

表5 皮下注射低分子肝素及磺达肝癸钠治疗肺栓塞的用法用量

| 药物    | 剂量  | 用量              |
|-------|---|-----------------|
| 依诺肝素  | $1.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $1.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 每12h 1次<br>每天1次 |
| 亭扎肝素  | $175\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$  | 每天1次            |
| 磺达肝癸钠 | 5mg (体重<50kg)   | 每天1次            |
|       | 7.5mg (体重50~100kg)  |                 |
|       | 10mg (体重>100kg)   |                 |

磺达肝癸钠的半衰期长达15~20h,可以一天1次皮下给药(表6)。一项包括2213例无溶栓适应证的急性肺栓塞患者的开放性研究发现,按体重调整剂量和固定剂量使用磺达肝癸钠,3个月时静脉血栓栓塞复发率分别为3.8%和5.0%,而大出血的发生率则与接受静脉注射普通肝素的患者相似,分别为1.3%和1.1%。由于没有发现接受磺达肝癸钠治疗的患者发生血小板减少症,因此不必监测血小板计数。磺达肝癸钠的禁忌证为肌酐清除率 $<20\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的严重肾衰竭。

普通肝素、低分子量肝素和磺达肝癸钠抗凝治疗应持续5d以上。两项针对近端深静脉血栓形成(DVT)的随机临床试验发现,如果能给予足

够长期的抗凝剂治疗,使用普通肝素治疗5~7d与10~14d同样有效。维生素K拮抗剂应尽早应用,最好在抗凝剂治疗的当天开始应用。当国际标准化比值(INR)连续两天以上维持在2.0~3.0时,非口服抗凝剂应停止应用。用华法林起始剂量可为5mg或者7.5mg,随后的治疗剂量应根据INR进行调整,使其维持在2.5左右(2.0~3.0)。快速起效的口服抗凝剂可替代非口服抗凝剂作为静脉血栓栓塞的起始治疗药物。一些新的口服抗凝药物,特别是因子Xa和IIa因子抑制剂,无须监测,正处于临床评估阶段。

### 3.3 长期抗凝治疗

肺栓塞患者长期抗凝治疗的目的是预防致死性及非致死性静脉血栓栓塞事件。大部分患者应用维生素K拮抗剂,而针对肿瘤患者,低分子量肝素可安全有效地替代维生素K拮抗剂。应用维生素K拮抗剂应使INR维持在2.5左右(2.0~3.0)。由暂时或可逆性风险因素导致的肺栓塞患者推荐抗凝时程为3个月,对于不明原因的肺栓塞患者建议抗凝至少3个月,对于再次发生的不明原因的肺栓塞患者建议长期抗凝治疗。

文章编号:1672-3384(2009)-03-0021-04

## PCI患者抗血小板治疗中应关注的几个安全性问题

【作者】 张抒扬 吴伟

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院心内科 (北京 100730)

【中图分类号】 R973.2; R543.31

【文献标识码】 B

血小板的异常激活和聚集是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)病理生理表现中极为重要的一个环节。易损动脉粥样斑块破裂和(或)血管内皮损伤造成内皮下基质成分与循环中血小板接触,直接引起血小板黏附和异常活化,是导致冠状动脉管腔闭塞和发生心肌梗死

的关键步骤。另一方面,目前接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的病人越来越多,支架内血栓形成等PCI术后短期或长期血栓相关并发症同样与血小板功能密切相关。如何对ACS或PCI术后病人进行抗血小板治疗?抗血小板治疗的病人出现特殊情况如

何处理? 这些是当前亟待明确的重要问题。

## 2.1 血小板高反应性是 PCI 病人出现不良血栓事件的决定性因素

在我国, PCI 病人术后长期治疗中最为常见的抗血小板治疗方案是阿司匹林 100mg, 每日 1 次, 联合氯吡格雷 75mg, 每日 1 次。虽然目前还不清楚这种双重抗血小板治疗的最佳持续时间, 但是有一点可以明确的是, 这样的单一方案存在一项非常明显的缺陷, 即没有遵循个体化治疗原则。换句话说, PCI 病人应用了抗血小板药物, 却不知道药物是否已经充分抑制了体内血小板的异常激活。一部分病人体内的血小板存在对常规剂量阿司匹林和 (或) 氯吡格雷无反应, 因此在 PCI 后依然有非常高的血栓形成风险。在一项急性 ST 段抬高心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 病人接受 PCI 治疗后对氯吡格雷反应性的研究中, Matetzky 等发现血小板抑制程度最低的 1/4 病人, 6 个月内再次出现心血管事件的可能性达到了 40%<sup>[1]</sup>。进一步的研究亦证实, PCI 病人即使是服用了抗血小板药物, 如果体外实验中血小板对 ADP 刺激后活性越大, 病人出现心血管事件的风险也就越高<sup>[2]</sup>。

PCI 术后病人存在对抗血小板药物的抵抗性是非常危险的信号, 与术后血栓事件的再次发生密切相关。其发生机制包括病人的依从性、临床医生的关注程度、对出血风险的担心以及病人特殊的遗传因素。据报道, P2Y<sub>12</sub> 受体高活性就可能导致病人对氯吡格雷的反应性差, 从而增加支架内血栓形成的风险<sup>[3]</sup>。针对病人遗传特点制定个体化治疗措施是当前科研的重要方向, 而在当前的临床工作中, 我们更需要关注的是强化抗血小板药物治疗的重要性, 对病人的宣教以及密切监测血栓和出血风险。

## 2.2 不同抗血小板药物的有效性和局限性

2.2.1 阿司匹林 阿司匹林应用已经有百年的历史, 除了抑制血小板环氧化酶-1 (COX-1) 发挥

抗血小板作用以外, 阿司匹林还有抗炎和抗氧化的作用。阿司匹林抗动脉血栓形成和作为冠心病二级预防药物的作用得到了大量循证医学证据支持, 加之良好的效价比, 其抗血小板地位无可比拟。ACS 和 PCI 仍然是阿司匹林治疗的 I 类适应证。

阿司匹林的局限性包括: ①不可逆的抑制 COX-1, 从而使一部分需要进行外科手术的病人不得不停药 5~7d, 如果出现了紧急情况需要做急诊手术, 服用阿司匹林显著增加了出血的风险; ②阿司匹林是目前所有抗血小板药物中作用最温和的药物之一, 对于血栓负荷严重、支架术后 (尤其是药物涂层支架置入术后) 病人, 单一阿司匹林抗血小板治疗不够充分, 需要联合其他药物; ③在长期的小剂量阿司匹林治疗中, 一部分病人存在 COX-1 非特异通路抑制不充分, 导致阿司匹林抵抗。无论是阿司匹林抵抗还是停用阿司匹林均会增加心血管缺血事件的风险。评估血栓事件高风险病人 (如糖尿病病人) 并适当予以长时间、大剂量的阿司匹林可能改善阿司匹林抵抗的情况。

2.2.2 噻氯匹定 噻氯匹定是第一代的噻吩吡啶类药物, 通过抑制腺苷二磷酸酶 P2Y<sub>12</sub> 受体而发挥抗血小板的作用, 在上世纪末和本世纪初噻氯匹定得到了一定程度的应用。研究表明, 支架术后病人应用阿司匹林和噻氯匹定双重抗血小板治疗效果要优于阿司匹林单药或者阿司匹林加华法林<sup>[4]</sup>。因此, 噻氯匹定应用是 PCI 病人应用阿司匹林基础上的重要补充。但是噻氯匹定较为严重的不良反应限制了其普遍应用。噻氯匹定可能引起中性粒细胞减少和血小板减少, 导致严重不良后果, 而且皮疹、胃肠道反应也是病人依从性差的重要原因。另一个值得关注的问题是, 噻氯匹定的起效时间相对缓慢, 不能满足 ACS 和 PCI 围手术期病人即刻充分抗血小板的要求。第二代血小板 ADP 受体拮抗剂——氯吡格雷则在上述两个

方面比较好地弥补了噻氯匹定的缺陷,因此目前已经大范围地取代了噻氯匹定的应用。但是对于无法获得或无法应用氯吡格雷的具有双重抗血小板治疗适应证的人群,价格相对低廉的噻氯匹定依然是重要的选择。

**2.3 氯吡格雷** 氯吡格雷是第二代血小板 ADP 受体拮抗剂,选择性抑制 ADP 的 P2Y<sub>12</sub> 受体,在体内通过肝脏细胞色素 P450 酶的氧化而产生活性成分。氯吡格雷优于噻氯匹定的最主要方面就是安全性好,而且通过负荷剂量可以较快地产生抗血小板作用。这对于 ACS 病人和 PCI 术后病人来说非常有意义,因为血栓形成风险最高的阶段就是急性期 24~48h 之内。目前已经有大量的循证医学结果支持阿司匹林加氯吡格雷双重抗血小板治疗,因其在预防 PCI 术后病人发生主要心血管事件 (MACE) 方面要优于单药阿司匹林<sup>[5,6]</sup>。

但是,双重抗血小板治疗 (阿司匹林加氯吡格雷) 在 ACS 和 PCI 病人中的成功经验不能随意推广至只有危险因素而没有动脉血栓事件的心血管疾病病人。CHARISMA 临床试验表明,对于有多项危险因素或者临床诊断心血管疾病但是没有急性动脉血栓事件的病人 ( $n = 15\ 603$ ),长期 (平均 28 个月) 应用阿司匹林加氯吡格雷的双重抗血小板治疗减少心肌梗死、卒中或心血管源性死亡发生率并不优于单药阿司匹林<sup>[7]</sup>。只有在既往有心肌梗死、缺血性卒中或有症状性外周动脉疾病的亚组病人中,双重抗血小板治疗才更为有效。

#### 2.4 血小板糖蛋白 IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) 抑制剂

血小板激活以后最终的聚集主要依靠纤维蛋白原与活化的糖蛋白 IIb/IIIa 受体二价结合,而 GP IIb/IIIa 抑制剂则能够抑制纤维蛋白原与受体的结合,从而防止血小板的聚集。除了抗血小板作用以外,GP IIb/IIIa 抑制剂还能够促使已经聚集的血小板解离,并减少血管远端微血栓栓塞的风险。因此,GP IIb/IIIa 抑制剂对于血栓负荷较重的病人,尤其是已经出现心肌组织坏死,心肌

酶升高或 TIMI 评分较高的病人,具有较好的临床作用。

目前,所有的 GP IIb/IIIa 抑制剂均是通过静脉途径应用,口服的 GP IIb/IIIa 抑制剂不仅没有降低血栓事件的风险,反而增加了病人死亡率。这就限制了 GP IIb/IIIa 抑制剂的长期应用。进一步的药物研发也许会生产出适合于口服并能够长期降低心血管事件的 GP IIb/IIIa 抑制剂,而当前我们需要强调的是,在高血栓负荷、高血栓风险的病人中应考虑应用静脉 GP IIb/IIIa 抑制剂。

#### 双重抗血小板治疗策略中存在的几个问题

ACS 和 PCI 术后病人应用阿司匹林加氯吡格雷双重抗血小板药物治疗已经成为了临床常规的治疗策略,但是这种策略依然存在一定的局限性。

首先,正如前面提到的,阿司匹林 100mg (每日 1 次) 加氯吡格雷 75mg (每日 1 次) 方案只是适合一部分病人的常规方案,并没有遵循个体化治疗的原则。而氯吡格雷与阿司匹林均存在个体反应的差异性,目前尚未确定检测血小板功能的最佳方法,在国内绝大多数医院亦未开展血小板功能监测,因此,只能根据临床情况进行动脉血栓风险的筛查和评估。对于高危的患者推荐更大剂量、更为长程的双重药物治疗。

其次,虽然氯吡格雷比噻氯匹定有明显的优越性,但是依然存在一定的缺陷。氯吡格雷需要通过肝脏代谢产生活性产物,因此从服用负荷剂量开始,至少需要 2~4h 才能发挥最大的抗血小板效应,这对于需要紧急进行 PCI 的 ACS 病人来说还是不能充分地满足要求<sup>[6]</sup>。

另外,无论是阿司匹林还是氯吡格雷都是不可逆地抑制血小板功能,从停药到血小板功能的恢复一般需要 5~7d,如果在这段时间内进行外科手术则会显著增加出血风险。目前研究人员正在设计和评估可逆性抑制血小板功能的药物,希望短期内病人的血小板功能就能够达到保障手术安全的水平。目前的临床工作中需要评价外科手

术的 PCI 术后病人停用双重抗血小板药物造成的血栓事件风险和继续抗血小板治疗造成手术出血风险。研究表明,作为一级预防而单独应用阿司匹林的病人,没有证据表明如果因手术需要而停用阿司匹林会增加血栓事件的风险。但是阿司匹林加氯吡格雷的双重抗血小板治疗对于冠状动脉支架术后的病人来说是至关重要的。在一项对 2229 名置入药物涂层支架的病人的观察中,早期停用氯吡格雷使得支架内血栓形成的风险显著升高,危险比高达 57.13 ( $P < 0.001$ ),其中与支架内血栓形成相关的死亡率达到了 45%<sup>[8]</sup>。药物涂层支架术后 1 个月以内停用氯吡格雷的病人,11 个月内的死亡率比持续应用双重抗血小板治疗的病人高 10 倍。即使是支架术后超过 1 年已经改为阿司匹林单药治疗,停用阿司匹林依然会显著增加血栓事件风险。反观外科手术的出血风险:阿司匹林的确会增加外科围手术期的出血发生,但是这种出血并不增加病人的死亡率和致残率。阿司匹林加氯吡格雷联合治疗会使外科术后自发严重出血事件增加 1/3,尤其是对于封闭性手术如颅内手术或髓管内手术,这种出血往往是致命的。因此,国外学者的经验表明<sup>[9]</sup>,对于阿司匹林单药一级预防治疗,手术前停用阿司匹林 7d;对于阿司匹林单药二级预防,封闭性手术停用阿司匹林 7d,常规手术可以继续服用阿司匹林;对于阿司匹林加氯吡格雷治疗的高血栓事件风险病人(6 周内出现心肌梗死或进行 PCI,或药物涂层支架置入 12 个月之内)在急诊手术时,封闭性手术停用氯吡格雷而继续应用阿司匹林,常规手术则继续双重抗血小板治疗;而低风险病人(心肌梗死或 PCI 术后 6 周或药物涂层支架置入 12 个月以后)则无论是急诊手术还是常规手术均停用氯吡格雷而应用阿司匹林单药。

综上所述,抗血小板治疗对于 ACS 和 PCI 术后病人起到至关重要的作用。我们在熟识的阿司匹林加氯吡格雷双重抗血小板治疗的基础上,需

要综合评估病人的血栓风险。在急性期血栓负荷严重时考虑应用静脉 GP II b/III a 抑制剂,根据病人的血栓事件病史、冠脉病变情况以及治疗情况为病人制定个体化抗血小板方案,同时加强对病人的健康教育,这是临床工作者所应遵循的治疗原则。

#### 【参考文献】

- [1] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004, 109: 3171-3175
- [2] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 1822-1834
- [3] Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: Clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 59: 295-302
- [4] Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1665-1671
- [5] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, 358: 527-533
- [6] Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al. Clopidogrel for the reduction of events during observation. early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention; a randomized controlled trial (CREDO). *JAMA*, 2002, 288: 2411-2420
- [7] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706-17017
- [8] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005, 293 (17): 2126-2130
- [9] Möllmann H, Nef HM, Hamm CW, et al. How to manage patients with need for antiplatelet therapy in the setting of (un-) planned surgery. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98 (1): 8-15