·标准与规范·

静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治专家共识

静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治共识专家组

【编者按】 静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成和肺血栓栓塞症,是危害人类健康的常见血管疾病。规范的抗凝治疗能够有效降低VTE的发生率和病死率,减少血栓后综合征的发生。然而,临床实践中仍然有许多VTE患者并没有接受正规的抗凝治疗,或由于抗凝药物的副作用被忽略,导致了药物相关的并发症,进而引起严重的后果,实属遗憾。因此,临床上担负血栓治疗的临床医师急需规范性抗凝治疗建议。有鉴于此,本刊特发表由中国微循环学会周围血管疾病专业委员会组织国内相关领域专家制定的《静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治专家共识》,从而发挥科技期刊服务于医学事业的先导作用。

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.056

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboemblosim, PTE),是同一种疾病、两个不同阶段的不同临床表现。DVT是指血液在深静脉腔内异常凝结,阻塞静脉管腔,导致静脉回流障碍,引起远端静脉高压、肢体肿胀、疼痛及浅静脉扩张等一系列临床症状。血栓一旦脱落,随血流进入肺动脉,阻塞血管后会引起PTE的发生,轻者会出现呼吸困难、胸憋、气紧等症状,重者则会危及患者生命,出现致死性事件的发生。因此,VTE的诊治一直是临床医师关注的热点。而抗凝治疗可以有效抑制VTE血栓蔓延,有利于血栓再溶和管腔再通,降低PTE的发生率和病死率,是VTE治疗的基础。

1 控制抗凝出血的风险

抗凝治疗能够有效缓解VTE的症状,但同时亦将增加出血性并发症的风险。因此,在治疗前以及治疗过程中应注意对患者出血风险进行评估。潜在的出血风险或已知的严重活动性出血是抗凝治疗最主要的相对或绝对禁忌证,具体如下[1]:严重的活动性出血(脑、消化道、泌尿系或其他部位等);3个月以内发生脑血管事件(脑梗死、脑出血);严重的出凝血功能障碍;肝功能衰竭;10 d以内消化道出血病史;合并消化道溃疡、消化道恶性肿瘤等;3个月以内神经系统(颅内、脊髓)手术病史;3个月以内发生颅内创伤性疾病;10 d以内心肺复苏病史;10 d以内的重大非血管手术或创伤病史;未获良好控制的高血压患者:收缩压≥180 mmHg,舒张压≥110 mmHg;颅内肿瘤;近期眼外科手术病史。

在抗凝治疗过程中,同样需要密切注意有无出血问题,并定期(比如3个月)进行抗凝获益及出血风险评估,以决定是否继续抗凝。

2 一般人群的抗凝治疗

2.1 抗凝药物应用的选择

2.1.1 普通肝素 主要作用机制是通过其戊多糖序列与抗凝血酶(anti-thrombin, AT)结合,介导AT活性部分构象改变,加速AT对Xa因子的中和。普通肝素剂量差异较大,使用时必须监测。通常首先静脉给予80 U/kg负荷剂量,之后以18 U/(kg·h)静脉泵入,以后每4~6 h根据APTT调整剂量,使其延长至正常对照值的1.5~2.5倍。治疗达到稳定水平后,可改为每日1次测定APTT。对于每日需要应用较大剂量普通肝素(一般指剂量>35 000 U/d)仍不能达到治疗范围APTT的患者,推荐通过测定抗Xa因子水平以指导普通肝素剂量[2]。普通肝素可引起血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT),在使用3~6 d注意复查血小板。HIT诊断一旦成立,应立即停用普通肝素。一般停用10 d内血小板数量开始逐渐恢复[3]。肝素治疗的患者若出现严重的出血,应立即停用或减量,一般4 h后抗凝作用消失。严重者可用硫酸鱼精蛋白中和,硫酸鱼精蛋白注射液1~1.5 mg可中和1 mg肝素。

2.1.2 低分子肝素 低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)由普通肝素直接分离或由普

收稿日期:2017-03-19

通信作者:郑月宏, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

通肝素降解后再分离而得,其平均分子量大约是普通肝素的1/3。LMWH主要与AT、Xa因子结合形成LMWH-AT-Xa复合物发挥抗凝作用。低分子肝素半衰期较长(约4 h),皮下注射使用方便,一般情况下无需监测凝血指标,HIT发生率也显著低于普通肝素,目前已逐步取代普通肝素。临床上按体质量给药,每次100 U/kg, 1次/12 h。但需要注意的是,对于有高度出血危险的患者、以及严重肾功能不全的患者,抗凝治疗应该首选普通肝素而不是低分子肝素。

2.1.3 磺达肝癸钠 磺达肝癸钠是选择性Xa因子抑制剂。一般5~7.5 mg皮下注射,1次/d,无需监测,但由于其消除随体质量减轻而降低,对体质量<50 kg的患者慎用。中度肾功能不全的患者(肌酐清除率30~50 ml/min)应减量50%使用。严重肾功能不全的患者(肌酐清除率<30 ml/min)禁用[4]。

2.1.4 华法林 华法林通过减少凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ与X的合成等环节发挥抗凝作用。只有所有依赖于维生素K的凝血因子全部被抑制后才能发挥充分抗凝作用,因此华法林的多于连续服药4~5 d后达到最大疗效,停药5~7 d后其抗凝作用才完全消失。华法林最佳的抗凝强度为INR 2.0~3.0,此时出血和血栓栓塞的危险均最低。有学者认为中国患者服用华法林出血风险高,宜采用较低的国际标准化比值(international normalized ratio,INR)目标值(1.8~2.5),但这一观点缺乏大型临床研究证据。

美国胸科医师学会抗栓治疗与血栓预防指南第9版(ACCP9)建议[5],对于健康的门诊患者,华法林起始剂量为5~10 mg/d,2 d后根据INR调整剂量。但亚洲人华法林肝脏代谢酶较西方人有较大差异,我国人群达到INR目标值所需的华法林剂量通常低于欧美国家患者,因此,在应用华法林治疗时应从较低剂量(如1.5~3.0 mg/d)开始,并根据INR结果调整剂量直至其达到目标值。特殊人群(如老年人、体质虚弱、营养不良、心力衰竭、肝脏疾病、近期曾进行手术治疗、或正在服用可增强华法林作用的药物者)应从更低剂量(如<1.5 mg/d)开始用药。

服用华法林期间应定期监测INR,其监测频率视患者具体情况而定。治疗初期,至少应每3~5 d检测一次,当INR达到目标值、华法林剂量相对固定后,每4周检测一次即可。如患者在接受华法林治疗过程中应用了可能影响华法林作用的药物或发生其他疾患,则应增加检测频度,并视情况对华法林剂量做出调整。

一旦出现严重出血,应立即停用华法林,缓慢静脉注射维生素K1(10 mg),必要时输注凝血因子,随时监测INR,病情稳定后需要重新评估应用华法林治疗的必要性。若口服华法林过程中没有出现严重出血,但INR数值偏高,则需要尽快将INR数值调整到治疗范围内。对于3.0<INR<5.0的患者,华法林应该减量至INR回到治疗范围内。对于5.0≤INR<9.0的患者,应停用华法林,口服维生素K1(≤5 mg),6~12 h后复查INR决定是否追加维生素K1;INR<3后重新以小剂量华法林开始治疗。对于INR≥9.0的患者,停用华法林,口服维生素K1(5~10 mg),6~12 h后复查INR决定是否追加维生素K1;INR<3后重新以小剂量华法林开始治疗;若患者具有出血高危因素,可考虑输注凝血因子。

2.1.5 新型口服抗凝药 目前VTE的长期治疗仍以华法林为主。但由于华法林不能根据剂量预测抗凝强度,容易受饮食及其他药物影响,需要监测INR,出血风险高,使其应用受到了一些限制。而近年来迅速发展的新型口服抗凝剂,一定程度上克服了以上缺点。对比华法林,新型口服抗凝药有以下优点:(1)不需要常规监测抗凝强度;(2)除非特殊情况(肾功能不全、高龄、低体质量等),一般治疗人群不需要调整剂量;(3)口服后吸收快,血药浓度较快达到峰值并发挥抗凝作用;(4)半衰期较短,停药后抗凝作用消失较快,(5)不受食物影响。由于其使用方便安全,使得新型口服抗凝药得到了越来越广泛的应用。

目前已用于临床的新型口服抗凝药有两类。(1)直接凝血酶抑制剂。这一类临床应用较多的是达比加群,它能够结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断血栓形成,发挥抗凝作用。达比加群口服后约2 h血清浓度达到峰值,抗凝起效快,半衰期12~17 h,不需要INR监测,药物相互作用发生率低。大部分患者给予150 mg bid,对于肝肾功能不全及有高出血倾向的患者需要酌情减量或停药[6]。(2)X因子抑制剂。这一类临床应用较多的是利伐沙班。它通过与Xa因子直接、可逆地结合阻断凝血连锁反应。它对Xa因子的作用具有高度选择性,是其他凝血因子的10 000倍,可抑制游离、结合的Xa因子和促凝血酶原活性而不需要其他辅助因子[7]。口服3~4 h血浆浓度达峰值,半衰期在年轻患者中为5~9 h,老年患者为11~13 h,主要经肾脏代谢。大部分患者都可以口服固定剂量的利伐沙班而不需要监测。对于急性VTE患者的治疗剂量是15 mg、2次/d,3周后改为20 mg、1次/d。对于肌酐清除率

30～49 ml/min 的患者，应进行获益－风险评估，若出血风险超过 VTE 复发风险，必须考虑将剂量从 20 mg、1 次/d，降低为 15 mg、1 次/d。对于肌酐清除率 15～29 ml/min 的患者应慎用[8]。

与华法林相比，新型口服抗凝药导致的危及生命的出血显著降低，但胃肠道出血并不少见，临床同样需要密切随访，及时发现并处理患者可能的出血事件。新型口服抗凝药半衰期短，一般在停药 12～24 h后，体内凝血系统功能即可恢复正常。但肾功能不全的患者，恢复时间可能延长至 36 h，甚至 48 h 以上。目前临床上缺乏特异性对抗剂逆转新型口服抗凝药物的抗凝作用，如果需要迅速止血，可使用凝血酶原复合物浓缩物（prothrombin complex concetrate，PCC），活化的 PCC（aPCC）或活化的基因重组Ⅶ因子（rFⅦa）纠正凝血功能。

2.2 新型口服抗凝药与传统抗凝药物的替换治疗[9]

新型口服抗凝药替换华法林：当 INR <2.0 时，即可立即开始新型口服抗凝药物的治疗，同时停用华法林。当INR 在2.0～2.5 之间时，停用华法林并第 2 天开始新型口服抗凝药物治疗。如果 INR > 2.5，应根据 INR 的实际值和华法林的半衰期估计 INR 降到 2.5 以下所需时间，并根据再次测定的 INR 值决定新型口服抗凝药开始治疗的时间。

新型口服抗凝药替换肝素或低分子肝素：静脉使用肝素停用后即可开始新型口服抗凝药治疗。对已使用低分子肝素者，可在预期下次使用低分子肝素的时间开始新型口服抗凝药治疗。

华法林替换新型口服抗凝药：由于华法林需要一定时间才能起到抗凝治疗效果，因此华法林应与新型口服抗凝药重复使用一段时间、直到 INR 达到目标治疗范围，再停用新型口服抗凝药。其过程基本与传统低分子肝素与华法林的桥接治疗类似。需注意，新型口服抗凝药，特别是 Xa 因子抑制剂，可能对 INR 值有一定影响，因此，在重叠用药过程中应在新型口服抗凝药服用前取血测 INR。对于 INR 已达标、拟停用新型口服抗凝药、单独使用华法林时，应在停新型口服抗凝药24 h 后再次测定 INR，以保证华法林单独使用的抗凝强度已达到目标治疗范围。

肝素或低分子肝素替换新型口服抗凝药：停用新型口服抗凝药后，在原计划下一次使用新型口服抗凝药的时间，即可开始使用肝素或低分子肝素。

2.3 抗凝药物应用的时限

关于 VTE 抗凝治疗的时限，国内外目前尚无统一的规范。抗凝疗程不够有可能导致 VTE 的高复发率，而长期抗凝会带来相关并发症，同时也给患者造成一定的医疗负担。因此，找到其中的平衡点就成为问题的关键。综合国内外指南推荐[10-12]，可将 DVT 的发生分为 5 种情况，抗凝的疗程也随之不同：（1）继发于外科手术或一过性因素，推荐抗凝 3 个月；（2）首次发生 DVT 危险因素不明的患者，先给予 3 个月的抗凝治疗，疗程结束后评估患者抗凝获益风险比，决定是否继续抗凝；（3）伴随活动性肿瘤首次发生 DVT 的患者，建议长期抗凝；（4）具有血栓形成的原发性危险因素（如抗凝血酶缺乏、蛋白 C 或 S 缺乏、凝血酶原基因突变等）的首次发生 DVT 患者，建议长期抗凝治疗；（5）反复多次发生 DVT 患者，建议长期抗凝；（6）当完成预计抗凝疗程时，医生需根据风险/收益比，重新评估，决定是否需要继续抗凝。

3 特殊人群的抗凝治疗

3.1 围手术期抗凝治疗

正在接受华法林治疗的 VTE 患者在手术或介入性操作前需暂时停药，并应用肝素过渡性治疗。若非急诊手术，一般需要在术前 5 d 左右停用华法林，使 INR 降低至 <1.5。若 INR >1.5、但患者需要及早手术，可予口服或肌注维生素 K1，使 INR 尽快恢复正常。对服用新型口服抗凝药的患者，应停药 24～48 h 后手术，手术后 48～72 h 后开始服用新型口服抗凝药[13]。

3.2 孕产妇的抗凝治疗

妊娠妇女推荐使用 LMWH 来治疗和预防静脉血栓栓塞。产前 24h 停用 LMWH，产后可恢复之前的抗凝方案。华法林能够通过胎盘并可能导致流产、胚胎畸形和胚胎出血等不良后果，特别对孕 6～12周的胎儿影响最明显，应禁止使用。而哺乳期妇女可应用，因为华法林不通过乳汁代谢，对哺乳期婴儿不产生抗凝作用。由于缺乏对胎儿发育影响的数据，不推荐妊娠妇女使用新型口服抗凝药[14]。

3.3 出血性脑卒中患者的抗凝治疗

虽然 VTE 是具有潜在致死风险的并发症，但应用抗凝药预防 VTE 有可能会导致颅内血肿扩大而加重病情，因此临床上对于脑出血患者 VIE 的药物预防一直未达成共识，实际的临床应用应充分评估抗凝治疗的风险获益，遵循个体化治疗原则。

3.4 肝功能异常患者的抗凝治疗

轻度肝损害患者无需调整剂量。抗凝药物禁用于发生凝血障碍、出血高风险的肝脏疾病患者。用药期间出现转氨酶水平升高的患者应加以监测并予

保肝治疗直至恢复正常，如果转氨酶持续升高超过正常值三倍以上且伴有胆红素升高，建议低剂量或者停用。

3.5 血小板异常患者的抗凝治疗

血小板计数≤50×10^9/L的患者不推荐使用抗凝药物，血小板计数为50×10^9～100×10^9/L谨慎使用。

总之，合理的抗凝治疗能够有效改善VTE症状，显著降低远期PTS的发生率。遗憾的是仍有相当多临床医师尤其基层医院医师对VTE的诊治流程不熟悉，抗凝治疗不规范。本专家共识旨在规范适合VTE的抗凝治疗方案，对绝大多数临床一线医师正确处理VTE具有重要意义。

执笔专家：陈 宇（北京协和医院血管外科）
杨 涛（山西大医院血管外科）

VTE抗凝治疗微循环血栓防治共识专家组成员（按姓氏汉语拼音排序）：卞 策（火箭军总医院血管外科）、陈学明（北京友谊医院血管外科）、陈 宇（北京协和医院血管外科）、陈跃鑫（北京协和医院血管外科）、党永康（赤峰市医院血管外科）、邓洪儒（首都医科大学附属复兴医院血管外科）、董智慧（上海中山医院血管外科）、冯 海（北京友谊医院血管外科）、顾洪斌（解放军第306医院血管外科）、郭连瑞（首都医科大学宣武医院血管外科）、郭 曦（北京安贞医院介入诊疗科）、郝 斌（山西大医院血管外科）、韩 冰（河北省保定市第二医院血管外科）、黄晓钟（上海仁济医院血管外科）、纪东华（大连医科大学附属第一医院介入科）、贾 鑫（中国人民解放军总医院血管外科）、贾玉龙（北京天坛医院血管外科）、蒋 鹏（北京积水潭医院血管外科）、鞠 上（北京中医药大学东直门医院周围血管科）、李春民（北京朝阳医院血管外科）、李 雷（北京华信医院血管外科）、李 伟（北京大学人民医院血管外科）、李学峰（北京望京医院血管外科）、李毅清（武汉协和医院血管外科）、刘 暴（北京协和医院血管外科）、刘建龙（北京积水潭医院血管外科）、禄韶英（西安交通大学医学院第一附属医院血管外科）、马玉芬（北京协和医院护理部）、曲乐丰（第二军医大学长征医院血管外科）、史旭波（北京同仁医院心血管中心）、王海洋（哈尔滨医科大学附属第一医院血管外科）、王 旭（济宁市第一人民医院血管外科）、杨 敏（北京大学第一医院介入血管外科）、杨 涛（山西大医院血管外科）、张 童（北京西苑医院血管外科）、张望德（北京朝阳医院血管外科）、张小明（北京大学人民医院血管外科）、庄百溪（北京西苑医院血管外科）、郑月宏（北京协和医院血管外科）

利益冲突：无

【参考文献】

[1] Beyth RJ, Milligan PE, Gage BF. Risk factors for bleeding in patients taking coumarins[J]. Curr Hematol Rep, 2002, 1(1): 41-49.

[2] 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): e419S-494S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.

[3] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 311S-337S.

[4] Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux)[J]. Thromb Res, 2003, 109(1): 1-11.

[5] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, *et al*. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e152S-84S. DOI: 10.1378/chest.11-2295.

[6] Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, *et al*. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(2): 386-399.

[7] Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, *et al*. Oral rivaroxaban *versus* standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies[J]. Thromb J, 2013, 11(1): 21. DOI: 10.1186/1477-9560-11-21.

[8] Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, *et al*. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of rioaraxaban[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(1): 1-16. DOI: 10.1007/s40262-013-0100-7.

[9] Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM, *et al*. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e120S-51S. DOI: 10.1378/chest.11-2294.

[10] Prandoni P1, Barbar S, Milan M, *et al*. Optimal duration of anticoagulation. Provoked *versus* unprovoked VTE and role of adjunctive thrombophilia and imaging tests[J]. Thromb Haemost, 2015, 113(6): 1210-1215. DOI: 10.1160/TH14-04-0396.

[11] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, *et al*. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

[12] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第二版）[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 611-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2012.07.010.
Vascular Surgery Group, Society of Surgery, Chinese Medical Association. The guideline for diagnosis and treatment of deep venous thrombosis(2nd edition)[J]. Chin J Surg, 2012, 50(7): 611-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2012.07.010.

[13] Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations[J]. Br J Haematol, 2003, 123(4): 676-682.

[14] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, *et al*. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e691S-736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.

（编辑：王雪萍）