

心房颤动导管消融围手术期抗凝治疗策略

谭红伟 邱建平 刘学波

【摘要】 经导管射频消融已成为心房颤动(房颤)最为有效的治疗手段,但房颤导管消融手术操作较为复杂,手术时间较长。降低围手术期血栓栓塞风险,同时不增加出血风险对于保证手术安全性、提高房颤导管消融疗效具有重要意义。该文综合国内外房颤导管消融围手术期抗凝治疗的进展以及本中心的临床实践经验,旨在探讨房颤导管消融治疗围手术期抗凝治疗策略。

【关键词】 心房颤动;导管消融;抗凝治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.03.003

心房颤动(房颤)是临床最常见的快速心律失常,其发病率随年龄增长而上升。房颤的并发症包括心动过速引起的不适感及焦虑感,心房收缩功能丧失引起的血流动力学紊乱、左房淤血引起的血栓栓塞,长期房颤导致心脏扩大,诱发或加重心力衰竭(心衰)等^[1]。血栓栓塞是房颤患者最为严重的并发症,可导致患者肢体残疾、生活质量下降,并显著增加患者的死亡率^[2-3]。因此,预防血栓栓塞事件发生是房颤治疗的主要目标之一。

近年来,房颤导管消融的适应证不断扩大。最新发布的美国房颤指南及 2012 年更新的欧洲房颤指南均推荐导管射频消融为有症状的阵发性房颤患者的一线治疗^[3-4]。房颤导管消融包括房间隔穿刺、环肺静脉消融、心房基质改良(线性消融、碎裂电位消融)等多个环节,操作时间长^[5];另外,射频消融能量造成组织变性,在消融导管表面形成血栓,上述因素均使患者术中、术后发生血栓栓塞事件的风险增加。

1 房颤导管消融术中血栓栓塞风险

与其他心血管介入诊疗操作相比,房颤导管消融手术时间较长,消融过程中导管操作复杂、种类多样且多在左心房内进行,血栓栓塞发生的风险明显增加。早期小样本的研究报道,房颤导管消融术中血栓栓塞事件的发生率高达 5%^[6]。房颤导管消

融术中血栓栓塞并发症的发生率约为 0.5%~4.0%,其中卒中发生率约为 0.23%,一过性脑缺血发生率为 0.71%^[7-10]。应用磁共振成像技术的研究发现,房颤导管消融术后新发脑血管血栓栓塞事件的发生率高达 7%~14%,而这些患者几乎均无明显临床症状^[11-12]。Medi 等^[13]选择了阵发性房颤导管消融患者 60 例、持续性房颤导管消融患者 30 例、室上性心动过速(室上速)消融患者 30 例、房颤未消融患者 30 例,探讨导管消融术对患者术后认知功能的影响。结果术后 2 d 出现认知功能障碍的患者在阵发性房颤消融组为 28%、持续性房颤消融组为 27%、室上速消融组为 13%、房颤未消融组为 0,术后 90 d 出现认知功能障碍的患者在阵发性房颤消融组为 13%、持续性房颤消融组为 20%、室上速消融组为 3%、房颤未消融组为 0,左房操作时间与术后 2 d 认知功能障碍发生率呈正相关。

房颤导管消融术中血栓栓塞发生的确切机制目前尚不完全清楚,可能与以下因素有关^[11-12,14]:(1)患者导管消融术前左心耳等部位可能存在未被经食道超声发现的血栓,在操作导管时的外力作用下脱落;(2)射频消融导管表面或消融局部焦痂形成;(3)射频消融导管表面或左房长鞘内血栓形成;(4)空气栓塞;(5)房颤转为窦性心律后心房顿抑;(6)射频消融致血小板、凝血及纤溶系统激活。

2 房颤导管消融术中出血风险

如前所述,房颤导管消融术中发生血栓栓塞的风险较高,因此目前的房颤指南均推荐房颤患者导管消融术前及术中接受抗凝治疗^[3-4,14],这虽然降低了血栓栓塞风险,但却增加了术中出血风险。最常

基金项目:国家自然科学基金青年项目(91300136);上海市卫生局青年基金项目(2010Y031)

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院心内科

通信作者:刘学波,Email:lxw70@hotmail.com

见的出血并发症主要为静脉和(或)动脉穿刺点出血,发生率约为 1%,包括血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘等^[7,15]。另一种不常见但较为严重的出血并发症为心脏穿孔。Cappato 等^[7]完成的一项包括全球 24 个国家和地区的调查发现,房颤导管消融术中心脏穿孔的发生率为 1.31%。一般认为,房颤导管消融术中出血并发症主要与术前及术中使用的抗凝药物有关。然而,最新观点认为,房颤导管消融术中及术后即刻出血并发症主要与机械性损伤有关,如血管穿刺、房间隔穿刺及消融损伤等^[16]。

3 房颤导管消融围手术期抗凝治疗

3.1 术前抗凝治疗

房颤导管消融术前应综合评估患者的血栓栓塞及出血风险,采取适当的抗凝治疗。尽管存在治疗安全范围窄、需要定期检测国际标准化比值(INR)等缺点,但多年来华法林一直是房颤患者抗凝治疗最主要的药物。多个房颤指南均推荐“桥接”抗凝策略,即术前予以华法林抗凝治疗 3 周^[17-18],导管消融术前 4 d 停用华法林,术前 2 d 使用低分子肝素皮下注射,手术当天早上停用低分子肝素,术后当晚即给予低分子肝素全量或半量皮下注射^[19]。另一方法是房颤导管消融术前、术后均使用华法林抗凝治疗,维持 INR 在 2.0~2.5。Hussein 等^[20]入选 3 027 例房颤导管消融患者,发现与传统“桥接”方法相比,持续华法林抗凝患者心包填塞(0.16%对 1.22%)、缺血性脑卒中(0.098%对 0.94%)的发生率显著降低。Santangeli 等^[21]也证实,持续华法林抗凝治疗更能减少围手术期血栓栓塞事件的发生。

本中心的做法是:对所有拟行房颤导管消融的患者术前均采用 CHA₂DS₂-VASc 量表行血栓栓塞风险评估,对于评分 ≥ 2 的患者术前采用华法林抗凝 3~4 周,维持 INR 在 2~3。对于评分 < 2 的患者,术前采用华法林抗凝 1~2 周,维持 INR 在 2.0~2.5,手术当天停用华法林,不使用低分子肝素“桥接”。所有患者手术当日或术前 1 d 行经食道心脏超声检查排除左房血栓。

3.2 术中抗凝治疗

一方面,房颤导管消融需要在左房留置长鞘及操作导管,射频能量造成的组织损伤使患者术中血栓栓塞风险增加;另一方面,血管穿刺及射频消融使患者术中出血风险增加。因此,合理、有效的抗凝治疗对于保证手术安全性至关重要。静脉使用

普通肝素是术中抗凝最为常用的方法,一般要求维持活化凝血时间(ACT)在 250 s 左右。2012 年美国心律学会(HRS)/欧洲心律学会(EHRA)/欧洲心律协会(ECAS)专家共识推荐在房间隔穿刺之前或之后即刻给予肝素抗凝治疗,调整 ACT 在 300~400 s^[17]。对于术前长期接受华法林抗凝治疗的患者,在导管消融术中也应予以肝素抗凝。目前国内尚无相关研究表明房颤导管消融术中,高目标 ACT 值比低 ACT 值更为安全。对于术前不停用华法林而 INR 2.0 左右的患者,术中也应使用肝素抗凝,并维持 ACT 在 350 s^[22]。

本中心在房颤导管消融术中完成房间隔穿刺后,即刻给予所有患者普通肝素(80~100 U/kg),并在术中检测 ACT,维持目标 ACT 在 300 s 左右,之后每小时追加肝素 1 000 U,手术过程中测定 ACT 2~3 次。

3.3 术后抗凝治疗

房颤导管消融术后早期血栓形成主要与以下机制有关:(1)房颤转复窦性心律后可能出现心房顿抑,左心房和左心耳内血流缓慢,引起左房内血栓形成。(2)射频消融损伤左房机械功能,消融使部分心房肌细胞坏死后心房纤维化,心房顺应性下降,但术后长期维持窦性心律的患者左房功能可以逐渐恢复。(3)消融损伤心房内膜及局部组织炎症反应消退需要一定的时间。2012 年 HRS/EHRA/ECAS 专家共识推荐房颤导管消融术后 4~6 h 即开始华法林治疗;对于术前未行华法林抗凝治疗的患者,在 INR 达标前应使用低分子肝素或静脉应用普通肝素抗凝;对于出血风险较高的患者,推荐低分子肝素用量减半(由 1 mg/kg 减至 0.5 mg/kg,每日 2 次);房颤消融术后患者抗凝治疗 2 个月^[17]。

房颤导管消融术后 2~3 个月之后是否继续应用华法林抗凝,目前存在很大争议。Oral 等^[23]对 755 例房颤导管消融患者进行了随访,在华法林抗凝 3 个月后将入选患者分为华法林继续抗凝治疗组和停止抗凝治疗组,年龄 > 65 岁或既往有缺血性卒中史的患者均使用华法林抗凝。随访发现,术后 1 个月内,7 例患者发生栓塞事件,1 个月后,仅 2 例患者发生栓塞;远期栓塞率为 0.3%,且远期栓塞率与健康、年龄匹配的无房颤患者相近。提示术后早期抗凝是必要的,术后无房颤复发者随着心房结构及功能的恢复,左房血栓形成及栓塞发生率下降,可停用华法林,但高龄及既往有栓塞史的患者停用

华法林的远期安全性未得到证明。Bunch 等^[24]对 690 例房颤射频消融患者的随访发现,对于中、低危患者(CHADS2 积分 0~1),消融术后远期维持窦性心律者可停用华法林。2012 年 HRS/EHRA/ECAS 专家共识指出,房颤导管消融患者是否需要远期抗凝治疗应根据患者血栓栓塞危险因素决定,而非取决于是否有房颤发作及房颤类型;对于血栓栓塞高风险的患者(根据 CHADS2 或 CHA2DS2-VASc 评分),不推荐终止消融术后远期抗凝治疗;推荐应用持续心电图监测是否存在无症状性房颤、心房扑动(房扑)发作。Uhm 等^[25]发现,在房颤导管消融术后 3 个月,在无房颤发作的患者中,以阿司匹林替代华法林抗凝患者的远期缺血及出血性事件发生率与继续使用华法林抗凝的患者相当。

本中心对房颤导管消融患者,在术后当日即开始华法林抗凝治疗。对于术前 INR 未达到 1.8 的患者,予低分子肝素皮下注射 3 d;对于 CHA2DS2-VASc 评分<2 的患者,术后给予华法林抗凝 1 个月;对于 CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 的患者,术后给予华法林抗凝 3 个月;对于发生血栓栓塞事件的患者,长期给予华法林抗凝;最初 1 个月每周测定 INR 1 次,之后每 2~4 周测定 INR 1 次,并维持 INR 在 2.0~3.0。

4 新型抗凝药在房颤导管消融围手术期中的应用

多年来,华法林一直是房颤患者抗凝治疗最常用的药物。然而,华法林治疗窗窄、剂量变异性大、与其他药物及食物有相互作用、需定期进行实验室检查、易发生出血并发症等缺点限制了其应用。随着新型抗凝药的出现,华法林不再是非瓣膜性房颤患者口服抗凝治疗的唯一选择。

达比加群是一种直接凝血酶抑制剂,它主要经肾脏代谢,起效快(服药后 0.5~2 h 血药浓度达峰值),血浆半衰期为 12~14 h。RELY 研究证实,与华法林相比,口服达比加群(150 mg,每日 2 次)的血栓栓塞事件发生率降低,而出血事件发生率与华法林相当,但该研究入选的房颤患者均未行导管消融^[26]。随后针对房颤导管消融患者的研究表明,与华法林相比,围手术期使用达比加群的患者大出血发生率(6%对 1%)、总出血发生率(14%对 6%)及血栓栓塞风险(2.1%对 0)均增加^[27]。

利伐沙班及阿哌沙班是Ⅹ因子抑制剂,两种药物均部分经肾脏排泄,起效快(服药后 2~4 h 血药浓度达峰值),血浆半衰期为 8~15 h。Piccini 等^[28]

发现,利伐沙班与华法林在预防房颤电复律及导管消融术后血栓栓塞发生方面效果相当。

虽然目前的研究已证实新型口服抗凝药用于房颤导管消融围手术期抗凝治疗是安全、有效的,但它们仍有以下缺点:(1)禁用于机械瓣置换术后、严重肝肾疾病、恶性肿瘤、需置入冠状动脉支架的患者;(2)尚缺乏常规的监测方法;(3)尚无确定的治疗范围;(4)缺乏拮抗剂;(5)所致出血尚无有效处理方法;(6)长期服药的安全性未知^[29]。

5 结语

导管消融是房颤治疗最为有效的方法之一。随着射频消融技术的发展,房颤导管消融治疗的指征也进一步扩大。血栓栓塞及出血风险是房颤导管消融术中必须考虑的问题,应根据患者不同情况进行合适的围手术期抗凝治疗,降低患者手术风险,提高导管消融疗效。

参 考 文 献

- [1] 徐 娟,刘少稳.维持窦性心律在心房颤动治疗中的地位[J].国际心血管病杂志,2013,40(5):291-294.
- [2] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study [J]. Circulation, 1998, 98(10): 946-952.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, 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]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21): e1-e76.
- [4] 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.
- [5] 叶 伟,张 卫,石 暉,等.单双相射频消融改良迷宫术用于瓣膜病合并心房颤动的疗效[J].国际心血管病杂志,2014, 41(3): 202-205.
- [6] Kok LC, Mangrum JM, Haines DE, et al. Cerebrovascular complication associated with pulmonary vein ablation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002, 13(8): 764-767.
- [7] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010, 3(1): 32-38.
- [8] Scherr D, Sharma K, Dalal D, et al. Incidence and predictors of periprocedural cerebrovascular accident in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation [J]. J

- Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(12): 1357-1363.
- [9] Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures; still cause for concern? [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(9): 1014-1019.
- [10] Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation; the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio[J]. Circulation, 2010, 121(23): 2550-2556.
- [11] Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation; a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation [J]. Circulation, 2010, 122 (17): 1667-1673.
- [12] Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T, et al. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Europace, 2010, 12 (1): 52-57.
- [13] Medi C, Evered L, Silbert B, et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(6): 531-539.
- [14] Michaud GF. Silent cerebral embolism during catheter ablation of atrial fibrillation; how concerned should we be? [J]. Circulation, 2010, 122(17): 1662-1663.
- [15] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation [J]. Circulation, 2005, 111 (9): 1100-1105.
- [16] Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients; a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis[J]. Europace, 2011, 13(5): 723-746.
- [17] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation; recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design [J]. Europace, 2012, 14(4): 528-606.
- [18] Natale A, Raviele A, Al-Ahmad A, et al. Venice Chart International Consensus document on ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010, 21(3): 339-379.
- [19] Verma A, Tsang B. The use of anticoagulation during the periprocedure period of atrial fibrillation ablation [J]. Curr Opin Cardiol, 2012, 27(1): 55-61.
- [20] Hussein AA, Martin DO, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation under therapeutic international normalized ratio; a safe and efficacious periprocedural anticoagulation strategy [J]. Heart Rhythm, 2009, 6 (10): 1425-1429.
- [21] Santangeli P, Di Biase L, Sanchez JE, et al. Atrial Fibrillation Ablation without Interruption of Anticoagulation [J]. Cardiol Res Pract, 2011, 2011: 837841.
- [22] Gautam S, John RM, Stevenson WG, et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(3): 248-254.
- [23] Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation [J]. Circulation, 2006, 114(8): 759-765.
- [24] Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Warfarin is not needed in low-risk patients following atrial fibrillation ablation procedures [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20 (9): 988-993.
- [25] Uhm JS, Won H, Joung B, et al. Safety and efficacy of switching anticoagulation to aspirin three months after successful radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(5): 1238-1245.
- [26] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [27] Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation; results from a multicenter prospective registry [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(13): 1168-1174.
- [28] Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(19): 1998-2006.
- [29] Di Minno G, Russolillo A, Gambacorta C, et al. Improving the use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation [J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(4): 288-294.

(收稿: 2014-12-22 修回: 2015-02-27)

(本文编辑: 孙 雯)