

1 例机械瓣置换术后伴房颤患者围手术期抗凝治疗分析与监护

李梦媛¹ 韩毅² 牟燕² 王萍¹

(1. 南京医科大学第二附属医院药学部 南京 210011; 2. 山东千佛山医院药学部)

摘要 临床药师结合最新相关指南及文献,分析1例机械瓣置换术后伴房颤患者起搏器植入术围手术期抗凝方案的合理性和国际标准化比值(INR)升高的原因,权衡患者围手术期发生栓塞和出血的风险,参与制定个体化抗凝治疗方案,并在治疗期间密切监测INR变化,降低术后血栓栓塞和出血风险,保障患者用药安全、有效。

关键词 机械瓣置换术;围手术期;房颤;抗凝;华法林;个体化治疗;临床药师

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)01-0052-04

Analysis and Care of Perioperative Anticoagulation Therapy on One Patient with Atrial Fibrillation after Mitral Valve Replacement

Li Mengyuan¹, Han Yi², Mou Yan², Wang Ping¹

1. Department of pharmacy, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China;

2. Department of pharmacy, Shandong Qianfoshan Hospital

ABSTRACT According to the latest relevant guidelines and literature, clinical pharmacists analyzed the rationality of perioperative anticoagulation of the patient with atrial fibrillation after mechanical valve replacement during pacemaker implantation and the reasons for the increase in International standardized ratio (INR), and balance the risk of embolization and hemorrhage in patients during perioperative period and participate in the formulation of individualized anticoagulation regimens, and closely monitor the changes of INR during treatment, reduce the risk of postoperative thromboembolism and bleeding, and ensure safety and effectiveness of medication for patients.

KEY WORDS Mechanical valve replacement; Perioperative period; Atrial fibrillation; Anticoagulation; Warfarin; Individualized treatment; Clinical pharmacists

房颤是脑卒中的独立危险因素^[1],尤其是合并心脏瓣膜病的患者发生脑栓塞的风险增加17.6倍^[2],华法林治疗可使房颤患者发生脑卒中的相对危险度降低64%^[3],需长期应用华法林预防血栓栓塞。华法林个体差异大,易受遗传、疾病、药物等多种因素影响,现在以国际标准化比值(INR)作为主要监测指标。本文报道1例二尖瓣机械瓣置换术伴房颤患者行起搏器植入术,分析围手术期抗凝方案的合理性,讨论术后INR升高的原因,旨在为围手术期抗凝方案选择提供临床参考,在保障患者用药安全、有效方面发挥临床药师应有的作用。

1 病例资料与主要治疗经过

1.1 病史资料

患者女,66岁,身高168 cm,体重60 kg,因“反复心悸4天余”入院。患者既往有风湿性心脏病,二尖瓣机械瓣置换术5年余,术后长期规律服用华法林。

入院前动态心电图示:短P-R正常QRS综合征,房颤心率伴室内差异性传导,平均心率87次/min,最小心率31次/min,最大心率188次/min,大于2.5 s的停搏有3个,室性早搏155个;凝血常规:凝血酶原时间(PT)26.5 s,INR 2.17。

入院体检:T 36.8℃,P 97次/min,R 17次/min, BP 142/85 mmHg;听诊心律不齐,其余专科检查无异常。入院诊断为“心律失常(房颤)、风湿性心脏病(二尖瓣机械瓣置换术后)”。

1.2 治疗过程

入院第1天凝血常规检查,INR 2.58,活化部分凝血酶时间(APTT)50.3 s,PT 31.7 s,给予华法林2.5 mg/1.875 mg,po, qd抗凝。排除手术禁忌证后,入院第5天行永久起搏器植入术,术前1 h使用头孢拉定2 g,ivd, st预防感染,术后给予沙袋压迫8 h后撤除,切口无明显渗出。术后第1天患者T 38.6℃,继续给予头孢拉定2 g,ivd, qd抗感染。术后第2天

患者凝血常规:PT 44.6 s,INR 3.93,观察伤口有渗血,触诊囊袋切口伴有波动感,考虑可能存在囊袋内出血,不排除囊袋血肿伴发感染的可能,临床药师建议继续保守抗感染治疗,同时停用华法林,密切监测凝血常规和体温变化。术后第3天患者T 36.5℃,停用头孢拉定。术后第5天后INR降至2.70,伤口渗出减轻,手臂出现瘀斑,考虑患者为二尖瓣机械瓣置换术后,临床药师建议加用华法林1.25 mg qd口服抗凝。术后第7天复查INR为1.87,华法林加量至1.875 mg qd,患者生命体征平稳,切口无渗出,未诉其他不适,准予出院。患者住院期间凝血功能、体温等指标及华法林剂量变化见表1。

2 用药分析与药学监护

2.1 围手术期不间断使用华法林的合理性分析

患者行二尖瓣机械瓣置换术后长期服用华法林抗凝,HAS-BLED评分为1分,未发现出血倾向、严重肝肾不全等禁忌证,因而在入院后继续服用华法林。对于所有机械瓣置换的患者推荐长期应用华法林治疗,而新型口服抗凝药物在风湿性二尖瓣病变患者中的安全性和有效性目前尚缺乏循证医学证据支持。

该患者动态心电图结果有植入起搏器的指征,根据《抗栓治疗及预防血栓形成指南》ACCP第9版^[4]中的围手术期血栓栓塞风险分层的评估,患者属于围手术期血栓栓塞高危人群。在《心房颤动:目前的认识和治疗建议-2018》^[1]中起搏器植入术属于低出血风险手术。目前起搏器术前抗凝方案的选择主要有3种抗凝方案:①停用华法林,加用肝素/低分子肝素桥接治疗;②不间断使用华法林并密切监测INR值;③直接中断华法林治疗并不进行桥接。对于该患者,应用中断华法林治疗并不桥接的方式栓塞风险很高,不予以考虑。

对于术前桥接治疗方案,目前ACCP第9版^[4]和国外指南^[5,6]中均推荐栓塞高危人群在行外科操作前需停用华法林,并以治疗剂量低分子肝素桥接(推荐级别2C)。

2013年的一项多中心、单盲、随机、对照的BRUISE CONTROL试验^[7]发现肝素桥接组血肿发生率显著高于华法林组(16% vs. 3.5%, $P<0.001$),两组血栓事件和严重手术并发症发生率的差异无统计学意义,对桥接治疗策略提出了挑战。近年来越来越多的国内外研究(包括Meta分析及回顾性荟萃分析)支持栓塞高危患者围手术期不间断使用华法林的策略更为安全。研究显示,对于需植入起搏器的高危栓塞患者,与肝素桥接治疗相比,不间断华法林治疗可降低囊袋血肿等出血风险的发生率,而两组患者主要手术和血栓栓塞并发症差异无统计学意义,且这些研究中手术当天INR控制在1.5~2.5,手术当天INR>2.5有高出血风险^[8-13]。因此2015年欧洲心律协会(EHRA)立场文件^[14]中已提出,对接受心脏电生理手术的高危栓塞患者,推荐围手术期不间断华法林治疗并监测INR值,且手术当天INR值必须≤治疗上限值。而中国最新的房颤指南——《心房颤动:目前的认识和治疗建议-2018》^[1]也指出,对行低出血风险的手术,且无相关出血危险因素(3个月内有大大出血或颅内出血史,血小板质量或数量异常,有桥接出血史或接受类似手术出血史等)的血栓高危患者,可不中断华法林使用,但术前INR应控制在治疗靶目标水平(2.0~3.0)。

上述证据表明该患者采用不间断使用华法林的抗凝方案是可行的,但术前仅在入院时监测了INR水平,因而无法判断该患者手术当天INR值是否超过治疗范围,这一处理方式不符合INR的目标值监护要求,会增加患者出血风险。

2.2 术后INR上升的原因分析

患者入院前长期服用华法林,自诉INR值一直在治疗范围内,用药依从性好,入院时PT 31.7 s,INR 2.58。行起搏器术后患者PT 43.5 s,INR 3.93,且切口处有渗出,考虑是囊袋内出血。分析引起华法林INR增高的原因可能是:

(1)疾病状态:该患者为风湿性瓣膜病术后,手术期间未停用华法林治疗,而起搏器手术中虽属于低出血风险手术,仍会造成伤口,可使血小板功能亢进

表1 患者住院期间凝血功能、体温等指标变化情况

项目	入院第1天	入院第5天	术后第1天	术后第2天	术后第3天	术后第4天	术后第5天	术后第7天
INR	2.58			3.93	3.83	3.53	2.70	1.87
PT(s)	31.7			44.6	43.5	40.2	31.0	21.7
APTT(s)	50.3			53.4	52.3	50.1	41.0	32.8
T(℃)	36.8	37.0	38.6	37.2	36.5			
华法林剂量(mg·d ⁻¹)	2.5/1.875	2.5/1.875	2.5/1.875	2.5/1.875	0	0	1.25	1.875

处于高凝状态,若术中止血不充分,甚至有残留积血的情况,更可能激活凝血系统,导致内源性凝血因子被大大消耗,增加出血风险。该患者 66 岁,机体代谢华法林及合成凝血因子的能力均有所下降,且术后伴发热、疑似囊袋血肿等情况,不能排除感染可能,这些都是影响华法林抗凝效果的因素^[15]。

(2) 饮食:饮食中摄入的维生素 K 是长期服用华法林患者 INR 值的主要影响因素之一^[15],经临床药师询问,患者本次入院后未服用活血化瘀的中药或中成药,但术前食欲减退,较少进食蔬菜瓜果,摄入维生素 K 减少,增加华法林的抗凝作用,成为 INR 升高的原因之一。

(3) 药物相互作用:头孢拉定 7 位 C 原子的取代基中有-COOH 基,该基团有抑制血小板凝聚的功能^[16],Zhang 等^[17]研究发现,头孢菌素可抑制肠道产维生素 K 的细菌,减少维生素 K 合成而增加出血风险。但李艳平^[18]的研究与药品说明书均未提及其与华法林存在相互作用。该患者停用头孢拉定后 INR 的下降趋势不明显,考虑与其相关性不大,但不能排除。

综上所述,该患者 INR 升高的主要原因是饮食结构的改变及疾病状态、围手术期未停用华法林治疗,而药物相互作用的可能性不高,但不能排除。

2.3 INR 升高后的处理对策

根据《2013 华法林抗凝治疗中国专家共识》^[14],对于 INR 值异常升高至 3~4.5,合并出血情况者,将华法林停用后 1~2 d 后复查 INR,待其恢复至正常水平后,调整华法林剂量重新开始治疗。患者术后出现 INR 值升高并伴切口渗血,考虑到囊袋血肿是术后发生感染的独立危险因素^[19],继续使用头孢拉定抗感染治疗,医师采纳临床药师的建议,当天停用华法林。术后第 5 天患者 INR 降至 2.70,手臂出现瘀斑。临床药师权衡出血与栓塞风险,考虑该患者存在高危栓塞风险,且目前 INR 呈下降趋势,HAS-BLED 评分为 2 分,出血风险较低,而华法林起效时间长(2~3 d),因而建议重新开始服用华法林,减量至 1.25 mg,po, qd,3 d 后监测 INR 值。患者出院前复查 INR 为 1.87,瘀斑减退,临床药师建议华法林加量至 1.875 mg,po, qd,医生予以采纳,患者症状平稳予以出院继续治疗。

3 讨论

二尖瓣机械瓣置换术患者属于血栓栓塞风险高危患者。尽管目前有较多证据支持该类患者行起搏

器植入术围手术期肝素桥接治疗出血风险较不间断应用华法林高,但未形成国际共识纳入指南,仍需更多大型多中心随机对照研究来验证,同时考虑到应用华法林抗凝的患者其围手术期出血风险与 INR 升高相关,因而推荐手术当天须监测 INR 值。综合文献中 INR 值的控制目标和亚洲人群低出血高栓塞风险的特征,推荐二尖瓣机械瓣置换术患者手术当天应保持 INR 1.5~2.5 的水平,以减少出血风险,但此范围仍需更大样本的随机、双盲、对照研究来证实。

在临床实际选择中需评估患者手术期间发生栓塞的风险和手术出血风险进行个体化的选择和剂量调整,并在围手术期密切监测 INR 的变化,尤其是手术当天,需控制在治疗范围内方可手术。临床药师在该患者的治疗过程中,参与了抗凝治疗方案制定与调整,与医生进行了良好而有效的沟通,并给予医师相应的建议,在保证临床合理用药中发挥了一定作用。

参 考 文 献

- 1 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会. 心房颤动:目前的认识和治疗建议-2018 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(4):315-365
- 2 Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation[J]. Lancet, 1987, 329(8532):526-529
- 3 Hart RG, Pearce LA, Aguillar ML. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. Ann Intern Med,2007,146(12):857-867
- 4 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012,141:e326S-e350S
- 5 Keeling D, Tait RC, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy [J]. Br J Haematology, 2016, 175(4):602-613
- 6 Hornor 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
- 7 Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation[J]. N Engl J Med,2013,368:2084-2093

- 8 Ghanbari H, Phard WS, Al-Ameri H et al. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices[J]. *Am J Cardiology*, 2012, 110(10): 1482-1488
- 9 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 Electrophysiology*, 2014, 37(11): 1573-1586
- 10 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
- 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 Electrophysiology*, 2017, 50(1): 65-83
- 12 Pecha S, Ayikli A, Wilke I, et al. Bleeding risk of submuscular ICD implantation with continued oral anticoagulation versus heparin bridging therapy[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(4): 441-446
- 13 Tompkins C, Henrikson CA. Optimal strategies for the management of antiplatelet and anticoagulation medications prior to cardiac device implantation[J]. *Cardiol J*, 2011, 18(1): 103-109
- 14 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
- 15 中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1): 76-82
- 16 刘思艺. 浅谈头孢拉定致血尿的因素、特点及预防[J]. *医学信息(中旬刊)*, 2010, 5(2): 311-312
- 17 Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interaction[J]. *J Manag Care Pharm*, 2006, 12(8): 640-648
- 18 李艳平. 头孢菌素类的不良反应分析[J]. *实用医技杂志*, 2013, 20(6): 680-681
- 19 中国生物医学工程学会心律分会. 心律植入装置感染与处理的中国专家共识 2013[J]. *临床心电学杂志*, 2013, 22(4): 241-252

(2019-06-17 收稿 2019-11-12 修回)