

## مقایسه اثربخشی هپارین معمولی و هپارین با وزن مولکولی پایین در پیشگیری از ترومبوز وریدهای عمقی پس از کرائیوتومی در بیماران مبتلا به تومور مغزی

دکتر بهرام امین منصور، دکتر نوراله اشراقی\*، دکتر سعید ابریشمکار، دکتر مصطفی ترکاشوند، دکتر علی اثنا عشری

گروه جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۱/۴/۲۷ اصلاح نهایی: ۹۱/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۲/۴/۱۹

### چکیده:

**زمینه و هدف:** کرائیوتومی با توجه به مستعد کردن بیماران به بی حرکتی، پس از عمل عاملی خطر ساز برای ایجاد ترومبوز وریدی محسوب می شود. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر دو روش درمان رایج برای پیشگیری از ترومبوز وریدی شامل هپارین معمولی (unfractionated) و هپارین با وزن مولکولی کم (کلگزان) در پیشگیری از این عارضه است.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور که از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ در اصفهان انجام شد، تعداد ۱۵۴ بیمار که به علت تومور مغزی مورد عمل جراحی کرائیوتومی قرار گرفته در دو گروه تقسیم و مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه اول از ۴۸ ساعت بعد از عمل کلگزان به میزان ۴۰ mg/d به صورت زیر جلدی تجویز شد. بیماران در گروه دوم از ۴۸ ساعت بعد از عمل، هپارین unfractionated به میزان ۵۰۰۰ IU/12h به صورت زیر جلدی دریافت کردند و نتایج در نرم افزار با کمک آزمون های t-test و Chi-Square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته ها:** در این مطالعه تفاوت آماری معنی داری از نظر سن، جنس و بیماری های زمینه ای بین دو گروه مشاهده نشد ( $P>0/05$ ). طی مطالعه ۱۴ مورد ( $9/18\%$ ) ترومبوز وریدهای عمقی تحت بالینی در گروه هپارین و ۳ مورد ( $3/9\%$ ) در گروه کلگزان مشاهده شد ( $P=0/011$ ). هیچ کدام از بیماران در پیگیری پس از کرائیوتومی دچار خونریزی داخل مغزی نشدند.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که کلگزان نسبت به هپارین unfractionated در پیشگیری از ترومبوز ورید عمقی پس از کرائیوتومی در بیماران مبتلا به تومور مغزی مؤثرتر و ایمن تر است.

**واژه های کلیدی:** ترومبوز ورید عمقی، هپارین معمولی، کلگزان، تومور مغزی، کرائیوتومی.

### مقدمه:

بیشتر بوده است (۳). استراتژی های پروفیلاکتیک جهت جلوگیری از DVT و PE بعد از کرائیوتومی به طور کلی به دو دسته مکانیکی و فارماکولوژیکی تقسیم می شوند که در مورد مقایسه اثربخشی روش های متفاوت هنوز اختلاف نظر وجود دارد (۴). پروفیلاکسی مکانیکی به صورت فشار پنوماتیک خارجی با مکانیسم استاز وریدی و القاء فعالیت فیبرینولیتیک (Fibrinolytic) به صورت موضعی و سیستمیک باعث کاهش احتمال DVT می شود. گرچه در جراحی اعصاب نسبت به مصرف آنتی کوآگولان ها (مثل هپارین

جراحی تومورهای مغزی با توجه به بستری شدن و بعضاً بی حرکت بودن بیماران پس از عمل، به علت نبود هوشیاری کامل، عامل خطر سازی برای ایجاد ترومبوز وریدهای عمقی (Deep Venous Thrombosis= DVT) و آمبولی ریوی (Pulmonary Emboli= PE) محسوب می شوند که این عارضه در ۱۱ تا ۲۵ درصد بیماران پس از کرائیوتومی و جراحی تومور مغزی اتفاق می افتد (۲،۱). در گزارشات مربوط به کرائیوتومی، بروز DVT و PE در بیماران که از روش های پروفیلاکتیک استفاده نکرده اند،

\*نویسنده مسئول: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه جراحی اعصاب، تلفن: ۶۶۱۰۵۵۵-۰۳۱۱،

E-mail: n\_eshraghi@resident.mui.ac.ir

قرار گرفته اند.

### روش بررسی:

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور طی سال های ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ در بیمارستان الزهراء<sup>(س)</sup> شهر اصفهان انجام شد.

جمعیت مورد مطالعه بیماران بزرگسالی بودند که به علت ابتلا به تومور مغزی به صورت الکتیو تحت کرانیوتومی قرار می گرفتند.

بیماران با خونریزی واضح داخل ضایعه اولیه، داشتن سابقه حساسیت به هپارین و یا ترومبوآمبولی وریدی طی ۶ ماه گذشته و مصرف اخیر داروهای ضد انعقاد وارد مطالعه نشدند.

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تأیید رسید و پس از توضیح کامل اهداف و مراحل مطالعه به بیماران، از تمامی آنها رضایت نامه کتبی اخذ شد.

روش نمونه گیری به صورت تصادفی بود و نمونه ها در دو گروه تقسیم شدند. شیوع تومورهای مغزی در حدود ۱۰ تا ۱۵ نفر با ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت جامعه است و با توجه به شیوع عارضه و جمعیت استان اصفهان که بالغ بر سه میلیون نفر است حجم نمونه آماری برابر ۱۵۴ بیمار محاسبه گردید که افراد واجد شرایط ورود به مطالعه در دو گروه ۷۷ نفری UFH و کلگزان مورد بررسی قرار گرفتند.

۴۸ ساعت پس از انجام کرانیوتومی برای بیماران گروه کلگزان ۴۰ mg آمپول کلگزان روزانه به صورت زیرجلدی و برای بیماران گروه UFH ۵۰۰۰ واحد آمپول UFH هر ۱۲ ساعت به صورت زیرجلدی تجویز شد و این کار تا زمان به حرکت درآمدن بیماران در هر دو گروه و حداکثر به مدت یک هفته ادامه یافت. در بیمارانی که پس از این مدت همچنان به علت ضعف و یا فلج اندام های تحتانی قادر به حرکت نبودند درمان ادامه یافت ولی از مطالعه خارج شدند.

زیرجلدی) به علت افزایش خطر خونریزی در محل عمل، نگرانی وجود دارد (۵)، اما بر اساس مطالعات انجام گرفته روش های پیشگیری مکانیکی مثل فشار مکانیکی، نسبتاً کم اثر بوده و به تنهایی کارآیی لازم را ندارند (۵). بنابراین تحقیقات بیشتر در مورد افزایش اثربخشی و کاهش عوارض مصرف پروفیلاکتیک آنتی کواگولان ها به عنوان درمان مؤثرتر نسبت به روش های مکانیکال همچنان مورد نیاز است.

هپارین معمولی (Unfractionated Heparin =UFH)

یک گلیکوزامین است که به طور غیر مستقیم ترومبین را مهار می کند. UFH با آنتی ترومبین تشکیل یک کمپلکس به صورت ترومبین متصل به کمپلکس آنتی-ترومبین (AT) می دهد (۶). در اثر این ترکیب آنتی ترومبین از یک فاکتور در حال گردش کند به فاکتور غیر فعال کننده سریع ترومبین تبدیل می شود. این ترکیب در ضمن فاکتور Xa را غیر فعال می کند (۷). آنتی-ترومبین دو محل عمل فعال دارد، ترکیب AT به هپارین توسط یک واسطه بتاسا کارید انجام می شود که به صورت تصادفی در طول زنجیره هپارین قرار دارد. اتصال UFH به AT باعث می شود ۱۰۰۰ تا ۴۰۰۰ برابر اثر غیر فعال کنندگی آن تشدید شود (۷). در مقابل UFH، هپارین با وزن مولکولی کم (Low Molecular Weight Heparin = LMWH) یا همان کلگزان نیز فاکتور Xa را غیر فعال می کند، اما اثر کمتری بر روی ترومبین دارد زیرا محل های کافی ساکاریدی برای اتصال همزمان ترومبین و آنتی-ترومبین ندارد (۸). طبق مطالعات انجام شده، کلگزان به اندازه UFH در درمان و پیشگیری از ترومبوز وریدی مؤثر بوده است (۵، ۸، ۹). در عین حال، مطالعات انجام شده در مورد کاربرد این داروها در کرانیوتومی برای یک نتیجه گیری قطعی کافی نبوده است و اطلاعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است (۵، ۱۰). با توجه به مطالب فوق، هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر UFH و کلگزان بر پیشگیری از ترومبوز وریدی در بیمارانی بوده است که تحت عمل کرانیوتومی الکتیو

همگن تقسیم و تفاوت معنی داری در یافته های سنی و جنسی دو گروه وجود نداشته است. ۵۱ نفر (۶۶/۲٪) از بیماران گروه UFH مرد و ۲۶ نفر (۳۳/۸٪) دیگر زن بود و در گروه کلگزان ۴۷ نفر (۶۱/۴٪) مرد و ۳۰ نفر (۳۸/۶٪) زن بوده اند که اختلاف جنسیتی معنی داری میان گروه های مورد مطالعه وجود نداشت (جدول شماره ۱) ( $P=0/18$ ).

در این مطالعه شیوع بیماری های زمینه ای شامل دیابت، پرفشاری خون و ترومبوسیتوپنی به همراه میزان مصرف سیگار در بیماران دو گروه مقایسه گردید که بر اساس نتایج به دست آمده اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P>0/05$ ) (جدول شماره ۱). میزان بروز DVT در دو گروه نشان داد که تعداد ۱۴ نفر (۱۸/۲٪) از بیماران گروه UFH و ۳ نفر (۳/۹٪) از گروه کلگزان دچار DVT شدند که این اختلاف معنی دار بود ( $P=0/011$ ).

در طی مطالعه بیمارانی که علائم بالینی DVT شامل تورم و درد اندام های تحتانی در آن ها مشاهده می شد تحت سونوگرافی داپلر از عروق اندام های تحتانی قرار می گرفتند و در صورتی که تشخیص DVT در آنها قطعی بود از پروتکل پروفیلاکسی خارج می شدند و تحت درمان اصلی و استاندارد DVT یعنی تجویز هپارین با دوز بالا قرار می گرفتند.

جهت جمع آوری اطلاعات از چک لیست حاوی مشخصات دموگرافیک، نوع تومور، بیماری های زمینه ای همراه، مصرف سیگار، علائم بالینی DVT و نتیجه سونوداپلر استفاده شد.

در پایان اطلاعات بدست آمده از بیماران توسط نرم افزار آماری SPSS به کمک آزمون های t-test و Chi-Square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $P<0/05$  معنی دار تلقی شد.

## یافته ها:

نتایج نشان می دهند که گروه ها به صورت

جدول شماره ۱: مقایسه متغیرهای بررسی شده میان دو گروه مطالعه

P Value	گروه ها		متغیرها
	کلگزان	UFH	
0/31	45/6 ± 9/3*	48/2 ± 9/6*	سن (سال)
0/18	38/6 / 61/4	33/8/66/2	مرد / زن، درصد
P> 0/05	18 (23/4)	22 (28/6)	پرفشاری خون، تعداد (درصد)
P> 0/05	27 (35/1)	16 (20/8)	دیابت، تعداد (درصد)
P> 0/05	0 (0)	0 (0)	ترومبوسیتوپنی، تعداد (درصد)
P> 0/05	29 (37/7)	23 (29/8)	مصرف سیگار، تعداد (درصد)
0/011	3 (3/9)	14 (18/2)	DVT، تعداد (درصد)

DVT = ترومبوز وریدهای عمقی؛ UFH = هپارین unfractionated داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می باشند.

## بحث:

الکتیو قرار گرفته بودند. نتایج مطالعه نشان داد که هر دو داروی کلگزان و UFH در پروفیلاکسی DVT در بیماران کرانیوتومی شده، مؤثر و ایمن هستند و استفاده

هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر UFH و کلگزان بر DVT اندام های تحتانی و لگن در بیمارانی بود که به علت تومور مغزی تحت عمل کرانیوتومی

برای دادن پروفیلاکسی DVT، بر اساس احتمال بروز خطر ترومبو آمبولی وریدی در بیماران می باشد (۷). بیشتر بیمارانی که تحت عمل جراحی کرایوتومی قرار می گیرند، خطر بالایی از نظر ترومبوآمبولی دارند و حداقل استفاده از وسایل فشاری هوایی متناوب یا بدون Stocking Elastic، برای این بیماران به عنوان پروفیلاکسی توصیه می شود (۵).

برخی محققان پیشنهاد می کنند که بیماران پر خطر، مثل کسانی که کرایوتومی می شوند، ممکن است از پروفیلاکسی توأم مکانیکال و فارماکولوژیکال سود ببرند (۵، ۱۰)، اما مطالعات کافی برای مقایسه هر یک از این روش ها به تنهایی با روش های ترکیبی در دسترس نیست. مشکل دیگر در استفاده از روش های پروفیلاکسی، مدت استفاده از این روش هاست. مشاهده شده است که در بیمارانی که در معرض خطر DVT هستند در گروه تحت پروفیلاکسی فارماکولوژیک به همان اندازه DVT پیشرفت می کند که در گروه شاهد مورد انتظار است. در عین حال، گروه شاهد در این مطالعات کسانی بوده اند که پروفیلاکسی مکانیکال طی یک تا دو هفته بعد از کرایوتومی دریافت کردند (۵، ۱۰). شاید این نتایج به این علت است که اثر بخشی روش های مکانیکال تا زمانی است که از آن ها استفاده می شود و بعد از عدم استفاده از آن ها، اثر بخشی آن ها از بین می رود.

در برخی از مطالعات گذشته، خونریزی داخل مغزی در بیماران دریافت کننده هپارین پروفیلاکسیک گزارش شده است (۵، ۱۷)، اما در مطالعه ما خونریزی داخل مغزی در بیماران دو گروه مشاهده نشد. در مطالعه ای که Niemi و همکاران انجام داده اند در ۱ درصد بیماران، مجبور به انجام کرایوتومی مجدد جهت تخلیه هماتوم ناشی از خونریزی داخل مغزی در گروه پروفیلاکسی هپارین شدند (۱۸). استراتژی شروع هپارین بعد از عمل جراحی ممکن است در بیماران جراحی اعصاب بهتر باشد چرا که خونریزی بعد از کرایوتومی با افزایش مرگ و میر بالایی نسبت به جراحی های دیگر

از این دو ترکیب تأثیری در شیوع خونریزی بعد از عمل جراحی، که یکی از مشکلات بسیار جدی درمان است، نداشته است. از طرفی استفاده از کلگزان نه تنها باعث کاهش فراوانی DVT می شود بلکه خطرات خونریزی ثانویه آن نیز ناچیز است و لذا استفاده از آن ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی توصیه می شود. از مزیت دیگر استفاده از کلگزان، عدم نیاز به کنترل تست های انعقادی (از جمله PT & PTT) می باشد. مقایسه کلگزان و UFH برای پروفیلاکسی DVT در مطالعات گذشته نشان داده است که در بیماران با خطر متوسط DVT مثل جراحی عمومی و جراحی اعصاب این دو دارو تأثیر نسبتاً مشابهی دارند (۱۱-۱۳، ۵).

در مطالعه ای که برای بررسی هپارین پروفیلاکسی در بیماران کرایوتومی انجام شده است، ۶ درصد در گروه هپارین و ۳۰ درصد در گروه شاهد دچار DVT شده بودند (۵). در مطالعه ای دیگر در بیماران جراحی اعصاب، حدود ۱۵ درصد از بیمارانی که با هپارین درمان شده بودند DVT پیدا کرده بودند (۱۰). همچنین در مطالعه Auguste و همکاران که از اسکن با فیبرینوژن نشاندار جهت تشخیص DVT استفاده کرده بودند، بروز DVT بعد از کرایوتومی تا ۳۴ درصد گزارش شد (۱۴). با این وجود نتایج یک مطالعه نشان داده است که حدود ۱ درصد بیماران به دنبال کرایوتومی حتی با مصرف هپارین پروفیلاکسی دچار آمبولی ریه می شوند (۵) ولی با وجود بروز DVT در ۱۸/۲ درصد بیماران در مطالعه ما، هیچ مورد آمبولی ریه مشاهده نشد که می تواند به علت کم بودن حجم نمونه مطالعه باشد.

در کنار نوع داروی مورد استفاده، سؤال دیگری که مطرح می شود، زمان شروع هپارین پروفیلاکسی و مدت ادامه آن می باشد. شروع پروفیلاکسی فارماکولوژیک قبل یا در زمان جراحی ممکن است باعث افزایش خونریزی بعد از عمل شود (۶، ۱۵). البته این زمان بر اساس این فرضیه مدنظر است که بیشترین DVT ها در طی جراحی شکل می گیرند (۱۶). توصیه

همراه است (۱۸). در عین حال، مدارک کمی در دسترس است که نشان می دهد شروع هپارین حین یا قبل از کرانیوتومی نسبت به شروع آن بعد از عمل مؤثرتر باشد (۵).

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در ۲ تا ۵ درصد بیماران مصرف کننده هپارین به هر طریق و با هر دوز اتفاق می افتد (۱۹). در بیماران مصرف کننده کلگزان شیوع آن کمتر و حدود ۱ درصد می باشد. گرچه هپارین زمانی که به صورت زیر جلدی مصرف شود احتمال ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین و اختلال عملکرد پلاکتی کمتری دارد و به نظر پاسخ آنتی کوآگولان بیشتر و نیمه عمر طولانی تری نشان می دهد (۲۰). در مطالعه ما به دنبال مصرف کلگزان یا UFH، ترومبوسیتوپنی در بیماران ایجاد نشد. پاتوژنز ایجاد ترومبوسیتوپنی به نظر تشکیل آنتی بادی علیه کمپلکس فاکتورهای پلاکتی و هپارین است که باعث فعالیت پلاکتی و تجمع و همچنین باعث اثرات پارادوکسی ترومبوآمبولی وریدی و یا شریانی می شود. لذا با توجه به عارضه ترومبوسیتوپنی در مصرف هپارین، کلگزان از این نظر گزینه مناسب تری به نظر می رسد. اثرات مفید LMWH علاوه بر کاهش خطر ترومبوسیتوپنی، توانایی آن در تجویز روزانه بدون تکرار دوز در روز می باشد. طبق یک مطالعه که برای تعیین اثر بخشی و عوارض کلگزان در کرانیوتومی انجام شد بیماران یک و هفت روز بعد از عمل پیگیری شدند و حدود ۲۰ درصد از بیماران دچار هماتوم داخل مغزی بعد از عمل شدند، ولی هیچ کدام نیاز به عمل جراحی مجدد پیدا نکردند (۲۱). در مطالعه ای که بر روی اثر کلگزان بر روی ترومبوآمبولی در جراحی های اعصاب صورت گرفته است، کلگزان به طور معنی داری باعث کاهش بروز DVT شده و تنها ۱ درصد خونریزی مغزی نشان داده است (۵). در مطالعه ای مشابه که با انوکسپارین

(Enoxaparin) انجام شده است با مصرف ۳۰mg انوکسپارین دوبار در روز نشان داده شد که بروز DVT در گروه مورد ۱۳ درصد و گروه شاهد ۱۶ درصد است، ولی ۱۳ درصد در گروه انوکسپارین دچار خونریزی داخل مغزی شدند ولی در گروه شاهد هیچ گزارشی از خونریزی داخل مغزی گزارش نشد. در مطالعه دیگری که با انوکسپارین ۴۰ mg در روز انجام شد میزان DVT از ۳۲ به ۱۷ درصد کاهش یافت و خونریزی داخل مغزی ۲ درصد گزارش شد که نسبت به گروه پلاسبو (۳٪) کمتر بود. همچنین بررسی اثر انوکسپارین با دوز ۲۰mg در روز طی ۱۸ الی ۲۴ ساعت بعد از عمل برای ۱۰ روز نشان داد، DVT در گروه مورد ۱۶ درصد و در گروه شاهد ۲۴ درصد بود و هیچ گونه خونریزی داخل مغزی قابل توجهی در دو گروه اتفاق نیفتاد (۲۲).

### نتیجه گیری:

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که کلگزان نسبت به UFH در پیشگیری از ترومبوز وریدهای عمقی پس از کرانیوتومی در بیماران مبتلا به تومور مغزی مؤثرتر و ایمن تر است. با این حال مطالعات بیشتری لازم است تا مدت زمان و دوز لازم و کافی برای ادامه پروفیلاکسی را بررسی کنند و همچنین ترکیب این داروها را با روش های پروفیلاکسی مکانیکال مقایسه نمایند.

### تشکر و قدردانی:

مطالعه حاضر با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است. از پرسنل محترم بخش ICU و جراحی اعصاب بیمارستان الزهرا<sup>(س)</sup> به خاطر همکاری در اجرای طرح و همچنین از دکتر خلیل کاظم نیا به خاطر ویرایش مقاله سپاسگزاریم.

## منابع:

1. Durmaz CE, Ozkan A, Senel B, Uyar HA. Comparison of effects of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on skin wound healing of rats. *Acta Cir Bras.* 2012 Sep; 27(9): 639-44.
2. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 6: CD007801.
3. Sompradeekul S, Ittimakin S. Clinical characteristics and outcome of thai patients with acute pulmonary embolism. *J Med Assoc Thai.* 2007 Nov; 90(Suppl 2): 59-67.
4. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Jul; 86(5): 639-42.
5. Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. *Neurosurgery.* 2005 Jun; 56(6): 1286-92.
6. Bucci C, Geerts WH, Sinclair A, Fremes SE. Comparison of the effectiveness and safety of low-molecular weight heparin versus unfractionated heparin anticoagulation after heart valve surgery. *Am J Cardiol.* 2011 Feb; 107(4): 591-4.
7. Morris TA, Jacobson A, Marsh JJ, Lane JR. Pharmacokinetics of UH and LMWH are similar with respect to antithrombin activity. *Thromb Res.* 2005; 115(1-2): 45-51.
8. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Lindenauer PK. Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for thromboembolism prophylaxis for medical patients. *J Hosp Med.* 2012 Jul-Aug; 7(6): 457-63.
9. Scott KC, Hansen BD, DeFrancesco TC. Coagulation effects of low molecular weight heparin compared with heparin in dogs considered to be at risk for clinically significant venous thrombosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009 Feb; 19(1): 74-80.
10. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg.* 2004 Aug; 28(8): 807-11.
11. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2: CD006650.
12. Slavik RS, Chan E, Gorman SK, de Lemos J, Chittock D, Simons RK, et al. Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: DETECT' trial. *J Trauma.* 2007 May; 62(5): 1075-81.
13. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH, Group ADS. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2005 Jun; 19(3): 173-81.
14. Auguste KI, Quinones-Hinojosa A, Berger MS. Efficacy of mechanical prophylaxis for venous thromboembolism in patients with brain tumors. *Neurosurg Focus.* 2004 Oct; 17(4): E3.
15. Dudley RR, Aziz I, Bonnici A, Saluja RS, Lamoureux J, Kalmovitch B, et al. Early venous thromboembolic event prophylaxis in traumatic brain injury with low-molecular-weight heparin: risks and benefits. *J Neurotrauma.* 2010 Dec; 27(12): 2165-72.
16. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul; 372(9632): 31-9.

17. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf.* 2005; 28(4): 333-49.
18. Niemi T, Armstrong E. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Oct; 23(5): 558-63.
19. Denas G, Pengo V. Current anticoagulant safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 May; 11(3): 401-13.
20. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005 Oct; 106(8): 2710-5.
21. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest.* 2008 Aug; 134(2): 237-49.
22. Minshall CT, Eriksson EA, Leon SM, Doben AR, McKinzie BP, Fakhry SM. Safety and efficacy of heparin or enoxaparin prophylaxis in blunt trauma patients with a head abbreviated injury severity score >2. *J Trauma.* 2011 Aug; 71(2): 396-9.

## Comparing the effect of unfractionated heparin and low molecular weight heparin in preventing of deep vein thrombosis prophylaxis after craniotomy in patients with brain tumor

Aminmansour B (MD), Eshraghi N (MD)\*, Abrishamkar S (MD), Torkashvand M (MD),  
Asnaashari A (MD)

Neurosurgery Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 17/July/2012    Revised: 31/Jan/2013    Accepted: 10/July/2013

**Background and aims:** Craniotomy by imposing immobility after surgery is a risk factor for venous thrombosis. The aim of the present study is to compare the effect of unfractionated heparin (UFH) with low-molecular-weight heparin (Clexane) in preventing deep vein thrombosis (DVT) in patients with brain tumor undergoing elective craniotomy.

**Methods:** In this randomized, double-blinded, controlled clinical trial from 2009 to 2010 in Isfahan IRAN, 154 patients candidate for elective craniotomy due to brain tumor were enrolled. Patients were divided two groups after craniotomy. In first group (77 patients), the patients received subcutaneous clexane (40 mg/d) 48h after the surgery. Patients in second group (77 patients) received subcutaneous unfractionated (5000 Iu/12h), 48 hours after the surgery. Data were analyzed using SPSS, t-test and Chi-square.

**Results:** No significant difference was found between two groups in age, sex and underlying diseases ( $P>0.05$ ). During the study 14 cases (18.2%) of subclinical venous thrombosis were observed in UFH group and 3 cases (3.9%) in clexane group ( $P=0.011$ ). No one of the patients encountered with intracranial hemorrhage at follow up.

**Conclusion:** Results of this study show that clexane is more effective and safer than UFH in prophylaxis for DVT in patients with brain tumor who undergo craniotomy.

**Keywords:** Brain tumor, Clexane, Deep venous thrombosis, Unfractionated heparin.

**Cite this article as:** , Aminmansour B, Eshraghi N, Abrishamkar S, Torkashvand M, Asnaashari A. Comparing the effect of unfractionated heparin and low molecular weight heparin in preventing of deep vein thrombosis prophylaxis after craniotomy in patients with brain tumor. J Shahrekord Univ Med Sci. 2013 Dec, Jan; 15(5): 22-29.

---

**\*Corresponding author:**

Neurosurgery Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran. Tel: 00983116685555, E-mail: n\_eshraghi@resident.mui.ac.ir