

TAVI 术后华法林与阿司匹林联合波立维抗血栓效果比较

何宇 李贞福 张宏 刘春雨 江磊

(青岛大学附属医院心血管外科, 山东 青岛 266071)

[摘要] **目的** 通过对经导管主动脉瓣植入(TAVI)术患者术后抗血栓治疗情况的随访,比较华法林和阿司匹林联合波立维抗血栓治疗的效果。**方法** 选取于我院心血管外科 2017 年 9 月—2019 年 3 月行 TAVI 术后的患者 32 例,分为华法林治疗组(华法林组)15 例及阿司匹林联合波立维治疗组(双抗组)17 例。术后通过住院观察、电话随访和门诊随访,了解并记录两组患者预后及抗血栓并发症的发生率,并进行统计学分析比较。**结果** 术后随访 32 例,随访率 100%。两组患者均无死亡。华法林组有 2 例发生脑梗死,双抗组无脑梗死发生,两组比较差异无统计学意义($P=0.212$);华法林组患者无消化道大出血,而双抗组发生 1 例,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** TAVI 术后服用阿司匹林联合波立维与华法林抗血栓治疗的患者短期生存率及并发症发生率无明显差异,TAVI 术后患者可以单独采用华法林进行抗血栓治疗。

[关键词] 经导管主动脉瓣置换;阿司匹林;华法林;氯吡格雷;血栓形成;手术后并发症;出血;缺血;存活率;治疗结果

[中图分类号] R973.2;R654.27

[文献标志码] A

ANTITHROMBOTIC EFFECT OF WARFARIN VERSUS ASPIRIN COMBINED WITH PLAVIX AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION HE Yu, LI Zhenfu, ZHANG Hong, LIU Chunyu, JIANG Lei (Department of Cardiovascular Surgery, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the follow-up results of antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and the antithrombotic effect of warfarin versus aspirin combined with plavix. **Methods** A total of 32 patients who underwent TAVI in Department of cardiovascular surgery in our hospital from September 2017 to March 2019 were enrolled and divided into warfarin group with 15 patients and aspirin+plavix group with 17 patients. After surgery, in-hospital observation, telephone follow-up, and out-patient follow-up were performed to observe and record patients' prognosis and incidence rate of antithrombotic complications, and statistical analysis and comparison were performed. **Results** All 32 patients were followed up after surgery, with a follow-up rate of 100%. No death was observed. Two patients in the warfarin group experienced cerebral infarction, while no patient in the aspirin+plavix group experienced cerebral infarction; there was no significant difference between the two groups ($P=0.212$). No patient in the warfarin group experienced massive gastrointestinal hemorrhage, while one patient experienced massive gastrointestinal hemorrhage in the aspirin+plavix group; there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** There are no significant differences in short-term survival rate and complication rate between warfarin and aspirin combined with plavix after TAVI, and warfarin alone can be used as the antithrombotic treatment for patients after TAVI.

[KEY WORDS] Transcatheter aortic valve replacement; Aspirin; Warfarin; Clopidogrel; Thrombosis; Postoperative Complications; Hemorrhage; Ischemia; Survival rate; Treatment outcome

目前临床上经导管主动脉瓣植入(TAVI)术已经是被确定有高危外科手术风险的主动脉瓣疾病患者的主要治疗方法^[1-4]。因年龄大、基础疾病多等因素,TAVI 术后患者发生缺血或抗血栓治疗导致的出血事件风险均较高^[5-8],而目前抗血栓治疗大多还是基于医师们对于冠状动脉支架植入的临床经验进行的^[9-11]。多数医师建议 TAVI 术后患者终生服用阿司匹林,同时波立维使用 3~6 个月^[12];此外临床

上也有部分患者使用华法林抗血栓治疗^[13],目前国内都缺乏 TAVI 术后的最佳抗血栓治疗方案。本研究通过对我院 TAVI 术后患者抗血栓治疗的随访研究,比较华法林和阿司匹林联合波立维(双抗)抗血栓治疗后患者短期生存率和并发症发生率,以期为 TAVI 术后合理抗血栓治疗提供参考。现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 9 月—2019 年 3 月在我院心血管

外科行 TAVI 术的患者 32 例。纳入标准:①成功植入瓣膜者;②能够规律服用抗血栓药物者;③能够定期复查凝血指标者。排除标准:①对本研究中任何一种药物过敏者;②不规律或拒绝服用抗血栓药物者。根据患者术后使用抗血栓药物不同分为 2 组,阿司匹林联合波立维抗血栓组(双抗组)17 例和单独服用华法林组(华法林组)15 例。双抗组男 11 例,女 6 例;年龄(77.1 ± 5.1)岁;既往病史及合并症:高血压 11 例,糖尿病 8 例,心肌梗死 9 例,脑梗死 6 例,肿瘤 2 例,慢性阻塞性肺疾病 2 例,永久性心房颤动 1 例,外周血管病 5 例,充血性心力衰竭 6 例;曾行冠状动脉旁路移植术 1 例,冠状动脉支架植入术 5 例,胃肠道手术 2 例。华法林组男 10 例,女 5 例;年龄(75.8 ± 4.5)岁;既往病史及合并症:高血压 10 例,糖尿病 4 例,心肌梗死 5 例,脑梗死 4 例,肿瘤 5 例,永久性心房颤动 1 例,外周血管病 4 例,充血性心力衰竭 4 例;曾行冠状动脉旁路移植术 2 例,冠状动脉支架植入术 3 例,胃肠道手术 4 例。两组患者入组前性别、年龄、既往病史、超声检查指标(左心室射血分数、左心室舒张末期直径)及实验室检查结果等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

两组患者术中瓣膜全部植入成功,放置瓣膜后超声评估瓣膜功能均正常。双抗组术中全身麻醉 17 例;手术经股动脉途径 15 例,经心尖途径 2 例;分别植入 21#、23#、26# 和 29# 瓣膜 1、1、7 和 8 例;瓣膜植入后使用球囊后扩张瓣膜 2 例,瓣膜植入后再次植入瓣膜(瓣中瓣技术)2 例,瓣膜植入后放置永久起搏器 3 例。华法林组术中全身麻醉 15 例;手术经股动脉途径 14 例,手术经心尖途径 1 例;分别植入 23#、26# 和 29# 瓣膜 3、8 和 4 例;瓣膜植入后使用球囊后扩张瓣膜 5 例,瓣膜植入后使用瓣中瓣技术 2 例,瓣膜植入后放置永久起搏器 6 例。两组患者术中操作及瓣膜植入情况比较无明显差异($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 术后抗血栓治疗方案和随访情况

双抗组患者术后均通过波立维基因检测,为服用波立维有效。双抗组拔除气管插管以后开始服用阿司匹林(德国拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20171021)100 mg/d,波立维(法国 Sanofi Winthrop Industri,国药准字 J20180029)75 mg/d,并定期监测血小板情况。华法林组患者拔除气管插管后开始口服华法林(中国上海信宜制药厂,国药准字

H31022123),以 2.5 mg/d 开始服用,定期监测患者国际标准化比值(INR),通过适量增减华法林用量,控制 INR 范围为 1.5~2.0。

随访 3 个月,记录患者复发性脑梗死(出现新发症状体征且 CT 或 MRI 检查见新发脑梗死灶)、心肌梗死(经冠状动脉 CT 血管成像或冠状动脉造影确诊)、晕厥、消化道大出血(数小时内出血量超过 1 000 mL)、死亡、皮肤瘀斑、黑便(出血量大于 60 mL 但不伴呕血)的发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件分析数据。计数资料比较采用 Fisher 精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

术后随访 3 个月两组均无新发心肌梗死和死亡患者。华法林组出现复发性脑梗死 2 例,其中 1 例术后 7 d 突发右侧肢体偏瘫,另 1 例出院后 2 周出现肢体活动障碍,言语不清,均经颅脑 CT 检查确诊为复发性脑梗死;双抗组中无复发性脑梗死。华法林组有黑便 1 例(血红蛋白无明显下降),皮肤瘀斑 1 例,无消化道大出血;双抗组有皮肤瘀斑 3 例,黑便 4 例,消化道大出血 1 例(术后 1 月出现消化道大量失血,血红蛋白降至 25 g/L,出现休克症状)。两组均有 1 例患者发生晕厥。两组患者复发性脑梗死、消化道大出血、黑便、晕厥及皮肤瘀斑发生率比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3 讨 论

关于 TAVI 术后发生血栓栓塞事件的确切机制尚不清楚,可能与血小板及凝血酶原的活性升高有关系^[14]。已有研究表明,瓣膜植入术后的前 3 个月内易发生瓣膜支架内皮化^[15],说明 TAVI 术后早期更易发生血栓栓塞事件,并更加支持早期开始抗血栓治疗的观点^[16]。

华法林属于香豆素类药,化学成分为 4-氢氧香豆素,通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX 和 X 的合成,延长凝血酶原活化时间,以达到抗凝的目的^[17]。心房、静脉中血栓形成主要与血流缓慢及血液的高凝状态有关,华法林主要预防的就是此种原因导致的血栓^[18]。

阿司匹林与波立维则属于抗血小板药物,通过改变血小板聚集功能起到抗血栓的作用。血栓素 A2 是血小板活化和血管收缩强有力的激动剂,通过

与 G 蛋白耦联受体结合引起磷脂酶 β 的活化,从而导致血小板被激活。阿司匹林是通过抑制环氧化酶活性,从而阻断血栓素 A₂ 的合成,发挥抗血小板的作用^[19-22]。波立维为 ADP 受体阻滞剂,可与血小板膜表面 ADP 受体结合,使纤维蛋白原无法与糖蛋白 II b/III a 受体结合,从而抑制血小板聚集^[23-24]。动脉系统引起的血栓通常是以血小板活化聚集为主,抗血小板药物可抑制血小板聚集,从而抑制血栓的形成,是防治动脉血栓性疾病的重要药物^[25]。但是抗血小板药物对于静脉血栓栓塞性疾病和心腔内血栓形成的抑制作用较弱,明显低于抗凝药物^[26]。目前临床上关于华法林与阿司匹林抗血栓效果还存在一定的争议。

阿司匹林在发挥抗血小板作用的同时,会抑制前列腺素的合成,使胃肠道黏膜的供血、黏液分泌和碳酸氢盐的合成减少,从而损伤胃肠道黏膜。当阿司匹林与布洛芬、华法林、波立维、糖皮质激素、维生素 B₁ 等药物合用时会增加消化道出血的风险。为预防阿司匹林所致的胃肠道出血并发症,可预防性服用抑酸药物如质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂,质子泵抑制剂是预防阿司匹林相关消化道损伤的首选药物,疗效优于 H₂ 受体拮抗剂,后者对不能使用质子泵抑制剂的患者可考虑应用。华法林引起的出血事件与 INR 值密切相关,若是 INR 小于 3.0 时易发生出血,轻者(如皮下瘀斑、牙龈出血)除加强监测外不需要特殊处理,稍重者(如肉眼血尿)经短期减量或暂停服药后绝大多数出血即得到以控制,出血控制后可恢复使用,如果出现脑出血或者眼底出血,则必须停药,必要时可通过注射维生素 K₁ 拮抗华法林的作用。

外科心脏瓣膜(SHV)置换术后服用华法林抗血栓治疗已经被证明可以降低患者血栓栓塞事件的风险^[27-28]。但是经导管心脏瓣膜(THV)不同于 SHV,THV 是一种复杂的装置,有金属支架、生物假体和剩余的自身瓣膜以及附着物,具有复杂的血液流动模式。瓣膜外围为金属支架,血液可能会在金属支架处形成血栓,支架处血栓脱落会有重要脏器梗死的危险^[29-31]。通过本中心的研究分析,THV 术后患者服用华法林取得了理想的抗血栓效果。

总之,减少 TAVI 术后发生的缺血和抗血栓导致的出血等并发症是目前临床医生面临的主要挑战。由于 TAVI 术后人群抗血栓治疗的特殊性,不同个体间相互差异很大,应仔细评估并权衡患者出血与缺血的风险,从而制定个体化抗血栓治疗方案。

本研究结果显示,TAVI 术后服用华法林与双抗抗血栓治疗在患者短期生存情况及并发症发生率上无明显差异,证明 TAVI 术后患者可以服用华法林进行抗血栓治疗。但本研究样本数量相对较少,尚需进一步开展大样本、多中心、长期随访的临床试验进行验证。

[参考文献]

- [1] KOLKAILAH A A, DOUKKY R, PELLETIER M P, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in people with low surgical risk [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 12: CD013319.
- [2] VALVO R, CRISCIONE E, REDDAVID C, et al. Early detection of transcatheter heart valve dysfunction[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(12):863-872.
- [3] WALAS R L, KUKULSKI L, RYCHTER J, et al. Vascular access site complications after transfemoral transcatheter aortic valve implantation in the POL-TAVI registry: Surgical versus percutaneous approach[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2019.
- [4] LI Y M, MEI F Y, YAO Y J, et al. Causes and predictors of readmission after transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis and systematic review[J]. *Herz*, 2019.
- [5] THOMOPOULOU S, VAVURANAKIS M, KARYOFYLIS P, et al. Four-year clinical results of transcatheter self-expanding Medtronic Core Valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis[J]. *Age Ageing*, 2016, 45(3):427-430.
- [6] GUEDENEY P, COLLET J P. What antithrombotic treatment should we prescribe after transvalvular aortic valve implantation? [J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2019, 68(6): 462-467.
- [7] NOMURA Y, KAWASHIMA M, NAGAO K, et al. Preventing brain embolism by using a modified isolation technique in transcatheter aortic valve implantation for a patient with shaggy and porcelain aorta[J]. *J Cardiol Cases*, 2019, 20(2):65-68.
- [8] VLASTRA W, VAN DEN BOOGERT T P W, KROMMENHOEK T, et al. Aortic valve calcification volumes and chronic brain infarctions in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(11):2123-2133.
- [9] KAHLERT P, KNIPP S C, SCHLAMANN M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study[J]. *Circulation*, 2010, 121(7):870-878.
- [10] MORETTI C, D'AMICO M, D'ASCENZO F, et al. Impact on prognosis of periprocedural bleeding after TAVI: Mid-term follow-up of a multicenter prospective study[J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27(3):293-299.
- [11] POLIACIKOVA P, COCKBURN J, DE BELDER A, et al. Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter

- aortic valve implantation-comparison of regimes[J]. J Invasive Cardiol, 2013,25(10):544-548.
- [12] HOLMES D R Jr, MACK M J, KAUL S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement[J]. J Am Coll Cardiol, 2012,59(13):1200-1254.
- [13] LEGUAY D, DUVAL S, LEROUX M, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2017,66(6):447-452.
- [14] SONDERGAARD L, DE BACKER O, KOFOED K F, et al. Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves[J]. Eur Heart J, 2017,38(28):2201-2207.
- [15] JANSEN F, ROHWER K, VASA-NICOTERA M, et al. CD-144 positive endothelial microparticles are increased in patients with systemic inflammatory response syndrome after TAVI[J]. Int J Cardiol, 2016,204:172-174.
- [16] WHITLOCK R P, EIKELBOOM J W. Prevention of thromboembolic events after bioprosthetic aortic valve replacement: What is the optimal antithrombotic strategy? [J]. J Am Coll Cardiol, 2012,60(11):978-980.
- [17] HE Q Y, SZE C Y, SHUM T Y, et al. Comparing clinical outcomes of NOACs with warfarin on atrial fibrillation with Valvular heart diseases: A meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019,19(1):113.
- [18] PRÍDAVKOVÁ D, SAMOŠ M, BOLEK T, et al. Type 2 diabetes, atrial fibrillation, and direct oral anticoagulation[J]. J Diabetes Res, 2019,2019:5158308.
- [19] BUNMARK W, JINATONGTHAI P, VATHESATOGKIT P, et al. Antithrombotic regimens in patients with percutaneous coronary intervention whom an anticoagulant is indicated: A systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2018,9:1322.
- [20] JAYAKUMAR T, HSU C Y, KHAMRANG T, et al. Possible molecular targets of novel ruthenium complexes in antiplatelet therapy[J]. Int J Mol Sci, 2018,19(6):E1818.
- [21] WU J H, ZHU H M, YANG G D, et al. Design and synthesis of nanoscaled IQCA-TAVV as a delivery system capable of antiplatelet activation, targeting arterial thrombus and releasing IQCA[J]. Int J Nanomedicine, 2018,13:1139-1158.
- [22] ZHANG Q L, WANG D L, ZHANG M Y, et al. Studies on new activities of enantiomers of 2-(2-hydroxypropanamido) benzoic acid: Antiplatelet aggregation and antithrombosis[J]. PLoS One, 2017,12(1):e0170334.
- [23] TRANKLE C R, VO C, MARTIN E, et al. Clopidogrel responsiveness in patients with decompensated cirrhosis of the liver undergoing pre-transplant PCI[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019;S1936-S8798(19)31854-0.
- [24] Kraglund K L, Mortensen J K, Johnsen S P, et al. Antiplatelet effects of citalopram in patients with ischaemic stroke: A randomized, placebo-controlled, double-blind study [J]. Sci Rep, 2019,9(1):20048.
- [25] CHAIT J, AURSHINA A, MARKS N, et al. Comparison of ultrasound-accelerated versus multi-hole infusion catheter-directed thrombolysis for the treatment of acute limb ischemia [J]. Vasc Endovascular Surg, 2019,53(7):558-562.
- [26] QUAN S, SMITH J, WU C, et al. Anticoagulant therapies and outcomes in obese patients with acute venous thromboembolism[J]. Thromb Res,2020,187:56-62.
- [27] BRENNAN J M, EDWARDS F H, ZHAO Y, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: Results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery national database[J]. J Am Coll Cardiol, 2012,60(11):971-977.
- [28] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease;executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,63(22):2438-2488.
- [29] COLLET J P, BERTI S, CEQUIER A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial[J]. Am Heart J, 2018,200:44-50.
- [30] MAKKI N, SHREENIVAS S, KEREIAKES D, et al. A meta-analysis of reduced leaflet motion for surgical and transcatheter aortic valves: Relationship to cerebrovascular events and valve degeneration[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2018,19(7 Pt B):868-873.
- [31] USSIA G P, SCARABELLI M, MULÈ M, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. Am J Cardiol, 2011,108(12):1772-1776.

(本文编辑 耿波 厉建强)

本刊作者署名须知

医学论文作者署名的条件是:①必须参与本研究课题的实验设计和开创工作,若在后期参加工作,则必须赞同该研究的设计。②必须参加论文中某项观察和获取数据的工作。③必须参与过观察所见和取得数据的解释,并从中导出论文的结论。④必须参加过论文的撰写。⑤必须阅读论文的全文,并同意其发表。本刊要求作者署名应按其贡献的大小、工作的多少依次排列,最多不得多于 6 名,作者单位用角码注于作者姓名下另起一行。作者单位要求写全称,第一作者要求注明其所在的省名、市名(或县名)及邮政编码。第一作者须提供出生年份、性别、民族(汉族省略)、学位(硕士以上)、职称(中级以上)以及学位导师等信息。请作者来稿时遵照执行。