

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00464

利伐沙班治疗 93 岁下肢深静脉血栓患者 1 例报告

厉娜, 潘晓明, 顾兴建*

第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003

[关键词] 深静脉血栓; 利伐沙班; 出血

[中图分类号] R 543.6

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2013)04-0464-02

Rivaroxaban in treatment of a 93-year-old patient with deep venous thrombosis

LI Na, PAN Xiao-ming, GU Xing-jian*

Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Key words] deep venous thrombosis; rivaroxaban; hemorrhage

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(4): 464-Inside back cover]

1 病例资料 患者,女,93岁,于2009年6月19日以“晕厥1次,左下肢水肿半月”入院。既往有高血压病史10年,冠心病史10余年,1999年行胆囊切除术,2009年6月29日因Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞行DDD型永久性心脏起搏器植入术。长期口服缬沙坦胶囊(80 mg,1次/日)、阿托伐他汀钙片(10 mg,1次/日)、单硝酸异山梨酯缓释片(40 mg,1次/日)、苯磺酸氨氯地平片(5 mg,1次/日)、阿司匹林肠溶片(100 mg,1次/日)。于2009年6月1日晨起时突发意识丧失,约2 min后醒转,无四肢抽搐、大小便失禁,跌倒时右侧腰部撞击床沿,胸片示右后背第7肋骨裂,予以绷带固定,卧床休息3 d后出现左下肢肿胀,至大腿根部。查体:左下肢髌关节水平及以下呈凹陷性水肿,部分皮肤略呈紫红色,皮温稍低,余未见异常。6月25日双下肢血管彩超示左侧股静脉至腘静脉管径增宽,管壁压缩性差,管腔内透声差,内充满实性偏低回声,彩色多普勒血流显像(CDFI)未见明显的血流信号。诊断:左髂总静脉血栓形成。予达肝素钠5 000 IU皮下注射2次/日、阿司匹林肠溶片100 mg口服1次/日、呋塞米片20 mg口服1次/日,治疗后左下肢水肿消退;8月5日血管彩超示左侧下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)伴再通。9月8日血管彩超未见血栓。患者出院后长期口服阿司匹林肠溶片100 mg 1次/日、双氢克尿噻25 mg 1次/日、螺内酯20 mg 1次/日,左下肢偶有肿胀,伴活动后疼痛,休息后缓解。

2011年4月患者再发左下肢肿胀加重。查体:左下肢髌关节水平以下凹陷性水肿,皮温良好,足背动脉

搏动尚可,但弱于右肢。2011年5月9日复查,下肢血管彩超示:双侧下肢动脉硬化伴多发斑块形成,左侧股静脉至腘静脉走行正常,内径偏宽,管壁压缩性差,管腔内透声欠佳,可见血流信号缓慢移动,CDFI显示静脉腔内可见血流信号,流速减低,约6.5 cm/s。考虑左下肢DVT,予磺达肝癸钠注射液(2.5 mg皮下注射1次/日)抗凝,螺内酯、氢氯噻嗪利尿,马栗树种子提取物(迈之灵)治疗20 d后,水肿较前稍好转,遂出院,出院后继续口服前述药物。

2011年6月20日左下肢水肿再次加重,查体:左下肢肿胀至腹股沟处,皮温正常,局部浅表静脉显露,肤色正常,无压痛。左侧股静脉至腘静脉超声扫查:左侧下肢水肿明显,二维显示模糊,走行正常,内径偏宽,管壁压缩性差,管腔内透声差,CDFI显示:部分节段血流信号充盈缺损,流速减低,最高约5 cm/s,考虑:左侧下肢DVT伴再通可能。7月8日B超:左侧大腿皮下软组织增厚,回声紊乱,厚约11 mm,左侧髂窝未见明显占位,肝后段下腔静脉未见明显异常。血、尿、粪常规正常,D-二聚体6 620 μg/L、凝血酶原时间13.7 s、活化部分凝血活酶时间32.5 s、总胆红素15 μmol/L、丙氨酸氨基转移酶7 U/L、天冬氨酸氨基转移酶15 U/L、肌酐112 μmol/L(e-GFR 41.9 mL/min)、甲状腺功能、肿瘤标记物、电解质正常。给予利伐沙班(10 mg 1次/日)口服3个月后,患者左下肢肿胀明显好转,后长期口服维持。口服药物3、6、12、20个月后复查血常规、肝肾功能等检验指标无明显变化,无出血事件,左下肢肿胀无加重。

[收稿日期] 2013-02-14

[接受日期] 2013-03-27

[作者简介] 厉娜,住院医师. E-mail: f5562358@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885297, E-mail: xuejun@medmail.com.cn

2 讨论 DVT是血液在深静脉内不正常凝结引起的病症,多发生于下肢,每年的发病率约为80/10万,如不采取抗凝治疗,DVT在高危手术及重症监护患者中的发病率可达80%^[1]。DVT是常见的临床病症,其后果主要是肺栓塞和DVT后综合征,严重者可显著影响生活质量,甚至导致死亡。DVT治疗后短期疗效好,但容易复发,患者治疗后第一年的复发率高达5%~10%^[2-3]。对于继发于一过性危险因素DVT初次发作患者,推荐抗凝至少3个月;对于有两次以上发作的DVT患者,建议长期治疗,并定期进行风险效益评估^[4]。本例患者反复发生DVT,需长期进行抗凝治疗,但患者高龄,合并高血压、冠心病,需服用多种药物,其中苯磺酸氨氯地平、阿托伐他汀钙等均通过细胞色素P450进行代谢,对抗凝药物产生影响;且高龄、同时服用抗血小板药物及抗凝药物,出血风险大,血栓风险和抗凝后出血风险间存在矛盾,因此在抗凝药物的选择上尤需谨慎。

利伐沙班是一种新型的口服抗凝剂,可直接、高度选择性和竞争性地抑制游离和与纤维蛋白结合的 Xa 因子以及凝血酶原活性,以剂量依赖方式延长活化部分凝血活酶时间和凝血酶原时间,疗效确切,无需监测凝血指标,安全性好^[5-6],为静脉血栓的初始及长期治疗提供了一种简单、方便、安全的药物选择。

利伐沙班口服后在胃和小肠吸收,36%以原型从尿排出,其余经肝脏代谢后通过胆汁/粪便排出。老年人的肾脏清除率降低,对利伐沙班的代谢稍有减弱,药物半衰期延长^[7-8]。但低剂量时不同年龄人群的差别很小,因而无需调整剂量^[9]。在一项利用利伐沙班治疗肺栓塞的研究中,843例老年患者(年龄大于75岁)的亚组研究结果显示利伐沙班组患者静脉血栓复发率同标准治疗组无差异,大出血的发生率低于对照组^[10]。

利伐沙班为细胞色素P450(CYP 3A4)的底物,与其他药物之间相互作用少,仅需注意与CYP 3A4和P-糖蛋白(P-gp)的强抑制剂和强诱导剂的相互作用^[11],且与不同种类食物一起服用时其血药峰浓度仅轻度升高,无需调整剂量^[12]。

本例老年患者反复发生DVT,血栓、栓塞及出血风险高,长期应用利伐沙班抗凝治疗显示安全有效,为此类患者提供了安全、方便的抗凝治疗可能。

3 利益冲突 所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Guyatt G H, Eikelboom J W, Gould M K, Garcia D A, Crowther M, Murad M H, et al. Approach to outcome

measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical 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): e185S-e194S.

- [2] 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]. 中华普通外科杂志, 2008, 23: 235-238.
- [3] Kearon C, Kahn S R, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob G E, Comerota A J, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 454S-545S.
- [4] Prandoni P, Lensing A W, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis[J]. Ann Intern Med, 1996, 125: 1-7.
- [5] Eikelboom J W, Weitz J I. Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis[J]. Lancet, 2008, 372: 6-8.
- [6] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz S D, Brenner B, Buller H R, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2010, 363: 2499-2510.
- [7] Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J W. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances[J]. Circulation, 2007, 116: 552-560.
- [8] Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factors Xa and factor IIa [J]. Semin Thromb Hemost, 2008, 34: 39-57.
- [9] Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects[J]. Current Med Res Opin, 2008, 24: 2757-2765.
- [10] Buller H R, Lensing A W A, Prins M H. Oral rivaroxaban for pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 2525-2527.
- [11] Chen T, Lam S. Rivaroxaban: an oral direct factor Xa inhibitor for the prevention of thromboembolism[J]. Cardiol Rev, 2009, 17: 192-197.
- [12] Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H_2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2006, 46: 549-558.

[本文编辑] 周燕娟, 孙岩