

## 综述

## 心房颤动导管射频消融围术期抗凝药物的临床应用与存在的问题

刘曦综述, 华伟审校

**摘要** 导管射频消融术是治疗心房颤动(房颤)的有效手段,可改善患者的生活质量,但围术期存在栓塞及出血高风险。华法林可有效降低栓塞风险,但存在治疗窗窄、需要频繁监测凝血等不足。近年逐渐应用的非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药,一定程度上克服了华法林的不足,但应用时间短,缺乏足够的经验。本文通过回顾国内外相关文献,对房颤消融围术期抗凝的药物及相关临床研究进行综述,并对非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药尚存在的问题进行总结,以期临床实践及未来研究方向提供参考。

**关键词** 心房颤动;射频消融术;围术期;抗凝

心房颤动(房颤)是常见的心律失常类型,可导致脑卒中、心力衰竭等不良预后。房颤的治疗最初以口服药物为主,随着医疗技术的发展,射频消融术成为一种有效方法,其通过将消融导管送入左心房肺静脉区域,释放射频电流,致局部心内膜及内膜下心肌凝固坏死,形成肺静脉电隔离,进而维持窦性心律,尤其适用于抗心律失常药物控制不佳的患者<sup>[1]</sup>。在 2016 年欧洲心脏病学会(ESC)公布的房颤患者管理指南中,射频消融术被推荐为药物治疗无效的阵发性房颤的一线治疗方案;对持续性或长程持续性房颤,亦可考虑射频消融术<sup>[2]</sup>。射频消融术围术期存在较高的出血和栓塞风险。出血主要包括心包填塞、脏器出血等,栓塞则主要指缺血性脑卒中等,发生率通常从 0.9% 到 5.0% 不等<sup>[3]</sup>,可能的机制包括:(1)血液与消融器械等外源性异物接触激活了外源性凝血通路;(2)左心房内皮损伤及消融导管能量释放时引起的炎症反应激活了内源性凝血通路;(3)损伤细胞释放了凝血成分<sup>[4]</sup>。由此可见,充分的围术期抗凝是必要的,但过度的抗凝也会增加出血的风险。因此,严格的抗凝过程及抗凝监测是减少围术期并发症的必要措施。本文通过回顾国内外相关文献,对房颤消融围术期抗凝的药物及相关临床研究进行综述,同时针对近年逐渐应用的非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药尚存在的问题进行总结,以期临床实践及未来研究方向提供参考。

### 1 房颤导管射频消融围术期的概念

房颤导管射频消融围术期通常包括三个阶段,

即术前根据脑卒中风险已启动或未启动的抗凝治疗阶段,术中普通肝素的维持阶段,及术后至少 2 个月的抗凝阶段。无论术前是否抗凝,均应通过经食道超声心动图(TEE)等确认左心房无血栓后方可进行消融;术后何时停止抗凝取决于脑卒中的风险。

### 2 房颤导管射频消融围术期抗凝药物

房颤射频消融围术期抗凝药包括维生素 K 拮抗剂(VKA)及非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(NOAC)。维生素 K 拮抗剂通常指华法林,在临床中多用来预防血栓形成,用药方式包括间断给药或不间断给药。间断给药指在消融术前 3~5 d 停用华法林,改为低分子肝素桥接,术中普通肝素维持,术后同时应用华法林及低分子肝素,待国际标准化比值(INR)达标后停用低分子肝素。不间断给药指围术期持续华法林抗凝,INR 达标后实施射频消融术。非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药通常包括凝血因子 IIa 抑制剂(如达比加群)、凝血因子 Xa 抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班),具有口服生物利用度高及药代动力学易掌控等优点。

### 3 导管射频消融围术期抗凝药物的临床应用进展

#### 3.1 VKA 的应用经验

术前不间断 VKA 抗凝早已成为房颤消融围术期抗凝的管理标准。Santangeli 等<sup>[5]</sup>纳入了 9 项临床研究、总计 27 402 例患者的荟萃分析显示,围术期不间断华法林抗凝可减少栓塞事件,且不增加出血风险。前瞻性多中心 COMPARE 研究纳入了 CHADS<sub>2</sub> 评分 ≥ 1 的 1 584 例患者,按是否间断华法

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心律失常中心

通信作者:华伟 Email: dhua@vip.sina.com

中图分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2020)08-0801-03 DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2020.08.013

林治疗随机分组,比较消融术后 48 h 内的栓塞风险。结果显示,间断华法林组中出现栓塞 39 例(脑卒中 29 例,短暂性脑缺血发作 10 例),不间断华法林组中仅脑卒中 2 例,且小出血发生率更低<sup>[6]</sup>。然而,VKA 存在治疗窗窄、个体间有效剂量差异大、易与食物或药物相互作用、需要频繁监测凝血功能等缺点,在一定程度上影响了 VKA 的治疗效果。

### 3.2 NOAC 的应用经验

考虑到 NOAC 在其他领域可减少栓塞和出血的风险<sup>[7]</sup>,有研究将 NOAC 作为房颤消融围术期抗凝的尝试。阜外医院杨艳敏团队纳入了 25 项研究、总计 11 686 例患者的荟萃分析显示,消融围术期应用 NOAC 与 VKA 的安全性和有效性相近,两组脑卒中(0.28% vs. 0.19%,  $P=0.44$ )及大出血(1.10% vs. 1.60%,  $P=0.51$ )发生率差异无统计学意义,NOAC 组有更低的出血风险<sup>[8]</sup>。Nairooz 等<sup>[9]</sup>纳入了 8 项研究、总计 3 544 例患者的荟萃分析显示,NOAC 与 VKA 的脑卒中和短暂性脑缺血发作(0.11% vs. 0.22%,  $P=0.58$ )及大出血(0.9% vs. 1.0%,  $P=0.87$ )发生率差异无统计学意义。

除荟萃分析外,多个前瞻性随机对照研究也证实了 NOAC 在房颤消融围术期应用的安全性和有效性。VENTURE-AF 研究纳入 248 例非瓣膜性房颤患者,随机分为利伐沙班组及不间断 VKA 组进行围术期抗凝,主要终点为消融术后 4 周的大出血事件,次要终点包括栓塞、其他出血事件及操作相关并发症。结果显示,两组患者出血及栓塞发生率相似,VKA 组出现大出血 1 例、缺血性脑卒中 1 例及血管性死亡 1 例;利伐沙班组在术后(30±5) d 内未出现重大不良事件<sup>[10]</sup>。多中心 RE-CIRCUIT 研究纳入了 104 个中心的 704 例患者,随机分为达比加群组及华法林组,抗凝 4~8 周后消融,术后抗凝 8 周,主要终点为术中及术后 8 周的大出血事件,次要终点包括栓塞及其他出血事件。最终 635 例患者完成消融手术。结果显示,与华法林组相比,达比加群组大出血发生例数更少(5 例 vs. 22 例,  $P<0.001$ ),且心脏填塞更少(1 例 vs. 6 例),两组小出血发生率相近;华法林组出现栓塞 1 例<sup>[11]</sup>。

由于上述随机对照研究中显示的临床获益,2017 年房颤消融专家共识首次提出,除华法林外,消融术前亦可使用达比加群、利伐沙班(I 类推荐)及其他 NOAC(IIa 类推荐)进行抗凝,术中抗凝目标与华法林一致,即应用普通肝素使活化凝血时间(ACT)≥300 s,术后继续不短于 2 个月的抗凝<sup>[12]</sup>。此后,

NOAC 逐渐在房颤围术期得到应用,越来越多的研究结果证实了 NOAC 的临床获益<sup>[13]</sup>。其中,最新公布结果的多中心随机对照 ELIMINATE-AF 研究意在评估消融围术期应用艾多沙班抗凝的安全性。研究最终纳入 553 例患者,以 2:1 的比例随机分为艾多沙班组和 VKA 组,主要终点包括术后 90 d 内的全因死亡、脑卒中及大出血事件。结果显示,应用艾多沙班或 VKA 主要终点发生率差异无统计学意义(2.7% vs. 1.7%),提示艾多沙班与 VKA 具有相似的安全性<sup>[14]</sup>。

### 4 NOAC 抗凝存在的问题

虽然研究结果支持 NOAC 围术期抗凝的安全性和有效性,但在实际应用时仍缺乏经验。

#### 4.1 术中普通肝素的使用量

术中联合普通肝素使 ACT ≥ 300 s 的目标多来自于 VKA 的治疗经验,在应用 NOAC 抗凝的患者中证据则有限。研究结果显示,与 VKA 治疗相比,应用阿哌沙班抗凝的患者需要更多的肝素用量才能达到 ACT ≥ 300 s,且阿哌沙班组术中 ACT 较低[(342.1±23.1) s vs. (363.0±26.5) s,  $P<0.001$ ]<sup>[15]</sup>。在 VENTURE-AF 研究中,利伐沙班组患者需要更大剂量的普通肝素才能达到 ACT ≥ 300 s(13 871 IU vs. 10 964 IU,  $P<0.001$ ),且利伐沙班组术中 ACT 低于 VKA 组(302 s vs. 332 s,  $P<0.001$ )<sup>[10]</sup>。对于达比加群,回顾性分析显示,达比加群组术中 ACT 平均水平更低[(284±48) s vs. (312±55) s,  $P<0.001$ ],且肝素用量更多[(62±29) IU/(kg·h) vs. (58±27) IU/(kg·h),  $P<0.001$ ]<sup>[16]</sup>。因此,对于术前 NOAC 抗凝的患者,应用普通肝素的具体剂量仍需要进一步的研究评估。

#### 4.2 抗凝效果的监测指标

不间断 VKA 治疗所诱导的术中抗凝水平稳定可测,且与手术开始时的 INR 密切相关<sup>[17]</sup>。因此,ACT 可以准确反映不间断 VKA 抗凝患者术中的抗凝水平。然而研究显示,对于术前 NOAC 抗凝的患者,ACT 不能准确反映使用普通肝素后的术中抗凝水平,即 NOAC 和普通肝素的混合抗凝水平,原因包括:(1) NOAC 抗凝患者术前抗凝水平难以测量<sup>[18]</sup>;(2) ACT 无法准确反映 NOAC 的浓度,且与 NOAC 浓度的增加非平行关系<sup>[19]</sup>;(3) 对于应用不同 NOAC 的患者,普通肝素对 ACT 的影响可能存在显著差异,这可能与分子间作用靶点的不同有关<sup>[19]</sup>。综上,对术前 NOAC 抗凝的患者,监测术中 ACT 评估抗凝水平的方法存在局限性,可能需要选择更恰当的监测指标以减少手术并发症的发生。

### 4.3 抗凝逆转剂的应用经验

抗凝的同时常伴随出血乃至威胁生命的大出血的风险。虽然目前已有 NOAC 的抗凝逆转剂,包括达比加群的特异性逆转剂依达赛珠单抗, Xa 因子抑制剂的特异性逆转剂 Andexxa 及通用的逆转剂 Ciraparantag, 且已经在部分抗凝出血的患者中证实了这些药物的有效性<sup>[20]</sup>, 但在房颤围术期抗凝出血中的应用经验尚缺乏, 需要更多的研究来评估其逆转出血的有效性。

### 5 总结

导管射频消融术可以有效治疗房颤, 但在围术期存在较高的栓塞及出血风险。华法林可有效降低栓塞风险, 但存在治疗窗窄、需要频繁监测凝血等缺点。逐渐应用于临床的非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药, 一定程度上克服了华法林抗凝的不足, 但尚缺乏足够的应用经验, 需要更多的研究来评估其风险及疗效, 以制定出更合理的抗凝策略, 提高射频消融患者的临床获益。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(6): 349-361. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.824789.
- [2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw313.
- [3] Briceño DF, Madan N, Romero J, et al. Thromboembolic and bleeding risks in patients undergoing atrial fibrillation ablation: oral anticoagulation perspectives[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(7): 769-777. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325867.
- [4] Weitz JI, Healey JS, Skanes AC, et al. Periprocedural management of new oral anticoagulants in patients undergoing atrial fibrillation ablation[J]. *Circulation*, 2014, 129(16): 1688-1694. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005376.
- [5] Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(2): 302-311. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964916.
- [6] 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): 2638-2644. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426.
- [7] 丁征, 王莹, 彭昆, 等. 抗凝门诊非瓣膜性心房颤动患者口服抗凝药物出血发生情况分析 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(10): 539-541. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.10.004.
- [8] Wu S, Yang YM, Zhu J, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(6): 926-934. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.027.
- [9] Nairouz R, Ayoub K, Sardar P, et al. Uninterrupted new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(6): 814-823. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.012.
- [10] 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): 1805-1811. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv177.
- [11] Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(17): 1627-1636. DOI: 10.1056/NEJMc170701005.
- [12] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10): e275-e444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.07.009.
- [13] Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(32): 2942-2955. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy176.
- [14] Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(36): 3013-3021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz190.
- [15] Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(6): 1162-1168. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.02.028.
- [16] Nagao T, Inden Y, Shimano M, et al. Feasibility and safety of uninterrupted dabigatran therapy in patients undergoing ablation for atrial fibrillation[J]. *Intern Med*, 2015, 54(10): 1167-1173. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3520.
- [17] Bloemen S, Hemker HC, Al Dieri R. Large inter-individual variation of the pharmacodynamic effect of anticoagulant drugs on thrombin generation[J]. *Haematologica*, 2013, 98(4): 549-554. DOI: 10.3324/haematol.2012.073601.
- [18] Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(31): 2431-2439. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx403.
- [19] Martin AC, Kyheng M, Foissaud V, et al. Activated clotting time monitoring during atrial fibrillation catheter ablation: does the anticoagulant matter?[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2). pii: E350. DOI: 10.3390/jcm9020350.
- [20] 冯霞飞, 谢强丽, 周希, 等. 达比加群酯特异性逆转剂依达赛珠单抗应用一例 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 198-199. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.018.

(收稿日期: 2020-03-06)

(编辑: 汪碧蓉)