

2015NCS循证指南：神经危重症患者静脉血栓形成的预防

■ 译者及校译者：陶雯，杨一萍，朱靓，倪海丹，徐添，柯开富

译者单位

226001 南通
南通大学附属医院神经
内科
通信作者
柯开富
kekaifu_nt@126.com

【摘要】 神经重症患者因静脉血栓栓塞而死亡的风险很高，这是由瘫痪后的静脉血液瘀滞风险增加以及潜在的病理改变激活血管内皮增加血栓形成风险导致的。在许多情况下，标准的静脉血栓预防能够导致相关的出血风险。目前，尚缺乏前瞻性研究来验证不同的静脉血栓栓塞的治疗策略。由于缺乏可靠的证据基础，使得建立统一、基于循证医学的临床实践标准变得困难重重。因为对该指南的需求，美国神经重症监护协会决定通过推荐强度结构以及证据分级原则建立基于循证医学的指南，从而降低静脉血栓栓塞的发生率及相关并发症。

【关键词】 静脉血栓；卒中；蛛网膜下腔出血；外伤性脑损伤；脑出血；肺栓塞

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.10.014

静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)，包括深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)，多见于神经功能损伤导致瘫痪的重症患者。VTE导致的并发症是继心肌梗死和缺血性卒中后的第三大心血管死亡原因。估计全世界每年每1000人中有1~2人发生VTE，尽管有报道平均每每年每1000人中有高达3~4人发生VTE。在收住入ICU的成人患者中，每1000人至少有20人发生DVT或PE，而尽管有抗血栓药物的使用，每1000人中仍至少有14.5人发生VTE。

神经系统受损的患者可收入专门的神经病重症监护病房 (neurological intensive care unit, NICU) 或内/外科重症监护病房 (intensive care unit, ICU)。尽管据推测在该人群中发生VTE的风险很高，但在这一群体中尚没有可靠的基于人口的统计。许多因素导致了这种风险，其中主要是瘫痪导致的静脉血液瘀滞和长时间的昏迷状态。另外，这些患者的血凝块形成、扩展、固结有所增加。脑肿瘤、风湿性疾病及炎症性疾病也能通过影响中枢和周围神经系统引起内皮活化，促进血栓形成。脑

血管疾病如缺血性卒中和出血性卒中也可以通过影响血管内皮功能增加血栓形成的风险。虽然神经系统疾病在ICU外是较为常见的，但在ICU中其较低的发生率使得以大量人口为基础的统计分析变得困难，因此缺乏足够的资料来论述神经重症患者治疗的血栓栓塞预防。

这篇指南的目的是为临床医生提供一个基于循证医学的框架，选择合适的治疗方法来预防神经系统疾病患者的血栓形成，尤其是那些需要重症监护的患者，包括缺血性卒中、脑出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 和脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)、外伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI)、脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI)、脑肿瘤、神经肌肉疾病、脑外科术后和血管内介入治疗的患者。

1 方法

美国神经重症监护学会 (Neurocritical Care Society, NCS) 根据各专家对神经重症监护及预防静脉血栓形成的特定内容的经验选

定了一个多学科专家小组,危症监护医学学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)的一个代表被委任为两组织间的联系人。专家小组在对文献进行撰写及回顾前需公开所有与企业及本主题相关主体的关系。根据专业知识专家小组又被细分为主题相关的工作队伍。

在医学图书管理员的协助下,专家组对2013年1月1日前30年间的文献进行检索。随机对照试验优先考虑,同样也纳入了Meta分析。当上述研究不能获得病例系列时,回顾性研究也可纳入决策。采用GRADE分级进行证据的分析及校对。初步的建议由各工作组完成,然后由整个专家组进行审查。来自NCS内部以及NCS指南委员会领导机构的统计学专家逐步审核指南,随后进行外部同行评审,最终决策由NCS和SCCM批准,包括NCS的全体成员。最后的文件代表指南分会最终的分析结果。分会的所有利益冲突均在说明表中列出。

2 缺血性卒中重症患者的静脉血栓栓塞预防

缺血性卒中是世界范围内致死和致残的主要原因之一,是当今世界最重要的公共卫生挑战之一。缺血性卒中患者PE的发生率高达2.5%,卒中后的3个月内DVT和PE的发生率分别为2.5%和1.2%。在美国,如果卒中发生率及卒中后平均存活时间没有降低,那么收住入院的卒中患者存活数量将增加。这种情形下,静脉血栓栓塞的发生在神经重症监护病房将越来越普遍。

ICU内的缺血性卒中患者存在与高发病率和死亡率高相关的医学问题,这使得抗凝需求更为复杂。这包括在一些伴有需要抗凝的共病情况下的大面积大脑半球梗死的出血性转化风险,例如心房颤动、心力衰竭、静脉血栓栓塞。幸运的是,现在有许多基于随机对照试验的指南专门解决这些问题,包括美国心脏协会和美国胸科医师学会发布的指南。许多Meta分析探讨了缺血性卒中患者不同形式的

抗血栓药物,包括普通肝素(unfractionated heparin, UFH),低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH),弹力袜(compression stockings, CS),间歇性静脉挤压袜(intermittent venous compression stockings, IPC)。一般来说,所有的文献均支持使用普通肝素或低分子肝素来预防静脉血栓栓塞,联合IPC使用也是安全的。药物及机械性预防具有协同作用。一般来说,CS的效果尚不明确,但它们的使用是安全的,尽管这增加了皮肤破损的风险。

在CLOTS 3试验中,卒中后的0~3 d内开始使用IPC, VTE发生的绝对风险下降了3.6% (95%CI 1.4~5.8%)。两篇已发表的前瞻性实验表明了普通肝素及LMWH的有效性。PREVAIL试验认为在缺血性卒中时LMWH预防深静脉血栓的效果优于普通肝素。与UFH相比,使用LMWH的VTE风险降低了43% (RR 0.57, 95%CI 0.44~0.76, $P=0.0001$)。

总的来说,使用LMWH和UFH的缺血性卒中住院患者其发生严重的出血性并发症的风险是很低的。下肢运用CS或IPC对静脉进行外部压迫也是有益的,虽然它们的使用是合乎标准的,但是使用过程中可能导致的无意识损害和刺激静脉血栓的脱落仍是值得关注的,尤其是在使用这些预防措施前不能活动的患者中。

大脑中动脉大面积梗死行去骨瓣减压术后,是否给予药物预防静脉血栓栓塞还未明确。多数神经外科文献表明,行择期或急诊开颅手术的患者使用LMWH和UFH是安全的。考虑到脑梗死患者轻度偏瘫后VTE的风险及手术患者使用LMWH和UFH的相对安全性,在这一类人群中药物性及机械性静脉血栓预防是合理的。进行血管内治疗的患者,目前指导治疗的数据较少。对于进行血管内治疗过程中的患者而言,尽管众所周知绝大多数方案包括了大剂量肝素和经常包括重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue plasminogen

activator, rTPA), 目前依然很少有数据用来指导实践。在这种情况下, rTPA溶栓或去骨瓣减压术后24 h预防静脉血栓是合理的, 尽管这个建议并不被强有力的临床证据支持。

①我们建议在所有急性缺血性卒中患者中尽快启动药物预防VTE是可行的(强推荐和高质量证据)。②活动受限的急性缺血性卒中患者, 建议使用预防剂量的LMWH而不是UFH, 并联合IPC治疗(强推荐和高质量证据)。③由于缺乏足够的证据, 专家组不能给出CS预防VTE的建议, 虽然它们的使用似乎并无害处。④进行去骨瓣减压术或血管内治疗的卒中患者, 建议在外科手术或血管内治疗后立即给予UFH、LMWH和(或)IPC, 但使用rTPA的患者应在24 h后进行预防(弱推荐和低质量证据)。

3 颅内出血重症患者的静脉血栓栓塞预防

ICH的患者出现VTE的风险极高。在回顾性观察研究中ICH患者症状性DVT发生率为1%~2%, 在FAST试验安慰剂组为5%。在两个前瞻性观察实验中, 静脉血管超声检测到的DVT发生率为20%~40%。据文献报道临床上PE的发生率为0.5%~2%, 其中一半是致命性的。在两个回顾性大型数据库研究中, ICH患者VTE风险是急性缺血性卒中患者的2~4倍。

一项前瞻性随机试验表明, 及大腿的间歇性气压装置(thigh-high intermittent pneumatic compression devices, IPC)和梯度压力弹力袜(graduated compression stockings, GCS)联用使用较单独使用GCS能显著降低无症状性DVT的风险。CLOTS 3试验提供了额外的证据支持IPC对于ICH患者DVT预防的有效性。此外, CLOTS 1试验证实GCS不能预防静脉血栓栓塞并且会引起皮肤损伤。

小型前瞻性随机试验研究了ICH患者药物预防VTE的利弊。Dickmann及其同事比较了普通肝素皮下注射5000 IU tid和单独使用IPC, 而Boeer等前瞻性的研究了普通

肝素皮下注射5000 IU tid。由于VTE与出血的相关事件数量少、发生率低, 这些实验研究的质量是有限的。尽管实际观察到的数量少, 研究质量低, 但先前的两个meta分析已经研究了VTE药物预防的作用。由Paciaroni及其同事完成的另一个更综合的meta分析包含了Boeer、Orken等的前瞻性随机试验数据和另外两个更大的单中心回顾性观察实验。这个meta分析证明, 和不使用药物预防相比, 使用UFH或LMWH预防可以有效减少PE的发生(RR 0.37, 95% CI 0.17~0.80, $P=0.01$), 而在DVT、血肿扩大或死亡率上没有明显差异。在第九版ACCP抗栓治疗与血栓预防临床实践指南中, 对源于高质量研究的急性缺血性卒中患者药物预防后VTE的减少率和来自Boeer、Dickmann和Orken等质量有限的关于ICH患者血肿扩大的几率进行了比较, 将这作为ICH患者VTE药物预防推荐的基础。运用这些方法, VTE药物预防降低了症状性DVT(RR 0.31, 95% CI 0.21~0.42)和PE(RR 0.7, 95% CI 0.47~1.03)的风险, 而对血肿的扩大(RR 0.24, 95% CI 0.05~1.13)和死亡率(RR 1.05, 95% CI 0.46~2.36)没有影响。

①推荐在入院伊始使用IPC和(或)GCS预防VTE(强推荐和高质量证据)。②推荐血肿稳定和没有凝血功能障碍的VTE患者, 在入院后48 h内, 皮下注射预防性剂量的UFH或LMWH(弱推荐和低质量证据)。③推荐与药物预防同时使用IPC等连续的机械性预防措施(弱推荐和低质量证据)。

4 动脉瘤性蛛网膜下腔出血重症患者的静脉血栓栓塞预防

aSAH患者是VTE高风险人群。急性下肢DVT发生率为1.5%~24%, 临床上PE发生率范围为1.2%~2%。VTE和平均住院日的成倍增长($P<0.001$), 及心肺并发症风险增加密切相关, 包括心肌顿抑和肺水肿

(*OR* 2.8, 95%*CI* 2.4~3.2)。VTE也增加了并发感染的风险,包括肺炎和败血症(*OR* 2.8, 95%*CI* 2.4~3.3)以及血管痉挛(*OR* 1.3, 95%*CI* 1.0~1.6)。

在急性颅内出血存在的情况下,确定合适的VTE药物预防策略是具有挑战性的。患者也可能需要脑室外引流和(或)开颅手术处理破裂动脉瘤,这些操作也增加了出血的风险。很少有论文阐述aSAH后VTE药物预防问题。这一组的大多数建议都是基于对缺血性卒中患者的观察扩展所得。

神经和生理稳定、缺乏血管痉挛的临床和(或)超声证据处于良好功能评级的aSAH患者,早期活动有助于减少这类患者VTE的发生。全腿长的GCS不会显著降低DVT的发生风险而且会增加皮肤损伤的风险。相比于安慰剂组,IPC能降低DVT的风险。IPCs和抗凝剂一起使用在VTE预防方面具有叠加的效果。

普通肝素能降低DVT的风险。5000 IU SQ bid或tid虽已被使用,但未在aSAH患者中进行比较。尽管未被证实,UFH tid被认为会增加颅内出血的风险,而bid可能更安全,特别是在出血后或是颅内手术后的前几天。

LMWH也可以降低DVT的风险,但会增加颅内出血的风险。接受LMWH治疗的神经外科患者出血率会显著高于接受机械治疗的患者($P<0.0005$)。而普通肝素不会导致更高的出血率($P=0.40$)。对于做过开颅手术的患者,接受低剂量LMWH的好处可能被其坏处超过。LMWH有望预防0.8%~3.6%VTE的发生率,但也会增加0.4%~2.2%蛛网膜下腔出血的风险。假设SAH的致残率和致死率是VTE的2~3倍,可以认为LMWH比不采取预防更危险。

许多中心常规会给aSAH患者做下肢多普勒超声检查。这种方法是安全的,但是其有效性还有待验证。此外,这种方法的经济性尚需商榷。

①除了那些动脉瘤破裂将接受外科手术的

患者外(强推荐和低质量证据),建议对aSAH的所有患者用普通肝素来预防VTE(强推荐和高质量证据)。②建议尽快将IPC作为住院的aSAH患者的VTE预防手段(强推荐和中等质量证据)。③建议在动脉瘤外科或栓塞手术后24 h使用普通肝素作为预防VTE的方法(强推荐和中等质量证据)。

5 创伤性脑损伤重症患者静脉血栓栓塞预防

在入院的外伤患者中,PE是导致幸存者在24 h内死亡的第三大原因。严重的TBI是多发外伤患者DVT的一个独立危险因素,可能是由于运动减少,长时间通气,凝血因子的活化。

推迟或未采取预防措施的严重的TBI患者DVT的发病率为13%~17%。由于对脑外伤并伴有脑出血的患者缺乏基于循证医学的证据导致了血栓预防控制的多样性和机构之间的多样性,同时,也没有TBI患者VTE药物性预防(UFH和LMWH)或机械性预防(IPC)的统一标准。尽管在这类人群中VTE的发生率很高,并没有随机试验对早期或晚期药物性预防进行比较。在一个前瞻性队列研究中Nathans等发现,延迟超过4 d开始抗凝使深静脉血栓发生率增加3倍,严重颅脑损伤患者延迟>4 d血栓发生率增加2倍,回顾性研究发现当延迟超过48 h,脑出血合并多系统创伤患者深静脉血栓形成的概率是那些没有头部受伤者的3~4倍。

在这个人群中抗凝剂的选择上需要进一步研究。到目前为止,没有对伴有严重创伤性脑损伤和脑出血的多系统损伤患者进行LMWH和UFH抗栓作用的比较。存在脊髓损伤而不伴有头部损伤的多系统创伤患者,相关临床试验表明低分子肝素比普通肝素预防静脉血栓栓塞更有效。2001年东方创伤外科协会指南和第八版的美国胸科医师学会均给出了建议,推荐不伴有头部损伤的创伤性患者使用低分子肝素来预防静脉血栓栓塞。然而,对于外伤性脑出血(trumatic intracranial hemorrhage,

tICH), EAST指南指出没有足够证据建议使用低分子肝素,而美国胸科医师学会指南建议所有创伤患者使用低分子肝素。2007脑外伤协会指南认为在严重颅脑损伤的情况下,选择何种抗血栓药物是未知的,且没有足够的证据能为VTE抗凝预防的时机做出推荐。

①根据缺血性卒中及开颅术后的证据,建议在TBI发生或在开颅术完成后24 h内使用IPC预防VTE(弱推荐和低质量证据)。②建议TBI和ICH患者,在疾病发生的24~48 h内开始使用LMWH或UFH,开颅术后24 h后使用(弱推荐和低质量证据)。③根据神经系统损伤如缺血性卒中的数据资料,建议应用机械性方法,比如IPC预防TBI患者VTE的发生(弱推荐和低质量证据)。

6 脑肿瘤重症患者的VTE预防

20%~30%的恶性胶质瘤患者会发生VTE,脑肿瘤开颅术患者的DVT风险高达31%。脑肿瘤患者存在一些VTE危险因素,比如多形性胶质母细胞瘤、肿瘤体积较大、下肢瘫痪、高龄、较长的手术时间、化疗及激素的使用。

人群的DVT预防可以通过机械性(IPC)和(或)药物性手段(UFH或LMWH)。但在选择合适的方法时,必须考虑到出血性并发症的风险。药物治疗对于降低VTE风险有效。Simanek等研究了63名患高分化胶质瘤并伴有GCS的患者,让他们接受每日一次40 mg依诺肝素、2500 IU肝素或5000 IU肝素的治疗。24%(15/63)的患者患有VTE[60%(9/15)为PE,40%(6/15)为DVT]。接受了联合预防治疗的患者有5%(2/15)发生了VTE,没有相关出血性并发症的报道。Robbins等将5000 IU的达肝素钠用于42例新发多形性胶质母细胞瘤GBM患者。在平均6.3个月的肝素钠治疗期间,没有VTE或出血发生。Perry等在新诊断为恶性胶质瘤(级别3~4)的40名患者中检测了亭扎肝素的安全性。亭扎肝素在术后2 d~4周内

以4500 U皮下注射的剂量开始使用,并维持12个月。CNS出血率达5%。另一项研究中,Perry等将新诊断的胶质瘤患者随机分为两组,分别为达肝素钠组($n=99$)和安慰剂组($n=87$)。在最初的6个月,达肝素钠组的VTE发生率是9%,安慰剂组为15%($P=0.29$)。到6个月时,达肝素钠组的ICH发生率为3%,安慰剂组为0($P=0.22$)。12个月时,达肝素钠组的ICH发生率为5%,安慰剂组为1%($P=0.48$)。然而,Cage等回顾分析了86例接受外科切除脑膜瘤的患者,其中24例患者术后48 h内接受依诺肝素治疗,62例未接受预防,两组的颅内出血发生率未见显著差异(分别为12.5%和12.9%)。

对于大出血风险较低和缺乏出血性转化征象的脑肿瘤患者,推荐住院期间使用LMWH或UFH预防VTE(强推荐和中等质量证据)。

7 脊髓损伤重症患者的VTE预防

SCI是DVT的独立危险因素,尽管由于诊断方式的不同它在人群中的发生率是不同的。根据临床标准,下肢DVT的发生率为12%~64%。使用标记的纤维蛋白原、体积描记法或静脉造影等方式检测到,缺乏预防措施的患者DVT的发生率范围为50%~80%。麻痹性脊髓损伤患者在最初12周内总的DVT发生率为18%~100%,PE的发生率为4.6%~14%。脊髓损伤后的两周风险最高,3个月后风险逐渐降低。尽管6个月后DVT的发生率有所下降,但损伤后的数月仍有发生。

主动或被动运动锻炼和(或)弹力袜预防SCI患者的DVT效果是未知的。在以前瞻性临床试验中,将LMWH合并早期运动(72 h内)与LMWH合并晚期运动(8~28 d,平均12 d)进行比较,前者DVT发生率2%,后者26%。

IPCs的单独应用不足以预防SCI患者的DVT发生。Green和Merli报道联合应用IPCs和药物性措施能减少DVT的发生。如果不能实行机械性和药物性预防,应当考虑采用多普勒

超声进行筛查,一旦证实DVT的存在应随后在可能的部位放置下腔静脉滤器(inferior vena cava filter, IVF)。一部分高风险外伤的SCI患者,IVF滤器能有效预防症状性肺栓塞。

UFH和LMWH对于减少SCI的DVT发生是有效的。在第八版美国胸科医师学会的抗血栓指南中,使用UFH(2C等级)、LMWH(2C等级)或机械性预防,特别是IPC(2C等级),是优于不预防的。脊柱医学联合会推荐使用调整剂量的UFH。一项回顾性队列研究了90例急性外伤性SCI患者,分别给予达肝素钠(5000 IU QD)或UFH(5000 IU bid)治疗,两者VTE的发生率(7.78%)和抗血栓方式的选择上(UFH 3/47 vs 达肝素钠4/43)没有明显差异($P=0.7054$)。成本分析表明,调整剂量的UFH较依诺肝素30 mg bid更经济。

SCI患者DVT预防的疗程未确定。脊柱医学联合会推荐根据神经功能状态、其他危险因素、医疗条件、支持设备的可获得性来决定DVT预防的时间。

对于脊髓损伤患者:①脊髓损伤后的72 h内,VTE预防的启动越早越好(强推荐和高质量证据)。②不推荐单独使用机械性措施预防VTE(弱推荐和低质量证据)。③一旦出血得到控制,推荐使用LMWH或调整剂量的UFH(强推荐和中等质量证据)。④如果不能用LMWH或UFH预防VTE,建议使用IPC进行机械性预防(弱推荐和低质量证据)。

8 神经肌肉疾病重症患者的VTE预防

住院、危重症、瘫痪以及呼吸衰竭是DVT和PE明确的高危因素。因此有严重的神经肌肉疾病如吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS)和重症肌无力(myasthenia gravis, MG)的患者发生DVT和PE的风险极高。已出版的病例资料表明,GBS患者症状性DVT的发生率为4%~7%,PE为3%~7%。因此,VTE的并发症预防是这类患者的关键。但是,

对于系统性研究神经肌肉疾病住院或重症患者VTE预防效果的研究,专家小组没有进行验证。因此,我们选择从有数据存在的类似患者群体去推测,这些群体包括住院的及重症患者和脊髓损伤的患者。

许多Meta分析分析了住院患者及重症患者不同预防VTE措施的有效性。最近相关的Meta分析基于结局检测了4~8项随机对照试验(5206~8605例患者)。与未采用预防措施的患者相比,住院患者预防性运用UFH、LMWH或磺达肝羧,症状性DVT的RR值为0.47(95%CI 0.22~1),致命性PE的RR值为0.41(95%CI 0.22~0.76)。而非致死性PE、大出血和全因死亡差异无显著性。比较低剂量UFH(5000 SC IU bid-tid)和LMWH,两者DVT、PE及死亡率差异无显著性。然而LMWH可以显著地减少重大出血事件的相对风险(RR 0.48, 95%CI 0.24~0.99),但绝对效果很小,1000例经治患者只减少了5例。比较bid UFH和tid UFH(在混合性处理的Meta分析中间接地比较,因为这两个因素未被直接相互比较过),PE、DVT、大出血及死亡率在两者之间无统计学差异。

住院患者或重症患者的机械性DVT预防措施研究较少。在这类人群中,GCS不认为有利于防治症状性DVT、非致死性PE或降低死亡率。但根据CLOT 1试验的结果,它会显著增加皮肤破损/溃疡/水泡/坏死的风险(RR 0.48, 95%CI 2.34~6.91)。在外科手术的患者中,GCS和IPC联合药物预防与DVT风险降低有关,与PE无关。该问题还未在内科患者中进行研究。有建议表明LMWH在这类患者中比bid UFH能更有效地预防症状性PE(RR 0.58, 95%CI 0.34~0.97)。但这个结论来自单个小样本PE事件试验的结果。没有相关的数据来指导这类ICU患者VTE预防的持续时间。

对于神经肌肉疾病的患者:①推荐用预防性剂量的UFH(每日两次或三次)或LMWH或

磺达肝素作为预防VTE的首选方法(强推荐和中等质量证据)。②对于药物性预防措施有高出血风险的患者推荐IPC(强推荐和中等质量证据)。③神经肌肉疾病患者推荐药物联合机械性预防措施(IPC)(弱推荐和低质量证据)。④推荐对药物预防性治疗或IPC治疗都不耐受的患者只用GCS(弱推荐和低质量证据)。⑤推荐对于住院急性期或是直到能下床走路前连续使用一段时间的VTE预防措施(弱推荐和低质量证据)。

9 神经外科和神经血管介入治疗的重症患者的VTE预防

术后的VTE如DVT和PE,是影响神经外科发病率和死亡率的重要因素。神经外科的患者及其病程有着高度多样性,因此接受不同手术治疗的患者,例如择期脊柱手术、脑肿瘤切除术、微创介入手术等,他们VTE的发生率也不尽相同,DVT发生率范围为0~15.5%,大规模脊柱重建手术患者PE发生率高达15%。择期脊柱手术患者VTE总发生率为0.3%~31%,预估总风险为2.1%;其中,DVT和PE的发生率分别都为0.4%。特定的手术体位,如俯卧位或跪式,不导致任何VTE的发生。肿瘤开颅术的患者,其DVT和PE并发率已低至3%,高级别神经胶质瘤为28%。对于神经系统血管内介入治疗的患者尚缺乏相关资料。患者在血管内治疗过程中接受抗凝治疗,可能会影响血栓栓塞事件的发生。

在过去的40年中,许多试验旨在研究能减少包括开颅术后的神经外科患者VTE发生的方法,最常见的措施有CS、IPC、LMWH和UFH。最近的两项meta分析比较了VTE预防的潜在好处和风险,包括颅内出血。最新的一项meta分析包括了30个前瞻性研究(18个随机对照试验和12个队列试验),结论是LMWH不如IPC有效(LMWH: RR 0.60, 95% CI 0.44~0.81; IPC: RR 0.41,

95% CI 0.21~0.78),但在后来的头对头等效试验中,并未观察到疗效的显著差异。该项meta分析表明在有限的ICH风险下LMWH和IPC的安全性和有效性相仿。

然而,这些大型的meta分析并没有说明VTE预防在特定的神经外科患者亚群中的风险和益处。肝素与其他方式相比有效但有高出血风险。对于麻醉后或一般的开颅手术患者,LWMH的预防措施增加了术后颅内出血的相关性。相比之下,其他研究报告了开颅术后患者围手术期LMWH或UFH的使用有相似的风险。大型的前瞻性队列研究表明,LWMH对于择期脑胶质瘤开颅术和一般开颅术是安全的。GCS、IPC联合LMWH或UFH在复杂的脊柱手术中已被有效使用。严重的脊髓损伤或复杂的脊柱手术中,下腔静脉滤器的使用并没有得到充分研究,小规模病例分析提示这只对创伤性患者有一些益处,然而,更多的证据和数据表明益处有限,并且更可能造成伤害。IPC联合LMWH或UFH在择期的开颅手术中被认为是有益的。

在颅内血管内治疗过程中抗凝的患者,其出现颅内出血的风险增加。也有一些证据表明只要严格控制活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),在脑室外引流后加以全身肝素化不会增加不管是症状性或无症状性的脑室外引流相关出血。

9.1 择期脊柱手术的VTE预防建议

①特定的手术体位,如俯卧位或跪式,不导致任何VTE的发生。我们建议只考虑IPC用于VTE预防(弱推荐和低质量的证据)。②标准的择期脊柱手术,建议下床活动或机械性VTE预防措施(GCS或IPC),也可联合LMWH。对于VTE高风险患者,建议下床活动、GCS或IPC、LMWH的联合治疗(强烈推荐和中等质量的证据)。③由于增加出血风险,肝素只作为其他VTE预防措施的备选方案(强烈推荐和中

等质量的证据)。

9.2 复杂脊柱手术的VTE预防建议

①推荐使用IPC联合LMWH或UFH (强烈推荐和中等质量的证据)。②在严重脊髓损伤或复杂脊柱手术中不推荐常规使用下腔静脉滤器 (弱推荐和低质量的证据)。③在PE和DVT患者或不耐受抗凝治疗的患者,可移动的下腔静脉滤器可作为临时性的预防措施 (弱推荐和低质量的证据)。

9.3 择期开颅手术的VTE预防建议

①推荐在开颅手术后24 h内使用IPC联合LMWH或UFH (强烈推荐和中等质量的证据)。②推荐在胶质瘤标准切除术后24 h内使用IPC和LMWH或UFH (强烈推荐和中等质量的证据)。

9.4 择期颅内/动脉内手术的VTE预防建议

①推荐使用CS和IPC直到患者能下床行走 (弱推荐和低质量的证据)。②推荐立即使用LMWH或UFH作为预防性抗凝措施 (弱推荐和低质量的证据)。

9.5 颅内血管内治疗的VTE预防建议

①因卒中或其他神经系统损伤而导致的偏瘫患者,在APTT检测后,推荐在24 h内启用药物性预防措施如UFH或机械性VTE预防措施如IPC或CS (弱推荐和低质量证据)。如

果进行了rtPA或其他溶栓药物治疗,谨慎建议至少在溶栓24 h后进行药物性预防 (弱推荐和低质量证据)。②择期手术的患者可能不需要早期LMWH或UFH,但有可能从早期下床活动,和(或)机械性预防措施如IPC或CS中获益 (弱推荐和非常低质量的证据)。

10 结论

在以循证医学为基础,制定神经重症患者VTE预防措施的过程中,面临的最重要的挑战是缺乏随机的对照的并有充分统计效能的临床试验。显而易见,围绕VTE预防这一特定护理问题,还需要大量的临床试验来解决临床问题。由于患者的复杂性以及VTE的少见性,使得这类研究具有挑战性。

这些指南是未来临床研究的出发点,应用于制定神经重症VTE的预防性方法。研究基于根据风险收益比值、患者价值和偏好、资源可利用性来确定推荐强度的GRADE分级。需要注意的是,尤其是若为低推荐等级的意见,实施者要在运用前仔细考虑患者的个体化因素。我们鼓励指南使用者们在临床实践中将自身经验与文中的证据综合运用。美国神经重症监护学会计划当新证据出现时更新这些指南。

(来源: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12028-015-0221-y>)
(收稿日期: 2016-02-15)