

大医精诚  
博学创新



# 不规范抗凝治疗病例的反思

山西大医院 血管外科

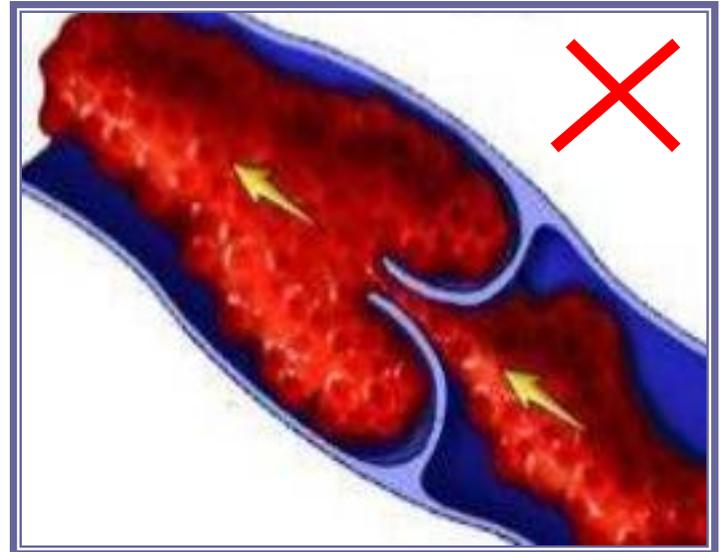
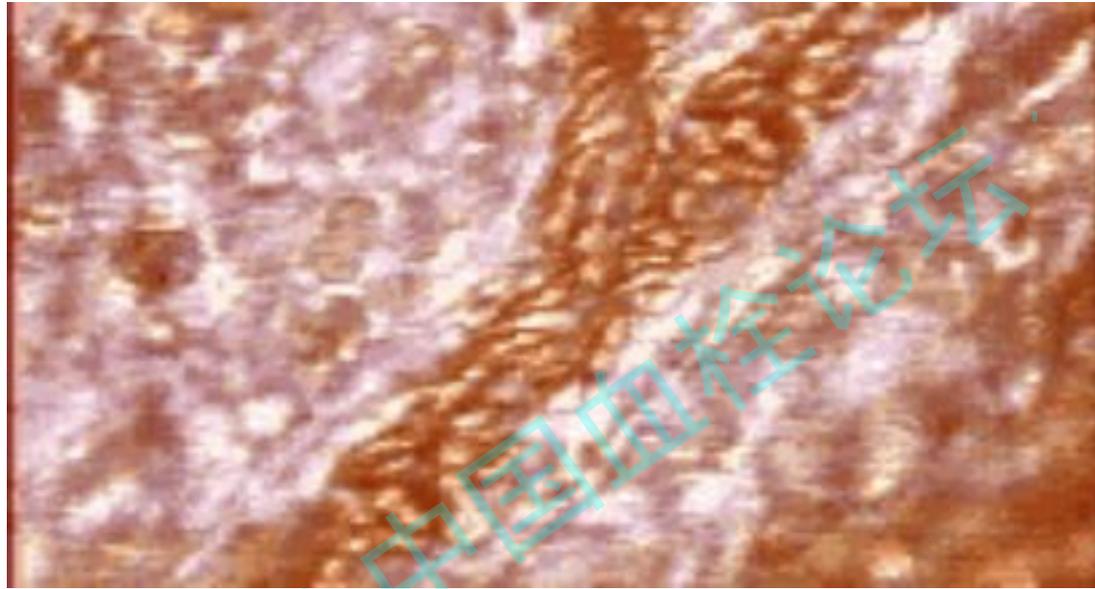
杨涛

2017年 中国血栓论坛

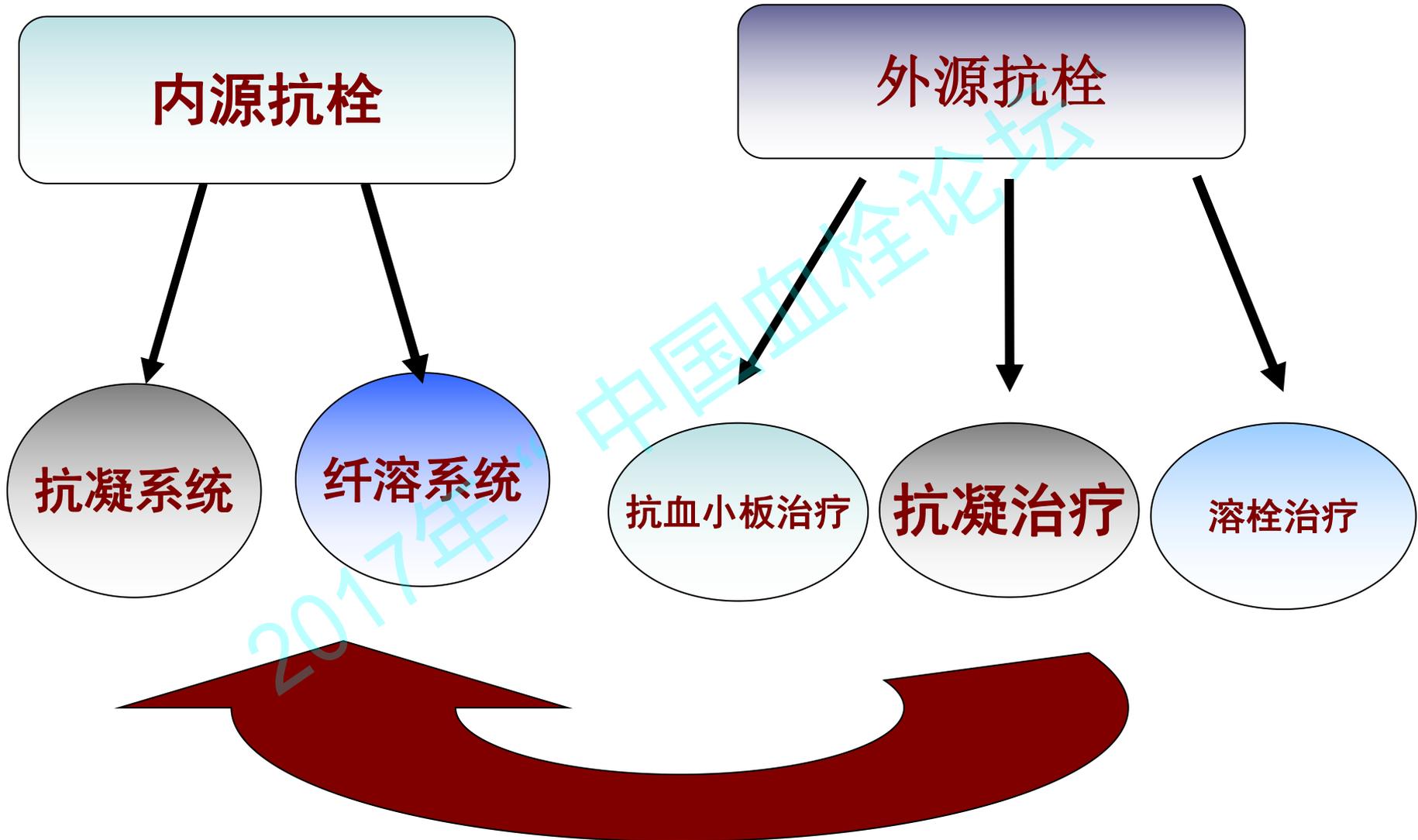
抗凝系统 ← 凝血系统 → 纤溶系统



内皮细胞的完整



# 人体自然与外源性抗栓过程



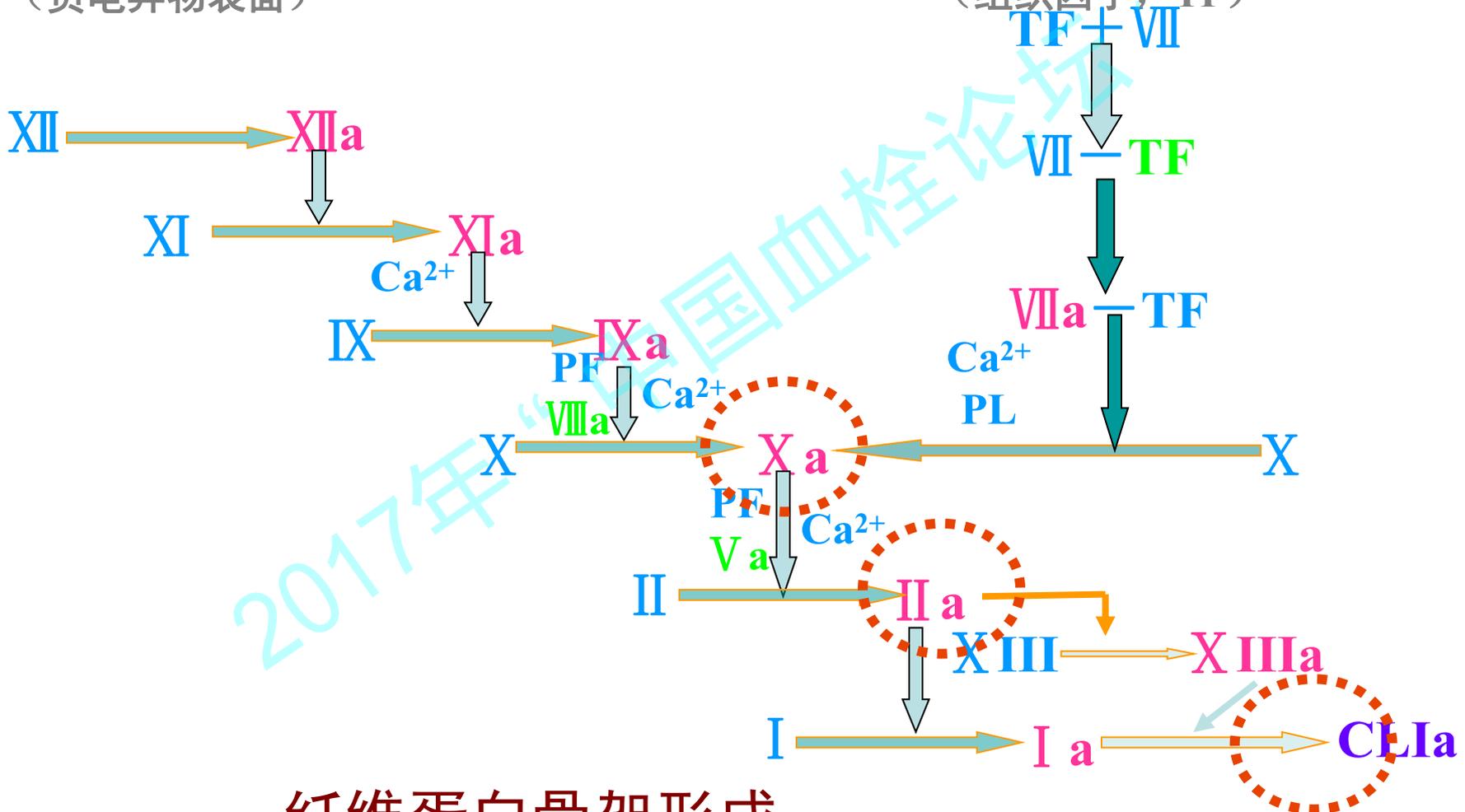
# 凝血系统

## 内源性凝血

(负电异物表面)

## 外源性凝血

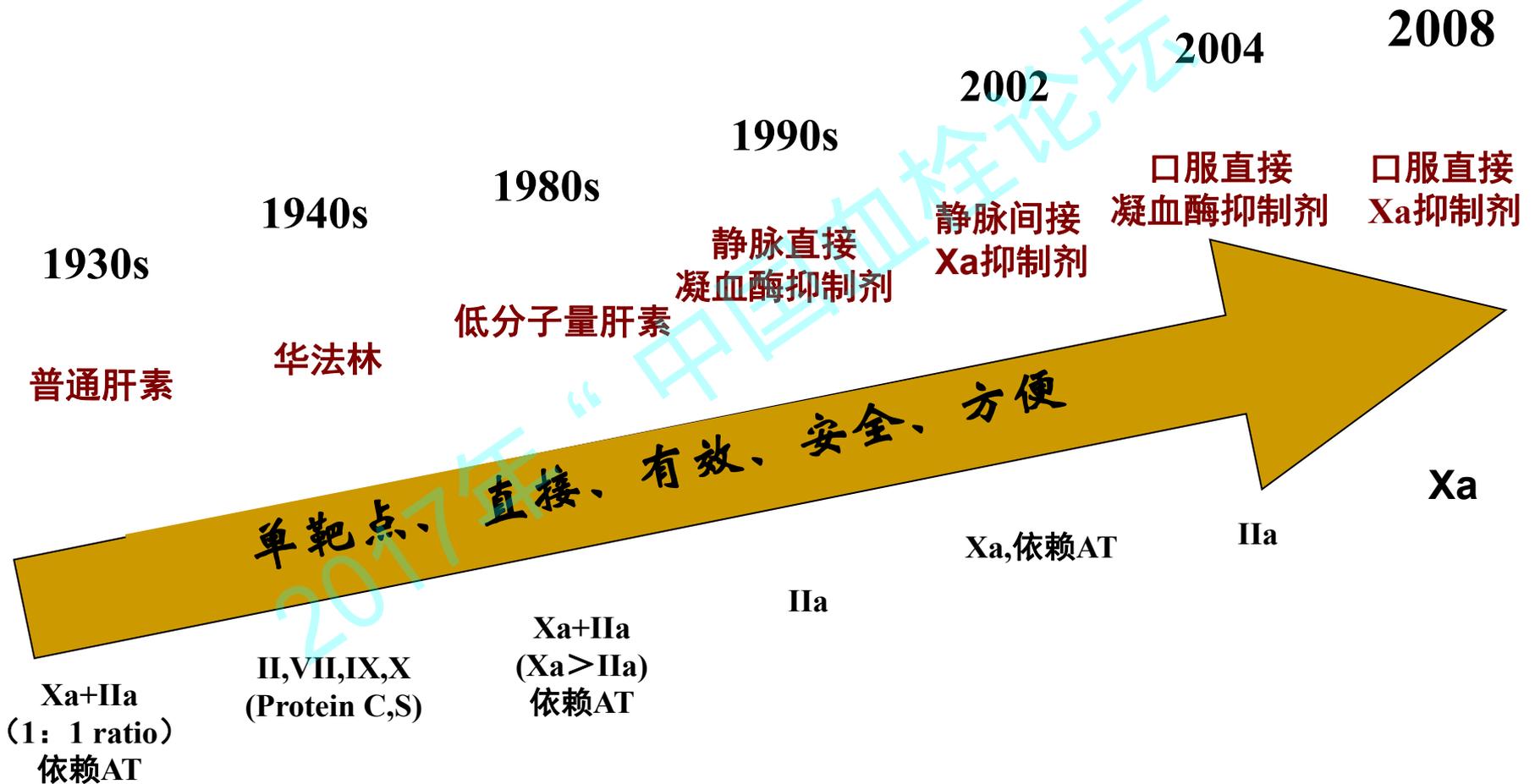
(组织因子, TF)



纤维蛋白骨架形成



# 重视规范基础上的个体化抗凝治疗





# 抗凝治疗的困惑和现状

抗凝药物的选择

药物剂量的把握

抗凝期限的规划

抗凝失败的应对

抗凝禁忌的处理

抗凝风险的评估

抗凝过度

抗凝不足

抗凝并发症的发生

# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST  
ONLINE

## Executive Summary : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Gordon H. Guyatt, Elie A. Akl, Mark Crowther, David D. Gutterman, Holger J. Schünemann and for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel

*Chest* 2012;141:7S-47S  
DOI 10.1378/chest.1412S3

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:  
[http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2\\_suppl/7S.full.html](http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/7S.full.html)

Supplemental material related to this article is available at:  
[http://chestjournal.chestpubs.org/content/suppl/2012/02/06/141\\_2\\_suppl\\_7S.DC1.html](http://chestjournal.chestpubs.org/content/suppl/2012/02/06/141_2_suppl_7S.DC1.html)

*Chest* is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935.  
Copyright © 2012 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder.  
(<http://chestjournal.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>)  
ISSN:0012-3692

AMERICAN COLLEGE OF  
 CHEST  
PHYSICIANS®

Downloaded from [chestjournal.chestpubs.org](http://chestjournal.chestpubs.org) by guest on March 2, 2012  
© 2012 American College of Chest Physicians

# Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association   
*Learn and Live.*

## Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : A Scientific Statement From the American Heart Association

Michael R. Jaff, M. Sean McMurtry, Stephen L. Archer, Mary Cushman, Neil Goldenberg, Samuel Z. Goldhaber, J. Stephen Jenkins, Jeffrey A. Kline, Andrew D. Michaels, Patricia Thistlethwaite, Suresh Vedantham, R. James White and Brenda K. Zierler

*Circulation* published online March 21, 2011

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214

Copyright © 2011 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

# 个体化抗凝概念

患者具体情况

年龄  
体重  
病因  
合并症  
疾病分级  
手术情况  
联合用药  
教育背景  
经济条件  
用药依从性

抗凝药物个体化  
抗凝剂量个体化  
抗凝时程个体化

药物具体情况

作用机制  
敏感性  
有效性  
安全性  
代谢途径

以循证医学证据为基础

各种抗栓指南

# 规范化抗凝治疗是VTE防治的基石



抗凝药物是各科医生必备的工具，我们应在指南的引导下，根据临床实践及各种抗凝药物的特点，实现规范基础上的个体化抗凝治疗。

**关注!!!**

华法林的桥接问题

华法林的监测问题 INR 2.0-3.0

利伐沙班的剂量问题 30mg? 20mg? 10mg?

肝素的剂量与监测问题 APTT \TT\ACT

低分子肝素的剂量问题 100U/kg

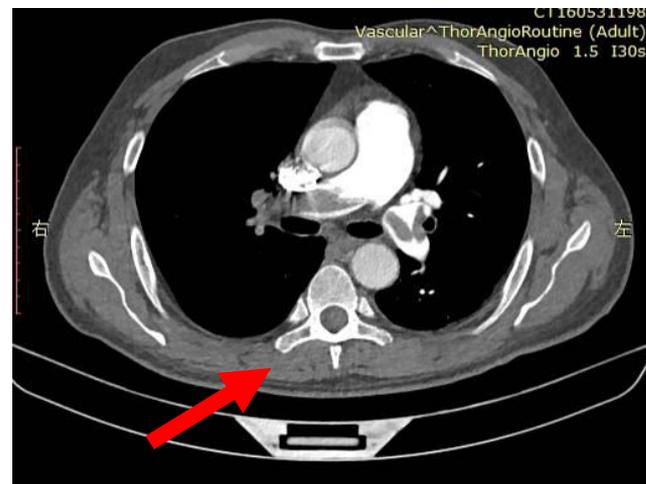
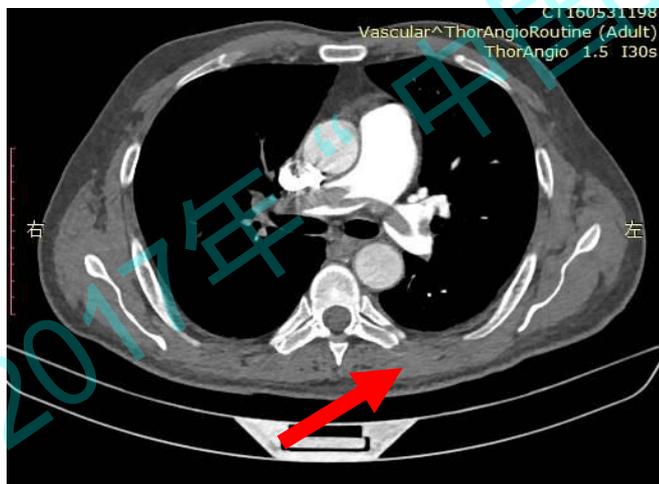
抗凝的期限问题

# 病例1

## 不规范抗凝之一 剂量选择不合理



**基本信息：**患者 男性 57岁，髌关节术后  
**利伐沙班5mgQd**，30天后左下肢肿胀，次日出现呼吸困难、心悸，全身湿冷、晕厥一次。心率100次/分，PaO<sub>2</sub>:69mmHg；D-二聚体 4677ng/ml。



**诊 断：**急性下肢深静脉血栓形成，急性肺栓塞



## 病例2 不规范抗凝之一 不恰当的初始治疗方案

患者，男性，87岁，当地医院诊断下肢深静脉血栓，**华法林3mg，一日三次**，十天后，消化道大出血

**INR: 10.29,**

处理：维生素K，输注血浆 浓缩红细胞等治疗，保护胃黏膜等治疗。

消化道出血纠正后，行胃镜检查，未发现异常，给予利伐沙班15mg，一日一次口服，病情平稳。

华法林与其他抗凝桥接 3-5天之后，监测INR 达到2.0-3.0之间 24小时后，单独使用利伐沙班：15mg BID 21天 之后 20mgQD；不同低分子肝素给药剂量不同

# 病例3

患者 65岁

诊断：左下肢深静脉血栓+肺栓塞

治疗：抗凝+CDT

出院：华法林剂量 3mg

INR 2.01

出院后一周 INR 8.79 停华法林

3天后 INR 6.52

8天后 INR 4.18

13天后 INR 2.23

IWPC Warfarin Dose Calculator			
detailed instructions and examples can be found at the Instructions tab			
Variable	Units or Allowed Values	Enter Value	Error Messages/Warnings
Age	Years	62	
Height	Centimeters (cm)	170	
Weight	Kilograms (kg)	75	
VKORC1 genotype	A/A A/G G/G U ((for Unknown))	A/A	
CYP2C9 genotype	*1/*1 *1/*2 *1/*3 *2/*2 *2/*3 *3/*3 U (for Unknown)	*3/*3	
Race	A (for Asian) B (for Black or African American) C (for Caucasian or White) U (for Unknown or Mixed Race)	A	
Taking Enzyme Inducer	Y (for Yes) N (for No or not known)	N	
Taking Amiodarone	Y (for Yes) N (for No or not known)	N	
Computed Weekly Starting Dose (mg/week):		5	

华法林  
周剂量  
5mg

<http://www.WarfarinDosing.org>

目前 华法林 0.75mg  
INR 2.0-3.0之间 稳定

2008年FDA批准华法林使用说明书中：使用华法林之前进行VKORC1 和CYP2C9基因型检测

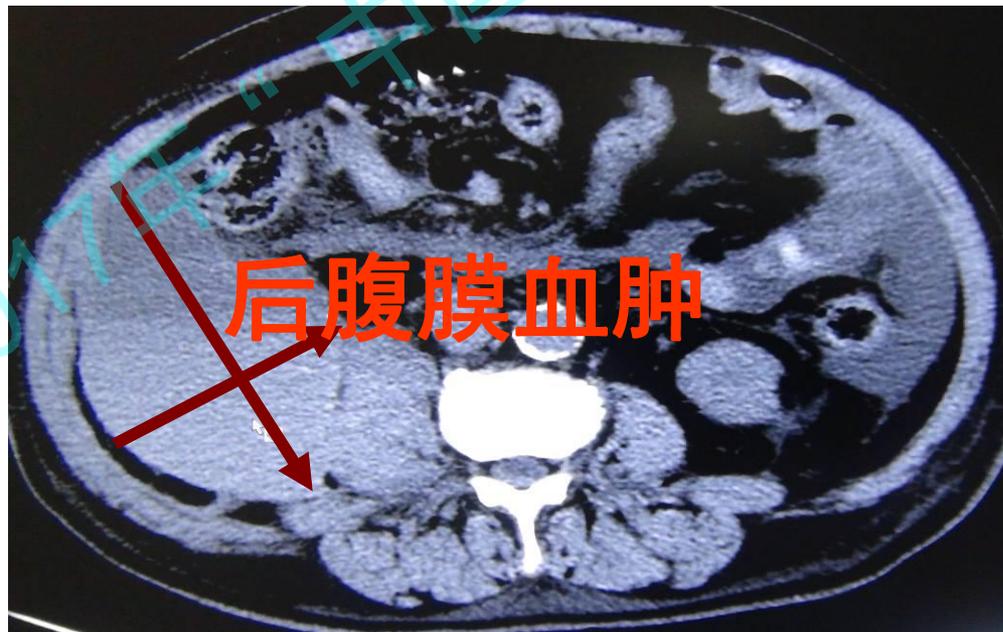
# 病例4

## 不规范抗凝之一 忽略合并用药

基本信息：患者，男，71岁，冠脉支架植入术后2月  
出现左下肢深静脉血栓形成 治疗：低分子肝素钙

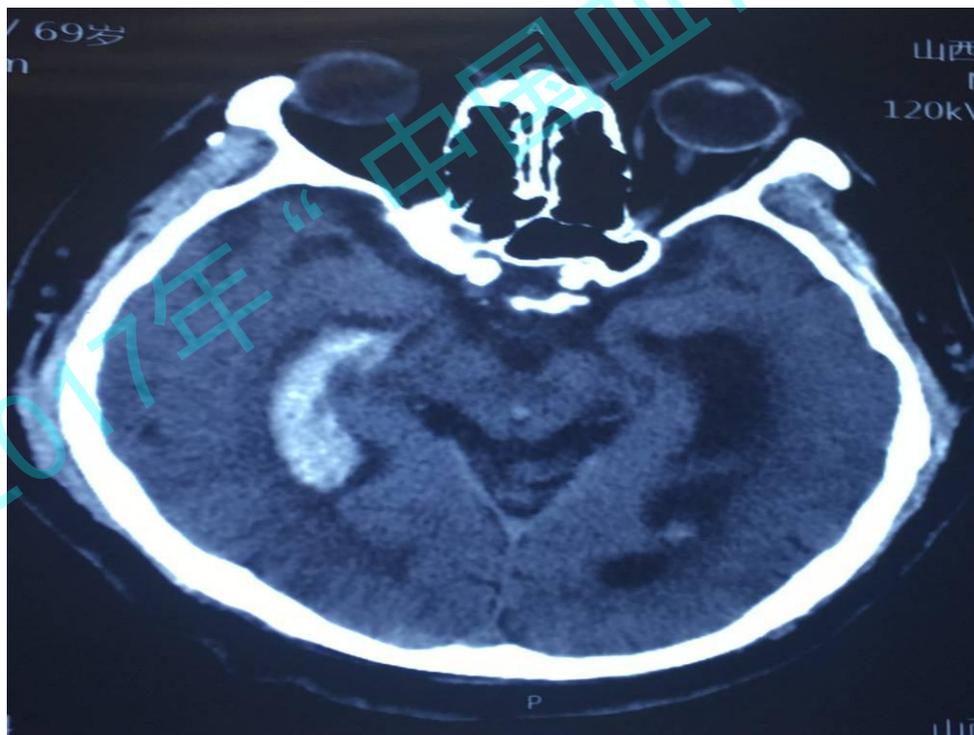
阿司匹林 氯吡格雷 未停

治疗第4d 腰背部剧烈疼痛 血红蛋白持续下降

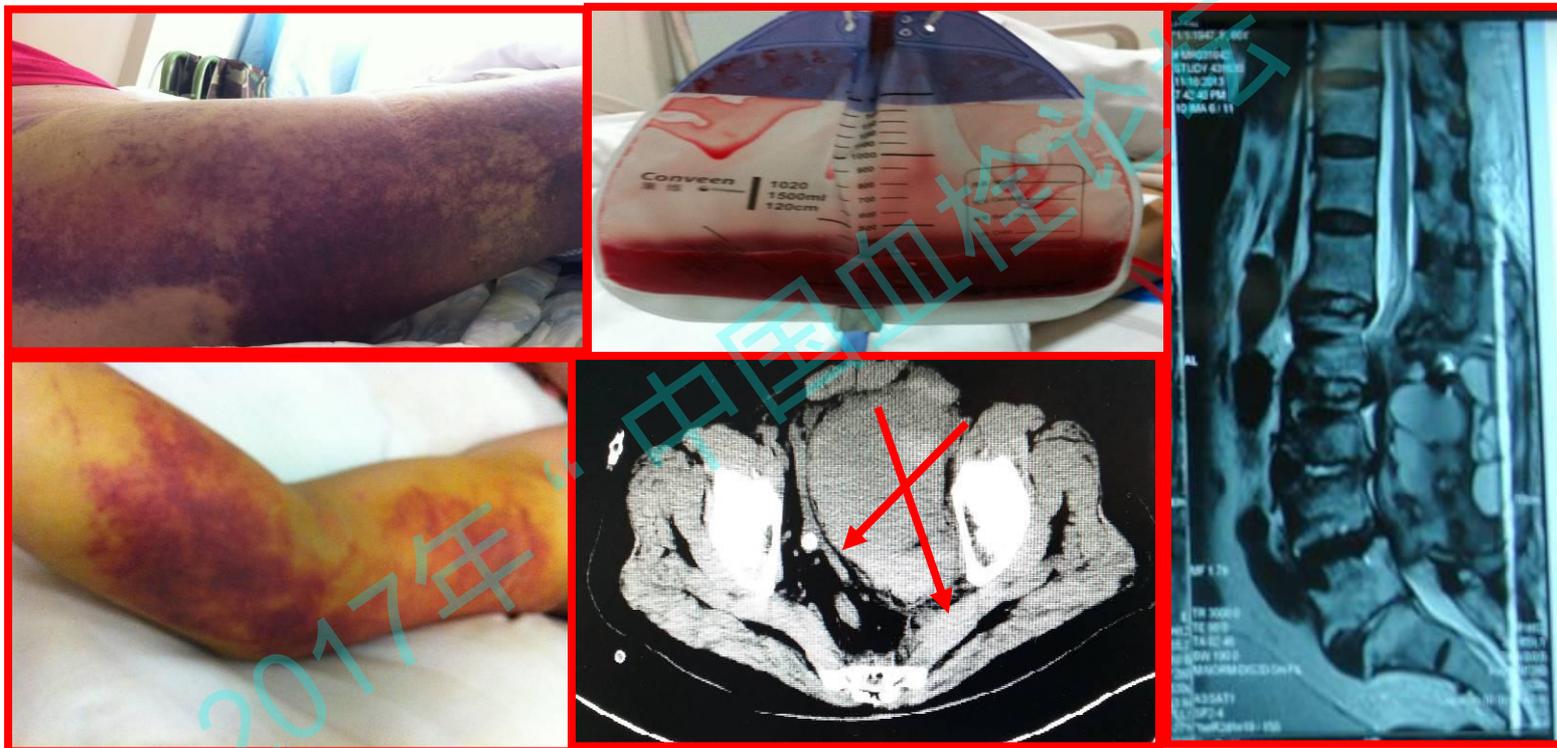


## 病例5 不规范抗凝之一 忽略监测与定期出血风险评估

男性，69岁，DVT, PE, 高血压病史10年，INR 在2.0-3.0之间，监测2个月后，**未再坚持监测**，但仍持续口服华法林4个月，在过70大寿当天，**恶心喷射性呕吐**，次日早晨送往当地医院，当时测凝血**INR 3.92**



# 抗凝治疗的安全性管理



关注出血与关注血栓同样重要

# 病例6 不规范抗凝之一 忽略药物的作用机制

基本信息：患者女性，36岁

左下肢DVT 导管溶栓 同时**普通肝素抗凝**，血栓清除效果差，两天之内血栓蔓延至下腔静脉及右下肢深静脉，并且出现肺栓塞

**山西医学科学院 山西大医院检验报告单**

报告时间: 2014-12-31 08:10      检验种类: 凝血7项+血浆D-二聚体测定 [      ]

ID号: Z000096806      序号单数: 44 / 44      科室: 血管外科      开单时间: 2014-12-30 00:00  
 姓名: 葛丽彬      床号: 02 002      备注:      收标时间: 2014-12-31 07:16  
 性别:      年龄:      备注:      备注:

位	参考范围	实验方法
1	9.9-12.8	
2		
3	0.8-1.1	
4	80-160	
5	25.1-36.5	
6	10.3-16.6	
7	2.38-4.98	
8	83-128	
9	0-252	

检验者签名: 武艳飞      核对者签名: 刘子华

【说明: 该报告的数据仅对所检测的标本负责】  
 【带★号的为“单通”项目】

Total Page No: 1      Zoom Factor: 100%

检验种类名	年龄	标本	开单时间	出报告时间	接收时间	检验人
-------	----	----	------	-------	------	-----

**抗AT-III缺乏**

# 病例7 不规范抗凝之一 忽略抗凝药物出血以外的并发症

**患者信息：男，24岁 左下肢深静脉血栓形成，低分子肝素钙 治疗，第五天出现肺栓塞，并出现右下肢深静脉血栓。**

山西医学科学院 山西大医院检验报告单【住院】

申请内容：血细胞分析（五分类） 共1页 第1页

ID号：Z000051836 住院号：00051836 开单者：张建陶 开单科室：血管外科  
 姓名：李东 样本号：21 检验者：董怡然 采样时间：2013/11/22 6:41:00  
 性别：男 年龄：24岁 样本种类：血 审核者：刘敏丽 收样时间：2013/11/22 8:07:00  
 临床诊断：左下肢深静脉血栓形成 血小板减少原因待查 报告时间：2013/11/22 9:08:01  
 样本性状： 备注：结果出现危急值，已复查，请结合临床。

行	项目名称	检验结果	提示	参考范围	单位	行	项目名称	检验结果	提示	参考范围	单位
1	★白细胞计数(WBC)	13.3	↑	3.5—9.5	×10 <sup>9</sup> /L	17	红细胞平均Hb浓度(MCHC)	342.23		316—351	g/L
2	中性粒细胞%(NEUT)	88.0	↑	40—75	%	18	红细胞分布宽度(RDW)	12.8		10—15	%
3	中性粒细胞数(NEUT#)	11.70	↑	1.8—6.3	×10 <sup>9</sup> /L	19	血小板压积(PCT)	0.28		0.10—0.30	%
4	淋巴细胞(LYMPH)	10.0	↓	20—50	%	20	血小板计数(PLT)	28.5	▼	125—350	×10 <sup>9</sup> /L
5	淋巴细胞数(LYMPH#)	1.33		1.1—3.2	×10 <sup>9</sup> /L	21	血小板分布宽度(PDW)	17.74		10—18	%
6	单核细胞%(MONO)	1.8	↓	3—10	%	22	血小板平均体积(MPV)	10.1		6.8—13.5	fL
7	单核细胞数(MONO#)	0.24		0.1—0.6	×10 <sup>9</sup> /L						
8	嗜酸性粒细胞%(EO)	0.1	↓	0.4—8.0	%						
9	嗜酸性粒细胞数(EO#)	0.01	↓	0.02—0.52	×10 <sup>9</sup> /L						
10	嗜碱性粒细胞%(BASO)	0.1		0—1	%						
11	嗜碱性粒细胞数(BASO#)	0.01		0.00—0.06	×10 <sup>9</sup> /L						
12	★红细胞计数(RBC)	4.17	↓	4.3—5.8	×10 <sup>12</sup> /L						
13	★血红蛋白(HGB)	132.1		130—175	g/L						
14	红细胞比容(HCT)	0.386	↓	0.40—0.50	L/L						
15	红细胞平均容积(MCV)	92.57		82—100	fL						
16	红细胞平均Hb含量(MCH)	31.7		27—34	pg						

结果描述

检验者签名：董怡然 审核者签名：刘敏丽

【说明：此报告仅对本次标本有效，如有疑问请在两日内复查】  
 打印时间：2013/12/5 19:18:46 【带★为“一卡通”项目】  
 【孕妇检验结果请咨询妇产科医生】

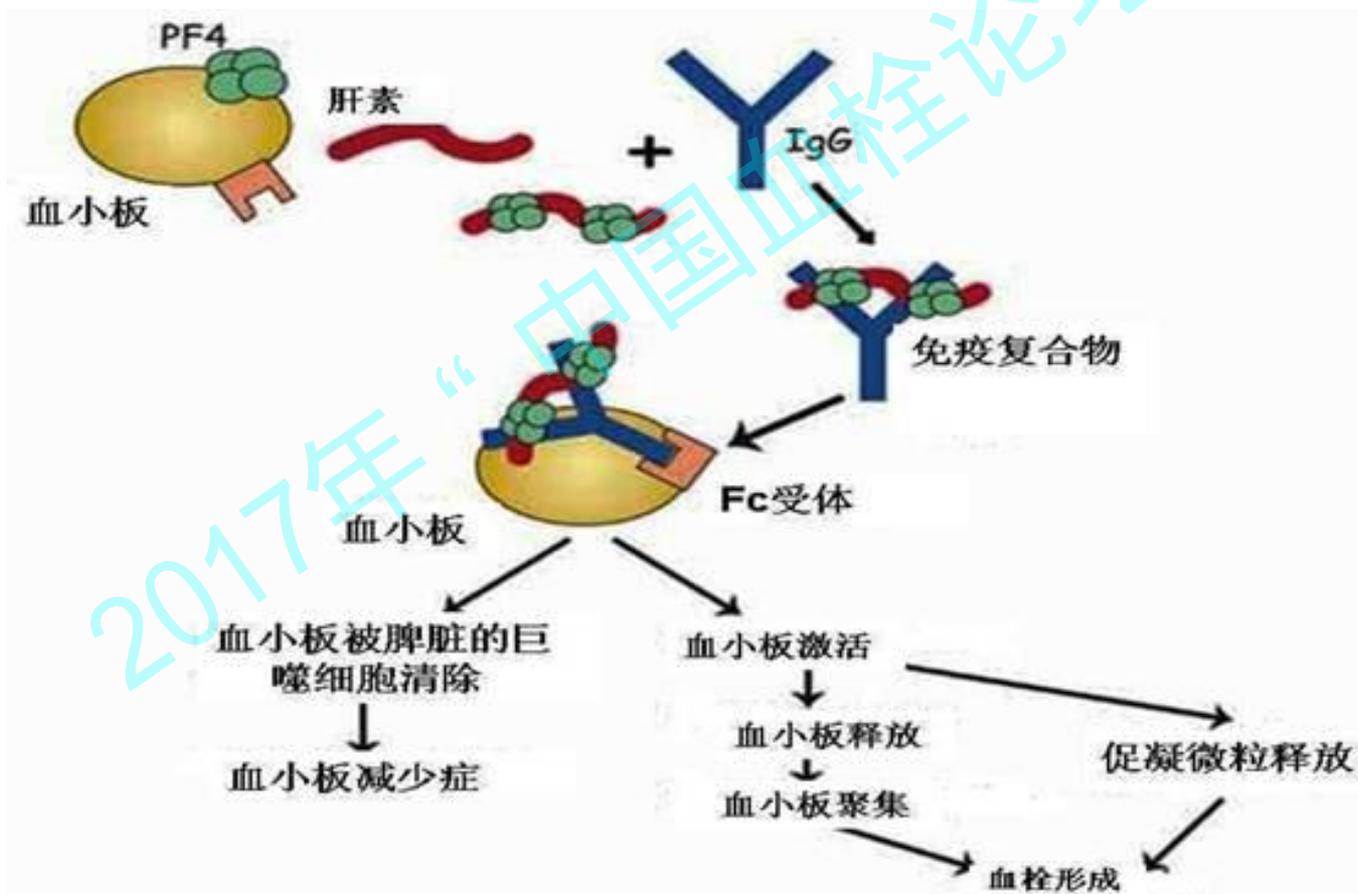
血小板计数

28X10<sup>9</sup>/L

HIT???

# 肝素诱导的血小板减少症

肝素诱导的血小板减少症（Heparin-induced thrombocytopenia, HIT）是由肝素类药物引起的一种以血小板减少为特征的并发症，主要表现为血小板减少、血小板激活和血栓形成。



# 肝素诱导的血小板减少症



## HIT风险 4Ts评分

评分	2	1	0
<b>Thrombocytopenia</b>	血小板下降> 50%	血小板下降30%~50%	血小板下降<30%
<b>Timing of fall in platelet count or other sequelae</b>	发生时间 5~10d 或 <1d (如果30d 内应用过肝素)	>10d; 时间不确定; 或 <1d 而近30d未应用过肝素	<4d (近期未应用过肝素)
<b>Thrombosis or other sequelae</b>	新出现的血栓; 皮肤坏死全身急性反应	进展性或再发血栓; 皮肤红斑; 未证实的血栓	无
<b>other cause for Thrombocytopenia</b>	无其他原因可以解释	可能有其他原因	有确切的其他原因

总分0~8分。6~8分为HIT高风险，4~5分为中度风险，0~3分为低风险



# 肝素诱导的血小板减少症

## HIT治疗原则：

**停用**肝素类抗凝药物（包括肝素冲管）

如在使用**VKA**时高度怀疑发生HIT, **应停用VKA**，推荐应用Vit K

（10mg口服或 5~10mg静注），待血小板计数恢复后（ $>150 \times 10^9/L$ ）

开始使用**VKA**；

**开始使用**非肝素类抗凝药物的治疗 如:阿加曲班

# 重视肝素诱导的血小板减少

HIT 的发生与肝素使用的剂量无关

HIT血小板计数不一定低于正常值，需要动态观察血小板下降的趋势及程度

反思：

我们在遇到抗凝失败、术后再栓塞的患者时

是否关注过血小板的问题？

是否有过继续使用肝素，并且反复手术而

结局不容乐观的经历呢？

# 病例8 不规范抗凝之一 抗凝期限不足

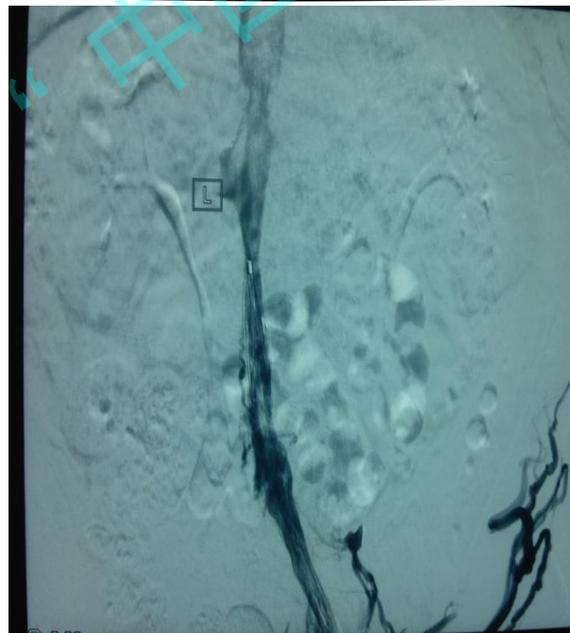
患者信息：男，37岁，  
左下肢深静脉血栓，肺栓  
塞，**ATIII缺乏**，初始利伐  
沙班抗凝标准抗凝，三个  
月后**自行停药**，停药一周  
出现腹痛——肠系膜静脉、  
门静脉血栓，开腹手术。



## 病例9 不规范抗凝之一 腔静脉滤器术后抗凝重视不够

- 患者，男性，42岁，下肢骨折 左下肢深静脉血栓 下腔静脉滤器植入术后，骨科手术，术后未进行规范抗凝，3年后，下腔静脉血栓，双下肢血栓后综合征。

腔静脉滤器术后需要管理 重视 抗凝与滤器回收



# 重视长期抗凝患者的长期管理

## VTE抗凝药物治疗的管理目标



**"The best interest of the patient is the only interest to be considered"**  
— Dr. William J. Mayo

抗凝过程中 **定期评估**血栓复发及出血风险进行  
，是决定抗凝治疗安全性及疗效的关键所在。

# 重视长期抗凝患者的长期管理问题



对血栓疾病患者而言，出院不是治疗的终点，**院后管理**至关重要，其中**抗栓管理**是重中之重，只有医患双方的密切配合，方能取得最好的效果。

2017年“中国血栓大会”

# 严密的随访和优质的健康教育是VTE治疗的重要内容



## 山西大医院VTE患者手册

预防血栓 从细节做起  
治疗血栓 从规范做起



山西大医院血管外科/介入治疗科

Clinical Assessment for Post-Thrombotic Syndrome (PTS): The Villalta Scale

Symptoms	None (0 points)	Mild (1 point)	Moderate (2 points)	Severe (3 points)
Pain				
Cramps				
Heaviness				
Paresthesias				
Pruritus				

Signs	None (0 points)	Mild (1 point)	Moderate (2 points)	Severe (3 points)
Pre-tibial edema				
Hyperpigmentation (brownish discoloration)				
Venous ectasia (venules or varicose veins)				
Redness				
Skin induration				
Pain during calf compression				

Leg ulcer	Absent	Present

**TOTAL POINTS**

Total Score 0-4: No PTS  
Total Score 5-9: Mild PTS  
Total Score 10-14: Moderate PTS  
Total Score ≥ 15 or presence of ulcer: Severe PTS

Villalta et al, Haemostasis 1994.

### 基本情况

住院号: \_\_\_\_\_

姓名 \_\_\_\_\_ 性别 \_\_\_\_\_ 年龄 \_\_\_\_\_ 体重 \_\_\_\_\_  
住址 \_\_\_\_\_ 省 \_\_\_\_\_ 市 \_\_\_\_\_ 县(区) \_\_\_\_\_  
电话(1) \_\_\_\_\_ (本人) (2) \_\_\_\_\_ (家属)

出院诊断: 1、下肢深静脉血栓 左□ 右□ 双□  
周围型□ 中央型□ 混合型□  
急性期□ 亚急性期□ 慢性期□

2、肺血栓栓塞症□ 3、血栓栓塞后综合症□ 4、高同型半胱氨酸血症□  
5、其他 \_\_\_\_\_

在院治疗 药物 LMWH□ VKA□ 利伐沙班□ 尿激酶□ 七叶皂苷类□  
手术 滤器\_\_\_\_(临时□ 永久□) 置管溶栓□ 静脉支架□

出院用药 抗凝药物: LMWH□ VKA□ 利伐沙班□ 其他 \_\_\_\_\_  
静脉活性药物: 七叶皂苷类□ 中成药: 血府逐瘀口服液□ 脉络疏通颗粒□  
其他: 抗血小板药□ 甲钴胺□ 叶酸片□ 降糖药□ 降压药□ 激素□

一寸免冠彩照

### 温馨提示

- 抗凝药物使用注意事项**
  - 每日坚持定时服药;
  - 院外不可随意加减药量;
  - 遵医嘱定期门诊化验;
  - 一旦发现黑便、血尿、口腔黏膜出血、鼻衄等出血情况, 随时来诊;
  - 高血压患者需要严格控制血压;
  - 口服华法林患者需要注意饮食, 若与其他药物合用前, 建议咨询医生;
  - 在院外用抗凝药物时, 再次出现下肢肿胀、胸痛、胸憋等症状, 及时就医;
  - 尽量避免拥挤, 减少外伤、跌倒等意外发生, 一旦发生注意自我检查, 查看皮肤有无出血或淤青。若出现不明原因头痛, 应及时与医生联系;
  - 在服药期间, 若行拔牙、引产、外科手术、胃肠镜检查等, 请一周前咨询医生, 以便及时调整用药, 避免发生出血及再栓塞事件。
- 弹力袜穿着注意**
  - 购买时请按自身尺寸选择;
  - 洗涤水温不得高于60度, 不可暴晒、干甩;
  - 避免用肥皂、洗衣粉等碱性洗涤剂, 用洗衣液中性洗涤剂;
  - 建议您活动时间大于20分钟以上时穿着, 休息时脱掉。
- 足踝肌泵运动**
  - 放松平躺在床上, 双腿自然平放, (做屈伸脚踝运动, 屈伸均保持3-5秒以上, 休息5秒后, 再次屈伸脚踝, 至肌肉不酸痛为止)为一组, 建议每天坚持3-5组。



# 个体化抗凝概念

患者具体情况

年龄  
体重  
病因  
合并症  
疾病分级  
手术情况  
联合用药  
教育背景  
经济条件  
用药依从性

抗凝药物个体化  
抗凝剂量个体化  
抗凝时程个体化

药物具体情况

作用机制  
敏感性  
有效性  
安全性  
代谢途径

以循证医学证据为基础

各种抗栓指南



谢谢大家

预祝大会圆满成功