

急性冠脉综合征早期管理及抗凝药物选择

黄毕 杨艳敏

阜外心血管病医院心内科急重症中心 (北京 100037)

【摘要】 急性冠脉综合征是临床常见的危急重症。随着对急性冠脉综合征病理生理认识的深入,发现易损斑块的破裂、继发血栓形成是急性冠脉综合征发病的重要机制。早期再灌注和抗凝治疗是急性冠脉综合征治疗的两个重要策略。近年来,这两方面的临床研究和循证医学证据越来越丰富,相关指南也推陈出新。

【关键词】 急性冠脉综合征; 再灌注; 抗凝; PCI; 磺达肝癸钠

【中图分类号】 R973.2; R541.4

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.008

Early management and choice of anticoagulants for acute coronary syndrome Huang

Bi Yang Yan-min. Emergency and Intensive Care Center, Fuwai Hospital, Beijing 100037, China

【Abstract】 Acute coronary syndrome (ACS) is an emergent and intensive care disease commonly encountered in clinical practice. With the further study on the pathophysiology of ACS, it is found that rupture of vulnerable plaque is the core mechanism of ACS. Early reperfusion and anticoagulation treatment are two important strategies dealing with ACS. In recent years, abundant clinical studies and evidence-based medicine practice make efforts to this two fields, making the related guidelines updated. In this paper we review the advance in reperfusion and anticoagulation treatment in ACS.

【Key words】 Acute coronary syndrome (ACS); Reperfusion; Anticoagulation; PCI; Fondaparinux

急性冠脉综合征 (ACS) 是急诊科和心内科常见的急危重症。据统计,我国每年新增 ACS 患者约 100 万,同时每年约 100 万患者死于 ACS,严重威胁人们的身体健康。早期再灌注和抗凝是 ACS 治疗的两个重要策略。近年来,ACS 在这两方面的临床研究和循证医学的证据越来越丰富,相关指南也推陈出新。本文就近年来这两方面的进展作简要总结。

1 ACS 的病理生理

与过去急性冠脉缺血事件是由于冠脉粥样硬化斑块进行性增大而堵塞管腔所致的学说不同,近来已肯定炎症反应、脂质代谢、斑块动力学、血小板和凝血系统是一相互联系、相互作用的反馈环路,动脉粥样硬化斑块破裂后,

随之触发血小板激活和凝血酶形成,最终导致血栓是 ACS 主要发病机制。不稳定斑块又称易损斑块,主要病理特征为脂核大,纤维帽薄,斑块肩部炎性细胞浸润明显。当不稳定斑块肩部内膜损伤或破裂时,内膜下基质蛋白暴露,促进血小板和凝血因子激活、血小板聚集,形成血小板血栓。当损伤严重时,则在血小板血栓的基础上形成以纤维蛋白和红细胞为主的闭塞性血栓即红色血栓,冠脉血流完全中断,心电图表现为梗死部位对应导联 ST 段抬高,称为 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI)。当损伤较轻时,则形成血小板血栓或以血小板为主的混合血栓,称为白色血栓。形成白色血栓时,冠脉血流未完全中断,可以冲击血栓而栓塞末梢小动脉,心电图表现为非 ST 段抬高,根据心肌损伤标志

物的升高与否, 分别称为非 ST 段抬高心肌梗死 (USTEMI) 和不稳定型心绞痛 (UA), 两者统称非 ST 段抬高 ACS (USTE-ACS)。

2 STEMI 早期再灌注策略

2.1 FMC-Device (First Medical Contact-Device) 概念及相关循证

2012 欧洲心脏病学会 (ESC) STEMI 指南^[1]及 2013 美国心脏病学院基金会 (ACCF)/ 美国心脏学会 (AHA) STEMI 指南^[2]引入了 FMC-Device 概念作为评价再灌注治疗延迟时间的指标。所谓 FMC-Device, 即首次医疗接触至再灌注策略实施 (溶栓开始或造影剂开始注入) 之间的时间。DANAMI-2 研究^[3]显示, 不管是溶栓治疗还是直接经皮冠脉介入治疗 (PCI), 缩短 FMC-Device 时间可明显降低死亡率, 而 FMC-Device 时间在 120min 以内时直接 PCI 死亡率低于溶栓治疗。2013 ACCF/AHA STEMI 指南关于再灌注策略推荐如下: 适合再灌注治疗的患者应在症状开始后的 12h 以内实施 (I, A); 如果术者经验丰富, 操作及时, 再灌注策略推荐直接 PCI (I, A); 推荐救护车直接将患者送往可行 PCI 的医院, 理想的 FMC-Device 时间是 90min 以内 (I, A); 当首诊医院不具备 PCI 条件时, 要求将患者立即送往可行 PCI 的医院, FMC-Device 时间在 120min 以内 (I, B); 当首诊医院不具备 PCI 条件且送往可行 PCI 的医院时估计 FMC-Device 时间大于 120min, 且患者无溶栓禁忌时应在入首诊医院 30min 内进行溶栓治疗 (I, B); 当发病超过 12h 但未超过 24h, 临床症状和 (或) 心电图提示仍有进行性缺血时再灌注治疗仍然是合理的, 首选直接 PCI (IIa, B)。

2.2 直接 PCI

2013 ACCF/AHA STEMI 指南对直接 PCI 指征推荐: 缺血症状小于 12h (I, A); 缺血症状小于 12h, 但有溶栓禁忌, 不管 FMC 延迟时间长短 (I, B); 心源性休克或急性严重的心力衰竭, 不管从发病至就诊之间时间的长短 (I, B);

发病后 12 ~ 24h 有进行性缺血的表现 (IIa, B)。

2.3 溶栓治疗

即使是在“支架时代”, 溶栓治疗仍有它的一席之地。STREAM 研究^[4]将 1892 例未能在 1h 内接受直接 PCI 的 STEMI 患者分为直接 PCI 组和替泰普酶溶栓治疗组, 观察的主要终点为 30d 内死亡、休克、充血性心力衰竭或再发心肌梗死, 结果表明, 对于未能在 FMC 后 1h 内接受直接 PCI 的患者, 接受溶栓治疗与直接 PCI 疗效相当, 溶栓治疗仅轻微增加颅内出血的风险。2013 ACC/AHA STEMI 诊治指南指出, 对于 FMC 大于 120min, 不能及时接受直接 PCI 的患者, 需接受溶栓治疗。溶栓治疗指征: 缺血症状在 12h 以内 (I, A); 发病后 12 ~ 24h 仍有进行性缺血的表现合并大面积心肌缺血风险或血流动力学不稳定 (IIa, C); 对 ST 段压低的患者不推荐溶栓治疗, 除非怀疑正后壁 (下基底部) 心肌梗死或伴 aVR 导联 ST 段抬高 (III, B)。

2.4 溶栓后 PCI (转运 PCI)

关于溶栓后 PCI (转运 PCI), 2013 ACCF/AHA STEMI 指南推荐: 溶栓后仍有源性性休克或严重心力衰竭的患者, 不管发病时间长短, 推荐立即转往可行 PCI 的医院 (I, B); 溶栓治疗失败或再梗塞的患者, 建议紧急转往可行 PCI 的医院 (IIa, B); 溶栓成功后稳定的患者 3 ~ 24h 内可转往可行 PCI 的医院进一步行 PCI (IIa, B), 因为研究显示^[5], 溶栓后早期常规转运介入可改善患者预后。

3 USTE-ACS 早期再灌注策略

3.1 USTE-ACS 的风险评估

风险评估是 USTE-ACS 入院时的重要内容, 主要目的是通过危险分层筛选出适合再灌注治疗的患者 (高危患者)^[6]。2011 ESC USTE-ACS 指南^[7]指出, 适合侵入性治疗的高危患者。主要条件: ①肌钙蛋白明显升高或降低; ② ST 段或 T 波动态变化; 次要条件: ①合并糖尿病; ②肾功能不全 (C_{cr} 小于 60mL · min⁻¹); ③左

室射血分数降低 (EF 小于 40%)；④早期心肌梗死后心绞痛；⑤近期行 PCI；⑥既往行冠状动脉旁路移植术 (CABG)；⑦全球急性冠状动脉注册事件 (GRACE) 危险评分。其中，GRACE 评分是治疗策略选择的重要依据。研究显示，对于 GRACE 危险评分大于 140 的患者，早期再灌注治疗获益明显^[8]。

3.2 USTE-ACS 再灌注策略

2011 ESC USTE-ACS 诊治指南再灌注策略推荐如下：合并 1 个以上高危条件（见上述）、反复出现缺血症状的患者在症状发作 72h 以内推荐侵入性治疗 (I, A)；缺血风险很高的患者（难治性心绞痛、并发心力衰竭、威胁生命的室性心律失常或血流动力学不稳定）推荐在 2h 内行紧急冠脉造影检查 (I, C)；GRACE 危险评分大于 140 或至少含 1 个高危条件患者推荐 24h 内行早期侵入性策略 (I, A)；无反复缺血发作的低危患者推荐非侵入性检查 (I, A)；再血管化策略应结合临床症状和血管病变的严重性等决定 (I, C)；对无临床意义的狭窄血管不推荐行 PCI (III, C)；低危患者不推荐常规行侵入性评估 (III, C)。

4 STEMI 早期抗凝管理

4.1 直接 PCI 术中抗凝选择

2011 ACCF/AHA PCI 指南^[9]推荐普通肝素 (I, C)、比伐芦定 (I, B) 及依诺肝素 (IIb, C) 均可作为直接 PCI 术中抗凝药的选择。但 ATOLL 研究^[10]发现，与普通肝素相比，依诺肝素在降低直接 PCI 患者 30d 内死亡、心肌梗死并发症、大出血等主要终点及复合终点事件方面，疗效并不优于普通肝素，因而在 2013 ACCF/AHA STEMI 指南中未推荐依诺肝素用于直接 PCI，而依然推荐普通肝素或比伐芦定作为直接 PCI 术中抗凝药物的选择。

4.2 溶栓治疗中抗凝药物选择

2013 ACC/AHA STEMI 指南将普通肝素、依诺肝素和磺达肝癸钠均作为溶栓治疗中抗凝药物选择的 I 级推荐。但是，OASIS-6 研究^[11]

磺达肝癸钠和普通肝素在溶栓治疗患者中亚组分析，结果发现无论是 30d 死亡、再发心肌梗死，还是 90d 或半年死亡及 9d 严重出血事件，磺达肝癸钠均显示优于普通肝素或安慰剂。

4.3 溶栓后 PCI 术中抗凝药物选择

2013 ACC/AHA STEMI 指南推荐 PCI 术中持续使用普通肝素 (I, C)、依诺肝素 (I, B) 至手术结束，不推荐单独使用磺达肝癸钠作为 PCI 术中的抗凝药物 (III, C)。

5 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (USTE-ACS) 早期抗凝管理

2012 ESC USTE-ACS 指南中指出，当采用侵入性治疗策略时，磺达肝癸钠、普通肝素、依诺肝素均作为 I 类推荐，但证据级别不同。因在 OASIS-5 研究^[12]中发现，与依诺肝素相比，磺达肝癸钠不仅在 24h 内行 PCI 的临床获益明显，而且可明显降低 PCI 术后 9d 大出血风险及术后 30d、180d 死亡及大出血风险。此外，该研究还显示，依诺肝素（导管室外）和普通肝素（导管室内）交叉使用大出血风险明显增加，而磺达肝癸钠（导管室外）和普通肝素（导管室内）交叉使用可降低导管血栓发生风险，非直接比较未见出血风险增加。因而指南将磺达肝癸钠称为最安全有效的抗凝药物，作为 I, A 类推荐；同时指南指出，当起始抗凝药物选择磺达肝癸钠时，推荐在 PCI 时加用普通肝素 (I, B)；而依诺肝素仅在无磺达肝癸钠可用时推荐使用 (I, B)。此外，另一项 SWITCH III 研究^[13]比较了直接 PCI 患者磺达肝癸钠（导管室外）+ 比伐芦定（导管室内）和磺达肝癸钠（导管室外）+ 普通肝素（导管室内）围手术期大出血和支架内血栓风险的差异，结果表明两组患者围手术期大出血发生率相似且均无导管内血栓事件发生。2011 ACCF/AHA/SCAI 指南也将比伐芦定 (I, B) 或普通肝素 (I, C) 作为 USTE-ACS 直接 PCI 术中抗凝药物的首选。对于 PCI 术后抗凝药物的选择，2012 AHA 指南指出，非复杂 PCI 术后，无需常规抗凝 (I, B)，

2012 ESC 指南也指出, 除非合并其他需要抗凝治疗的指征, PCI 术后无需抗凝治疗。

6 STEMI 和 USTE-ACS 保守治疗患者的抗凝治疗

2012 ESC STEMI 指南指出, 症状发作 12h 以内未接受再灌注治疗的患者, 或症状发作超过 12h 的患者, 必须尽快接受阿司匹林, 氯吡格雷以及抗凝治疗(普通肝素, 依诺肝素或磺达肝癸钠)。抗凝治疗剂量与溶栓时抗凝相同。而在 OASIS-6 研究^[11]亚组分析中, 保守治疗的 STEMI 患者接受磺达肝癸钠抗凝治疗疗效优于普通肝素, 因此, 磺达肝癸钠可作为 STEMI 保守治疗患者的抗凝药物。2011 ESC USTE-ACS 指南指出, 对于保守治疗的 USTE-ACS 患者, 推荐磺达肝癸钠作为抗凝药物的首选(I, A), 且抗凝治疗应维持至出院(I, A)。

7 特殊人群 ACS 患者的抗凝策略

7.1 肾功能不全

ACS 患者合并肾功能不全发生率较高, 国外 GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, PARAGON-A 四项大型研究($n=37925$)综合分析^[14]显示, 以 Ccr 小于 $70\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 为界, NSTEMI 合并肾功能不全占 42%, STEMI 合并肾功能不全占 41%。国内 ACS 接受介入治疗患者肾功能状态多中心注册研究($n=3589$)^[15]发现, ACS 合并肾功能不全者占 62.6% (eGFR 小于 $90\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$), ACS 合并中度及以上肾功能不全者占 13.1% (eGFR 小于 $60\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)。研究显示, 终末期肾病患者血管平滑肌内组织因子表达增加, 而组织因子是外源性凝血级联的始动因子, 可通过激活凝血瀑布促进血栓形成, 加上终末期肾病患者血液中毒素增加, 均使支架内血栓形成的风险增加^[16]。近年来的研究显示, ACS 合并肾功能不全患者使用依诺肝素不仅增加出血风险^[17], 而且由于重度肾功能不全调整剂量导致抗凝不达标者高达 21%。研究显示, 使用依诺肝素抗凝, 抗 Xa 因子活性水平最低需达到 $0.5\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 才可起效^[18], 而在重度肾功能不全的 ACS 患者中, 依诺肝素

按每 24 小时 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使用, 发现有一半的时间抗 Xa 因子水平小于 $0.5\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, 未达到有效抗凝效果^[19]。而在 OASIS-5 亚组分析^[20]发现, 磺达肝癸钠与依诺肝素相比, 不仅大出血风险和死亡率均降低, 而且在肌酐清除率大于 $20\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的 ACS 患者无需减少给药剂量。但是, 治疗 ACS 合并 Ccr $20 \sim 30\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者使用磺达肝癸钠 2.5mg , 每日 1 次, 现有的临床数据有限, 需要个体化评估出血风险, 并注意观察出血并发症。

7.2 高血栓风险 ACS 患者抗凝治疗

GRACE 危险评分是预测 ACS 患者缺血及死亡风险的重要工具。OASIS-5 亚组分析^[21]显示, 与使用依诺肝素相比较, 使用磺达肝癸钠的各级 GRACE 危险评分患者第 9 天获益与依诺肝素相一致, 但各级 GRACE 危险评分患者大出血风险均低于依诺肝素。在 GRACE 危险评分增高的高危患者中磺达肝癸钠与依诺肝素的抗凝效果相同, 在保留抗凝疗效的同时减少了出血风险。

7.3 联用抗血小板药物 ACS 患者抗凝策略

OASIS-5 亚组分析^[22]显示, 与依诺肝素相比较, 接受 PCI 的患者无论是否联用抗血小板药物磺达肝癸钠组均有显著的临床净获益。

总之, ACS 患者的血栓事件随着血管重建治疗和抗栓治疗药物联合应用大大降低, 但出血并发症增加。因此理想的抗凝药物应具备有效抗栓及降低或不增加出血风险的特征。近年来循证医学的证据显示, 磺达肝癸钠用于 ACS 的抗凝治疗不仅能够有效的减少心血管事件, 而且明显减低出血风险, 适合不同年龄、性别、肾功能情况和危险分层的患者, 尤其对于出血风险较高的患者更为适合。但是, 临床情况千差万别, 在遵循指南的同时, 应密切结合患者的实际情况, 个体化治疗。同时也期望有更多的临床研究和循证医学的证据更好地指导临床实践。

【参考文献】

- [1] Taylor J. 2012 ESC Guidelines on acute myocardial infarction

- (STEMI)[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2501–2502.
- [2] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4):e78–e140.
- [3] Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, et al. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(6):776–781.
- [4] Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15):1379–1387.
- [5] Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(17):2156–2169.
- [6] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE)[J]. *BMJ*, 2006, 333(7578):1091.
- [7] Lempereur M, Moonen M, Gach O, et al. [2011 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes without ST segment elevation][J]. *Rev Med Liege*, 2012, 67(1):8–10.
- [8] Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(21):2165–2175.
- [9] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: 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]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79(3):453–495.
- [10] Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9792): 693–703.
- [11] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(13):1519–1530.
- [12] Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, et al. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2005, 150(6):1107.
- [13] Waksman R, Bertrand O, Driesman M, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome initially treated with fondaparinux: results from an international, multicenter, randomized pilot study (SWITCH III)[J]. *J Interv Cardiol*, 2013, 26(2):107–113.
- [14] Al SJ, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2002, 106(8): 974–980.
- [15] ACS-PCI 患者肾功能状态调查协作组, 霍勇, 何华. 急性冠状动脉综合征接受介入治疗患者肾功能状态多中心注册研究[J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2007, 39(6):624–629.
- [16] Chitalia VC, Shivanna S, Martorell J, et al. Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor[J]. *Circulation*, 2013, 127(3):365–376.
- [17] Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5):757–765.
- [18] Montalescot G, Collet J P, Tanguy M L, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin[J]. *Circulation*, 2004, 110(4):392–398.
- [19] Hulot JS, Montalescot G, Lechat P, et al. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(6):542–552.
- [20] Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(5):304–310.
- [21] Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, et al. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(3):502–508.
- [22] Jolly SS, Faxon DP, Fox K A, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(5): 468–476.