

风湿性心脏病患者起搏器植入围术期抗凝治疗一例

张筱璇, 王天琳, 陈孟莉*

解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853

【摘要】 本文从患者血栓和出血风险评估、围术期抗凝方案制订, 以及根据患者个体化情况进行药物监测与调整等角度, 阐述了临床药师对1例老年风湿性心脏病患者起搏器植入围术期抗凝治疗展开药物治疗管理的全过程。药师通过有效的抗凝治疗管理, 在患者围术期抗凝治疗方案优化和合理用药中发挥了重要作用, 保障了患者围术期用药安全有效。

【关键词】 风湿性心脏病; 起搏器; 华法林; 围术期; 抗凝治疗管理

【中图分类号】 R969.3; R541.2

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)03-0081-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.03.016

Anticoagulant management for rheumatic heart disease during perioperative period of pacemaker implantation: a case report

ZHANG Xiao-xuan, WANG Tian-lin, CHEN Meng-li*

Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 From the perspectives of risk assessment of thrombosis and bleeding, formulation of perioperative anticoagulant scheme, and drug monitoring and adjustment according to the individual situation of patients, this paper expounded the whole process of medication therapy management by clinical pharmacist for perioperative anticoagulant treatment of pacemaker implantation in an elderly patient with rheumatic heart disease. Through effective anticoagulant treatment management, the pharmacist played an important role in the optimization of perioperative anticoagulant treatment scheme and rational drug use and ensured the safety and effectiveness of perioperative medication.

【Key words】 Rheumatic heart disease; Pacemaker; Warfarin; Perioperative period; Anticoagulant therapy management

风湿性心脏病(简称风心病),是由于风湿热重度发作或反复发作,累及心脏瓣膜而造成的心脏瓣膜病变,主要表现为二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣中1个或几个瓣膜狭窄和(或)关闭不全。风湿性心脏瓣膜病的抗栓治疗中,特别是对于行机械瓣置换术后的患者,华法林仍然是目前唯一的选择^[1]。长期应用该药的患者进行有创检查或操作时,药物导致的凝血功能障碍会增加围术期的出血风险,而中断药物治疗又会增加血栓栓塞风险,因此亟需开展有效的围术期药物治疗管理。本文通过临床药师参与1例老年风心病患者起搏器植入术围术期抗凝方案的制订与全程管理,

探讨临床药师在围术期抗凝治疗管理的切入点和药学监护重点,为该类患者的临床治疗管理与安全合理用药提供参考。

1 病例介绍

患者,女,65岁,身高154 cm,体质量52.2 kg,体质指数22.01 kg/m²。主因“间断心悸、胸闷、气短13年,再发加重半月”于2020年6月9日入院。患者2007年诊断风湿性心脏瓣膜病,二尖瓣重度狭窄,于2007年4月行经球囊二尖瓣扩张术,术后规律服用抗

基金项目:军队保健课题面上项目(18BJ23)

*通信作者:陈孟莉,博士研究生,副主任药师,研究方向:老年药学。E-mail:hellolily301cn@126.com

凝药物。2009年症状加重,心脏彩超示二尖瓣狭窄,于2009年2月行二尖瓣生物瓣置换术,术后规律服用华法林钠、地高辛等药物,症状控制尚可。2012年再发症状,心脏彩超示二尖瓣生物瓣关闭不全,于2012年12月行二尖瓣机械瓣置换术,术后规律服药,间断出现胸闷、气短等症状。近半月活动后心悸症状明显,心率最高150次,伴活动后胸闷、气短,于当地医院住院治疗,症状有改善。

入院查体:体温36.6℃,心率58次,呼吸18次,血压169/85 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),胸前区有一长约19 cm竖行手术瘢痕,听诊律齐,二尖瓣听诊区可闻及收缩期杂音,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。辅助检查:心电图示窦性心动过缓,ST-T段改变。入院诊断:风心病;二尖瓣置换术后,心律失常,心房扑动,心房颤动;2型糖尿病;高脂血症;甲状腺功能减退症;高血压病3级,很高危。

2 治疗经过

患者日常规律口服华法林2.25 mg,每日1次,入院前并未规律监测凝血指标。6月9日入院查凝血功能提示:国际标准化比值(international normalized ratio, INR)4.11,超出目标值(2.0~3.0)上限,药师建议暂停华法林应用,继续监测相关指标。后患者频发窦性心动过缓且伴头晕症状,经心内电生理组评估病情,决定择期行心脏永久性双腔起搏器植入术。通过综合评估患者手术出血与血栓风险,临床药师与医师共同探讨,确定采用不应用肝素桥接而继续用华法林的围术期抗凝策略。6月14日复查患者INR降至1.5,根据监测结果加用华法林3 mg(单日)、1.5 mg(双日)隔日给药。6月19日患者行永久性双腔起搏器植入术,术前查INR 2.25,暂停华法林1次。手术过程顺利,但术后当天患者房颤复发,加用胺碘酮注射液300 mg静脉泵入复律,转复后序贯给予胺碘酮片0.2 g 每日3次口服。6月20日恢复华法林应用,延续术前用法用量。6月22日复查INR 3.38,立即停用华法林。24日再次复查INR 4.29,药师建议患者可查华法林相关基因多态性以协助剂量调整,结果为CYP2C9 *1/*1(野生型),VKORC1-1639AA(纯合子突变型)。6月26日复查INR降至2.5,考虑联合用

药以及药物基因多态性结果,药师建议华法林剂量减为1.5 mg,每日1次口服,继续监测。7月1日出院前复查INR 1.82,药师建议患者出院后3 d复查INR,并坚持长期规律监测,根据结果及时调整药物。患者围手术期未发生血栓栓塞和出血事件,抗凝治疗安全有效。

3 讨论

3.1 患者起搏器植入围术期出血与血栓风险评估

心脏起搏器属于一种心脏植入型电子装置(cardiovascular implantable electronic device, CIED)。近年来,CIED植入已成为心脏猝死预防、心律失常诊断和治疗的重要手段之一。接受CIED植入的患者可能引发中到高危动脉血栓栓塞风险,特别是冠心病、房颤、PCI、机械瓣膜置换术后的患者。另外由于术中可能损伤静脉血管内皮,激活外源性凝血途径,术后制动与体位限制亦可能较易诱发静脉血栓^[2]。同时,CIED植入术中也伴有出血风险,术后可能会发生出血并发症,如皮下淤血、囊袋血肿、胸腔积血等^[3]。而一旦发生囊袋血肿,感染的风险也会大大增加,严重者甚至可能导致装置的整体移除^[4]。因此,做好CIED植入围术期抗凝治疗管理对于预防手术可能造成的血栓和出血风险至关重要。

机械瓣膜置换术后的患者血栓栓塞风险会显著升高,应常规应用华法林抗凝,若合并有房颤,其风险则进一步的上升^[5]。患者因风心病累及二尖瓣,2012年行二尖瓣机械瓣置换术,并伴有阵发性房颤,属于血栓风险高危的人群。以HAS-BLED评分评估患者抗凝出血风险为2分,中危;CIED植入术本身围术期出血风险为中低危,综合评价患者围术期出血风险为中低危。综上所述,患者围术期血栓风险高于出血风险。

3.2 患者起搏器植入围术期抗凝策略

根据《美国胸科医师学会抗栓治疗与血栓预防临床实践指南(第9版)》^[6]推荐,长期口服华法林患者,术前应对其手术出血风险及停用华法林后的血栓栓塞风险进行综合评估,高出血风险患者需术前5 d停用华法林,若同时存在高血栓栓塞风险,在中断华法林治疗后需要进行桥接抗凝,术后12~24 h恢复使用

华法林。然而随后的一项多中心、单盲、随机、对照研究——Bruise Control研究^[7],共纳入681例血栓事件高危风险的接受起搏器或埋藏式心律转复除颤器植入患者,对比了围术期持续华法林治疗和肝素桥接治疗2种抗凝策略对临床显著意义的囊袋血肿发生率的影响。结果显示,与肝素桥接治疗组相比,继续华法林治疗组的囊袋血肿的发生率显著减少(3.5%比16.0%),而主要手术及血栓栓塞并发症2组差异无统计学意义。另有多篇相关研究^[8-9]也支持以上结论,相关Meta分析^[10-11]也显示,肝素桥接替代治疗与持续应用华法林相比,明显增加了出血并发症的风险,尤其是囊袋血肿的发生风险,而血栓栓塞事件发生率差异无统计学意义。基于上述相关研究结果,美国外科医师学会(American College of Surgeons, ACS)^[5]和欧洲心律协会(European Heart Rhythm Association, EHRA)^[12-13]等相关国际指南也相继推荐对于CIED植入围术期的血栓风险高危患者,无需停用华法林,仅需在手术当天维持INR不高于治疗上限。基于循证证据,临床药师与主治医师积极沟通,本患者为血栓高危患者,围术期抗凝无需停药换用肝素桥接,应该积极监测凝血功能,确保术前INR值不高于3.0即可。医师接受并采纳了药师建议,围术期继续应用华法林治疗。

3.3 华法林剂量调整与用药监护

华法林是该患者预防血栓栓塞的唯一抗凝药物,但是其具有治疗窗窄、剂量-反应多变、易与多种药物和食物发生相互作用、需要长期监测INR等缺点。患者入院INR超过目标上限,临床药师对其问诊并进行评估,患者存在漏服药物、自行停药等问题,整体用药依从性较差。药师梳理并分析患者日常联合用药与华法林无明确相互作用,本次INR波动原因可能与患者日常依从性差、饮食变化大、监测不规律等因素相关,建议及时停用并继续监测。经药师多次监测与剂量调整,患者术前INR水平达到围术期抗凝管理的目标范围。患者术后继续沿用术前华法林用量,但INR再次波动并超出目标上限,药师分析可能因胺碘酮抑制华法林经肝酶代谢,导致华法林体内蓄积^[14],引起抗凝作用增强所致。同时,患者华法林相关基因多态性检测结果为CYP2C9 *1/*1(野生型),VKORC1-1639AA(纯合子突变型)。由VKORC1基因编码的维

生素K环氧化物还原酶是华法林的重要作用靶点,亚洲人群突变率较高的-1639 G>A突变可能导致酶表达水平和活性的降低,使维生素K循环受限,从而增加人体对华法林的敏感性^[15]。研究表明,VKORC1-1639位点的突变与华法林剂量密切相关,携带等位基因G的患者,华法林稳定剂量显著高于AA基因型的患者^[16]。VKORC1-1639AA纯合子突变型为主的汉族人群所需华法林平均维持剂量约为2.5 mg/d^[17]。考虑上述药物的相互作用和相关基因突变,药师建议华法林剂量减为1.5 mg,每日1次。患者出院前INR尚低于目标值,药师对其进行详细用药教育,强调服药的必要性,并嘱其务必注意定时服药、定期监测、定量饮食。建议患者出院3 d后复查INR,并坚持长期的监测,根据结果调整药物。出院一个月后,药师对其进行随访,患者表示遵医嘱复查INR水平已达标。半年随访显示,患者病情稳定,INR水平基本达标,无再发症状且未发生出血与血栓栓塞事件。

综上所述,临床药师对于长期应用华法林的风心病患者开展围术期抗凝治疗管理十分必要。在本案中,临床药师通过术前充分评估患者血栓和出血风险,根据评估结果制订围术期抗凝治疗方案,并结合患者个体化情况开展药物治疗管理,保障了患者围术期用药安全。临床药师作为医疗团队的一员,可充分利用自身特长,积极参与围术期抗凝治疗管理,对患者展开精准化全程化药学监护,体现药师在疾病治疗过程中的作用与价值。

【参考文献】

- [1] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会,中华医学会,中国健康促进基金会.中国血栓性疾病防治指南[J].中华医学杂志,2018,98(36):2861-2888.
- [2] 姜运秋,田颖.长期抗凝者植入心脏植入装置围手术期抗凝策略[J].心血管病学进展,2016,37(1):8-11.
- [3] DeSimone CV, DeSimone DC, Cha YM. Contemporary management of antiplatelet and anticoagulation for cardiac implantable device procedures[J].Circ Arrhythm Electrophysiol, 2019,12(10):e007863.
- [4] Stewart MH, Morin DP. Management of perioperative anticoagulation for device implantation[J]. Card Electrophysiol Clin, 2018,10(1):99-109.
- [5] Horner MA, Duane TM, Ehlers AP, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication[J]. J Am Coll Surg, 2018,227(5):521-536.e1.
- [6] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, 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(Suppl 2): e326S-e350S.
- [7] Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation[J]. N Engl J Med, 2013, 368(22): 2084-2093.
- [8] Essebag V, Healey JS, Joza J, et al. Effect of direct oral anticoagulants, warfarin, and antiplatelet agents on risk of device pocket hematoma: combined analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2019, 12(10): e007545.
- [9] Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2015, 373(9): 823-833.
- [10] Du L, Zhang Y, Wang W, et al. Perioperative anticoagulation management in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing cardiac devices implantation: a Meta-analysis[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014, 37(11): 1573-1586.
- [11] He H, Ke BB, Li Y, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy in patients receiving cardiovascular implantable electronic devices: a network Meta-analysis[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2017, 50(1): 65-83.
- [12] Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LA-HRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Europace, 2020, 22(4): 515-549.
- [13] Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) [J]. Europace, 2015, 17(8): 1197-214.
- [14] 胺碘酮规范应用专家建议专家写作组. 胺碘酮规范应用专家建议[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(4): 258-264.
- [15] Fahmi AM, Elewa H, El Jilany I. Warfarin dosing strategies evolution and its progress in the era of precision medicine, a narrative review[J/OL]. (2022-02-09) [2022-02-28]. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01386-8>.
- [16] Tang W, Shi QP, Ding F, et al. Impact of VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: a novel systematic review and Meta-analysis of 53 studies[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017, 55(4): 304-321.
- [17] Li J, Yang W, Xie Z, et al. Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 96.

收稿日期: 2021-10-21

本文编辑: 郭美晨