

中图分类号: R969.3; R973⁺.2
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.13.026

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)13-0118-05



某院 736 例胃肠肝胆外科患者术后预防性使用 抗凝药物合理性分析

李 姮¹, 吴 臻², 黄旭慧³, 阳丽梅^{4△}

(1. 江苏省连云港市食品药品检验检测中心, 江苏 连云港 222000; 2. 宁德师范学院附属宁德市医院, 福建 宁德 352100; 3. 福建省立医院南院·福建省立金山医院, 福建 福州 350000; 4. 福建医科大学省立临床医学院·福建省立医院, 福建 福州 350000)

摘要:目的 提高胃肠肝胆外科患者术后预防性使用抗凝药物的合理性。方法 通过临床药学系统抽取福建省立医院肝胆外科、胃肠外科 2021 年接受手术治疗的住院患者的病历资料, 筛选其中预防性使用抗凝药物的病历资料, 分析其用药合理性, 并采用 Caprini 风险评估模型对患者的静脉血栓栓塞症(VTE)风险因素进行分析。结果 共纳入 736 例患者, 其中胃肠外科 257 例(34.92%)、肝胆外科 479 例(65.08%)。达肝素钠使用频率最高(58.15%), 其次为低分子量肝素钙(23.51%)、依诺肝素钠(21.06%)、那屈肝素钙(18.07%), 其余药物使用频率均低于 2%; 用药疗程最短 1 d, 最长 55 d。Caprini 模型评估的高危及以上患者 710 例(96.47%), 排名前 5 的危险因素分别为年龄(92.93%)、恶性肿瘤(58.70%)、严重肺部疾病(26.90%)、肥胖(19.97%)和静脉曲张(5.30%)。26 例(3.53%) 患者无适应证用药, 18 例(2.45%) 患者用药疗程过长。结论 该院胃肠外科、肝胆外科患者术后最常使用的预防性抗凝药物为低分子量肝素类药物, 用药情况基本合理, 导致患者 VTE 风险增加的主要因素有年龄、恶性肿瘤、严重肺部疾病、肥胖和静脉曲张。

关键词: 胃肠外科; 肝胆外科; 静脉血栓栓塞症; Caprini 风险评估模型; 危险因素

Rationality of Prophylactic Use of Anticoagulants in 736 Postoperative Patients in the Gastrointestinal and Hepatobiliary Surgery Departments of a Hospital

LI Heng¹, WU Zhen², HUANG Xuhui³, YANG Limei⁴

(1. Lianyungang Food and Drug Control Center, Lianyungang, Jiangsu, China 222000; 2. Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Ningde, Fujian, China 352100; 3. Fujian Provincial Hospital South Branch · Fujian Provincial Hospital Jinshan Branch, Fuzhou, Fujian, China 350000; 4. Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University · Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian, China 350000)

Abstract: Objective To improve the rationality of prophylactic use of anticoagulants in postoperative patients in the gastrointestinal and hepatobiliary surgery departments. **Methods** The medical records of all inpatients who underwent surgery in hepatobiliary and gastrointestinal surgery departments in 2021 were collected by the Clinical Pharmacy Information Management System (CPIMS), the data of patients who received prophylactic use of anticoagulants were screened, and the rationality of the patients' medication was analyzed. The Caprini risk assessment model was used to analyze the risk factors of venous thromboembolism (VTE) in patients. **Results** A total of 736 patients were included, including 257 cases (34.92%) in the gastrointestinal surgery department and 479 cases (65.08%) in the hepatobiliary surgery department. Dalteparin sodium was the most frequently used (58.15%), followed by low-molecular-weight heparin calcium (23.51%), enoxaparin sodium (21.06%), and nadroparin calcium (18.07%), with the rest of the drugs used less than 2%. The medication duration was in the range of 1-55 d. A total of 710 patients (96.47%) were assessed to be high-risk patients by the Caprini model, and the top five risk factors were age (92.93%), malignant tumor (58.70%), severe lung disease (26.90%), obesity (19.97%), and varicose veins (5.30%). A total of 26 patients (3.53%) had no indication for prophylactic medication, while 18 patients (2.45%) had a prolonged course of medication. **Conclusion** Low-molecular-weight heparin is the most commonly used prophylactic anticoagulants for postoperative patients in the gastrointestinal and hepatobiliary surgery departments of the hospital. The medication situation is generally reasonable, and the main factors that increase the risk of VTE in patients include elder age, malignant tumors, severe lung diseases, obesity, and varicose veins.

Key words: gastrointestinal surgery; hepatobiliary surgery; venous thromboembolism; Caprini risk assessment model; risk factors

静脉血栓栓塞症(VTE)是指人体流动血液中的红细胞、纤维蛋白、血小板等成分在静脉血管中发生异常凝集, 导致血管管腔发生阻塞及静脉回流受到阻碍, 目前临床最常见的疾病类型为深静脉血栓(DVT)和肺动

第一作者: 李姮, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药物分析与药事管理学, (电话)0518-85836780(电子信箱)154605621@qq.com。

△通信作者: 阳丽梅, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)0591-88216352(电子信箱)yanglimei_214@163.com。

脉栓塞(PE)^[1]。VTE为外科手术常见并发症,如未采取预防措施,普通外科手术患者的DVT发生率最高为40%^[2]。手术会损伤血管内皮细胞,暴露内皮下成分^[3],还可引起组织因子释放增加,导致内源性凝血途径激活、纤溶系统抑制,使局部血液处于高凝状态,且患者术后卧床也会导致下肢静脉血流淤滞^[4]。不同部位和类型手术的VTE的发生风险不同^[5],结直肠手术、食管切除术、胃大部切除术、肝切除术、胰腺切除术、肾切除术、脾切除术7种手术会增加VTE的风险^[6]。其中5种手术属胃肠肝胆外科手术,故对于VTE而言,预防尤为重要。住院患者发生的很多VTE事件都是可以预防的^[7],但有关胃肠肝胆外科术后患者预防性抗凝的情况尚未见报道。本研究中通过病例调查,分析胃肠肝胆外科术后患者预防性使用抗凝药物的现状,并进行合理性分析;同时,通过Caprini风险评估模型^[8]寻找导致胃肠肝胆外科术后患者VTE风险的危险因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:术后使用抗凝药物(包括低分子量肝素钠、低分子量肝素钙、那屈肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠、磺达肝癸钠、华法林、利代沙班);可获得详细病史资料。

排除标准:基础血栓性疾病。

病例选择:通过临床药理学系统抽取福建省立医院2021年肝胆外科、胃肠外科接受手术治疗的住院患者的病历资料。

1.2 方法

数据收集:收集患者的姓名、性别、年龄、身高、体重质量、住院科室、个人病史、住院期间抗凝药物方案(包括剂量、频次、给药途径、疗程等)、检查结果等临床资料。

VTE风险评估:采用Caprini风险评估模型(表1)对纳入患者进行血栓风险评估,分为低危(0~1分)、中危(2分)、高危(3~4分)、极高危(≥5分)。

合理性分析:根据如下标准对纳入病例进行合理性分析。1)适应证。Caprini评分高危及以上患者具有预防性使用抗凝药物的适应证。2)用药品种选择。Caprini评分高危及以上患者使用抗凝药物进行预防。3)用法用量。若选择低分子量肝素类药物,根据药品说明书,预防用药剂量为每次1支,每天1次。4)用药疗程。预防用药疗程为7~10 d,对于肿瘤患者及VTE高危的腹部手术患者可延长至4周。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。对数据进行正态性检验和方差齐性检验,计数资料用频数、率(%)表示。

表1 Caprini风险评估模型

Tab. 1 Caprini risk assessment model	
危险因素	评分 (分)
脑卒中;急性脊髓损伤或瘫痪;选择性下肢关节置换术;多发性创伤;髌关节、骨盆或下肢骨折	5
年龄≥75岁;DVT/肺血栓栓塞史;血栓家族病史;肝素引起的小血小板减少,未列出的先天或后天血栓形成;抗心磷脂抗体阳性;凝血酶原20210A阳性因子Leiden阳性;狼疮抗凝物阳性;血清同型半胱氨酸水平升高	3
年龄61~74岁;石膏固定;需卧床超过72 h;中心静脉置管;恶性肿瘤;关节镜手术;大手术;腹腔镜手术	2
年龄41~60岁;体质指数(BMI)>25 kg/m ² ;妊娠期或产后;不明原因死产、习惯性流产、早产伴新生儿毒血症或发育受限;口服避孕药或激素替代治疗;卧床的内科患者;炎症性肠病史;下肢水肿;静脉曲张;严重肺部疾病;肺功能异常;慢性阻塞性肺疾病;急性心肌梗死;充血性心力衰竭;败血症;大手术史;计划小手术	1

2 结果

2.1 纳入患者一般资料

共抽取患者7 180例,其中胃肠外科3 874例、肝胆外科3 306例。术后预防性用药患者736例,其中胃肠外科257例(34.92%)、肝胆外科479例(65.08%);男女比例为1.29:1;60~69岁患者的占比最大;有恶性肿瘤病史的患者432例;抗凝禁忌证患者44例。详见表2。

表2 736例术后预防性抗凝用药患者的基本情况

Tab. 2 Basic information of 736 postoperative patients who received prophylactic use of anticoagulants			
项目		例数	占比(%)
性别	男	414	56.25
	女	322	43.75
年龄	20~29岁	12	1.63
	30~39岁	38	5.16
	40~49岁	80	10.87
	50~59岁	142	19.29
	60~69岁	233	31.66
	70~79岁	179	24.32
	80~89岁	49	6.67
	≥90岁	3	0.41
恶性肿瘤		432	58.70
BMI	<25 kg/m ²	589	80.03
	25~30 kg/m ²	117	15.90
	>30 kg/m ²	30	4.08
抗凝禁忌证		44	5.98
血小板减少症		2	0.27
出血部位	消化道	16	2.17
	其他	26	3.53

2.2 抗凝药物使用情况

总体使用情况:预防性用药中,达肝素钠使用频率最高,其次为低分子量肝素钙、依诺肝素钠、那屈肝素钙,其余药物使用频率均低于2%。疗程最短1 d,最长55 d。详见表3。

表3 患者术后预防性抗凝用药情况(n=736)

抗凝药物	例数	占比(%)	疗程[均值(范围),d]
达肝素钠	428	58.15	7.62(1,55)
低分子量肝素钙	173	23.51	4.64(1,24)
依诺肝素钠	155	21.06	7.45(1,29)
那屈肝素钙	133	18.07	6.96(1,26)
华法林	8	1.09	3.92(1,9)
低分子量肝素钠	1	0.14	10.51(10,11)
磺达肝癸钠	1	0.14	4.03(4,4)

不同危险分级患者使用情况:按照Caparini风险评估模型对患者的VTE风险进行分级,分为低-中危组(26例)和高-极高危组(710例)。结果显示,达肝素钠在高-极高危组的使用频次最高(58.59%),低分子量肝素钙在低-中危组的使用频次最高(53.85%)。详见表4。

表4 Caparini风险评估模型危险分级患者抗凝药物使用情况[例(%)]

抗凝药物	低-中危组(n=26)	高-极高危组(n=710)
达肝素钠	12(46.15)	416(58.59)
低分子量肝素钙	14(53.85)	159(22.39)
那屈肝素钙	4(15.38)	129(18.17)
依诺肝素钠	2(7.69)	153(21.55)
华法林	0(0)	8(1.13)
低分子量肝素钠	0(0)	1(0.14)
磺达肝癸钠	0(0)	1(0.14)

不同疾病类型术后患者预防性使用情况:在肝胆外科、胃肠外科术后患者中,主要疾病为恶性肿瘤和重症感染。其中,患有恶性肿瘤患者预防性使用的抗凝药物排前3的为达肝素钠、依诺肝素钠和那屈肝素钙,患有重症感染患者预防性使用的抗凝药物排前3的为达肝素钠、低分子量肝素钙和依诺肝素钠。详见表5。

2.3 Caprini风险评估模型分析患者VTE危险因素

采用Caprini风险评估模型对患者VTE危险因素进行分析,结果出现频率较高的危险因素有年龄、恶性肿瘤、严重肺部疾病、肥胖(BMI≥25 kg/m²)、静脉曲张。详见表6。736例患者中,Caprini评分最高为14分,最低为1分。

表5 按照疾病分类的736例患者术后预防性抗凝用药情况(例)

Tab. 5 The prophylactic use of anticoagulants in 736 postoperative patients by disease classification (case)

疾病类型	达肝素钠	低分子量肝素钙	依诺肝素钠	那屈肝素钙	低分子量肝素钠	华法林	磺达肝癸钠
恶性肿瘤	280	79	94	93	1	4	1
重症感染	139	87	58	36	0	3	0
其他	9	7	3	4	0	1	0

表6 根据Caprini风险评估模型的患者VTE危险因素分析(n=736)

Tab. 6 Risk factors of VTE in patients based on Caprini risk assessment model (n=736)

项目	评分(分)	例数	占比(%)
恶性肿瘤	2	432	58.70
年龄(61~74岁)	2	323	43.89
年龄(41~60岁)	1	220	29.89
严重肺部疾病	1	198	26.90
肥胖(BMI≥25 kg/m ²)	1	147	19.97
年龄(≥75岁)	3	141	19.16
静脉曲张	1	39	5.30
血小板减少症	3	2	0.27
炎症肠病史	1	6	0.82
卧床	1	3	0.41
下肢关节置换术	5	2	0.27
多发性创伤	5	2	0.27

2.4 预防性使用抗凝药物合理性评价

不合理用药现象主要表现在无适应证用药(3.53%,26/736)和用药疗程过长(2.45%,18/736),药品遴选、用药剂量、给药频次、给药途径等方面均未发现不合理用药现象。

3 讨论

3.1 预防性使用抗凝药物现状分析及合理性评价

预防性抗凝药物选择:本研究中抽查了该院肝胆外科、胃肠外科患者术后预防性使用抗凝药物的情况,结果均预防性使用抗凝药物。其中,低分子肝素类药物(包括达肝素钠、低分子量肝素钙、那屈肝素钙和依诺肝素钠)的使用频率高。目前,用于预防VTE的药物包括普通肝素、低分子肝素类药物、维生素K拮抗剂和新型抗凝药物。普通肝素起效快,但半衰期短,药品不良反应多,疗效个体差异大,需密切监测凝血指标等,限制了临床应用。低分子肝素类药物半衰期长、生物利用度高,临床应用中不需检测凝血指标,也很少发生肝素引起的血小板减少症等。消化系统疾病患者的胃肠道功能较弱,口服抗凝剂易影响其吸收,故口服药物不作为首选。美国胸科医师协会(ACCP)发布的《抗栓治疗与血栓预防指南(第9版)》(以下简称《ACCP-9指南》)

中指出,静脉血栓栓塞性疾病优先使用低分子肝素类药物(1B)^[9]。可见,该院肝胆外科、胃肠外科患者术后预防性使用抗凝药物的选择符合指南推荐。

用药疗程选择:本研究结果显示,该院患者术后预防性使用抗凝药物的疗程最短1d,最长55d。国内外专家共识和指南均推荐根据患者的血栓风险和出血风险选择预防性抗凝治疗的疗程。《ACCP-9指南》指出,对于VTE发生风险较高且将行腹部或盆部肿瘤手术的患者,推荐延长术后低分子肝素类药物抗凝预防时间(至术后4周)^[10]。在一项超过4000例患者延长使用低分子肝素类药物的随机研究中,分别给药6~14d和30d经下肢加压超声筛查证实,VTE患病率分别为4.9%和2.8%,有症状的VTE分别为1.1%和0.3%,但延长治疗组出血和大出血的发生率显著升高,全因死亡率无明显差异^[11]。故应权衡利弊后再选择抗凝药物的疗程。

3.2 常见VTE危险因素分析

目前,临床运用最广泛的VTE风险评估模型为Caprini风险评估模型,可对40多个危险因素进行评估,最后可将患者分为4个级别,即低危(0~1分)、中危(2分)、高危(3~4分)、极高危(≥ 5 分)^[8]。并根据VTE风险程度及出血风险,按指南推荐给予患者相应的VTE预防措施^[12]。Caprini风险评估模型同样适用于我国手术患者,评分越高,VTE发生风险越高,评分 ≥ 5 分的患者发生VTE的风险是低危患者的4.84倍,评分 ≥ 9 分的患者发生VTE的风险则达到了24.69倍^[13]。利用Caprini评分表评估发现,高龄、肥胖、严重肺部疾病和恶性肿瘤是该院肝胆外科和胃肠外科患者发生VTE的主要危险因素,分析原因如下。

1)外科住院患者中最常见的危险因素为肥胖^[14]。本研究中肥胖患者占纳入患者的19.97%(147/736)。肥胖人群由于可能伴随高血压、高血糖、高脂血症等疾病,大概率存在血流淤滞风险。血流淤滞可能导致静脉扩张,会损伤血管内皮,还会导致凝血因子的堆积而激活凝血系统,促使血栓形成。这有可能是肥胖患者VTE形成的机制。2)本研究中有严重肺部疾病的患者占26.90%,是VTE发生的高危因素之一。国内外的文献报道,COPD患者PE发病率为20%~60%。关于COPD出现VTE的危险因素尚未阐明,目前认为是COPD的血栓前状态。支原体肺炎也会引发PE,但支原体引起血栓的机制还在探索之中,目前较多学者认为可能与感染后介导的免疫损害有关。支原体会产生多聚糖,促使凝血发生,导致高凝状态而激活某些化学介质引起血栓性血管栓塞。3)VTE是肿瘤的重要并发症之一,发生率为4%~20%,会明显导致患者生存率下降,是肿瘤患者死亡的第二大病因。国外的循证医学研究发现,肿瘤患者

伴血栓形成风险升高4.1倍,而接受化学治疗(简称化疗)则升高6.5倍^[15]。肿瘤本身就是VTE发生的高危因素之一,同时接受化疗的肿瘤患者还会导致血管内皮细胞的毒性反应及损伤;某些肿瘤还会压迫血管促使血栓形成。故肿瘤患者预防VTE十分重要。4)研究表明,住院时间超过12d,D-二聚体水平升高、红细胞计数(RBC)水平降低是术后并发VTE的独立危险因素^[16]。

3.3 小结

该院胃肠外科、肝胆外科患者术后预防性使用抗凝药物基本合理,低分子肝素类药物是最常用的预防性抗凝药物,但仍存在无适应证用药、用药疗程过长的不合理现象,这将导致患者出血风险和药物治疗费用增加;导致患者VTE风险增加的主要因素有年龄、恶性肿瘤、严重肺部疾病、肥胖、静脉曲张。建议胃肠外科、肝胆外科患者术后进行VTE预防时应注意以下几点。1)推荐采用Caprini风险评估模型对外科患者进行常规VTE风险评估。2)对于VTE高风险患者,根据指南选择合适的抗凝药进行预防。3)注意给药疗程,一般预防用药疗程为7~10d,肿瘤患者及VTE高危的腹部手术患者可延长至4周。

参考文献

- [1] 陈敏,万建伟,熊彩虹,等.某院口服抗凝药使用现状及安全性评价[J].中国药业,2020,29(6):90-92.
- [2] 中华医学会外科学分会.中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J].中华外科杂志,2016,54(5):321-327.
- [3] 程捷,朱秀琴.消化系统疾病住院患者并发静脉血栓栓塞症的防治进展[J].世界华人消化杂志,2018,26(18):1089-1094.
- [4] 吕卫锋,夏彦民,葛忠虎,等.肺癌患者术后抗凝药物的不同干预时间对凝血功能的影响[J].现代肿瘤医学,2019,27(7):1161-1166.
- [5] 毛毅敏,黄仲伸,和雪改.围手术期静脉血栓栓塞症形成风险评估及抗凝药物管理[J].诊断学理论与实践,2019,18(1):16-20.
- [6] 宁闯修.普外科腹部手术后肺栓塞预防研究[J].中国社区医师,2014,30(19):82.
- [7] TEN WOLDC M, KRAAIJENHAGEN RA, SCHIERECK J, et al. Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2003, 89(3):499-505.
- [8] KAHN SR, LIM W, DUNN AS, et al. Prevention of VTE in Non-surgical 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):e195S-e226S.
- [9] 周玉杰,杨仕伟.美国胸科医师协会第九版抗栓治疗及血栓预防指南静脉血栓栓塞性疾病最新进展[J].中国医学前沿杂志,2013,5(3):33-37.
- [10] GUYATT GH, EIKELBOOM JW, GOULD MK, et al.