

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.35.009

利伐沙班联合空气波压力治疗预防膝关节置换术后深静脉血栓的临床研究*

吴爽¹, 陈娟¹, 黄莉¹, 郑江华², 岳文胜³

(川北医学院附属医院:1.骨科;2.血管外科;3.超声科,四川南充 637000)

摘要:目的 探讨利伐沙班与空气波压力联合治疗预防膝关节置换术后下肢深静脉血栓(DVT)的临床效果。方法 将 136 例单侧膝关节置换术患者分为对照组和试验组,每组 68 例。所有患者术后 8 h 开始给予利伐沙班 10 mg,每日 1 次,连续 14 d;试验组在此基础上开始接受空气波压力治疗,每日 3 次,每次持续 1 h,每次间隔 6 h,连续 14 d。测量并记录两组患者术后第 4、7、14 天患肢肿胀程度;观察两组患者住院期间 DVT 发生情况。结果 试验组患者术后第 4、7、14 天患肢肿胀程度明显轻于对照组($P < 0.05$),其 DVT 发生率也明显低于对照组(2.94% vs. 11.77%, $P < 0.05$)。结论 利伐沙班联合空气波压力治疗可减轻膝关节置换术后肢体肿胀程度,降低 DVT 发生率。

关键词:膝关节;静脉血栓形成;利伐沙班;空气波压力治疗

中图分类号:R687.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)35-4734-03

Clinical study of rivaroxaban combined with intermittent pneumatic compression for the prevention of deep vein thrombosis in patients with total knee arthroplasty*

Wu Shuang¹, Chen Juan¹, Huang Li¹, Zheng Jianghua², Yue Wensheng³

(1. Department of Orthopedics; 2. Department of Vascular Surgery; 3. Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of rivaroxaban combined with intermittent pneumatic compression therapy for the prevention of deep vein thrombosis(DVT) in patients with total knee arthroplasty. **Methods** Totally 136 patients with total knee arthroplasty were randomly divided into control group and experimental group, each group with 68 cases. All patients received rivaroxaban 10 mg one time every for 14 days 8 h later after surgery; experimental group was treated with intermittent pneumatic compression for 1 hour per time with 3 times every for 14 days in addition, the time interval is 6 h. High swelling was evaluated on 4th, 7th, 14th day after surgery. The prevalence of DVT was assessed during hospitalization. **Results** The thigh swelling of experimental group after operation was significantly milder than that of control group at 4th, 7th, 14th day ($P < 0.05$), prevalence DVT of experimental group was lower than that of control group (2.94% vs. 11.77%, $P < 0.05$). **Conclusion** Rivaroxaban combined with intermittent pneumatic compression could attenuate thigh swelling and reduce the prevalence of DVT after total knee arthroplasty, which is worth of clinical application.

Key words: knee joint; venous thrombosis; rivaroxaban; intermittent pneumatic compression

全膝关节置换术是治疗各种晚期膝关节骨性关节炎的有效方法,但是下肢深静脉血栓(DVT)是人工关节置换术后常见的严重并发症,无干预措施下,其发生 DVT 的风险可高达 41%~85%^[1]。近年来,低分子肝素、特别是利伐沙班的使用大大降低了 DVT 的发生率,但仍有 5.0%~21.7% 的患者发生^[2-4]。临床 Meta 分析显示,药物(低分子肝素、华法林等)联合机械性预防,尤其是空气波压力治疗,可以进一步降低关节置换患者 DVT 的发生率^[5],国外已有文献报道利伐沙班联合空气波压力治疗预防全膝关节置换术患者 DVT 发生率的观察性研究^[6],但目前尚缺乏随机对照试验对此种联合方式进行疗效评估。因此,本研究拟通过前瞻性随机对照试验,观察评估利伐沙班联合空气波压力治疗在单侧人工膝关节置换患者 DVT 预防中的疗效及安全性,为临床治疗提供实证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性随机对照研究,经医院伦理委员会批准,选取 2010 年 3 月至 2013 年 5 月本院收治的 136 例单侧膝关节置换术患者。通过 SPSS 软件包以 1:1 的比例提取随机数字表,研究者在完成筛查后将符合入组试验的患者

按提取的随机数字表依次分配至试验组及对照组,每组 68 例。纳入标准:(1)首次拟行择期单侧膝关节置换术的患者;(2)年龄大于或等于 18 岁;(3)体质量 45~100 kg;(4)术前彩色多普勒超声检查确认无 DVT 形成。排除标准:(1)有活动性出血或出血危险性高(凝血酶原活动度小于 60%,血小板小于 100×10^9 个/L)者;(2)合并下肢血管疾病患者;(3)合并心功能 3 级及以上者;(4)慢性肾功能衰竭 3 期及以上;(5)合并明显肝脏疾病患者;(6)合并恶性肿瘤患者;(7)有血栓发生、心肌梗死或脑卒中病史者;(8)妊娠或者哺乳期妇女。所有患者均签署知情同意书。两组患者一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者手术均由同一组骨科医师完成,根据患者情况采用全身麻醉或者硬膜外麻醉,两组患者麻醉方式差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1),手术方式相同,均采用膝关节正中切口,骨水泥型假体固定。术后 8 h,所有患者开始口服利伐沙班 10 mg,每日 1 次,连续 14 d。对照组按全膝关节置换术术后常规治疗方法及护理;试验组在此基础上从术后

* 基金项目:四川省卫生厅基金项目(100135)。 作者简介:吴爽(1969—),本科,主管护师,主要从事康复护理工作。

8 h 开始使用空气波压力治疗,每日 3 次,每次持续 1 h,每次间隔 6 h,连续 14 d。

1.2.2 观察指标 观察记录患者围术期出血量、术后伤口引流量及输血情况。于术后第 4、7、14 天测量并比较两组患者患肢肿胀程度。方法:患者仰卧,用软皮尺分别测量患侧及健侧胫骨粗隆下缘 10 cm 处小腿周径,计算患、健侧差值并按以下标准将肢体肿胀程度分为 4 级,无肿胀为 0 级,<1.5 cm 为 1 级,1.5~3.0 cm 为 2 级,>3.0 cm 为 3 级^[7]。观察两组患者 DVT 发生情况,每天注意患者有无 DVT 形成的症状和体征,一经发现立即行彩色多普勒超声检查确诊,无症状患者于术后第 5、10、14 天行患肢彩色多普勒超声检查以监测有无 DVT 形成,超声诊断标准^[8]:(1)静脉血管不能被压瘪;(2)静脉管径增宽,管腔内实质性回声;(3)无血流或出现充盈缺损;(4)脉冲多普勒显示缺乏自主性或激惹性血流;行超声检查医师不清楚患者入组情况。观察用药期间有无肺动脉栓塞及严重出血事件。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄(岁)	体质量 (kg)	麻醉方式(n)	
				全身麻醉	硬膜外麻醉
试验组	35/33	62.5±5.9	60.4±9.2	17	51
对照组	30/38	61.4±4.9	59.1±8.2	15	53
t/χ ²	0.737	1.211	0.879	0.163	
P	0.391	0.228	0.381	0.686	

1.3 统计学处理 采用 SPSS14.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用 t 检验,等级资料采用秩和检验,计数资料采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 围术期出血量、术后伤口引流量及输血情况 两组患者围术期出血量、术后伤口引流量、输血例数及输入血量比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表 2。

表 2 两组患者围术期出血量、术后伤口引流量及输血情况比较

分组	n	出血量 ($\bar{x}\pm s, mL$)	伤口引流量 ($\bar{x}\pm s, mL$)	输血人数 [n(%)]	输入血量 ($\bar{x}\pm s, mL$)
试验组	68	604.8±30.0	358.6±38.1	41(60.3)	639.0±73.8
对照组	68	594.5±32.5	370.7±39.9	39(57.4)	625.6±75.1
t/χ ²		1.924	-1.805	0.121	0.804
P		0.056	0.073	0.727	0.424

2.2 肢体肿胀程度 术后第 4 天,试验组患者下肢肿胀程度明显轻于对照组(P=0.046);第 7 天测量时,发现试验组下肢肿胀程度消退更快(P=0.035);至第 14 天,试验组仅有 5 例患者未消退完全,而对照组仍有 15 例患者为 1 级肿胀(P=0.016)。见表 3。

表 3 两组患者肢体肿胀程度比较[n(%)]

肢体肿胀程度	第 4 天		第 7 天		第 14 天	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
0 级	0	0	18 (26.5)	11 (16.2)	63 (92.6)	53 (77.9)
1 级	20 (29.4)	11 (16.2)	34 (50.0)	31 (45.6)	5 (7.4)	15 (22.1)
2 级	43 (63.2)	48 (70.6)	16 (23.5)	24 (35.3)	0	0
3 级	5 (7.4)	9 (13.2)	0	2 (2.9)	0	0
Z	-1.992		-2.108		-2.412	
P	0.046		0.035		0.016	

2.3 DVT 发生情况 观察期间,试验组共发生 2 例 DVT,发生率为 2.94%,均为单纯远端小腿腓肠肌静脉血栓,经低分子肝素治疗后好转;对照组发生 8 例 DVT,发生率 11.77%,其中 1 例发生于置换侧腓静脉,经放置滤网溶栓治疗后好转,另外 7 例发生于腓肠肌静脉,经低分子肝素治疗后好转;两组患者 DVT 发生率比较,差异有统计学意义(P=0.046)。所有患者均无肺动脉栓塞及严重出血事件发生。无死亡病例发生。

3 讨 论

髌、膝关节置换术后,由于手术创伤、假体植入等因素常常导致静脉损伤、静脉血流停滞及血液高凝状态,患者下肢静脉极易发生 DVT^[1]。DVT 不仅会影响手术效果,延长患者住院时间,增加患者经济负担,还可导致肺栓塞,引发死亡。因此,国内外学者一致认为在诸如人工髌、膝关节置换术等骨科大手术后必须采取有效措施预防 DVT 的发生^[1,9]。

利伐沙班是一种新型口服抗凝药物,高选择性直接抑制因子 Xa,从而阻断凝血酶生成的爆炸样放大效应,发挥更高效、更安全的血栓抑制作用^[10]。由 Turpie 等^[3]发起的多中心、多国家设计的前瞻性、随机、双盲、双模拟、活性对照的大样本临床试验显示,术后 6~8 h 开始每天给予利伐沙班 10 mg,持续 10~14 d,与皮下注射低分子肝素相比,能更有效降低全膝关节置换术患者的 DAT 发生率(6.9% vs. 10.1%);其在中国人群的临床应用研究也表现出一致结果^[2,4]。因此,由于利伐沙班的有效性和安全性,以及口服制剂的良好依从性优势,目前已被临床广泛接受^[11]。

国内外专家一致认为,机械性预防措施如逐级加压弹力袜、空气波压力治疗等可促使下肢静脉血流加速,是预防深 DVT 形成的一种有效的辅助方法^[1,9]。特别是空气波压力治疗,运用间歇压力通过周期性循环逐级加压,能显著提高静脉血流速度和流量达 175%~366%^[12]。文献报道,与单独使用低分子肝素治疗相比,联合空气波压力治疗更能显著降低髌、膝关节置换术 DVT 发生率^[13-14];且空气波压力治疗明显优于逐级弹力袜的效果^[14]。本研究通过密切观察记录患者的临床症状,并采用彩色多普勒超声确认和定时监测无症状性 DVT 的发生,结果显示,联合空气波压力治疗 DVT 发生率显著低于单独服用利伐沙班组患者(2.94% vs. 11.77%),患肢术后肿胀程度更轻,消退更快,这与唐进等^[12]的报道一致。但目前对何时启用、每日使用时长以及应持续使用天数尚无确切标准可参考。Silbersack 等^[14]认为,肢体制动时空气波压力治疗所产生的作用尤其重要,因此,应在手术结束后立即启用,之后应根据患者肢体活动情况每日使用 6~8 h 直至患者自由下床行走。他们对此进行临床验证,结果所纳入的 68 例髌、膝关节置换术患者无 1 例发生 DVT。Eisele 等^[13]也研究发现,髌、膝关节置换术后,每日接受空气波压力治疗 6 h 以上较 6 h 以下更能显著降低 DVT 发生率(P<0.006)。但 Westrich 等^[15]研究表明,空气波压力治疗时间也不是越长越好。因此,关于空气波压力治疗仪具体使用方面的问题还有待进一步探讨。

综上所述,利伐沙班联合空气波压力治疗可减轻全膝关节置换术患者术后肢体肿胀程度,降低全膝关节置换术患者的 DVT 发生率,具有更为显著的临床疗效。空气波压力治疗仪操作简单、方便,用机械方式代替了人工按摩,效果更佳,可促进患者康复,且患者无特殊不适感和不良反应发生,并能减少医护人员的工作量,值得临床推广。

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, 2009, 29(6): 602-604.
- [2] 李佩佳, 高玉镭, 王东辰, 等. 利伐沙班与低分子肝素在预防人工全膝关节置换术后深静脉血栓形成的分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(11): 998-1000.
- [3] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial[J]. Lancet, 2009, 373(9676): 1673-1680.
- [4] 权冬, 朱锦宇, 王华溢, 等. 利伐沙班与低相对分子质量肝素预防人工髌膝关置换术后静脉血栓栓塞症的前瞻性随机对照研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(12): 1130-1134.
- [5] Kakkos SK, Warwick D, Nicolaides AN, et al. Combined (mechanical and pharmacological) modalities for the prevention of venous thromboembolism in joint replacement surgery[J]. J Bone Joint Surg Br, 2012, 94(6): 729-734.
- [6] Lee SC, Nam CH, Ahn HS, et al. The clinical characteristics of combined deep vein thrombosis prophylaxis of rivaroxaban and mechanical therapy after total knee replacement arthroplasty [J]. Open J Orthop, 2013, 3: 14-19.
- [7] Song EK, Seon JK, Park SJ, et al. Diagnosis of the deep vein thrombosis with Multidetector-Row computed tomographic venography after total knee arthroplasty [J]. J South Orthop Assoc, 2008, 43(3): 294-300.
- [8] 虞晓龙, 李尊, 郑建刚, 等. 彩色多普勒超声诊断下肢深静脉血栓[J]. 中国医学影像技术, 2013, 29(1): 51-54.
- [9] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): S381-453.
- [10] 赵梦华, 石建平, 徐宝元. 新型口服抗凝药物预防和治疗静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. 世界临床药物, 2013, 34(9): 560-565.
- [11] 靳志海, 杜进, 赵艳飞, 等. 利伐沙班预防关节置换术后深静脉血栓效果的文献计量分析[J]. 医学综述, 2014, 20(9): 1662-1665.
- [12] 唐进, 杨涛, 熊小江, 等. 空气波压力治疗预防全膝关节置换后下肢深静脉血栓[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(52): 8981-8986.
- [13] Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis[J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(5): 1050-1056.
- [14] Silbersack Y, Taute BM, Hein W, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression [J]. J Bone Joint Surg Br, 2004, 86(6): 809-812.
- [15] Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone[J]. J Bone Joint Surg Am, 1996, 78(6): 826-834.

(收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-10-09)

(上接第 4733 页)

应用方案均严格按照规范执行; (2) 3 个医院万级层流病房、静脉营养时间短、无需冲调液态奶的应用等均减少了感染风险; (3) 样本量较小。

参考文献:

- [1] Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, et al. Improving the Use of Human Milk During and After the NICU Stay [J]. Clin Perinatol, 2010, 37(1): 217-245.
- [2] Bozzetti V, Tagliabue P. Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues [J]. Ital J Pediatr, 2009, 35(1): 20.
- [3] 王丹华. 关注早产儿的营养与健康[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(14): 8-10.
- [4] Kempley ST, Sinha AK, Thomas MR. Which milk for the sick preterm infant[J]. Current Paediatrics, 2005, 15: 390-399.
- [5] 蔡威, 汤庆娅, 王莹, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(12): 85-90.
- [6] 《中华儿科杂志》编委会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 早产/低出生体质量儿喂养建议[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 508-510.
- [7] Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, et al. Calculating post-natal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants[J]. J Perinatol, 2009, 29(9): 618-622.
- [8] 黄瑛, 邵肖梅, 曾纪晔, 等. 新生儿喂养困难和红霉素促胃肠动力的研究[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(4): 696-698.
- [9] Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 50(1): 85-91.
- [10] 母乳强化剂应用研究协作组. 母乳强化剂在早产儿母乳喂养中应用的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(5): 336-342.
- [11] Schanler RJ. Suitability of human milk for the low-birth weight infant[J]. Clin Perinatol, 1995, 22(1): 207-212.
- [12] Boehm G, Senger H, Friedrigh M, et al. Protein supplementation of human milk for the nutrition of VLBW-infants: human milk proteins vs. meat protein hydrolysate[J]. Klin Padiatr, 1990, 202(2): 3161-3168.
- [13] Quan R, Yang C, Rubinstein S, et al. The effect of nutritional additives on anti-infective factors in human milk [J]. Clin Pediatr (Phila), 1994, 33(6): 325-329.

(收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-09-16)