

低分子肝素与利伐沙班预防脊柱外科手术后下肢深静脉血栓的疗效和安全性比较

侯训凯*, 林永杰, 石恩东, 王炳臣, 王国伟, 孙庆山, 王 鹏(山东省交通医院, 济南 250031)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4221-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.16

摘要 目的:比较低分子肝素与利伐沙班预防脊柱外科手术后下肢深静脉血栓的疗效和安全性。方法:276例有高危因素的脊柱外科手术后患者随机均分为对照组和观察组。两组患者均于术后第1天至3个月予以弹力袜物理预防下肢深静脉血栓形成。在此基础上,对照组患者于术后第1天开始给予低分子肝素钙注射液1支,皮下注射,每日1次;观察组患者于术后第1天开始给予利伐沙班片1片,口服,每晚1次。两组患者均治疗2周后评价疗效,观察治疗前后股浅静脉内径(FSV)、腘静脉内径(POPV)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原降解产物(FIB)、D-二聚体(D-D)和下肢深静脉血栓发生率及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率、下肢深静脉血栓发生率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,观察组患者FSV、POPV与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而对照组患者POPV显著低于同组治疗前及观察组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗1周后,两组患者PT与同组治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而FIB、D-D显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗4周后,两组患者PT均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),而FIB、D-D仍均显著高于同组治疗前,但观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:低分子肝素与利伐沙班预防脊柱外科手术后下肢深静脉血栓的疗效和安全性均较好,但利伐沙班在改善凝血功能方面优于低分子肝素。

关键词 脊柱外科手术;下肢深静脉血栓;利伐沙班;低分子肝素;疗效;安全性

Comparison of the Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin and Rivaroxaban in the Prevention of Deep Venous Thrombosis after Spinal Surgery

HOU Xun-kai, LIN Yong-jie, SHI En-dong, WANG Bing-chen, WANG Guo-wei, SUN Qing-shan, WANG Peng (Shandong Traffic Hospital, Jinan 250031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of low molecular weight heparin and rivaroxaban in the prevention of deep venous thrombosis after spinal surgery. METHODS: Totally 276 patients with high risk factors after spinal surgery were randomly divided into control group and observation group. The patients in the two groups were used elastic stockings to physically prevent deep venous thrombosis from the postoperative first day to continue 3 months; based on it, control group was subcutaneously injected with 1 low molecular weight heparin from the postoperative first day, once a day. Observation group was orally treated with 1 Rivaroxaban tablet, once every night. The treatment course for 2 groups was 2 weeks. The clinic data was observed, including clinical efficacy, superficial femoral vein diameter (FSV), popliteal vein diameter (POPV), prothrombin time (PT), fibrinogen degradation products (FIB) and D- dimer (DD) before and after treatment, incidence of deep venous thrombosis and adverse reactions. RESULTS: There were no significant differences in the total effective rate and deep venous thrombosis and incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). After 3 months, compared with before, there were no significant differences in the FSV and POPV between 2 groups ($P>0.05$); POPV in control group was significantly lower than before and observation group, there was statistical significance ($P<0.05$). After 1 week, compared with before, there was no significant difference in the PT between 2 groups ($P>0.05$); the FIB and D-D were significantly higher than before, there was statistical significance ($P<0.05$), however, there were no significant differences between 2 groups ($P>0.05$); after 4 weeks, PT in 2 groups was significantly higher than before, there was statistical significance ($P<0.05$), however, there were no significant differences between 2 groups ($P>0.05$); FIB and D-D were significantly higher than before, and observation group was lower than control group, there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Both efficacy and safety of low molecular weight heparin and rivaroxaban in the prevention of deep venous thrombosis after spinal surgery are good. However, rivaroxaban is better than low molecular weight heparin in improving blood coagulation function.

KEYWORDS Spinal surgery; Deep venous thrombosis; Rivaroxaban; Low molecular weight heparin; Efficacy; Safety

下肢深静脉血栓的形成是脊柱外科手术后常见并发症之

* 主治医师。研究方向:骨外科。电话:0531-85953277。E-mail: bluelake868@126.com

一,若不加以有效预防和治疗,血栓有脱落并继发肺栓塞等的风险,从而引起血流动力学紊乱及右心室功能不全,其致残、致死率较高^[1]。目前,对于合并有高危因素的脊柱外科手术患

者临床常采用抗凝治疗以预防术后下肢深静脉血栓的形成。低分子肝素具有抗凝效果好、并发症少等特点,但由于其使用方式仅限于皮下注射,故患者耐受性较差,疗效欠佳^[2]。利伐沙班是一种新型口服抗凝药,抗凝效果及耐受性均较好,易被患者接受^[3]。为此,在本研究中笔者比较了低分子肝素与利伐沙班预防脊柱外科术后下肢深静脉血栓的疗效和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2010年4月—2014年9月我院骨科收治的276例拟行脊柱外科手术且有血栓形成高危因素的患者。纳入标准:①年龄 ≥ 50 岁;②体质指数(BMI) ≥ 28 kg/m²;③行全身麻醉且手术时间 > 45 min;④术前下肢血管彩超提示异常;⑤术中输血;⑥术前凝血异常。上述标准符合3项及以上者纳入本研究。排除标准:①既往因其他疾病长期口服抗凝药物者;②合并恶性肿瘤者;③合并重要脏器功能障碍者;④合并精神障碍者。按随机数字表法将所有患者均分为对照组和观察组。对照组男性82例、女性56例,年龄(53.83 \pm 9.97)岁;观察组男性90例、女性48例,年龄(54.01 \pm 8.54)岁。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均于术后第1天至3个月予以弹力袜物理预防下肢深静脉血栓形成。在此基础上,对照组患者于术后第1天开始给予低分子肝素钙注射液(葛兰素史克有限公司,规格:0.4 ml:4 100 U抗Xa因子/支)1支,皮下注射,每日1次;观察组患者于术后第1天开始给予利伐沙班片(德国 Bayer Schering Pharma AG,规格:10 mg/片)1片,口服,每晚1次。两组患者均治疗2周后评价疗效。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后股浅静脉内径(FSV)、腘静脉内径(POPV)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原降解产物(FIB)、D-二聚体(D-D)和下肢深静脉血栓发生率及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[4]

显效:无明显下肢肿胀、疼痛及局部皮温增高等症状,FSV及POPV较治疗前无明显缩小;有效:无明显下肢肿胀、疼痛及局部皮温增高等症状,治疗后FSV和(或)POPV较治疗前缩小 $\leq 30\%$;无效:发生下肢深静脉血栓症状,治疗后FSV和(或)POPV较治疗前缩小 $> 30\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

| 组别 | <i>n</i> | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率, % |
|-----|----------|-----------|-----------|---------|---------|
| 对照组 | 138 | 86(62.32) | 47(34.06) | 5(3.62) | 96.38 |
| 观察组 | 138 | 91(65.94) | 43(31.08) | 4(2.98) | 97.02 |

2.2 两组患者下肢深静脉血栓发生率比较

对照组患者有5例发生下肢深静脉血栓,发生率为3.62%;观察组患者有4例发生下肢深静脉血栓,发生率为2.98%。两组患者下肢深静脉血栓发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后FSV、POPV比较

治疗前及治疗1个月后,两组患者FSV、POPV比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗3个月后,观察组患者FSV、POPV与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而对照组患者POPV显著低于同组治疗前及观察组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后FSV、POPV比较($\bar{x} \pm s$, mm)

Tab 2 Comparison of FSV and POPV between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mm)

| 组别 | <i>n</i> | FSV | | | POPV | | |
|-----|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | 治疗前 | 治疗1个月后 | 治疗3个月后 | 治疗前 | 治疗1个月后 | 治疗3个月后 |
| 对照组 | 138 | 8.65 \pm 1.05 | 8.51 \pm 1.22 | 8.48 \pm 1.37 | 9.34 \pm 1.31 | 9.16 \pm 1.42 | 8.84 \pm 1.55* |
| 观察组 | 138 | 8.73 \pm 1.57 | 8.63 \pm 1.46 | 8.57 \pm 1.29 | 9.41 \pm 1.19 | 9.27 \pm 1.33 | 9.24 \pm 1.28 |

注:与治疗前及观察组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment and observation group, * $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后PT、FIB、D-D比较

治疗前,两组患者PT、FIB、D-D及治疗1周后PT比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1周后,两组患者FIB、D-D均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗4周后,两组患者PT均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而FIB、D-D仍均显著高于同组治疗前,但观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

3 讨论

下肢深静脉血栓形成是脊柱外科手术患者严重的并发症,尽管发生率较低,但一旦发生则有继发肺栓塞等重要脏器栓塞的风险。因此,预防术后血栓的发生意义重大^[5]。由于脊柱手术的特殊性,术后患者是否常规使用抗凝药物预防血栓发生仍存在一定争议。目前,国内外学者对于该类患者需要

表3 两组患者治疗前后PT、FIB、D-D比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of PT, FDP and D-D between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | PT,s | | | FIB,g/L | | | D-D, μ g/L | | |
|-----|-----|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|
| | | 治疗前 | 治疗1周后 | 治疗4周后 | 治疗前 | 治疗1周后 | 治疗4周后 | 治疗前 | 治疗1周后 | 治疗后4周 |
| 对照组 | 138 | 9.61 \pm 1.09 | 9.23 \pm 1.13 | 11.62 \pm 1.87* | 3.55 \pm 1.37 | 5.38 \pm 1.42* | 4.96 \pm 1.55* | 185.59 \pm 53.61 | 1 213.53 \pm 293.57* | 739.57 \pm 99.84* |
| 观察组 | 138 | 9.57 \pm 1.21 | 9.18 \pm 1.39 | 11.52 \pm 1.57* | 3.42 \pm 1.21 | 5.59 \pm 1.21* | 4.08 \pm 1.96** | 189.43 \pm 48.71 | 1 193.28 \pm 327.47* | 427.61 \pm 103.35** |

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of incidence of adverse reactions between 2 groups[case(%)]

| 组别 | n | 牙龈出血 | 皮下瘀斑 | 粪便隐血阳性 | 肝功能损害 | 活化部分凝血活酶时间异常 | 总发生率, % |
|-----|-----|---------|---------|---------|---------|--------------|---------|
| 对照组 | 138 | 2(1.44) | 1(0.72) | 2(1.44) | 0(0) | 3(2.16) | 5.76 |
| 观察组 | 138 | 1(0.72) | 1(0.72) | 3(2.16) | 1(0.72) | 3(2.16) | 6.48 |

预防性抗凝治疗的情况基本有以下共识:(1)脊柱大手术者,如前后联合入路手术;(2)患者有已知的下肢深静脉血栓高危因素;(3)脊髓损伤恶性肿瘤和高凝状态等^[9]。

经典预防术后血栓形成的方法主要包括物理抗凝及化学抗凝。物理抗凝主要采用弹力袜等方式改善下肢静脉瓣功能,促进下肢血液的回流^[7]。化学抗凝主要采用药物治疗。低分子肝素因其具有生物利用度高、无需实验室监测、可根据体质量调整剂量、出血和血小板减少等不良反应发生率低等特点,而在临床得到广泛应用。但该药需要皮下注射给药,使用不方便,患者依从性差,且出院后大多无法继续使用。

利伐沙班是一种高选择性、直接抑制凝血因子Xa的药物。该药可通过抑制凝血因子Xa,中断凝血瀑布的内源性和外源性途径,抑制凝血酶的产生和血栓形成。其临床特点为每日单次口服且无需监测PT^[6,8-9]。有相关随机双盲对照研究显示,利伐沙班在关节置换手术患者中预防深静脉血栓的有效性和安全性较传统抗凝药物具有明显优势^[10]。

本研究结果显示,两组患者总有效率、下肢深静脉血栓发生率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。治疗3个月,观察组患者FSV、POPV与治疗前比较,差异均无统计学意义,而对照组患者POPV显著低于同组治疗前及观察组,差异均有统计学意义;治疗1周后,两组患者FIB、D-D显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义,但两组间比较差异均无统计学意义;治疗4周后,两组患者PT均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义,但两组间比较差异无统计学意义,而FIB、D-D仍均显著高于同组治疗前,但观察组低于对照组,差异均有统计学意义。

综上所述,低分子肝素与利伐沙班预防脊柱外科手术术后

下肢深静脉血栓的疗效和安全性均较好,但利伐沙班在改善凝血功能方面优于低分子肝素。

参考文献

- [1] 林万里. 下肢深静脉血栓发生无症状性肺栓塞的相关危险因素分析[D]. 合肥:安徽医科大学, 2014.
- [2] 孙玉霞, 潘三葱, 秦中胜. 低分子肝素钙注射液和普通肝素治疗下肢深静脉血栓的临床观察[J]. 长治医学院学报, 2008, 22(4): 272.
- [3] Antoniou S. Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic disease[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(8): 1 119.
- [4] 李晓强, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南: 第二版[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(7): 23.
- [5] 邱贵兴, 杨庆铭, 余楠生, 等. 低分子肝素钙注射液预防髌、膝关节手术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(12): 819.
- [6] 喻瑶瑶, 罗春梅. 脊柱术后深静脉血栓的预防进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2014, 7(3): 340.
- [7] 阮庆. 脊柱术后早期并发下肢深静脉血栓的特有相关因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [8] 岳志丰, 陈继营, 柴伟. 脊柱手术后并发下肢深静脉血栓的影响因素分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(13): 5 840.
- [9] 唐本强, 郭卫, 杨荣利, 等. 利伐沙班预防成人膝部骨肿瘤术后静脉血栓栓塞的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(39): 2 768.
- [10] Du W, Zhao C, Wang J, et al. Comparison of rivaroxaban and parnaparin for preventing venous thromboembolism after lumbar spine surgery[J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10(1): 78.

(收稿日期: 2015-06-24 修回日期: 2015-08-25)

(编辑: 陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅