

- ran for secondary prophylaxis after myocardial infarction; the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362 (9386): 789-797
- [28] Tangelder MJ, Frison L, Weaver D, et al. Effect of ximelagatran on ischemic events and death in patients with atrial fibrillation after acute myocardial infarction in the efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent myocardial damage (ESTEEM) trial. *Am Heart J*, 2008, 155 (2): 382-387
- [29] Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther*, 2009, 31 (1): 194-212
- [30] Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*, 2008, 28 (11): 1354-1373
- [31] Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther*, 2009, 31 (1): 194-212

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0012-05

急性冠脉综合征抗栓与溶栓治疗

【作者】 周玉杰* 杨士伟

首都医科大学附属安贞医院心脏内科 (北京 100029)

【中图分类号】 R543.31; R973

【文献标识码】 B

概述

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂 (rupture) 或糜烂 (erosion), 继发斑块表面血栓形成 (thrombosis) 和 (或) 远端血栓栓塞 (embolization), 造成完全或不完全的心肌缺血为特征的一组疾病^[1-4]。根据心电图表现, ACS 分为 ST 段抬高型 (ST segment elevation ACS, STE-ACS) 和非 ST 段抬高型 (Non-ST segment elevation ACS, NSTEMI-ACS)。STE-ACS 患者具有典型的缺血性胸痛症状, 且心电图相应导联 ST 段持续 (> 20min) 抬高, 这类患者绝大多数发展成为 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation AMI, STE-AMI)^[1,2]。STE-ACS 通常反映了冠状动脉急性完全闭塞, 血栓成分以纤维蛋白和红细胞为主, 即红血栓 (red thrombus)。NSTEMI-ACS: 患者具有典型的缺血性胸痛症状, 但心电图未见 ST 段持续抬

高, 而仅表现为 ST 段压低、T 波低平、倒置或假性正常化 (pseudonormalization), 也可大致正常^[3,4]。NSTEMI-ACS 通常反映了冠状动脉非完全闭塞, 血栓成分以血小板为主, 即白血栓 (white thrombus)。无论 STE-ACS 还是 NSTEMI-ACS, 血栓形成和 (或) 血栓栓塞都是导致 ACS 最主要的病理生理机制, 因此, 抗栓在 ACS 的治疗中占据极为重要的地位^[1-7]。

近年来, 针对急性冠脉综合征的临床试验不断有新的结果公布, 尤其是关于新型抗栓与溶栓药物的有效性与安全性成为新的研究热点。2007 年欧洲心脏病学会 (ESC) 和美国心脏学院/美国心脏病协会 (ACC/AHA)^[2-3] 相继更新了急性冠脉综合征的诊疗指南^[1-4]。中华医学会心血管病分会及中华心血管病杂志编辑委员会也结合我国心血管病防治的具体成果, 对急性冠脉综合征的诊断和治疗指南进行了相应的修订^[5]。撰写此

* 通讯作者: 周玉杰, 教授、主任医师, E-mail: azzyl2@163.com

文的目的在于遵循循证医学的方法,力求反映近年来急性冠状动脉综合征抗栓治疗的最新进展。

血小板活化与凝血系统激活是血栓形成和(或)血栓栓塞过程中均具有决定性作用的两个关键环节,两者在体内紧密联系,凝血系统激活后产生的凝血酶,是一个强有力的血小板活化因子,血小板活化后又将促进凝血过程^[8,9]。抗栓治疗应针对凝血系统和血小板两个环节,分别称为抗凝治疗和抗血小板治疗。目前临床上最常使用的抗凝药物包括普通肝素、低分子肝素等,这些药物的临床价值已得到许多大型临床试验的证实而广泛应用于临床实践。而一系列新型抗凝药物包括磺达肝素(fondaparinux)、比伐卢定(bivalirudin)等凭借各自的特点,新近已经开始应用于ACS患者的治疗^[10]。

2 NSTE-ACS的抗栓与溶栓治疗

2.1 抗血小板治疗

所有NSTE-ACS患者,只要没有禁忌证,均推荐使用阿司匹林。起始负荷剂量为160~325 mg(非肠溶制剂),急性期剂量应在150~300 mg·d⁻¹之间,3d后可改为小剂量即75~100 mg·d⁻¹维持治疗^[1-5]。

对阿司匹林禁忌的所有患者都应使用氯吡格雷替代^[1-5]。所有患者应推荐立即给予氯吡格雷300~600mg的负荷剂量,然后75mg·d⁻¹维持。只要没有严重出血危险,氯吡格雷应维持使用12个月。在考虑行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者,可使用600mg氯吡格雷作为负荷剂量以更迅速地抑制血小板的功能。在服用过氯吡格雷又需要进行冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者,临床上允许的情况下,外科手术应推迟到停用氯吡格雷5d后进行。无论接受内科保守治疗、PCI还是冠状动脉搭桥术的患者,均能从氯吡格雷治疗中获益。对于接受搭桥手术的患者,如果术前能停用氯吡格雷5d以上,术中出血的风险并不会明显增加。CURE研究^[11]长期随访结果提示,

长期使用氯吡格雷治疗能使患者进一步获益,在1个月后续使用氯吡格雷能进一步降低患者心血管事件的风险(OR=0.82,95%CI为0.70~0.95,P=0.009)。CREDO研究显示,对于需要接受介入治疗的患者,使用氯吡格雷能使患者1年内心血管事件的相对风险降低27%(8.5%对11.5%,P=0.002)。进一步的分析显示,在使用氯吡格雷13h以后进行干预,患者获益能更为明显。CREDO研究同样也显示出了氯吡格雷长期治疗的效果。

中危和高危的患者,尤其是存在肌钙蛋白升高、ST段压低或糖尿病患者,建议在使用口服抗血小板的基础上,加用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂。在冠状动脉造影前的初始治疗中使用了GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂者,PCI术中和术后应维持应用原来的药物。在未预先使用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂而计划进行PCI的高危患者,建议在造影后立即使用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂。GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂应该和抗凝药联合应用。

双联抗血小板治疗(阿司匹林加氯吡格雷)在初发事件后应持续应用12个月^[1-5]。不鼓励在症状发生后的最初12个月内短时间停用双重抗血小板药(阿司匹林加氯吡格雷)。发生大出血或危及生命的出血,或在即使轻微的出血也可导致严重后果的部位进行外科手术(如颅脑或脊柱手术)时,必须短时间停用抗血小板药。不鼓励长时间或永久停用阿司匹林、氯吡格雷或两者同时停用,除非有临床需要。需要根据最初判断的危险性,是否置入支架及其类型,事件发生和(或)血运重建术和建议停用抗血小板药之间的时间窗及其他因素来对再次发生缺血事件的危险性作出评估。

2.2 抗凝治疗

对于NSTE-ACS患者,推荐在抗血小板治疗的基础上同时根据缺血和出血事件的风险决定是否使用抗凝治疗。应当静脉使用普通肝素(UFH)或皮下注射低分子肝素(LMWH)抗凝。LMWH

疗效稳定,不需监测 APTT 或 ACT,出血、血小板减少等合并症少。在急诊介入治疗方案中,应立即开始使用 UFH 或 LMWH;PCI 术时,无论最初使用的抗凝药是 UFH 还是 LMWH,应在术中继续使用;PCI 术后 24h 内可以停用抗凝药物。在药物治疗方案中,LMWH 可持续使用至出院时。多项临床研究的荟萃分析显示:对于非 ST 段抬高的急性冠脉综合征患者,依诺肝素治疗的疗效优于普通肝素,而出血的风险两者相当^[13-15]。依诺肝素治疗的优越性在 1 年随访期内持续存在。

华法林低强度或中等强度抗凝不能使 NSTEMI-ACS 患者受益,因而不宜使用。但是如果合并心房颤动或人工机械瓣,则应使用华法林^[16]。

2.3 溶栓治疗

NSTEMI-ACS 患者禁忌溶栓治疗^[3-5]。

3 STE-ACS 的抗栓与溶栓治疗

目前大量临床资料显示,迅速而有效地进行再灌注治疗是最理想的治疗手段。如果在首次接诊后 90min 内由有经验的治疗小组进行,PCI 应为首选方法;如果无法紧急进行 PCI 治疗,而又无禁忌证时,则溶栓治疗也是一种有效的再灌注治疗^[1,2]。CLARITY-TIMI 28 研究^[17]显示,在溶栓治疗的基础上,给予患者 300 mg 负荷剂量的氯吡格雷继之以 75 mg·d⁻¹的维持量,能进一步降低梗死相关血管的闭塞率(OR = 0.64, 95% CI 为 0.53 ~ 0.76, $P < 0.001$);通过积极抗血小板治疗,患者的 30d 死亡、再发心肌梗死及缺血导致血运重建的相对风险可降低 20%,且不增加患者出血的相对风险。

3.1 溶栓治疗

3.1.1 溶栓治疗的适应证^[1,2] 绝对适应证:①年龄 < 75 岁;②发病 < 12h;③至少 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 段抬高(胸导联 ≥ 0.2mV,肢体导联 ≥ 0.1mV),或提示 AMI 病史伴左束支传导阻滞(影响 ST 段分析)。对前壁心肌梗死、低血压(SBP < 100mmHg)或心率增快(每分钟 > 100

次)的患者治疗意义更大。相对适应证:①正后壁心肌梗死;②发病超过 12h,但症状仍然持续不缓解或血流动力学不稳定或出现恶性心律失常者;③ST 段抬高,年龄 ≥ 75 岁者。

3.1.2 溶栓治疗的非适应证 ①发病超过 12h 且病情稳定者;②心电图仅显示有 ST 段压低而非正后壁心肌梗死者不应行溶栓治疗。

3.1.3 溶栓治疗的禁忌证及注意事项^[1,2] 绝对禁忌证:①既往任何时间的颅内出血;②已知结构性脑血管损伤(如动静脉畸形);③已知恶性颅内肿瘤(原发或转移);④3 个月内缺血性卒中(不包括 3h 内急性缺血性卒中);⑤可疑主动脉夹层;⑥活动性出血或出血性体质(月经除外);⑦3 个月内严重头或面部闭合性创伤。相对禁忌证:①慢性严重控制不良的高血压病史;②存在严重不能控制的高血压[收缩压 > 180mmHg 和(或)舒张压 > 100mmHg];③既往缺血性卒中病史超过 3 个月(不包括痴呆或已知的颅内病变);④有创性或较长时间(> 10min)的心肺复苏或大手术(< 3 周);⑤近期(2~4 周内)内脏出血;⑥不能压迫的血管穿刺;⑦曾使用链激酶(超过 5d)或曾对其药物过敏患者,不能重复使用链激酶;⑧妊娠;⑨活动性消化性溃疡;⑩目前正在使用抗凝剂:PT-INR 越高,出血危险越高;⑪妊娠。

脑出血风险较高的 STE-AMI 患者,应该优先选择 PCI 而不是溶栓治疗。

3.1.4 溶栓剂的使用方法 常用溶栓剂使用方法如下:

尿激酶:根据我国的几项大规模临床试验结果,目前建议剂量为 150 万 U 左右,于 30min 内静脉滴注,配合肝素皮下注射 7500 ~ 10 000U,每 12 小时 1 次;或低分子量肝素皮下注射,每日 2 次。

链激酶或重组链激酶:根据国际上进行的几组大规模临床试验及国内的研究,建议 150 万 U 于 1h 内静脉滴注,配合肝素皮下注射 7500 ~ 10 000U,

每12小时1次,或低分子量肝素皮下注射,每日2次。

重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA):国外较为普遍的用法为加速给药方案(即GUSTO方案),首先静脉注射15mg,继之在30mg内静脉滴注 $0.75\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (不超过50mg),再在60mg内静脉滴注 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (不超过35mg)。给药前静脉注射肝素5000U,继之以 $1000\text{U} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速率静脉滴注,以APTT结果调整肝素给药剂量,使APTT维持在60~80秒。鉴于东西方人群凝血活性可能存在差异,以及我国脑出血发生率高于西方人群,我国进行的TUCC临床试验^[19]证实,应用50mg rt-PA(8mg静脉注射,42mg在90min内静脉滴注,配合肝素静脉应用,方法同上),也取得较好疗效,出血需输血及脑出血发生率与尿激酶无显著性差异。

3.2 抗凝治疗

3.2.1 普通肝素 接受PCI或冠状动脉搭桥术(CABG)的病人应使用普通肝素。使用阿替普酶(alteplase)、瑞替普酶(reteplase)或替奈普酶(tenecteplase)进行溶栓再灌注治疗的病人,应静脉给予普通肝素,接受链激酶再灌注治疗的病人静脉使用普通肝素也是合理的^[20],用法如下:一次注射 $60\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$ (最大4000U),再用静脉滴注维持剂量 $12\text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (最大 $1000\text{U} \cdot \text{h}^{-1}$),调整维持APTT为对照组的1.5~2.0倍(约为50~70秒)。对有体循环栓塞高危病人(大面积或前壁心肌梗死、心房颤动、既往有栓塞或已知左室血栓形成)使用非选择溶栓剂治疗后,应静脉给予普通肝素。用普通肝素患者应每天监测血小板计数。

3.2.2 低分子肝素 如果患者没有严重的肾功能不全,低分子肝素可替代普通肝素以辅助治疗年龄小于75岁的溶栓病人。但是,低分子量肝素不能替代普通肝素辅助治疗年龄大于75岁溶栓病人,也不能替代普通肝素辅助治疗年龄小于75岁且严重肾功能不全(男性肌酐 $>2.5\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 或

女性肌酐 $>2.0\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)的溶栓病人^[21]。

3.2.3 直接凝血酶抑制剂 对已知已存在有肝素诱导的血小板减少症病人,直接凝血酶抑制剂(bivalirudin)替代肝素联合链激酶治疗是合理的。推荐方案可参考HERO-2治疗方案(最初12h内,首剂 $0.25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,然后 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉滴注;在随后的36h, $0.25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉滴注),但若最初12h内APTT大于75秒,滴注速度应减慢^[22]。

3.3 抗血小板治疗^[1-5]

3.3.1 阿司匹林 无阿司匹林过敏的所有STE-AMI患者,口服阿司匹林起始量为162~325mg,维持量为75~162mg。

3.3.2 氯吡格雷 ①急诊冠状动脉造影和(或)PCI术前应嚼服氯吡格雷300~600mg,置入裸金属支架的患者术后至少应用1个月,置入药物洗脱支架的患者术后要用至数月时间(如使用紫杉醇者应服用氯吡格雷3月,使用西罗莫司者应服用氯吡格雷6个月),没有出血危险的病人可服用长达12月;②除非血运重建的紧急程度超过手术时大量出血的危险,否则,准备CABG前,口服氯吡格雷的病人要停药至少5d,最好7d。另外,如果患者因过敏或有严重的无法耐受的胃肠反应而不能口服阿司匹林,可使用口服氯吡格雷替代。阿司匹林联合氯吡格雷推荐用于所有置入支架的STE-AMI患者。血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂:直接PCI术前尽早开始用阿昔单抗治疗是合理的。氯吡格雷抗血小板治疗,并不增加患者出血性脑卒中的风险,缺血性脑卒中的风险有降低趋势。基于以上临床研究的结果,有专家在针对急性心肌梗死再灌注治疗的策略中指出:所有STEMI患者,无论随后接受溶栓治疗还是经皮介入治疗,都应首先接受300mg氯吡格雷加阿司匹林作为初始治疗。

【参考文献】

[1] Zips DP, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald's Heart Dis-

- ease. 7th ed. 中国: 人民卫生出版社, 2006, 1129-1140
- [2] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: e1-e157
- [3] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 210-247
- [4] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: e1-211
- [5] Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 121-121
- [6] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies; Part I. *Circulation*, 2003, 108: 1664-1672
- [7] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies; Part II. *Circulation*, 2003, 108: 1772-1778
- [8] Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*, 1989, 80, 410-414
- [9] Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*, 1976, 54: 522-413
- [10] Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol*, 1989, 64: 1087-1092
- [11] Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, Goldman L. Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patient with acute chest pain. *J Gen Intern Med*, 1990, 5: 381-388
- [12] Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*, 1993, 88: 750-763
- [13] Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: "hidden" ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34: 748-753
- [14] Boden WE, Kleiger RE, Gibson RS, et al. Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: importance of early precordial ST-segment depression. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 782-787
- [15] Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, et al. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1997, 79: 1579-1585
- [16] de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J*, 1989, 117: 657-665
- [17] Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol*, 1981, 75: 711-715
- [18] Christenson RH, Vaidya H, Landt Y, et al. Standardization of creatine kinase-MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference material. *Clin Chem*, 1999, 45: 1414-1423
- [19] Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 1995, 41: 1266-1272
- [20] Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1-11
- [21] James SK, Lindahl B, Armstrong P, et al. A rapid troponin I assay is not optimal for determination of troponin status and prediction of subsequent cardiac events at suspicion of unstable coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2004, 93: 113-120
- [22] Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1648-1653