

DOI: 10.19538/j.nk2018110107

2018版中国《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》 解读之六：静脉血栓栓塞症预防策略

邵翔^{1, 2, 3}, 甄凯元^{1, 2}, 雷洁萍⁴

摘要: 静脉血栓栓塞症 (VTE) 包括深静脉血栓形成 (DVT) 和肺血栓栓塞症 (PTE), 是住院患者的常见并发症, 也是造成住院患者医疗费用增加、住院时间延长的主要原因, 已成为医院管理者和临床医务人员面临的严峻问题。2018 版中国《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》强调院内 VTE 预防的重要性, 在对患者进行血栓风险、出血风险评估的基础上, 结合既往循证医学证据、中国国情及相关临床实践, 针对 VTE 的科学预防提出专家推荐意见。推荐意见为临床上 VTE 的预防提供了更多依据和指导, 以期减少住院相关 VTE 事件的发生, 为患者创造一个更加安全的医疗环境。

关键词: 静脉血栓栓塞症; 深静脉血栓形成; 肺血栓栓塞症; 预防

中图分类号: R543.2 **文献标识码:** A

Interpretation of the guidelines on the diagnosis, management and prevention of pulmonary thromboembolism: prevention strategies for venous thromboembolism.

SHAO Xiang*, ZHEN Kai-yuan, LEI Jie-ping. *Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Center of Respiratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital; National Clinical Research Center for Respiratory Diseases; Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: LEI Jie-ping, E-mail: jiepinglei@126.com

Abstract: Venous thromboembolism (VTE), which comprises deep venous thromboembolism (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE), is a common complication for hospitalized patients and one of main reasons for increasing medical expenses and prolonged hospitalization. Also, VTE has become a severe challenge for hospital administrators and clinical medical staff. The Guidelines on the Diagnosis, Management and Prevention of Pulmonary Thromboembolism (2018) has been published recently, emphasizing the importance of VTE prophylaxis. Based on assessment of thrombosis and bleeding risk that hospitalized patients suffer, and taking previous medical evidence and China's actual clinical practice into account, expert recommendations on VTE prevention have been proposed. These recommendations provide professional treatment evidence and guidance for prevention of VTE in hospitals and clinics, in order to reduce the occurrence of hospital-associated VTE events and relevant mortality and disease burden, and create a safer medical environment for patients.

Keywords: venous thromboembolism; deep venous thromboembolism; pulmonary thromboembolism; prevention/prophylaxis



雷洁萍, 流行病学博士, 中日友好医院临床医学研究所实习研究员。兼任中华预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会秘书处秘书。曾参与制定我国最新《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》, 参与构建目前我国规模最大的全国多中心肺血栓栓塞症注册登记研究 (CURES), 以及作为项目骨干参与国家重点研发计划项目“精准医学研究”专项《肺血栓栓塞症诊疗规范及应用方案的精准化研究》。

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YF0905600, 2016YFC0905603); 国家自然科学基金项目 (81570049)

作者单位: 1. 中日友好医院呼吸与危重症医学科 中日友好医院呼吸中心, 北京 100029; 2. 国家呼吸疾病临床研究中心 北京中医药大学, 北京 100029; 3. 北京中医药大学, 北京 100029; 4. 中日友好医院临床医学研究所临床研究数据与项目管理平台, 北京 100029

通信作者: 雷洁萍, 电子信箱: jiepinglei@126.com

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE), 包括深静脉血栓形成 (deep venous thromboembolism, DVT) 和肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE), 是住院患者常见的并发症, 也是造成患者住院时间延长、医疗费用增加的主要原因^[1], 已经成为临床医务人员和医院管理者面临的严峻问题。国内外研究数据均提示, 几乎所有的住院患者至少有 1 个 VTE 危险因素, 约 40% 的住院患者有 3 个或更多危险因素^[2]。

对具有 VTE 发生风险的住院患者采取血栓预防干预措施, 在减少院内 VTE 发生率方面是安全、有效和经济的。有数据表明, 恰当的干预措施可减少内、外科患者 70% VTE 事件的发生^[3]。

2018 版中国《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》

(以下简称“新版指南”)强调了对于住院患者进行VTE预防的重要性,在对住院患者进行VTE风险评估以及应采取的预防方案等方面均给出了推荐意见,可为医生在临床实践中的应用提供更多参考。

1 VTE 发生风险评估和出血风险评估

在新版指南的预防部分,首先介绍了内、外科患者VTE风险评估和出血风险评估模型及量表。对于住院患者的VTE风险评估。**新版指南推荐**:对外科手术患者采用Caprini风险评估模型^[4],对内科患者采用Padua评分^[5]或综合评价患者是否合并急性内科疾病及VTE高危因素^[6]。

抗凝是预防和治疗静脉血栓的最常见干预措施。然而,抗凝治疗本身存在潜在的出血风险,因此,所有需要进行VTE预防的住院患者同时也要评估其出血风险及其他可能影响预后的因素,尤其对于老年人、糖尿病患者、肾功能不全患者等合并基础疾病的患者而言。评估内容主要包括患者因素、基础疾病、合并用药、是否进行侵入性操作等几个方面^[6-7]。内外科患者的出血危险因素有所区别,可根据患者具体情况判断患者是否为出血高危。

2 VTE 预防措施

对于静脉血栓的预防措施,主要包括基本预防、药物预防和机械预防3种类型(表1)。基本预防适用于所有具有VTE危险因素住院患者,药物预防主要适用于VTE发生风险较高而出血风险较低的患者,机械预防主要适用于VTE发生风险较高同时存在活动性出血或出血风险较高的患者。

表1 静脉血栓栓塞症(VTE)主要预防措施

VTE预防措施	具体内容
基本预防	加强健康教育;注意活动;避免脱水
药物预防	低分子量肝素(LMWH)、普通肝素(UFH)、磺达肝癸钠、直接口服抗凝药物(DOACs)等
机械预防	间歇充气加压泵、分级加压弹力袜和足底静脉泵

3 外科手术患者的VTE预防

Forster等^[8]进行的一项系统回顾研究,共纳入16项随机临床试验(randomized clinical trials,RCTs)研究以及24,930例外科住院患者,结果显示在术后进行抗凝预防后,VTE发生率显著下降(OR 0.26,95%CI 0.14~0.50),同时并不增加大出血的风险(OR

5.05,95%CI 0.24~105.76)。但是,该项系统回顾研究也发现,虽然VTE预防的重要性已经逐渐显现,但是住院患者VTE的有效预防率仍不容乐观,得到恰当VTE预防的比例仅为11%~19%^[8]。**新版指南推荐**:对于外科手术患者均具有较高的VTE发生风险,建议应用Caprini评分进行VTE风险评估并给予恰当的预防。

针对不同的外科手术患者应采取不同的VTE预防策略,其中药物预防联合机械预防的效果一直备受关注。Kakkos等^[10]系统回顾了22项临床研究,纳入7762例外科手术患者(包括骨科和非骨科手术患者),结果显示:与单独应用机械预防相比,联合使用机械预防和药物预防,PTE发生率显著降低;与单纯药物预防相比较,联合应用机械预防和药物预防可以使症状性PTE的发生率从2.92%降至1.20%(OR 0.39,95%CI 0.23~0.64),而出血发生率并未增加(OR 0.80,95%CI 0.30~2.14)。**新版指南推荐**:对于不存在高出血风险的外科手术患者,VTE风险为低度时建议应用机械预防,VTE风险为中度时建议应用药物预防或机械预防,VTE风险为高度时推荐应用药物预防或建议药物预防联合机械预防。

有研究发现腹盆腔肿瘤手术会显著增加术后VTE的发生风险。Fagarasanu等^[11]进行了一项荟萃分析,纳入了7项研究,共4807例腹盆腔肿瘤术后的患者,结果显示延长血栓预防的时间可显著减少VTE及近端DVT发生率,且并未增加大出血的风险。**新版指南推荐**:对于合并恶性肿瘤的外科手术和骨科大手术患者,建议延长预防时间。

神经外科手术患者出血风险较高,因此需谨慎的进行血栓预防。新近的一项纳入了34项研究的荟萃分析评估因脑部肿瘤行开颅术的患者多种血栓预防策略的效果。结果显示,对于VTE高风险的患者,普通肝素药物预防联合机械预防是最为安全有效的方式^[12]。**新版指南推荐**:对于出血可能会导致严重后果的外科手术(如颅脑、脊柱手术等),建议应用机械预防;当VTE风险为高度(如因恶性肿瘤行开颅术),如出血风险降低,建议改为药物预防联合机械预防。

4 内科住院患者的VTE预防

因急性呼吸功能不全、心功能不全、感染、脑卒中、肿瘤等疾病而入院的内科疾病患者,卧床时间往往相对较长,因而增加了VTE的发生风险。已

有多项 RCT 证实,急性内科疾病入院患者在住院期间通过足够的预防治疗,VTE 发生率可降低 60% 左右^[13]。新版指南推荐:内科住院患者,建议应用 Padua 评分,进行 VTE 风险分级。内科住院患者,推荐早期活动。VTE 高风险的内科住院患者:不存在高出血风险,推荐应用药物预防;存在高出血风险,推荐应用机械预防。

关于预防时间,目前尚无绝对定论。Spencer 等^[14]在一项回顾性分析中纳入了 1897 例患者,研究提示,内科住院患者若发生 VTE,2/3 发生在入院 1 个月内,但仍有 1/3 的患者发生在入院 2~3 个月。Hull 等^[15]在一项全球多中心 RCT 中,对急性内科患者进行延展期预防,结果显示出院后继续应用 LMWH,与安慰剂组相比,可显著降低 VTE 发生率,但大出血发生率增加;亚组分析提示,对于 75 岁以上以及长期卧床的女性患者,延长抗凝预防时间获益更大。是否延长抗凝预防疗程,需要平衡 VTE 的发生风险及出血风险,若出血风险高,可进行机械预防。新版指南推荐:多数 VTE 高风险的内科住院患者,建议药物或机械预防 7~14 d。

5 关于恶性肿瘤的 VTE 预防问题

一项纳入 3 项小型 RCT 的荟萃分析建议在危重肿瘤患者住院期间行 VTE 药物预防^[16]。新近的一项荟萃分析显示对单纯接受化疗的肿瘤患者给予 LMWH 初始预防治疗可显著减少症状性 VTE 的发生率,但增加大出血的发生,鉴于药物预防安全性欠佳,不推荐对接受化疗的肿瘤患者行常规的药物预防治疗^[17]。新版指南推荐:活动期恶性肿瘤患者,如无其他 VTE 风险,(1)单纯接受化疗,不推荐常规预防;(2)留置中心静脉导管,不推荐常规预防。

新版指南强调预防的重要性,基于对患者血栓风险、出血风险的评估,结合循证医学证据、我国国情及临床实践,提出专家推荐意见。这些推荐意见的提出,可为临床上 VTE 的预防提供更多依据和指导,以期减少住院相关 VTE 事件的发生,为患者创造一个更加安全的医疗环境。

参考文献

- [1] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1S1): 3-14.
- [2] Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 969-977.
- [3] Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(7): CD008201.
- [4] Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care[J]. *Dis Mon*, 2005, 51(2-3): 70-78.
- [5] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2450-2457.
- [6] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141S(2): E195S-E226S.
- [7] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141S(2): E227S-E277S.
- [8] Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: D4179.
- [9] Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(UNSP CD0082017).
- [10] Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(CD0052589).
- [11] Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, et al. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5): 1422-1430.
- [12] Algattas H, Damania D, DeAndrea-Lazarus I, et al. Systematic Review of Safety and Cost-Effectiveness of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): 142-154.
- [13] Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, et al. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2463-2472.
- [14] Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(14): 1471-1475.
- [15] Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(1): 8-18.
- [16] Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer[J]. *Am J Med*, 2014, 127(1): 82-86.
- [17] Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12: CD008500.