

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-10-1076-05

非瓣膜性心房颤动患者围术期的抗凝治疗

杨曙光

(解放军第 88 医院心内科, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 非瓣膜性心房颤动; 围术期; 中断抗凝治疗; 桥接抗凝治疗; 重新抗凝治疗

[摘要] 大多数非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者需长期应用口服抗凝药物, 以减少中风及系统性栓塞的风险。这些患者在接受外科手术或侵入性操作时出血风险增加, 部分患者在围术期需暂时中断抗凝治疗。近年来, 对于 NVAF 患者围术期暂时中断抗凝治疗的适应症、时间、暂时中断口服抗凝药物后抗凝治疗的桥接, 以及术后抗凝治疗的重新应用已有较多的临床研究。本文简要介绍 NVAF 患者围术期抗凝治疗的研究现状。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Periprocedural anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation

YANG Shu-Guang

(Department of Cardiology, the 88th Hospital of PLA, Taian, Shandong 271000, China)

[KEY WORDS] Nonvalvular atrial fibrillation; Periprocedure; Interruption of anticoagulation; Bridging anticoagulation; Reinitiation of anticoagulation

[ABSTRACT] Anticoagulant therapy is recommended for most patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) to reduce the risk of stroke and systemic embolism. Temporary interruption of oral anticoagulant drugs (OAC) in preparation for a procedure, is frequently necessary, most often to mitigate bleed risk with surgical or invasive procedures in these patients. In recent years, a lot of clinical studies related to periprocedural management of anticoagulant therapy for NVAF patients have been performed by specifical addressing: ①whether or when anticoagulant therapy should be interrupted; ②whether or how anticoagulant bridging with a parenteral agent should be performed; ③when and how anticoagulant therapy should be restarted. Research status of periprocedural anticoagulation in NVAF patients will be reviewed in this article.

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的慢性持续性心律失常, 其发生率随年龄增长而增加。对于大多数非瓣膜性心房颤动(nonvalvular AF, NVAF)患者, 目前临床通常根据CHA2DS2-VASC评分选择性抗凝治疗, 以减少中风及系统性栓塞的风险。然而, 在部分接受抗凝治疗的NVAF患者, 由于外科手术或侵入性操作围术期的出血风险, 需暂时中止抗凝药物的应用。本文就NVAF患者围术期中断抗凝治疗的时间、抗凝治疗的桥接及重新启动作简要综述。

1 围术期出血风险的评价

NVAF患者在决定暂时中断抗凝治疗时, 应充分考虑操作的出血倾向, 出血的临床后果及患者是

否存在增加出血风险的因素。

1.1 操作相关出血风险的评价

操作的出血风险主要与所施行操作的类型相关, 心脏、颅脑、脊柱等手术操作的出血发生率高, 且致残及致死率也较高。有关外科手术及内镜操作时出血风险的评估方法, 过去的文献和临床指南已有推荐^[1-2], 虽然这些指南并不是针对AF患者, 但所推荐的评估方法在NVAF患者操作相关出血评估时可以借鉴。关于心脏介入操作时出血风险的评估, 近期有较多的临床研究。BRUISE(Bridge or Continued Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled)试验发现, 在接受心脏起搏器或心脏复律除颤器植入操作的患者, 围术期继续应用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)治疗, 且在操作当日国际正常化比率(international normalized

[收稿日期] 2017-03-06

[修回日期] 2017-07-02

[作者简介] 杨曙光, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病、心律失常和心力衰竭的基础与临床, E-mail 为 qingyuw@163.com。

ratio, INR)≤3.0 时,其围手术期出血发生率低于暂时中断 VKA 治疗且应用肝素桥接治疗者^[3]。COMPARE(Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Catheter Ablation) 试验比较了接受导管消融治疗的 NVAF 患者围术期不中断 VKA 治疗(INR2~3)和暂时中断 VKA 且应用低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 桥接治疗患者的出血和血栓栓塞发生率,结果发现,不中断治疗组出血和血栓栓塞的发生率更低^[4]。目前关于围术期不中断非 VKA 类口服抗凝药 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) 或称直接作用口服抗凝药 (direct-acting oral anticoagulant, DOAC) 治疗安全性的评价资料很少。现有试验结果表明,在接受 AF 导管消融治疗时,不中断替伐沙班或 VKA 治疗的患者严重出血和血栓栓塞事件的发生率均很低^[5]。

1.2 患者相关出血风险的评价

年龄>65岁、高血压、肝肾功能异常、存在中风病史、大出血病史、长期使用非甾类抗炎药物史、酗酒和药物滥用史的患者,围术期出血风险较高。存在以下因素的患者出血风险进一步增加,包括以前的出血事件,尤其是3个月内的出血史、类似操作时曾发生出血的病史、既往有桥接治疗时发生出血的病史、血小板数量和质量的异常、长期应用抗血小板药物、长期应用 VKA 且 INR 超出治疗范围等^[6]。

2 暂时中断抗凝治疗的建议^[6]

2.1 服用 VKA 患者

目前的指南建议, NVAF 患者在接受较简单的操作、操作相关的出血风险低、且患者不存在增加出血风险的相关因素时,围术期不需停用 VKA。但当患者接受中、高危或不确定出血风险的操作,且存在增加出血风险的相关因素时,则应暂时中断 VKA 使用。当操作相关出血风险低,但存在患者相关出血增加的危险因素,或操作相关出血风险不确定,但不存在患者相关出血增加的危险因素时,则应根据临床综合评价以及与有关专科专家会诊的结果来决定是否中断 VKA 应用。在所有应用 VKA 的患者,术前 5~7 天均应测定 INR 水平。对于围术期不需中断 VKA 的患者,应维持 INR 水平≥3.0。对于需暂时中断 VKA 的患者,应根据 INR 水平来决定停止 VKA 使用的时间。如患者 INR 为 1.5~1.9,应停用 VKA 3~4 天,并在术前 24 h 重新测定 INR 水平;若 INR 仍升高,则应推迟操作,直至 INR

正常。如患者 INR 为 2~3,应停用 VKA 5 天,同样应在术前 24 h 再测定 INR 水平,对于要求术前 INR 正常者,应推迟操作时间直至 INR 正常。如患者 INR>3.0,应停用 VKA 至少 5 天,并根据患者当前测定的 INR 水平、计划施行操作的时间及要求达到的 INR 水平来确定具体的停药时间。对于平时需服用大剂量华法林(7.5~10 mg/d 或更大剂量),或估计短期内 INR 水平可恢复至正常者,术前可缩短停用 VKA 的时间。

2.2 服用 NOAC 患者

目前已用于 NVAF 患者血栓并发症预防的 NOAC 有达比加群 (dabigatran)、利伐沙班 (rivaroxaban)、阿哌沙班 (apixaban) 和依度沙班 (edoxaban),这些药物半衰期比 VKA 短,围术期如需暂时中断用药,术前所需停药时间也短。但上述药物的药代动力学差异较大,故其抗凝治疗时的药物剂量、每日用药次数、药物的峰-谷浓度及时间也有很大差异^[7]。根据 NOAC 的这些特点,可选择在服用 NOAC 后血药浓度处于低谷时完成操作,术后常只需中断 1 个剂量即可重新应用。目前,围术期应用 NOAC 最主要的担心是患者一旦发生严重出血并发症,没有特殊的对抗药物。近年来,有关对抗药物的研究已取得初步进展,如达比加群的单克隆抗体片断 idarucizumab 已研制成功。

对于需在围术期中断 NOAC 抗凝治疗的患者,术前必须认真评估患者的肾功能状况,估算患者的肌酐清除率 (creatinine clearance, CrCl)。中断 NOAC 应用的时间长短,主要取决于操作本身的出血风险、所用的药物及患者的 CrCl。对于严重肾功能不全的患者,如 CrCl<15 mL/min 或透析的患者,必须严密监测患者的凝血功能。另外,还应考虑是否存在其他增加出血风险的患者相关因素。对于存在高出血风险的患者,应尽量推迟实施操作的时间。对于正在应用达比加群治疗的患者,如需紧急或急诊操作,术前可考虑应用 idarucizumab。对于操作相关出血风险小、且不存在增加出血风险的患者相关因素者,术前 NOAC 只需停用一次剂量,或可在预计药物浓度最低的时段实施操作,不需中断 NOAC 的应用。

目前的指南对于围术期暂时中断 NOAC 治疗有如下建议:患者接受低出血风险的操作时,应根据估测的 CrCl 水平确定中断治疗的时间。当 CrCl ≥80 mL/min、50~79 mL/min、30~49 mL/min、15~29 mL/min 时,达比加群中断应用时间分别为≥24 h、≥36 h、≥48 h、≥72 h;当 CrCl<15 mL/min 时,目前无中断应用时间的确切研究资料,指南建

议的中断时间为 ≥ 96 h。当患者 CrCl ≥ 30 mL/min、15~29 mL/min 时,阿哌沙班、依度沙班和利伐沙班中断应用的时间分别为 ≥ 24 h、 ≥ 36 h;当 CrCl < 15 mL/min 时,建议中断时间为 ≥ 48 h。对于接受中、高危或未确定出血风险操作者,当 CrCl ≥ 80 mL/min、50~79 mL/min、30~49 mL/min、15~29 mL/min 时,达比加群中断用药时间分别为 ≥ 48 h、 ≥ 72 h、 ≥ 96 h、 ≥ 120 h。对于 CrCl < 15 mL/min 者,建议中断达比加群应用时间应更长。对于 CrCl ≥ 30 mL/min 者,阿哌沙班、依度沙班和利伐沙班中断用药时间为 ≥ 48 h;对于 CrCl 为 15~29 mL/min 及 < 15 mL/min 者,目前缺乏研究资料,指南建议上述三种药物的中断应用时间为 ≥ 72 h。在接受 NOAC 治疗的 NVAF 患者,神经阻滞麻醉明显增加脊髓及硬膜外出血风险,且出血将造成严重不良后果,目前指南建议术前达比加群应中断应用 4~5 天,Xa 因子抑制剂应中断应用 3~5 天,且在术后 24 h 才能重新启用^[8]。

3 围术期的桥接抗凝治疗

围术期暂时中断口服抗凝药物治疗后应尽量减少血栓栓塞的风险。由于 NOAC 半衰期短,大多数情况下暂时中断用药期间不需要替代的抗凝治疗,且一些研究表明,应用 NOAC 抗凝的 NVAF 患者,围术期桥接抗凝治疗并无明显获益。但对于术前应用 VKA 者,由于 VKA 作用持续时间较长,中断治疗后重新启动治疗的时间也较长,围术期应用肝素桥接治疗可使存在较高血栓栓塞风险的患者获益。因此,对于术前应用 VKA 者,应充分评估患者围术期的出血风险及栓塞风险,评估血栓栓塞风险同样可应用 CHA2DS2-VASC 评分,如血栓栓塞风险高,即使存在一定出血风险,亦需桥接抗凝治疗。

3.1 应用 NOAC 患者的桥接治疗

应用 NOAC 的 NVAF 患者大多数情况下围术期中断用药后不需桥接治疗。但在还需要二次或多次操作,或术后患者不能应用口服药物者,当患者存在较高的血栓栓塞风险时,在两次操作间或术后可应用短效的抗凝药物,如普通肝素进行桥接。

3.2 应用 VKA 患者的桥接治疗

NVAF 患者长期血栓栓塞风险与 CHA2DS2-VASC 评分成正比,尤其是在有中风、短暂性脑缺血发作 (transient ischaemic attack, TIA) 或系统性栓塞的患者。在 CHA2DS2-VASC 评分 ≤ 4 、无中风及 TIA 病史者,每年血栓栓塞事件发生率 $< 5\%$ 。对于

这类低风险患者,指南建议围术期暂时中断 VKA 后,不需要桥接治疗。对于 CHA2DS2-VASC 评分 5~6 分,存在中风、TIA 或系统性栓塞病史的中危患者,应根据围术期出血风险的高低决定是否进行桥接治疗。如为出血高风险者,围术期须停用 VKA,但不适合桥接抗凝。如为无明显出血风险的栓塞中危患者,围术期停用 VKA 后应予桥接抗凝。对于 CHA2DS2-VASC 评分 5~6 分,但无中风、TIA 和系统性栓塞病史的中危患者,围术期中断 VKA 后也可不予桥接治疗。对于 CHA2DS2-VASC 评分 ≥ 7 ,近期(3 个月内)有血栓性栓塞事件的高危患者,围术期中断 VKA 后均需要采用桥接治疗。近期有栓塞病史的患者,择期性的操作应尽量推迟。在 3 个月内有颅内出血史的高危患者,围术期禁止给予桥接抗凝治疗^[6]。

3.3 桥接抗凝治疗的方法

一些研究结果表明围术期桥接抗凝治疗并未明显减少血栓栓塞事件,却与主要不良心血管事件及大出血风险增加有关^[8-9]。国外文献报道,NVAF 患者血栓栓塞事件的总发生率为 0.4%,围术期应用桥接治疗与不应用桥接治疗组血栓栓塞发生率无明显差异^[8]。一些试验还比较了不同围术期桥接治疗方案的效果,但未发现某种药物或剂量方案更具优越性。目前桥接抗凝治疗时最常应用的药物仍然是肝素,包括普通肝素 (unfractionated heparin, UHF) 和 LMWH。对于存在肝素诱导的血小板减少症者,可选择非肝素类抗凝药物替代,如比伐卢定。当已停用华法林,且 INR < 2.0 时,即应开始采用桥接治疗,并一直应用至术前,但在术前 4~6 h 应停用 UHF,LMWH 则应停用 24 h 以上。非肝素类抗凝药的术前停药时间应根据所用药物的清除途径及半衰期来确定。

4 术后抗凝治疗的重新启动

术后重新启动抗凝治疗将增加出血风险。最近的研究显示,围术期暂时中断抗凝治疗的患者,无桥接治疗时大出血发生率为 1.2%~1.3%,应用桥接治疗患者大出血的发生率高于不应用桥接治疗者^[8-9]。NVAF 患者术后的出血风险与患者所接受操作的类型、操作的完成情况和并发症发生情况、术前抗凝治疗的应用以及术后重新启动抗凝治疗的时间有关。重新启动抗凝治疗前,还应考虑患者是否存在增加出血风险的因素以及术后出血可能造成的不良后果。当然也应考虑中断抗凝治疗时

间过长可能造成的血栓栓塞风险。目前的指南建议,在重新启动抗凝治疗时,必须保证患者的血液动力学稳定,且术后出血不会造成严重不良后果,尤其是在接受心脏、颅脑、脊髓等高出血风险手术的患者。

4.1 VKA 治疗的重新启动

术后血液动力学稳定、无明显出血并发症的患者,可重新启动 VKA 抗凝,尤其是在不需应用负荷剂量的情况下。重新开始用药时间应依据所接受操作的类型而定。因为 VKA 在给药 24~72 h 后才发挥抗凝治疗作用,术后早期用药并不增加早期出血风险。VKA 的抗凝作用效果与患者的肝肾功能、营养状态及药物相互作用有明显相关性,因此,应根据患者不同情况选择个体化的剂量。对于接受高出血风险操作、术中及术后有出血并发症,或存在出血风险增加的患者相关因素者,术后应推迟 VKA 重新应用的时间。在大多数患者,术后 24 h 即可重新启用常规剂量的 VKA 治疗^[6]。大多数患者重新启用 VKA 治疗前不需桥接抗凝治疗,此外,术后桥接治疗还会增加严重出血并发症的风险。但在有血栓栓塞高危因素的患者,术后可考虑应用桥接治疗直至 INR 达到目标值。但如果此类患者同时也为高出血风险者,则只能应用常规剂量的 VKA,不能采用桥接治疗。在血液动力学稳定且出血风险低的患者,桥接治疗可在术后 24 h 内开始。而对存在高出血风险者,桥接治疗应推迟至术后 48~72 h。如在桥接治疗后已重新启动 VKA 治疗,即应严密观察出血情况及 INR 水平,当 INR>2.0 时,应立即停用 UHF 和 LMWH。

4.2 NOAC 治疗的重新启动

术后重新启动 NOAC 治疗时,首先也必须是在血液动力学稳定的情况下。与 VKA 不同,在首剂应用 NOAC 后数小时内,即可达到抗凝治疗的效果。重新启动 NOAC 应用前,应再次评估患者的肾功能状态,因为肾功能损害影响 NOAC 的应用剂量。在 RELY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) 试验中,患者术后重新应用达比加群治疗,单用达比加群的严重出血事件发生率为 1.8%,达比加群联合桥接抗凝的严重出血事件发生率为 6.5%,而两组间血栓事件发生率无差异^[9]。因此,目前认为术后重新应用 NOAC 时,桥接抗凝治疗可能是不利的。根据现有研究资料,在接受低出血风险操作的患者操作当晚(术后 4 h 以上)即可重新应用半量(75 mg)的达比加群,次日早晨即可应用全量(150 mg)。在接受高出血风险操作的患者,

应在术后 48~72 h 重新启用全量达比加群^[10]。

临床试验亚组分析显示,围术期中断利伐沙班和 VKA 治疗患者的血栓栓塞并发症发生率均很低,且两组出血事件发生率无明显差异^[11]。Beyer-Westendorf 等^[12]统计发现,在术后 1 天重新启用利伐沙班治疗者,术后 30 天严重出血事件的发生率为 1.2%,且绝大部分发生在同时联合桥接治疗者。因此,在重新应用利伐沙班前不需要桥接治疗。目前尚无 NVAF 患者术后重新应用利伐沙班的时间和剂量的研究资料,一些试验在术后 6~8 h 开始应用 10 mg 的利伐沙班治疗,但发现其与 LMWH 比较有增加严重出血发生率的倾向^[13]。

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stoke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) 试验结果表明,在 AF 患者围术期应用阿哌沙班与 VKA 治疗,血栓栓塞和严重出血的发生率相似^[14]。与利伐沙班一样,目前也没有阿哌沙班术后重新启用时间与剂量的研究资料,参照关节外科手术后深静脉血栓预防研究的资料,目前认为阿哌沙班可在术后 12~24 h 重新应用^[15]。

国外研究发现,在围术期应用依度沙班与 VKA 治疗者,无论是否暂时中断治疗,其临床转归相似^[16]。与其他 NOAC 应用相似,目前建议当患者血液动力学稳定时,可在术后 6~8 h 重新启用全剂量的依度沙班治疗,但在有高出血风险者,全剂量依度沙班应推迟至术后 48~72 h 再重新应用。

部分不能耐受口服药物、或住院期间需要两次或多次操作的患者,在暂时中断口服抗凝药后,需应用胃肠外抗凝药物。目前主张上述患者,如操作出血风险低,术后 24 h 内即可应用 UHF 或 LMWH;如操作出血风险高,则应在术后 48~72 h 应用 UHF 或 LMWH。在患者可接受口服药物后,曾应用 UHF 者可在停用 UHF 后立即应用 NOAC,曾应用 LMWH 者可在计划下一次应用 LMWH 的时间开始应用 NOAC。

[参考文献]

- [1] Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anti-coagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain [J]. Reg Anesth Pain Med, 2015,

- 40(3): 182-212.
- [2] Veitch AM, Vanbervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines [J]. *Gut*, 2016, 65(3): 374-389.
- [3] Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2): 084-093.
- [4] Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial [J]. *Circulation*, 2014, 129(25): 2638-644.
- [5] Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(28): 1805-811.
- [6] Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7): 871-898.
- [7] Kirchhof P, Bennissi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-962.
- [8] 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.
- [9] Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RELY trial [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 625-632.
- [10] Schulman S, Carrier M, Lee AY, et al. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study [J]. *Circulation*, 2015, 132(3): 167-173.
- [11] Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF) [J]. *Circulation*, 2014, 129(18): 1850-859.
- [12] Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(28): 1888-896.
- [13] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141: e278S-325S.
- [14] Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures [J]. *Blood*, 2014, 124(3): 692-698.
- [15] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2015, 17(10): 1467-507.
- [16] Douketis JD, Weitz J, Murphy S, et al. Perioperative adverse outcomes in patients with atrial fibrillation taking edoxaban or warfarin: analysis of the ENGAGE AFTIMI 48 Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(10): A2092.

(此文编辑 文玉珊)