

•心脏介入 Cardiac intervention•

心房颤动伴慢性肾脏病患者经皮左心耳封堵术后抗栓治疗方案研究

金 灿, 罗 俊, 武英彪, 朱 茜, 方 明, 王赛华, 丛欣鹏, 王雪君,
王温慧, 宁忠平

【摘要】 目的 探讨非瓣膜性心房颤动(房颤)伴慢性肾脏病(CKD)患者经皮左心耳封堵术(LAAC)后最佳抗栓治疗方案。**方法** 对2018年1月至2019年2月于上海周浦医院接受LAAC治疗的68例非瓣膜性房颤伴CKD患者进行单中心回顾性分析。其中,38例LAAC术后服用华法林至少45 d(A组),30例术后服用双联抗血小板治疗6个月(B组)。观察两组患者围术期以及术后3、6、12个月随访期装置相关血栓(DRT)、血栓栓塞事件和大出血事件发生率。**结果** 两组患者年龄、性别、永久性房颤、伴高血压、伴糖尿病、伴冠心病、伴心力衰竭、脑卒中史、CHA2DS2-VASc评分、HAS-BLED评分等基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者LAAC术均获成功。两组患者围手术期7 d内心脏压塞、血栓栓塞及大出血事件发生率差异均无统计学意义($P>0.05$);术后45~60 d DRT、血栓栓塞、大出血事件及死亡发生率差异均无统计学意义($P>0.05$);术后1年血栓栓塞、大出血事件及死亡发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 房颤伴CKD患者经皮LAAC术后双联抗血小板治疗,不增加近期DRT、血栓栓塞及大出血事件风险。

【关键词】 心房颤动;左心耳封堵术;慢性肾脏病;抗血栓治疗

中图分类号:R541.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-12-1187-04

Antithrombotic therapeutic regimens for atrial fibrillation patients with chronic kidney disease after receiving left atrial appendage closure: a clinical study JIN Can, LUO Jun, WU Yingbiao, ZHU Qian, FANG Ming, WANG Saihua, CONG Xinpeng, WANG Xuejun, WANG Wenhui, NING Zhongping. Department of Cardiology, Affiliated Zhoupu Hospital of Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China

Corresponding author: NING Zhongping, E-mail: ningzhongping19@126.com

【Abstract】 Objective To determine the optimal antithrombotic therapeutic regimen for non-valvular atrial fibrillation patients with chronic kidney disease (CKD) after receiving left atrial appendage closure (LAAC). **Methods** The single-center clinical data of 68 non-valvular atrial fibrillation patients with CKD, who received LAAC therapy during the period from January 2018 to February 2019 at Shanghai Zhoupu Hospital of China, were retrospectively analyzed. Among the 68 patients, 38 patients took warfarin for at least 45 days after LAAC (group A), and other 30 patients received dual antiplatelet therapy for 6 months after LAAC (group B). The incidences of device-related thrombosis (DRT), thrombo-embolism events and massive bleeding events in perioperative period as well as within 3, 6 and 12 months after LAAC were compared between the two groups. **Results** Between the two groups, there were no statistically significant differences in the baseline data, including age, sex, the coexisting hypertension, diabetes, coronary heart disease, heart failure, the history of stroke, CHA2DS2-VASc score, and HAS-BLED score ($P>0.05$). Successful LAAC was accomplished in all patients of both groups. No statistically significant differences in the incidence of pericardial tamponade, thrombo-embolism events and massive bleeding events within 7 days after LAAC

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.12.003

基金项目:上海市医学重点专科建设计划项目(ZK2019B25)、浦东新区卫生系统重点专科建设项目(PWZzk2017-19)、浦东新区卫生系统临床高原学科建设项目(PWYgy2018-03)、浦东新区周浦医院院级课题项目(ZPXM-2019B-04)

作者单位:201318 上海健康医学院附属周浦医院心内科

通信作者:宁忠平 E-mail: ningzhongping19@126.com

existed between the two groups ($P>0.05$). The differences in the incidence of DRT, thrombo-embolism events and massive bleeding events in 45-60 days after LAAC were not statistically significant between the two groups ($P>0.05$). One year after LAAC, the differences in the incidence of thrombo-embolism events, massive bleeding events and death were not statistically significant between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** For non-valvular atrial fibrillation patients with CKD after receiving LAAC, dual antiplatelet therapy will not increase the short-term occurrence risks of DRT, thrombo-embolism events and massive bleeding events. (J Intervent Radiol, 2020, 29;1187-1190)

[Key words] atrial fibrillation; left atrial appendage closure; chronic kidney disease; antithrombotic therapy

非瓣膜性心房颤动(房颤)主要危害是血栓栓塞,脑卒中最常见,占所有卒中 20%^[1]。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者房颤患病率高,同时肾衰竭也是卒中主要危险因素^[2]。然而 CKD 使房颤患者大出血风险大为增加^[3-4]。目前新型口服抗凝剂(new oral anticoagulants, NOAC)已批准用于房颤患者预防卒中,但在 CKD 患者中应用仍存争议,特别是对于终末期肾衰竭患者^[5]。左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC)是房颤伴 CKD 患者预防卒中的一种非药物治疗新方法。目前国内尚无关于房颤伴 CKD 患者接受经皮 LAAC 术后不同抗栓方案有效性和安全性的研究报道。本研究旨在通过单中心回顾性队列分析,探究房颤伴 CKD 经皮 LAAC 术后不同抗栓方案对栓塞和出血事件的影响,以期术后早期最佳抗栓治疗方案选择提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究入选 2018 年 1 月至 2019 年 2 月在上海周浦医院接受 LAAC 治疗的 68 例房颤伴 CKD 患者。入组标准:①年龄 ≥ 18 岁;②阵发性或持续性非瓣膜性房颤;③房颤血栓危险度 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分,抗凝治疗出血风险 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分;④CKD。排除标准:①瓣膜性房颤;②症状性颈动脉疾病;③妊娠期;④心内血栓;⑤有其他口服抗凝适应证。CKD 定义为肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ^[6]。根据肾脏疾病膳食改良(MDRD)公式, $\text{eGFR} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742)^{\text{女性}}$ ^[6-7]。LAAC 术前患者均签署手术知情同意书。

1.2 LAAC 手术

术前完善常规生化、心电图、经胸超声心动图等相关检查,经食管超声心动图(TEE)排除左心房血栓形成,同时从不同角度测量左心耳口部直径和

左心耳深度。手术在全身麻醉下进行,右股静脉穿刺置入 LAAC 专用鞘管,房间隔穿刺,沿 6 F 猪尾导管将输送鞘管送至左心耳远端作造影,测量左心耳开口和深度;采用 TEE 和造影明确左心耳形态和大小,置入合适封堵器[Watchman™(美国 Boston 科技公司)/LAmbre™(深圳先健科技公司)],TEE 和左心耳造影明确封堵器封堵状况良好、未影响周围结构物后,释放封堵器(封堵手术成功定义为封堵器成功释放,释放后封堵器周围残余漏 $\leq 3 \text{ mm}$);TEE 确认无新产生心包积液后,撤出输送鞘,压迫止血;麻醉苏醒,结束手术。

1.3 分组方案

根据术后不同抗栓治疗方案,将患者分为两组。A 组术后口服华法林,维持国际标准化比值(INR)1.8~2.5,45~60 d 后改成口服肠溶阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)至术后 6 个月,后持续口服阿司匹林(100 mg/d);B 组患者术后口服肠溶阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)至术后 6 个月,嗣后持续口服阿司匹林(100 mg/d)。

1.4 随访和终点事件

术后临床随访 45~60 d 时复查 TEE,多角度评估封堵器位置、周围残余分流及封堵器表面血栓情况。术后 3、6、12 个月电话或门诊随访,若患者另有就诊或住院,审核相关病历。随访不良事件发生,包括装置相关血栓(device-related thrombus, DRT)、血栓栓塞事件、心脏压塞、大出血事件和死亡。DRT 指黏附于封堵器表面和左心房内血栓。血栓栓塞事件包括短暂性脑缺血发作(TIA)、缺血性脑卒中和外周动脉栓塞。大出血事件包括除心脏压塞外颅内出血、临床可见出血伴血红蛋白浓度下降 $\geq 50 \text{ g/L}$ 。死亡包括心血管死亡和全因死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

根据术后抗栓治疗方案,A组38例,B组30例。两组患者临床基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。两组手术均获成功,56例植入 Watchman™ 封堵器,12例植入 LAmbre™ 封堵器,封堵后复查造影均未见明显残余分流。A、B组分别有33例(86.8%)、23例(76.7%)植入 Watchman™ 封堵器,差异无统计学意义($P=0.274$)。术中A组有1例因 LAmbre™ 封堵器位置欠理想,回收后重新调整位置封堵成功。围手术期7d内,A组1例发生TIA,1例出现心脏压塞,两组均未发生脑卒中、大出血及血栓栓塞事件。

表1 两组患者临床基线资料比较

参数	A组(n=38)	B组(n=30)	P值
年龄/岁	76.30±6.80	77.33±5.75	0.173
男性/n(%)	23(60.5)	17(56.7)	0.748
永久性房颤/n(%)	28(73.7)	21(70.0)	0.904
伴高血压/n(%)	31(81.6)	27(90.0)	0.330
伴糖尿病/n(%)	13(34.2)	12(40.0)	0.236
伴心力衰竭/n(%)	14(36.8)	10(33.3)	0.764
伴冠心病/n(%)	18(47.4)	13(43.3)	0.740
脑卒中/n(%)	6(15.8)	4(13.3)	0.776
eGFR/mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	43.72±11.14	42.60±10.32	0.664
CHA2DS2-VASc 评分	5.00±1.40	4.87±1.11	0.670
HAS-BLED 评分	3.47±0.86	3.74±0.94	0.260

术后45~60d临床随访显示,两组患者DRT、心脏压塞、大出血事件、血栓栓塞事件比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);A组1例感染性休克死亡,与封堵器装置无关,见表2。术后1年随访显示,两组患者DRT、血栓栓塞事件、大出血事件和死亡率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。A组2例死亡,死因分别为感染性休克、多脏器衰竭,B组1例死亡,死因为新发肺癌,均与植入装置无关。

表2 两组患者术后临床随访结果比较 n(%)

参数	术后45~60d			术后1年		
	A组 (n=38)	B组 (n=30)	P值	A组 (n=38)	B组 (n=30)	P值
DRT	1(2.6)	2(6.7)	0.421	1(2.6)	2(6.6)	0.421
总大出血	1(2.6)	0	0.371	2(5.2)	0	0.202
心脏压塞	1(2.6)	0	0.371	1(2.6)	0	0.371
其他大出血	0	0	1.000	1(2.6)	0	0.371
总血栓栓塞	1(2.6)	1(3.3)	0.865	2(5.2)	2(6.6)	0.807
TIA	1(2.6)	0	0.371	1(2.6)	0	0.371
脑卒中	0	1(3.3)	0.257	1(2.6)	2(6.6)	0.421
外周动脉栓塞	0	0	1.000	0	0	1.000
死亡	1(2.6)	0	0.371	2(5.2)	1(3.3)	0.700

3 讨论

经皮 LAAC 术作为预防非瓣膜性房颤患者血栓栓塞治疗手段,近年在国内外开展越来越多,多项研究已证实其有效性和安全性^[8-11]。本研究纳入68例房颤伴CKD患者,封堵器均成功植入,围手术期不良事件发生率为2.9%(2/68),包括1例心脏压塞(心包穿刺引流后恢复正常)和1例TIA。Xue等^[12]研究分析接受LAAC术151例房颤伴CKD患者,封堵器植入成功率为98.7%;围手术期不良事件发生率为3.3%(5/151),与不伴CKD组患者发生率(3.4%)相比,差异无统计学意义($P=1.00$)。Kefer等^[13]研究纳入1014例接受LAAC术房颤患者,其中房颤伴CKD患者375例,封堵器植入成功率为98%;围手术期不良事件发生率为6.6%(25/375),与不伴CKD组患者发生率(5.4%)相比,差异无统计学意义($P=0.49$)。虽然CKD尤其是肾衰竭患者接受经导管介入术有较高的栓塞和出血风险,术后并发症高且预后差,但相关研究及本研究均提示LAAC术治疗房颤伴CKD患者是安全的。

LAAC术后早期抗凝、抗栓治疗方案因患者病情不同,难以统一。临床上一致认可的术后抗凝方案来自Protect-AF研究,即术后患者口服华法林抗凝至少45d^[9]。目前研究报道术后早期抗栓治疗方案还包括阿司匹林或氯吡格雷单药抗血小板治疗、阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗、华法林联合阿司匹林治疗、达比加群或利伐沙班等新型抗凝药物治疗^[14-17]。华法林抗凝治疗存在诸多不足,如治疗窗窄、治疗剂量个体间差异大、需定期监测INR、易与食物和其他药物产生相互作用,且随着年龄增加,出血风险随之增高。近年一些NOAC如Xa因子抑制剂,以利伐沙班为代表,对于中度和重度肾功能损害患者均需减量应用;再如直接凝血酶抑制剂,以达比加群为代表,80%经肾脏排泄,对于重度肾功能受损患者(即肌酐清除率<30 mL/min)不推荐应用^[18-19]。对于房颤伴CKD患者行LAAC,需要选择相对较安全的抗凝、抗栓方案。

本研究纳入68例房颤伴CKD患者,其中华法林抗凝治疗38例,双抗治疗30例;术后45~60d临床随访A、B组间DRT(2.6%对6.6%, $P=0.421$)、脑卒中($P=0.257$)、TIA($P=0.371$)、心脏压塞($P=0.371$)、其他大出血($P=1.000$)和死亡($P=0.371$)发生率比较,差异均无统计学意义;术后1年随访A、B组间总大出血($P=0.202$)、总血栓栓塞($P=0.807$)发生率比较,差异均无统计学意义。陈莎莎等^[16]研究报道221

例 LAAC 患者术后早期 (60 d) 不同抗血栓方案, 其中华法林组 42 例 (19.0%), 双联抗血小板组 51 例 (23.1%), 结果分别各有 1 例患者发生 DRT (2.4% 对 2.0%), 差异无统计学意义。Boersma 等^[17]报道一项大型注册研究, 共纳入 1 005 例 LAAC 术成功植入封堵器患者, 其中术后 3 个月内接受单一抗血小板、双联抗血小板、华法林、NOAC 治疗者分别为 7%、60%、16% 和 11%, 6% 患者术后未接受任何抗凝或抗血小板治疗, 复查 TEE 发现 28 例患者发生 DRT, 但与抗栓治疗方案无相关性 ($P=0.14$); 随访 1 年发现接受不同抗栓治疗方案患者死亡率、脑卒中发生率和出血发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。这两项研究均显示双联抗血小板治疗方案未明显增加 DRT、血栓栓塞及出血风险。本研究显示房颤伴 CKD 患者 LAAC 术后应用双联抗血小板治疗治疗未增加 DRT、血栓栓塞及出血事件发生率。

综上所述, 房颤伴 CKD 患者经皮 LAAC 术后双联抗血小板治疗与华法林相比, 不增加近期 DRT、血栓栓塞及大出血事件风险。但本研究为单中心非随机对照研究, 样本量有限, 随访时间短, 所得结论仍有待更大规模的多中心随机对照研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] 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: 2893-2962.
- [2] Bonde A, Lip G, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 2471-2482.
- [3] Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study[J]. Circulation, 2009, 119: 1363-1369.
- [4] Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease[J]. Can J Cardiol, 2013, 29: S71-S78.
- [5] Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants[J]. Stroke, 2013, 44: 2935-2941.
- [6] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report[J]. Kidney Int, 2011, 80, 17-28.
- [7] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group[J]. Ann Intern Med, 1999, 130:461-470.
- [8] 汤学超, 白元, 张志钢, 等. 左心耳封堵器临床研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:281-284.
- [9] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZC, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2009, 374: 534-542.
- [10] Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus longterm warfarin in the therapy: the PREVAL trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 1-12.
- [11] 周勇, 蒋逸风. 经皮穿刺左心耳闭合装置的研制及临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22:698-700.
- [12] Xue X, Jiang L, Duenninger E, et al. Impact of chronic kidney disease on watchman implantation: experience with 300 consecutive left atrial appendage closures at a single center[J]. Heart Vessels, 2018, 33:1068-1075.
- [13] Kefer J, Tzikas A, Freixa X, et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol, 2016, 207: 335-340.
- [14] Cohen JA, Heist EK, Galvin J, et al. A comparison of postprocedural anticoagulation in high-risk patients undergoing WATCHMAN device implantation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2019, 42: 1304-1309.
- [15] 陈雨意, 陈艳红, 张勇华, 等. 新型口服抗凝药物用于经皮左心耳封堵术中、术后抗凝的初步临床随访结果[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26:547-552.
- [16] 陈莎莎, 潘文志, 金沁纯, 等. 经皮左心耳封堵术术后早期抗血栓的单中心经验[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27:428-432.
- [17] Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial[J]. Heart Rhythm, 2017, 14: 1302-1308.
- [18] Merella P, Casu G, Mazzone P, et al. Atrial fibrillation in severe and end stage renal disease: from oral anticoagulation therapy to percutaneous left atrial appendage occlusion[J]. G Ital Nefrol, 2019, 36: 2019-vol1.
- [19] Schirmer SH, Brandenburg V, Antlanger M. Anticoagulation and anti platelet therapy in patients with chronic kidney disease[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2019, 144:1423-1427.

(收稿日期:2020-03-22)

(本文编辑:边 皓)