

当前急性 STEMI 直接 PCI 的争议焦点和我的见解

沈卫峰

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.001

急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)时,冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块糜烂破裂,引起继发性血小板黏附、聚集,凝血因子激活和血栓形成,最终导致梗死相关动脉(IRA)完全阻塞、心肌缺血或坏死。近年,美国心脏病学院基金会(ACCF)、美国心脏协会(AHA)、欧洲心脏学会(ESC)以及中华医学会心血管病分会对 STEMI 诊治指南作了修订,强烈推荐有条件的医院将直接经皮冠脉介入治疗(PCI)作为 STEMI 患者优先采用的再灌注治疗方法^[1]。早期、快速、完全地开通 IRA 能改善 STEMI 患者预后。然而,在一些国际著名医学杂志(如《新英格兰医学杂志》)和心血管大会(如 ESC 大会)上,对直接 PCI 的以下问题尚存在争议:多支血管病变直接 PCI 时血运重建策略、血栓抽吸和主动脉内球囊反搏(IABP)的临床应用、经桡动脉路径 PCI 的优越性以及某些抗血小板治疗的药物选择等。本文就上述争议焦点结合本人见解作一阐述。

1 STEMI 多支血管病变患者直接 PCI 时血运重建策略

临床上,约 30%~40% 的急性 STEMI 患者有多支冠脉病变。最近的欧美和中国 STEMI 诊治指南均指出,除心源性休克等特殊情况下,对 STEMI 合并多支血管病变患者直接 PCI 时,应仅对 IRA 病变进行支架术,而对非罪犯血管病变择期治疗。应该指出,这一推荐的证据主要来源于观察性研究或注册登记的荟萃分析,而非随机对照试验。PRAMI 研究将 465 例急性 STEMI 患者随机分为完全血运重建组(234 例)和仅 IRA 治疗组(231 例),在 23 个月的随访中,与仅 IRA 治疗组相比,完全血运重建组一级终点(包括心源性死亡、非致死性心肌梗死和难治性心绞痛)、全因死亡和非致死性心肌梗死、再次血运重建率均显著降低^[2]。最近公布结果的 CVLPRIT 研究将 196 例症状发生 3 h 内入院的急性 STEMI 患者随机分为完全血运重建组(150 例)和仅 IRA 治疗组(146 例)。观察终点为 12 个月主要心脏事件(MACE),包括总死亡、再梗死、心力衰

竭和缺血导向性再次血运重建。结果显示,与仅 IRA 治疗组相比,完全血运重建组 MACE 显著减少($HR = 0.45, P < 0.009$)^[3]。必须指出,这两个随机对照研究入选的病例数较少,且未对非 IRA 病变进行血管内超声显像(IVUS)及功能学评估。因此,是否应该在对多支血管病变 STEMI 患者直接 PCI 时行完全血运重建尚有待验证。

我同意当前指南的推荐意见,即对多支血管病变 STEMI 患者直接 PCI 时仅对 IRA 治疗。急性 STEMI(IRA 完全阻塞)时,保护残余心肌的功能极其重要。若对 TIMI 3 级血流的非 IRA 病变介入治疗(尽管有时病变看似简单),一旦产生慢血流或无复流,将很可能导致循环衰竭(休克),威胁患者生命。然而,在患者出院前择期对非 IRA 病变进行完全血运重建,对于改善临床远期预后是有益的,因此,分期 PCI 值得倡导。

2 STEMI 直接 PCI 时血栓抽吸

由于 STEMI 时冠脉内致血栓性物质能促发凝血、炎症、血管收缩等,因此,在直接 PCI 时通常应用抽吸导管或其他机械性方法清除 IRA 内残余的血栓。TAPAS 试验、EXPIRA 研究以及荟萃分析提示,导管血栓抽吸可改善心肌微循环供血(心肌呈色分级)和 1 年生存率。为此,美国、欧洲和中国的相关指南均推荐在 STEMI 直接 PCI 时使用血栓抽吸导管。Fröbert 等^[4]近期在《新英格兰医学杂志》上发表了“斯堪的纳维亚地区 STEMI 血栓抽吸研究”(即 TASTE 试验)结果。该研究共纳入 7 244 例急性 STEMI 患者,并随机分为导管血栓抽吸后 PCI 组和单纯 PCI 组。结果发现,与单纯 PCI 组相比,直接 PCI 联合导管血栓抽吸组 30 d 死亡率并未下降(2.8% 对 3.0%, $P = 0.63$),但心肌梗死再入院(0.5% 对 0.9%, $P = 0.09$)和支架血栓形成发生率(0.2% 对 0.5%, $P = 0.06$)降低约 50%。在 2014 年 ESC 大会上发布的一年随访结果与 30 d 观察情形相似。由此认为,急性 STEMI 患者直接 PCI 时常规行导管血栓抽吸不能降低死亡率。

我相信,TASTE 研究结果公布后,在针对直接 PCI 时应用导管血栓抽吸的临床价值方面,肯定会

引发新一轮争议。导管血栓抽吸对 STEMI 患者直接 PCI 后的长期疗效尚未完全明确。在推广 TASTE 研究总体结果时,我们不能忽视该研究的潜在局限性:(1)TASTE 研究是基于开放、注册研究设计的,即医生知道患者的入组情况,并由临床医生通过互联网录入患者冠脉造影(或 PCI)的临床资料。因而,该研究在很大程度上存在偏向性。(2)该研究缺乏对入选患者详细资料的检测和相关事件的正确判断,且未收集直接 PCI 后即刻 TIMI 血流情况、ST 段抬高总和恢复程度及心肌梗死面积等资料。(3)尽管该研究入选标准较宽,但高危患者(如心源性休克)仍较少。

当前,中国急性 STEMI 诊治指南对导管血栓抽吸的推荐意见与国外指南相似。我国介入医生在对急性 STEMI 患者行直接 PCI 时,大多采用导管血栓抽吸。该方法操作简单、易行,通常在导引钢丝通过阻塞病变后 1~2 min 内即能顺利完成。在许多情况下,导管抽吸可清除较大、较多的血栓(甚至肉眼可观察到)。更为可喜的是,导管血栓抽吸通常无并发症,能使冠脉血流即刻获得显著改善。一些临床试验也提示,经导管血栓抽吸后再行直接 PCI(支架术)能有效改善患者的左心室功能和临床预后。我认为,对所有 STEMI 患者直接 PCI(支架术)前,应对 IRA 阻塞程度、血流情况以及血栓负荷作风险分层。当 IRA 粗大、完全阻塞或血管内血栓负荷较大时,导管血栓抽吸疗效显著;当 IRA 细小、次全阻塞、无明显血栓时,则无须行导管血栓抽吸,甚至可直接行支架术。为减少导管操作本身引起的远端血栓性栓塞和无复流并发症,在抽吸导管时,操作需轻柔,并保持持续负压抽吸,必要时可多次抽吸。导管血栓抽吸联合冠脉内用药(尤其是血小板 II b/III a 受体阻滞剂)有望进一步提高 STEMI 直接 PCI 的疗效。INFUSE-AMI 试验证明,冠脉内注射血小板 II b/III a 受体阻滞剂阿昔单抗可有效降低心肌梗死面积。既往研究表明,冠脉内给药(可直接抽吸导管内注入)可以增加 STEMI 患者 IRA 开通率,改善心肌微循环供血(ST 段抬高总和下降幅度和心肌呈色分级),缩小心肌梗死面积(心肌肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶下降),改善左心室重构(射血分数升高)及临床预后(心脏事件减少)。有趣的是,导管血栓抽吸后,冠脉内注射尿激酶的获益不及替罗非班。这可能与尿激酶并不能抑制冠状循环的血小板功能有关。STEMI 直接 PCI 联合冠脉内其他药物(如血管紧张素转换酶抑制剂、腺苷等)治疗可能有益于进一步提高临床疗效。

尽管 STEMI 直接 PCI 联合导管血栓抽吸的疗效尚待大规模随机试验(TOTAL 研究)验证,就目前情况而言,直接 PCI 时导管血栓抽吸仍然是拯救 STEMI 患者的有效方法。

3 STEMI 直接 PCI 时 IABP 的应用

IABP 是目前最为常用的机械辅助循环装置,它能够有效改善体循环、冠脉舒张压和心肌血供,并促进缺血心肌修复,但 IABP 降低心源性休克患者死亡率的结论还存在争议。这一结论主要基于注册登记资料,而非随机对照研究。最近公布的 IABP SHOCK II 研究纳入 600 例拟行直接 PCI 的 STEMI 患者,入选者符合心源性休克诊断标准,即收缩压 < 90 mmHg 且持续 30 min、使用儿茶酚胺后收缩压 > 90 mmHg、肺水肿、重要脏器灌注不足(尿量 < 30 ml/h)。入选者被随机分成 IABP 组和非 IABP 组。结果发现,两组的 30 d 和 6 个月死亡率无显著差异^[5-6]。为此,多个欧美 STEMI 诊治指南将 IABP 的应用推荐水平降为 II b 类。Sjaauw 等^[7]荟萃分析发现,STEMI 并发心源性休克时,IABP 能有效逆转组织低灌注,使 30 d 死亡率下降 11%。为达最佳疗效,需联合 PCI 迅速开通 IRA。IABP 也可用于低血压、低心排量及药物治疗无效的心源性休克患者;还可预防性应用于大面积梗死、年龄 > 75 岁、既往有心力衰竭病史、左主干或三支血管病变、持续低血压、Killip III~IV 级、收缩压 < 120 mmHg 且持续性心动过速等。当出现机械性并发症(乳头肌断裂或室间隔穿孔)时,IABP 则成为冠脉造影、血管重建、修补术前稳定血流动力学的措施。

我的观点是,对无心源性休克的急性 STEMI 患者,直接 PCI 前不建议作常规性 IABP 治疗;但对于 STEMI 伴早期休克患者,应尽早应用 IABP。IABP 对血压及冠脉血流的影响依赖于左心室功能状态,故血液动力学“崩溃”患者中,IABP 仅提供很小的循环支持。经皮左心室辅助装置(ECMO)部分或完全替代了心脏泵血功能,减轻左心室负担,维持全身组织、器官的血液灌注。

4 直接 PCI 时应优选经桡动脉路径

多个荟萃分析结果表明,经桡动脉路径冠脉介入治疗创伤小、出血并发症少、术后患者可早期下床活动,因而深受介入医生和患者的青睐。在中国绝大多数医疗机构中,约 90% 以上的普通 PCI 均经桡动脉路径完成。但在欧美国家,经桡动脉路径 PCI 开展尚不普遍(约 < 50%)。目前,经桡动脉路径直接 PCI 的安全性和疗效还未完全明确。

HORIZON-AMI 研究显示,经桡动脉路径直接 PCI 比经股动脉路径的出血并发症明显减少,尤其在同时接受较强抗血小板、抗凝治疗的患者中更为显著。最近,ESC 大会上报道指出,与经股动脉路径相比,经桡动脉路径直接 PCI 可显著减少糖尿病合并 STEMI 患者的 30 d 和 1 年死亡率以及严重出血并发症。我们对连续 721 例急性 STEMI 直接 PCI 的观察也证实,经桡动脉路径直接 PCI 可提高 30 d 无 MACE 生存率^[8]。尽管经股动脉路径直接 PCI 可以使用止血器(如封堵器或缝合器),但这些器材本身也有引起出血的潜在风险(特别是当血管存在严重钙化时),而且这些器材的应用势必增加患者的医疗费用。经桡动脉路径直接 PCI 仅偶然引起前臂水肿,且易纠正。同时,对于有经验的介入医生来说,桡动脉穿刺与股动脉穿刺一样容易,并不会耗时过多。因此,我认为经桡动脉路径直接 PCI 在未来定会得到更广泛的应用,其推荐水平必将提高。

5 抗血小板治疗的药物选择

抗血小板治疗是 STEMI 直接 PCI 疗效的重要保证。以往临床在直接 PCI 术前常规给予负荷量阿司匹林 300 mg 联合氯吡格雷 600 mg,但氯吡格雷的高峰作用时间为口服后 2 h。近年,随着 STEMI 治疗区域网络化管理的建立,越来越多的 STEMI 患者在发病后短时间内即接受直接 PCI。因此,急需研发新型抗血小板药物(如替格瑞洛、普拉格雷)。最新的 STEMI 诊治指南指出,氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷均为 I B 类推荐。PLATO 研究显示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛能更显著地降低 STEMI 患者心血管死亡、心肌梗死和脑卒中发生率,但两者的出血并发症相似。最近,ESC 和《新英格兰医学杂志》公布了 ATLANTIC 试验结果,该研究将症状发生 6 h 内接受直接 PCI 的 1 860 例 STEMI 患者随机分为救护车(院前)和导管室内替格瑞洛治疗组(初始剂量 180 mg 顿服;维持剂量 90 mg、每日 2 次)。主要终点为 PCI 前 ST 段抬高下降 >70% 和冠脉造影 TIMI 3 级血流发生率,次要终点为 30 d MACE 和支架血栓形成发生率。结果显示,两种给药方式的主要终点相似,出血并发症也无显著差异。与导管室内给药相比,院前替格瑞洛治疗使支架血栓形成发生率明显降低($P=0.02$)^[9]。这提示替格瑞洛能快速、有效地抑制血小板聚集,可能更有利于 STEMI 患者的直接 PCI 治疗。

综上所述,直接 PCI 是当前首选的急性 STEMI 再灌注疗法;对多支血管病变 STEMI 患者直接 PCI

时,原则上应该仅对 IRA 治疗,但出院前择期行完全血运重建有助于改善预后;直接 PCI 时,应根据病变的性质和血管大小以及血栓负荷情况,作出导管血栓抽吸的决策;STEMI 合并心源性休克时,IABP 应用仍是合理的;STEMI 直接 PCI 应倡导经桡动脉路径;院前(早期)替格瑞洛治疗可能有益于减少支架血栓形成。一句话,个体化治疗仍然相当重要,我十分期待将来有更多的临床研究,以进一步创新更为优化的疗法。

参 考 文 献

- [1] Tamis-Holland JE, O'Gara P. Highlights from the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of ST-elevation myocardial infarction and beyond[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(4):252-259.
- [2] Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2013, 369(12):1115-1123.
- [3] Kelly DJ, McCann GP, Blackman D, et al. Complete Versus culprit-Lesion only Primary PCI Trial (CVLPRIT): a multicentre trial testing management strategies when multivessel disease is detected at the time of primary PCI: rationale and design[J]. EuroIntervention, 2013, 8(10):1190-1198.
- [4] Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2013, 369(17):1587-1597.
- [5] Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial[J]. Lancet, 2013, 382(9905):1638-1645.
- [6] Khashan MY, Pinsky MR. Does intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock improve outcome? [J]. Crit Care, 2013, 17(2):307.
- [7] Sjaauw KD, Engström AE, Vis MM, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? [J]. Eur Heart J, 2009, 30(4):459-468.
- [8] Zhang Q, Qiu JP, Zhang RY, et al. Improved outcomes from transradial over transfemoral access in primary percutaneous coronary intervention for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and upstream use of tirofiban[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(6):1063-1068.
- [9] Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):1016-1027.

(收稿:2014-11-04 修回:2014-11-06)

(本文编辑:孙 雯)