中图分类号：R969.4；R973.2　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0120－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.027

某院骨科手术患者抗凝药物使用合理性分析*

曾于桦[1]，顾　平[1,2△]，张　鹏[1]，陈　平[1]，邵　英[3]

（1. 四川省遂宁市中心医院，四川 遂宁　629000；2. 四川省遂宁市第一人民医院，四川 遂宁　629000；3. 成都医学院附属第一医院，四川 成都　610500）

摘要：目的　促进临床合理使用抗凝药物。**方法**　采用回顾性研究方法，利用医院信息系统提取四川省遂宁市中心医院2022年1月至6月骨科手术患者的病历，收集患者的性别、年龄、体质量、手术类型、抗凝药物使用等信息；以药品说明书为基础，参考相关指南和专家共识制订医院抗凝药物合理性用药评价标准，并对患者抗凝药物使用合理性进行评价。**结果**　共收集患者411例，其中393例（609例次）存在不合理用药情况。不合理用药情况发生率排前3的依次为给药时机不适宜（255例次、41.87%），适应证不适宜（114例次、18.72%），用法用量不适宜（113例次、18.56%）。给药时机不适宜主要表现为术后启动抗凝时间过早（245例次），包括使用依诺肝素钠233例次（95.10%），阿哌沙班11例次（4.49%），磺达肝癸钠1例次（0.41%）；适应证不适宜主要表现为超药品说明书用药（106例次、92.98%）；用法用量不适宜主要表现为预防剂量偏高（56例次、49.56%）和治疗剂量偏低（51例次、45.13%）。**结论**　该院骨科手术患者抗凝药物使用不合理问题较明显，应加强对临床医师及临床药师抗凝相关指南及药品说明书等专业知识的培训，提升临床合理用药意识，保障患者用药安全。

关键词：抗凝药物；骨科手术；围术期；住院患者；合理用药；用药评价

Rationality Analysis of Anticoagulant Drug Use Among Patients Undergoing Orthopedic Surgery in a Hospital

ZENG Yuhua[1], GU Ping[1,2], ZHANG Peng[1], CHEN Ping[1], SHAO Ying[3]

(1. Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China　629000;　2. Suining First People's Hospital, Suining, Sichuan, China　629000;　3. The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China　610500)

Abstract: Objective　To promote the rational use of anticoagulant drugs in clinical practice. **Methods**　The medical records of patients underwent orthopedic surgery in the Suining Central Hospital from January to June 2022 were extracted retrospectively from the hospital information system, the information on the patients' gender, age, body mass, surgical type and anticoagulant drug use was collected. Based on the drug instructions, the evaluation criteria for the rationality of anticoagulant drug use in hospital were formulated according to the relevant guidelines and expert consensuses to evaluate the rationality of anticoagulant drug use in patients. **Results**　A total of 411 patients were collected, including 393 cases (609 case times) of irrational drug use. The top three types of irrational drug use in terms of incidence were inappropriate medication timing (255 case times, 41.87%), inappropriate indications (114 case times, 18.72%), inappropriate usage and dosage (113 case times, 18.56%). The inappropriate medication timing was mainly induced by early initiation of anticoagulation after surgery (245 case times), including 233 case times of using enoxaparin sodium (95.10%), 11 case times of using apixaban (4.49%), one case time of using fondaparinux sodium (0.41%). The inappropriate indication was mainly induced by off－label drug use (106 case times, 92.98%). Inappropriate usage and dosage were mainly induced by high preventive doses (56 case times, 49.56%) and low treatment dose (51 case times, 45.13%). **Conclusion**　The irrational use of anticoagulant drugs among patients undergoing orthopedic surgery in this hospital is serious. It is necessary to strengthen the professional knowledge training for clinical physicians and pharmacists on anticoagulation－related guidelines and drug instructions to improve clinical awareness of rational drug use, and ensure the medication safety of patients.

Key words: anticoagulant drug; orthopedic surgery; perioperative period; inpatient; rational drug use; medication evaluation

静脉血栓栓塞症（VTE）包括肺栓塞（PTE）及深静脉血栓形成（DVT），为骨科手术患者常见并发症，也是患者围术期死亡的重要原因[1]。研究显示，药物及物理预防可明显降低VTE的发生率，自2009版《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》（简称《大手术预防指南》）推广以来，我国相关骨科大手术后DVT发生率均已明显降低，其中人工全髋关节置换术（THA）后仅为2.4%～6.49%[2－3]，人工全膝关节置换术（TKA）后为

*基金项目：四川省医院协会青年药师科研专项资金项目[22019]。

第一作者：曾于桦，女，硕士，药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）214981529@qq.com。

△通信作者：顾平，男，硕士，主任药师，研究方向为临床药学，（电话）0825－2292542。

3.19%[4]，髋部骨折手术（HFS）后为3.77%～16.10%[1]，创伤骨科患者为6.4%～12.4%[5]。然而，抗凝药物临床不合理使用时有发生，如围术期低分子肝素桥接不规范造成的术中出血风险增加及术后心脑血管不良事件[6-7]，肝素钠使用过程中未监测血小板导致肝素诱导的血小板减少症（HIT）并发全身多处血栓[8]。围术期合理规范地使用抗凝药物可显著提高治疗的有效性和安全性，不仅能降低VTE及出血事件的发生率[9]，还能降低患者的治疗成本[10-11]。在此，回顾性分析四川省遂宁市中心医院骨科手术住院患者抗凝药物的使用情况，评价药物使用的合理性，以促进临床抗凝药物的规范使用。现报道如下。

1 资料与方法

利用医院信息系统检索四川省遂宁市中心医院2022年1月至6月骨科手术患者的病历，收集患者的性别、年龄、体质量、手术类型、抗凝药使用等信息，录入Excel 2019软件进行分类统计。以药品说明书为基础，参考《大手术预防指南》（2016年修订版）[1]、《中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南（2021）》[12]、《创伤骨科患者围手术期下肢静脉血栓形成诊断及防治专家共识（2022年）》[5]、《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》[13]、《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）》[14]等制订用药合理性评价标准，详见表1（ih为皮下注射，po为口服；q12 h为每12 h 1次，qd为每日1次，bid为每日2次）。主要从适应证、药物选择、给药时机、用法用量、用药疗程等方面点评。由2名药师独立进行用药合理性评价，对不合理处方注明具体原因，若意见不一致，则由第3名药师判断。

2 结果

2.1 患者基本情况

共收集411例患者的病历。其中，男223例（54.26%），女188例（45.74%）；年龄20～94岁，平均（58.94±14.60）岁，<60岁208例（50.61%），60～74岁148例（30.01%），≥75岁55例（13.38%）。

2.2 抗凝药物不合理使用情况

411例患者中有393例（609例次）存在不合理用药情况，其中109例患者存在2种，64例患者存在3种及以上；不合理用药发生率排名前3的依次为给药时机不适宜、适应证不适宜、用法用量不适宜。详见表2。

给药时机不适宜共255例次，包括术后启动抗凝时间过早245例次[其中使用依诺肝素钠233例次（95.10%），阿哌沙班11例次（4.49%），磺达肝癸钠1例次（0.41%）]；术后启动抗凝时间太晚5例次，中途无特殊情况间歇性暂停抗凝4例次，术前停药太早1例次。适应证不适宜共114例次，其中不具有抗凝药物使用指征8例次，包括Caprini评分等级为低危2例次及出血风险高6例次。其余106例次均为超药品说明书用药，以阿哌沙班超说明书用药为主（86例次），13例次为磺达肝癸钠及阿哌沙班2种药物超药品说明书用药。用法用量不适宜共113例次，其中预防剂量偏低5例次（4.42%），预防剂量偏高56例次（49.56%），治疗剂量偏低51例次（45.13%），频繁更换剂量1例次（0.88%）。选药不适宜57例次，均为无特殊情况未首选LMWH而选择磺达肝

表1 抗凝药物用药合理性评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria for the rationality of anticoagulant drug use

评价项目	评价标准
适应证	Caprini评分等级为中、高危及以上且出血风险较低患者的预防用药及已确诊血栓形成且无用药禁忌证患者的治疗用药。具体为，低分子肝素（LMWH）用于外科手术中VTE的预防及治疗；磺达肝癸钠用于重大下肢骨科手术患者VTE的预防；阿哌沙班用于髋（或膝）关节置换术成年患者VTE的预防；利伐沙班用于髋（或膝）关节置换术成年患者VTE的预防及治疗
禁忌证	活动性出血、过敏及终末期肾病等（参考对应药品说明书）
药物选择	对于接受骨科大手术患者，通常建议优选LMWH预防
给药时机	创伤患者应于伤后24 h内尽早开始药物预防，不推荐术前、术后4 h内应用抗凝药物。低分子肝素钙及依诺肝素钠，术前12 h停用，术后12 h后（硬膜外腔导管拔除后4 h可应用依诺肝素钠）继续应用；磺达肝癸钠，术后6～24 h（硬膜外腔导管拔除后4 h）给药；阿哌沙班，术后12～24 h（硬膜外腔导管拔除后5 h）给药；利伐沙班，术后6～10 h（硬膜外腔导管拔除后6 h）给药
用法用量	低分子肝素钙：预防，术前至术后3 d 40 AXaIU/kg、ih，术后第4天起每天给药60 AXaIU/kg、ih；治疗，92～100 AXaIU/kg、ih、q12 h；依诺肝素钠：预防，2 000或4 000 AXaIU、ih、qd；治疗，150 AXaIU/kg、ih、qd或100 AXaIU/kg、ih、bid；磺达肝癸钠：预防，2.5 mg、ih、qd；阿哌沙班：预防，2.5 mg、po、bid；利伐沙班：预防，10 mg、po、qd；治疗，前3周15 mg、po、bid，后续20 mg、po、qd
用药疗程	预防，THA，TKA，HFS患者，疗程最少10～14 d，THA术后患者可延长至35 d，其余手术推荐7～14 d；治疗，手术等一过性危险因素诱发的VTE治疗3个月，永久性危险因素诱发的VTE建议长期治疗
其他	不同种类、同品种不同规格及生产厂家的药物之间，无特殊情况不得随意换用

表2 患者抗凝药物不合理使用情况（n=609）

Tab. 2 Irrational use of anticoagulant drugs in patients (n = 609)

不合理用药情况	例次	占比（%）
给药时机不适宜	255	41.87
适应证不适宜	114	18.72
用法用量不适宜	113	18.56
药物选择不适宜	57	9.36
用药疗程不适宜	23	3.78
禁忌证用药	19	3.12
其他	28	4.60

癸钠预防VTE。用药疗程不适宜共23例次，均为疗程过短。主要表现为确诊血栓患者出院未见继续服用抗凝药物医嘱，抗凝治疗疗程不足。禁忌证用药共19例次，其中蛛网膜下腔出血、消化道出血1例次，肌酐清除率（CCr）< 15 mL / min使用依诺肝素钠1例次，大便隐血阳性17例次。其他，共28例次主要表现为无合理原因在磺达肝癸钠、低分子肝素钙之间及2种不同规格及生产厂家的依诺肝素钠之间频繁更换。

3 讨论

3.1 适应证、禁忌证与药物选择不适宜分析

本研究中发现，阿哌沙班超药品说明书用药较普遍，其药品说明书及各大指南均推荐其用于THA和TKA患者的VTE预防，HFS患者推荐使用LMWH及磺达肝癸钠，其余类型骨科手术均推荐首选LMWH[1,12,15]。故阿哌沙班用于除THA和TKA外的骨科手术患者的VTE预防属超药品说明书用药，适应证不适宜。本研究中还发现，Caprini评分等级为低危、出血风险高、活动性出血及大便隐血阳性的患者采取药物预防，根据Caprini评分[16-17]，VTE风险低危或出血风险高或有活动性出血时，建议采用物理预防，而非药物预防。根据文献[15]，对于行重大骨科手术的患者，建议优选LMWH而非推荐的其他替代药物。因此无特殊情况下选择磺达肝癸钠属药物选择不适宜。严重肾功能不全（CCr < 15 mL / min）的患者依诺肝素钠清除率降低，血药浓度升高，出血风险增加[18-19]，故CCr < 15 mL / min为依诺肝素钠禁忌证，此类患者建议使用普通肝素。

3.2 给药时机不适宜分析

行骨科大手术及创伤患者，术后或创伤后的24 h是VTE形成的高发期，故预防应尽早进行，但骨科大手术后初级血小板血栓形成稳定血凝块的时间约为8 h[20]，过早进行药物预防可能增加出血风险。因此，确定术后启动药物预防的时机时应充分权衡风险与获益。根据《大手术预防指南》（2016年修订版），不同抗凝药物术后给药时机也不同，如LMWH推荐术后12 h启用。本研究中发现，绝大部分骨科手术患者术后6 h即启用依诺肝素钠，术后启用时间较早。对于LMWH术后给药时机问题，有多项研究比较了LMWH不同给药时机的VTE发生率及出血风险，发现术前2 h及术后2～4 h给药预防VTE更有效，但术前2 h及术后6 h给药与出血并发症风险增加有关，且前者与出血并发症风险增加显著相关（$P < 0.05$）[21]。目前尚无充足的证据支持术后6 h启用LMWH的安全性。而本研究中术后6 h给药的患者中未见相关出血事件报告，术后6 h给药的安全性仍有待进一步研究。

3.3 用法用量不适宜分析

本研究中用法用量不适宜主要表现为依诺肝素钠预防剂量偏高及治疗剂量偏低，少数表现为低剂量预防DVT。依诺肝素钠预防DVT推荐剂量为2 000或4 000 AXaIU，治疗DVT推荐剂量为100 AXaIU / kg、每日2次或150 AXaIU / kg、每日1次。预防剂量偏高，可能增加出血风险，本研究中预防剂量偏高的患者中，给药后大小便隐血阳性2例次，术后血红蛋白较术前下降27例次，但血红蛋白下降是否为依诺肝素钠引起尚不明确（不能排除为术中失血所致）。治疗剂量偏低的患者主要表现为以预防剂量抗凝，ROMERA-VILLEGAS等[22]研究了不同剂量LMWH与维生素K拮抗剂治疗VTE的复发风险，结果显示，标准剂量LMWH组VTE复发率明显低于中剂量组及低剂量组，表明针对已确诊血栓的患者使用标准治疗剂量抗凝可能为最佳选择。

3.4 用药疗程不适宜分析

本研究中用药疗程不合理大部分为疗程不足，少部分表现为预防疗程不足，主要表现为院内已停用抗凝药物，出院时未见继续使用抗凝药物的医嘱。骨科手术后患者通常需卧床或制动几日甚至数月，此阶段血流常呈淤滞高凝状态，极易发生VTE。根据文献[15]，骨科大手术后患者35 d内发生VTE的基线风险约为4.3%。根据《大手术预防指南》（2016年修订版），骨科大手术后凝血过程持续激活可达4周，术后DVT形成的危险性可持续3个月。对于行THA，TKA，HFS的患者，药物预防最少10～14 d，行THA手术患者药物预防推荐延长至35 d。对于已形成血栓的患者，若为手术或一过性非手术因素所引起的腿部近端或腿部孤立性远端的DVT或PTE，建议抗凝治疗3个月。若为无诱因的腿部近端或腿部孤立性远端的DVT或PTE患者，则建议抗凝治疗3个月后评估延长抗凝治疗的风险获益比，再决定是否继续抗凝治疗。

3.5 其他

本研究结果显示，存在低分子肝素钙与磺达肝癸钠之间、2种不同规格及生产厂家的依诺肝素钠之间无明显原因相互转换情况，不同品种药物抗凝活性特点及药物代谢动力学（简称药动学）数据不同，同一品种不同规格及生产厂家的药物之间，由于生产工艺不同，其药动学数据也有差异，故同一疗程中无特殊原因相互换用不合理。

3.6 局限性

本研究因采用回顾性分析方法，具有以下局限性：病历信息中未见药品不良反应相关记录及报告，可能存在其发生但未记录的情况；患者抗血小板等口服药

的术前具体停药时间不详，导致无法评估术前停药时机是否合理；样本量较小，无法比较围术期抗凝药物的不合理使用与VTE发生率及不良出血事件的关系。因此，仍需设计更科学合理的大样本量前瞻性研究证实。

3.7 小结

虽然我院骨科手术患者已常规行VTE风险评估，术后根据评分予药物预防抗凝，但仍存在药物预防指征把握不当、禁忌证用药、药物选择不适宜、给药时机不适宜、药物剂量不适宜、用药疗程不足、药物转换不合理等诸多问题，反映出临床医师及药师对各类抗凝药物及相关指南的了解不够仔细和深入，临床决策过多依赖经验而缺乏循证证据支持。因此，需加强对临床医师及药师的抗凝药物相关知识培训，建立抗凝药物应用规范，促进其合理使用，保障患者的用药安全。

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，2016，36(2)：65－71.
[2] 钱文伟，翁习生，常 晓，等. 人工髋关节置换后深静脉血栓形成影响因素的回顾分析[J]. 中国组织工程研究，2012，16(4)：622－625.
[3] 尹知训，余楠生，卢伟杰，等. 初始全髋关节置换术静脉血栓栓塞症预防的临床研究[J]. 中国骨与关节外科，2013，6(z1)：57－60.
[4] 彭慧明，翁习生，翟吉良，等. 初次全膝关节成形术后常规抗凝患者静脉血栓症发生率的调查研究[J]. 中国骨与关节外科，2014，7(2)：101－104.
[5] 周 武，曹发奇，曾睿寅，等. 创伤骨科患者围手术期下肢静脉血栓形成诊断及防治专家共识(2022年)[J]. 中华创伤杂志，2022，38(1)：23－31.
[6] CAPODANNO D，MUSUMECI G，LETTIERI C，et al. Impact of bridging with perioperative low－molecular－weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non－cardiac surgery[J]. Thromb Haemost，2015，114(2)：423－431.
[7] 汤博睿，王子惠，王华光，等. 长期应用抗血小板药物骨科患者围手术期抗栓药物的使用合理性评价[J]. 药物流行病学杂志，2021，30(7)：477－481.
[8] 蒋冰洁，毛丹丹，吴华勇，等. 肝素诱导血小板减少导致横窦血栓形成脑出血一例报道并文献复习[J]. 中华脑科疾病与康复杂志：电子版，2019，9(6)：380－381.
[9] 徐红青，管晓敏，陈 霞，等. 综合干预措施对骨科围手术期预防抗凝药物合理使用的效果评价[J]. 药学与临床研究，2020，28(2)：145－148.
[10] BEYER－WESTENDORF J，MOURET P，TURPIE AG. Rivaroxaban for venous thromboembolism prevention after major orthopedic surgery：translating trial data into routine clinical practice[J]. Orthop Res Rev，2017，9：1－11.
[11] 张雪柏，李闻新. 某三级骨专科医院骨科大手术患者抗凝药物使用分析[J]. 中国药师，2020，23(1)：113－116.
[12] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. 中华创伤骨科杂志，2021，23(3)：185－192.
[13] 中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会，中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会. 医院内静脉血栓栓塞症的防治与管理建议[J]. 中华医学杂志，2018，98(18)：1383－1388.
[14] 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(第三版)[J]. 中华普通外科杂志，2017，32(9)：807－812.
[15] 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(Suppl 2)：e278s－e325s.
[16] CRONIN M，DENGLER N，KRAUSS ES，et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version)[J]. Clin Appl Thromb Hemost，2019，25：1076029619838052.
[17] GOLEMI I，SALAZAR ADUM JP，TAFUR A，et al. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score[J]. Dis Mon，2019，65(8)：249－298.
[18] WANG D，FAN G，LEI J，et al. LMWHs dosage and outcomes in acute pulmonary embolism with renal insufficiency，an analysis from a large real－world study[J]. Thromb J，2022，20(1)：26.
[19] VAN DEN BROEK MPH，VERSCHUEREN MV，KNIBBE CAJ. Critical appraisal of evidence for anti－Xa monitoring and dosing of low－molecular－weight heparin in renal insufficiency[J]. Expert Rev Clin Pharmacol，2022，15(10)：1155－1163.
[20] ROSENCHER N，BONNET MP，SESSLER DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery：management strategies[J]. Anaesthesia，2007，62(11)：1154－1160.
[21] PAPAKOSTIDIS C，HARWOOD PJ，KARADIMAS EJ，et al. The timing of drug administration for thromboprophylaxis following orthopaedic surgery：evidence and controversies related to treatment initiation and duration[J]. Curr Vasc Pharmacol，2011，9(1)：11－18.
[22] ROMERA－VILLEGAS A，CAIROLS－CASTELLOTE MA，VILA－COLL R，et al. Long－term use of different doses of low－molecular－weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism[J]. Ann Vasc Surg，2010，24(5)：628－639.

（收稿日期：2023－08－14；修回日期：2023－12－02）