

经导管主动脉瓣置换术后抗栓治疗策略

张航 安景辉 石凤梧

【摘要】 目前,经导管主动脉瓣置换术(TAVR)后抗栓治疗方案尚不统一,因此为TAVR术后患者选择最佳的抗栓策略,实现个体化的抗栓治疗就成为了当前TAVR术后患者管理的重要内容。术后选择双联抗血小板、单药抗血小板和(或)抗凝治疗是目前TAVR术后抗栓治疗的主要策略。一方面目前TAVR适应证人群常合并肝肾功能不全、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、肿瘤、心房颤动等出血或血栓形成的高危因素,另一方面以术后影像学表现为主导的亚临床血栓是否需要更安全积极的抗栓方案尚无明确临床研究证据。该文探讨并梳理了TAVR术后抗栓治疗的进展。

【关键词】 经导管主动脉瓣置换术;抗栓;亚临床瓣膜血栓

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.01.011

经导管主动脉瓣置换术(TAVR)是治疗主动脉瓣疾病的重要方法。全球已成功开展的TAVR超过40余万例,但其术后仍存在较高的血栓与出血事件的风险。因此,TAVR后如何选择最佳的抗栓策略,实现凝与非凝的最佳平衡,是当前亟待解决的重要问题。

1 双联抗血小板抗栓策略

TAVR的介入瓣膜材料主要来源于动物的心脏,因此,生物瓣膜在完成内皮化之前的任何阶段都存在血栓形成的风险^[1]。目前,全球各大心血管中心在TAVR术后抗栓治疗方面尚无统一标准。2017年美国心脏病学会/美国心脏协会在更新的指南中指出,对于无需终身抗凝治疗的患者,可以使用双联抗血小板治疗(DAPT)即阿司匹林75~100 mg/d,终身服用,氯吡格雷75 mg/d,服用3~6个月(C级证据,II b级推荐)。对于无需终身抗凝且出血风险较低的患者,TAVR后可考虑使用维生素K拮抗剂治疗至少3个月,使国际标准化比值(INR)维持在2.5左右,以预防瓣叶血栓的形成;对于出血风险较高的患者,行6个月DAPT后改为长期单药抗血小板治疗(SAPT,阿司匹林75~100 mg/d)治疗^[2]。2017年欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会在心脏瓣膜管理指南中指出,对于无需终身抗凝且出血风险较低的患者,在TAVR后的3~6个月内建议采用DAPT,后长期

行SAPT(II a级推荐);出血风险较高者可使用SAPT(II b级推荐)^[3]。2020年中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会更新了2015版国内经导管主动脉瓣置换术专家共识,推荐TAVR后可使用DAPT(阿司匹林100 mg/d+氯吡格雷75 mg/d)治疗3~6个月,之后改为SAPT(阿司匹林100 mg/d)长期治疗的抗栓策略^[4]。结合全球目前TAVR后抗栓治疗策略总体情况,绝大部分的主动脉瓣疾病患者在行TAVR后接受的是以阿司匹林联合氯吡格雷的双重抗血小板治疗为主的抗栓治疗策略^[5]。

2 单药抗血小板抗栓策略

Aryal等^[6]检索有关TAVR后接受DAPT抗栓治疗与SAPT抗栓治疗的随机对照研究及观察性研究,纳入640例患者(DAPT组286例,SAPT组354例),对术后30 d死亡、卒中、心肌梗死及出血事件进行meta分析,结果表明,DAPT组与SAPT组在死亡、心肌梗死、脑卒中发生率中无显著差异,但DAPT治疗组的出血事件发生率高于SAPT治疗组(17.27%对7.11%, $P=0.0006$)。

Piayda等^[7]开展的1项随机对照研究共纳入了222例接受TAVR术的主动脉瓣疾病患者,将患者分为SAPT组(阿司匹林80或100 mg/d至少6个月)或DAPT组(阿司匹林80或100 mg/d至少6个月并联合氯吡格雷75 mg/d至少3个月)。DAPT组中接受经股动脉路径的患者,氯吡格雷在术前24 h内开始服用,其他路径患者术后24 h开始服用氯吡格雷,氯吡格雷首次服用剂量均为300 mg,

后改为 75 mg/d,并持续至少 3 个月。研究结果显示,与 DAPT 组相比,SAPT 组显著降低了 90 d 大出血发生率(3.6%对 10.8%, $P=0.038$)。同时,在预防血栓栓塞并发症方面,SAPT 表现出与 DAPT 类似的抗栓效果。另一项 DAPT 与 SAPT 抗栓治疗对比研究亦得出了相似的结论^[8]。因此,部分专家认为 SAPT 抗栓治疗策略疗效优于 DAPT。

POPular 试验比较了 TAVR 术后单用阿司匹林或口服抗凝药与联合氯吡格雷对减少患者出血、增加临床净获益的作用。该研究将无需长期抗凝治疗的患者纳入 A 队列($n=684$),需长期抗凝治疗的患者纳入 B 队列($n=316$)。两组患者按 1:1 随机分配至单用阿司匹林组和阿司匹林联合 3 个月氯吡格雷组。主要研究终点为 1 年时全因出血和非手术相关出血,次要终点为临床净获益复合终点(1 年时心血管死亡、非手术相关出血、心肌梗死和脑卒中)和主要不良缺血事件复合终点(1 年内心血管死亡、缺血性脑卒中、心肌梗死)。2020 年 3 月 B 组结果显示,口服抗凝药组全因出血事件的发生率为 21.7%,明显低于口服抗凝药联合氯吡格雷组的 34.6%($RR=0.63$,95%CI:0.43~0.90, $P=0.01$)。两组非手术相关出血事件的发生率分别为 21.7%和 34.0%($RR=0.64$,95%CI:0.44~0.92, $P=0.02$)。在次要终点方面,口服抗凝药组临床净获益复合终点事件的发生率明显低于口服抗凝药联合氯吡格雷组^[9]。2020 年 8 月欧洲心脏病学会年会上公布了 POPular TAVR 研究的 A 队列结果。1 年随访时,单用阿司匹林组全因出血事件发生率($RR=0.57$,95%CI:0.42~0.77, $P=0.001$)及非手术相关出血发生率($RR=0.61$,95%CI:0.44~0.83; $P=0.005$)均明显低于阿司匹林联合氯吡格雷组。次要终点方面,单用阿司匹林组和阿司匹林联合氯吡格雷组临床净获益复合终点事件发生率分别为 23.0%和 31.1%,达到非劣效性和优效性标准。两组主要不良缺血事件复合终点事件的发生率分别为 9.7%和 9.9%,达到非劣效性标准,未达到优效性标准^[10]。该项研究进一步明确了 TAVR 后抗栓治疗领域的“应简就简,能单用就不联用”的原则,对日后 TAVR 术后抗栓治疗策略的制定具有一定指导意义。

3 亚临床瓣膜血栓抗栓策略

POPular TAVR 研究虽进一步肯定了 SAPT 抗栓治疗的地位和价值,但该项研究未纳入亚临床瓣

膜血栓这一重要观察指标。Makkar 等^[11]在 2015 年首次提出亚临床瓣膜血栓的概念,多层螺旋 CT 检出瓣膜血栓的敏感性较超声心动图(UCG)更高,在多层螺旋 CT 下瓣膜血栓常表现为瓣叶活动减低,提示存在亚临床血栓的形成。虽然经导管主动脉瓣置换术后可引起明显临床症状的瓣膜血栓较为罕见,但亚临床瓣膜血栓的发病率却达 10%~15%^[12]。亚临床瓣膜血栓可使正常的瓣叶变薄并进展为更严重的低衰减运动阶段,最终导致心力衰竭等恶性心血管事件^[13]。因此,预防亚临床瓣膜血栓的形成是当前 TAVR 后抗栓治疗的重要目标。

大量临床试验研究表明,亚临床瓣膜血栓多对抗凝治疗较为敏感,即抗凝治疗对预防绝大多数的亚临床瓣膜血栓是行之有效的^[14-16]。此外,Sondergaard 等^[17]在研究亚临床瓣膜血栓发展进程时发现,与抗血小板治疗相比,抗凝治疗在预防亚临床瓣膜血栓形成方面疗效更优。GALILEO 试验评估了 TAVR 后应用利伐沙班栓塞事件的发生率^[18],共纳入了 1 644 例接受 TAVR、无明确抗凝治疗适应证的患者,并随机分为抗血小板治疗组(阿司匹林 75~100 mg/d,前 3 个月联合应用氯吡格雷 75 mg/d)及抗凝治疗组(前 3 个月联合应用阿司匹林 75~100 mg/d),中位随访 17 个月,结果发现,与抗血小板治疗组相比,抗凝治疗组死亡或血栓栓塞并发症发生率增加 35%,残疾或危及生命的出血事件发生率、死亡率增加 50%、69%。出于安全考虑,GALILEO 研究于 2018 年 8 月提前终止^[19]。但该项研究结果显示,出血高风险并非抗凝治疗组死亡率增加的主要原因,而多为停药一段时间后的突发性非心血管疾病或不明原因的猝死,仅有一小部分患者在死亡前 30 d 发生过心血管事件^[20]。同时,GALILEO 研究的子项目从影像学角度发现,与抗血小板治疗组相比,抗凝治疗组亚临床瓣膜血栓形成及瓣叶活动功能异常的发生率明显降低^[19],进一步证实抗凝治疗能较好地预防亚临床瓣膜血栓形成。

4 小结

当前,由于 TAVR 后生物瓣膜血栓及亚临床血栓的具体形成机制尚未明确,TAVR 后抗栓策略的选择仍然存在较多的问题。但大量的临床试验与研究显示 SAPT 抗栓疗效优于 DAPT,抗凝治疗可有效预防亚临床瓣膜血栓的形成,可为患者带来较好的临床获益。

参 考 文 献

- [1] 殷伟贤, 李永在, 魏峥. 经导管主动脉瓣膜植入术: 进展与现状[J]. 中国心血管杂志, 2014, 19(5):338-340.
- [2] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2017, 135(25):e1159-e1195.
- [3] Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 52(4):616-664.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 经导管主动脉瓣置换术中国专家共识(2020 更新版)[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28(6):301-309.
- [5] 左文杰, 马根山. 经导管主动脉瓣置换术后抗栓治疗的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(11):1138-1141.
- [6] Aryal MR, Karmacharya P, Pandit A, et al. Dual versus single antiplatelet therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Lung Circ, 2015, 24(2):185-192.
- [7] Piayda K, Mohring A, Dannenberg L, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(15):1598.
- [8] Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (aspirin versus aspirin + clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation) randomized clinical trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(13):1357-1365.
- [9] Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18):1696-1707.
- [10] Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1447-1457.
- [11] Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves[J]. N Engl J Med, 2015, 373:2015-2024.
- [12] Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications[J]. Am Coll Cardiol, 2016, 68(19):2059-2069.
- [13] Sondergaard L, Backer OD, Kofoed KF, et al. Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves[J]. Eur Heart J, 2017, 38(28):2201-2207.
- [14] Huynh K. Thrombosis: leaflet motion after TAVI or SAVR[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(12):683.
- [15] Ruile P, Jander N, Blanke P, et al. Course of early subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation with or without oral anticoagulation[J]. Clin Res Cardiol, 2017, 106(2):85-95.
- [16] Sherwood MW, Vora AN. Challenges in aortic stenosis: review of antiplatelet/anticoagulant therapy management with transcatheter aortic valve replacement (TAVR): TAVR with recent PCI, TAVR in the patient with atrial fibrillation, and TAVR thrombosis management[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(12):130.
- [17] Sondergaard L, De Backer O, Kofoed KF, et al. Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves[J]. Eur Heart J, 2017, 38(28):2201-2207.
- [18] Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic valve replacement[J]. N Engl J Med, 2020, 382(2):120-129.
- [19] De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, et al. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement t[J]. N Engl J Med, 2020, 382(2):130-139.
- [20] 赵振刚, 陈飞, 陈茂. 心脏瓣膜病的介入治疗进展[J]. 华西医学, 2020, 35(4):401-405.

(收稿:2021-03-25 修回:2021-11-01)

(本文编辑:程雪艳)