured daily, and the blood coagulation function, blood routine test, routine urine test, and occult stool test were monitored. Besides, the *D*-dimer level was detected before anticoagulation treatment and after 7 d of the treatment, and the bleeding tendency of patients was observed. After 7 d, all patients were *po* Huafalin for three or six months. INR value was tested, and the dosage of Huafalin was adjusted to maintain the INR value from 2 to 3. **Results** After 7 d of the treatment, the lower limb swelling remission rate of the argatroban group was 95%, and those of rivaroxaban and control groups were 89% and 96%, respectively. There was no significant difference in the three groups. The concentration of *D*-dimer in the three groups were no statistical difference. Adverse reactions of bleeding in argatroban and rivaroxaban groups were lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban and rivaroxaban as new anticoagulant drugs show no distinguishable clinical curative effect compared with the traditional ordinary heparin. Argatroban is with less adverse reaction compared to the ordinary heparin, and doesn't cause thrombocytopenia.

Key words: argatroban; rivaroxaban; ordinary heparin; venous thromboembolism

收稿日期: 2013-05-07

作者简介: 金鑫 (1987—), 男, 住院医师, 研究方向为血管外科的临床医疗。Tel: 13871089386 E-mail: dadajin888@163.com

*通信作者 金毕 Tel: 18971260980 E-mail: jinbi@yahoo.cn

静脉血栓形成(venous thromboembolism, VTE)是严重威胁人类健康的疾病,同时也是临床常见的并发症和死亡原因之一^[1]。广义的静脉血栓形成是指发生于一切静脉内的血栓形成,而外科所指的静脉血栓形成主要指发生于四肢静脉的血栓形成,尤其是指下肢静脉的血栓形成^[2]。抗凝治疗是 VTE 治疗的主要组成部分,普通肝素、低分子肝素、维生素 K 拮抗剂等都是传统的抗凝药物,虽然疗效肯定,但使用不便,体内药物浓度个体差异较大,受多种因素影响,同时,以出血为主的不良反应较多。

近年来,预防和治疗 VTE 的新型抗凝新药逐渐应用于临床^[3],主要通过抑制凝血过程中的 Xa 因子或 IIa 因子发挥抗凝功能。其中阿加曲班是一种凝血酶抑制剂,可逆地与凝血酶活性位点结合,从而发挥抗凝作用^[4];利伐沙班可竞争性抑制游离和结合的 Xa 因子以及凝血酶原活性,具有高度选择性,不需要辅助因子抗凝血酶 III 的参与而发挥抗凝作用^[5]。作为临床使用的新药,其抗凝效果和安全性直接影响其在临床的使用,本文主要比较阿加曲班和利伐沙班在新发静脉血栓形成患者中的临床疗效和安全性,为在临床中更加广泛地使用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法分析华中科技大学同济医学院附属协和医院血管外科 2010 年 6 月至 2012 年 6 月收治的静脉血栓栓塞症患者 254 例。其中男性 123 例,女性 131 例;年龄 20~65 岁,平均 46.7 岁。所有患者均经下肢深静脉 B 超确诊下肢深静脉血栓形成,其中单侧下肢深静脉血栓形成患者 239 例,双下肢深静脉血栓形成患者 15 例;下肢深静脉血栓形成合并肺栓塞者 67 例,所有肺栓塞患者均经肺动脉 CTA 明确诊断。所有患者均为急性静脉血栓形成,病程均在两周以内,入院前均没有接受正规抗凝治疗,既往病史中均没有患易出血倾向的疾病。所有患者在接受治疗前均告知接受抗凝治疗的风险,同时告知目前有普通肝素、阿加曲班以及利伐沙班这 3 种抗凝药物可供选择,患者及家属根据自身实际情况,自愿选择,并在病程记录中签字同意。

1.2 入选标准^[6]

(1) 急性下肢肿胀发病 14 d 以内的患者;(2) 下肢血管彩超明确诊断为下肢深静脉血栓形成;(3) 患者均否认既往有消化性溃疡、出血性胃炎、食管静脉曲张、痔疮、泌尿系统结石、泌尿系统感染、

血液系统疾病、肿瘤和先天性疾病病史。患病前,均否认服用抗血小板药物和维生素 K 拮抗剂。同时满足以上 3 条标准的患者入选本研究。

1.3 药物

普通肝素(商品名:肝素钠注射液)由北京赛生制药有限公司生产,规格 2 mL:1.25 万单位,产品批号 100306、110903;阿加曲班注射液(商品名:达贝)由天津药物研究院药业有限责任公司生产,规格 20 mL:10 mg,产品批号 100408、110607;利伐沙班(商品名:拜瑞妥)由德国 Bayer Schering Pharma AG 生产,规格 10 mg×5 片/盒,产品批号 BXG7D81。

1.4 分组与治疗方法

所有患者按照接受治疗药物不同分为对照组、阿加曲班组、利伐沙班组。其中对照组 98 例,阿加曲班组 101 例,利伐沙班组 55 例,各组患者年龄、性别组成、病程及病情具有可比性。

对照组给予普通肝素 1.25×10^4 U 加生理盐水配制成 48 mL,2 mL/h,24 h 静脉持续泵入,疗程 7 d;阿加曲班组患者开始 2 d,阿加曲班注射液 40 mg 以适当生理盐水配制成 96 mL,以 4 mL/h,24 h 静脉持续泵入,后 5 d,阿加曲班注射液 20 mg 以适当生理盐水配制成 48 mL,以 2 mL/h,24 h 静脉持续泵入,疗程 7 d;利伐沙班组予以利伐沙班片 10 mg/d,口服,疗程 7 d。所有患者 7 d 后改为口服华法林治疗 3~6 月,检测 INR 值,调整华法林剂量,维持 INR 值于 2.0~3.0。

1.5 观察项目及疗效评价

1.5.1 肿胀缓解率 经下肢血管彩超明确诊断的急性下肢深静脉血栓形成患者,因患肢静脉血液回流障碍,其主要临床表现为患肢肿胀,皮肤张力大,患肢皮温较健肢高,患肢颜色较健肢深等。因此,为比较患者患肢肿胀在治疗过程中的缓解程度,每日测量患者双下肢周径,分别测量双下肢髌上 15 cm 和髌下 15 cm 周径,同时对比患肢与健肢的皮温、皮色、皮肤张力的变化;本研究定义入选病人经抗凝治疗后患肢皮温下降接近正常肢体,皮肤张力恢复正常,皮色恢复正常,双下肢周径相差不大于 1 cm 为下肢肿胀缓解;对于双下肢深静脉血栓形成患者,记录患者入院时,治疗 7 d 后,以及治疗 1 月,双下肢膝上 15 cm 以及膝下 15 cm 周径,双下肢肿胀缓解定义为治疗 1 月后所记录的双下肢周径与治疗 7 d 后的双下肢周径数值相差不超过正负 10%。本文只比较患者是否缓解;对症状好转,但未到达上述标准的患者归为未缓

解组^[7], 计算肿胀缓解率, 肿胀缓解率定义为患肢肿胀缓解的患者数占该研究总患者数的百分率。

1.5.2 监测凝血功能 因为机体自身在深静脉血栓形成时, 存在纤溶亢进的现象, *D*-二聚体在深静脉血栓形成急性期升高, 在度过急性期并且没有新发血栓形成时, *D*-二聚体水平逐渐降至正常^[8]。因此, 观察 *D*-二聚体水平在治疗前后的变化, 可判断血栓有无进展。分别检测用药前和用药第 7 天患者 *D*-二聚体水平。

1.5.3 血管彩超 下肢深静脉血栓形成的患者在发病 1 个月内经抗凝治疗血栓溶解不明显, 血管彩超检查治疗前、后无明显改变, 因此不作为临床观察资料。

1.6 不良反应

观察患者有无头痛、肢体瘫痪、感觉障碍、口腔黏膜出血、皮下瘀点、瘀斑、呕血、黑便、血尿等不适, 复查血常规、尿常规、大便潜血等。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计学软件, 计量资料用 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组患者肿胀缓解情况

经过 7 d 治疗后, 阿加曲班组下肢肿胀缓解率为 95%, 利伐沙班组为 89%, 对照组为 96%, 3 组比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 3 组患者患肢肿胀缓解比较

Table 1 Comparison on limb swelling remission in three groups

组别	<i>n</i> /例	缓解/例	未缓解/例	肿胀缓解率/%
对照	98	94	4	96
阿加曲班	101	96	5	95
利伐沙班	55	49	6	89

2.2 3 组患者凝血情况比较

阿加曲班组凝血功能检测活化部分凝血活酶时间范围达基线水平的 1.4~2.9 倍; 利伐沙班组达基线水平的 0.5~3.0 倍; 普通肝素组达基线水平的 1.6~2.7 倍。3 组患者经治疗后, 血液中 *D*-二聚

体水平均较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后, 对照组患者 *D*-二聚体为 $(91 \pm 39) \mu\text{g/L}$, 阿加曲班组为 $(85 \pm 27) \mu\text{g/L}$, 利伐沙班组为 $(115 \pm 45) \mu\text{g/L}$, 3 组比较差异无统计学意义, 见表 2。

表 2 3 组 *D*-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on *D*-dimer level in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	<i>D</i> -二聚体/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	
		治疗前	治疗 7 d
对照	98	223 ± 68	91 ± 39
阿加曲班	101	236 ± 80	85 ± 27*
利伐沙班	55	229 ± 92	115 ± 45*

同组与治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.3 不良反应

阿加曲班组有 2 例患者在治疗期间发现大便潜血阳性, 停药后第 2 天患者大便潜血转阴; 1 例患者尿常规显示红细胞阳性, 停药后第 2 天患者尿检无红细胞, 活化部分凝血活酶时间恢复正常; 所有患者均无明显的出血倾向, 血常规示血小板均无明显减少。

利伐沙班组 2 例患者发现大便潜血阳性, 停药后第 2 天, 患者大便潜血检测仍阳性, 第 3 天转阴 1 例, 第 4 天转阴 1 例; 所有患者均无其他明显的

出血倾向, 血常规检测示血小板无明显减少。

对照组 8 例患者发现大便潜血阳性, 经调整肝素剂量后, 6 名患者在调药第 2 天大便潜血转阴, 2 名患者在调药第 3 天大便潜血转阴; 3 例患者诉牙龈轻微出血; 无皮下出血、颅内出血患者; 所有患者治疗期间检测血常规血小板无明显减少, 见表 3。

3 讨论

阿加曲班是一种凝血酶抑制剂, 可逆地与凝血酶活性位点结合。阿加曲班的抗凝作用不需要辅助

表3 3组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions in three groups

组别	n/例	出血/例	未出血/例	出血发生率/%
对照	98	11	87	11.20
阿加曲班	101	3	98	0.03 [*]
利伐沙班	55	2	55	0.04 [*]

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

因子抗凝血酶III^[4], 作为新型凝血酶抑制剂, 已被用于肝素诱导血小板减少症的治疗^[9], 静脉给药, 在血浆中的半衰期为 39~51 min, 在治疗过程通过检测活化部分凝血活酶时间, 当活化部分凝血活酶时间到达基线水平的 1.5~3 倍时, 发挥抗凝作用^[4]。

利伐沙班高度选择性和可竞争性抑制游离和结合的 Xa 因子以及凝血酶原活性, 同样不需要辅助因子抗凝血酶 III 的参与而发挥抗血栓作用^[5]。作为新型口服抗凝新药, 被 FDA 批准用于择期髋关节或膝关节置换手术成年患者预防静脉血栓形成^[10], 推荐剂量为 10 mg/d, 以 10 mg 剂量口服给药后的清除率受到吸收率的限制, 平均消除半衰期为 7~11 h, 通过肾脏排泄^[11]。

阿加曲班和利伐沙班抗血栓治疗效果与普通肝素比较无明显差异。阿加曲班相比于普通肝素出血等不良反应少, 不会引起血小板减少, 且被 FDA 推荐用于肝素诱导的血小板减少症的治疗。利伐沙班为口服给药, 血药浓度和清除率受吸收率的限制, 在静脉血栓形成患者的早期治疗中, 不能和阿加曲班和肝素一样快速达到血药浓度而发挥作用, 且半衰期较阿加曲班长, 当患者在治疗中发现有出血倾向或已经出血等情况, 提示利伐沙班浓度相对过量时, 没有有效的拮抗剂对抗其不良反应。比较利伐沙班与普通肝素出血不良反应无显著差异, 不排除样本量过少对统计分析的影响。而比较阿加曲班与利伐沙班出血不良反应虽无显著差异, 但利伐沙班组大便潜血阳性患者停药后大便潜血转阴时间明显长于阿加曲班组。因此, 可认为在静脉血栓形成早期, 阿加曲班较利伐沙班更加安全、有效。此外, 目前利伐沙班推荐的剂量仅为骨科术后静脉血栓形成的预防剂量^[12], 其治疗静脉血栓形成的剂量国内外尚未达成一致意见^[11,13], 需进一步研究。

参考文献

[1] Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous

thrombosis [J]. *Semin Hema*, 2007, 44(2): 62-69.

[2] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1): I22-I30.

[3] Bauer K A. New anticoagulants [J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2006: 450-456.

[4] Lee C J, Ansell J E. Direct thrombin inhibitors [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(4): 581-592.

[5] Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(3): 376-381.

[6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(3): 53-57.

[7] Bauersachs R M. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2012, 25(3): 243-251.

[8] Coleman D M, Wakefield T W. Biomarkers for the diagnosis of deep vein thrombosis [J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2012, 6(4): 253-257.

[9] Babuin L, Pengo V. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 7(6): 813-819.

[10] Gómez-Outes A, Terleira-Fernández A I, Suárez-Gea M L, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons [J]. *BMJ*, 2012, 14: 344.

[11] Zikria J, Ansell J. Oral anticoagulation with Factor Xa and thrombin inhibitors: Is there an alternative to warfarin [J]. *Discov Med*, 2009, 8(43): 196-203.

[12] Eriksson B I, Borris L C, Dahl O E, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis [J]. *Circulation*, 2006, 28, 114(22): 2374-2381.

[13] 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.