

1 例左心耳封堵联合射频消融抗栓治疗病例分析及文献复习

李佳乐, 赵莉*

(中日友好医院 药学部, 北京 100029)

【摘要】 通过1例行左心耳封堵联合射频消融术患者的围术期及术后抗栓治疗方案调整情况, 结合最新国际相关临床使用指南和治疗进展, 总结、分析左心耳封堵联合射频消融术的围术期及术后抗栓治疗的选择。左心耳封堵联合射频消融手术适合高危房颤患者, 既可以改善房颤症状, 又能减少卒中和出血风险。使用新型口服抗凝药的患者术前一般需停药24 h以上, 术中使用肝素, 术后6 h以上即可恢复抗凝。使用华法林患者术前一般需停药3 d以上, 低分子肝素进行桥接。手术后抗凝6周可进行超声评估, 内皮化完全后停止抗凝, 之后使用双抗6个月, 阿司匹林终身服用。患者在使用抗凝、双抗期间, 如果出现出血事件, 根据临床实际情况停用抗栓药物。医生和药师需权衡患者病情及出血风险决定术后的抗血小板治疗方案。

【关键词】 左心耳封堵; 射频消融; 房颤; 抗栓

【中图分类号】 R973.2; R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.021

Antithrombotic therapy of left atrial appendage occlusion combined with radiofrequency ablation: a case analysis and literature review

LI Jia-le, ZHAO Li*

(Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Based on the adjustment of antithrombotic therapy during and after operation in a patient undergoing left atrial appendage occlusion combined with radiofrequency ablation, combined with the latest international clinical guidelines and treatment progress, the perioperative and postoperative antithrombotic treatment options of left atrial appendage occlusion combined with radiofrequency ablation were summarized and analyzed. Left atrial appendage occlusion combined with radiofrequency ablation is suitable for patients with high-risk atrial fibrillation, which can not only relieve the symptoms of atrial fibrillation, but also reduce the risk of stroke and bleeding. Patients who use new oral anticoagulant generally need to stop taking drugs for more than 24 h before surgery. Heparin is used during surgery, and anticoagulation can be restored after more than 6 h after operation. Warfarin is usually discontinued for more than 3 days before operation and bridged with low molecular weight heparin. Ultrasound evaluation of anticoagulation was performed 6 weeks after operation. After endothelialization, anticoagulation was stopped. After that, bi-anticoagulant was used for 6 months and aspirin was taken for life. During the period of using anticoagulant and bi-antibody, patients should stop using antithrombotic drugs according to the actual clinical situation if bleeding occurs. Doctors and pharmacists need to weigh the patient's condition and risk of bleeding to determine the antiplatelet regimen after surgery.

【Key words】 left atrial appendage occlusion; radiofrequency ablation; atrial fibrillation; antithrombotic

节律控制、卒中预防是房颤治疗不可或缺的2个方面。单独进行射频消融, 复发率较高, 而单独左心耳封堵不能解决房颤的根源, 患者饱受房颤症

状的折磨。左心耳封堵联合射频消融手术又被称为“一站式”手术, 既能够最大限度地使患者恢复窦性心律, 又降低了患者中风致残、致死的风险, 也

[收稿日期] 2018-08-10

[作者简介] 李佳乐, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13651125563; E-mail: shenyaolijiale@163.com

[通讯作者] *赵莉, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学, 抗凝药物个体化治疗; Tel: (010)84205563; E-mail: apno12005@126.com

避免了长期服用口服抗凝药 (oral anticoagulant, OAC) 带来的不良反应。“一站式”手术治疗房颤创伤小、恢复时间短、安全有效。

“一站式”手术相继在各个医院展开,但患者术后如何调整抗凝药物,进行个体化治疗,尚没有指南或共识予以说明。临床药师应该关注这类患者的治疗。本文通过典型案例,从最新研究动向出发,汇总研究了相关文献资料,结合实际临床经验,提出了相关的建议。

1 病例介绍

患者,女,80岁,以脑梗死,高血压3级,冠状动脉粥样硬化性心脏病,心律失常、阵发性心房颤动入院。查体神清、语言不利,左侧肌张力明显增高,针刺觉减退,共济运动不能配合。NIHSS评分13分。钾 $3.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 予以补钾治疗,其他未见明显异常。入院继续给予利伐沙班口服,其他对症治疗。

患者2017年1月曾因急性脑梗死于外院治疗,入院磁共振示大脑右侧顶叶、颞叶及基底节区脑梗塞,给予改善循环、抗血小板聚集、调脂等治疗,3d后意识恢复,后经康复训练生活半自理。患者既往高血压病史30年,冠心病、阵发性房颤病史20年,现口服利伐沙班10 mg,每日1次抗凝。

2017年12月21日患者入住中日友好医院。心电图示:窦性心律,ST-T改变。心脏超声示:主动脉瓣硬化伴反流(少量),二尖瓣反流(轻度)。腹部超声示肝囊肿。26日患者由卧位改为坐位时出现头晕,改为平卧位后约10 min症状缓解,测量血压90/50 mmHg。患者心电图示异位心律-心房颤动,心率每分钟87次。抗凝药由利伐沙班10 mg,每日1次换为达比加群110 mg,每日2次。26日患者入住心内科,心电监护示房颤率,心率每分钟110次,心脏超声示心室射血分数61%。肠系膜上下动脉CTA正常,除外肠系膜动脉栓塞。CHA₂DS₂-VASc评分7分,HAS-BLED评分4分,为栓塞、出血高危患者。2018年1月3日患者行左心耳封堵联合射频消融术,术前1d下午停1剂达比加群酯,术中给予肝素抗凝,术后继续使用达比加群110 mg,每日2次。1月7日患者转入康复科进行脑梗死术后康复锻炼。2月28日后入院复查经食道超声,提示封堵器位置良好。停用达比加群酯,改为阿司匹林+氯吡格雷

双联抗血小板45 d,后改为单药阿司匹林。

2 病例分析

2.1 术前抗凝药的使用

该患者具有阵发性房颤的病史,第1次急性缺血性脑卒中发病前未服用抗凝药,诊断为心源性栓塞导致急性脑动脉闭塞、脑缺血。患者经改善循环、抗血小板聚集、调脂等治疗后出院,出院后口服利伐沙班。对于心房颤动导致的急性缺血性卒中,在发病后4~14 d内开始口服抗凝治疗是合理的^[1]。但该患者使用的利伐沙班(10 mg,每日1次)剂量过于保守,患者年龄>75岁,考虑剂量可以增加至15 mg,每日1次^[2]。利伐沙班剂量不足可能是再发脑梗死的原因之一。患者第2次脑梗死入院后第5天将利伐沙班换为达比加群酯(110 mg,每日2次),剂量选择适宜^[3]。

2.2 围术期抗凝药的桥接

对于术前服用新型口服抗凝药(new oral anti-coagulant, NOAC),需要进行射频消融或左心耳封堵手术的患者,可于术前12~24 h停用NOAC,术中ACT监测下进行肝素化,手术完成拔除鞘管后当晚或次日恢复使用NOAC。需要根据患者的肾功能状态个体化评估停药时间。如患者肾功能不好,延长术前停药时间,可以考虑停药36~48 h^[4-5]。该患者此次手术前长期服用NOAC。术前1d下午停用了1剂达比加群,术中给予肝素,术后当日晚上继续服用达比加群。抗凝药使用合理。

2.3 术后的抗栓疗程

行左心耳封堵联合射频消融手术的患者术后不需要长期口服抗凝药。手术成功完成后,待封堵器内皮化完全,即可停止口服抗凝药,减少房颤患者的出血风险。患者术后一般服用抗凝药约45 d,之后联用双抗至术后6个月,高危患者长期服用单一抗血小板药物^[6-11]。2017年欧洲心律学会/欧洲心脏病学会房颤合并瓣膜性心脏病患者抗栓治疗共识指出,低出血风险的患者成功进行左心耳封堵(left atrial appendage occlusion, LAAO)后,可用OAC和单药抗血小板治疗6周,再进行单药抗血小板治疗。对于不能耐受维生素拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)的患者,LAAO术后可用单药进行抗栓治疗,或不进行抗栓治疗。该患者术后使用了56 d达比加群,入院检查后内皮化完全。之后换

为阿司匹林+氯吡格雷45 d,后以单药阿司匹林进行预防治疗。该患者合并冠心病,需要长期使用抗血小板药物治疗。

3 讨论

国内左心耳封堵联合射频消融“一站式”手术虽然在各个医院相继开展,但还没有相关的抗血栓药物使用文献资料可供参照。作者对国外相关手术及用药经验进行了总结。

选取 PubMed、Embase、Clinical-trials.gov、Cochrane library、Web of Science、CNKI 和万方数据库进行检索,建库以来至2018年7月期间发表的关于左心耳封堵联合射频消融“一站式”手术的国内外研究共有12篇,RCT研究仅有1篇,大多数为前瞻性队列研究。Swaans等^[6]的研究开创了“一站式”手术的先河,该研究中“一站式”手术术中给予肝素,术后肝素桥接至华法林的INR为2.0~3.0。对于因禁忌证不能使用VKA的患者,给予单独抗血小板或双联抗血小板治疗。术后60 d行超声心动图评估,手术成功患者停用华法林,换用阿司匹林或氯吡格雷6个月。手术不成功者在第3、6个月再次评估。该试验中纳入的30例患者均成功完成手术治疗,且1年的随访期间没有发生血栓栓塞事件。此后“一站式”手术研究越来越多。

“一站式”手术研究涉及人数共计近千人。Wintgens等^[7]的试验是迄今为止纳入人数(349人)最多的一项多中心前瞻性试验,患者术后1~3个月内复诊,抗凝至血管内皮化完全后再给予6个月的双联抗血小板治疗,后终身服用阿司匹林。Phillips等^[8]的研究纳入了139名受试者,6周后进行手术评估,手术成功停用OAC,患者进行6个月的抗血小板治疗。最终92.8%的患者接受OAC治疗,5.8%接受抗血小板治疗,1.4%患者未接受治疗。分析“一站式”手术试验可知大多数患者术后1个多月后会再次入院进行手术评估,经检查后多数患者血管膜化完全,可以进行由抗凝药向抗血小板药的转换。总结试验经验以及国内外指南,建议“一站式”手术患者术后6周左右入院进行检查,内膜化完全后停用抗凝药。对于有OAC绝对禁忌证的患者,考虑给予双抗治疗。对于术后发生器械血栓的患者,可以延长抗凝时间,待血栓消融后再转换为抗血小板治疗。患者在使用抗凝、双抗期间,如果

出现出血事件,根据临床实际情况停用抗栓药物。

为降低患者手术风险,大多数“一站式”手术术前均停用抗凝药。但有的“一站式”手术期间未停用OAC。Walker等^[9]试验围术期不停华法林,达比加群术前停用2剂,并在术后4 h重新开始服用。该试验96%的患者在第3个月随访时恢复窦性心律,停止口服抗凝治疗并用阿司匹林或氯吡格雷取代。已经证实对于单独接受房颤导管消融术的患者,手术期间不停抗凝是安全的,对于单独接受经皮左心耳封堵的患者,术中不停抗凝也是安全的。“一站式”手术时长比上述2项单独手术稍长,现今大多数“一站式”手术偏向于围术期进行低分子肝素桥接。建议行“一站式”期间进行肝素抗凝,针对需要紧急手术且术前评估出血风险小的患者也可以考虑尝试不停抗凝。

“一站式”手术选用的左心耳封堵器各式各样,不同封堵器说明书推荐的抗栓方案不同。有的试验对植入不同的封堵器患者采取了不同的抗凝方案。Fassini等^[10]的研究对植入Watchman的患者术后给予阿司匹林联合华法林治疗6周,接着双抗6个月,阿司匹林终身服用;植入ACP(amplatzer cardiac plug)的患者抗凝(VKA或NOAC或低分子肝素)2个月,或者在抗凝绝对禁忌的情况下给予阿司匹林联合氯吡格雷1个月,至少服用3个月的阿司匹林。随访时间为(24±12)个月,期间没有发生设备相关的栓塞事件。Calvo等^[11]试验患者术后至少3个月接受OAC联合阿司匹林治疗,然后植入Watchman的患者双抗3个月,阿司匹林终身服用。植入ACP的患者使用阿司匹林持续3~4个月或终身。Watchman封堵器是临床常用的封堵器,绝大多数“一站式”手术研究也选用了Watchman封堵器。但是除这2项研究外的其他试验,都未考虑根据封堵器不同来制定不同的抗栓方案。上述2项试验中植入Watchman封堵器的患者术后采用了抗凝联合抗血小板治疗,相比于单独进行抗凝治疗,出血风险要高,但最终术后血栓风险是几乎没有区别的。由此可见封堵器的型号对术后的抗栓方案影响不是很大。多数试验都是采取术后抗凝治疗,内膜化完全后双抗6个月,之后终身服用阿司匹林。建议患者“一站式”术后抗凝完全后双抗6个月,之后终身服用阿司匹林。

(下转第92页)

合我国国情的临床药学实践教学体系,满足在校临床药学专业学生和住院药师规范化培训的临床药学实践教学工作需求。

2018年底,国家卫生健康委与中医药管理局发布了《关于加快药学服务高质量发展的意见》^[5],提出进一步探索并加快药学服务模式转变、加强药师队伍建设、探索构建适应人民群众需求的药学服务体系的要求,以促进新时期药学服务的高质量发展。虽然我国临床药学发展滞后于美国,但通过中美交流不断加强,对于临床药学的培养模式与药师服务体系的建设日臻完善,临床药学硕士和临床药学博士学位相继建立,临床药师队伍也不断壮大,我国临床药学未来可期。

综上所述,通过美国大学药学院的合作,我们建立了血液肿瘤专科临床高级实践教学基地,通过具体实践带教,对临床药学培养模式进行探索,拓展学生和带教老师的国际视野,以期助力我国临床药学临床实践培养模式的发展。

【参考文献】

- [1] Teeters J L, Brueck M, Burns A, et al. Pharmacy residency training in the future; a stakeholder's roundtable discussion [J]. Am J Health Syst Pharm, 2005, 62(17): 1817-1820.
- [2] Yi Z M, Zhao R S, Zhai S D, et al. Comparison of U. S. and Chinese pharmacy education programs [J]. Am J Health Syst Pharm, 2014, 71(5): 425-429.
- [3] Accreditation Council for Pharmacy Education. Accreditation standards and key elements for the professional program in pharmacy leading to the Doctor of Pharmacy degree ("STANDARDS 2016") [S/OL]. (2018-02-11) [2019-01-22]. <https://www.acpe-accredit.org/pdf/Standards2016FINAL.pdf>.
- [4] American College of Clinical Pharmacy. Importance of direct patient care in advanced pharmacy practice experiences [J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(4): e88-e97.
- [5] 医政医管局. 关于加快药学服务高质量发展的意见: 国卫医发[2018]45号 [A/OL]. (2018-11-21) [2018-11-30]. <http://http://www.nhfpc.gov.cn/yzygj/s7659/201811/ac342952cc114bd094fec1be086d2245.shtml>

(本文编辑:杨昕)

(上接第87页)

左心耳封堵联合射频消融“一站式”手术治疗房颤效果较好,期待未来其他大型试验提供给我们更多经验,进一步缩短抗栓的疗程。医生、临床药师、护士的合作管理能够更好的权衡每个患者抗栓药物使用的利弊,使手术围术期抗栓药物的使用更加规范、合理。

【参考文献】

- [1] 中国卒中学会. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南(2018) [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 706-729.
- [2] Patel M R, Mahaffey K W, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891.
- [3] Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M D, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial [J]. Lancet, 2010, 376(9745): 975-983.
- [4] 中华心血管病杂志血栓询证工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(5): 362-369.
- [5] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular at-

- rial fibrillation [J]. Europace, 2015, 17(10): 1467-1507.
- [6] Swaans M J, Post M C, Rensing B J, et al. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study [J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(5): e002212.
- [7] Wintgens L, Romanov A, Phillips K, et al. Combined atrial fibrillation ablation and left atrial appendage closure: long-term follow-up from a large multicentre registry [J]. Europace, 2018, 20(11): 1783-1789.
- [8] Phillips K P, Walker D T, Humphries J A. Combined catheter ablation for atrial fibrillation and Watchman® left atrial appendage occlusion procedures: Five-year experience [J]. J Arrhythm, 2016, 32(2): 119-126.
- [9] Walker D T, Humphries J A, Phillips K P. Combined catheter ablation for atrial fibrillation and Watchman® left atrial appendage occlusion procedures: a single centre experience [J]. J Atr Fibrillation, 2012, 5(3): 687.
- [10] Fassini G, Conti S, Moltrasio M, et al. Concomitant cryoballoon ablation and percutaneous closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation [J]. Europace, 2018, 18(11): 1705-1710.
- [11] Calvo N, Salterain N, Arguedas H, et al. Combined catheter ablation and left atrial appendage closure as a hybrid procedure for the treatment of atrial fibrillation [J]. Europace, 2015, 17(10): 1533-1540.

(本文编辑:郭美晨)