

非瓣膜性房颤患者左心耳封堵术后抗栓治疗一例

蒋陈晓^{1,2}, 潘忙忙³, 杨婷^{1,2}, 顾智淳³, 葛卫红^{1,2*}

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 南京 210000; 2. 南京临床药学中心, 南京 210000; 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院 药剂科, 上海 200127

【摘要】 分析1例高龄非瓣膜性房颤患者左心耳封堵术(LAAC)术后的抗栓治疗策略, 从该患者术后抗栓药物选择以及抗栓治疗期间凝血指标异常的原因进行讨论。结合文献资料, 临床药师发现使用利伐沙班本身和含有N-甲基硫代四氮唑侧链的头孢类抗菌药物均会引起凝血异常, 导致出血风险增加, 因此建议医师及时减少利伐沙班剂量、调整头孢美唑为头孢吡肟, 确保患者用药的有效性与安全性。

【关键词】 非瓣膜性房颤; 左心耳封堵术; 抗栓治疗

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)06-0084-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.011

The antithrombotic therapy after left atrial appendage closure in a patient with nonvalvular atrial fibrillation: a case report

JIANG Chen-xiao^{1,2}, PAN Mang-mang³, YANG Ting^{1,2}, GU Zhi-chun³, GE Wei-Hong^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210000, China; 2. Nanjing Medical Center for Clinical Pharmacy, Nanjing 210000, China; 3. Department of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

血栓栓塞是房颤患者最常见的并发症, 据报道非瓣膜性房颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAf)使缺血性卒中的发生率增加5倍^[1]。左心房内血栓脱落是导致血栓栓塞事件的主要来源。研究发现, 90%以上NVAf患者血栓在左心耳部位形成^[2]。早期使用口服抗凝药(oral anticoagulants, OAC)可预防房颤时左心耳内血栓形成, 从而降低卒中发生率, 减少致死率或死亡的发生。但高龄患者使用OAC抗凝治疗存在较高的出血风险。左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC)用于NVAf卒中预防的疗效和安全性已被多项研究证实, 然而LAAC术后抗栓治疗方案仍存在争议, 本文就1例高龄NVAf患者行LAAC术后抗栓治疗方案进行探讨, 为临床药师参与临床治疗及药学监护提供参考。

1 病例介绍

患者, 女, 78岁, 体质量55 kg, 因发现房颤8个月于2020年10月9日入院。患者自诉10余年来每次活动后有胸闷气促, 无胸痛、咳嗽等不适, 休息后可缓解, 未予重视。今年2月前因脑梗死住院, 心电图示心房颤动; 心脏彩超示双房增大, 左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)55%; 头颅磁共振血管造影示右侧额顶颞叶交界处陈旧性梗死灶。长期服用阿司匹林100 mg qd 口服抗血小板、阿托伐他汀钙20 mg qn 口服调脂稳定斑块、门冬氨酸氨氯地平5 mg qd 口服降压治疗, 未予抗凝药物治疗。患者否认有药物、食物过敏史。

入院查体: 体温37℃, 心率93次, 呼吸18次, 血压164/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神清, 精

*通信作者: 葛卫红, E-mail: 6221230@sina.com

神可,律不齐,各瓣膜区未及杂音,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿罗音,双下肢不肿。入院心脏彩超示双房和左室内径增大,左室舒张末压升高,LVEF 56%。常规经食管三维超声心动图(transesophageal echocardiography,TEE)示左房未见血栓,降主动脉粥样硬化斑块Ⅱ度。血液学检查白细胞计数 $4.64 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞百分比67.9%,肌钙蛋白I $0 \mu g/L$,肌酐 $53.0 \mu mol/L$,B型钠尿肽 $216.0 ng/L$,凝血酶原时间(prothrombin time,PT)10.2 s,国际标准化比值(international normalized ratio,INR)0.9,部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)26.3 s,凝血酶时间(thrombin time,TT)18.0 s。诊断为持续性心房颤动、高血压及陈旧性脑梗死。

2 诊疗经过

入院后评估该患者血栓栓塞风险CHADS₂-VASc评分为6分(高血压、年龄78岁、脑梗死、女性),出血风险HAS-BLED评分为3分(高血压、卒中史、年龄78岁),予利伐沙班20 mg qd口服抗凝、阿托伐他汀钙口服调脂稳定斑块、门冬氨酸氨氯地平降压、甲钴胺和胞磷胆碱钠营养神经、呋塞米和螺内酯利尿。第3天加用头孢美唑1 g静脉滴注ST术前预防感染,第4天行经皮左心耳封堵术,术前停用1次利伐沙班,术中于左心耳成功释放36~24 mm LAmbre™封堵器,TEE检查封堵器封堵成功,无心包积液。术后体格检查:体温37.2℃,心率73次,呼吸19次,血压135/70 mm Hg。患者术后当日恢复利伐沙班20 mg qd口服抗凝治疗,其余予艾司奥美拉唑40 mg qd静脉推注抑酸护胃、头孢美唑钠1 g bid静脉滴注抗感染、盐酸氨溴索和桉柠蒎肠溶软胶囊化痰治疗。血液学检查示白细胞计数 $10.89 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞百分比90.5%,PT 22.9 s,INR 2.11,APTT不凝,TT不凝,肌钙蛋白I $0.04 \mu g/L$,B型钠尿肽 $245.0 ng/L$ 。患者术后血象较前升高,PT和INR也较前显著升高,且APTT和TT不凝,临床药师与医师讨论后不排除药物影响因素,遂将头孢美唑钠调整为盐酸头孢吡肟2 g bid静脉滴注、利伐沙班减量为15 mg qd口服。后患者生命体征稳定,好转出院。患者出院45 d后临床药师随访,TEE示封堵器位置固定,无血栓形成。

3 分析与讨论

LAAC是NVAF患者预防卒中发生的一项重要措施,可作为华法林抗凝治疗的合理替代方案,其临床获益已经被多项研究证实^[3-4]。此外,与非维生素K拮抗剂类口服抗凝药(non vitamin K antagonists oral anticoagulants,NOACs)相比,LAAC在卒中高风险NVAF患者中预防心脑血管事件发生具有非劣效性^[5]。因此,CHADS₂-VASc评分 ≥ 2 分的NVAF患者,如不适合长期口服抗凝、长期规范抗凝治疗仍发生血栓栓塞或HAS-Bled评分 ≥ 3 分患者可以考虑行LAAC。

装置相关血栓(device-related thrombus,DRT)是LAAC术后值得关注的问题之一,发生率3.7%~7.2%^[6-7]。DRT的发生与封堵器装置、抗凝治疗药物选择和疗程有密切联系。目前使用的封堵器有2种:内塞型封堵器(如Watchman™)和外盖型封堵器(如LAmbre™、ACP™/Amulet™),两者在预防缺血性脑卒中方面有相同有效性和安全性。研究表明,在预防LAAC术后DRT方面,使用抗凝药物联合1种抗血小板药物治疗效果优于双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy,DAPT)或单一抗血小板治疗(single antiplatelet therapy,SAPT)^[8]。针对LAAC术后采用何种抗栓治疗方案,《中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识2019》^[9]建议应根据患者肾功能和出血风险评分制定个体化抗栓策略;2020欧洲心脏病学会指南则认为使用不同类型封堵器的术后抗栓策略是有差异的,但该指南未提及接受LAmbre™封堵器术后的抗栓治疗方案。在纳入10项研究系统性回顾分析中,大部分NVAF患者接受LAmbre™封堵器后采用DAPT治疗3或6个月,极少数患者使用NOACs^[10]。另一项观察性研究中11例NVAF患者,在接受LAmbre™封堵器LAAC后6个月内给予了DAPT方案(即阿司匹林100 mg/d+氯吡格雷75 mg/d),6个月后长期服用阿司匹林100 mg/d;如对DAPT存在禁忌,则LAAC术后使用OAC持续6周,此后服用阿司匹林100 mg/d。6个月随访结果显示无死亡、卒中/血栓栓塞/心肌梗死或其他出血并发症发生,也未发现DRT或心包积液,提示该手术和抗栓治疗方案是有效且可行的^[11]。本案例中患者LAAC术中使用了LAmbre™封堵器,术前及术后均使用利伐沙班20 mg/d抗凝治疗,符合《中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共

识2019》的治疗推荐:对估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 30 mL/min 且 HAS-Bled 评分 ≥ 3 分患者, LAAC 术后前3个月予标准剂量 NOACs 或华法林(INR 目标值 2.0~3.0)抗凝治疗。但接受 LAmbre™ 封堵器的患者,术后用利伐沙班经验较少,因此需更多研究观察其有效性和安全性。

该患者术后血象较前升高,且凝血指标较前升高,提示当前抗凝治疗存在较高出血风险。临床药师查阅文献后考虑该患者凝血功能异常原因可能与使用药物有关。①利伐沙班自身因素:凝血功能检测结果在服用 NOACs 的患者中作用是有限的,不能精确反映 NOACs 的抗凝效果或耐受性。许多研究表明利伐沙班会抑制游离型和结合型 Xa 因子,以浓度依赖性、递增的方式延长 PT 和升高 INR,同时也会影响 APTT,只是相关性较弱^[12-14]。这种 PT 延长是短暂的,且 PT 检测的敏感性较弱,易受使用试剂、肝损害和维生素 K 缺乏等多种因素影响。②抗感染药物因素:患者术前和术后均使用头孢美唑钠抗感染治疗,头孢美唑化学结构中含 N-甲基硫代四氮唑侧链(N-methylthiotetrazole side chain, NMTT)。据报道含 NMTT 的头孢类抗菌药物会影响维生素 K 代谢过程,引起维生素 K 缺乏,也会引起 PT、INR 和 APTT 延长,导致患者容易发生出血倾向^[15-16]。考虑到患者面临高危出血风险,临床药师建议利伐沙班由 20 mg qd 口服减量为 15 mg qd 口服,同时将头孢美唑钠 1 g bid 静脉滴注调整为无 NMTT 的盐酸头孢吡肟 2 g bid 静脉滴注,医师采纳。

综上所述,临床药师建议高龄 NVAf 患者入院时应仔细评估血栓栓塞风险和出血风险,根据 LAAC 术中使用的封堵器类型协助医师制定合适的抗栓治疗方案,对出血高风险的患者及时分析可能引起出血倾向的因素并降低利伐沙班剂量、调整抗菌药物,同时建议患者术后3个月应复诊调整抗栓治疗方案,严密监测出血事件等不良反应的发生,以期帮助患者更安全有效地使用抗栓药物。

【参考文献】

- [1] Meschia J, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(12):3754-3832.
- [2] Lip G Y, Hammerstingl C, Marin F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) [J]. Am Heart J, 2016, 178:126-134.
- [3] Reddy V Y, Holmes D, Doshi S K, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry[J]. Circulation, 2011, 123(4):417-424.
- [4] Aonuma K, Yamasaki H, Nakamura M, et al. Percutaneous WATCHMAN left atrial appendage closure for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation at increased risk of thromboembolism—first results from the SALUTE trial [J]. Circ J, 2018, 82(12):2946-2953.
- [5] Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(25):3122-3135.
- [6] Dukkupati S R, Kar S, Holmes D R, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes[J]. Circulation, 2018, 138(9):874-885.
- [7] Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(14):1528-1536.
- [8] Sondergaard L, Wong Y H, Reddy V Y, et al. Propensity-matched comparison of oral anticoagulation versus antiplatelet therapy after left atrial appendage closure with WATCHMAN [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(11):1055-1063.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(12):937-955.
- [10] Ali M, Rigopoulos A G, Mammadov M, et al. Systematic review on left atrial appendage closure with the LAmbre device in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1):78.
- [11] Reinsch N, Ruprecht U, Buchholz J, et al. Initial experience of percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device for thromboembolic prevention [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018, 19(9):491-496.
- [12] Ofek F, Chaim S B, Kronenfeld N, et al. International normalized ratio is significantly elevated with rivaroxaban and apixaban drug therapies: a retrospective study [J]. Clin Ther, 2017, 39(5):1003-1010.
- [13] Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2012, 52:79-99.
- [14] Samuelson B, Cuker A, Siegal D, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review [J]. Chest, 2017, 151(1):127-138.
- [15] Wong R S M, Cheng G, Chan N P H, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency [J]. Am J Hematol, 2010, 81(1):76.
- [16] Haddadin M, Al-Sadawi M, Madanat S, et al. A case report of intraoperative coagulopathy secondary to chronic vitamin K deficiency [J]. Am J Med Case Rep, 2019, 7(8):167-169.

收稿日期:2020-12-15

本文编辑:郭美晨