

内科急重症患者静脉血栓栓塞症防治进展

张福先

首都医科大学附属北京世纪坛医院 血管外科, 北京 100038

【摘要】 静脉血栓栓塞症(VTE)是住院患者的常见并发症之一,也是院内可防可控的重要死亡原因。我国VTE发生率逐年增加,内科急重症住院患者是VTE的高危人群,在临床中尤其应重视VTE的风险评估和预防。近年来,内科急重症患者VTE预防的循证医学证据不断出现,为临床提供了更多的预防选择。本文从内科急重症住院患者的VTE流行病学、VTE风险评估和预防现状、抗凝药物预防进展等方面进行综述,以期为内科急重症患者院内外VTE预防提供帮助。

【关键词】 静脉血栓栓塞症;内科急重症;机械预防;药物预防

【中图分类号】 R543.6

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)07-0004-03

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.002

Prevention and treatment of venous thromboembolism in internal medicine patients with acute and severe symptoms

ZHANG Fu-xian

Department of Vascular Surgery, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE),是住院患者的常见并发症之一,也是院内可防可控的重要死亡原因^[1-2]。VTE几乎涉及医院所有临床科室,通过有效的预防措施,可以明显降低VTE发病率和死亡率。内科急重症住院患者,例如急性心力衰竭、急性心肌梗死、急性呼吸衰竭、急性脑卒中、急性感染性疾病等,均是VTE的高危人群,在临床中尤其应重视VTE的防治^[3]。近年来,内科急重症住院患者VTE预防的循证医学证据不断出现,为临床提供了更多的预防选择。

1 内科急重症患者VTE流行病学

VTE是三大常见血管性疾病之一,亚洲人群VTE发病率为14/10万~57/10万,我国近10年的VTE住院率稳步上升^[4-5]。研究显示,内科急重症住院患者具有相对较高的VTE发病率和死亡率,约占所有VTE

事件病因的1/4^[6]。近期的一项全国性横断面调查——Dissolve-2研究^[7]中,纳入了中国60家城市三级医院的6623例内科急症住院患者,合并2种、3种、4种及≥5种VTE危险因素的比例分别为34.3%、18.7%、5.0%和0.9%,意味着大约6成的内科急症住院患者伴有至少2种的VTE危险因素。

来自国外的流行病学数据^[8]显示,脑卒中患者VTE发生率为20%~50%,重症监护病房患者为28%~33%,急性心肌梗死为22%,慢性心力衰竭为26%。在我国,常见内科急重症住院患者同样具有较高的VTE发生率^[3],重症监护病房患者VTE发生率为27%,脑卒中患者为12.4%~21.7%,急性脑梗死患者为15.6%,急性感染性疾病患者为14.3%,慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者DVT发病率为9.7%,呼吸衰竭患者VTE发病率为16.4%,接受机械通气者为23.5%,心血管疾病患者为4.0%,老年内科住院患者VTE发病率为9.7%。内科急重症住院患者一旦发生VTE,会大大增加死亡风险^[9]。因此,内科急重症住院患者要重视VTE风险评估和预防。

2 内科急重症住院患者VTE风险评估及预防现状

目前国内外指南均推荐对所有内科住院患者进行VTE风险评估,并考虑是否需要预防。当前针对内科住院患者VTE风险的评估标准并不完全相同,其中Padua预测评分标准受到大多数指南的推荐,累计积分 ≥ 4 的患者为VTE高危患者,需按照推荐的措施进行VTE预防^[3,10-12]。2018年美国血液学会(American Society of Hematology,ASH)推荐内科住院患者还可采用IMPROVE评估模型,具体评分标准如下:①既往VTE病史为3分;②血栓形成倾向,如V因子Leiden突变、狼疮抗凝物、蛋白C或S缺乏等为2分;③下肢麻痹(下肢5 s内下落到床上,采用NIHSS评分可部分抵抗重力)为2分;④活动性肿瘤为2分;⑤制动 ≥ 7 d为1分;⑥ICU/CCU住院为1分;⑦年龄 > 60 岁为1分。评分合计 ≥ 4 分为VTE高危,2~3分为VTE中危。约2/5内科急症住院患者为VTE高危患者,全球多国横断面调查——ENDORSE研究中,内科急症住院患者VTE风险评估为高危者占41.5%^[13];而我国的横断面调查——Dissolve-2研究中这个比例为36.6%^[7]。

VTE预防措施包括机械预防和药物预防,机械预防措施包括分级加压弹力袜、间歇充气加压装置和足底静脉泵等;药物预防措施包括低剂量普通肝素、低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)、磺达肝癸钠和非维生素K拮抗剂口服抗凝药物(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC)等。

对于评估为VTE高风险的内科住院患者,住院期间应选择1种机械预防和(或)1种药物预防措施,预防一般需6~14 d。存在严重下肢动脉硬化性缺血、充血性心力衰竭、肺水肿等禁忌症的患者不能采用机械预防,单纯机械预防尚不能替代药物预防^[3]。目前指南均不建议延长预防至患者卧床不动结束后或住院结束后^[3,10-11],但是有研究表明,内科急重症患者VTE事件45%发生在院外,大多出现在出院后1个月内,平均发病时间为出院后34 d^[9]。因此,对于内科急重症患者出院后是否进行VTE预防仍需进一步研究。

3 内科急重症患者抗凝药物预防VTE的研究进展

既往研究表明,内科急重症患者住院期间采用肝素类抗凝药物进行VTE预防具有明确的获益,但是出院后延长抗凝的获益并未明确。EXCLAIM研究^[14]是一项全球多中心研究,纳入5963例已接受依诺肝素起始治疗10 d的内科急症患者,分为依诺肝素40 mg/d或安慰剂治疗28 d,结果显示,依诺肝素延长抗凝疗效获益,但显著增加大出血风险。此外,由于肝素类药物需要注射,并不利于院外的VTE预防。

NOAC由于具有确切的疗效和安全性,且使用更简便,在临床中应用越来越广泛。近年来,NOAC在内科急重症患者院内外VTE预防领域已积累了越来越多的循证医学证据。

3.1 利伐沙班

MAGELLAN研究^[15]和MARINER研究^[16]均是全球多中心的随机、双盲、对照研究。MAGELLAN研究纳入8101例 ≥ 40 岁的内科急症住院患者,随机接受口服利伐沙班10 mg/d(35 \pm 4)d伴皮下注射安慰剂10 d或皮下注射依诺肝素40 mg/d(10 \pm 4)d伴口服安慰剂35 d治疗。结果显示,短期使用(10 \pm 4)d利伐沙班,其抗凝效果非劣效于依诺肝素;长期使用(35 \pm 4)d利伐沙班,患者VTE风险显著降低,但出血风险显著增加^[15];剔除高出血风险患者后,利伐沙班疗效维持不变、安全性提升;此外,对于急性感染性疾病(尤其是急性肺部感染)患者,利伐沙班延长抗凝疗效获益更多^[17]。MARINER研究纳入12 024例已住院3~10 d的内科急症患者,出院后随机接受利伐沙班10 mg/d或安慰剂治疗45 d,结果显示,利伐沙班症状性VTE或VTE相关死亡复合终点与安慰剂相似,但显著降低症状性VTE风险,而大出血发生率两组间无显著性差异^[16]。基于这两项研究,2019年10月美国FDA批准利伐沙班的新适应证——适用于因中等或重度活动受限及其他VTE危险因素而处于血栓栓塞并发症高风险且非出血高风险的成人内科急重症住院患者住院期间及出院后预防VTE和VTE相关死亡。

3.2 阿哌沙班

ADOPT研究纳入6528例≥40岁的内科急症住院患者,随机接受阿哌沙班2.5 mg每日2次治疗30 d或依诺肝素40 mg/d治疗6~14 d,结果显示,两组间主要疗效终点未达到优效性标准、大出血及临床相关非大出血无显著性差异,但阿哌沙班较依诺肝素显著增加大出血风险1.58倍^[18]。

3.3 贝曲沙班

APEX研究纳入7513例≥40岁的内科急症住院患者,随机接受贝曲沙班80 mg/d治疗35~42 d或依诺肝素40 mg/d治疗(10±4) d^[19]。该研究预设3个队列分析:队列1为D-二聚体升高的患者,队列2为D-二聚体升高或至少75岁的患者以及总体人群队列。结果显示,在总体人群队列及队列2中,贝曲沙班均较依诺肝素显著降低VTE风险,而队列1中贝曲沙班趋向降低VTE风险($P=0.054$),3个队列分析中两组间大出血风险均无显著性差异^[19]。基于APEX研究,贝曲沙班成为首个被美国FDA批准用于内科急重症住院患者VTE预防的口服抗凝药物。

综上所述,内科急重症住院患者VTE发生率高、危害大,应重视VTE风险评估,并对高危人群采取适当的VTE预防措施。鉴于内科急重症患者出院后1个月内仍有较高的VTE风险,而且近年来NOAC在内科急重症患者院内外VTE预防领域也积累了越来越多的循证医学证据,我们能够期待NOAC用于内科急重症患者院内外VTE预防被写入指南,为临床提供更多抗凝预防选择。

【参考文献】

- [1] Jha A K, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, et al. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies[J]. *BMJ Qual Saf*, 2013, 22: 809-815.
- [2] Mahlab-Guri K, Otman MS, Replianski N, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients hospitalized in medical wards: A real life experience[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99: e19127.
- [3] 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议写作组,中华医学会老年医学分会,中华医学会呼吸病学会,等.内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议(2015)[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34: 345-352.
- [4] Liew N C, Alemany G V, Angchaisuksiri P, et al. Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism[J]. *Int Angiol*, 2017, 36: 1-20.
- [5] Zhang Z, Lei J, Shao X, et al. Trends in hospitalization and in-hospital mortality from VTE, 2007 to 2016, in China[J]. *Chest*, 2019, 155: 342-353.
- [6] Spyropoulos A C, Raskob G E. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117: 1662-1670.
- [7] Zhai Z, Kan Q, Li W, et al. VTE risk profiles and prophylaxis in medical and surgical inpatients: the identification of chinese hospitalized patients' risk profile for venous thromboembolism (Dissolve-2) -A Cross-sectional Study[J]. *Chest*, 2019, 155: 114-122.
- [8] Geerts W H, Bergqvist D, Pineo G F, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(Suppl): S381-S453.
- [9] Spyropoulos A C, Anderson F A, Jr., Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE[J]. *Chest*, 2011, 140: 706-714.
- [10] Kahn S R, Lim W, Dunn A S, 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(Suppl): S195-S226.
- [11] Schunemann H J, Cushman M, Burnett A E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients[J]. *Blood Adv*, 2018, 2: 3198-3225.
- [12] 中国血栓性疾病防治指南专业委员会.中国血栓性疾病防治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98: 2861-2888.
- [13] Cohen A T, Tapson V F, Bergmann J F, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2008, 371: 387-394.
- [14] Hull R D, Schellong S M, Tapson V F, 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: 8-18.
- [15] Cohen A T, Spiro T E, Buller H R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 513-523.
- [16] Spyropoulos A C, Ageno W, Albers G W, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1118-1127.
- [17] Cohoon K P, De Sanctis Y, Haskell L, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELAN study[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16: 1278-1287.
- [18] Goldhaber S Z, Leizorovicz A, Kakkar A K, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2167-2177.
- [19] Cohen A T, Harrington R A, Goldhaber S Z, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 534-544.

收稿日期:2019-07-21

本文编辑:杨昕