

冠脉介入围手术期及长期抗血小板治疗

刘 鸣 张文全 王明瑜 金惠根 刘宗军

【摘要】 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)围手术期及术后长期的抗血小板药物治疗是手术成功、减少患者术后不良心血管事件的重要保证。该文主要介绍 PCI 围术期及长期的抗血小板治疗中常见临床问题的最新进展。

【关键词】 经皮冠状动脉介入治疗;抗血小板药物;围手术期;术后管理

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.010

近十年来,我国接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者呈快速增长趋势。临床研究证实,PCI 术能改善稳定型心绞痛患者症状以及急性冠脉综合征(ACS)患者的预后,目前已成为冠心病患者药物治疗以外最重要的治疗手段,患者术后也需要长期行冠心病二级预防性抗血小板治疗。根据最新临床研究及治疗指南,在 PCI 围手术期及术后长期给予积极、规范且个体化的抗血小板治疗,对于手术成功及改善远期预后至关重要。

临床上常用的抗血小板药物有阿司匹林、氯吡格雷。其他抗血小板药物(第三代噻吩吡啶类药物普拉格雷、非噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 拮抗剂替格瑞洛等)已在临床研究中证实了疗效^[1-2],糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(如阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班)通常在发现新鲜血栓的 ACS 患者术中应用;西洛他唑主要用于 PCI 术后患者的三联治疗,以加强抑制血小板聚集作用。

1 围术期抗血小板治疗

PCI 围术期抗血小板治疗的药物选择、起始及维持时间、药物剂量由患者的临床特征决定,需要与患者冠心病的治疗相结合。

1.1 择期手术

适用于稳定型心绞痛患者或为明确诊断而行冠状动脉(冠脉)造影者。由于术前无法预知造影结果、有无支架置入指征,所有患者术前均应给予负荷量阿司匹林 300 mg + 氯吡格雷 300 mg 顿服,以期达到最大药物效能。阿司匹林负荷量应在术

前 2~24 h 给予,术前已长期用药者可予维持量~负荷量^[3]。氯吡格雷负荷量应至少在术前 6 h 给予,推荐术前 1 d 给予。未能提前 6 h 给予负荷量者应在术前 2 h 给予氯吡格雷 600 mg 顿服,以期最快达到抗血小板作用,加强血小板活性抑制。冠脉造影显示冠脉正常、未行介入治疗者可停用氯吡格雷,阿司匹林的用法则根据冠脉病变及基础疾病决定。PCI 术后常规给予阿司匹林 75~100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 维持治疗,有糖尿病、再发心肌梗死、曾发生支架内血栓及复杂病变等血栓风险高的介入治疗患者可将氯吡格雷剂量加大至 150 mg/d 维持^[4]。通常无需加用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂。若术前未服用氯吡格雷负荷量,或术中发现血栓形成、血流缓慢、血管急性闭塞及严重、复杂病变可予加用^[3-4]。而普拉格雷、替格瑞洛在择期手术、稳定型心绞痛患者中应用尚无临床依据。

1.2 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)

术前阿司匹林 300 mg 负荷后 75~100 mg/d 维持联合氯吡格雷 600 mg 负荷后 75 mg/d 维持;或普拉格雷 60 mg 负荷后 10 mg/d 维持;或替格瑞洛 180 mg 负荷后 90 mg 每日 2 次维持。为尽快从口腔吸收,肠溶剂型的阿司匹林应嚼服。既往已经长期服用阿司匹林者方案同前,已长期服用氯吡格雷者建议术前给予氯吡格雷、普拉格雷或替格瑞洛三者之一的负荷量^[4,5]。临床研究显示,普拉格雷及替格瑞洛 2 种新药在减少缺血事件的同时有增加出血的风险,故药物选择应慎重权衡患者的抗栓获益与出血风险^[6]。

早期临床研究表明,ACS 及介入治疗患者静脉

应用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班)可显著减少 30 d 及 6 个月时的心脏缺血事件。但随着噻吩吡啶类抗血小板药物的规范化应用,新近的临床研究未能证实在接受介入治疗的 ACS 患者中获益,其应用也更加局限^[7-8]。

1.3 急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)

应尽早口服抗血小板药物:阿司匹林 300 mg 负荷(嚼服)后 75~100 mg/d 维持联合氯吡格雷 600 mg 负荷后 75 mg/d 维持,或普拉格雷 60 mg 顿服后 10 mg/d 维持,或替格瑞洛 180 mg 负荷后 90 mg 每日 2 次维持^[4-5,9]。

在接受双联抗血小板治疗的 STEMI 患者中,静脉应用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂能否获益尚无定论,故推荐有选择性地在此类患者中应用。目前,冠脉内应用的研究结论不一致,但合适的病例可以酌情选用。

2 PCI 术后长期抗血小板治疗

ACS 患者术后行双联抗血小板治疗(阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 或普拉格雷 10 mg/d 或替格瑞洛 90 mg 每日 2 次)至少 1 年;非 ACS 患者中,金属裸支架置入术(BMS)后应维持双联治疗至少 1 个月;药物洗脱支架置入术(DES)后则应维持至少 1 年^[3,5]。

对于既往有支架内血栓、双联抗血小板治疗期间出现 ACS 及冠脉广泛病变者,可考虑双联抗血小板治疗维持 1 年以上^[11]。同时接受抗凝治疗的患者可选择 BMS 以尽量缩短三联治疗时间,并严格控制国际标准化比值(INR)在 2.0~2.5,以降低出血风险^[6,12]。

3 特殊情况下的抗血小板治疗

3.1 出血并发症

出血是 PCI 术后常见并发症,可导致 PCI 术后短、长期死亡风险升高 2.8~6.8 倍,其影响不亚于再发心肌梗死^[13]。

术后早期出血大部分与手术入路相关,发生率约为 1~10%^[14]。其危险因素包括患者高龄、低体质指数(BMI)、肾功能不全、术前贫血,以及急诊手术、入路选择、鞘管大小等手术操作相关因素。采取适当的措施可显著减少出血发生率,具体包括应用比伐卢定抗凝,选择桡动脉入路,使用动脉闭合装置,根据体质量、肾功能调整肝素、替罗非班等

药物剂量,根据手术需要选用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂^[3,13]。据统计,PCI 患者颅内出血发生率为 0.3%~0.6%、死亡率高,一旦证实应立即停用全部抗栓药物^[15]。

PCI 术后的远期出血风险主要来自双联抗血小板治疗。PCI 围术期出血易于观察,出血定义(如 TIMI、GUSTO、BARC 等)明确、可量化,相关的临床研究较为丰富,但术后长期的出血事件难以随访,且出血的终点事件缺乏统一定义。针对术后长期双联抗血小板治疗的出血并发症的研究较为缺乏。现有的临床资料显示,DES 术后双联抗血小板治疗 1 年 8% 的患者发生出血事件,3% 为 TIMI 定义大出血^[14,16];Ko 等^[17]报道,年龄>65 岁的 PCI 患者术后接受双联抗血小板治疗 1 年后,2.5% 的患者因出血再入院,其中 56% 为消化道出血;双联抗血小板药物联合华法林应用是远期出血的重要危险因素。因出血或出血后停用抗血小板药物而导致死亡、支架内血栓形成的发生率明显升高,故对于出血风险高的患者,可以考虑行 BMS 或心外科手术,以减少双联抗血小板治疗时间^[16]。长期双联治疗消化道大出血发生率约为 2%。既往有消化道出血的患者应同时服用质子泵抑制剂(PPI)以预防再出血;对于消化道出血风险高的患者(高龄、同时应用华法林、激素、非甾体类抗炎药、幽门螺杆菌感染者),预防性应用 PPI 也是合理的^[18]。一项随机对照研究显示,心血管疾病患者消化道出血相关的不良预后主要为心血管源性死亡,故建议对生命体征平稳、再出血风险低及心血管事件风险高的患者,不予停用抗血小板药物;停用后尽早恢复抗血小板治疗(5 d 内加用氯吡格雷,情况允许时 5~7 d 内加用阿司匹林)^[15]。长期双联抗血小板治疗所致的小出血事件极为常见,术后 1 年发生率可达 40%,须提醒患者切勿自行停药。

3.2 外科手术

研究显示,阿司匹林、氯吡格雷未增加除神经系统外其他外科手术的死亡率。停用抗血小板药物是 PCI 术后患者支架内血栓形成最重要的危险因素。因此,建议根据手术缓急并权衡出血、血栓风险大小决定治疗方案,尽可能保留使用阿司匹林。PCI 术后进行其他外科手术支架内血栓形成风险较高,可在术前 5 d 停用氯吡格雷而改予静脉应用半衰期较短的糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(如替

罗非班)。需注意低分子肝素不能替代双联抗血小板治疗。出血风险高的外科手术(如冠状动脉旁路移植术),可在术前 5 d 停氯吡格雷,或术前 7 d 停普拉格雷,或术前 5 d 停替格瑞洛,而阿司匹林应继续服用^[4]。

3.3 氯吡格雷抵抗

目前,将用药后二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率降低 $<10\%$ 定义为氯吡格雷抵抗。其发生率约 $5\% \sim 35\%$,与 CYP2C19 等基因的多态性、用药依从性、其他合并用药、吸烟、饮食、用药前的血小板活性等因素相关^[19-20]。加大剂量或换用其他药物(如普拉格雷)的临床获益尚存争议^[19],需进一步明确可能获益的患者群体。这类患者再发心脏缺血事件的风险较高。

3.4 合并心房颤动

接受 PCI 治疗、CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 的心房颤动患者,建议加用维生素 K 拮抗剂,但三联抗栓治疗时间应尽可能缩短^[9]。介入治疗可选用 BMS(而非 DES)。WOEST 随机对照研究表明,已长期应用华法林抗凝的 PCI 术后患者中,与阿司匹林+氯吡格雷+华法林三联治疗相比,应用氯吡格雷+华法林的出血风险减少,而血栓形成风险并未增加,是可以选用的方案^[21]。

参 考 文 献

- [1] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2007, 357(20):2001-2015.
- [2] Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(6):672-684.
- [3] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(24):e44-e122.
- [4] Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2010, 31(20):

2501-2555.

- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. 中华危重症医学杂志, 2012, 5(3):169-180.
- [6] 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2012, 126(7):875-910.
- [7] Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial[J]. JAMA, 2007, 297(6):591-602.
- [8] Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 360(21):2176-2190.
- [9] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2013, 127(4):e362-e425.
- [10] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23):2205-2241.
- [11] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34(38):2949-3003.
- [12] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2012, 33(20):2569-2619.
- [13] Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention [J]. JAMA, 2013, 309(10):1022-1029.
- [14] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus

- report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23):2736-2747.
- [15] Bhalal N, Taggar JS, Rajasekhar P, et al. Anticipating and managing bleeding complications in patients with coronary stents who are receiving dual antiplatelet treatment [J]. BMJ, 2011, 343: d4264.
- [16] Musumeci G, Rossini R, Lettieri C, et al. Prognostic implications of early and long-term bleeding events in patients on one-year dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 80 (3):395-405.
- [17] Ko DT, Yun L, Wijeyesundera HC, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of hospitalization for late bleeding after percutaneous coronary intervention for patients older than 65 years [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3 (2): 140-147.
- [18] Tanigawa T, Watanabe T, Nadatani Y, et al. Gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention [J]. Digestion, 2011, 83(3):153-160.
- [19] Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(24):2159-2164.
- [20] 邢元, 李为民. 氯吡格雷抵抗中基因多态性研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(2):91-94.
- [21] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial [J]. Lancet, 2013, 381(9872):1107-1115.

(收稿:2014-07-07 修回:2014-08-17)

(本文编辑:孙雯)



马上扫一扫

欢迎您访问《国际心血管病杂志》!