

人工机械瓣膜置换术后低强度抗凝治疗

王 洋¹, 张义和²

¹延安大学附属医院, 陕西 延安

²延安大学附属医院东关心血管病医院心外科CCU, 陕西 延安

收稿日期: 2021年10月17日; 录用日期: 2021年11月12日; 发布日期: 2021年11月19日

摘 要

人工机械瓣膜置换术后患者往往需要终身服用药物抗凝治疗, 而抗凝治疗强度与患者凝血功能情况和后期是否发生出血或栓塞并发症关系密切。对于术后患者来说制定合理抗凝目标至关重要, 本文通过探讨低强度抗凝治疗在人工机械瓣膜置换术后患者身上的发展及应用, 做一综述, 希望本文能对心脏机械瓣膜置换术后患者的低强度抗凝治疗提供理论支持。

关键词

低强度, 抗凝治疗, 人工机械瓣膜置换, 国际标准化比值(INR), 并发症

Low Intensity Anticoagulant Therapy after Prosthetic Mechanical Valve Replacement

Yang Wang¹, Yihe Zhang²

¹Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Cardiovascular Surgery CCU, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Oct. 17th, 2021; accepted: Nov. 12th, 2021; published: Nov. 19th, 2021

Abstract

Patients after prosthetic mechanical valve replacement often require lifelong pharmacological anticoagulation therapy, and the intensity of anticoagulation therapy is closely related to the coagulation status of patients and whether bleeding or embolic complications occur. It is very important

for postoperative patients to formulate reasonable anticoagulant goals. This paper discusses the development and application of low-intensity anticoagulant therapy in patients after prosthetic mechanical valve replacement. It is hoped that this paper can provide theoretical support for low-intensity anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement.

Keywords

Low Intensity, Anticoagulation Therapy, Prosthetic Mechanical Valve Replacement, International Normalized Ratio, Complication

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国是瓣膜病大国, 每年需要进行瓣膜手术的患者达 20 多万例, 占成人心脏手术第一位。瓣膜病中以风湿热导致的瓣膜损害最为常见。但是目前随着人口老龄化加重, 老年性瓣膜病以及冠心病、心肌梗死后引起的瓣膜病变也越来越常见, 虽然近年来风湿性心脏瓣膜病发病率明显下降, 但仍是我国最常见的心脏瓣膜病[1]。心脏瓣膜病的病程是不可逆的, 只会渐进性加重, 在心脏功能代偿期时可暂不特殊治疗, 但需要预防及控制治疗诱发疾病发展的因素, 定期随诊病情发展情况, 一旦引起心脏瓣膜结构的损坏, 影响正常的血液循环, 就会严重影响患者的生活质量, 甚至危及生命。手术是心脏瓣膜病最好的解决手段, 也是唯一可以根治这种疾病最有效和最可靠的治疗方式[2]。手术治疗中主要术式是人工瓣膜置换术, 人工瓣膜大致可分为机械瓣、生物瓣。而机械瓣与生物瓣相比具有耐久性好的优点, 开展相关术式较早, 手术技术相对成熟。但是人工机械瓣膜置换术后患者需要终身服用抗凝药物以预防血栓形成和血栓栓塞的发生。抗凝治疗对于人工机械瓣膜置换术后患者来说是一个至关重要的环节。同时近年来随着介入治疗的发展, 之前在传统的先心病介入治疗领域, 我国拥有领先的操作技术, 并且目前的器械研发也处于世界前沿[3]。在瓣膜性心脏病介入治疗领域, 我国 TAVR 和 LAO 虽起步较晚, 但发展迅速, 已经积累了丰富的临床经验, 同时大量自主研发的器械涌入临床, 亟待形成适合中国患者的诊疗指南。瓣膜病介入治疗优势在于无需开胸、无需体外循环及心脏停跳, 创伤小、术后恢复快等[4], 对于不适合开胸手术的患者是极好的补充。因为传统开胸手术适应症较广, 手术效果经过长时间验证有效, 术后需长时间抗凝治疗, 因此后文主要讨论传统开胸人工机械瓣膜置换术后患者低强度抗凝治疗的相关事项。

2. 人工机械瓣膜置换术后患者的抗凝治疗方案

人工机械瓣膜置换术后患者的抗凝治疗主要是为了预防血栓形成和血栓栓塞的相关并发症。目前相对常规的治疗方案是服用抗凝药物, 也有相关报道提出服用抗凝药物联合抗血小板药物。药物治疗中阿司匹林是最常见的抗血小板药物, 也是最早被应用于抗栓治疗的抗血小板药物, 已经被确立为治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI), 不稳定心绞痛及心肌梗死(myocardial infarction, MI)二期预防的经典用药。作用原理是阿司匹林通过与环氧化酶(cyclooxygenase, COX)中的 COX-1 活性部位多肽链 530 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化, 导致 COX 失活, 继而阻断了 AA 转化为血栓烷 A₂ (TXA₂) 的途径, 抑制 PLT 聚集。其余抗血小板药物有双嘧达莫和氯吡格雷等。但是有早年报道单纯服用抗血小板药物不能很好预防血栓栓塞事件的发生[5], 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology ESC) 2021

年更新的心脏瓣膜病病人管理诊疗指南[6]在这方面反对使用 ASA 类抗血小板药物, 仅仅推荐瓣膜病合并冠心病的病人使用, 而美国心脏协会(American Heart Association, AHA) 2020 年更新诊疗指南[7]中推荐瓣膜病人服用低剂量抗血小板药物治疗, 在这一点上尚存争议。但 2021ESC 瓣膜病指南推荐术后患者使用双联抗血小板药物 3~6 个月[6], 2020AHA 指南也无明确循证反对[7]。

而对于抗凝药物, 无论哪种研究及指南, 对于瓣膜术后病人服用抗凝药物治疗都是关键, 抗凝药物有肝素类、香豆素类以及以阿哌沙班、利伐沙班、达比加群为代表的新型口服抗凝药。其中以香豆素类的华法林最为经典, 华法林是一种双香豆素衍生物, 通过抑制维生素 K 及其 2,3-环氧化物的相互转化而发挥抗凝作用。它具有代谢快, 半衰期短, 经济效应好的优点, 对于出血及栓塞事件的发生有良好预防作用, 目前广泛应用于抗凝治疗, 也是抗凝治疗的首选口服药物[8], 同时是应用于人工机械心脏瓣膜置换术后最为推荐的口服抗凝药物[6] [7]。结合相关研究目前个人认为对于瓣膜病已行人工机械瓣膜置换术后病人可以在凝血监测下终身服用华法林抗凝治疗联合使用抗血小板药物 3~6 月。但是对于华法林这一抗凝药物来说, 使用强度过低, 容易发生栓塞相关并发症; 使用强度过高, 容易发生出血相关并发症, 因此在临床实践中, 有必要由经验丰富的医务工作者指导患者抗凝用药, 并定期进行抗凝治疗监测。

3. 人工机械瓣膜置换术后患者抗凝治疗的强度监测

对于所有人工机械瓣膜置换术后病人, 都强烈推荐使用维生素 K 拮抗剂抗凝治疗, 而在抗凝治疗期间的凝血功能监测至关重要。监测的主要实验室指标是国际标准化比值(International normalized ratio INR)。INR 是可以校正凝血活酶试剂差异对凝血酶原时间测值进行标准化报告的方法。同一份标本在不同的实验室, 用不同的凝血试剂检测, 血浆凝血酶原时间值结果差异很大, 但测的 INR 值相同, 这样使测得结果具有可比性。国际上强调用 INR 监测口服抗凝药的用量, 是一种较好的表达方式。常规来说住院病人通常术后第二天或者在拔除气管插管后无不适 6~8 h 开始口服华法林, 起始剂量 2.5 mg/d, 维持剂量 1~5 mg/d, 直到 INR 达到治疗目标并至少维持 2 d, 此后根据 INR 的结果稳定性数天到 1 周监测 1 次, 根据情况可适当延长, 出院后可 4 周监测 1 次 INR [9]。在抗凝治疗过程中, 需要根据 INR 目标治疗范围来调整抗凝强度。对于人工机械瓣膜置换术后患者, 不同诊疗指南与专家共识给出了不同的目标强度, 2013 中国华法林治疗专家共识给出的监测目标是主动脉瓣置换术后 INR 目标为 2.0~3.0, 二尖瓣置换术后建议 INR 目标为 2.5~3.5, 双瓣置换患者术后建议 INR 目标为 2.5~3.5。2020AHA 诊疗指南的对应 INR 目标为主动脉置换术后患者 2.5, 二尖瓣置换术后患者的目标 INR 为 3.0。而在 2021ESC 指南中给出瓣膜置换术后患者 INR 目标是 2.5~3.5。对于这些 INR 目标的国内一些术后随访资料表明, 与抗凝有关的出血的发生率明显高于血栓栓塞的发生率, 为 0.8%~9.2%人年, 且国内目前应用的多为抗栓性良好的双叶机械瓣[10], 因此有理由认为目前国人如果参照国外 INR 的目标范围, 对于我国人工机械瓣膜置换术后患者来说, 可能抗凝强度过高, 这样一来既增加了患者抗凝治疗药物方面的花费, 更是增加了抗凝药物带来的出血相关并发症的风险, 无论经济效应还是安全性都不能令人民群众满意。综合来看, 目前欧美国家制定有自己国家的抗凝强度标准, 而大部分亚洲国家采用美国或欧洲国家的抗凝强度标准[11]。我国心脏外科及心脏内科界许多对于我国的抗凝治疗强度标准的研究, 都有降低监测 INR 目标即低强度抗凝趋势, 但在国内目前仍无低强度抗凝治疗方面的相关专家共识或诊疗指南。

4. 人工机械瓣膜置换术后患者低强度抗凝治疗

其实国内诸多医院对于国人抗凝强度的范围低于欧美国家这一观点已形成普遍共识[12]。早年孙晓刚、胡盛寿等人对于国人 ST. Jude 机械瓣膜置换术后低强度抗凝治疗的大样本相关研究结果表明适合中国人的机械瓣膜置换术后 INR 目标为 2.0~2.5 [13], 这远低于欧美诊疗指南的目标 INR, 这一研究表

明不仅可以有效降低术后出血相关并发症的发生, 同时没有增加栓塞相关并发症的发生风险, 研究结果说明瓣膜置换术后低强度抗凝治疗的确有可行性。其后一段时间国家也投入相关经费在这方面进行研究, 为解决适合我国人群的低强度抗凝治疗问题, 国家科技部和卫生部于 2011 年 1 月下达了“十二五”国家科技支撑计划项目《瓣膜病术后抗凝个体化和低抗凝标准研究》, 其目的是通过多中心、大样本、前瞻性的临床研究, 建立中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗数据库, 在此基础上开展多中心循证医学研究, 从而制定适合我国人群凝血特点的心脏瓣膜置换术后抗凝诊疗指南和风险评估模型, 规范国内抗凝治疗方法和监测标准。目前相关研究结果还未发布。综合来看, 相比较其他人种, 特别是有长期服用阿司匹林等抗板药物习惯的欧美人群来说, 我国人工机械瓣膜术后患者在同等抗凝治疗强度下来看, 发生栓塞并发症的风险明显低于欧洲或者美国人群[14], 因此在低强度抗凝治疗下综合获益更高。通过分析一些大样本病例研究和结合临床日常[15] [16], 综合考虑, 机械瓣膜置换术后患者抗凝治疗监测目标 INR 1.5~2.5 这一标准可能是更适合我国人群的范围。

5. 未来期望

在不久的将来, 等待中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗数据库完全建立, 相关数据发布后得到更多支持人工机械瓣膜置换术后患者低强度抗凝治疗的相关证据, 并且能形成最新的相关专家共识或者诊疗指南。服用华法林进行术后抗凝的患者可以根据个人体质不同找到适合自己的 INR 目标, 服用药物的方案可以更加个性化, 可以改用周固定剂量等方案。同时随着相关抗凝药物研发, 可以用更多更新适合人工机械瓣膜置换术后患者使用的抗凝药物, 能让患者在良好经济效应下更加安全地获益更多。

参考文献

- [1] 罗征祥. 心脏瓣膜病治疗的发展[J]. 岭南心血管病杂志, 2010, 16(5): 343+351.
- [2] 陈洪. 江西赣南地区心脏机械瓣膜置换术后低强度抗凝治疗方法的临床研究与分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [3] 中国结构性心脏病介入治疗进展报告编写组. 中国结构性心脏病介入治疗进展报告 2020 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(9): 833-840.
- [4] 武云龙, 王寅, 董念国. 瓣膜介入时代的思考——外科医生视角[J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021: 1-5. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20210820.1032.018.html>, 2021-10-14.
- [5] Cannegieter, S.C., Rosendaal, F.R. and Briët, E. (1994) Thromboembolic and Bleeding Complications in Patients With Mechanical Heart Valve Prostheses. *Circulation*, **89**, 635-641. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab389>
- [6] Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa Kristina, H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast Bernard, D., Rafael, S.J., Tribouilloy C. and Wojakowski, W. (2021) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **60**, 727-800. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab389>
- [7] Otto, C.M., Nishimura, R.A., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E.V., Mack, M., McLeod, C., O’Gara, P.T., Rigolin, V.H., Sundt Thoralf, M., Thompson, A., Toly, C., O’Gara, P.T., Beckman, J.A., Levine, G.N., Al-Khatib, S.M., Armbruster, A., Birtcher, K.K., Cigarroa, J., Deswal, A., Dixon, D.L., Fleisher, L.A., de las Fuentes, L., Gentile, F., Goldberger, Z.D., Gorenek, B., Haynes, N., Hernandez, A.F., Hlatky, M.A., Joglar, J.A., Schuyler, J.W., Marine, J.E., Mark, D., Palaniappan, L., Piano, M.R., Spatz, E.S., Tamis-Holland, J., Wijeyesundera, D.N., Joseph, W.Y. (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **162**, e183-e353. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.04.002>
- [8] Oliva, B.E., Galán, A.P. and Pacheco, O.A.M. (2008) Comparison of Quality and Hemorrhagic Risk of Oral Anticoagulant Therapy Using Acenocoumarol versus Warfarin. *Medicina Clinica*, **131**, 96-97. <https://doi.org/10.1157/13124012>
- [9] 孙艺红. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013(1): 76-82.
- [10] 刘洋, 徐志云, 张宝仁, 邹良建, 王志农, 于伟勇, 徐激斌. 259 例应用国产 C-L 短柱侧倾碟瓣行二尖瓣置换术后

- 15 年随访[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2008, 15(3): 161-164.
- [11] 杜心灵, 张凯伦, 胡志伟, 罗军, 蓝鸿钧, 刘金平. 人工机械瓣膜置换术后合理抗凝强度的研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18(6): 370.
- [12] 张进华, 官超凡, 陈志杰, 田皇龙, 曹华. 华人心脏机械瓣膜置换术后不同强度华法林抗凝并发症发生率的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11): 1361-1366.
- [13] 孙晓刚, 胡盛寿, 祁国奇, 周玉燕. 805 例国人 St.Jude 机械瓣膜置换术后低标准口服抗凝药物治疗的临床研究[J]. 中国循环杂志, 2002, 17(6): 26-28
- [14] 付博, 董力, 石应康, 《瓣膜病术后抗凝个体化和低抗凝标准研究》课题组. 中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗数据库建设[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2013, 20(1): 3-9.
- [15] 董力, 石应康, 田子朴, 马建旸, 王曦, 易军. 心脏机械瓣膜置换术后低强度抗凝治疗[J]. 中华外科杂志, 2004, 41(4): 250-252.
- [16] 许建屏, 石应康, 董力, 魏宇, 付博, 刘若凡. 中国人心脏瓣膜置换术后低强度抗凝治疗 3000 例随访 1 年报告[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(1): 90-92.