

长期抗凝者植入心脏植入装置围手术期抗凝策略

姜运秋 综述 田颖 审校

(首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心, 北京 100020)

【摘要】大量需要植入心脏植入装置的患者正在接受长期抗凝治疗, 围手术期面临出血和血栓栓塞事件的双重风险, 多数指南推荐根据患者血栓栓塞危险度决定抗凝方案。围手术期进行肝素桥接或双联抗血小板治疗可显著增加囊袋血肿发生的风险, 而不间断华法林可能是平衡利弊的优秀策略。现对长期抗凝者心脏植入型电子装置植入围手术期抗凝策略的现状和进展进行综述。

【关键词】心脏植入型电子装置; 围手术期; 抗凝

【中图分类号】R540.4⁺6; R973⁺2

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.003

Perioperative Anticoagulation of Cardiovascular Implantable Electronic Devices Implantation in Patients Receiving Long-term Anticoagulant Therapy

JIANG Yunqiu, TIAN Ying

(Heart Centre, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】A large proportion of patients who require cardiovascular implantable electronic devices (CIED) implantation surgery are receiving long-term anticoagulant therapy, undertaking risks of both hemorrhagic and thromboembolic events during perioperative period. Most guidelines recommend altering anticoagulant regimens according to thromboembolism risks. The use of perioperative heparin bridging or dual antiplatelet therapy significantly increases the risk of pocket-hematoma. Warfarin continuation appears promising in terms of balancing the pros and cons. This article aims at reviewing the current status and potential development of CIED perioperative management of anticoagulant therapy.

【Key words】Cardiovascular implantable electronic devices; Perioperative period; Anticoagulation

随着人口老龄化进展和起搏电生理领域技术的不断进步, 心脏植入型电子装置 (cardiovascular implantable electronic devices, CIED) 的应用日益广泛。CIED 包括永久起搏器 (permanent pacemaker, PPM)、植入式心脏转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD)、心脏再同步治疗三腔起搏器等。据统计, 10% 接受 PPM 植入的患者正在使用口服抗凝药 (oral anticoagulants, OAC), 在接受 ICD 植入的患者中, 这一比例达到了 25%^[1]。这些接受长期抗凝治疗的患者, 在植入 CIED 的围手术期面临出血和血栓栓塞 (thrombotic embolism, TE) 事件的双重风险。如何在其中寻求平衡一直是学术界争论的热点, 现对长期抗凝患者 CIED 植入围手术期抗凝策略的现状和进展进行综述。在此讨论的抗凝为广义的抗凝, 包括传统抗凝治疗和抗血小板治疗。

1 CIED 植入围手术期抗凝策略概况

CIED 植入围手术期出血并发症主要为囊袋血肿,

其发生率在 5% 左右, 最高可达 30%^[2]。虽不直接威胁生命, 但囊袋血肿的影响并不轻微: 可导致局部疼痛、住院日增加、医疗费用增加、感染概率增加、随访时间延长, 某些情况下还需行血肿清除术或囊袋重建术, 给患者带来身心痛苦。为避免出血性并发症, 围手术期中中断服用 OAC。

虽然停药期间 TE 事件发生概率较小, 但后果常严重; 且华法林停药后可出现暂时性高凝状态, 即“反跳现象”。因此, 临床常在停药期间用低分子肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 等短效抗凝药进行“桥接”治疗, 此时国际标准化比值 (INR) 不必处于治疗范围内^[3]。此外, 新型口服抗凝药 (novel oral anticoagulants, NOAC) 不断成熟, 随着相关文献的大量涌现, 相信未来会有更多抗凝理念的变化。目前抗凝方案众多, 围手术期抗凝药物的最佳使用策略尚有待明确。

2 指南推荐

目前尚无单独讨论 CIED 植入围手术期抗凝治疗

的指南,临床多遵从外科手术围手术期抗凝指南的推荐,多数指南根据患者的 TE 危险度决定抗凝方案。2012 年美国胸科医师协会 (ACCP) 抗栓治疗及血栓预防指南第 9 版^[4]指出:TE 高危情况包括三类:CHADS₂ 评分 ≥ 5 分的心房颤动(房颤)、二尖瓣置换术后、近 3 个月发生过静脉 TE。患者年预计栓塞风险 $>10\%$,围手术期应予桥接治疗:术前 5 d 停用维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA),LMWH 术前 24 h 用最后一剂,术后 48~72 h 恢复 LMWH。中危情况包括三类:CHADS₂ 评分 3~4 分的房颤、最近 3~12 个月发生过静脉栓塞事件或存在活动性恶性肿瘤、主动脉双叶瓣植入合并 1 项或多项脑卒中危险因素。患者年预计栓塞风险 $5\% \sim 10\%$,评估个人及手术相关因素后决定是否桥接。低危情况包括 CHADS₂ 评分 0~2 分的房颤、近 12 个月无静脉 TE 且无其他危险因素、主动脉双叶瓣植入不伴房颤或其他危险因素。低危患者年预计栓塞风险 $<5\%$,推荐不进行桥接。无论何种危险度的患者,在凝血功能正常前提下应术后 12~24 h 尽早恢复服用 VKA。

针对机械瓣置换术后患者,2014 年 AHA/ACC 瓣膜病管理指南^[5]推荐主动脉机械瓣不合并其他血栓形成危险因素者围手术期停用华法林,INR 不达标时无需桥接;但合并高龄等血栓形成危险因素时或有机机械二尖瓣者应使用 LMWH 或普通肝素桥接。针对规律服用 NOAC 的患者,2012 年 ESC 房颤管理更新指南^[6]中指出因达比加群起效和失效均迅速,多数情况下不需桥接,术后应尽早恢复用药。

3 抗凝治疗与出血性并发症

3.1 肝素的使用

无论术前还是术后,围手术期应用肝素可大幅提高出血风险,其囊袋血肿形成风险比单用华法林或不抗凝者高 5~10 倍。Tompkins 等^[7]发现围手术期使用肝素是出血性并发症最强的危险因素。ORBIT-AF 注册研究^[8]子结果印证了上述结论,桥接抗凝者出血风险是不更改抗凝方案者的 3.8 倍,且术后 30 d 内脑卒中、心肌梗死、大出血、住院治疗或死亡的风险较高。不仅如此,肝素桥接者一旦发生囊袋出血,其程度也更严重,Cano 等^[9]的研究纳入 849 例患者,共发生 53 例囊袋血肿,其中 8 例需进行囊袋重建手术的病例均发生在伊诺肝素桥接组。然而,也有亚洲研究认为使用肝素并不增加出血风险,中国安贞医院研究^[10]纳入瓣膜置换术后长期服用华法林并接受起搏器植入的患者 153 例,分为围手术期不停药组、桥接抗凝组和停药组,其囊袋出血风险和平均住院日均无显著差异。

进一步研究显示术后应用肝素对血肿发生率的影响强于术前应用,Robinson 等^[3]发现术前 1 晚是否

应用 LMWH 对血肿形成率无显著影响,而术后应用 LMWH 患者囊袋血肿发生率是未应用者的 3 倍(23% vs 8%)。此外,术后早期应用肝素将进一步增加出血风险。Mayo Clinic 一项纳入 2 182 例患者的大型研究^[11]显示,LMWH 桥接者中所有大量出血事件均发生在术后 24 h 内接受肝素的患者中。进一步比较术后立即使用和术后 12 h 使用较大剂量肝素的出血发生率,前者达 28%,后者可降为 12%^[12]。

3.2 VKA 的使用

围手术期 VKA 的使用对出血事件发生率亦有重要影响,目前公认术前停药时间过短是发生血肿的危险因素。Schulman 等^[13]尝试通过减量服用华法林将 INR 控制在一定范围内,进而控制出血风险。具体方案为根据基线 INR 服用半量华法林 3~6 d,术前目标 INR ≤ 1.7 。结果显示桥接组和华法林减量组囊袋出血发生率无显著差异,且均无大出血或 TE 事件,安全性类似。值得一提的是,由于华法林药理效应的不可预测性,华法林减量组术前 INR 难以达标,该试验提前终止。此外,中国安贞医院研究^[10]发现 INR 值与囊袋出血发生率并无线性关系,不间断华法林组 INR 值虽显著高于停药组,但两组囊袋血肿发生率并无差异。综上,通过减量服用华法林控制 INR 来调控出血风险可能是一个错误的研究方向。

3.3 抗血小板药物的使用

目前公认围手术期双联抗血小板治疗可显著增加血肿发生率,中国阜外医院报导可达 19.3%^[14]。冠心病患者支架置入术后 30 d 内为支架内血栓高危期,停用双联抗血小板治疗可造成支架内血栓形成这一严重并发症。因此,如确有 CIED 植入需求,即便囊袋出血发生率高也不宜中断抗血小板治疗或推迟 CIED 植入手术。针对阿司匹林单药抗血小板患者,ACCP 指南第 9 版^[8]推荐心血管事件中高危患者围手术期不间断使用阿司匹林,而低危患者术前停药 7~10 d。

4 抗凝治疗与 TE 事件

鉴于高危患者的 TE 可造成灾难性的后果,合理预防栓塞至关重要。VKA 停药期间 TE 风险与患者服药原因有关,其中因房颤服药患者风险较高。对于非瓣膜性房颤患者,通常用改良后的 CHA₂DS₂-VASc 评分作为围手术期脑卒中风险评估标准,评分 ≥ 6 分视为高危。

对于长期服用 VKA 的患者,多数研究认为桥接抗凝在减少围手术期栓塞事件方面亦不占优势。BRIDGE 研究^[15]是一项针对房颤患者围手术期桥接抗凝的随机双盲对照试验。术后 30 d 内,桥接抗凝组脑卒中、短暂性脑缺血发作或体循环栓塞事件发生率为 0.3%,较非桥接组并无优势;且桥接组大量出血事

件显著多于非桥接组。

5 平衡出血事件与 TE 事件

采用合理策略平衡围手术期出血事件与 TE 事件是目前的研究热点。2013 年发布结果的 BRUISE CONTROL^[16] 多中心单盲随机临床试验阐述了 TE 中危和高危患者围手术期不间断使用 VKA 的良好前景,因不停药者围手术期囊袋血肿形成率显著低于桥接者,而 TE 发生率并不增加,该试验提前结束。另有多项试验证实了不停用 VKA 的优越性:Al-Khadra 等^[17] 采用改良的腋窝入路手术方式,围手术期不停用华法林囊袋血肿形成率为 2%,且预期 TE 率为 0.7%。另一项研究^[18] 中,不间断使用华法林患者平均 INR 为 2.6,血肿发生率同样为 2%,与 INR < 1.5 的人群并无差异。根据上述研究结果,有专家推荐中高危患者 PPM/ICD 植入围手术期不停用华法林。围手术期不间断使用 VKA 的优势不止于此,该策略或可简化临床上繁杂的危险分层工作。一项纳入 148 例患者的研究^[19] 发现,对 TE 高危和低危患者不加区别地进行围手术期持续 OAC 抗凝并不增加低危患者囊袋血肿的发生率,且两组均未发生 TE 事件,说明这一策略可能安全可行。

然而,也有小样本研究认为即便围手术期不进行任何抗凝也不增加总体并发症发生率。甚至有研究发现二者囊袋血肿的发生率亦无差异^[20]。但该方案带来的栓塞风险是否可被接受尚有待进一步讨论。

6 NOAC 的围手术期管理

VKA 华法林一直是长期口服抗凝的首选药物,而 NOAC 是 INR 不稳定患者理想的替代选择。目前多数相关围手术期数据广泛纳入各类外科手术,而针对 CIED 植入手术的数据匮乏,服用此类药物的患者是否需要抗凝桥接治疗尚存疑问。RE-LY 研究^[21] 发现服用达比加群 110 mg、150 mg 和华法林的房颤患者围手术/操作期发生大量出血、缺血性卒中和体循环栓塞风险均无显著差异。达比加群术前停药时间 < 48 h 的患者出血率高,提示 NOAC 术前停药时间不宜过短。ROCKET AF 研究和 ARISTOTLE 研究分别评估了围手术期中断利伐沙班、阿哌沙班的安全性,术后 30 d 内大量出血事件和栓塞事件发生率与服用华法林组相比均无显著差异。NOAC 药物目前尚无高效拮抗剂,一旦发生囊袋血肿治疗难度较大,因此围手术期抗凝策略趋于保守。但亦有小规模临床试验^[22] 探讨围手术期持续服用 NOAC 的安全性,25 例患者中仅 1 例出现轻度血肿,提示围手术期不停用 NOAC 可能安全。

7 结论

为减少囊袋出血,缩短住院日,降低花费并避免过度医疗,对于非 TE 高危患者应尽量避免桥接抗凝。

目前,围手术期不间断使用 VKA 或为兼顾出血与 TE 风险的理想策略之一。随着 NOAC 的发展,围手术期停药时间有望不断缩短,但其具体应用策略有待明确。国际上针对 CIED 植入围手术期抗凝策略的指南有待制定和实践。

【参考文献】

- [1] Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2000,342(19):1385-1391.
- [2] Nascimento T, Birnie DH, Healey JS, et al. Managing novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing device surgery: Canadian survey[J]. *Can J Cardiol*, 2014,30(2):231-236.
- [3] Robinson M, Healey JS, Eikelboom J, et al. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009,32(3):378-382.
- [4] 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(2):e326-e350.
- [5] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014,63(22):e57-e185.
- [6] Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012,33(21):2719-2747.
- [7] 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.
- [8] Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)[J]. *Circulation*, 2015,131(5):488-494.
- [9] Cano O, Osca J, Sancho-Tello MJ, 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.
- [10] Han ZH, Ren XJ, 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.
- [11] Tafur AJ, McBane R, Wysokinski WE, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management[J]. *J Thromb Haemost*, 2012,10(2):261-267.
- [12] Wiegand UK, LeJeune D, Boguschewski F, et al. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery[J]. *Chest*, 2004,126(4):1177-1186.
- [13] Schulman S, Healey JS, Douketis JD, et al. Reduced-dose warfarin or interrupted warfarin with heparin bridging for pacemaker or defibrillator implantation: a randomized trial[J]. *Thromb Res*, 2014,134(4):814-818.
- [14] Dai Y, Chen KP, Hua W, et al. Dual antiplatelet therapy increases pocket hematoma complications in Chinese patients with pacemaker implantation[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015,12(4):383-387.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Al-Khadra AS. Implantation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in orally anticoagulated patients[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26(1):511-514.
- [18] Giudici MC, Paul DL, Bontu P, et al. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, 27(3):358-360.
- [19] Cano Ó, Andrés A, Jiménez R, et al. Systematic implantation of pacemaker/ICDs under active oral anticoagulation irrespective of patient's individual preoperative thromboembolic risk[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(6):723-730.
- [20] Thal S, Moukabary T, Boyella R, et al. The relationship between warfarin, aspirin, and clopidogrel continuation in the peri-procedural period and the incidence of hematoma formation after device implantation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(4):385-388.
- [21] Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial[J]. *Circulation*, 2012, 126(3):343-348.
- [22] Rowley CP, Bernard ML, Brabham WW, et al. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(8):1165-1168.

收稿日期:2015-12-22