

静脉血栓栓塞性疾病的抗血栓治疗——解读美国胸科医师学会循证医学临床实践指南(第9版)

李圣青 (解放军第四军医大学西京医院 呼吸与危重症医学科,陕西 西安 710032)

摘要: 美国胸科医师学会(ACCP)抗栓治疗和血栓预防临床实践指南第9版的抗血栓治疗篇重点讲述了静脉血栓栓塞性疾病(VTE)的治疗。与第8版指南相比,第9版指南有很大程度的修改并增添了部分新的内容。除了抗血栓药物、使用装置或外科手术技术在深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)(统称为VTE)的使用建议外,还提供了关于血栓后综合征(PTS)、慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTPH)、偶然诊断的(无症状)DVT或PE、急性上肢深静脉血栓形成(UEDVT)、浅静脉血栓形成(SVT)、内脏静脉血栓形成和肝静脉血栓形成的治疗建议。本文对相关部分内容进行了解读。

关键词: 静脉血栓栓塞症;急性下肢深静脉血栓;急性肺血栓栓塞;抗凝;溶栓

中图分类号:R 543.6 文献标志码:A doi: 10.3969/j.issn.1671-3826.2013.06.41 文章编号:1671-3826(2013)06-0647-04

美国胸科医师学会(ACCP)于2012年发布了第9版抗栓治疗和血栓预防临床实践指南^[1],与第8版指南相比有较大程度的修改并增添了部分新的内容,且更为简洁明了。对待不同的治疗既表现出谨慎而稳妥,又表现出积极和开放。指南规定高质量的临床证据为A级,中等质量的临床证据为B级,低质量的临床证据为C级。根据临床证据等级的不同,将推荐等级分为强烈推荐(1级)和建议(2级)。强烈推荐适用于大多数病人,建议则根据患者的具体情况而定,包括患者的个人选择。绝大多数推荐和建议都是基于静脉血栓栓塞性疾病(VTE)的复发风险与抗凝或溶栓出血风险二者之间的权衡而得出的结论。

1 急性深静脉血栓形成(DVT)的治疗

1.1 急性DVT抗凝治疗的时机 对于高度怀疑VTE患者抗凝时机的把握,第9版指南给出了更加积极的抗凝建议。对于临床高度怀疑急性VTE的患者,建议胃肠外抗凝治疗而不是等相关检查的结果回报后治疗(2C级)。对于临床中度怀疑急性VTE的患者,如果诊断检查的结果回报预计将超过4h,建议肠外抗凝剂治疗(2C级)。对于临床低度怀疑急性VTE的患者,如果诊断检查的结果预计在24h内回报,建议不使用肠外抗凝剂治疗(2C级)。

1.2 急性孤立性下肢远端DVT的处理 对于急性孤立性下肢远端DVT患者,第9版指南倾向于保守性的超声观察,而不是积极的抗凝治疗。指南建议如无严重症状或进展危险因素的患者,建议连续观察深静脉影像学变化2周而不进行初始抗凝治疗(2C级)。对于急性孤立性下肢远端DVT患者,伴有严重症状或具有进展危险因素的患者,建议初始抗凝治疗而不是连续观察深静脉影像学变化(2C级)。对于连续观察影像学变化的急性孤立性下肢远端DVT

患者,如果血栓没有扩大,不推荐抗凝治疗(1B级);如果血栓扩大,但仍局限于远端静脉,推荐抗凝治疗(1C级);如果血栓延伸到近端静脉,推荐抗凝治疗(1B级)。

1.3 急性DVT的抗凝治疗 第9版指南中普通肝素(UFH)在急性DVT抗凝治疗中的地位显著下降。口服维生素K拮抗剂(VKA)的时机提升至与肠外抗凝药物同步使用,并积极鼓励家庭初始抗凝治疗。指南建议口服VKA治疗下肢急性DVT时,推荐初始胃肠外抗凝治疗[低分子量肝素(LMWH)、磺达肝素、静脉注射UFH或皮下注射UFH],优于无初始治疗(1B级)^[2]。对于急性下肢DVT患者,推荐早期使用VKA(如在肠外治疗的当天开始使用),优于延迟使用VKA。推荐连续肠外抗凝治疗至少5d,直到国际标准化比值(INR)达到2.0以上至少24h(1B级)。对于急性下肢DVT患者,建议LMWH或磺达肝素治疗,优于静脉(2C级)或皮下注射UFH治疗(LMWH 2B级,磺达肝素2C级)。急性下肢DVT患者,如其家庭条件允许,推荐家庭治疗,优于在医院接受治疗(1B级)。

1.4 急性DVT的滤器植入 第9版指南对滤器植入的适应证要求更加严格。指南建议对于急性下肢DVT患者,应使用抗凝治疗,不推荐植入下腔静脉滤器(IVCF)(1B级)^[3]。对于急性下肢近端DVT,并有抗凝治疗禁忌证的患者,推荐植入IVCF(1B级)。对于急性下肢近端DVT和IVCF植入来替代抗凝治疗的患者,如其出血风险去除,建议常规抗凝(2B级)。

1.5 急性DVT的其他治疗建议 第9版指南对急性DVT的导管溶栓和手术治疗的建议很保守,通常在抗凝效果不佳的情况下才考虑,并要求有丰富经验的专业团队才能进行上述操作。指南建议对于急性下肢近端DVT患者,单纯抗凝治疗,优于导管溶栓(CDT)治疗(2C级)。对于急性下肢近端DVT患者,建议单纯抗凝治疗,优于全身溶栓治疗

作者简介:李圣青(1970-),女,安徽芜湖人,副教授,副主任医师

(2C级)。对于急性下肢近端 DVT 患者,建议单纯抗凝治疗,优于手术治疗静脉血栓(2C级)。

2 下肢急性 DVT 的长期抗凝治疗

2.1 下肢急性 DVT 的抗凝疗程 第9版指南给出抗凝疗程建议时充分权衡了 VTE 的危险因素、抗凝所致出血风险和停止抗凝带来的 VTE 复发风险三方面因素,目的是将 VTE 复发和出血风险降至最低。指南推荐对于由手术引起的急性下肢 DVT 患者,抗凝治疗3个月(1B级)。对于由非手术暂时危险因素引起的急性下肢 DVT 患者,推荐抗凝治疗3个月(1B级)。无诱因下肢 DVT(孤立的远端或近端)患者,推荐抗凝治疗至少3个月以上,优于短期抗凝治疗(1B级)。治疗3个月后,无诱因下肢 DVT 患者应评估长期治疗的风险获益比。首次发生无诱因下肢近端 DVT,并且出血风险为低度或中度的患者,建议长期抗凝治疗优于3个月的抗凝治疗(2B级)。首次发生无诱因下肢近端 DVT,并且出血风险较高的患者,推荐3个月的抗凝治疗优于长期抗凝治疗(1B级)。首次发生无诱因下肢远端孤立性 DVT,出血风险为低度或中度的患者,建议3个月的抗凝治疗优于长期抗凝治疗(2B级),出血风险较高的患者,推荐3个月抗凝治疗(1B级)。再次发生无诱因 VTE,出血风险较低的患者,推荐长期抗凝治疗优于3个月的抗凝治疗(1B级);有中度出血风险的患者,建议长期抗凝治疗(2B级)。再次发生无诱因 VTE,且出血风险较高的患者,建议3个月的抗凝治疗优于长期抗凝治疗(2B级)。伴肿瘤的下肢 DVT 患者,如果出血风险不高,推荐长期抗凝治疗优于3个月的抗凝治疗(1B级);如果出血风险高,建议长期抗凝治疗(2B级)。

2.2 急性 DVT 长期抗凝的药物选择 虽然使用达比加群或利伐沙班治疗 VTE,可能会比使用 VKA 和 LMWH 产生更好的临床效果,但鉴于现有数据的缺乏,指南仍建议 VKA 和 LMWH 治疗优于达比加群或利伐沙班。指南推荐使用 VKA 治疗的下肢 DVT 患者,治疗期间 INR 值维持在 2.0~3.0(目标 INR 为 2.5)^[4],优于较低的 INR 范围(INR < 2.0)或较高的 INR 范围(INR 3.0~5.0)(1B级)。非肿瘤患者的下肢 DVT,建议 VKA 治疗,优于 LMWH 长期治疗(2C级)。非肿瘤患者的 DVT,如没有接受 VKA 治疗,建议 LMWH 治疗,优于达比加群或利伐沙班的长期治疗(2C级)。肿瘤患者的下肢 DVT,建议 LMWH 治疗,优于 VKA 治疗(2B级)。肿瘤患者的 DVT,如没有接受 LMWH 治疗,建议 VKA 治疗,优于达比加群或利伐沙班的长期治疗(2B级)。

3 下肢静脉血栓形成后综合征

第9版指南重视下肢静脉血栓形成后综合征(PTS)的预防和治疗。有症状的急性下肢 DVT 患者,建议使用弹力袜(2B级)。下肢深静脉血栓形成后综合征(PTS)的患者,建议试用弹力袜(2C级)。有严重下肢深静脉血栓形成后综合征的患者,如用弹力袜不能充分缓解,建议试用间歇加

压装置(2B级)。下肢深静脉血栓形成后综合征的患者,不建议使用静脉血管活性药物(2C级)。

4 急性肺栓塞的初始治疗

4.1 急性 PE 的抗凝时机 对于高度怀疑 PE 患者抗凝时机的把握,第9版指南给出了更加积极的抗凝建议。指南建议对于临床高度怀疑急性 PE 的患者,先胃肠外抗凝治疗而不是等相关的检查结果回报后治疗(2C级)。对于临床中度怀疑急性 PE 的患者,如果预计将超过 4 h 才能拿到诊断检查的结果,建议先胃肠外抗凝治疗(2C级)。对于临床低度怀疑急性 PE 的患者,如果诊断检查的结果预计在 24 h 内回报,建议先不给予胃肠外抗凝剂治疗(2C级)。

4.2 急性 PE 的抗凝治疗 第9版指南中 UFH 在急性 DVT 抗凝治疗中的地位显著下降,而磺达肝素的作用被提升。口服 VKA 的时机提升至与肠外抗凝药物同步使用,并积极鼓励低危组 PE 患者早期出院治疗。指南建议对于急性 PE 的患者,早期使用 VKA(如在胃肠外抗凝治疗的当天开始),优于延迟使用 VKA。建议胃肠外连续抗凝治疗至少 5 d,直到 INR 达到 2.0 或 2.0 以上至少 24 h(1B级)。对于急性 PE 患者,建议 LMWH 或磺达肝素治疗,优于静脉注射 UFH(LMWH 2C级,磺达肝素 2B级)或皮下注射 UFH 治疗(LMWH 2B级,磺达肝素 2C级)。低危组 PE 患者,如果患者家庭条件允许,建议早期出院治疗,优于标准出院治疗方案(如治疗 5 d 后)(2B级)。

4.3 急性 PE 的溶栓治疗 第9版指南在给出急性 PE 溶栓建议时,充分权衡 PE 所致致命性血流动力学不稳定和溶栓所致出血风险。出血的危险因素和使用溶栓治疗(全身和局部用药)的禁忌:(1)绝对禁忌证:结构性颅内疾病,既往颅内出血史,3个月内缺血性脑卒中;活动性出血,近期颅脑或脊髓手术史,近期头部骨折创伤或颅脑损伤,出血体质;(2)相对禁忌证:收缩压 > 180 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),舒张压 > 110 mmHg,近期出血史(非颅内出血),近期手术史,近期有创检查,既往3个月以上的缺血性脑卒中,抗凝(例如,VKA 治疗),创伤性心肺复苏,心包炎或心包积液,糖尿病视网膜病变,妊娠,年龄 > 75 岁,低体质量(例如,< 60 kg),女性,黑色人种。

指南建议急性 PE 合并低血压(收缩压 < 90 mmHg)的患者,如果出血风险低,建议全身性的溶栓治疗,优于没有全身性的溶栓治疗(2C级)。在大多数急性 PE 不合并低血压的患者,不推荐全身性的溶栓治疗(1C级)。部分急性 PE 患者,不合并低血压且出血风险低,经过初始的抗凝治疗后,临床表现和临床经过提示有发展为低血压的可能,建议溶栓治疗(2C级)。急性 PE 患者使用溶栓药物时,建议短时间输注(如 2 h 输注)优于长时间输注(如 24 h 输注)(2C级)^[5]。急性 PE 患者使用溶栓药物时,建议通过外周静脉给药,优于通过肺动脉导管给药(2C级)。

4.4 急性 PE 的介入和手术治疗 第9版指南对于 PE 的介入和手术治疗给予了严格的限制,并要求有丰富经验的

专业团队才能进行上述操作。指南建议急性 PE 合并低血压的患者,存在以下情况:(1) 溶栓禁忌证,(2) 溶栓治疗失败,(3) 在全身溶栓起效前很可能发生致死性休克(如在数小时内),如果具备相当的专业经验和人员,建议导管辅助血栓去除术(catheter assisted thrombus removal),优于未行该介入治疗(2C级)^[6]。急性 PE 合并低血压的患者,如有:(1) 溶栓禁忌证,(2) 溶栓治疗或导管辅助血栓去除术失败,(3) 在全身溶栓起效前很可能发生致死性休克(如在数小时内),如果具备相当的专业经验和人员,建议行外科肺动脉血栓清除术,优于未行该介入治疗(2C级)。对于抗凝治疗的急性 PE 患者,反对植入下腔静脉滤器(IVC)(1B级)^[7]。急性 PE 合并抗凝禁忌证的患者,推荐植入下腔静脉滤器(IVC)(1B级)。对于急性 PE 和下腔静脉滤器植入以替代抗凝治疗的患者,如果出血风险去除,建议常规抗凝治疗(2B级)。

4.5 急性 PE 的抗凝疗程 第9版指南给出急性 PE 抗凝疗程建议时充分权衡了 VTE 的危险因素、抗凝所致出血风险和停止抗凝带来的 VTE 复发风险三方面因素,目的是将 VTE 复发和出血风险降至最低。指南建议对于由手术引起的急性 PE 患者,抗凝治疗3个月。对于由非手术暂时危险因素引起的急性 PE 患者,推荐抗凝治疗3个月。无明确诱因的 PE 患者,推荐抗凝治疗至少3个月,优于短期治疗(1B级)。治疗3个月后,应评估长期治疗的获益风险比。首次发生 PE 的无诱因 VTE 患者,出血风险为低度或中度,建议长期抗凝治疗优于3个月的抗凝治疗(2B级)。首次发生 PE 的无诱因 VTE 患者,出血风险较高,推荐3个月的抗凝治疗优于长期抗凝治疗(1B级)。再次发生无诱因 VTE 的患者,如果出血风险低,推荐长期抗凝治疗优于3个月的抗凝治疗(1B级);如果出血风险为中度,建议长期抗凝治疗(2B级)。再次发生无诱因 VTE 的患者,如果出血风险高,建议3个月的抗凝治疗优于长期抗凝治疗(2B级)。PE 合并肿瘤的患者,有低度和中度出血风险,推荐长期抗凝治疗优于3个月的抗凝治疗(1B级);有较高出血风险,建议长期抗凝治疗(2B级)。

4.6 急性 PE 长期抗凝的药物选择 指南认为使用达比加群或利伐沙班治疗 VTE 除了能够减少患者负担,而且可能会比使用 VKA 和 LMWH 的临床效果更好。但由于尚缺乏上市后的安全性研究,指南建议 VKA 和 LMWH 治疗优于达比加群或利伐沙班。对于新药物之间的优势比较尚无任何建议。指南推荐使用 VKA 治疗的 PE 患者,治疗期间 INR 的范围维持在 2.0~3.0(目标 INR 为 2.5),优于较低的 INR 范围(INR < 2.0)或较高的 INR 范围(INR 3.0~5.0)(1B级)。不合并肿瘤的 PE 患者,建议长期治疗使用 VKA,优于 LMWH(2C级)。不合并肿瘤的 PE 患者,如果没有接受 VKA 治疗,建议长期治疗使用 LMWH,优于达比加群或利伐沙班(2C级)。合并肿瘤的 PE 患者,建议长期治疗使用 LMWH,优于 VKA(2B级)。合并肿瘤的 PE 患

者,如果长期治疗没有使用 LMWH,建议使用 VKA,优于达比加群或利伐沙班(2C级)。偶然发现的无症状 PE 患者,建议采用和相对应的有症状 PE 患者相同的初始治疗和长期治疗(2B级)。

5 慢性血栓栓塞性肺动脉高压

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTPH)患者,指南推荐长期抗凝治疗,优于停止治疗(1B级)。部分 CTPH 患者,病变位于中央,有经验丰富的肺动脉血栓内膜剥脱术(PEA)治疗团队提供服务,建议 PEA 治疗,优于非 PEA 治疗(2C级)^[8]。指南未给出针对肺动脉高压的药物疗法建议。

6 下肢浅静脉血栓栓塞

第9版指南肯定了抗凝和磺达肝素对下肢浅静脉血栓形成(SVT)的治疗作用。指南规定至少5cm长的SVT患者,建议使用45d预防剂量的磺达肝素或LMWH抗凝治疗,优于没有抗凝治疗(2B级)。对于抗凝治疗的SVT患者,建议使用磺达肝素2.5mg/d,优于给予预防剂量的低LMWH抗凝治疗(2C级)。

7 急性上肢 DVT

第9版指南给出急性上肢 DVT(UEDVT)的抗凝建议时充分考虑了中心静脉导管和是否合并肿瘤对抗凝的影响,且认为 LMWH 和磺达肝素优于 UFH。指南推荐 UEDVT 累及腋窝或更近端静脉的患者,立即给予胃肠外抗凝治疗(LMWH、磺达肝素、静脉注射 UFH 或皮下注射 UFH),优于没有立即给予胃肠外抗凝治疗(1B级)。急性 UEDVT 累及腋窝或更近端静脉的患者,建议使用 LMWH 或磺达肝素,优于静脉注射 UFH(2C级)和皮下注射 UFH(2B级)。急性 UEDVT 累及腋窝或更近端静脉的患者,建议单独抗凝治疗,优于溶栓治疗(2C级)。大多数中心静脉导管相关的 UEDVT 患者,如果导管功能良好,且为治疗所需,不推荐拔除导管(2C级)。UEDVT 累及腋窝或更近端静脉的患者,建议3个月的抗凝治疗,优于短期抗凝治疗(2B级)。已拔除中心静脉导管的中心静脉导管相关的 UEDVT,推荐不合并肿瘤的患者抗凝治疗3个月,优于长期抗凝(1B级),合并肿瘤患者也建议3个月抗凝(2C级)。中心静脉导管未拔除的中心静脉导管相关的 UEDVT,推荐合并肿瘤的患者抗凝治疗直到中心静脉导管拔除,优于抗凝治疗3个月(1C级);也建议不合并肿瘤的患者抗凝治疗直到中心静脉导管拔除(2C级)。与中心静脉导管或肿瘤不相关的 UEDVT 患者,推荐抗凝治疗3个月,优于更长时间的抗凝治疗(1B级)。上肢深静脉血栓形成后综合征(PTS)的患者,建议使用弹力带或弹力袖,以减轻症状(2C级)。

8 内脏静脉血栓栓塞

内脏静脉血栓栓塞易被临床医生忽视。第9版指南强调了有症状的内脏静脉血栓特别是肝静脉血栓抗凝治疗的重要性。指南推荐有症状的内脏静脉[门静脉、肠系膜和(或)脾静脉]血栓形成,抗凝治疗优于无抗凝治疗(1B级)。偶然发现的内脏静脉[门静脉、肠系膜和(或)脾静

脉]血栓形成,无抗凝治疗优于抗凝治疗(2C级)^[9]。有症状的肝静脉血栓形成患者,抗凝治疗优于无抗凝治疗(2C级)。偶然发现的肝静脉血栓形成患者,无抗凝治疗优于抗凝治疗(2C级)。

综上所述,对于急性深静脉血栓栓塞(DVT)或肺栓塞(PE)推荐初始治疗采用胃肠外抗凝药物(1B级)或口服利伐沙班抗凝。推荐使用LMWH或磺达肝素,优于静脉用UFH(2C级)或皮下注射UFH(2B级)。建议对PE伴有低血压的患者给予溶栓治疗(2C级)。对于近端DVT或PE患者,推荐至少3个月的抗凝治疗(1B级)。对于首次发生近端DVT或PE的患者,并且是由于手术或非手术的暂时危险因素所致,推荐3个月的疗程(1B级);而对于由非手术危险因素所致,且伴有低度或中度出血风险的患者,推荐等级为2B。对于不明原因的近端DVT或PE患者,如果出血风险为低度或中度,建议超过3个月的长疗程(2B级);如果出血风险为高度,推荐3个月的短疗程(1B级)。对于肿瘤所致近端DVT或PE患者,推荐长疗程(1B级);如果患者出血风险高,推荐级别降为2B;建议使用LMWH,优于使用VKA(2B级)。建议使用VKA或LMWH,优于使用达比加群或利伐沙班(2B级)。建议使用加压弹力袜来预防血栓后综合征(2B级)。对于广泛的浅静脉血栓,建议使用预防剂量的磺达肝素或LMWH(2B级);并且认为磺达肝素优于LMWH(2C级)。

参考文献:

[1] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): 419 - 494.

[2] Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis [J]. N Engl J Med, 1992, 327 (21): 1485 - 1489.

[3] Dong B, Jirong Y, Wang Q, et al. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 2: 4437.

[4] Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs [J]. N Engl J Med, 2010, 363(13): 1222 - 1232.

[5] Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31 (5): 1057 - 1063.

[6] Margheri M, Vittori G, Vecchio S, et al. Early and longterm clinical results of AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with acute pulmonary embolism [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(2): 252 - 258.

[7] Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis [J]. Thromb Haemost, 2005, 94(5): 969 - 974.

[8] Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. N Engl J Med, 2001, 345(20): 1465 - 1472.

[9] Dentali F, Ageno W, Witt D, et al. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study [J]. Thromb Haemost, 2009, 102(3): 501 - 504.

(收稿日期: 2013-02-28; 修回日期: 2013-04-28)

· 微型创新与发现 ·

巧用一次性头皮针软管保护高频电刀头

李丽 (解放军第180医院 口腔科, 福建 泉州 362000)

关键词: 一次性头皮针软管; 高频电刀; 保护
中图分类号: R 782

高频电刀头长6.5 cm, 电刀头的尾端长1.8 cm, 连接笔式手柄, 中间长2.4 cm, 包裹塑料, 前端2.3 cm是切割部分。尽管电刀头中间的部分已经包裹塑料, 但是前端还

是太长, 手术中容易触及其他部位, 造成损伤。我院自2011年7月起使用一次性头皮针软管套在高频电刀头前端, 形成一个保护套, 使前端仅露出0.3 cm进行操作, 使用效果好。现介绍如下: (1) 方法: 剪去一次性头皮针, 留下软管部分, 将剩下的软管根据电刀头的长短剪成若干2 cm的短管, 将软管套在电刀头中即可使用。(2) 优点: ①一次性头皮针软管可防止电流通过非手术部位, 引起不必要的人为损伤; ②取材方便, 成本低, 使用及制作方法简单; ③操作方便, 减少手术等待时间。

(收稿日期: 2013-01-17)