

围手术期抗血小板治疗策略

连利珊 李拥军

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院血管外科 (北京 100730)

【摘要】 目前由于心脑血管疾病的增多,越来越多的患者应用抗血小板药物作为一级、二级预防,尤其是接受心脏手术后的病人更需要长期接受抗血小板药物治疗。但是,当这些病人需要手术治疗时,术前充分地评估患者心脑血管血栓事件的风险和术后抗血小板药物引起的出血风险至关重要。

【关键词】 抗血小板; 围手术期; 心脑血管事件; 出血; 风险

【中图分类号】 R973;R619

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.001

Perioperative strategies for antiplatelet drug use Lian Li-shan, Li Yong-jun. Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

【Abstract】 At present, with the increasing in cardiovascular and cerebrovascular diseases, more and more patients use antiplatelet drugs for primary or secondary prevention, especially for the patients undergoing the cardiac surgery who need long-term antiplatelet drug therapy. But when such patients require surgery, it is important to evaluate the preoperative cardiovascular and cerebrovascular events risk and antiplatelet drug-induced bleeding risk in postoperative period. According to the risk classification, we decide how to use the antiplatelet drug therapy during the perioperative period and essentially protect the security of the antiplatelet drug therapy.

【Key words】 Antiplatelet therapy; Perioperative period; Cardiovascular and cerebrovascular event; Bleeding; Risk

随着人们生活方式的改变,心脑血管血栓事件的发生率越来越高。目前,抗血小板药物治疗作为心脑血管疾病的一、二级预防普遍应用于临床,长期服用可以降低 21% 的心血管事件和 25% 的卒中^[1]。Giuseppe 等 Meta 分析发现,未坚持或停用阿司匹林患者主要心脏事件风险升高 2 倍,在冠状动脉内支架植入患者中该类风险还会增加^[2]。所以对于长期接受抗血小板药物治疗的患者需要进行手术时,围手术期抗血小板药物的应用关系到整个围手术期的血栓形成与出血风险。

1 抗血小板药物种类

抗血小板药物分为不可逆性和可逆性抑制血小板功能两种,不可逆性抑制血小板功能的

药物有阿司匹林和氯吡格雷,阿司匹林在作用后几分钟之内即可发挥最大的抗血小板作用。维持剂量(每天 75mg)的氯吡格雷需要 5 ~ 10d 达到最大的抗血小板作用,负荷剂量(每天 300 ~ 600mg)的氯吡格雷需要 12 ~ 15h 可以达到最大的抗血小板作用。停止药物应用后,血小板的功能每天将恢复 10% ~ 15%,需要 7 ~ 10d 才可以完全形成一个新的血小板池。可逆性抗血小板药物包括西洛它唑,非甾体类消炎药等,其在体内的作用时间取决于各自的消除半衰期。新出现的一些短效的抗血小板药物如 IIb / IIIa 糖蛋白受体拮抗剂(如替罗非班)在 2 ~ 4h 内发挥最强的抑制血小板作用。此外,因其快速清除率和半衰期短可以保证在停用 2h 内,体内的促凝血功能就可完全恢复。

2 围手术期血栓风险

抗血小板药物主要用于心脑血管疾病的一、二级预防，在围手术期对于心脑血管事件发生风险不同的患者，抗血小板药物的治疗原则不同。对于存在心脑血管事件高风险的患者（心肌梗死、经皮冠脉介入治疗、裸支架植入、冠状动脉搭桥术后小于 6 周；药物支架植入术小于 12 周；脑卒中发生小于 2 周）及卒中风险患者 [心肌梗死、经皮冠脉介入及裸支架植入术、冠状动脉搭桥术或卒中后 6 ~ 24 周；药物支架植入后大于 12 个月；糖尿病；低射血分数；支架存在高风险（远端，长段，数量多，重叠，小血管，有分支）]（表 1）。一项随机临床试验表明围手术期继续使用抗血小板药物可以显著降低心肌梗死及其他心血管事件风险，所以，在围手术期继续使用抗血小板药物可以获益^[3]。对于心脑血管低风险患者（心肌梗死，经皮冠脉介入，裸支架植入，冠状动脉搭桥术，脑卒中大于 6 个月；药物支架植入大于 12 个月）（表 2），在围手术期继续抗血小板治疗并未受益，可以停用抗血小板药物^[3-4]。目前，还没有随机临床试验研究术前何时停用抗血小板药物比较合适，对于是否在术前 7 ~ 10d 停用（即抗血小板作用完全恢复）还是更接近手术时间关系到围手术期的血栓风险与出血风险的大小^[5]。

3 围手术期的出血风险

表 1 心脑血管事件风险及手术相关的出血风险分级

手术出血 风险	心脑血管事件		
	低危	中危	高危
	心肌梗死，经皮冠脉介入，裸支架植入，冠状动脉搭桥术，脑卒中大于 6 个月；药物支架植入大于 12 个月	心肌梗死，经皮冠脉介入及裸支架植入术，冠状动脉搭桥术或卒中后 6 ~ 24 周；药物支架植入后大于 12 个月；糖尿病；低射血分数	心肌梗死，经皮冠脉介入治疗，裸支架植入，冠状动脉搭桥术后小于 6 周；药物支架植入术小于 12 周；脑卒中发生小于 2 周
低	择期手术：可以	择期手术：可以，维持阿司匹林或氯吡格雷	择期手术：推迟；必须的急诊手术：可以，维持阿司匹林和氯吡格雷
中	择期手术：可以 维持阿司匹林	择期手术：可以，维持阿司匹林或氯吡格雷	择期手术：推迟；必须的急诊手术：可以，维持阿司匹林和氯吡格雷
高	择期手术：可以维持 他丁治疗（术前 7d）	择期手术：推迟；急诊手术：维持阿司匹林，或者用替罗非班替代阿司匹林；停止氯吡格雷。	仅仅急诊手术可以进行：维持阿司匹林用替罗非班或肝素桥联

Burger 等^[6]Meta 分析表明，阿司匹林可使出血风险增加 1.5 倍，但未发现出血相关并发症发生率和死亡率增加。对这种潜在的出血风险，一项超过 49000 例接受非心脏手术的病人的 Meta 分析发现，围手术期继续使用抗血小板药物增加了出血的整体风险（RR:1.5），但并没有增加需要医疗干预的出血^[3]。一项超过 8000 例接受心脏手术患者的随机试验发现，术前 5d 内使用阿司匹林降低了总体死亡率，并没有出现如心包出血需要再次手术的并发症^[7]。目前，一项研究表明，单独使用氯吡格雷的患者比单独使用阿司匹林的患者出血风险高 33%（RR:1.33, 95%CI:1.11 ~ 1.59）^[3]。提示氯吡格雷的抗血小板作用大于阿司匹林。此外，围手术期的出血风险与手术方式有关（表 2）^[8-10]。不同的手术方式，术后的出血风险不同。

4 临床策略

对于围手术期的患者面临的心脑血管风险和可能出现的出血风险，应当根据病人的具体临床情况如手术方式，术前患者的心脑血管事件风险的评估以及患者术后出血风险的评估，来制定围手术期的抗血小板药物的治疗策略，保证患者的围手术期安全。

4.1 进行牙科、眼科等小手术的患者

对于需要接受牙科处理的患者，一些小的随机试验（小于 100 个病人）表明，阿司匹林

表 2 手术出血风险

风险分级	手术类型
高	颅内或脊髓手术；大血管手术（腹主动脉瘤，主动脉搭桥）；大泌尿外科手术（前列腺切除和膀胱癌切除）；大的骨科手术（髌/膝关节置换）；肺叶切除；肠胃和手术；永久性起搏器或除颤器；择期手术（大结肠息肉切除）
中	其他腹部手术；其他胸部手术；其他骨科手术；其他血管外科手术；择期小息肉切除术，前列腺穿刺，颈部穿刺
低	腹腔镜胆囊切除术；腹腔镜疝修补；非白内障眼科手术；冠脉造影；胃镜或肠镜；胸穿，骨穿等
极低	拔牙；皮肤活检；白内障手术

继续使用并没有增加大出血的发生^[11]。所以对于接受牙科处理，经皮穿刺，白内障手术的患者，在围手术期可以继续抗血小板药物治疗，而不需要在术前 7 ~ 10d 停用。

4.2 接受其他外科手术的患者

围手术期抗血小板药物的使用原则主要是平衡心脑血管事件发生的风险和手术的出血风险。对于心脑血管处于高风险的患者，接受出血风险为低危、中危的手术时（表 2），建议继续双抗治疗（表 2）；当进行有高出血风险的手术时，可以停用氯吡格雷，使用阿司匹林和其他桥联过渡药物^[12]。

对于抗血小板药物的桥联过渡治疗方法，目前很多文献报道的短效的抗血小板药物为 IIb/IIIa 糖蛋白受体拮抗剂替罗非班等。Morici 等^[13]在 2013 年对 30 例接受双抗治疗需要行手术的患者进行研究，在术前 5d 停止氯吡格雷，维持阿司匹林治疗。术前 4d 开始替罗非班静脉泵入，术后 2h 重新泵入，维持到开始双抗治疗的 6h 后。术后 30 例病人均未发生心脑血管血栓事件、出血事件。对 100 例正在接受双抗治疗而在围手术期用 IIb/IIIa 糖蛋白受体拮抗剂桥联患者的研究发现：IIb/IIIa 糖蛋白受体拮抗剂与阿司匹林或肝素一起使用，将会增加围手术期出血的风险^[14]。此外，少数的病例报道 IIb/IIIa 糖蛋白受体拮抗剂桥联治疗后出现了需要再次手术干预的支架内血栓事件^[15]。所以，目前 IIb/IIIa 糖蛋白受体拮抗剂桥联治疗确切效果仍需要大规模临床试验。在桥联抗血小板治疗中用肝素过度的病例报道很少，因为肝素的抗凝机制与抗血小板作用不同，且肝素有引起

血小板减低症可能，认为是不安全的，而低分子肝素（LMWH）主要用于静脉血栓的预防，并不用于预防动脉血栓事件。此外，术后双抗治疗应当尽早开始，有文献报道氯吡格雷术后开始每天给予负荷剂量 300mg，然后改为每天 75mg^[16]。对于有心脑血管高风险的患者，在进行高出血风险手术时我们的经验是：不直接停用抗血小板药物，仍维持阿司匹林继续使用或者采用术前短效抗血小板药物桥联比较安全。

对于心脑血管中风险的患者，在围手术期中度出血风险的手术，可以继续使用阿司匹林或者氯吡格雷；当进行高出血风险手术的患者，停用氯吡格雷，继续使用阿司匹林。在心脑血管低风险患者，建议可以停止使用阿司匹林。

4.3 心脏围手术期抗血小板药物使用

10% ~ 15% 长期服用阿司匹林和氯吡格雷的病人会因急性冠脉综合征需要行急诊冠脉搭桥手术^[17]。对于这样的病人，如何在围手术期进行抗血小板药物的治疗关系到病人的安全。大规模的亚组分析表明^[18-19]：如果氯吡格雷在术前 5d 继续使用，会有 50% 出血风险，70% 需要输血治疗；但是，如果在术前 5d 停止氯吡格雷的使用，这个风险就会减小^[20]。所以，对于来不及在术前 5d 停止氯吡格雷治疗的患者需要进行急诊冠脉搭桥手术时，考虑会增加术后出血的风险，应当在术前给患者输入血小板或使用抗纤维蛋白溶解的药物如氨甲环酸。在接受阿司匹林长期治疗的患者需要进行冠脉搭桥手术时，应当继续使用阿司匹林而不是术前 7 ~ 10d 停用。对于长期服用阿司匹林和氯吡格雷的患者在进行冠脉搭桥手术时，建议继续阿

司匹林治疗，术前 5d 停止使用氯吡格雷。

4.4 非心脏大血管手术

因为血管疾病是一种全身性的疾病，在冠脉疾病预防或手术后需要长期服用抗血小板药物治疗的患者，常常需要行其他部位血管手术。血管外科医生在抗血小板药物的使用方面同样应当仔细地评估患者的心脑血管事件风险和手术本身的出血风险。文献报道手术方式也与患者的心脑血管事件发生的风险相关，在颈动脉内膜剥脱术，外周动脉搭桥术的围手术期连续应用抗血小板药物可以很好地获益，应当继续抗血小板药物治疗^[7, 21]。在进行如腹主动脉瘤修复、主动脉-股动脉搭桥术这种有高出血风险的手术时，根据我们的经验，心脑血管低风险患者在围手术期可以停用阿司匹林；中度风险患者，维持阿司匹林的继续治疗；高风险患者，维持阿司匹林同时需要桥联抗血小板作用过渡至恢复双抗治疗。

5 冠脉支架术对围手术期的影响

目前，接受冠脉支架植入手术治疗的病人越来越多，在这些病人中会需要长期地服用抗血小板药物治疗，对于这样的病人，考虑到围手术期支架内血栓再形成的风险和出血风险，如何处理围手术期的抗血小板药物的使用是比较常见的一个挑战性问题^[22]。在一项超过 22000 例支架植入的 2 年内需要手术治疗的病人中，术后支架血栓形成的发生率为 2% ~ 5%^[23]。所以，考虑到支架植入后停止抗血小板药物会增加血栓再形成的风险，国外胸科协会(ACCP9)指南建议，在接受抗血小板药物需要手术的患者，建议推迟手术到裸支架植入后 6 周，药物支架植入后 6 个月；当病人在此期间需要行急诊手术时，建议围手术期继续双抗治疗。

总之，在围手术期抗血小板药物的临床治疗中，保证患者的围手术期安全是最重要的。这就要求要针对病人的具体情况，术前充分评估患者的心脑血管事件发生的风险，患者进行的手术方式相关的出血风险，决定围手术期抗血小板药物的治疗策略。

【参考文献】

- [1] Connors JM, Wiener-Kronish JP. Continuing aspirin in the perioperative patient[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(5): 820.
- [2] Vaclavik J, Taborsky M. Antiplatelet therapy in the perioperative period[J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 2(1): 26-31.
- [3] Metersky ML, Nathanson I. Introducing the future of ACCP Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 14(1): 285-286.
- [4] Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC)[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 10(5): 743-749.
- [5] Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period[J]. *Anesth Analg*, 2011, 11(2): 292-318.
- [6] Ma HP, Keyoumu N, Chen L, et al. [A meta-analysis on efficacy of antifibrinolytic agents during perioperative period in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with antiplatelet agents][J]. *Chin Med*, 2011, 3(9): 759-763.
- [7] Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 10(4): 305-312.
- [8] Asao Y, Shimizu T, Higuchi T, et al. [A retrospective study on perioperative bleeding in patients for hip fracture surgery in patients treated with or without antiplatelet/anticoagulating drugs][J]. *Masui*, 2011, 60: 436-440.
- [9] Douketis JD. Perioperative management of patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: a clinician-oriented and practical approach[J]. *Hosp Pract*, 2011, 3(9): 41-54.
- [10] Collyer TC, Reynolds HC, Truyens, et al. Perioperative management of clopidogrel therapy: the effects on in-hospital cardiac morbidity in older patients with hip fractures[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 10(7): 911-915.
- [11] Manchikanti L, Benyamin RM, Swicegood JR, et al. Assessment of practice patterns of perioperative management of antiplatelet and anticoagulant therapy in interventional pain management[J]. *Pain physician*, 2012, 1(5): E955-968.
- [12] Matsuoka T, Inoue K, Mizuno K, et al. [Heparin as bridging anticoagulant and antiplatelet therapy during the perioperative period][J]. *Hinyokiko Kyo*, 2012, 5(8): 223-226.
- [13] Morici N, Cantoni S, Savonitto S. Antiplatelet therapy for patients with stable ischemic heart disease and baseline thrombocytopenia: Ask the hematologist[J]. *Platelets*, 2013 Sep 27. [Epub ahead of print].

(下转 16 页)

- Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(2): 168–174.
- [22] Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study [J]. *Hypertension*, 2000, 36(6): 1072–1078.
- [23] Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Rheumatology*, 2007, 46(8): 1372–1374.
- [24] Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, et al. Response to a urate-lowering diet according to polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(5): 903–905.
- [25] Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(10): 1312–1324.
- [26] Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout [J]. *Rheumatology*, 2003, 42 (2): 321–325.
- [27] Dang A, Zhang Y, Liu G, et al. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population [J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(1): 45–50.
- [28] Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics [J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(6): 542–552.
- [29] 陈慧, 杨柳青, 俞玲, 等. 噻嗪类利尿剂、氯沙坦及其复方制剂对高血压患者的血清尿酸水平的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(6): 523–526.
- [30] 苏厚恒, 孙欣, 崔佳佳, 等. 单钠尿酸盐晶体在不同 pH 值环境中的形态变化与意义 [J]. *泰山医学院学报*, 2010, 31(3): 197–199.
- [31] 心血管疾病合并无症状高尿酸血症诊治中国专家共识小组. 心血管疾病合并无症状高尿酸血症诊治建议 (第二版) [J]. *中国心血管病研究*, 2012, 10(4): 241–249.
- [32] Baker JF, Schumacher HR. Update on gout and hyperuricemia [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(3): 371–377.
- [33] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. *Nature*, 2002, 417(6887): 447–452.
- [34] Stevenson M, Pandor A. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in patients with gout: a NICE single technology appraisal [J]. *Pharmacoeconomics*, 2011, 29(2): 133–140.
- [35] 张玉秋. 治疗高尿酸血症致慢性痛风的新药非布司他 [J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(12): 1406–1407.
- [36] Chung Y, Stocker SL, Graham GG, et al. Optimizing Therapy With Allopurinol: Factors Limiting Hypouricemic Efficacy [J]. *Am J Med Sci*, 2008, 335(3): 219–226.
-
- (上接 4 页)
- [14] Mirhosseini SJ, Forouzannia SK, Mostafavi Pour Manshadi SM, et al. Comparison of aspirin plus heparin with heparin alone on asymptomatic perioperative deep vein thrombosis in candidates for elective off-pump coronary artery bypass graft: A randomized clinical trial [J]. *Cardiol*, 2013, 20(2): 139–143.
- [15] Puri A, Bansal A, Narain VS, et al. Comparative assessment of platelet GpIIb/IIIa receptor occupancy ratio with Eptifibatide/Tirofiban in patients presenting with ACS and undergoing PCI [J]. *Indian Heart*, 2013, 6(5): 152–157.
- [16] Lalor N, Conde D, Rodriguez L, et al. Predictors of myocardial infarction after an acute coronary syndrome with clopidogrel and prasugrel [J]. *Am Emerg Med*, 2013, 31(8): 1287–1288.
- [17] Shurlock B. Centres worldwide review percutaneous coronary intervention vs. CABG guidelines for diabetic patients following FREEDOM study [J]. *Eur Heart*, 2013, 3(4): 1014–1016.
- [18] Samama MM, Horellou MH, Achkar A, et al. [Perioperative use of antithrombotic agents: recommendations of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the French Superior Health Authority (HAS)] [J]. *Mal Vasc*, 2010, 3(5): 220–234.
- [19] Augereau C, Couaillac JP, Fonfrede M, et al. [Evaluation of the AFSSAPS clinical practice guidelines on prevention and treatment of thrombo-embolic disease in medicine (2009), in comparison with those of the American College of Chest Physicians (ACCP 2008) with the help of the AGREE tool] [J]. *Ann Biol Clin*, 2011, 6(9): 357–362.
- [20] Steele MJ, Fox JS, Fletcher JP, et al. Clopidogrel dilemma for orthopaedic surgeons [J]. *ANZ Surg*, 2011, 8(1): 774–784.
- [21] Schoenefeld E, Donas K, Radicke A, et al. Perioperative use of aspirin for patients undergoing carotid endarterectomy [J]. *VASA*, 2012, 4(1): 282–287.
- [22] Valgimigli M, Park SJ, Kim HS, et al. Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials [J]. *Int Cardiol*, 2013, 168(3): 2579–2587.
- [23] Matsumi J, Takeshita S, Shishido K, et al. Risk of long-term dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation in octogenarians [J]. *Interv Cardiol*, 2013, 2(6): 114–122.