

## • 讲 座 Lecture •

## 下肢静脉疾病介入术后的药物治疗方案

李世伦, 李一男, 倪其泓, 张 岚

【摘要】 下肢静脉疾病在我国的发生率逐年增加,腔内介入术后联合药物治疗是急性下肢深静脉血栓形成、血栓形成后综合征和非血栓性髂静脉压迫的综合治疗方案。药物治疗包括抗凝药物和静脉活性药物等,这些药物对患者确有获益但具体剂量和疗程选择尚存争议,本文总结并分析了近年关于下肢静脉疾病介入术后的药物治疗方案,探讨临床较为满意的药物治疗方案。推荐急性下肢深静脉血栓形成患者至少应持续抗凝 3 个月,推荐使用直接口服抗凝药抗凝治疗;血栓形成后综合征患者推荐低分子肝素或直接口服抗凝药足量抗凝,联合静脉活性药物治疗 6~12 个月;非血栓性髂静脉压迫患者可采取多种抗凝、抗血小板方案,均可取得较为满意的效果。

【关键词】 下肢静脉疾病;腔内介入术后;直接口服抗凝药;血管活性药物

中图分类号:R543.6 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-07-0715-04

**Medication regimen for lower extremity venous diseases after endovascular interventional surgery** LI Shilun, LI Yinan, NI Qihong, ZHANG Lan. Department of Vascular Surgery, Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: ZHANG Lan, E-mail: rjzhanglan@sjtu.edu.cn

【Abstract】 The incidence of lower limb venous diseases in China is increasing year by year. Endovascular intervention combined with postoperative drug therapy is a comprehensive scheme for acute deep vein thrombosis of the lower limbs, post-thrombosis syndrome, and non-thrombotic iliac vein compression syndrome. Medication includes anticoagulants, intravenous active drugs, etc. The use of these drugs does benefit the patients, however, the specific dosage and the selection of treatment course are still controversial. Based on the recent advances in medication programs for lower limb venous diseases after endovascular intervention, this paper aims to make a comprehensive review about the clinically satisfactory medication regimens. For the patients with acute lower limb deep vein thrombosis, anticoagulation should be kept on for at least 3 months, and direct oral anticoagulants is recommended; for the patients with post-thrombosis syndrome, the use of low molecular weight heparin (LMWH) or direct oral full dose anticoagulant combined with the intravenous active drugs for 6-12 months is recommended; and for the patients with non-thrombotic iliac vein compression syndrome, a variety of anticoagulation, antiplatelet regimens can be adopted, all of which can achieve satisfactory results. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 715-718)

【Key words】 lower limb venous disease; post-endovascular intervention; direct oral anticoagulant; vasoactive drug

急性下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)、血栓形成后综合征(post-thrombosis syndrome,PTS)、非血栓性髂静脉压迫(non-thrombotic iliac venous compression syndrome,NIVCS)均是常见的下肢静脉疾病,通过腔内介入治疗可以延缓疾病

的发生发展,改善患者症状;而腔内介入术后的药物治疗也尤为重要,选择合适的药物治疗方案可以预防 DVT 复发、延缓 PTS 进展、提高深静脉通畅率,改善患者生活质量<sup>[1]</sup>。但在腔内介入术后的药物治疗方案上,目前尚未达成共识,现就以上 3 类下

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.07.020

基金项目:国家自然科学基金(82170511)

作者单位:200127 上海 上海交通大学医学院附属仁济医院血管外科

通信作者:张 岚 E-mail: rjzhanglan@sjtu.edu.cn

肢静脉疾病介入术后的药物及其疗程选择作一综述。

## 1 急性下肢深静脉血栓形成

急性 DVT 是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病,发病 14 d 内属于急性期,主要表现为患肢的突然肿胀、疼痛、皮肤温度升高等<sup>[2]</sup>。抗凝治疗是急性下肢深静脉血栓形成的核心治疗,国内外指南推荐无论患者是否行介入手术,均建议采用抗凝治疗<sup>[3]</sup>。抗凝药物的选择方面,目前最常用的方案是住院及围手术期使用低分子肝素(LMWH)足量抗凝、出院后转为直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOAC)<sup>[4]</sup>。这种抗凝组合方案体现了 LMWH 和 DOAC 两者的优点。与华法林相比,口服 DOAC 在随访过程中的 DVT 复发率、出血并发症率和 PTS 发生率均较低,具有疗效确切、口服给药方便、无需常规监测凝血功能、出血并发症少等优势<sup>[5]</sup>。有研究发现,DVT 患者深静脉支架植入术后使用利伐沙班可以降低 PTS 发生率,并且提高支架通畅率,1、3、6 和 12 个月的一期通畅率分别为 97%、92%、90% 和 90%<sup>[6]</sup>。

对于急性 DVT 介入术后患者,抗血小板药物无法替代抗凝药物,且两者联用是否获益尚存争议。Endo 等<sup>[7]</sup>研究了 DVT 深静脉支架植入的患者,采用华法林治疗剂量和阿司匹林 100 mg 或氯吡格雷 75 mg 联用,深静脉支架通畅率明显提高( $HR=0.28, P=0.022$ ),表明抗凝联合抗血小板治疗有利于提高深静脉支架通畅率。但也有研究显示,抗凝联合抗血小板治疗会增加出血等不良事件发生<sup>[8]</sup>。因此,抗凝联合抗血小板治疗不作为急性 DVT 介入术后的常规方案,但对于长段、跨关节等支架闭塞风险较高、且出血风险较低的患者,可考虑联合使用抗凝药物和抗血小板药物,提高深静脉支架通畅率<sup>[9]</sup>。

目前 DVT 介入术后的抗凝疗程建议应至少持续 3 个月,3 个月后依据患者的具体情况调整疗程<sup>[1]</sup>。但不同指南对于 DVT 介入术后抗凝疗程的选择有所差别,2022 年欧洲血管外科学会(European Society for Vascular Surgery, ESVS)慢性疾病管理临床实践指南指出,DVT 患者行 PTA 或深静脉支架植入术后抗凝治疗至少持续 3 个月,无明显诱因下首发的急性 DVT 行深静脉支架植入的患者,建议在抗凝治疗 6~12 个月后进行 D-二聚体和超声检查,若检查结果阴性,可以停止抗凝治疗,但对于 DVT 反复发作的患者建议长期或终身抗凝治疗<sup>[10]</sup>。美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)

第十版 VTE 治疗指南建议,对 DVT 溶栓和深静脉支架植入后的患者应进行至少 3 个月的抗凝治疗,但对于伴 PE 或活动性肿瘤患者应延长抗凝<sup>[11]</sup>。

由此可见,介入治疗后的 DVT 患者至少应持续抗凝 3 个月,并根据患者出血风险评估决定是否延长;推荐使用 DOAC 抗凝治疗,对于深静脉支架闭塞风险高的患者可考虑 DOAC 联合抗血小板药物,但需注意出血风险。

## 2 血栓形成后综合征

PTS 是继发于 DVT 的慢性静脉症候群,由于静脉阻塞和瓣膜功能破坏导致慢性静脉高压,常表现为患肢肿胀、沉重、疼痛、脂质硬化甚至溃疡,严重影响患者的生活质量<sup>[10]</sup>。介入治疗开通患者闭塞的静脉,绝大多数都需要支架植入,与 DVT 和 NIVCS 相比,PTS 患者的支架长度长、跨关节率高,支架的通畅率明显降低<sup>[12]</sup>。PTS 介入术后药物治疗的目的是避免血栓复发、延长支架通畅率和改善患者症状,但目前尚无国内外指南明确提出药物治疗的具体方案。

足量的抗凝治疗是避免血栓复发的最佳方法<sup>[13]</sup>。Chitsike 等<sup>[14]</sup>研究指出,PTS 患者介入术后接受华法林治疗且 INR 达标,3 个月内 DVT 复发风险下降约 2.4 倍。Dongen 等<sup>[15]</sup>研究指出,相较于华法林,接受 LMWH 足量抗凝治疗的患者,半年内 DVT 复发风险下降 26%。Hays 等<sup>[16]</sup>将 DOAC 与非 DOAC 进行比较,结果发现 DOAC 组和非 DOAC 组的 12 个月一期支架通畅率无明显差异,但 12 个月后的支架通畅率 DOAC 组优于非 DOAC 组。因此,PTS 介入术后需要足量抗凝,12 个月后仍推荐使用 DOAC 持续抗凝治疗。

关于 PTS 介入术后抗凝疗程的选择,DVT 介入治疗规范的专家共识指出下肢深静脉支架植入后应抗凝治疗至少 6 个月<sup>[9]</sup>。但有研究指出持续抗凝治疗 12 个月后,再延长抗凝时间并不能提高下肢深静脉支架通畅率<sup>[17]</sup>。此外,PTS 患者的症状相比于 DVT 和 NIVCS 往往更为严重,静脉活性药物的使用更广泛,疗程也更长。常用的静脉活性药物包括黄酮类(如地奥司明)、七叶皂苷类(如迈之灵片)和糖萜蛋白类似物(如舒洛地特),这些药物的共同作用机制是增加静脉张力,降低血管通透性,促进淋巴和静脉回流,提高肌泵功能<sup>[18]</sup>。这些药物可用于下肢静脉疾病介入术后的患者,通常是单药使用,其疗程根据患者的具体症状而定,一般至少为

3~6 个月。有研究认为,舒洛地特具有抗血栓形成、促纤维蛋白溶解以及抗炎作用<sup>[19]</sup>。对于重度 PTS 合并下肢溃疡的患者,舒洛地特可以显著促进下肢静脉溃疡愈合<sup>[20]</sup>。一项单中心前瞻性研究显示,接受舒洛地特治疗的 PTS 合并下肢溃疡患者,溃疡愈合率由 29.8% 提高到 49.4%<sup>[21]</sup>。Bignamini 等<sup>[19]</sup>纳入 23 项研究的荟萃分析表明,舒洛地特使 PTS 患者溃疡发生率下降约 63%。

因此,对于 PTS 介入术后的患者,应根据患者具体症状调整用药方案和疗程。推荐 LMWH 或 DOAC 足量抗凝,联合静脉活性药物治疗 6~12 个月,12 个月后推荐使用 DOAC 抗凝治疗,定期复查 DVT 复发和支架通畅情况,对于合并溃疡患者可使用舒洛地特促进溃疡愈合。

### 3 非血栓性髂静脉压迫

NIVCS 指髂静脉在汇入下腔静脉前受到压迫导致的症候群,常表现为慢性下肢静脉功能不全。髂静脉支架植入可以解除静脉压迫部位的狭窄,绝大部分 NIVCS 可以通过短段支架解决,因此 NIVCS 的静脉支架通畅率很高<sup>[1]</sup>。有研究报道 1 年一期通畅率可达 96%,5 年仍可高达 90%<sup>[22]</sup>。大宗病例队列分析发现,NIVCS 患者介入术后采用单纯抗血小板或抗凝治疗,其支架通畅率均较好且无明显差异<sup>[23]</sup>。对于无血液高凝状态、无既往深静脉血栓史等情况的 NIVCS 患者,髂静脉支架植入术后可考虑单独使用抗血小板药物<sup>[24]</sup>。Kibrik 等<sup>[25]</sup>的回顾性研究中,髂静脉支架植入术后的 NIVCS 患者每日单用氯吡格雷 75mg,持续治疗 3 个月,1 年一期支架通畅率达 98%,且未出现严重出血事件。研究报道指出,支架植入术后的 NIVCS 患者长期每日服用阿司匹林 81mg 或氯吡格雷 75 mg 治疗,3 年一期支架通畅率达 97%。术后抗凝治疗同样有较多临床证据支持<sup>[26]</sup>。Kuetting 等<sup>[23]</sup>的系统评价指出,对于髂静脉支架植入术后的 NIVCS 患者,采用华法林或 DOAC 抗凝治疗,12 个月一期支架通畅率均达 90% 以上且无明显差异。因此,无论采取何种类型抗凝、抗血小板方案均可取得较为满意的效果,且严重出血等不良事件的风险较低。

对于抗凝或抗血小板的疗程,2022 年 ESVS 慢性疾病管理临床实践指南提出:对于行 PTA 或髂静脉支架植入术后的 NIVCS 患者,推荐抗凝治疗至少 3 个月<sup>[10]</sup>。但有研究指出,延长抗凝或抗血小板疗程,并不能提高髂静脉的通畅率<sup>[8]</sup>。因此结合国内外

指南和各大中心临床实践,对于髂静脉支架植入的 NIVCS 患者推荐抗凝疗程为 3~6 个月,定期随访,依据具体出血风险评估调整疗程。

### 4 小结

目前针对下肢静脉疾病介入术后的药物治疗,抗凝药物联合血管活性药物及抗血小板药物可以提高介入治疗术后深静脉的通畅率和改善患者症状,已有循证医学证据证明上述药物治疗对下肢静脉疾病介入术后的患者具有临床获益。但是,下肢静脉疾病介入术后药物的具体剂量和疗程选择仍需大规模前瞻性随机对照试验进行探索和验证。

### [参考文献]

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组,中国医师协会血管外科医师分会,中国医疗保健国际交流促进会血管外科分会,等. 中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019; 3047-3061.
- [2] Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management[J]. Med J Aust, 2019, 210: 516-524.
- [3] Gu J, Xu K, Teng G. Consensus among Chinese experts on standard interventional therapy for deep venous thrombosis of lower extremity(second edition)[J]. J Interv Med, 2018, 1: 125-136.
- [4] 中国医师协会介入医师分会, 中华医学会放射学分会介入专业委员会, 中国静脉介入联盟, 等. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识(第2版)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 1813-1821.
- [5] Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions[J]. Blood Rev, 2017, 31: 193-203.
- [6] Du J, Nie M, Yan Z, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban for inferior vena cava thrombosis after successful catheter-directed thrombolysis[J]. Semin Thromb Hemost, 2022, 48: 459-464.
- [7] Endo M, Jahangiri Y, Horikawa M, et al. Antiplatelet therapy is associated with stent patency after ilio caval venous stenting[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 1691-1698.
- [8] Sebastian T, Engelberger RP, Spirk D, et al. Cessation of anticoagulation therapy following endovascular thrombus removal and stent placement for acute iliofemoral deep vein thrombosis[J]. Vasa, 2019, 48: 331-339.
- [9] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9: 250-257.
- [10] De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022, 63: 184-267.

- [11] Douketis JD. The 2016 American college of chest physicians treatment guidelines for venous thromboembolism: a review and critical appraisal[J]. Intern Emerg Med, 2016, 11: 1031-1035.
- [12] Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion[J]. J Vasc Surg, 2013, 57: 1163-1169.
- [13] Wittens C, Davies AH, Bakgaard N, et al. Editor's choice - management of chronic venous disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2015, 49: 678-737.
- [14] Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10: 2039-2044.
- [15] Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3: 939-942.
- [16] Hays K, Jolly M, Silver M, et al. Outcomes of endovascular venous stenting in patients on direct oral anticoagulants and antiplatelet therapy at a tertiary referral center[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2021, 9: 753-759.
- [17] Attaran RR, Ozdemir D, Lin IH, et al. Evaluation of anticoagulant and antiplatelet therapy after ilio caval stenting: factors associated with stent occlusion[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2019, 7: 527-534.
- [18] Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19: 1669.
- [19] Bignamini AA, Matuska J. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2020, 37: 1013-1033.
- [20] Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. guidelines according to scientific evidence. Part I [J]. Int Angiol, 2018, 37: 181-254.
- [21] Wu B, Lu J, Yang M, et al. Sulodexide for treating venous leg ulcers [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016: CD010694.
- [22] Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and effectiveness of stent placement for iliofemoral venous outflow obstruction: systematic review and meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8: e002772.
- [23] Kuetting D, Luetkens J, Wolter K, et al. Catheter - directed thrombectomy for highly symptomatic patients with iliofemoral deep venous thrombosis not responsive to conservative treatment [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43: 556-564.
- [24] 利 峰, 杨孔武, 穆茂媛, 等. 介入综合治疗 Cockett 综合征伴急性左下肢深静脉血栓形成[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 181-185.
- [25] Kibrik P, Eisenberg J, Alsheekh A, et al. Safety and efficacy of stenting nonthrombotic iliac vein lesions in octogenarians and nonagenarians in an office setting[J]. Vascular, 2018, 26: 70-74.
- [26] Gagne PJ, Gagne N, Kucher T, et al. Long-term clinical outcomes and technical factors with the Wallstent for treatment of chronic iliofemoral venous obstruction[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2019, 7: 45-55.

(收稿日期:2022-07-05)

(本文编辑:茹 实)

欢迎投稿      欢迎订阅      欢迎刊登广告