文章编号:1000-5404(2008)07-0647-03

论著

重庆地区心脏机械瓣膜置换术后稳定华法林抗凝剂量的探讨

顾 强,陈柏成,郝 嘉,王学锋,肖颖彬 (第三军医大学新桥医院全军心血管外科中心,重庆 400037)

摘 要:目的 探讨人工机械瓣膜置换术后抗凝治疗在重庆地区人群中的治疗效果,初步建立重庆地区的换瓣患者术后抗凝治疗的临床资料库。**方法** 对133例重庆地区人工机械瓣膜置换术后患者采用低强度抗凝治疗标准,待其达到稳定抗凝状态且无抗凝相关并发症后,对抗凝效果进行回顾性分析,初步建立重庆地区术后抗凝标准。**结果** 在患者达到稳定抗凝状态后,INR值为(1.80±0.46)、每日华法林剂量为(2.69±1.02) mg,不同手术组的抗凝指标均达到预期抗凝指标。重庆地区主动脉瓣置换术(AVR)的INR目标值设置为1.6(1.5~2.0),二尖瓣置换术(MVR)及双瓣置换术(DVR)的INR预计值设置为1.8(1.6~2.3)、冠状动脉搭桥术同期行MVR(MVR+CABG)的INR预计值设置为2.0(1.8~2.3)、Bentall手术(人造升主动脉置换+MVR)INR预计值设置为2.2(1.8~2.5),总体INR预期值1.5~2.5。**结论** 本研究抗凝指标结果符合重庆地区人工机械心脏瓣膜置换术后患者的抗凝治疗强度标准。

关键词: 人工机械瓣膜置换术后;抗凝治疗;重庆地区;凝血酶原时间;国际标准化比值
中图法分类号: R654.2;R969;R973.2 **文献标识码:** A

Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses in Chongqing

GU Qiang, CHEN Bai-cheng, HAO Jia, WANG Xue-feng, XIAO Ying-bin (Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To define the optimal intensity of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses in Chongqing. Methods All the 133 patients who had undergone valve replacement in our hospital were involved in this study. Warfarin therapy at an initial dose of 2.5 mg began when drainage tube was removed 24 or 48 h after operation. After oral anticoagulant therapy for 3 months, the relationship between the intensity of anticoagulant effect and dose of warfrain were analyzed. Then the optimal intensity of anticoagulant effect for the patients in Chongqing was defined. Results The final mean value of international normalized ratio (INR) was (1.80±0.46), and the mean dose of Warfain was recommended as (2.69±1.02) mg daily. Conclusion INR for aortic valve replacement (AVR) patients is 1.65 (1.5-2.0), for MVR patients is 1.87 (1.6-2.3), for DVR patients is 1.65 (1.6-2.3), for MVR and CABG patients is 1.94 (1.6-2.3), and for Bentall patients is 1.86 (1.8-2.5). The optimal intensity of anticoagulant effect for the patients in Chongqing with mechanical heart valve prostheses is INR from 1.5 to 2.5, which could prevent thrombolic events and reduce the incidence of hemorrhagic events.

Key words: heart value prostheses; anticoagulant therapy; Chongqing area; prothrombin time; international normalized radio

口服华法林剂量的调整在换瓣患者的抗凝治疗中是一件关系到患者生命的头等大事。但由于个体差异、地区差异、民族特点不同,饮食习惯的不同等各种原因,华法林的剂量往往难以控制,其引起的出血事件也日益增多。孟旭等[1]对中国北方地区1 658例机械瓣膜置换术后患者的抗凝强度进行回顾性研究后,建议在中国INR控制在1.3~2.3[主动脉瓣置换术(AVR)INR控制在1.3~1.8;二尖瓣置换术(MVR)

作者简介:顾 强,男,安徽省蚌埠市人,硕士研究生,医师,主要从事心脏机械瓣膜置换术后抗凝方面的研究。电话:(023)62059387, E-mail: oldwall_gu@hotmail.com

收稿日期:2007-10-11 修回日期:2007-11-16

INR 控制在 1.8 ~ 2.3]，但在我们的临床观察中，在重庆地区该指标有一定的局限性。为更好的制定适合本地区的临床抗凝指标，本研究选取我科 1987 年 9 月至 2007 年 10 月共 133 例达到抗凝指标稳定且无相关抗凝并发症的患者的临床资料，回顾性的研究重庆地区换瓣患者达到稳定抗凝指标的口服剂量，在不出现出血及栓塞等并发症的前提下，更好的调整药物剂量，为下一步建立西南地区术后抗凝患者资料库及制定适合西南地区患者的抗凝标准奠定基础。

1 资料与方法

1.1 病例及资料

①收集本院 1987 年 9 月至 2007 年 10 月人工机械瓣膜置换手术病例，登记一般资料。②手术采用中低温体外循环心肌保护，采用鼓泡氧合器或膜肺，不同患者分别采用国产机械碟瓣、ST Jude 双叶瓣、ATS 双叶瓣、carbomedics 双叶瓣。③术后 24 ~ 48 h 撤除呼吸机，服用华法林，初始剂量为 2.5 mg，定时复查 PT、INR，根据 INR 调整剂量药物。④133 例术后患者在经最少 3 个月的抗凝治疗后，肝功能两次复查正常，同时两次复查 PT、INR 均达到抗凝标准，抗凝指标稳定，无需调整药物剂量，无出血及栓塞等并发症等危险因素为入选标准。男性 40 例(30.01%)，女性 93 例(69.99%)；人均口服药(27.38 ± 42.96)个月，最长口服 228 个月；年龄 1 ~ 66(41.73 ± 12.37)岁，30 ~ 50 岁发病 71 例，占 53.38%，术前诊断风心病 114 例(85.71%)，先心病 12(9.23%)，冠心病 7 例(5.26%)，合并房颤 52 例(39.10%)。手术方式：MVR 74 例，55.64%；双瓣置换术(DVR) 35 例，26.32%；AVR 10 例，7.52%；Bentall 7 例，5.26%；二尖瓣置换同时伴冠状动脉搭桥术(MVR + CABG) 7 例，5.26%。应用国产机械碟瓣 7 例，占 5.26%，ST Jude 双叶瓣 63 例，占 47.37%，ATS 双叶瓣 40 例，占 30.08%，carbomedics 双叶瓣 23 例，占 17.29%。入选病例未发生与抗凝相关的血栓、栓塞及出血并发症。

1.2 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，SPSS 1.0 统计软件行单因素方差分析。

2 结果

2.1 不同手术方式术后稳定抗凝指标的比较

在表 1 中见不同手术方式组的患者在达到稳定抗凝状态后的抗凝指标差异不明显($P > 0.05$)，口服华法林剂量差异也不明显($P > 0.05$)。

表 1 不同手术方式的抗凝指标的比较($n = 133$，$\bar{x} \pm s$)

术式	INR	PT (s)	华法林(mg/d)
AVR	1.65 ± 0.64	19.95 ± 7.83	2.58 ± 1.03
MVR	1.87 ± 0.42	22.45 ± 5.26	2.69 ± 1.15
DVR	1.65 ± 0.40	19.79 ± 4.87	2.61 ± 0.69
Bentall	1.86 ± 0.55	18.74 ± 4.96	2.68 ± 0.86
MVR + CABG	1.94 ± 0.58	20.64 ± 2.04	3.21 ± 1.22

2.2 INR 频数分析

术后患者达到抗凝稳定状态的 INR 值大多集中在 1.5 ~ 2.5，INR 平均值为(1.80 ± 0.46)，25 例(18.79%)低于预期标准，8 例(6.02%)高于预期标准，但未发生抗凝相关并发症，说明抗凝治疗的个体差异不容忽视，同时样本量偏小，不能很好代表总体，见图 1 。

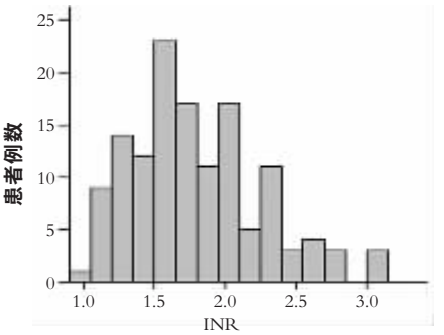


图 1 抗凝指标稳定后 INR 频数表($n = 133$)

2.3 华法林剂量频数分析

重庆地区术后患者达到稳定抗凝状态的华法林剂量大多数在 2.5 mg/片，为(2.69 ± 1.02) mg，见图 2。这同文献[2 - 5]报道亚洲人需要较低剂量的抗指标是一致的。

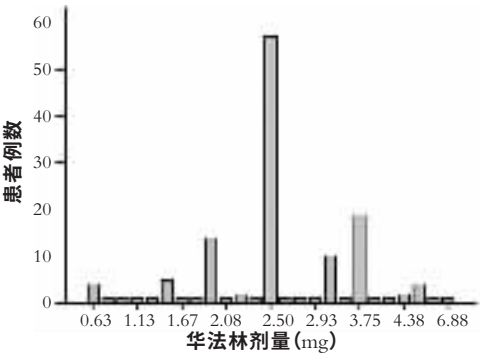


图 2 抗凝指标稳定后华法林剂量频数表($n = 133$)

3 讨论

3.1 目前常用的临床抗凝的指标及抗凝强度标准

INR 作为抗凝强度监测的指标，具有一定的实用性及抗凝出血警戒作用，使抗凝强度有一定的可比性，是可以依赖的指标[6]。我国目前还没有相应的抗凝指标可供参考，孟旭等[1]建议中国人华法林的初始剂量为 3 mg；大于 75 岁的老年人和出血的高危患者，应从 2 mg 开始，1 次/d，口服，目标 INR 依病情而定，一般为 2.0 ~ 3.0 mg/d，但各个地区的不同饮食习惯及种族分布的不同，目前的抗凝指标并非适合所有的中国地区，在重庆地区，我们发现术后抗凝的指标与以上指标相差很多，特别在西南地区特殊的民族分布地区，一个适合本地区的抗凝指南亟待成立，同时由于手术

不同的改变，不再仅仅是单纯的换瓣手术，术后抗凝的不同较以往的面临较为复杂的条件，以往的指标可能要更加的细化、系列化。本研究表明，本地区患者达到稳定抗凝状态后，INR 平均值为（1.80 ± 0.46）；平均每日华法林剂量为（2.69 ± 1.02）mg。建议 AVR 的 INR 目标值设置为 1.6（1.5 ~ 2.0），MVR 与双瓣置换术（DVR）INR 预计值设置为 1.8（1.6 ~ 2.3）；MVR + CABG INR 预计值设置为 2.0（1.8 ~ 2.3）；Bentall 手术（人造升主动脉置换 + MVR）INR 预计值设置为 2.2（1.8 ~ 2.5）；总体 INR 预期值为 1.5 ~ 2.5。从统图表看出：INR 值及口服华法林剂量在个体与个体之间差异很大，由于临床的样本量不够大，可能不能代表总体，尤其以后在少数民族患者的抗凝指标还需更深层次的去探索，建立更好的针对各民族的抗凝标准。

3.2　不同手术方式对 INR 的影响。

①AVR 及 Bentall 与 MVR 血流动力学明显不同，理论上不容易形成血栓，我们研究结果提示：AVR 组的抗凝指标明显低于 Bentall 与 MVR 组；②DVR 与 AVR 的置换后，抗凝指标相似，与以前报道的 DVR 需要明显高于 AVR 组有矛盾，可能与样本量较少有关；③MVR + CABG 的病例较少，同时患者术后还口服阿司匹林等抗凝药物，推荐抗凝指标：INR 2.0（1.8 ~ 2.3），就我们观察的 7 例患者，在此抗凝指标下可以达到较好的抗凝效果，同时未发现与抗凝相关的血栓、栓塞及出血并发症。

3.3　抗凝问题分析

抗凝时间及抗凝过程：心脏瓣膜置换术后患者一般在术后 1 ~ 2 d 进行抗凝治疗，患者服药前和服药后第 2、3、7 天应该常规测定 PT 及 INR；服药第 2 周至少测定 3 次；第 3 ~ 5 周每周 1 次；达到稳定目标值后每 4 周 1 次，抗凝指标达到稳定目标后的抗凝患者建议半年随访 1 次。

不同手术的抗凝指标。对于 CABG + MVR 组及 Bentall 组术后患者的术后抗凝研究较少报道，我们发现 CABG + MVR 组与 Bentall 组抗凝指标明显高于 AVR 组，与 MVR 组较为接近。冠心病合并心瓣膜疾病的患者行 CABG 同期瓣膜置换术，文献[7]报道该类手术早期死亡率高达 7% ~ 24%。且术后抗凝的指标较难制定，目前尚无抗凝指标可供借鉴，就我们研究的到结论建议（MVR + CABG）的 INR 预计值为 2.2（1.8 ~ 2.3）。

3.4　儿童患者的抗凝指标

儿童瓣膜置换术后的抗凝治疗意见尚不一致，尽管有些学者认为每日口服华法林及有规律的复查 PT 及 INR 对儿童心理健康和生活质量产生一定的负面效应，但目前仍然倾向使用华法林术后长期抗凝，国外抗凝的标准多控制在 3.0 ~ 3.5。国内抗凝标准通常较低，王克学等[8]对 14 例 5 ~ 15 岁换瓣患者术后抗凝回归性研究建议 PT 控制在 18 ~ 22 s，INR 控制在 1.6 ~ 2.1。长期随访效果好，国外文献有报道，儿童主动脉瓣置换术后 2 年仅需要小剂量（0.312 ~ 0.625 mg），或无需抗凝也是安全的。本次研究的 3 例儿童换瓣患者，最小为 1 岁，我们体会口服药片为 1/4 片（0.625 mg），可以使 PT 控制在 15 ~ 18 s，INR 控制在 1.5 ~ 1.8，3 个月复查较好的达到抗凝指标，其余 2 名患者分别为 16 岁及 15 岁，分别每日口服 1.875 mg 及 3.125 mg 华法林，可以控制在 PT 17 ~ 25 s，INR 控制在 1.6 ~ 2.5，较好的达到抗凝指标，而无与抗凝相关的血栓、栓塞及出血并发症。

参考文献：

[1] 孟　旭，李金钟，刘　岩，等. 人工机械瓣膜置换术后口服抗凝药的抗凝治疗强度标准[J]. 中华心血管病杂志，2004，32（7）：618 - 621.

[2] Gedge J，Orme S，Hampton K K，*et al*. A comparison of a low - dose warfarin induction regimen with the modified Fennerty regimen in elderly inpatients[J]. Age Ageing，2000，29（1）：31 - 34.

[3] Wilkinson T J，Sainsbury R. Evaluation of a warfarin initiation protocol for older people[J]. Intern Med J，2003，33（9 - 10）：465 - 467.

[4] Poller L，Shiach C R，MacCallum P K，*et al*. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation[J]. Lancet，1998，352（9139）：1505 - 1509.

[5] Fennerty A，Dolben J，Thomas P，*et al*. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose[J]. Br Med J（Clin Res Ed），1984，288（6426）：1268 - 1270.

[6] Malden N J，Santini A，Mather C I，*et al*. Minor oral surgery and interference with anticoagulation in patients taking warfarin：A retrospective study[J]. Br J Oral Maxillofac Surg，2007，45（8）：645 - 647.

[7] Koertke H，Zittermann A，Minami K，*et al*. Low - dose international normalized ratio self - management：a promising tool to achieve low complication rates after mechanical heart valve replacement[J]. Ann Thorac Surg，2005，79（6）：1909 - 1914.

[8] 王克学，娄　勇，郭宇红，等. 儿童心脏瓣膜置换手术技巧及效果[J]. 医学信息：手术学分册，2007，20（2）：102 - 104.

（编辑　栾　嘉）