

多数可以处理,不会导致严重后果。而缺血事件,如脑卒中和心肌梗死是致死、致残的,具有一定的不可挽救性。出血的处理应尽量采用压迫或者局部止血的办法,必要时手术止血,或者补充血浆、血小板等,不推荐首先使用药物止血。在止血过程中,应时刻想到血栓相关事件的风险。

无论阿司匹林还是氯吡格雷都是作用于血小板活化的某个环节,两者单用甚至合用都不是完美无缺的,不可能单靠抗栓药物完全消除血栓性血管事件。临床不宜采用检测血小板功能的方法决定是否应用阿司匹林或者氯吡格雷,在用药过程中出现的血管事件也不能都归于两者无效。更好的抗血小板药物还在研制和试验当中,这些药物作用更强、不良反应更少。

【参考文献】

- [1] 许俊堂,胡大一.对急性冠状动脉综合征分型的看法.中华心血管病杂志,2001,29:566-568
- [2] 许俊堂,胡大一,翁心植,等.急性心肌梗死溶栓疗法对血浆凝血活性影响的相关研究.中华医学检验杂志,1999,22:112~114
- [3] 许俊堂,胡大一,丛玉隆.心血管血栓的溶栓与抗栓疗法.第1版.北京:人民卫生出版社,2000
- [4] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. Lancet, 1996, 348: 1329~1339
- [5] Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med, 2001, 345: 494~502
- [6] Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288: 2411~2420
- [7] 许俊堂,胡大一.血小板膜糖蛋白受体拮抗剂研究及临床应用的新进展.中华心血管病杂志,1999,27:155~158
- [8] Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. CHEST, 2004. 126 (Suppl.). S513~S548
- [9] ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet, 1988, 2: 349
- [10] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. For the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med, 2005, 352: 1179~1189
- [11] COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2005, 366: 1607~1621
- [12] Antman et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. JACC, 2004, 44: 671~719
- [13] Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2005, 26: 804~847

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0019-05

急性冠脉综合征的抗凝治疗

【作者】 陈步星 褚晓雯

北京电力医院 (北京 100073)

【中图分类号】 R541.4; R973.2

【文献标识码】 B

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是由于冠状动脉粥样斑块破裂或溃烂,进而诱发血栓形成引起冠脉血流完全中断或极度降低的病

理生理改变所导致的综合征,主要包括不稳定性心绞痛 (UA)、急性非 ST 段抬高心肌梗死 (NSTEMI) 和 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI),约占冠心病患者

的30%~40%。此外,许多心源性猝死(SCD)的病例也与动脉粥样硬化斑块破裂及其急性并发症有关。冠状动脉内易损的动脉粥样硬化斑块破裂后,富含脂质核心内的组织因子,就会暴露并和因子VIIa混合构成组织因子VIIa复合物,从而激活因子Xa的生成。由于凝血级联反应的叠加效果,相对较小浓度的因子Xa就可以导致级联反应而产生出大量的凝血酶,并导致纤维蛋白的沉积和血小板的激活。对ACS的治疗,主要是通过联合治疗,包括抗缺血、抗血小板、抗凝治疗和高危患者的早期介入治疗。随着临床资料的增加,近年对ACS患者早期应用抗凝治疗日益重视,使ACS临床心血管突发事件发生率明显下降。本文就急性冠脉综合征有关抗凝治疗方面作简要综述。

1 普通肝素与低分子肝素

普通肝素(unfractionated heparin, UFH)作为抗凝剂在临床应用已有60多年的历史,目前仍然是常用而有效的抗凝药物。肝素是硫酸化的葡糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG),带有很强的负电荷。它通过肝素依赖性抑制因子的辅助发挥抗凝作用,这些因子包括抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、肝素辅助因子Ⅱ(HCⅡ)、活化的蛋白C抑制物(APCI),其中ATⅢ占80%。普通肝素(亦称为标准肝素或未分级肝素)的分子量在3000—30000d之间,平均分子量为15000d,它是由不同分子量和对ATⅢ不同亲和性的混合物组成。目前大多数研究都是将普通肝素与阿司匹林等药物联合使用,能够有效降低ACS的心血管事件。普通肝素推荐使用方法,先给60~70U/kg的静脉冲击量(最大量5000U),然后以12~15U/(kg·h)(最大量1000U)开始静脉持续滴注,根据激活部分凝血活酶时间(APTT)调整肝素剂量,直至APTT值在50~75s的目标范围。由于普通肝素与蛋白和细胞呈非特异结合,结果导致生物可利用度差,在治疗缺血性心脏病时突然停用会引起病情反跳,所以治疗结束时应逐渐停用,有助于减少反跳性血栓形成及缺血和血栓事件。另外使用普通肝素需要监测APTT,长期使用可出现肝素

耐受、血小板减少、脱发、骨质疏松等副作用。

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是通过酶法或层析法从普通肝素中提纯出来的,平均分子量较低,大约为4000~6000d,主要以抗Xa活性为主,抗Xa/抗Ⅱa活性比较高,为2:1或5:1,皮下注射其抗Xa为普通肝素的10倍,量效关系明确,生物利用度高达98%,半衰期约为普通肝素的2~4倍。LMWH抗凝效果变异小,临床上不需要实验室监测。而且,肝素诱导血小板减少症、停药后反弹高凝状态等不良反应少。上个世纪80年代初期LMWH开始应用于临床,有多个临床试验研究比较了LMWH和UFH分别与阿司匹林合用的效果和安全性。FRIC研究显示ACS急性期应用达肝素(dalteparin)与UFH静脉持续给药比较,6d内死亡或心肌梗死复合终点两组类似,研究者认为皮下注射达肝素可以替代UFH。FRAXIS研究对不稳定心绞痛或非Q波心肌梗死患者随机接受皮下注射那曲肝素(nadroparin)或静脉注射UFH,6d时复合终点和出血性终点发生率两组相似。而ESSENCE和TIMI 11B研究在ACS患者中应用依诺肝素(enoxaparin)或UFH静脉持续给药,结果一致显示依诺肝素的优势^[3,4]。对这两项研究的荟萃分析显示急性期应用依诺肝素比UFH可进一步减少20%的死亡和心脏缺血事件,不超过第8天显示统计学意义。有关LMWH在ACS中应用最新两项研究是A to Z的A期和SYNERGY研究^[5,6]。A to Z的A期是另一项随机开放性大型研究,入选ACS患者随机接受依诺肝素或UFH,两组都合用替罗非班和阿司匹林,结果7d死亡、心肌梗死或顽固性缺血依诺肝素为8.4%,UFH为9.4%,TIMI出血依诺肝素组为3.0%,UFH为2.2%。SYNERGY研究者认为对高危非ST段抬高的ACS患者使用依诺肝素不优于但也不劣于UFH,依诺肝素是UFH安全、有效的备选药物。从LMWH大量临床随机试验结果的公布及临床经验的积累,LMWH与阿司匹林合用,在短期使用5~8d LMWH优于或可能不劣于UFH。而且,临床试验的UFH是在严格监测控制APTT的

情况下使用,这在日常临床实践中不易做到。LMWH 给药方便,不需要常规监测 APTT,不仅减轻医生的工作量,还可能减少费用。随着 LMWH 在临床的应用逐渐增加,目前在心血管领域应用广泛。不同 LMWH 之间的治疗作用是否有差异,目前还没有不同 LMWH 之间的头对头对比研究,孰优孰劣还缺乏直接的证据。

2 华法林

华法林是一种抗凝剂,它是通过抑制维生素 K 的依赖因子 II、VII、IX、X 以及抗凝蛋白 C 和 S 的合成而发挥作用的。华法林在胃肠道被迅速地吸收,给药后 36~72h 发挥作用并持续 4~5d。它最初通过肝脏代谢。患者对药物的反应受吸收速度、食物和药物等诸多因素干扰。肝硬化、充血性心力衰竭的患者由于肝脏清除功能下降,抗凝效果可以增强。其抗凝效果主要是通过监测凝血酶原时间 (PT) 和国际标准化比率 (INR)。目前多应用 INR 来监测华法林,推荐 INR 值为 2~3。最常见的副作用是出血,特别是消化道出血。血尿、软组织出血也常发生。服用该药的患者要控制好血压,否则易发生脑出血。其他的副作用尚有胸部、臀部、大腿、阴茎部皮肤坏死。这些并发症通常发生在用药后第 3~8d。

ACS 患者口服华法林治疗效果临床资料有限。在 OASIS-2 试验中对 UA 或 NSTEMI 患者长期口服华法林加阿司匹林和单用阿司匹林进行比较,5 个月时心血管死亡、心肌梗死和卒中,华法林组为 7.6%,阿司匹林组为 8.3%,两组之间无差异^[7]。另外有一个类似临床研究,称作 CHAMP 研究,随访 2.7 年全因素死亡率,华法林加阿司匹林组与单用阿司匹林组无差异,但华法林组主要出血副作用增加^[8]。另外 CARS 研究也显示固定剂量华法林加阿司匹林也不比单用阿司匹林好^[9]。然而,在对 OASIS-2 资料进一步分析后认为,如果能够得到充分抗凝程度,也可以观察到华法林加阿司匹林优于单用阿司匹林。有一项最大规模研究^[10]对 ACS 患者比较单用华法林 (INR 目标 2.8~4.2)、阿司匹林

160mg/d 或阿司匹林 75mg/d 加华法林 (INR 目标 2.0~2.5),平均随访 4 年,观察死亡、心肌梗死和血栓性脑卒中发生率,阿司匹林组 20%,华法林组 16.7%,阿司匹林加华法林组 15%,三组之间差异有显著性。而两组接受华法林治疗患者主要出血发生率为 0.62%,高于阿司匹林组的 0.17%。从这些有限的临床资料上看,ACS 患者口服华法林治疗效果需要进一步临床研究。

3 直接的凝血酶抑制剂

凝血酶有 3 个结构域,除激活位点外,还具有 2 个带正电荷的结合位点。凝血酶结合位点 1 可以和纤维蛋白结合,结合位点 2 是肝素结合的结构域。肝素可同时结合纤维蛋白和凝血酶的结合位点 2,从而形成肝素/纤维蛋白/凝血酶 3 联体复合物。由于 3 联体复合物中结合位点 2 被肝素占据,不能和肝素/抗凝血酶复合物结合,从而导致凝血酶不能够被抗凝血酶失活。与肝素/抗凝血酶复合物相比,直接凝血酶抑制剂可直接作用于凝血酶的活性位点,使结合有纤维蛋白的凝血酶失活。美国食品药品监督管理局 (FDA) 最近批准上市的直接凝血酶抑制剂有 3 种,它们是水蛭素 (hirudin)、重组水蛭素 (bivalirudin) 及阿加曲班 (argatroban),三者均为肠道外途径用药。水蛭素和阿加曲班准许用于治疗肝素诱导的血小板减少症,重组水蛭素批准作为肝素替代物用于介入的患者。

直接凝血酶抑制剂用于治疗 ACS 的临床资料尚少。早期在 GUSTO II_b^[11]研究中对 UA/NSTEMI 患者应用水蛭素,30d 心肌梗死和死亡,水蛭素组与对照组比较无差异 (8.3% vs 9.1%, $P=0.22$)。OASIS-2 试验比较来匹卢定 (lepirudin) 和 UFH,在 7d 时心血管死亡或心肌梗死,来匹卢定组与 UFH 比较倾向降低 (3.6% vs 4.2%, $P=0.08$),需要输血治疗尽管罕见,但来匹卢定组更常见 (1.2% vs 0.7%, $P=0.01$)^[7]。目前为止有关直接凝血酶抑制剂水蛭素的有限临床资料显示在减少心血管事件方面倾向于水蛭素的有利作用,尽管没有达到统计学差异。目前仍有一些新合成的直接凝血酶抑制剂,有可能

减少心脏事件,降低出血发生率。目前临床使用的直接凝血酶抑制剂介绍如下:

3.1 水蛭素

天然水蛭素是65或66个氨基酸残基组成的不含多糖的单链多肽,平均分子量为7000d。它是一种高效、特异的凝血酶抑制剂,具有强大的抗凝、抗栓活性。它主要通过肾脏代谢,肾功能不全时应慎用。水蛭素与肝素比较有以下优点:①抗凝血作用不需要血浆中ATⅢ的存在,可用于缺乏ATⅢ而又需要抗凝治疗的患者。②不引起外周血液中的血小板减少,故可用于血小板减少而又需要抗凝治疗的患者。③与肝素抗血栓效力相当时,其抗凝作用远较肝素弱,故出血不良反应少。④水蛭素免疫性弱,人体中迄今未发现水蛭素特异抗体。⑤水蛭素对与纤维蛋白相结合的凝血酶也有抑制作用,故抗栓作用强而持久,对预防溶栓治疗后血管的再栓塞有良好的作用。其抗栓作用优于肝素。限制水蛭素临床使用的主要因素是药物的费用 and 安全性。临床通过严密监测,及时改变剂量可提高使用水蛭素的安全性。目前仅限于应用在高危患者中。

3.2 重组水蛭素

由于水蛭来源匮乏,使得水蛭素的临床应用受到很大限制,随着分子生物学和基因工程技术的发展,近年来国外应用基因技术已经成功获得了结构与药理活性与天然水蛭素基本相同的重组水蛭素,从而大大推动了直接凝血酶抑制剂在临床上的应用。重组水蛭素为人工合成的水蛭素,由20个氨基酸多肽组成,相对分子质量为1980d。重组水蛭素与凝血酶形成1:1的复合物。重组水蛭素的半衰期为25min,与水蛭素相反,经肾脏排泄不是它主要的清除途径,它可能是被内源性多肽酶降解,因此,可安全用于肾功能损害患者。重组水蛭素与水蛭素相比具有更强的药理作用和更少的不良反应,其优点有:①专一性强,特异性直接抑制凝血酶活性;②分子量小,几乎没有抗原性;③几乎没有毒性。目前国外上市的重组水蛭素主要有以下几种产品:①德国HMR公司生产的重组水蛭素来匹卢定

(lepirudin),1997年在欧洲获准上市,1998年5月获得美国FDA批准。②瑞士Novatis公司的重组水蛭素desirudin(revasc)1997年在欧洲上市。③1999年美国上市的比伐卢定(bivalirudin,商品名angiomax)。在心脏冠状动脉介入治疗时应用比伐卢定发现,其安全性和有效性均高于UFH,效果与UFH加糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂类似^[12]。比伐卢定是在ACS中惟一有使用指征的直接凝血酶抑制剂。

3.3 阿加曲班

阿加曲班为精氨酸的衍生物,是一种合成的小分子凝血酶抑制剂,相对分子量为527d。它只与凝血酶活性位点相互作用^[13],是凝血酶的竞争性抑制剂,主要在肝脏代谢,半衰期为45min左右。如有肝功能不全,该药的半衰期可明显延长。其他的凝血酶直接抑制剂还包括efegatran和inogatran。

4 间接、选择性Xa因子抑制剂:合成戊糖(fondaparinux)

fondaparinux是一种合成戊糖,分子量1728d,可以促进抗凝血酶介导的因子Xa的抑制,不会引起凝血酶的激活。该药物的抗Xa因子活性随血浆药物浓度的增高而增加,皮下注射后3h内达高峰。肾脏是该药惟一的清除途径,血浆半衰期为17~21h。该药被美国FDA批准用于髋部骨折、髋关节置换及膝关节置换术后患者深静脉血栓的预防。fondaparinux在ACS患者中应用的安全性和有效性正在进行临床试验。

5 Ximelagatran

ximelagatran是美加拉群(melagatran)前体药物,经胃肠道吸收,快速生物转化为melagatran。半衰期为3~4h,口服给药,具有较好的抗凝活性,不需要监测INR。melagatran主要经肾脏排泄,因此对老年和肾功能不全患者应进行剂量调整,另一不良反应为转氨酶增高,停药后可逆转,一般无临床症状。固定剂型给药,不用监测出凝血时间。ximelagatran在心房颤动患者的治疗中有望替代华法林的地位。

【参考文献】

- [1] Werner K, Buchwald A, Stuart E, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in Unstable Coronary Atery Disease Study (FRIC). *Circulation*, 1997, 96: 61~68
- [2] The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment duration (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS (fraxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*, 1999, 20: 1553~1562
- [3] Cohen M, Demers C, Enrique P, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1997, 337: 447~452
- [4] Elliott M, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non Q wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-Analysis. *Circulation*, 1999, 100: 1602~1608
- [5] Michael A, James A, Harvey D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292: 55~64
- [6] The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy. Primary results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA*, 2004, 292: 45~54
- [7] The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators: Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 37: 475~484
- [8] Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined with warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: Primary results of the CHAMP Study. *Circulation*, 2002, 105: 557~563
- [9] Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators: Randomized double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet*, 1997, 350: 389~396
- [10] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969~974
- [11] The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Artery (GUSTO) II b Investigators: A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1996, 335: 775~782
- [12] Loncoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein II b/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein II b/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*, 2003, 289: 853~863
- [13] Hursting MJ, Alford KL, Becker JC, et al. Novastan (bivalirudin): a small molecule, direct thrombin inhibitor. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23: 503~516
- (上接第53页)
- 志, 2001, 8: 129~135
- [6] 程宗璋. 论医疗过失的若干法律问题. *临床误诊误治*, 2000, 13: 245~248
- [7] 宋晓亭. 医患关系是民事法律关系中的合同关系. *法律与医学杂志*, 2001, 8: 129~135
- [8] 仇永贵, 倪松石, 戴林. 民事纠纷中民事责任的归责问题. *中国医院管理杂志*, 2000, 16: 697~698
- [9] 夏民, 刘同君. 医患关系的法理学思考——兼论消费者权益保护法对医疗纠纷的适用. *医学与社会*, 2000, 12: 22~24
- [10] 张赞宁. 论医患关系的法律属性及处理医事纠纷的特有原则. *中国司法鉴定*, 2001, 1: 47~50
- [11] 兰礼吉. 《医疗事故处理条例》运行中的主要伦理、法律问题探新. *四川医学*, 2004, 25: 226~228
- [12] 张益鹤. 99例医疗过失纠纷的类型、死因和发生原因——27年医疗纠纷法医尸检回顾性研究之三. *法医学杂志*, 2000, 16: 198~200