

• 标准与指南 •

重症监护病房患者深静脉血栓形成预防指南

中华医学会重症医学分会

重症监护病房(ICU)患者是深静脉血栓形成(DVT)的高发人群,在DVT的发生、预防和治疗等方面有着明显的特殊性。国内外对DVT的预防已有多个共识或指南,但目前尚缺少针对ICU患者DVT预防的指南。为此,中华医学会重症医学分会组织有关专家,经过广泛征求意见,采用循证医学的方法制定了本指南。目的是为进一步提高临床医师对ICU患者DVT的认识,并重视其预防。

1 分级标准

本指南推荐意见采用GRADE分级标准^[1],见表1。

表1 GRADE 分级标准

推荐级别	说明
1级(强推荐)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
2级(弱推荐)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
证据质量分级	说明
A级(高质量)	未来研究几乎不能改变现有疗效评价结果的可信度
B级(中等质量)	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响,可能改变评价结果的可信度
C级(低质量)	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响,改变评估结果可信度的可能性较大
D级(极低质量)	任何疗效的评估都很不确定

2 概念

2.1 DVT:指血液在深静脉内异常凝结所致的一种静脉回流障碍性疾病。好发部位为下肢深静脉,可发生在下肢近端和远端,前者位于腓静脉或以上部位,后者位于腓静脉以下。下肢近端DVT是肺血栓栓塞(PTE)栓子的主要来源。

2.2 PTE:指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的肺循环功能障碍性疾病。

2.3 静脉血栓栓塞(VTE):DVT和PTE统称为VTE。因在发病机制上互相关联,DVT和PTE可作为同一疾病,表现为VTE在不同部位和不同阶段的临床两种重要形式。

3 流行病学

由于存在长期卧床、制动、血管损伤和(或)血液高凝状态等因素,ICU患者是发生DVT的高危人群。因病情、血栓预防方法和检查手段不同,DVT在ICU患者中的发生率差异很大(5%~90%)^[2-4]。有研究显示,脓毒症患者早期(6d)为DVT的高发期,尽管接受了抗凝药物预防,DVT的发生率仍可达5%左右^[5],由于ICU患者的DVT很多是无症状的,故实际发生率可能更高^[3-4,6]。在ICU中即使进行预防,DVT仍有较高的发生率^[7-9]。近期一项单中心回顾性研究发现,重症患者转出ICU后仍属发生DVT的高危人群,究其原因可能是与患者转出ICU后接受DVT预防的比例下降、住院和制动时间较长有关^[6]。因此,在患者转出ICU后评估其发生DVT的风险并进行预防仍非常重要。临床诊断与规

范筛查的DVT检出率之间存在着显著差异,尚需进一步研究观察。

4 发生DVT的危险因素

血栓形成的三要素为血管壁改变、血液成分改变以及血液流变学的变化。血液的正常状态是通过血管内皮系统、凝血和纤溶系统之间的相互作用及调控来完成,其中任一因素发生异常均可能出现病理性出血或血栓形成。

发生DVT的危险因素包括原发性和继发性两类。原发性因素由遗传变异引起,包括V因子突变及蛋白C、蛋白S和抗凝血酶缺乏等,临床上常以反复VTE为主要临床表现。继发性因素指后天获得的易发生DVT的多种病理生理异常,包括骨折、创伤、手术、恶性肿瘤和口服避孕药等。上述危险因素可单独存在,亦可同时存在、协同作用。

增加ICU患者发生DVT的危险因素包括:高龄^[10],既往DVT病史^[7]或DVT家族史^[3],恶性肿瘤^[4,10],严重创伤^[11],脓毒症^[2,12],急性生理学及慢性健康状况评分系统I(APACHE I)评分>12分^[10],手术(尤其急诊手术)^[10],转入ICU前住院时间长^[7],制动^[2,12],机械通气^[13],留置中心静脉(尤其是股静脉)导管^[13-16],血液净化治疗^[3],使用肌松剂、镇静药物^[13]、缩血管药物^[3],输注血小板^[3],血栓预防失败^[8,13]。目前尚无确切的循证医学证据证实每项危险因素对DVT发生的影响程度。近期研究发现,高龄患者(>75岁)DVT的发生率较其他年龄组增加1倍,而既往曾有DVT病史的患者DVT的发生率可增加4.61倍^[17]。另有研究显示,成年ICU患者股静脉置管后穿刺部位同侧发生髂股静脉DVT的风险增加6倍,且导管相关DVT的发生与导管留置的时间无关,可发生于导管留置时和拔管后任何时间^[16]。

绝大多数ICU患者存在至少1项发生DVT的危险因素,很多患者存在多种危险因素。这些危险因素多在转入ICU前就已存在,如大多数的普通外科、妇产科或泌尿外科手术及非手术长期卧床患者,被认为存在有DVT发生的中度风险;而骨科、多发创伤和急性脊髓损伤患者则具有发生DVT的高度风险^[18]。

推荐意见1:ICU患者是发生DVT的高危人群,应重视其危险因素,并进行风险评估。(1A)

5 DVT的临床特征

一般来讲,不同患者DVT的临床症状与体征差异很大,主要受血栓形成的深静脉部位、发生速度、阻塞程度、侧支循环建立、血管壁或血管周围组织炎症等因素影响。DVT的常见临床表现有:患肢疼痛和压痛、肿胀、静脉曲张、皮下静脉凸出、患肢轻度发绀,可伴有低热,但一般不超过38.5℃。上肢DVT可导致上腔静脉综合征,并可使肢体长期伤残。中心静脉导管相关性血栓形成不易引起血管腔完全阻塞,因而患肢肿胀并不明显,可引起感染性血栓性静脉炎、中心静脉通路破坏及病变部位的血液外渗。DVT常见的并发症是PTE,重者可以导致死亡。

DVT 是 ICU 中一种常见而无症状的疾病^[7-9,11-12,14-16,19],因患者原发疾病差异较大,且受多种因素影响,如气管插管、机械通气、镇静与镇痛等,常使 DVT 临床表现更难以识别。应用静脉造影诊断 DVT 的研究发现,抗凝治疗后 DVT 的检出率仍为 31%~44%,而这些患者中极少有典型的临床表现^[7-9]。另一项研究发现,抗凝治疗后多普勒超声扫描下肢 DVT 的检出率是 8.6%,其中无一例临床确诊 DVT^[9]。

推荐意见 2:应警惕 ICU 患者无症状 DVT 的发生。(1A)

6 DVT 的辅助检查

常用的 DVT 辅助检查方法包括影像学检查及实验室检查。影像学检查主要包括静脉造影、多普勒超声等。每种影像学检查方法均有优缺点。静脉造影诊断 DVT 较敏感,缺点是有创性操作、需搬动患者及造影剂可能的肾损害。多普勒超声由于具有无创、可重复性强、减少患者搬运、避免造影剂引起的肾损害等优点,是目前广泛使用的 DVT 检查方法,但其对小腿 DVT 诊断的精确性较低,且结果与操作者的技术密切相关。

实验室检查方法主要包括高凝状态检查(活化蛋白 C 抵抗率,凝血酶原 G20210A 的基因突变,蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶的水平,抗心磷脂抗体滴度和狼疮抗凝物等)及 D-二聚体等检查。但目前的研究认为高凝状态检查对 ICU 患者 DVT 诊断无任何提示意义。血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白特异性的降解产物,其含量增高常提示体内的高凝状态及微血栓形成。D-二聚体对于急性 PTE 的诊断具有重要参考价值,敏感性高,但特异性不强,因此对于排除 PTE 有较大的临床价值。但是,多种因素如手术、创伤、感染、应用抗凝药物等均可影响血浆 D-二聚体水平,尤其是在 ICU 中,干扰因素更多。因此 D-二聚体检测对于诊断 DVT 没有特殊的提示意义^[2,18]。有研究显示,当临床判断标准(CDR)评分 ≥ 4 分时,即使 D-二聚体阴性,仍有 23.5% 的患者可以通过超声检查检出 DVT 的存在^[20]。因此,D-二聚体阴性并不能排除 DVT。

推荐意见 3:多普勒超声检查可作为 ICU 患者 DVT 的常规检查方法。(1D)

7 DVT 的预防

ICU 患者是 DVT 的高危人群,如发生 DVT,能够增加患者并发症的发生,严重者危及生命。研究显示,常规预防措施可减少 ICU 患者 DVT 的发生,改善不良预后,降低总治疗费用。合理预防 DVT 有更佳的风险效益比和经济效益比。

目前 DVT 预防的方法主要分为机械性预防和药物性预防。机械性预防方法主要包括压力梯度长袜(GCS)、间歇充气加压装置(IPC)和静脉足泵(VFP)等;药物性预防主要包括普通肝素(UFH)、低分子量肝素(LMWH)或维生素 K 拮抗剂(VKA)等。对于不存在高出血风险的 ICU 患者来说,临床一般推荐应用抗凝剂预防 DVT 的发生,并且荟萃分析和随机研究表明,应用 UFH、LMWH 或 VKA 预防 DVT,极少或并不增加临床严重出血的发生率^[21-22]。

在 ICU,重症患者因机械通气、镇静和肌松、手术和中心静脉置管等有创操作使 DVT 发生风险增加;同时因手术、凝血功能障碍、血小板减少和应用抗血小板药物等也会使患者出血风险增加。此外,ICU 中急、慢性肾功能不全的发生亦很常见。因此,ICU 中可能同时面临血栓形成、出血和肾功能不

全的风险,决定如何进行 DVT 预防时会面临很大挑战。

ICU 患者通常被认为存在抗凝治疗的禁忌证。事实上绝对禁忌证是非常罕见的,绝大多数情况下 ICU 患者并不存在抗凝治疗的禁忌证^[23](表 2)。如果患者确实存在抗凝治疗的绝对禁忌证,则应选择机械方法预防 DVT 的发生。

表 2 DVT 预防的禁忌证

禁忌证	药物预防
绝对	被证实的活动性大出血或致命性出血
相对	临床可疑但无法证实的出血——引起血红蛋白明显变化或需要输血
禁忌证	药物预防
绝对	双下肢创伤、皮肤/肌肉/骨移植或肢体大手术
相对	不能耐受机械预防方法者

7.1 DVT 机械预防方法:早期频繁活动对有 DVT 风险的患者来讲非常重要,但是很多 ICU 患者常无法进行早期充分的活动。机械预防方法可以增加静脉血流和(或)减少腿部静脉血流的淤滞。目前已证实,机械预防方法对骨科、产科、神经科、脊髓损伤和普外科患者有效,可以减少 DVT 的发生。机械预防方法最突出的优点是不增加出血的风险,对于存在高出血风险的患者具有很大的优势。

但是,机械预防 DVT 的方法是否适合 ICU 患者目前并不明确,尚无证据表明机械方法预防 ICU 患者血栓栓塞的安全性或有效性^[24]。对于机械预防方法预防 DVT 的相关研究尚存在很多问题:第一,多数研究未采用盲法,增加了发生疑诊偏倚的几率。第二,早期研究中,DVT 的筛查方法存在局限性。第三,各种机械装置本身的差异较大,例如 IPC 装置长度不同,不对称的加压和环周加压,特定泵参数(加压/放松周期、周期持续时间、压力形成特征)等;GCS 在袜长、踝部压力和压力梯度等方面也有差异。每种装置的特点对 DVT 预防的作用目前尚不确定,需进行科学、系统的临床研究进一步评估其作用。医护人员使用机械方法预防 DVT 必须做到正确操作,应保障患者最佳的依从性,同时必须保证这些装置不会妨碍患者自主活动。

目前机械预防方法在 ICU 患者中仍然广泛提倡应用,因为即使这些装置本身不足以预防 ICU 患者发生 DVT,但不增加 ICU 患者的出血风险,几乎无副作用。

高出血风险患者首选机械方法预防 DVT^[2,25-26],一旦出血风险降低,就应考虑开始药物预防。对某些患者进行机械与药物联合预防可能会增强预防效果。

推荐意见 4:对于存在高出血风险的 ICU 患者,应采用机械方法预防 DVT(1B);一旦高出血风险降低,应开始药物预防或联合机械预防方法(1C)。

7.2 药物预防方法

7.2.1 LMWH 和 UFH:LMWH 和 UFH 是临床最常用的预防 DVT 发生的药物,已有多项研究证实其有效性。但是到目前为止,应用客观检查方法比较 ICU 患者应用抗凝药物对 DVT 预防作用的随机临床研究仅有两项。一项是通过纤维蛋白原摄取试验进行 DVT 筛查,比较 UFH 和安慰剂预防 DVT 作用的研究发现,UFH 治疗组和安慰剂组的相对风险比例差(RRR)是 55%($P < 0.05$)^[27]。在另一项针对 223 例接受机械通气的慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作期患者应

用 LMWH 或安慰剂治疗并比较静脉造影 DVT 检出率的研究中发现, DVT 的检出率在 LMWH 组为 15%, 对照组为 28% (RRR 为 45%, $P=0.045$), 而两组患者严重出血的发生率分别为 6% 和 3% ($P=0.3$)^[28]。目前还有一项比较 ICU 患者应用 UFH 和 LMWH 预防 DVT 发生的有效性及安全性的多中心国际研究正在进行中^[9]。

虽然 LMWH 的应用很少发生肝素相关性血小板减少症 (HIT), 但对于应用 UFH 的患者来说, HIT 是一个非常重要的并发症, 而且可以导致严重的静脉和动脉血栓。在应用 UFH 的过程中发生不能解释的血小板计数下降超过 50% 时, 应该考虑患者是否发生 HIT, 如是应停止应用 UFH。如果是必须应用抗凝的患者, 可以应用非肝素制剂如达那肝素、重组水蛭素和阿加曲班。患者如存在肾功能不全、全身水肿及使用缩血管药物等情况时, 可能会影响 UFH 及 LMWH 的血药浓度及抗凝效果, 临床应用时应予以注意。对于急性期脑出血或颅脑、脊髓损伤患者, 在进行 DVT 的预防时应慎用抗凝药物, 以免引起致命性出血并发症的发生。

推荐意见 5: 对于存在中度 DVT 风险并除外高出血风险的 ICU 患者, 应采用 LMWH 或 UFH 预防。(1A)

多项研究显示, 在多发创伤和骨科大手术等具有发生 DVT 高度风险的患者中, LMWH 预防 DVT 疗效优于 UFH^[19, 29]。在进行人工膝关节置换和膝关节置换手术的骨科患者中, 大量的研究证明 LMWH 比 UFH 更有效^[21, 30-31]。在创伤患者中, 不建议将 UFH 单独用于 DVT 的预防^[2, 32]。荟萃分析表明, 应用 UFH 预防与不预防相比, 两者 DVT 的发生率无差异^[33]。一项盲法随机临床研究比较了 UFH 和 LMWH (依诺肝素) 的预防效果, 发现 LMWH (依诺肝素) 无论在预防 DVT 还是近端 DVT 方面都比 UFH 更有效^[19]。另有一项小样本量的针对髌骨骨折手术 (HRS) 患者 DVT 预防的研究比较 UFH 和 LMWH 的疗效, 结果表明两者同样有效^[34]。但目前缺乏 UFH 与 LMWH 对此类 DVT 高风险 ICU 患者预防疗效比较的大样本随机对照研究的结论。

对于多发创伤的患者, 通常因为考虑到创伤相关的出血而延迟起始的 DVT 预防。一项多中心前瞻性队列研究评估了 315 例创伤后失血性休克患者延迟起始预防对 DVT 发生率的影响, 25% 的患者在损伤后的 48 h 内开始预防, 另 25% 的患者在损伤后至少 7 d 内没有预防, 结果早期预防组患者发生 DVT 的风险是 5%, 而延迟预防组患者发生 DVT 的风险增加 3 倍^[35], 提示对存在 DVT 高风险的患者, 早期抗凝药物预防可能更有益。

推荐意见 6: 对于存在 DVT 高风险的 ICU 患者, 宜采用 LMWH 预防。(2B)

7.2.2 阿司匹林: 对于发生动脉粥样硬化病变风险或已经有动脉粥样硬化的患者, 阿司匹林和其他抗血小板药物能够有效减少严重血管堵塞事件的发生。有研究显示这些药物对住院患者 DVT 的发生有一定的预防作用^[36-37], 但这些研究多数都存在方法学上的缺陷^[36, 38], 如没有应用盲法, 随机方法不恰当, 研究人群和阿司匹林用法差异明显等。更多的报道则是应用阿司匹林预防 DVT 没有显著意义或者发现阿司匹林不如其他 DVT 的预防方法有效^[39-40]。一项多中心随机对照研究表明, 通过静脉造影或多普勒超声诊断 DVT

的发生率在阿司匹林预防组为 1%, 而在安慰剂对照组为 1.5% ($P=0.71$)^[37]。Gent 等^[40]对 251 例髋部手术患者的研究发现, 应用静脉造影方法检出的亚临床 VTE 在阿司匹林预防组为 44.3%, 而在达那肝素组为 27.8% ($P=0.028$)。而且阿司匹林如果与其他抗血栓药物联合应用时可以增加严重出血的风险^[36-37]。

推荐意见 7: 不推荐阿司匹林用于 ICU 患者 DVT 的预防。(1B)

7.2.3 华法林: 华法林是目前国内外最常用的长效抗凝药, 也是目前惟一在临床上使用的 VKA, 是 DVT 长期抗凝治疗的主要药物。但因患者使用该药后疗效的个体差异大, 需要根据凝血指标指导用药, 且其起效慢, 从开始使用至达到良好而稳定的凝血状态约需 2 周, 因此华法林不用于 ICU 患者急性期 DVT 的预防。

8 附录

当 ICU 患者诊断为 DVT 时, 应如何进行更科学、更合理的治疗, 目前并没有大型高质量的临床研究对此进行评估。ICU 患者确诊为 DVT 后的治疗主要包括以下几种方法。

8.1 充分抗凝预防 DVT 和 PTE 进一步发展: 这是 DVT 的基本治疗方法, 当疑诊 DVT 时即应起始应用 LMWH 或 UFH, 序贯华法林 3~6 个月, 并须根据国际标准化比值 (INR) 调节华法林的剂量。

8.2 溶栓治疗: 可根据患者病情选择经导管溶栓或经外周静脉溶栓治疗。近期出血或手术的患者禁忌溶栓治疗, 因为溶栓是非选择性的, 可以导致严重出血。高龄和控制不佳的原发性高血压患者同样不能进行溶栓治疗, 因为这些危险因素增加了致命性颅内出血的发生率。

8.3 放置下腔静脉滤器 (IVCF) 预防 PTE: 放置 IVCF 的指征是存在抗凝绝对禁忌证的 DVT 或 PTE 患者及抗凝过程中发生 DVT 或 PTE 的患者。IVCF 长期放置可使下肢 DVT 发生率升高, 因此可通过应用临时 IVCF, 在危险因素解除及时移除, 以减少并发症的发生。

8.4 机械粉碎或血栓抽吸: 由于一些基础病情和出血风险不能进行溶栓的 PTE 患者可应用导管机械粉碎或抽吸血栓的方法治疗。但这一方法对相应条件的要求很高, 应结合各医院的经验和资源具体处置。

8.5 手术清除血栓: 对于一些大面积 PTE 和一些急性髂股静脉的血栓, 在溶栓禁忌和其他治疗无效时, 如技术水平等条件允许可行血栓切除术。但需注意, 因为出血、血栓复发及肺栓子切除术的病死率很高, 这种方法是存在溶栓禁忌时最后的解决办法。

参考文献

- [1] Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(5): 605-614.
- [2] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 338S-400.
- [3] Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med*, 2005, 33(7): 1565-1571.

- [4] Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med*, 2002, 30(4): 771-774.
- [5] Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients, observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1): 139-144.
- [6] Muscedere JG, Heyland DK, Cook D. Venous thromboembolism in critical illness in a community intensive care unit. *J Crit Care*, 2007, 22(4): 285-289.
- [7] Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA*, 1995, 274(4): 335-337.
- [8] Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest*, 1997, 111(3): 661-664.
- [9] Cook DJ, Rocker G, Meade M, et al. Prophylaxis of thromboembolism in critical care (protect) trial; a pilot study. *J Crit Care*, 2005, 20(4): 364-372.
- [10] Harris LM, Curl GR, Booth FV, et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vasc Surg*, 1997, 26(6): 764-769.
- [11] Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*, 1994, 331(24): 1601-1606.
- [12] Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest*, 2003, 124(6 Suppl): 357S-363.
- [13] Cook D, Attia J, Weaver B, et al. Venous thromboembolic disease; an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care*, 2000, 15(4): 127-132.
- [14] Durbec O, Viviani X, Potie F, et al. A prospective evaluation of the use of femoral venous catheters in critically ill adults. *Crit Care Med*, 1997, 25(12): 1986-1989.
- [15] Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients; incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest*, 1998, 114(1): 207-213.
- [16] Joynt GM, Kew J, Gomersall CD, et al. Deep venous thrombosis caused by femoral venous catheters in critically ill adult patients. *Chest*, 2000, 117(1): 178-183.
- [17] Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(5): 483-490.
- [18] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 381S-453.
- [19] Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*, 1996, 335(10): 701-707.
- [20] Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med*, 2009, 150(4): 229-235.
- [21] Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis; meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res*, 2001, 102(4): 295-309.
- [22] Haas S, Wolf H, Kakkar AK, et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients; a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb Haemost*, 2005, 94(4): 814-819.
- [23] Crowther MA, Cook DJ. Thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*, 2008, 14(5): 520-523.
- [24] Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, et al. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients; a systematic review and meta-analysis. *Am J Crit Care*, 2006, 15(4): 402-410.
- [25] Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients; a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med*, 1989, 149(3): 679-681.
- [26] Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2005, 65(6): 865-869.
- [27] Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*, 1982, 10(7): 448-450.
- [28] Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(4 Pt 1): 1109-1114.
- [29] Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight-heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement; a clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am*, 1994, 76(1): 3-14.
- [30] Planes A, Vochele N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis; a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*, 1988, 60(3): 407-410.
- [31] Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2001, 16(3): 293-300.
- [32] Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, et al. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients, the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma*, 2002, 53(1): 142-164.
- [33] Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury; an evidence-based report—part 1; analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma*, 2000, 49(1): 132-138.
- [34] Monreal M, Lafoz E, Navarro A, et al. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma*, 1989, 29(6): 873-875.
- [35] Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, et al. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma*, 2007, 62(3): 557-563.
- [36] Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—II: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ*, 1994, 308(6923): 235-246.
- [37] Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin; Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet*, 2000, 355(9212): 1295-1302.
- [38] Cohen AT, Skinner JA, Kakkar VV. Antiplatelet treatment for thromboprophylaxis; a step forward or backwards? *BMJ*, 1994, 309(6963): 1213-1215.
- [39] Powers PJ, Gent M, Jay RM, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med*, 1989, 149(4): 771-774.
- [40] Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, et al. Low-molecular-weight heparinoid organan is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation*, 1996, 93(1): 80-84.