

指南解读

DOI: 10.19538/j.fk.2021020119

妊娠期和产褥期静脉血栓栓塞的预防:2020年昆士兰临床指南解读

沈丽霞, 王子莲

关键词: 静脉血栓栓塞; 预防; 指南

Keywords: venous thromboembolism; prophylaxis; guideline

中图分类号: R714 文献标志码: A

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)可分为深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)。孕产妇因其特殊的生理状态,在妊娠期及产褥期发生VTE的风险较非妊娠期显著增加^[1]。近年来,随着孕产妇高龄、肥胖、妊娠合并症和并发症等风险因素增加,VTE发病率和病死率不断上升^[2-4]。

昆士兰卫生组织(Queensland Health)在2014年发布妊娠期和产褥期静脉血栓栓塞的预防指南(简称旧版指南)^[5],并于2020年3月对该指南进行了更新(简称新版指南)。本文针对该指南的主要更新内容进行解读。

1 VTE 风险因素评估

正确评估VTE的风险因素有助于临床医师识别高危孕产妇,从而做出相应的预防措施,降低妊娠期和产褥期VTE的发病率和病死率。在旧版指南中,高风险因素的识别仅以既往VTE病史或VTE家族史为基础,其他风险因素分为社会人口学、个人病史和妊娠相关风险因素3大类。新版指南对高风险因素内容进行了较大改动,对其他风险因素的内容和评估方式也进行了更新。增加和修改后的风险因素包括。

1.1 高风险因素

1.1.1 妊娠前药物应用 妊娠前因任何原因使用抗凝药物、既往VTE史合并易栓症高风险、无诱因的VTE复发 ≥ 2 次、本次妊娠期合并VTE,存在任意1项者即为高风险。

1.1.2 病史 与手术无关的既往VTE史、有诱因的VTE复发 ≥ 2 次、活动性自身免疫或炎症性疾病、合并症(如癌症、肾病综合征、心力衰竭、镰状细胞病和1型糖尿病合并肾病),存在任意1项者即为高风险。

1.1.3 易栓症 妊娠期和产褥期VTE患者中有20%~50%存在易栓症^[6]。对于有易栓症的女性而言,如合并家族VTE史,发生VTE的风险将增加2~4倍^[7]。新版指南将易

栓症作为独立高风险因素,对易栓症的风险等级划分和处理措施进行了详细描述。新版指南中易栓症高风险包括以下任意一项: > 1 个实验室指标提示易栓症、抗磷脂综合征、抗凝血酶缺乏、莱顿第V因子(FVL)纯合突变、凝血酶原纯合突变、FVL/凝血酶原突变杂合子、蛋白C缺乏、蛋白S缺乏;易栓症低风险包括以下任意1项:FVL杂合突变、凝血酶原杂合突变、抗磷脂抗体阳性^[8]。

1.1.4 其他 妊娠期间住院、卵巢过度刺激综合征(早孕期)、妊娠期和产褥期进行手术、严重妊娠剧吐或需要静脉补液的脱水,存在任意1项者即为高风险。

1.2 其他风险因素及预防措施 旧版指南根据风险因素的个数界定不同风险的孕产妇,新版指南在修改风险因素的同时,采用风险因素赋值并相加的方法进行评估,具体风险因素及分值见表1。妊娠期风险因素评估为产前风险因素的总分值,产褥期风险因素评估为产前风险因素和产后风险因素的总分值。

值得注意的是新版指南中对肥胖人群进行了更具体的划分,旧版指南将BMI ≥ 30 作为一项风险因素,而研究显示妊娠期和产褥期发生VTE的风险随着肥胖程度增加而增加,以正常BMI(18.5~24.9)孕产妇为参照,妊娠期和产褥期BMI 30~34.9者发生VTE的风险分别是正常BMI的1.37、1.74倍,BMI 35~39.9者分别是1.40、2.70倍,BMI ≥ 40 者分别是2.89、3.64倍^[9],因此,新版指南将肥胖人群进一步划分为BMI 30~39和 ≥ 40 ,分别赋予1分和2分。

2 预防VTE的时机

2.1 存在高风险因素的孕产妇 对于符合高风险因素(见前文所述)中的1.1.1者,应开始或继续预防,直至产后6周。符合1.1.2者在早孕期开始预防,直至产后6周。符合1.1.3者,如为易栓症高风险或需要预防的易栓症低风险者,在妊娠期进行预防,直至产后6周。符合1.1.4者,在住院期间或治疗期间进行预防。

2.2 存在其他风险的孕产妇 对于妊娠期间其他风险因素总分=3分者,从孕28周开始预防; ≥ 4 分者,从进行评估

基金项目:国家自然科学基金(81771606)

作者单位:中山大学附属第一医院产科,广东广州 510080

通讯作者:王子莲,电子信箱:wangzil@mail.sysu.edu.cn

开始预防。产后其他风险因素总分=2分者,预防至出院;≥3分者,需预防7 d,如风险因素持续存在则需更长时间。

表1 妊娠期和产褥期VTE的风险因素评估

风险因素	分值(分)
产前风险因素	
无诱因或雌激素诱发的VTE家族史(1级亲属)	1
与手术相关的既往VTE史	3
年龄≥35岁	1
产次≥3次	1
吸烟(任何数量)	1
静脉曲张	1
目前BMI 30~39	1
目前BMI≥40	2
人工授精/辅助生殖技术	1
多胎妊娠	1
本次妊娠并发子痫前期	1
妊娠期制动	1
目前有系统性感染	1
孕前糖尿病	1
产后风险因素	
产时中转剖宫产	3
择期剖宫产	1
产程≥24h	1
器械助产	1
产后出血>1000mL或需要输血	1
死产	1
与剖宫产相关的子宫切除术	3

3 预防VTE的药物

目前,妊娠期和产褥期预防VTE的药物主要有低分子肝素(low molecular-weight heparin, LMWH)、普通肝素(unfractionated heparin, UFH)和华法林等。新版指南对使用LMWH和UFH时的监测进行补充。

3.1 药物预防VTE时的监测 LMWH和UFH均不透过胎盘、无致畸性证据,并可在哺乳期使用^[1,8,10]。在使用药物预防VTE时,需注意有无肝肾损伤、血小板减少等并发症的发生。与UFH相比,LMWH发生出血事件、肝素诱发的血小板减少症及肝素诱发的骨质疏松症风险更低^[10-12]。

使用LMWH预防时,应监测血小板计数和血清肌酐水平,以防发生肾损伤(肌酐清除率<30mL/min)或血小板减少(<100×10⁹/L)。当出现肾损伤时,应减少LMWH剂量,或考虑使用UFH。不推荐日常监测抗Xa因子水平。

使用UFH预防时,应监测血小板计数和有无肝素诱发的血小板减少症。

3.2 药物预防VTE的剂量 根据不同剂量的适用范围可分为标准性预防剂量、高预防剂量以及治疗性剂量。目前,针对最佳剂量方案的研究数据有限,不同地区使用的最佳剂量方案标准不一。在旧版指南的基础上,新版指南对体重过轻(<50kg)或过重(>130kg)人群的标准性预防剂量和高预防剂量进行了推荐(见表2)^[1],对于高预防剂量,新增的推荐仍无证据支持,因此,建议此部分人群咨询专家建议进行预防。新版指南对于治疗性剂量的药物和用量推荐无改动,在此不再赘述。亚洲人群肥胖人数相对较少,对于该部分人群的循证医学证据不足,新版指南基于体重划分的剂量推荐有助于指导临床医师对肥胖或低体重人群推荐合适的药物剂量预防VTE。

表2 预防VTE的药物及推荐的标准性预防剂量和高预防剂量

目前体重(kg)	组别	预防药物		
		达肝素(LMWH)	依诺肝素(LMWH)	肝素钠(UFH)
<50	1	2500 U qd	20 mg qd	考虑减少用量
	2	2500 U bid	40 mg qd	考虑减少用量(5000 U bid)
50~90	1	5000 U qd	40 mg qd	5000 U bid
	2	5000 U bid	80 mg qd	7500 U bid
90~130	1	7500 U qd	60 mg qd	7500 U bid
	2	5000 U bid	80 mg qd	7500 U bid
131~170	1	10 000 U qd	80 mg qd	7500 U bid
	2	7500 U bid	60 mg bid	7500 U tid
≥171	1	75 U/kg qd	0.5 mg/kg qd	7500 U bid
	2	7500 U bid	60 mg bid	7500 U tid

注:1:标准性预防剂量;2:高预防剂量;qd:每日1次,bid:每日2次,tid:每日3次

4 不同药物剂量推荐的适用范围

根据不同的高风险因素或其他风险因素的总分使用不同的剂量推荐。

治疗性剂量:符合高风险因素(见前文所述)中的1.1.1者,有VTE家族史但无个人史的易栓症高风险者(>1个实验室检查提示易栓症、抗磷脂综合征、抗凝血酶缺乏)。

高预防剂量:有VTE家族史但无个人史的易栓症高风险者(抗凝血酶缺乏)。

标准性预防剂量:符合高风险因素中的1.1.2、1.1.4者,除适用于治疗性剂量和高预防剂量的易栓症高风险者,易栓症低风险需要抗凝治疗者及其他风险需要抗凝治疗者。

5 预防VTE的非药物措施

新版指南中非药物措施仍分为两大类,但对其内容进行了完善。

5.1 补充水分及运动 孕产妇每日所需液体量因环境、运动、个体新陈代谢等因素有所不同,建议妊娠期女性平均每天摄入2.3L液体,哺乳期女性每天摄入2.6L液体^[11]。对于无运动禁忌证的孕产妇,在综合考虑运动类型、强度、持续时间等因素的情况下进行适量运动^[12]。不推荐存在VTE或使用药物预防血栓形成时进行深层组织按摩^[13]。

5.2 机械方法 除了旧版指南已推荐的梯度加压弹力袜(GCS)、间歇充气加压装置外,新版指南还增加了抗血栓弹力(TED)袜和持续充气加压装置的使用。

5.2.1 使用机械方法的禁忌证 所有机械方法的禁忌证包括:严重的外周动脉疾病或溃疡、近期植皮、外周动脉旁路移植术、充血性心力衰竭导致的严重下肢水肿或肺水肿、已知对相关制造材料过敏和严重的下肢局部疾病(如坏疽、皮炎、未经处理的感染创面、脆弱的纸样皮肤)。使用弹力袜的禁忌证包括:因中风入院、严重的腿部畸形或病态肥胖导致无法正确贴合、严重的周围神经病变。

5.2.2 使用机械方法的适应证 加压装置:推荐在剖宫产术后至少使用至第2天;有VTE风险因素并且正在住院或制动者,应提供使用;对于正在住院的产妇,如无法使用弹力袜,应考虑整晚使用加压装置^[14]。

弹力袜:推荐在妊娠期或产褥期接受药物预防时使用;建议产妇在完全活动后考虑使用。其中GCS主要用于非卧床患者,弹力袜主要用于卧床患者或术后即刻预防下肢充血^[15]。

6 小结

新版妊娠期和产褥期静脉血栓栓塞的预防指南较旧版增补了许多内容,包括VTE的风险因素、预防方案、预防措施的适应证和禁忌证等,对指导临床工作有很大帮助。我国孕产妇高龄化、辅助生殖技术发展、妊娠合并症等问题日益突出,但目前仍缺乏多中心、大样本的高质量循证医学证据支持相关预防措施的有效性。国外指南的更新为国内同行预防VTE提供了参考,期望我国相关研究发展可与国外指南的精华之处结合,切实应用于临床当中。

参考文献

[1] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin

No. 196: thromboembolism in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(1): e1-e17.

- [2] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management (Green-top Guideline No. 37b) [EB/OL]. <https://www.rcog.org.uk>. [2020-03-01].
- [3] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(10): 697-706.
- [4] Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 132(1): 4-10.
- [5] Queensland Health. Queensland clinical guidelines (No. MN14-9-V5-R19): venous thromboembolism (VTE) in pregnancy and the puerperium [EB/OL]. <https://www.health.qld.gov.au/qcgc>. [2020-03-01].
- [6] James AH. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2012, 55(3): 774-787.
- [7] Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 92-128.
- [8] McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012, 52(1): 3-13.
- [9] Butwick AJ, Bentley J, Leonard SA, et al. Prepregnancy maternal body mass index and venous thromboembolism: a population-based cohort study [J]. *BJOG*, 2019, 126(5): 581-588.
- [10] Melbourne Australia. Therapeutic guidelines limited. Therapeutic guidelines: therapies used for VTE prophylaxis [EB/OL]. <https://www.tg.org.au>. [2020-03-22].
- [11] National Health and Medical Research Council. Nutrient reference values [EB/OL]. <https://www.nhmrc.gov.au>. [2020-03-22].
- [12] Australian Government Department of Health. Australia's physical activity and sedentary behaviour guidelines for adults (18-64 years) [EB/OL]. <https://www.health.gov.au>. [2020-03-21].
- [13] The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Exercise during pregnancy [EB/OL]. <https://ranzocg.edu.au>. [2020-03-21].
- [14] Morgan ES, Wilson E, Watkins T, et al. Maternal obesity and venous thromboembolism [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2012, 21(3): 253-263.
- [15] Sajid MS, Desai M, Morris RW, et al. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (5): CD007162.

(2020-09-14收稿 2020-10-24修回)