

心房颤动导管消融围术期抗凝治疗研究进展

辛小宇 梁兆光

(哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】导管消融是心房颤动节律控制最为有效的一种治疗手段,围术期优化的抗凝治疗能够有效降低血栓栓塞和出血风险。目前指南推荐导管消融术前不间断抗凝治疗,术中普通肝素抗凝并维持活化凝血时间 ≥ 300 s,消融成功3个月后血栓高风险患者需长期抗凝治疗。然而,随着心房颤动导管消融围术期新型口服抗凝药物应用的增加,当前围术期抗凝治疗策略是否安全有效尚不明确。现对导管消融围术期不同阶段抗凝治疗最新研究进展进行综述。

【关键词】心房颤动;导管消融;抗凝治疗;围术期

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.007

Perioperative Anticoagulation for Atrial Fibrillation Catheter Ablation

XIN Xiaoyu, LIANG Zhaoguang

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】Catheter ablation is the most effective treatment for atrial fibrillation rhythm control. Optimized perioperative anticoagulation therapy can effectively reduce the risk of thromboembolism and bleeding. Current guidelines recommend uninterrupted anticoagulation before catheter ablation, intraoperative heparin anticoagulation and maintain activated coagulation time ≥ 300 s, long-term anticoagulation is required for patients at high risk of stroke 3 months after successful ablation. However, with the increased use of new oral anticoagulant drugs during perioperative period of atrial fibrillation catheter ablation, it is unclear whether the current perioperative anticoagulation treatment strategy is safe and effective. The current research progress of anticoagulation at different stages of catheter ablation is reviewed.

【Key words】Atrial fibrillation; Catheter ablation; Anticoagulant therapy; Perioperative period

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一。流行病学资料显示截至2010年全球房颤患者约有3350万例,其缺血性脑卒中风险是非房颤患者的4~5倍,其致残率约为60%,致死率约为20%^[1]。导管消融可恢复窦性心律,改善心功能,降低血栓栓塞风险及全因死亡率,目前已成为药物治疗无效的症状性房颤一线治疗手段^[2]。然而,房颤导管消融围术期血栓栓塞和出血事件发生率达0.9%~5.0%,主要包括心脏压塞、短暂性脑缺血发作和脑卒中^[3-4]。为确保手术安全性及疗效,围术期安全有效的抗凝治疗方案尤为关键。其中新型口服抗凝药物(novel oral anticoagulants, NOACs)因半衰期短、起效快和药代动力学稳定,已成为房颤导管消融围术期预防血栓栓塞及出血并发症的新选择^[1]。近年来随着NOACs在围术期应用研究的不断深入,多项研究结果提示现阶段抗凝治疗方案需要进一步优化。

1 房颤导管消融围术期血栓形成机制

房颤导管消融术前、术中和术后血栓形成机制存在差异,因此不同阶段抗凝治疗策略存在着不同。(1)术前,房颤发作时心房失去有效收缩力,血流缓慢,纤维蛋白原与红细胞容易发生叠加,形成局部高凝状态;左心耳内膜不光滑,为血栓形成提供基础,促使左心房血栓高发^[5]。(2)术中,导管介入和手术操作可能导致未检出的原有附壁血栓脱落;消融器械与血液接触容易形成接触性血栓;消融能量破坏了心内膜的完整性,同时损伤的心肌组织会释放血栓前物质,激活内外凝血途径,促进术中急性血栓的形成^[6-7]。(3)术后,发生心肌顿抑现象,致使心房收缩功能低下和血液淤滞,导致急性血栓的形成;特异性兴奋灶兴奋性恢复、心房与肺静脉间的电传导恢复,可促使房颤复发,因此术后血栓栓塞的风险仍存在^[8]。

由于围术期血栓形成机制不同,决定了围术期各阶段需采取相应的合理有效的抗凝治疗策略,以降低血栓形成及栓塞风险。

2 房颤导管消融围术期抗凝治疗策略

2.1 术前短期间断抗凝治疗策略

为降低左心房血栓形成的风险,指南推荐导管消融术前采取不间断抗凝治疗策略。虽然随机对照研究证实房颤导管消融术前不间断应用 NOACs 可以减少血栓栓塞的发生,但不间断抗凝治疗过程中小出血事件发生率达 7.9%~18.6%^[9-11],为了进一步降低出血事件发生风险,在临床实践中,部分中心选择术前短期间断 NOACs 抗凝策略^[12]。

术前短期间断 NOACs 可以减少出血并发症。ABRIDGE-J 研究是第一个将房颤导管消融短期间断 NOACs 与不间断华法林进行比较的随机临床研究。所有患者 1:1 随机分为最低限度间断达比加群酯组($n=220$ 例,手术日当天停药 1~2 次)和不间断华法林组($n=222$ 例),术后随访 3 个月。结果显示,与不间断华法林组相比,最低限度间断达比加群酯大出血事件发生率明显降低($RR\ 0.273$, $95\%\ CI\ 0.076\sim 0.980$),同时未增加血栓栓塞并发症($0\%\ vs\ 0.5\%$, $P=NS$)^[13]。de Heide 等^[14]在围术期进行了有关最低限度间断 NOACs 的研究(手术日停药 1~2 次),并与连续应用维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)相比较(维持国际标准化比值为 2.0~2.5)。结果显示与 VKA 组相比,最低限度间断 NOACs 组小出血事件发生率更低($0\%\ vs\ 3.8\%$, $P=0.03$),而且未增加血栓栓塞事件发生率($0\%\ vs\ 0.6\%$, $P=NS$)。以上研究提示最低限度间断 NOACs 在导管消融围术期应用与 VKA 相比,可以降低围术期出血事件的发生率。

术前短期间断 NOACs 应用的时限是研究的热点。Yu 等^[15]进行的一项多中心、前瞻性、随机对照研究,旨在比较房颤导管消融 NOACs 连续应用、间断单次剂量(手术当天停药 1 次)和间断 24 h 的安全性及有效性。结果显示三种 NOACs 抗凝策略在出血及血栓栓塞事件发生率上无差别。一项涵盖 43 项研究、共计 8 362 例患者的荟萃分析,根据术前 NOACs 间断时间的不同进行分组为:连续抗凝组、轻度间断组($<12\ h$)和间断组($>12\ h$)。结果表明三组间大出血事件发生率($1.02\%\ vs\ 1.49\%\ vs\ 1.17\%$, $I^2=0\%$)和血栓栓塞事件发生率($0.16\%\ vs\ 0.46\%\ vs\ 0.49\%$, $I^2=0\%$)均无统计学意义^[16]。上述研究证实术前短时间内(24 h)间断 NOACs 的抗凝策略是安全有效的。

2.2 术中高剂量肝素抗凝治疗策略

普通肝素(unfractionated heparin, UFH)能够有效

阻断由消融损伤引起的内外凝血途径的激活,使得围术期血栓发生率降低至 1/3^[6]。因此,2017 年 HRS/EHRA 房颤导管消融及外科消融专家共识推荐消融术中应用 UFH 抗凝,并通过调整 UFH 的剂量维持活化凝血时间(activated clotting time, ACT) $\geq 300\ s$,以减少血栓栓塞事件的发生^[4]。然而该结论的循证医学证据仅限于 VKA 治疗的人群^[17]。对于围术期口服 NOACs 的患者,术中达到目标 ACT 值的 UFH 用量及用时,可能会与指南推荐存在不同。

应用 NOACs 的患者,术中需要高剂量的 UFH 才能实现抗凝达标($ACT\geq 300\ s$)。Yamaji 等^[18]研究依多沙班患者分别应用不同首剂 UFH 15 min 后测得的 ACT 值,并与华法林对照组进行比较,研究结果显示术中维持 15 min $ACT\geq 300\ s$,依多沙班组首剂 UFH 用量($150\ U/kg$)明显高于 VKA 组($100\ U/kg$)。Kishima 等^[19]研究纳入 190 例口服 NOACs 的患者,消融术中应用标准剂量的 UFH($100\ U/kg+3\ 000\ U$) 30 min 后检测 ACT 值。结果显示,42% 的患者 30 min $ACT\geq 300\ s$ 。Cappato 等^[20]的一项研究结果显示,房颤导管消融术中维持 $ACT\geq 300\ s$,利伐沙班组的 UFH 用量明显高于华法林组($13\ 871\ U\ vs\ 10\ 964\ U$, $P<0.001$)。上述研究结果表明围术期应用 NOACs 抗凝的房颤患者,消融术中维持 $ACT\geq 300\ s$ 需增加 UFH 的剂量。

不同种类的 NOACs 可以对术中 ACT 水平产生影响。Mizobuchi 等^[21]进行的一项单中心回顾性研究,所有患者根据使用抗凝药物的不同分为: NOACs 组与华法林组。结果显示:(1)导管消融术中为了维持 $ACT\geq 300\ s$,达比加群酯组 UFH 用量与华法林组基本一致[(231 ± 63) $U/kg\ vs\ (206\pm 53)$ U/kg , $P=0.664$];而 Xa 抑制剂组[利伐沙班(270 ± 63) $U/kg\ vs$ 华法林(206 ± 53) U/kg , $P<0.001$;阿哌沙班(263 ± 62) $U/kg\ vs$ 华法林(206 ± 53) U/kg , $P<0.001$] UFH 用量明显多于华法林组。(2)并且各组术中应用首剂 UFH 后达到 ACT 目标值所需时间有所不同,达比加群酯组与华法林组用时基本一致[(51 ± 25) min $vs\ (51\pm 29)$ min, $P=NS$];而 Xa 抑制剂组[利伐沙班(73 ± 28) min vs 华法林(51 ± 29) min, $P=0.001$;阿哌沙班(64 ± 26) min vs 华法林(51 ± 29) min, $P=0.02$] 用时长于华法林组。(3)房颤导管消融围术期应用 Xa 抑制剂的患者,术中维持 $ACT\geq 300\ s$,UFH 的用量及用时均高于达比加群酯组。ACTARD 研究(NCT02839434)是一项单中心离体试验,根据抗凝药物种类的不同随机分为五组:对照组、阿哌沙班组、利伐沙班组、达比加群酯组和 VKA 组,研究者对各组离

体血液标本进行肝素化处理。研究结果表明,试验中利伐沙班组与阿哌沙班组总 UFH 用量高于达比加群酯组,并且达到目标 ACT 值用时长于达比加群酯组^[22]。虽然上述两个研究提到 NOACs 的种类可能会对 ACT 水平产生影响,但是目前产生机制尚不明确。学者猜测可能是因为直接凝血酶抑制剂可以对 ACT 和活化部分凝血活酶时间进行修饰,而 Xa 抑制剂不能影响 ACT 和活化部分凝血活酶时间,所以应用 Xa 抑制剂抗凝的患者,术中达到且维持目标 ACT 值用时延长和 UFH 用量增加^[23]。

2.3 消融成功术后停用抗凝治疗策略

根据中国房颤管理指南推荐,房颤导管消融术后推荐口服华法林或 NOACs 抗凝治疗至少 2 个月;对于 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ 分的患者,建议长期口服抗凝药物治疗^[1]。近年来已有研究证实,消融成功术后长期抗凝治疗的出血风险超过了抗凝获益。

对于导管消融术后转复窦性心律的患者,停用抗凝治疗可以减少出血事件的发生。Deng 等^[24]的荟萃研究纳入共计 7 612 例房颤导管消融的患者,将消融成功 3 个月后停用抗凝组(5 139 例)与继续抗凝组(2 473 例)进行比较。结果显示,两组间血栓栓塞发生率无统计学差异(RR 0.82, 95% CI 0.51 ~ 1.33, $P=0.42$)。Atti 等^[25]的荟萃分析纳入消融术后恢复窦性心律的血栓高风险患者($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ or CHADS_2 评分 ≥ 2 分)共计 3 436 例,术后 3 个月继续抗凝组 1 815 例患者,停用抗凝组 1 621 例患者。结果显示,两组间脑血栓栓塞事件风险(RR 0.85, 95% CI 0.42 ~ 1.70, $P=0.64$)和全身血栓栓塞风险(RR 1.21, 95% CI 0.66 ~ 2.23, $P=0.54$)无显著差异;并且继续抗凝组与出血风险增加具有相关性(RR 6.50, 95% CI 2.53 ~ 16.74, $P=0.0001$)。Santarpia 等^[26]将导管消融术后停用抗凝治疗与继续抗凝治疗进行比较,观察两组间血栓栓塞及出血事件的发生风险。结果显示:与继续抗凝组相比,停用抗凝组总出血事件发生风险更低(OR 6.5, 95% CI 1.93 ~ 21.86, $P=0.002$),而两组血栓栓塞事件的发生率无统计学意义(OR 1.83, 95% CI 0.69 ~ 4.88, $P=0.221$)。

中国学者对国人房颤消融成功术后中止抗凝治疗的结果进行了分析。研究者对 4 512 例房颤消融成功的患者进行随访,根据消融术后 3 个月是否继续抗凝治疗分为:停用口服抗凝药物(3 149 例, Off-OAC 组)与继续服用抗凝药物(1 363 例, On-OAC 组)。随访发现:Off-OAC 组和 On-OAC 组中,每 100 人年血栓栓塞总发生率分别为 0.54 (95% CI 0.39 ~ 0.76) 和

0.86 (95% CI 0.56 ~ 1.30), 大出血总发生率分别为 0.19 (95% CI 0.11 ~ 0.34) 和 0.35 (95% CI 0.18 ~ 0.67)。亚组分析结果表明,在血栓高风险患者(女性 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ 分, 男性 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ 分)中,两组每 100 人年血栓发生率(0.69% vs 1.11%, $P=0.11$)无差别。研究提示:消融成功术后血栓高风险患者停用口服抗凝药物临床明显获益^[27]。

3 小结

导管消融治疗房颤围术期抗凝治疗策略正不断优化。多项研究证实:(1)术前短期间断 NOACs 可以减少围术期出血并发症;(2)对于围术期使用 NOACs 抗凝的患者,术中需要高剂量的 UFH 才能实现抗凝达标($ACT \geq 300$ s),以减少术中血栓的形成;(3)转复窦律后血栓高风险的患者远期停用抗凝药物,可降低出血风险,但仍有待大规模随机对照研究来提供循证医学证据,从而进一步指导临床实践。

参考文献

- [1] 黄从新,张澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(4):315-368.
- [2] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(1):104-132.
- [3] Zhao Y, Lu Y, Qin Y. A meta-analysis of randomized controlled trials of uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation[J]. Int J Cardiol, 2018, 270:167-171.
- [4] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. Europace, 2018, 20(1):e1-e160.
- [5] Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(1):31-45.
- [6] Martin AC, Godier A, Narayanan K, et al. Management of intraprocedural anticoagulation in patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants undergoing catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Circulation, 2018, 138(6):627-633.
- [7] 蒋靖波,钟国强. 心房颤动导管消融中脑卒中和无症状脑梗死的预防[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(6):743-747.
- [8] Kirchhof P, Purnhagen Y, Verma A. Oral anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation: caught in the attribution trap? [J]. Eur Heart J, 2015, 36(5):267-269.
- [9] Nogami A, Harada T, Sekiguchi Y, et al. Safety and efficacy of minimally interrupted dabigatran vs uninterrupted warfarin therapy in adults undergoing atrial fibrillation catheter ablation: a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(4):e191994.
- [10] Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial[J]. Eur Heart J, 2019, 40(36):3013-3021.

(下转第 843 页)