

1 例起搏器围术期抗凝治疗病例分析及文献复习

赵莉^a, 郭冬杰^a, 杨鹏^b, 张相林^{a*}

(中日友好医院, a. 药学部; b. 心内科, 北京 100029)

【摘要】目的: 探讨长期服用华法林患者起搏器围术期抗凝治疗策略。**方法:** 通过 1 例长期服用华法林患者起搏器围术期的抗凝治疗方案调整, 结合最新国际相关临床使用指南和治疗进展, 总结、分析围术期华法林抗凝治疗的选择。**结果与结论:** 血栓栓塞风险高危者, 可不停用华法林或以低分子肝素桥接, 血栓栓塞风险低危或中危者, 可以停用华法林, 不以低分子肝素桥接。医生和药师需权衡患者出血和血栓风险决定起搏器围术期的抗凝方案。

【关键词】 华法林; 围术期; 桥接; 抗凝药; 起搏器

【中图分类号】 R574.62

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 03-0083-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.019

A case analysis and literature review of anticoagulation therapy during pacemaker surgery

ZHAO Li^a, GUO Dong-jie^a, YANG Peng^b, ZHANG Xiang-lin^{a*}

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Cardiology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To discuss anticoagulation therapy strategy during perioperative period of pacemaker implantation surgery in patients with long-term administration history of warfarin. **Methods:** Anticoagulation therapy strategy in perioperative period of pacemaker implantation surgery in patients with long-term administration history of warfarin was analyzed. According to the latest guidelines and treatment progress, the choice of warfarin in perioperative period was summarized and analyzed. **Results and Conclusion:** Patients with high thromboembolism risk can continue warfarin or bridge with low-molecular-weight heparin in perioperative period of pacemaker implantation surgery in patients with long-term administration history of warfarin. Patients with low or middle thromboembolism risk should interrupt the use of warfarin without low-molecular-heparin bridging. Doctors and pharmacists should balance the risk of hemorrhage or thrombosis to decide the anticoagulation therapy in perioperative period of pacemaker.

【Keywords】 warfarin; peri operative period; bridge; anticoagulant; pacemaker

心房颤动、瓣膜性心脏病、静脉血栓患者为了预防栓塞需要接受华法林抗凝治疗的人群日益增加。每年约有 10% 的服用抗栓药物的患者接受外科或其他侵入性操作, 需短期停用抗栓治疗。在临床实践中, 临床医师和药师应评估患者的基本临床情况及合并疾病, 发展个体化治疗策略。临床药师不仅要关注患者的用药教育、药物不良反应及药物相互作用, 更应了解医生的治疗思路, 剖析药物的选择、剂量、给药时机是否合理。笔者从国际最新诊疗指南出发, 结合相关研究进展, 对 1 例起搏器植入患者围术期抗凝管理进行分析, 为药物的使用提供理论依据并提出不同建议。

1 病例概况

患者 66 岁老年女性, 身高 154 cm, 体重 50 kg。以“风湿性心脏病、二尖瓣关闭不全、三尖瓣关闭不全、持续性心房颤动、心功能 III 级 (NYHA)、病窦综合征、陈旧性脑梗塞、高脂血症”收入院。体格检查: P 92 次/min、R 34 次/min、BP 120/70 mmHg、心率 98 次/min, 心律绝对不齐, 心尖部可闻及舒张期 3/6 级吹风样杂音。心电图提示: 心房颤动。超声心动提示: 左房扩大: 前后径 5.4 cm, 上下径 7.1cm, 横径 5.6 cm; 余心腔大小正常范围。左室壁不厚, 左室射血分数 (LVEF) 63%, 肺动脉压 36 mmHg。患者既往史

[收稿日期] 2014-06-18

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目 (81401507)

[作者简介] 赵莉, 女, 硕士, 研究方向: 抗凝药物个体化治疗, Tel: (010) 84205563, E-mail: apno12005@126.com

[通讯作者] * 张相林, 男, 副教授, 主任药师, 研究方向: 临床药学, 治疗药物监测技术和药物代动力学, Tel: (010) 84205370, E-mail: zryhyzx1@126.com

风湿性关节炎 20 年, 脑梗死 10 年, 持续性心房颤动 9 年, 未予转复, 长期服用华法林 3 mg qd, INR 控制在 2~3, 地高辛 0.125 mg qd, 富马酸比索洛尔 5 mg qd。2 d 前感心悸, 快慢心律交替, 有停搏感, Holter 示: 心房颤动, 可见 >2 s 的长间歇, 最长 R-R 间歇 3.22 s。因心率过慢停用地高辛及富马酸比索洛尔。同期感喘憋加重, 夜间不能平卧; 轻微活动即喘憋, 休息时感心悸。此次因拟行起搏器手术入我院。

由于起搏器术有出血风险, 而患者既往长期服用华法林, 入院时 INR 为 2.32, 因此华法林会增加起搏器术后囊袋出血的风险。通过权衡患者出血/血栓风险, 医生给该患者制定了如下抗凝方案: 入院时停用华法林, 并以依诺肝素 0.3 mL q 12 h 抗凝治疗 4 d。入院第 5 天拟行起搏器植入术停用依诺肝素, 术后第 1 天恢复依诺肝素 0.3 mL q 12 h 抗凝治疗, 术后第 2, 3 天停用, 术后第 4 天单用华法林 3 mg qd 抗凝。

2 抗凝治疗方案评价与分析

患者为风湿性瓣膜病合并心房颤动, 根据欧洲心脏病学会 (ESC) 2012 年心房颤动诊疗指南, 对于瓣膜性房颤患者应立即给予华法林抗凝治疗。在血栓栓塞高风险的房颤患者中进行具有出血风险的外科或诊断操作前, 应考虑中断华法林 (最多 48 h), 不需要肝素桥接抗凝 (IIa C)。但对于机械性瓣膜置换的房颤患者进行外科手术前, 在临时停用华法林期间, 需要肝素桥接治疗 (IIa C)。2012 美国胸科医师指南 9 (ACCP9) 推荐^[1]: 栓塞高危人群在行外科操作前需停用华法林, 并以治疗剂量低分子肝素桥接 (推荐级别 2C), 但出血风险高危人群不必肝素桥接。桥接治疗的患者需术前 4~6 h 停用肝素, 如使用低分子肝素, 需术前 24 h 停用。出血风险低者术后 24 h 可恢复, 风险高者术后 48~72 h 恢复低分子肝素抗凝 (2C)。

该患者为老年女性, 既往陈旧性脑梗, 入院时心功能 III 级, 属于血栓高危人群, 起搏器术前给予停用华法林, 以低分子肝素桥接符合指南推荐。患者无糖尿病, 高血压, 高龄, 合并抗血小板药物等增加出血风险的因素, 出血风险不高, 采取术后第 2 天恢复低分子肝素抗凝也是合理的。

3 起搏器植入患者围术期抗凝方案进展

维生素 K 拮抗剂 (VKA) 是目前预防动脉或静脉血栓栓塞的最常用药物, 该类患者中约 10% 每年至少经历 1 次外科侵入性操作^[2]。如何做好围术期抗凝管理, 平衡患者出血和血栓风险是医生面临的巨大挑战。围术期出血可致再次手术、输血、住院时间延长、甚至死亡^[3]。尽管 ESC 欧洲房颤指南和 ACCP 9 指南对围术期的抗凝治疗做出推荐, 但除低危患者继续使用华法林外, 上述推荐桥接方案的临床证据并不强^[1]。多数研究病历的证据来源于单中心队列研究, 而非随机对照试验^[4-6]。而且, 多数试验样本量较小, 因此在决定安全性和有效性时缺乏有力的证据^[7-9]。最近, 越来越多的研究发现行起搏器 (PM) 或 ICD 植入术的患者不停用华法林比肝素桥接更为安全^[10-14]。

Tischenko 纳入 1 562 例拟行 PM 植入术患者, 结果显示继续使用华法林组, 当 INR 控制在 2.2 左右时, 囊袋出血风险低于肝素桥接治疗组^[10]。2013 年 Pieter 从 878 篇文章中选择出 17 篇符合入组标准的文章, 系统评价了围术期抗凝策略之间的不同。所选患者均为长期使用 VKA 的患者, 比较 4 种不同抗凝策略的安全性和有效性: ①围术期停用华法林 vs 肝素桥接治疗; ②桥接治疗 vs 继续华法林治疗; ③低剂量 LMWH vs 高剂量 LMWH; ④术后 24 h 内 vs 术后 24 h 后重新使用 LMWH。结果显示 PM/ICD 植入患者围术期肝素桥接治疗比停用华法林出血风险高^[11-13, 15], 而且 PM/ICD 围术期桥接治疗和继续华法林治疗的 6 项研究结果也一致显示, 停用华法林后以肝素桥接比继续使用华法林的出血风险高 [RR=3.03, 95% CI (1.86, 4.95)]。这种现象可能的解释是停用华法林后华法林的残余抗凝作用和肝素一起协同抑制凝血酶的生成^[16]。2013 年安贞医院对 132 例患者的研究显示, 长期服用华法林患者, PM 围术期继续使用华法林, INR 控制在 1.7 左右时, 不增加囊袋出血风险, 而肝素桥接治疗会增加伤口渗血的风险^[17]。继续使用华法林的可能解释是: 心脏装置一般置于胸肌筋膜以上, 此处血管较少, 如果手术止血充分可不再渗血。目前尚无研究评估 INR>3 时, 血肿发生的危险性, 但手术当天 INR>2.5 有很高的出血风险。

尽管目前已有不少研究支持 PM/ICD 围术期继续使用华法林是安全有效的, 但大部分证据是回顾

性的,且样本量较小。围术期不间断使用华法林对不同危险分层的个体是否均是最佳的抗凝策略,仍需要更大样本的随机、双盲、对照研究来证实。2013年启动的大型随机对照试验 BRIDGE 试验和前瞻性单盲随机对照试验 BRUISE 研究将为 PM/ICD 患者围术期的抗凝治疗带来新的参考。未来,更加个体化如包含患者个体的血栓和出血风险,以及凝血酶生成能力等生物标志物的抗凝方案将为患者提供更加安全可靠的抗凝治疗。

【参考文献】

- [1] Douketis J D, Spyropoulos A C, Spencer F A, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(4): 326-350.
- [2] Douketis J D, Berger P B, Dunn A S, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133(6): 299S-339S.
- [3] Jaffer A K, Brotman D J, Bash L D, et al. Variations in perioperative warfarin management: outcomes and practice patterns at nine hospitals[J]. Am J Med, 2010, 123(2): 141-150.
- [4] Hammerstingl C, Schmitz A, Fimmers R, et al. Bridging of chronic oral anticoagulation with enoxaparin in patients with atrial fibrillation: results from the prospective BRAVE registry[J]. Cardiovasc Ther, 2009, 27(4): 230-238.
- [5] Dotan Z A, Mor Y, Leibovitch I, et al. The efficacy and safety of perioperative low molecular weight heparin substitution in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing transurethral prostatectomy for bladder outlet obstruction[J]. J Urol, 2002, 168(2): 610-613.
- [6] Dunn A S, Spyropoulos A C, Turpie A G. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT)[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(11): 2211-2218.
- [7] Tolosana J M, Berne P, Mont L, et al. Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events: oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin? A prospective randomized trial[J]. Eur Heart J, 2009, 30(15): 1880-1884.
- [8] Rhodes D A, Severson E P, Hodrick J T, et al. Discontinuation of warfarin is unnecessary in total knee arthroplasty[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(1): 120-126.
- [9] Chow V, Ranasinghe I, Lau J, et al. Peri-procedural anticoagulation and the incidence of haematoma formation after permanent pacemaker implantation in the elderly[J]. Heart Lung Circ, 2010, 19(12): 706-712.
- [10] Tischenko A, Gula L J, Yee R, et al. Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecular weight heparin[J]. Am Heart J, 2009, 158(2): 252-256.
- [11] Tompkins C, Cheng A, Dalal D, et al. Dual antiplatelet therapy and heparin 'bridging' significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(21): 2376-2382.
- [12] Li H K, Chen F C, Rea R F, et al. No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2011, 34(7): 868-874.
- [13] Ghanbari H, Feldman D, Schmidt M, et al. Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2010, 33(4): 400-406.
- [14] Page S P, Siddiqui M S, Finlay M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance?[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(3): 265-270.
- [15] Cano O, Osca J, Sancho-Tello M J, et al. Morbidity associated with three different antiplatelet regimens in patients undergoing implantation of cardiac rhythm management devices[J]. Europace, 2011, 13(3): 395-401.
- [16] Gerotziafas G T, Dupont C, Spyropoulos A C, et al. Differential inhibition of thrombin generation by vitamin K antagonists alone and associated with low-molecular-weight heparin[J]. Thromb Haemost, 2009, 102(1): 42-48.
- [17] Han Z H, Ren X J, Wang Y. Anticoagulation management of patients with long-term warfarin therapy after valve replacement during the perioperative period of pacemaker implantation[J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(7): 594-598.