

利伐沙班治疗老年恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓的疗效观察

胡长付, 刘起理

桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541000

摘要: **目的** 观察利伐沙班治疗老年恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓(DVT)的疗效及安全性。**方法** 选取2011年12月—2014年12月在桂林医学院附属医院治疗的老年恶性肿瘤并发DVT患者76例,随机分成对照组和治疗组,每组38例。对照组sc低分子肝素钙注射液4 250 U/次,1次/d。治疗组口服利伐沙班片,1片/次,1次/d。两组均连续治疗24 d。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后下肢周径差、血流速度的变化,同时检测用药后D-二聚体、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)等指标,评估药物的安全性。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为86.84%、97.37%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者下肢周径差显著缩小,同时血流速度显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这两个指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者PT、APTT差异无统计学意义,治疗组D-二聚体显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均没有出血患者。**结论** 利伐沙班治疗老年恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓疗效确切,同时具有良好的安全性,不会增加出血的不良事件。

关键词: 利伐沙班片;低分子肝素钙注射液;下肢深静脉血栓形成;D-二聚体

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)06-0706-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.022

Clinical observation of rivaroxaban in treatment of elderly malignant tumor complicated with lower limb deep vein thrombus

HU Chang-fu, LIU Qi-li

Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of rivaroxaban in treatment of elderly malignant tumor complicated with lower limb deep vein thrombus. **Methods** Patients (78 cases) with elderly malignant tumor complicated with lower limb deep vein thrombus in Affiliated Hospital of Guilin Medical University December 2011 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 38 cases. Patients in the control group were sc administered with Low-Molecular-Weight Heparins Calcium Injection, 4 250 U/time, once daily. Patients in treatment group were po administered with Rivaroxaban Tablets, 1 tablet/time, once daily. Two groups were treated for 24 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of lower limb diameter difference and blood flow velocity in two groups were compared. While the indexes of D-dimer, APTT, and PT in two groups were detected so as to evaluate the safety of drugs. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 86.84% and 97.37%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, lower limb diameter difference significantly reduced, blood flow velocity significantly elevated, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, there was no statistically significant difference of PT and APTT between two groups of patients. D-dimer in treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). There were no hemorrhage patients in two groups. **Conclusion** Rivaroxaban has the good clinical effect in treatment of elderly malignant tumor complicated with lower limb deep vein thrombus, and it has good security, which will not increase bleeding adverse events.

Key words: Rivaroxaban Tablets; Low-Molecular-Weight Heparins Calcium Injection; lower limb deep vein thrombus; D-dimer

收稿日期: 2015-02-03

作者简介: 胡长付,男,研究方向是肿瘤并发症的诊断和治疗。Tel: 18007739665 E-mail: Wangduojing1971@163.com

下肢深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 是老年患者尤其是老年恶性肿瘤患者的常见病。据文献报道^[1], 老年恶性肿瘤患者 DVT 的发生率可达 45%。老年患者体质虚弱, 同时多合并糖尿病、高血压等疾病, 多数存在血管壁损伤、血流较慢、血液瘀滞等问题, 而且恶性肿瘤患者本身处于高凝状态, 所以老年恶性肿瘤患者是 DVT 的高危人群^[2]。

临床上 DVT 患者的治疗方案主要是抗凝、溶栓两种, 溶栓常用的药物有尿激酶、链激酶、巴曲酶、瑞替普酶等。抗凝是治疗的基础, 常用的抗凝药物有肝素、阿地肝素、达那肝素、香豆素类及抑制纤维蛋白形成的新型抗凝药。利伐沙班是一种新型的抗凝药物, 口服易吸收, 2 h 可达到峰值, 半衰期 4~6 h, 具有治疗窗宽、选择性高、药动学稳定、生物利用度高等优点^[3], 已获得全球 100 多个国家的批准。桂林医学院附属医院采用利伐沙班治疗老年恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓, 取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 12 月—2014 年 12 月在桂林医学院附属医院治疗的恶性肿瘤并发 DVT 患者 76 例。其中男 40 例, 女 36 例; 年龄 60~83 岁, 平均年龄 (67.10±11.42) 岁; 平均病程 7 d。

纳入标准 年龄大于 60 岁; 经组织病理学检查明确诊断恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓, 有比较典型的下肢静脉血栓临床症状和体征表现, 并且采用彩色超声多普勒或下肢静脉造影检查确诊的患者; 发病时间在 14 d 以内, 且为初次发病者, 并未行手术或溶栓治疗者; 近期无大手术史, 既往无出血性疾病; 患者及其家属对本研究过程及目的知情同意, 并签署知情同意书。

排除标准 有出血倾向或活动性出血者; 患有不能采用双侧多普勒超声检查疾病者; 明显的肝病者。

1.2 药物

利伐沙班片由拜耳医药保健有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 X20110091; 低分子肝素钙注射液由葛兰素史克有限公司生产, 规格 0.3 mL: 3 075 AXaIU, 产品批号 J20110007。

1.3 分组和治疗方法

将 76 例患者采用信封法随机分为治疗组和对

照组, 每组 38 例。其中, 对照组男 21 例, 女 17 例; 年龄 61~83 岁, 平均年龄 (68.02±10.36) 岁; 平均病程 7 d。治疗组男 19 例, 女 19 例, 年龄 60~81 岁, 平均年龄 (66.37±10.60) 岁; 平均病程 7 d。两组患者在性别、年龄及病程方面差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组 sc 低分子肝素钙注射液 4 250 U/次, 1 次/d。治疗组口服利伐沙班片, 1 片/次, 1 次/d。两组均连续治疗 24 d。两组其他的基础治疗及护理相同。

1.4 疗效评判标准^[4]

显效: 患肢肿胀基本消失, 在站立时或活动后下肢肿胀痛明显减轻, 彩超显示病变血管部分再通。有效: 患肢肿胀减轻, 在站立时或活动后疼痛有所改善, 彩超证实病变血管小部分再通。无效: 患肢肿胀、疼痛基本未消退, 患者的症状体征仍明显, 彩超证实深静脉无血流信号。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后测量患肢周径 (以髌骨正中为中心, 膝上 20 cm 及膝下 15 cm 处的周径) 并计算差值, 并用彩色多普勒测量患肢静脉血流速度。

1.6 安全性考察

治疗后检测 D-二聚体、激活部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT) 及肝肾功能检查, 观察患者有无出血现象。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件对所有数据进行统计学分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料组间采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 14 例, 总有效率为 86.84%; 治疗组显效 27 例, 有效 10 例, 总有效率为 97.37%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗前, 两组患者下肢周径差及血流速度差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者下肢周径差显著缩小, 同时血流速度显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这两个指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组安全性比较

治疗后, 两组 PT、APTT 差异无统计学意义,

治疗组 D-二聚体显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者均没有出血患者, 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	19	14	5	86.84
治疗	38	27	10	1	97.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

时间	下肢周径差/cm		血流速度/(cm·s ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.71 ± 0.22	1.31 ± 0.47*	121.61 ± 18.60	130.30 ± 16.29*
治疗	4.81 ± 0.46	1.10 ± 0.15*▲	121.33 ± 21.56	134.22 ± 24.29*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组安全性比较

Table 3 Comparison on safety between two groups

组别	n/例	D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	PT/s	APTT/s	出血/例
治疗	38	0.24 ± 0.10	12.1 ± 1.0	33.4 ± 5.2	0
对照	38	0.51 ± 0.13*	12.8 ± 1.4	37.3 ± 4.6	0

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

血液始终处于高凝状态是恶性肿瘤患者发生 DVT 的主要原因, 患者所用的化疗药物也是血栓的促发因素之一, 而且老年恶性肿瘤患者卧床时间较长或术后制动更易导致 DVT。DVT 形成最严重的并发症是血栓脱落导致肺栓塞, 其死亡率较高。目前认为 DVT 可导致静脉血管狭窄, 血液回流受阻, 如果血栓脱落并随着血流移动到重要器官, 会危及患者的生命。DVT 的发病机制一直沿用 Virchow 提出的三大条件, 即血管壁破损、血流瘀滞和血液高凝状态。其中血液高凝状态是 DVT 形成的主要病因。导致下肢静脉栓塞的危险因素较多, 其中骨盆与下肢损伤、髋关节、膝关节置换、脊髓损伤及严重创伤等和普外科手术在临床最为常见, 多数 DVT 患者都无明显的诱因。DVT 的主要并发症是肺栓塞, 有文献报道, 90% 的肺栓塞来源于 DVT 栓塞的脱落, 导致的肺栓塞死亡率为 1.9%^[5]。一旦发生肺栓塞, 病情十分危机, 因此有效降低 DVT 发生率

的治疗方法是国内外学者研究的热点。

为减少疾病的致残率和病死率, 及时有效的使用抗凝药物治疗是防止肺栓塞死亡的有效手段之一^[6]。利伐沙班是一种直接 Xa 因子抑制剂, 具有高度选择性和竞争性抑制呈游离状态的 Xa 因子及凝血酶原活性的作用, 也可以抑制结合状态的 Xa 因子及凝血酶原活性, 高效且安全的抑制凝血酶的产生和深静脉血栓形成。在人体中观察到了利伐沙班对因子 Xa 活性呈剂量相关性抑制的作用。而肝素则需要有抗凝血酶 III 才能发挥作用, 且对凝血酶原复合物中的 Xa 因子无效。III 期临床试验证实, 利伐沙班作为治疗 DVT 的特效药物, 比低分子肝素抗凝效果更强^[7]。本研究结果显示, 治疗组总有效率为 97.37%, 显著高于对照组的 86.84%, 治疗前, 两组患者下肢周径差及血流速度差异无统计学意义; 治疗后两组下肢周径差及血流速度组间对比差异显著, 提示利伐沙班对 DVT 患者病变血管的改善优于低分子肝素。

临床选用抗凝药物,既能有效的治疗 DVT,又不会引起其他严重并发症,这就需要通过临床实验评估抗凝药物的安全性,从而指导临床用药。利伐沙班作为新型抗凝药物,其是否会增加术后隐性失血的风险,目前相关的研究结果也不统一^[8-10]。Deeks 等^[11]研究后认为利伐沙班不会增加术后隐性出血的风险,吴狄^[12]经过 Meta 分析结果显示,利伐沙班术后 DVT 发生率为 6.04%,低于低分子肝素为 9.33%;而 Jameson 等^[13]报道称,利伐沙班出血并发症高于低分子肝素。本研究结果显示,两组患者 PT 及 APTT 差异无统计学意义,且两组患者均没有严重出血和非严重出血的不良反应。结果说明两种药物对血小板及血凝指标的影响相同,低分子肝素用于下肢静脉血栓的疗效已经得到证实,利伐沙班的疗效更优于低分子肝素。利伐沙班是第一个可以口服抗凝制剂,剂量固定,安全性好,不需要凝血功能检测,而且使用十分方便^[14],而低分子肝素需要采用皮下注射的给药方式,且注射部位需要规律轮换,多次注射同一个部位容易导致出血的不良反应,部分患者会出现疼痛加重的现象,导致患者依从性差,出院后无法自行继续足疗程用药,难以达到防深静脉血栓的目的。

本次研究结果表明,相对于低分子肝素的治疗效果,利伐沙班治疗老年恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓的疗效确切,同时具有良好的安全性,不会增加出血的不良事件。

参考文献

- [1] Lyman G H, Khorana A A, Kuderer N M, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2189-2204.
- [2] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 56-70.
- [3] Quinlan D J, Eikelboom J W, Dahl O E, *et al.* Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(7): 1438-1443.
- [4] 杨春明. 外科学原理与实践 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 300, 1290.
- [5] 李 军, 王 健, 史占军, 等. 全髋关节置换后应用利伐沙班安全性的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(9): 1618-1621.
- [6] Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 266-274.
- [7] Alves C, Batel-Marques F, Macedo A F. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(3): 266-276.
- [8] Witt D M. Rivaroxaban and usual care had similar rate of recurrent VTE and bleeding in symptomatic P E [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(4): 2-6.
- [9] Deyer-Westendorf J, Lutzner J, Donath L, *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux thromboprophylaxis in major orthopaedic surgery-finding from the orthotep registry [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(10): 2045-2052.
- [10] Lassen M R, Ageno W, Borris L C, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26): 2776-2786.
- [11] Deeks E D. Apixaban: a review of its use in the prevention of Venous thromboembolism after knee or hip replacement surgery [J]. *Drugs*, 2012, 72(9): 1271-1291.
- [12] 吴 狄. 利伐沙班与低分子肝素对髋关节置换术后深静脉血栓的预防效果的 Meta 分析 [J]. 天津医药, 2013, 25(5): 30-32.
- [13] Jameson S S, Ryraaszewska M, Hui A C, *et al.* Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(17): 1554-1558.
- [14] 程丈俊, 王俊文, 任义军, 等. 利伐沙班与低分子量肝素在初次全髋关节置换术后深静脉血栓形成防治中的比较研究 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2012, 6(14): 480-483.