

低分子肝素桥接治疗的现状及应用展望

武汉科技大学附属孝感市中心医院 胡梦瑶 寇继光*, 孝感 432000

关键词 华法令; 低分子肝素; 桥接治疗

中图分类号 R973+.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200220

随着临床疾病谱的变化,需要长期使用华法令抗凝治疗的患者日益增多,这类患者合并急性消化道大出血的发生率也日益增多,如何保证快速止血,又减少停用华法令抗凝带来的风险成为消化科医生面临的棘手问题。本文将近年来低分子肝素桥接治疗在临床各个领域中的应用进行综述,并进一步探讨低分子肝素桥接治疗在长期抗凝治疗合并急性消化道大出血患者中的应用展望。

基本概念

华法令作为一种双香豆素类口服抗凝血药物^[1],目前已广泛应用于多种疾病的治疗,如瓣膜病、瓣膜置换、非瓣膜病性房颤、电复律、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺栓塞和深静脉血栓形成。药物机理:正常肝脏在合成凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等的过程中,需要维生素 K,因此以上凝血因子又称为维生素 K 依赖凝血因子。华法令抗凝机制是与维生素 K 竞争羧化酶,使凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成过程中的谷氨酸羧基化受抑制,这些依赖维生素 K 的凝血因子无法活化,仅停留在前体阶段(有抗原,无活性),从而达到较好的抗凝效果^[2~4]。华法令通过胃肠道吸收,生物利用度较高,口服 90 min 后血药浓度可达峰值,半衰期为 36~42 h。抗凝停止 5 d 以内,93% 的患者 INR 可从 2.0~3.0 降至 1.5。华法令最佳抗凝强度为 INR 2.0~3.0,此时出血和血栓栓塞的危险皆最低,不建议 INR < 2.0 的抗凝治疗^[5,6]。

然而下列情况下暂不宜应用华法令治疗^[7]:①围手术期(含眼科与口腔科手术)或外伤;②明显肝肾功能损害;③中重度高血压(血压 $\geq 160/100$ mmHg);④凝血功能障碍伴有出血倾向;⑤活动性消化性溃疡;⑥妊娠;⑦其他出血性疾病。当有华法令的禁忌证需短期停用华法令时,为减少血栓意外事件,停用华法令期间可考虑使用低分子肝素过

渡治疗,低分子肝素也是抗凝治疗的有效药物^[8],它是普通肝素经亚硝酸分解纯化而成,对动、静脉血栓的形成均有抑制作用,皮下注射 3 h 可达到最高血药浓度,低分子肝素的半衰期为 3.5 h,是普通肝素的 2 倍,分子量低且生物利用度高,具有较弱抗因子Ⅱa 及较强抗 Xa 作用,因此在确保抗凝效果同时,可降低出血发生风险^[9~13]。

心脏围手术期低分子肝素桥接治疗

心脏围手术期如:起搏器植入、介入操作术,使用低分子肝素桥接治疗已被许多指南推荐。长期口服华法令的房颤患者,AHA(美国心脏协会)/ACC(美国心脏病学会)/HRS(美国心律学会)2014 年房颤患者管理指南建议起搏器植入围手术期停用华法令,并使用低分子肝素作为桥接治疗^[14]。在接受 PCI 治疗的患者中,有 5%~10% 长期服用华法令。目前,国外指南对于长期服用华法令患者在介入操作术和起搏器植入术围术期建议与外科手术相似:术前 5 d 停药,随后根据患者血栓的风险采取相应的“桥接”治疗。欧洲调查显示,不同地域和不同医院采取的围术期处理策略差异很大,约 60% 的医生采取桥接治疗^[15]。美国胸科医师学会《抗栓治疗及预防血栓形成指南》(ACCP.9)建议:应在术前对患者血栓事件风险进行危险分层,建议起搏器术前 5 d 开始停用华法令,术后 12~24 h 加用华法令。在停用华法令期间,对于伴血栓中高风险的患者,建议使用低分子肝素桥接治疗^[16]。研究表明对于长期口服抗凝药的患者,起搏器植入围手术期可停用华法令,并使用低分子肝素作为桥接治疗^[17]。

外科手术围手术期低分子肝素桥接治疗

很多患者因为需要外科手术而中止抗凝,因心房颤动使用华法令的患者中大约 1/6 因为手术或侵入性操作需要中断抗凝药物治疗^[18]。每年服用抗凝药物的患者中约 10% 接受外科或其他侵入性操作,需短期停用抗凝治疗^[19]。外科手术前停用华法

* 通信作者:寇继光, E-mail: kjg700917@163.com

令后不采用任何抗凝治疗无疑会大大增加患者血栓风险,目前已有临床研究证明使用低分子肝素既不增加术后出血率,亦可有效预防血栓形成。《2017ACC 专家共识:非瓣膜性房颤患者围手术期抗凝治疗的决策路径》推荐:以下 2 种情况考虑应用肝素桥接治疗:①应用维生素 K 拮抗剂治疗的卒中或系统性栓塞高危(年风险 > 10%)患者,例如卒中中风险评分(CHA₂DS₂-VASc)7~9 分或近期(3 个月内)发生缺血性卒中者;②应用维生素 K 拮抗剂治疗、无明显手术出血风险的既往(3 个月以前)卒中或系统性栓塞者^[20]。《合并心血管疾病患者围手术期血栓管理专家共识》认为对于合并心血管疾病的髋、膝关节置换术患者,术前应进行凝血功能评估,可改为桥接抗凝,以平衡血栓栓塞和出血风险,是提高手术安全性的重要环节^[21]。人工心脏瓣膜置换术后关节置换患者围手术期使用低分子肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)替代华法令抗凝治疗可有效预防血栓形成^[22]。

内镜操作围手术期低分子肝素桥接治疗

内镜操作围手术期停用华法令时,推荐对于高风险的患者应用低分子肝素桥接治疗,对于低风险的患者目前尚无文献支持桥接治疗。英国胃肠病学会和欧洲消化内镜学会更新口服抗血小板药物或抗凝患者内镜诊治指南推荐:对于高风险内镜操作比如二尖瓣金属瓣膜置换术后、人工心脏瓣膜置换术后伴房颤、房颤伴二尖瓣狭窄、静脉血栓栓塞后至内镜检查时间间隔 < 3 个月,建议内镜操作前 5 d 停用华法令,停用华法令 2 d 后启用低分子量肝素,在操作前 ≥ 24 h 应用末次 LMWH,在操作当日晚以每日常用剂量重启华法令,同时应用 LMWH 直至确保充分抗凝^[23]。2015 年美国消化内镜学会关于胃肠道内窥镜检查患者抗血栓形成药物的管理指南推荐:口服华法令且既往有脑血管意外、机械瓣膜置入、CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 的房颤患者可在内窥镜检查期间转为低分子肝素桥接治疗^[24]。

消化道出血期间桥接治疗的展望

消化道出血期间恢复华法令的时机 长期服用华法令抗凝的患者消化道出血发生率为 5% ~ 15%。对于这些有华法令治疗指征的消化道出血患者,出血停止后是否继续服用华法令及服用的时机需要权衡^[25]。Qureshi 等^[26]研究提示早期恢复华法令治疗可降低血栓栓塞发生率及病死率,且不增加

上消化道出血复发率;而对华法令中断 7 d 后继续服用与中断 30 d 后继续服用进行分层分析,结果显示前者不增加消化道出血风险,但能降低病死率及血栓栓塞事件发生率。Sengupta 等^[27]纳入 197 例全身抗凝治疗相关的消化道出血患者(服用华法令者为 145 例,占 74%),这些患者在出院时分为恢复抗凝治疗组(121 例)和停止抗凝治疗组(76 例),多元回归分析提示继续抗凝治疗能够降低 90 d 内血栓形成风险,并不增加 90 d 内再发消化道出血和 90 d 内死亡风险。综合统计分析模型显示,在维生素 K 拮抗剂相关消化道出血后再次使用维生素 K 拮抗剂的最佳时间是在出血停止后的 3-6 周,但需结合患者的病情及其意愿综合考虑^[28]。

消化道出血患者中的应用低分子肝素桥接治疗的展望 在消化道出血患者血液透析期间以及预防肝硬化静脉血栓需要抗凝时,低分子肝素优于普通肝素。刘玉梅^[29]选取 50 例慢性肾功能不全尿毒症期并发上消化道出血既往未使用过抗凝剂的血液透析的患者纳入研究,对照组透析过程中采用肝素抗凝,观察组采用低分子肝素抗凝,结论为低分子肝素较普通肝素更适合慢性肾功能不全尿毒症期并发上消化道出血患者在血液透析中的应用。刘晓霞等^[30]选取血液透析治疗的 30 例上消化道出血患者,对照组患者使用肝素处理,观察组患者以低分子肝素进行处理,结论为对于行血液透析治疗的上消化道出血患者,应用低分子肝素进行处理能取得较好的临床治疗效果,能够使患者的大便隐血转阴时间明显缩短。Shatzel 等^[31]预防肝硬化患者静脉血栓栓塞时,接受普通肝素而非低分子肝素的患者发生院内出血事件的风险增加,更推荐使用低分子肝素抗凝。内镜治疗是治疗非静脉曲张性上消化道出血的“金标准”。然而并不是所有的病人有条件行胃镜治疗,特别是大多数长期抗凝治疗的患者均为严重心脑血管病人,存在内镜诊疗禁忌证,只能单纯药物治疗,止血所需时间较长,也即恢复华法令抗凝所需要等待的时间增加,血栓栓塞事件的发生及死亡风险也会增加。因此对于只能药物治疗的出血患者,出血期间的抗凝药物选择仍困惑着临床。口服华法令的患者消化道出血时,能否使用低分子肝素桥接治疗,桥接治疗是否有效,桥接治疗是否会增加再出血率,这些问题尚无答案,仍需要进一步的临床研究。

小 结

口服华法令是一把双刃剑,它能够有效抗凝,降低

血栓事件发生率,亦有禁忌证及并发症。临床中经常遇到禁用华法令的情况,临床医生需要权衡停用华法令血栓发生率及继续服用华法令的出血率,在心脏手术、外科手术、内镜操作围手术期已有临床研究及指南指导在停用华法令期间使用低分子肝素桥接治疗可有效抗凝,亦有部分研究表明此方法增加了出血风险而不减少血栓栓塞事件,短期内停用华法令期间使用低分子肝素能否应用于临床仍需继续探索。恢复抗凝血剂很重要,但恢复药物的时间和药物的选择需要进一步的临床试验来指导。

参考文献

- 张冬梅,张后民. 控制不同 INR 对老年稳定性冠心病合并房颤患者的临床观察[J]. 重庆医学,2017,46(24):114-115.
- 周冰洁,李玉梅,罗向卫,等. 不同强度华法令抗凝治疗高龄稳定性冠心病并非瓣膜性心房颤动患者的临床研究[J]. 中国医学创新,2019(16):46-49.
- 顾蓉,邹敏,惠杰,等. 东亚地区非瓣膜性心房颤动患者低强度华法令抗凝治疗有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(10):971-976.
- 梁春波,马瑾华,刘岩,等. 利伐沙班、达比加群酯在高龄非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中有效性与安全性研究[J]. 临床军医杂志,2018,46(5):60-63.
- 中国心房颤动患者卒中防治指南[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(7):60.
- 王一. 华法令转换成达比加群酯后引起消化道出血[J]. 全科口腔医学电子杂志,2019(17):168.
- 胡大一,郭艺芳. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J]. 心脑血管病防治,2012,12(03):173-177.
- 吴新辉. 华法令联合低分子肝素治疗肺血栓栓塞的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2019(17):38-40.
- 石玉良,杨玉先,叶红涛,等. 大剂量低分子肝素联合尿激酶序贯治疗颅内静脉窦血栓的疗效及安全性研究[J]. 中国临床新医学,2015,8(5):430-433.
- 牛丽丹,张建新,郝同琴,等. 阿托伐他汀联合低分子肝素抗凝治疗对脓毒症患者的疗效观察[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(6):22-25.
- 李新,郑晓晶,崔巍,等. 低分子肝素对脓毒症患者血浆 TNF- α 、IL-6 及凝血功能的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(6):566-569.
- 蔡立泓,黄铿伟,陈小晓. 低分子肝素联合华法令早期抗凝治疗急性颅内静脉窦血栓的临床观察[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(6):446-448.
- 王丽. 低分子肝素配合连续性血液净化对严重脓毒症患者舌下微循环的影响[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(5):434-436.
- 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]. Circulation,2014,130(23):e199-267.
- Rubboli A, Dewilde W, Huber K, et al. The management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary stent implantation: a survey among interventional cardiologists from eight European countries[J]. J Interv Cardiol,2012,25(2):163-169.
- 潘元美,曹雯炜,秦洁行等. 血栓形成的抗栓治疗和预防,第9版:美国胸科医师学院循证的临床实践指南[J]. 神经病学与神经康复学杂志,2012,09(1):43-64.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2015,373(9):823-833.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines(8th Edition)[J]. Chest, 2008,133(6 Suppl):299S-339S.
- 梁峰,胡大一,方全,等. 2017 ACC 非瓣膜病房颤患者围手术期抗凝管理决策的专家共识[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(11):1281-1287.
- 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项《关节置换术安全与效果评价》项目组,中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医疗保健国际交流促进会 骨科分会关节学组,等. 中国髋、膝关节置换术加速康复——合并心血管疾病患者围术期血栓管理专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志,2016,9(3):181-184.
- 柴伟,许猛,张国强,等. 人工心脏瓣膜置换术后关节置换的围手术期抗凝治疗策略[J]. 中国骨与关节外科,2013,6(1):21-24.
- Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines[J]. Gut,2016,65(3):374-3789.
- Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy[J]. Gastrointest Endosc,2016,83(1):3-16.
- 周春华,赵九龙,方雪,等. 华法令相关消化道出血的临床特点及预防治疗策略[J]. 中华内科杂志,2018(6):469-472.
- Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol,2014,113(4):662-668.
- Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risk of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study[J]. Am J Gastroenterol,2015,110(3):480.
- Majeed A, Wallvik N, Efiksson J, et al. Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding. A risk modelling analysis[J]. Thromb Haemost,2017,117(3):491-499.
- 刘玉梅. 低分子肝素在上消化道出血血液透析患者中的临床应用体会[J]. 中国基层医药,2010,17(5):672-673.
- 刘晓霞. 低分子肝素在上消化道出血血液透析患者中的临床应用观察[J]. 中国实用医药,2014,(11):172.
- Shatzel J, Dulai PS, Harbin D, et al. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study[J]. J Thromb Haemost, 2015,13(7):1245-1253.

(2019-01-14 收稿 2019-06-29 修回)