

肺血栓栓塞症全面防治中抗凝药物的合理使用

罗华

抗凝治疗是肺血栓栓塞症(PTE)的基础治疗,是PTE一级预防和二级预防的主要内容。循证医学已经证实PTE患者经过充分抗凝总死亡率可以从30%下降到2%~8%,合理的药物使用及和规范化抗凝能够改善预后。目前治疗深静脉血栓和PTE最常用的抗凝药物为普通肝素、低分子肝素、华法林和间接Xa因子抑制剂磺达肝葵钠,而直接Xa因子抑制剂利伐沙班也逐步加入预防深静脉血栓(DVT)的治疗队伍。

发达国家的抗凝治疗从非特异性抗凝的肝素时代逐渐过渡到磺达肝葵钠等特异性靶向性治疗的后肝素时代,但由于对PTE规范化抗凝治疗的摸索得益于肝素的使用过程,且抗凝基础研究尚有较大空白,所以国际上有关肝素抗凝的研究仍经久不衰,新的抗凝剂目前还无法完全取代普通肝素。我国医疗水平发展不平衡,也注定在很长一段时间内,会存在以普通肝素或低分子肝素为主的多种抗凝药物并存的治疗局面。新药不断出现,在病情复杂的患者中如何合理有效地运用不同的抗凝剂成为一个很大的命题。鉴于目前临床缺乏系统化和个体化的抗凝治疗策略,不利于减少PTE并发症和改善患者预后,笔者根据自身临床经验,结合PTE不同抗凝药物的特点,尝试对合理化用药原则做一探讨。

一、根据治疗目的选择药物

抗凝目的影响抗凝药物的选择。传统的抗凝目的主要是抗栓,即针对高危人群防治血栓。当代医学的发展,丰富了抗凝目的的内涵,抗凝目的需因病而异。由于很多DVT和PTE高危患者分布在各个专科及重症监护单元内,经常合并严重感染和处于炎症应激状态,导致血管内皮损伤和血液高凝状态,试验证实通过使用抗凝因子活化蛋白C(APC)能抗细胞凋亡及稳定血管内皮,降低D二聚体、缓解微循环血栓形成和减少炎症损害,故APC的抗凝兼有抗炎目的,预防静脉血栓同时缓解脓毒症病情。重症医学的国际指南建议对脓毒症诱导的器官功能不全伴有高死亡危险临床评估(APACHE II ≥ 25 或多器官功能不全)的成年患

者,如果没有禁忌证,可以使用APC治疗脓毒血症^[1]。但由于APC价格极其昂贵,临床使用受到很大限制。迄今为止,试验虽未发现肝素等其他常用抗凝剂有抗炎疗效,但兼顾抗凝、抗炎和改善预后的药物一直在摸索中。

在抗栓中,抗凝目的还可细分为预防和治疗两个层次,根据药物半衰期和起效快慢来选择预防或治疗用药。直接凝血酶抑制剂比伐卢定半衰期约25 min,主要用于动脉血栓防治,目前尚无大规模静脉血栓防治的经验,只有在DVT出现肝素诱发的血小板减少症中才使用其作为替代治疗^[2]。普通肝素常用剂量下半衰期约60 min,静脉注射后即刻起效,且具有促进血栓溶解作用,是急性大面积肺栓塞不可替代的抗凝首选;其治疗意义胜于预防,一般用于急性DVT和PTE的治疗、亚急性期PTE的试验性治疗和静脉血栓(VTE)短期预防。低分子肝素半衰期约200~500 min,起效较快,皮下注射后约3 h达血浆峰浓度,可用于治疗急性DVT和PTE、短中期预防用药。直接Xa因子抑制剂利伐沙班半衰期7~11 h,口服后2~4 h达血浆峰浓度,目前主要用于骨关节置换术后防治DVT,尚缺乏PTE治疗的临床证据。间接Xa因子抑制剂磺达肝葵钠半衰期约17 h,起效较快,皮下注射后约2 h达血浆峰浓度,作用也较长,其稳定的抗栓疗效高峰出现在3~4 d之后,可用于长期预防DVT及协同溶栓治疗和华法林治疗急性PTE。其对静脉血栓的预防效果是低分子肝素的2倍,而治疗效果两者相当。华法林半衰期约36~44 h,起效缓慢且依赖于凝血因子II(半衰期为72 h)的明显下降,其发挥最大抗凝效应时间为3~4 d,最大抗栓效应至少在5 d后。其作用时间长,预防作用胜过治疗,主要用于慢性血栓的长期预防及急性血栓的复合治疗。

低分子肝素的预防和治疗剂量有所不同,预防一般为每日一次,治疗为每日两次。低中危患者的单次剂量一般为确诊患者常规治疗剂量的一半,高危患者单次剂量则等同于确诊患者单次剂量。华法林的治疗和预防剂量因INR要求而异,确诊PTE患者的INR目标值较预防用药者高。目前,尚无临床试验对比磺达肝葵钠、利伐沙班剂量是否需要根据预防及治疗目的不同而调整剂量。

二、根据血栓危险度选择药物

由于PTE具有高致死率及死亡率,目前PTE的全面防治重点已经逐步前移到对多科疾病的DVT预防上,预防DVT成为PTE的一级预防和上游治疗。预防性抗凝有特定的目标人群,并非针对所有患者,只有根据Wells深静脉血栓临床评分、Geneva PTE临床危险度评估表或分层判定有血栓形成中度、高度危险的患者才需要抗凝。量表法评估为VTE低危的患者抗凝获益不大,且增加出血风险。既往外科预防性抗凝的循证医学依据多数来自骨盆骨折、髋关节置换和膝关节置换术等骨科患者的临床研究,住院期间一般使用低分子肝素或磺达肝葵钠等针剂,出院后过渡到华法林或利伐沙班等口服药物,以上治疗可以有效减少DVT和PTE的发生,这种积极预防的抗凝理念逐步由骨科推广到除颅脑外科之外的其他手术科室。目前,外科预防性抗凝主要针对的是大手术患者及术后需要长期(一般为5d以上)制动或卧床的患者^[3]。颅脑外科的患者由于颅内出血会危及生命且出血不可压迫,一般1个月内的脑出血或术后早期不主张进行积极的预防性抗凝。但因患者长期瘫痪,其术后并发PTE的发生率约25%^[4],只能通过物理方法来抗栓或延迟抗凝。内科患者比外科患者基础状况更差,有更多的VTE危险因素,除严重肝肾衰竭等出血禁忌外,以下情况均需预防性抗凝^[5]: 心功能分级III级和IV级的慢性心力衰竭患者; 严重呼吸衰竭的患者; 持续卧床的内科急症患者合并一或多项危险因素: 活动期癌症、静脉血栓栓塞病史、脓毒症、脑卒中伴下肢活动不便以及炎性肠疾病等; 重症监护病房的卧床患者和严重脓毒症者。目前国内普遍缺乏以上不同高危人群继发PTE的具体数据和预后评估。低分子肝素、磺达肝葵钠和华法林均可以广泛适用于以上各种疾病对DVT和PTE的预防,而利伐沙班比较成熟的治疗依据目前只来自骨关节置换术后预防DVT的经验,尚没有推广到治疗PTE。

近年来,欧美PTE治疗指南对PTE的分类有比较明显的变化,即由之前以梗死面积为主来划分PTE为“大面积”、“次大面积”和“非大面积”,转为目前以BNP和肌钙蛋白等右心功能和预后危险因子来划分为死亡低危、中危、高危PTE^[6]。高危和无明显出血倾向的中危患者进行溶栓治疗,死亡低危和部分中危患者只进行抗凝治疗。死亡危险度越高的PTE,越需要使用起效快、抗栓性能高的药物抗凝,高危患者的早期抗凝治疗目前仍以普通肝素为主。近年来,低分子肝素、磺达肝葵钠和利伐沙班由于操作简单,出血不良反应少,抗栓作用较强,在中低危患者的抗凝治

疗中已经逐步取代普通肝素。但由于其起效相对慢,半衰期较长,发挥稳定的抗栓作用大约需数天,不易在治疗24h内实现快速抗凝达标;同时因缺乏监测其疗效的快速指标,临床无法评估其早期治疗的稳定性和有效性,因而不能及时针对需求偏大(如易栓症)和抗凝疗效波动的患者进行剂量调整;此外,在普通肝素使用过程中,监测内源性APTT周期变化有助于间接判断抗凝药物的效应,新鲜血栓的APTT曲线波动大,治疗效果较明确;慢性血栓的APTT曲线波动小,治疗效果有限,部分患者能预示远期预后不良;但使用低分子肝素、磺达肝葵钠和利伐沙班后,无法观察到内源性APTT周期变化,不利于早期评价抗凝效应和初步判断预后,故其单一用药需慎用于高危患者的早期抗栓治疗。

三、根据抗栓强度选择药物

由于抗栓和抗凝不是等同概念,所以,是根据抗栓而不是抗凝强度来选择抗凝剂。从治疗范畴而言,广义的抗栓治疗包括抗凝、抗血小板、溶栓等药物方法和压力梯度弹力袜、间歇充气压缩泵(IPC)等物理方法及介入治疗方法,抗栓是抗凝的最终目的。而抗凝是抗栓的手段,是抗栓药物治疗的主要部分,也是抗炎治疗的一部分。当存在DVT及PTE药物抗凝禁忌证的时候,无法抗凝不等于无法抗栓,通过物理方法和介入治疗同样可以抗栓。早年认为,血小板在静脉血栓等红色血栓中作用不大,PTE患者不建议使用抗血小板药物来辅助抗栓治疗。但后来发现血小板在静脉血栓的附壁、延展、扩大中可能扮演着重要角色,所以有关PTE抗栓治疗中抗血小板的研究重新受到瞩目。

抗栓是抗凝达到一定强度的结果,其两者效应在时间上有先后之分,所以实验室抗凝达标并不总是意味临床有效抗栓。不恰当的给药方式,往往欲速则不达,在抗凝早期还增加血栓风险,常见于华法林的冲击治疗。由于华法林半衰期很长,其抗栓效应的充分发挥往往在使用5d后,所以用药早期,只有抗凝而没有抗栓作用。大于10mg的华法林负荷量前5d内容易引起凝血因子VII水平急剧下降使INR快速达标^[7],产生抗凝达标的临床假象,由于其同时也抑制半衰期短的抗凝因子蛋白C水平,所以使用该负荷量的患者前36h内还容易处于高凝状态,有血栓形成风险。蛋白C水平下降导致的高凝状态并没有在INR上得到反映,所以部分患者INR早期达标并不能防止血栓再发,华法林需要与肝素联合抗凝5d。研究显示合适的负荷量如5~6mg对蛋白C影响较小,能避免上述血栓事件发生。普通肝素常规使用负荷量并不影响蛋白C水平,

也未出现以上高凝现象。

抗凝剂之间的抗凝和抗栓效应是不相等的。普通肝素由于能作用于凝血酶和Xa因子,所以既可抗凝又可抗栓;主要作用于凝血酶,出血并发症更常见;而低分子肝素抗Xa因子作用强,抗凝血酶作用弱,因而抗栓作用强于普通肝素,出血并发症少于后者。这种特点使低分子肝素在非大面积肺栓塞的抗凝中有取代普通肝素的趋势。不同品种低分子肝素之间的抗栓效果也不相同,依诺肝素钠抗Xa因子活性优于达肝素钠和那屈肝素钙,在PTE的治疗中也应用最多;后两者多用于VTE预防。

四、根据获益风险比选择药物

合理的抗凝不仅要评估PTE形成的危险性,而且要权衡抗凝的获益风险比,出血是抗凝患者面临的最常见风险。只有出血低危和中危的患者可以抗凝,高危患者是抗凝禁忌。目前国内外尚缺乏系统的出血风险量化评估法。既往的研究显示可能与出血密切相关的临床因素有:性别(女性)、年龄(高龄)、合并用药、手术部位(脑部、椎管内),体重异常(女性 $<45\text{ kg}$,男性 $<57\text{ kg}$)、严重肾衰竭和肝功能不全。对合并上述基础状况的抗凝需结合实际情况评定,治疗时机和药物选择务必谨慎及合理,由于患者合并用药、肝肾功能时刻会发生变化,故需要动态评估获益风险比。严重肝功能损害(Child Pugh C类)者禁用抗凝剂。普通肝素的出血发生率高于其他抗凝剂,但因其可受APTT调控,半衰期很短,停药及给予特异性拮抗剂鱼精蛋白后出血容易控制,所以成为严重肾衰竭又急需抗凝患者的首选。低分子肝素部分保留了普通肝素在肾衰患者的治疗优势,只有当 $\text{Ccr}<30\text{ ml/min}$ 时才建议用量减少50%,此时不论年龄大小均不用负荷量而直接给予 1 mg/kg 皮下注射每天一次(主要指依诺肝素)。低分子肝素大于75岁使用者出血率明显增加,高龄患者需要减少 $1/4$ 常规用量。磺达肝癸钠在PTE静脉抗凝剂的使用中,继发血小板下降发生率最少,其出血率明显少于低分子肝素和普通肝素;其抗凝优势主要在年龄,大于75岁无需调节剂量。但因其主要经肾脏排泄,肾衰患者的使用比低分子肝素更严格:血肌酐清除率(Ccr)大于 50 ml/min ,无需调节剂量; $20\sim 50\text{ ml/min}$,需要减量;小于 20 ml/min 者禁用。华法林剂量在一定程度上可受INR快速监测的调控,为经济而长期用药的抗凝首选。但华法林受多种食物及药物的影响,容易导致INR波动,需要时刻注意避免不合理的膳食及治疗搭配。当INR持续大于5时出血率增高。其防治PTE的合理抗凝范围因诱因而异,一般是INR $2\sim 3$;65岁以上患者出血风险增加,可酌情

将INR范围下调0.5。普通肝素和低分子肝素都需要根据体重调节药物剂量,前者需要动态检测APTT,后者只有在异常体重时(女性 $<45\text{ kg}$,男性 $<57\text{ kg}$,肥胖体重 $>100\text{ kg}$),才需要加强对Xa因子的抗凝活性监测,否则增加出血发生率。磺达肝癸钠在体重 $<50\text{ kg}$ 的患者需要减少剂量。利伐沙班的优势在于年龄和体重,对老年患者(>65 岁)无需调整剂量;异常体重($<50\text{ kg}$ 或 $>120\text{ kg}$)对于利伐沙班的血浆浓度仅有轻微影响,也无需调整剂量,但 Ccr 小于 15 ml/min 者禁用。

五、根据诱因决定药物疗程

一般高度怀疑或确诊DVT或PTE,只要没有出血高危因素或绝对禁忌证就可以立即开始治疗。而对于静脉血栓的预防性用药,抗凝时机因出血风险而定:手术患者一般是术后12h开始。出血高危者,推迟到术后36~48h,甚至72h开始^[3]。一直使用到DVT诱因消除才终止抗凝。如对施行全髋关节、全膝关节置换及髋部周围骨折手术患者,推荐药物预防时间至少10d;与人工全膝关节置换术相比,人工全髋关节置换术后所需的抗凝预防时限更长。因需要长期抗凝而又无法使用口服药物的特殊人群(如孕妇),可以用低分子肝素过渡。对于地理位置偏僻的静脉血栓患者,由于监测不方便或对华法林有使用禁忌证者,也可以长期使用低分子肝素替代华法林,一般不超过6个月。对确诊DVT和PTE的患者,华法林疗程至少3个月,不可逆诱因如易栓症患者终身抗凝。利伐沙班根据骨科手术关节部位不同,其预防VTE的疗程在2~5周。目前尚缺乏磺达肝癸钠最佳疗程的统计。

六、根据个体化原则选择抗凝剂量

国内外肺栓塞治疗指南均推荐使用Raschke量表来指导普通肝素抗凝,其对于肝素起始量、维持量、调整肝素的速率、停药的标准等进行了细致的规定,提高了抗栓疗效。它建议静注肝素的负荷量为 80 U/kg ,持续静脉滴注的起始量为 $18\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。但经过临床使用后发现,该剂量偏大,使相当一部分患者APTT波动较大,不利于抗凝达标。前瞻性研究观察到国内PTE患者的肝素维持剂量小于国外患者,相当一部分PTE患者普通肝素有效抗凝维持量在 $11\sim 13\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 左右^[8]。这种差别,提示抗凝剂量除人种差异外,还存在其他多种影响因素。国内既往的回顾性资料显示有易栓症、血栓遗传病史及恶性肿瘤者,肝素维持量偏大。究其原因,可能与有血栓遗传家族病史患者血浆中AT-III缺乏;肺、肾实体肿瘤并PTE患者血浆中促凝物质过多以及有慢性PTE者AT-III消耗过多及肝素抵抗有关。而以骨折、创伤、冠状动脉

造影等有创操作为单发诱发因素的 PTE 者, 肝素需求量低于前者。Robert 研究指出血栓时期、年龄、吸烟史等多种因素也影响肝素需求量。其中, 吸烟者大于非吸烟者, 男性大于女性^[9]。由于凝血酶的逃避机制, 在患者栓塞症状出现的 24 h 后开始抗凝者肝素需求量小于 24 h 内治疗者, 这是因为抗凝达标越慢, 使得凝血酶“趁机”结合到栓子的机会越多, 因而逃避了肝素-抗凝血酶 III 复合物的作用, 导致数周或数月后栓塞复发。各种关于普通肝素的临床试验为规范化和靶向性抗凝提供了思路, 即高危患者的抗凝需快速而稳定达标: (1) 达标指 APTT 必须处于 45~70 s; (2) 快速达标指 24 h 内尽快达标; (3) 稳定达标指需要 APTT 连续 2 次以上达标。肝素剂量影响因素如此之多, 只有把握好符合患者及疾病需求的个体化有效剂量, 才能使抗凝快速而稳定达标改善预后。

七、根据血栓时期选择药物组合

急性期 PTE 指发病在 1 个月之内, 该时期的规范化抗凝治疗分三部分: 单纯肝素抗凝期、肝素和华法林重叠抗凝期及单纯华法林抗凝期。一般在肝素治疗后第 3 天开始加用华法林, 监测 INR 达标 (2~3) 并至少连续稳定 2 d 后停用肝素, 此后持续使用华法林到血栓诱因消除。其中危险度高者选择普通肝素, 非高危者选择低分子肝素或磺达肝葵钠。亚急性期 PTE 指发病在 1~3 月之间, 一般以单纯华法林抗凝为主, 该时期是否需联合使用肝素尚未达成共识, 但少数临床观察发现使用肝素能促进部分稳定性低的血栓自溶而减少慢性肺动脉高压的可能^[10]。慢性期 PTE 的抗凝治疗以华法林单独使用为唯一治疗选择, 且多由住院治疗过渡到家庭治疗。亚急性或慢性期患者存在华法林使用禁忌时 (如手术), 可以使用低分子肝素或磺达肝葵钠替代治疗。在大规模 PTE 临床试验结果未出来之前, 利伐沙班未被正式推荐运用于各个时期的 PTE 治疗。

总之, 近 10 年来, 随着医学的发展, 虽然不断涌现出新的抗凝剂, 但有关 PTE 抗凝的 RCT 治疗进展并不多; 现有的循证医学试验尚未能证实所有新型抗凝剂皆适用于 PTE 治疗, 也未能挖掘出替代普通肝素应用于大面积或高危 PTE 的可靠产品。而各种 PTE 指南

中关于抗凝的治疗建议更新较慢且缺乏分层治疗策略, 未能给临床医师提供具体的实践指导, 容易引起治疗思路混乱, 不利于合理化抗凝。当前肺血管病高昂的治疗负担和恶劣的预后, 迫使 PTE 治疗重点前移到 DVT 预防。本文通过根据治疗目的、血栓危险度、抗凝获益风险比、药物抗栓强度、个体化用药、疾病诱因和病程等几个角度来初步探讨抗凝药物的选择, 可能有利于建立合理规范和个性化的抗凝治疗, 但这远远还不够, 肺血管专科医师日益面临更多病情复杂的全科患者, PTE 全面防治之路任重道远, 迫切需要多科医师协同作战, 共同探讨改善 PTE 预后的合理化抗凝治疗方案。

参考文献

- [1] 姚咏明, 黄立锋, 林洪远. 2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 17-21.
- [2] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1788-830.
- [3] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南. *中华骨科杂志*, 2009, 29: 380-383.
- [4] 魏俊吉, 龚亚红, 王任直, 等. 神经外科术后肺血栓栓塞症的诊治. *中国医学科学院学报*, 2010, 32: 332-325.
- [5] Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 401S-428S. 15383479
- [6] Torbicki A, Perrier A, Konstantini S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315. 18757870
- [7] Harrison L, Johnston M, Massicotte PM, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg Loading Doses in Initiation of Warfarin Therapy. *Ann Intern Med*, 1997, 126: 133-136. 9005747
- [8] 罗华, 梁瑛. 肝素治疗肺血栓栓塞症达标剂量与达标时间初步研究. *心肺血管疾病杂志*, 2009, 28: 269-272.
- [9] Robert JC, Randall DS, Barbara AN, et al. Heparin kinetics: variables related to disposition and dosage. *Clin Pharmacol Ther*, 1981: 387-392. 7471609
- [10] 罗华, 梁瑛, 杨京华, 等. 华法令在肺血栓抗凝治疗中的剂量与使用方法. *中华现代内科学杂志*, 2006(5): 491-494.

(收稿日期: 2013-03-28)

(本文编辑: 张岚)