

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.025

文章编号: 1005-8982(2017)16-0113-04

口服华法林的心房颤动患者起搏器植入 围手术期不同抗凝方案的比较

查满忱, 陈金国, 沈童童, 王欣欣

[安徽医科大学滁州临床学院(滁州市第一人民医院), 安徽 滁州 239000]

摘要: **目的** 探讨不同强度抗凝方案对心房颤动患者心脏起搏器植入术围手术期出血和栓塞事件发生率的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月 - 2016 年 8 月滁州市第一人民医院心内科住院的需要接受起搏器植入治疗且长期服用华法林的房颤患者 50 例。根据术前抗凝强度, 将患者随机分为正常强度抗凝组 25 例和低强度抗凝组 25 例。观察并比较两组患者出血和栓塞事件的发生率与围手术期抗凝强度的关系。**结果** 正常抗凝强度组出现 2 例(8%)切口渗血, 1 例(4%)囊袋血肿, 共 3 例(12%)出血并发症; 低强度抗凝组出现 1 例(4%)切口渗血, 1 例(4%)囊袋血肿, 共 2 例(8%)出血并发症。两组间出血并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组间切口渗血并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组间囊袋血肿并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者围手术期内, 均无栓塞事件发生。**结论** 对于需要植入起搏器的口服华法林的心房颤动患者, 术前正常强度抗凝治疗不会增加起搏器植入围手术期出血事件的发生率, 低强度抗凝不增加围手术期血栓栓塞风险。

关键词: 心房颤动; 华法林; 起搏器植入; 抗凝

中图分类号: R541.7

文献标识码: A

Comparison of different anticoagulation methods in perioperative period of pacemaker implantation for atrial fibrillation patients receiving Warfarin therapy

Man-chen Zha, Jin-guo Chen, Tong-tong Shen, Xin-xin Wang

(Chuzhou Clinical College of Anhui Medical University, Chuzhou, Anhui 239000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of different anticoagulation methods on the incidences of perioperative bleeding and thromboembolic events for patients with atrial fibrillation who were using Warfarin and required pacemaker implantation. **Methods** Fifty patients with atrial fibrillation were included in this study. They were having long-term oral Warfarin therapy and needed pacemaker implantation therapy in our department from January 2015 to August 2016. The patients were divided into two groups according to the preoperative anticoagulation methods, with 25 assigned to normal intensity anticoagulation group and 25 assigned to receive low intensity anticoagulation. The incidences of bleeding and thromboembolic events were compared between the two groups and their relationships with different anticoagulation methods in perioperative period were analyzed. **Results** The incidence of incision bleeding was 8% in the normal intensity anticoagulation group and 4% in the low intensity anticoagulation group. The incidence of pocket hematoma was 4% in both groups. There were 3 cases complicated with bleeding in the normal intensity anticoagulation group and 2 in the low intensity anticoagulation group without significant difference ($P > 0.05$). There was no thromboembolic event in either group during perioperative period. **Conclusions** For patients with atrial fibrillation who take oral Warfarin in long-term and need pacemaker implantation therapy, preoperative normal anticoagulant therapy does not increase the risk of bleeding complications,

收稿日期: 2016-11-11

[通信作者] 陈金国, E-mail: chenjinguo2011@126.com; Tel: 13955018988

preoperative low intensity anticoagulation does not increase the risk of thromboembolic events.

Keywords: atrial fibrillation; Warfarin; pacemaker implantation; anticoagulation

华法林是目前最常使用的预防心房颤动(房颤)患者血栓事件的口服抗凝药,对于 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的房颤患者,指南^[1]中推荐长期服用华法林抗凝治疗,且要求控制国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在 2.0~3.0 之间。但对于需要植入起搏器的房颤患者如何调整术前抗凝方案及强度,以兼顾起搏器囊袋并发症的预防以及血栓栓塞事件的发生,是一个较为棘手的难题。目前比较常用的方法是围手术期不停用华法林,但如何控制围手术期 INR 的范围暂时没有统一的方案^[2-5]。本研究前瞻性的观察口服华法林的房颤患者起搏器植入围手术期采取不同的抗凝强度对起搏器囊袋并发症及血栓栓塞事件的影响,为以后的临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 1 月-2016 年 8 月滁州市第一人民医院心内科住院的需要接受起搏器植入治疗且长期服用华法林的房颤患者。入选标准:①患者年龄 ≥ 18 岁;②按照 2014AHA/ACC/HRS 房颤指南的诊断标准诊断为持续性房颤的患者或者病窦合并阵发性房颤需要抗凝的患者,长期(>3 个月)服用华法林抗凝治疗,且 INR 控制在 2.0~3.0 之间;③符合起搏器植入的适应证^[6]。④CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分(注:①充血性心力衰竭/左心功能不全,1 分;②高血压,1 分;③年龄 >75 岁,2 分;④糖尿病,1 分;⑤既往卒中/TIA/血栓病史,2 分;⑥年龄 64~74,1 分;⑦女性,1 分)。排除标准:①既往有风湿性心脏瓣膜病或有心脏瓣膜置换手术史;②心肺功能严重损害或双侧心室明显扩大;③中风、全身性栓塞、或在过去 12 个星期内短暂性脑缺血发作;④之前的 6 个星期内严重出血(>800 ml);⑤肌酐清除率 <30 ml/(min \cdot 1.73m²),肝脏转氨酶 $>$ 正常上限 3 倍以上;⑥血小板计数 $<50 \times 10^3$ 个/mm³。本研究经滁州第一人民医院伦理委员会批准,所有入选患者均自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

根据围手术期(手术前 5 d 至术后 7 d)使用华法林抗凝的强度分为正常强度抗凝强度组($n=25$)

和低强度抗凝组($n=25$)。正常强度抗凝强度组:手术前维持原华法林剂量的抗凝治疗,使 INR 控制在 2.0~3.0 范围内,手术后监测 INR,必要时根据 INR 调节华法林剂量,维持 INR 在 2.0~3.0 之间;低强度抗凝组:手术前 5d 减少华法林用量,使器械植入在 INR1.5~2.0(不包括 2.0)范围内进行,手术后监测 INR,根据 INR 调节华法林剂量,恢复 INR 至 2.0~3.0 之间。

1.3 观察指标

一般临床资料:年龄、性别、起搏器型号(单腔起搏器或双腔起搏器)、高血压病史、糖尿病病史、脑血管病史;血压、心率、CHA₂DS₂-VASc 等临床特征;血清 INR(入院时、术前 1 天、术后第 1 天),血清肌酐,谷丙转氨酶,血小板计数等实验检查;观察的终点事件:围手术期内的出血和栓塞事件。出血事件:手术切口情况、囊袋愈合情况、囊袋相关并发症如囊袋血肿^[7]、囊袋破溃等以及其他出血症状(包括出血部位,出血量);栓塞事件:血栓栓塞的部位、栓塞程度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。采用单样本 k-s 拟合优度检验分析计量资料是否符合正态分布;偏态分布的计量资料以 M(Q1-Q3)表示,两组间的比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间的比较采用 t 检验。计数资料用例数(%)表示,两组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较

两组患者的一般临床资料的比较见表 1。两组间年龄、性别、植入起搏器型号等一般临床资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 围手术期抗凝强度与切口及囊袋并发症发生率的关系

围手术期内,正常抗凝强度组出现 2 例(8%)切口渗血,1 例(4%)囊袋血肿;低强度抗凝组出现 1 例(4%)切口渗血,1 例(4%)囊袋血肿,两组间出血并发症比较差异无统计学意义($P=0.637$),两组间切口渗血并发症比较差异无统计学意义($P=0.552$),

两组间囊袋血肿并发症比较差异无统计学意义($P=1.000$)(见表 2)。切口渗血及囊袋血肿的患者保守治疗后好转。

2.3 围手术期抗凝强度与血栓栓塞事件发生率的关系

围手术期内,两组患者均无血栓栓塞事件发生。

表 1 两组一般临床资料的比较 例(%)

组别	术后出血	切口渗血	囊袋血肿	血栓栓塞事件
正常强度抗凝组($n=25$)	3(12)	2(8)	1(4)	0(0)
低强度抗凝组($n=25$)	2(8)	1(4)	1(4)	0(0)
χ^2 值	0.222	0.355	0.000	-
P 值	0.637	0.552	1.000	-

表 2 患者 INR 范围和围手术期出血并发症及血栓栓塞事件发生率的关系

组别	年龄 [岁, ($\bar{x} \pm s$)]	女性 例(%)	单腔起搏器 例(%)	高血压史 例(%)	糖尿病史 例(%)	卒中史 例(%)
正常强度抗凝组($n=25$)	75.88 \pm 9.838	12(48)	14(56)	16(64)	4(16)	3(21.05)
低强度抗凝组($n=25$)	71.16 \pm 9.991	14(56)	12(48)	17(68)	3(12)	2(19.05)
χ^2 值	1.690	0.321	0.321	0.089	0.166	0.222
P 值	0.098	0.571	0.571	0.765	0.684	0.637

组别	血压							
	收缩压 / [mmHg, M (Q1-Q3)]	舒张压 / [mmHg, M (Q1-Q3)]	心率 / [次 / min, M (Q1-Q3)]	血清肌酐 / [mg/L, M (Q1-Q3)]	谷丙转氨酶 / [u/L, M (Q1-Q3)]	血小板计数 / [$\times 10^9$ 个 / L, M (Q1-Q3)]	入院时 INR ($\bar{x} \pm s$)	CHA2DS2-VASc 评分 / [M (Q1-Q3)]
正常强度抗凝组($n=25$)	130(110~165)	76.0(55~95)	55(23~85)	69.6(21.2~207.0)	20.1(7~68)	154.3(102~244)	2.39 \pm 0.145	3(2~4)
低强度抗凝组($n=25$)	130(100~160)	75.8(50~90)	62.5(28~90)	69.2(32.2~161.0)	34.5(5~396)	158.2(100~286)	2.33 \pm 0.283	3(2~5)
Z 值	-0.030	-0.254	-1.333	-0.681	-0.859	-0.704	1.055	-0.604
P 值	0.977	0.799	0.183	0.494	0.390	0.481	0.299	0.546

3 讨论

长期口服华法林的房颤患者,如何确保起搏器植入围手术期的安全性,一直是临床上较为棘手的问题。如果抗凝方案不合理可能导致栓塞的发生,引起致残甚至致死;也可导致出血的发生,例如严重的囊袋血肿、甚至感染,轻则要进行血肿清创,重则需要移除起搏系统以防止更加严重的心内膜感染。尽管指南建议对于长期口服抗凝药的患者,起搏器植入围手术期停用华法林,并使用低分子肝素作为桥接治疗^[1],但越来越多的临床研究表明,围手术期桥接治疗,不能减少血管栓塞事件,反而增加术后出血的风险^[8-9]。于此同时越来越多的证据表明,对于长期口服抗凝药的房颤患者,围手术期继续使用华法林是相对安全的^[10-11]。

但口服华法林的抗凝强度选择目前较少有人研究。CHEN 等^[12]研究显示对于中国人非瓣膜性房颤患者,长期口服华法林治疗且 INR 控制在 1.6~2.5 范围内,对于预防血栓栓塞事件的效果强于阿司匹林。在低强度抗凝治疗(INR 1.6~2.0)和标准强度

抗凝治疗(INR 2.1~2.5)之间差异无统计学意义。LARSON 等^[13]通过严密监测 INR 发现,较低强度的口服抗凝治疗(INR 1.5~2.0)对于预防栓塞事件是安全有效的。王靖等^[14]研究表明,对于风湿性心脏瓣膜病或有心脏瓣膜置换手术史的患者术前 INR 与两组术后出血并发症的发生率无影响。

在本研究中,两组间出血并发症比较差异无统计学意义,两组间切口渗血并发症比较差异无统计学意义,两组间囊袋血肿并发症比较无统计学差异。因此在起搏器植入围手术期,对于既往长期口服华法林抗凝治疗的患者,可以继续正常强度抗凝治疗,从而避免手术后重新调节华法林用量的繁杂步骤,减少患者住院时间。另一方面,对于一些出血高危(如 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分)栓塞低危的患者,也可以降低抗凝强度来减少出血事件发生的风险。

综上所述,本研究提示对于需要植入起搏器的口服华法林的心房颤动患者,术前正常强度抗凝治疗不会增加起搏器植入围手术期出血事件的发生率,低强度抗凝不增加围手术期血栓栓塞风险。本

研究样本量较小,心脏瓣膜病及瓣膜置换的血栓栓塞高危患者并未纳入到本次研究中,且并未收集到栓塞事件相关病例;没有根据 HAS-BLED 评分来对出血风险进行进一步的分组及分析;起搏器植入围手术期抗凝强度对此类患者的影响还有待进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, et al. 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 practice guidelines and the heart rhythm society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): e199-267.
- [2] HEALEY J S, 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(10): 343-348.
- [3] WYSOKINSKI W E, MCBANE R D, DANIELS P R, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(6): 639-645.
- [4] ANSELL J E. The perioperative management of warfarin therapy[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(8): 881-883.
- [5] 陈妍,孟康,张金荣,等.持续华法林治疗对起搏器植入术后囊袋水肿的影响[J]. *中国医药杂志*, 2013, 8(10): 1367-1369.
- [6] MICHELE B, ANGELO A, GONZALO B E, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy[J]. *Revista Espanola de Cardiologia (English Ed.)*, 2014, 67(1): 58.
- [7] TOLOSANA J M, BERNE P, MONT L, et al. Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events: oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin A prospective randomized trial[J]. *Eur Heart*, 2009, 30(15): 1880-1884.
- [8] DOUKETIS J D, SPYROPOULOS A C, KAATZ S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 823-833.
- [9] WIEGAND U K, LEJEUNE D, BOGUSCHEWSKI F, et al. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet anticoagulation therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(4): 1177-1186.
- [10] THAI 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]. *PACE*, 2010, 33(4): 385-388.
- [11] 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.
- [12] CHEN K P, HUANG C X, HUANG D J, et al. Anticoagulation therapy in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: a prospective, multi-center, randomized, controlled study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(24): 4355-4360.
- [13] LARSON B J, ZUMBERG M S, KITCHENS C S. A feasibility study of continuing dose reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk[J]. *Chest*, 2005, 127(3): 922-927.
- [14] 王靖, 华伟, 张澍, 等. 华法林抗凝患者进行起搏器置入术的安全性[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(21): 202-204.

(张西倩 编辑)