

心血管疾病临床抗栓治疗的新进展

许晋川, 高照

(海南省人民医院医疗保健中心, 海南 海口 570311)

【摘要】 冠心病、房颤是临床心血管疾病的常见病,其心衰、心律失常、缺血性卒中等并发症的高致残率、致死率严重危害着患者的生活质量和生命安全,而抗栓药物(包括抗血小板和抗凝药物)在冠心病、房颤及冠脉介入治疗用药中扮演了举足轻重、不可比拟的角色。为进一步控制出血风险,提高高危缺血风险患者的强化抗栓疗效,近几年来不断研发推出了新的抗栓药物,结合近期各大临床指南的一致更新推荐,将使患者在临床治疗中真正获益。

【关键词】 抗血小板药物;抗凝药物;冠心病;房颤;指南

【中图分类号】 R54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2012)24—125—08

Progress on the clinical antithrombotic therapy of cardiovascular diseases. XU Jin-chuan, GAO Zhao. *The Medical and Health Center, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, CHINA*

【Abstract】 Coronary heart disease and atrial fibrillation are the most common cardiovascular diseases, whose complications, such as heart failure, arrhythmia and ischemic stroke, result in high mortality and disability rates. Antithrombotic agents, including antiplatelet and anticoagulant agents, play an unparalleled important role in the interventional treatment of coronary heart disease and atrial fibrillation. To further control the bleeding risk and benefit more from more intensified antithrombotic efficacy in patients of high ischemic risks, new antithrombotic agents of choice with their evidence-based indications have been unremittingly analyzed and evaluated in recent years, some of which have already obtained consistent recommendations from the updates of major clinical guidelines, and may benefit more patients.

【Key words】 Antiplatelet drugs; Anticoagulation drugs; Coronary heart disease; Atrial fibrillation; Guideline

抗栓药物(包括抗血小板和抗凝)是血栓性血管疾病预防和治疗的重要药物,更是心血管疾病内科治疗的常用药物,随着新型抗栓药的问世及近期欧美和我国各大临床指南推荐的更新,对各类抗栓药的特点和临床适用范围的全面了解和更新,将有助于我们对抗栓药的合理选择和规范化用药,从而控制出血风险,将抗缺血治疗临床获益最大化。现就目前心血管疾病相关抗栓药物的进展及指南的临床推荐做一简要综述。

1 抗血小板治疗

主要用于动脉缺血性疾病、白色血栓的预防及治疗。

1.1 环氧化酶1(COX-1)抑制剂 阿司匹林:阻断花生四烯酸代谢为血栓素A₂(TXA₂),抑制TXA₂途径诱导的血小板激活。小剂量即可完全不可逆的抑制COX-1达到抗栓效果,较大剂量时抑制COX-2有抗炎止痛作用,而非甾体类消炎镇痛药对COX-2的抑制有潜在促血栓风险。服药约1周后血液中血小板被完全抑制,停药5 d可基本恢复,首剂负荷量可

更快达到有效的抗栓效果。常见过敏、消化道出血副作用,过敏可换其他抗血小板药物替代治疗,如氯吡格雷;存在消化道出血危险因素的,需采取预防措施,如根除幽门螺旋杆菌感染、预防性应用质子泵抑制剂(PPI)、合理选择其他出血风险较小的抗栓药物^[1]。

指南推荐的临床应用:(1)心血管疾病的一级预防:我国规范使用阿司匹林专家共识推荐以下情况应予小剂量阿司匹林预防^[2]:①血压控制在150/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下的高血压患者,年龄在50岁以上,或具有靶器官损害,包括血肌酐中度增高,或合并糖尿病。②40岁以上2型糖尿病患者,合并心血管危险因素,如早发冠心病家族史、吸烟、高血压、超重与肥胖、白蛋白尿、血脂异常。③10年缺血性心血管病风险 $\geq 10\%$ 的人群(评估表详见2011中国心血管疾病预防指南)或合并下述三项及以上危险因素:血脂紊乱、吸烟、肥胖、 ≥ 50 岁、早发心血管疾病家族史(男 < 55 岁,女 < 65 岁)。(2)冠心病二级预防的基石用药:小剂量100 mg qd终身服用,

若不能应用,可选用其他抗血小板药物,如氯吡格雷。

(3)非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)^[1]:如无禁忌证,尽快给予负荷量150~300 mg。急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)^[2]:立即口服水溶性阿司匹林或嚼服肠溶阿司匹林300 mg。拟PCI(任何类型ACS或稳定性冠心病患者)^[4]:以往未服用阿司匹林的均应在PCI术前给予300 mg口服。已服用阿司匹林治疗的患者在术前给予100~300 mg。

1.2 P2Y₁₂受体拮抗剂 抑制二磷酸腺苷(ADP)受体P2Y₁₂,阻断ADP诱导的血小板激活途径。

1.2.1 噻吩并吡啶类 噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷。均为前体类口服药物,不可逆的抑制P2Y₁₂受体,需经肝脏细胞色素p450(cytochrome p450, CYP)代谢为活性底物。第一代噻氯匹定因其副作用大、药效不及新生代,已退出各大指南推荐。

第二代氯吡格雷75 mg qd 2~4 h起效(50%血小板的抑制作用),5~6 d显著抑制血小板聚集,停药后7 d血小板功能恢复,而首剂300 mg可使其抗血小板作用在90 min即起效,6 h内达到稳态。氯吡格雷需经CYP 3A4、3A5和2C19代谢为活性底物,理论上合用对上述CYP酶有抑制或促进作用的药物对氯吡格雷的药效都有影响。其中ACS患者最常合用PPI,2009年美国食品药品监督管理局(FDA)建议尽量减少与奥美拉唑、埃索美拉唑合用,因为这两种药物主要经CYP 2C19代谢^[5],但一些临床研究并未发现合用奥美拉唑会增加缺血事件^[6]。大量研究显示CYP 2C19及影响氯吡格雷活性底物经肠黏膜吸收的P-糖蛋白(由ABCB1编码)存在功能不等的单核苷酸多态性,与氯吡格雷的代谢及药效关系密切。但基于其临床应用价值的依据不足,目前FDA、欧洲药品评价署(EMA)均不建议临床进行常规基因检测^[5,7]。

第三代普拉格雷(Prasugrel)与氯吡格雷相比对血小板的抑制作用更强,同剂量的普拉格雷药效相当于10余倍的氯吡格雷,10 mg qd 30 min更快起效,5~10 d达稳态显著抑制血小板聚集。普拉格雷需经肝CYP 3A4代谢为活性底物,但其依赖程度不高,药效不受CYP 3A4类药物干扰及CYP 2C19、ABCB1基因多态性的影响,可用于氯吡格雷抵抗患者^[5,8-9]。TRITON-TIMI 38研究显示普拉格雷的抗栓效果优于氯吡格雷,支架内血栓形成的概率降低一半,对于使用胰岛素的糖尿病患者可以格外获益,但同时其出血并发症也显著增多,特别是年龄超过75岁,体重低于60 kg,有缺血性脑血管病史的患者^[10]。建议适用对

象应选择高缺血、低出血风险的患者。

1.2.2 环戊基三唑并吡啶类 替格瑞洛(Ticagrelor,替卡格雷):口服无需代谢直接有效的、可逆的抑制P2Y₁₂受体,也可用于氯吡格雷抵抗患者。半衰期12 h,90 mg bid用药30 min起效,3~4 d达稳态,抗血小板作用比氯吡格雷更强更快,因其可逆性抑制方式,停药后血小板功能恢复比普拉格雷更快,且不增加严重出血风险。PLATO研究显示替格瑞洛是第一个较氯吡格雷显著减少ACS患者心血管复合终点(心血管病死亡、心肌梗死和脑卒中),且不增加主要出血事件的抗血小板药物,其STEMI亚组分析显示与氯吡格雷比较,PCI患者能进一步受益。副作用除了次要的出血事件增多,还有呼吸困难和心脏停搏的个例报道,目前原因不明,但不严重,极少因呼吸困难而停药,心脏停搏多见于无症状性夜间窦房性停搏,建议窦房结病变及Ⅱ度、Ⅲ度房室结传导阻滞者慎用^[7,10-11]。

1.2.3 正在研究中的P2Y₁₂受体拮抗剂 均为无需代谢直接有效的、可逆性P2Y₁₂受体拮抗剂:(1)坎格雷洛(Cangrelor):三磷酸腺苷类似物,静脉制剂,注射后半衰期3~6 min内立即有效。Ⅲ期临床CHAMPION-PLATFORM和-PCI两项研究显示,在NSTE-ACS接受PCI的患者中坎格雷洛与600 mg氯吡格雷相比未显示出优势,但出血的概率总体上是增加的^[12-13]。(2)依诺格雷(Elinogrel):噻唑啉二酮类,即可口服半衰期12 h内,又可静脉注射15 min内显效,Ⅱ期临床研究INNOVATE-PCI显示与氯吡格雷比较,出血无增多,无严重副作用,但其引起的肝酶升高应加以关注,尚需Ⅲ期临床验证^[14]。

1.2.4 指南推荐的临床应用 (1)ACS:如无禁忌证,均给予负荷量氯吡格雷300 mg,或替格瑞洛(高缺血、高出血风险的患者)180 mg,或普拉格雷(高缺血、低出血风险的患者)60 mg,继而常规维持量氯吡格雷75 mg qd,或替格瑞洛90 mg bid,或普拉格雷10 mg qd维持。拟单纯保守治疗者联合阿司匹林二联抗血小板治疗至少1个月,最好1年^[1,7,15]。(2)拟PCI:术前超过6 h以上服用过氯吡格雷,在PCI术前给予300 mg负荷,未服用过氯吡格雷的或STEMI拟直接PCI者均应在PCI术前给予600 mg口服,或替格瑞洛、普拉格雷的前述负荷量。PCI术后予前述P2Y₁₂受体拮抗剂常规维持量联合阿司匹林二联抗血小板治疗,择期PCI术后金属裸支架(BMS)至少1个月,最好12个月,但对于ACS患者,无论置入BMS或药物洗脱支架(DES)均至少12个月,DES可考虑15个月以上^[3]。高危缺血、低

危出血风险的患者可术后用氯吡格雷 150 mg qd, 维持 7 d 后改为常规维持量 75 mg qd^[4]。

1.3 GP II b/III a 受体拮抗剂 单克隆重组鼠-人嵌合抗体阿昔单抗(Abciximab)、合成肽类拮抗剂埃替非巴肽(Eptifibatide)、合成非肽类拮抗剂替罗非班(Tirofiban)。阻断血小板聚集的最后阶段:通过拮抗血小板上纤维蛋白原的受体 GP II b/III a, 抑制其与血小板的结合。均为静脉制剂, 主要副作用为 GP II b/III a 受体拮抗剂诱导的血小板减少症及明显增多的出血事件。阿昔单抗半衰期 4 h, 停药 48 h 血小板功能可恢复, 易出现过敏反应, 常规剂量下较替罗非班显著减少 30 d 主要不良心血管事件。埃替非巴肽和替罗非班半衰期 2 h, 因其可逆性结合, 停药后血小板功能恢复快(4~6 h), 若冠状动脉旁路移植术(CABG)术前停药, 血小板功能手术结束前即可恢复^[7]。

指南推荐的临床应用(2012 中国指南仅推荐了替罗非班):不常规应用。现有的临床研究显示早期(PCI 术前)给予 NSTEMI-ACS 患者 GP II b/III a 受体拮抗剂有利有弊, 且不建议 STEMI 患者溶栓治疗时联合应用 GP II b/III a 受体拮抗剂。2011 欧洲指南认为有高缺血风险的患者常规三联抗栓(阿司匹林+P2Y₁₂拮抗剂+抗凝)治疗基础上仍有活动性缺血、心衰、严重心律失常症状的, 或术前不能充分给予抗血小板治疗(如不能给予 P2Y₁₂抑制剂负荷量或双联抗血小板治疗)的患者能进一步获益, 可以考虑 PCI 术前早期用 GP II b/III a 受体拮抗剂, 改善 PCI 无复流现象, 但高出血风险患者慎用^[3,7,16]。2012 我国 NSTEMI-ACS 诊断和治疗指南推荐用于冠脉造影术显示有高血栓负荷, 同时无高危出血风险的 ACS 患者拟实施 PCI 时(术中)开始使用替罗非班(维持 24 h)。可以考虑术中冠脉内推注替罗非班 500~750 μg/次, 每次间隔 3~5 min, 总量 1 500~2 250 μg, 不推荐提前应用预处理^[1,3]。就给药途径问题 2011 AIDA STEMI 研究未显示阿昔单抗冠脉内给药优于静脉给药, 但至少冠脉内给药安全不增加出血风险。在 79 例年龄 65~86 岁的老年 STEMI 患者中冠脉内用替罗非班同样安全^[7]。GP II b/III a 受体拮抗剂联合比伐卢定治疗的疗效与单用比伐卢定相似, 但出血事件更多^[18]。新近 ISAR-REACT 4 试验显示单用比伐卢定疗效不逊于阿昔单抗联合普通肝素, 且安全性更佳^[19]。综上, 如准备选用比伐卢定或 6 h 内已接受至少 300 mg 氯吡格雷负荷量时, 则不用 GP II b/III a 抑制剂^[1]。重度肾功能不全(Cockcroft-Gault 公式估算肌酐清除率 CrCl<30 ml/min)时替罗非班负荷量及维持量均减半, 禁用埃替非巴肽, 而阿昔单抗缺乏相关推荐证据^[7]。

1.4 蛋白酶激活受体 1(Protease-activated receptor 1, PAR1)拮抗剂 目前正在临床研究中的口服 PAR1 拮抗剂有 Vorapaxar (SCH530348) 和 Atopaxar (E5555) 两种。

通过拮抗血小板上凝血酶(II a 因子)的受体, 抑制 II a 途径诱导的血小板聚集。理论上由于 ADP 和 TXA₂ 激活途径同时参与病理性血栓形成和生理止血过程, 阿司匹林和氯吡格雷联合治疗, 在获得显著抗栓作用的同时, 对止血过程的抑制会导致出血并发症。而经 PAR1 介导的 II a 因子激活的血小板聚集主要促进病理性血栓形成, 不影响生理止血过程及出血时间^[12]。Vorapaxar 口服吸收迅速, 血浆半衰期很长 165~311 h, 其有效剂量与蓄积效应、安全性尚需进一步确定。TRA2P-TIMI 50 研究应用于稳定性冠心病患者的二级预防, 在常规抗血小板治疗基础上应用 Vorapaxar 使再发心血管事件显著降低, 但出血事件也显著增加, 包括颅内出血^[20]。TRACER 试验(40 mg 负荷量后 2.5 mg qd 维持)随访 2 年结果显示 Vorapaxar 未显著改善 NSTEMI-ACS 患者预后, 且显著增加了严重出血和颅内出血发生率, 因其疗效不明确, 安全性堪忧而提前结束^[21-22]。Atopaxar 的 II 期临床 LANCELOT-ACS 及 CAD 两项研究显示 Atopaxar 有减少 ACS 患者心肌梗死及心血管病死率、卒中发生率的趋势, 但有增加次要出血事件、升高肝酶水平、延长 QTc 间期的副反应可能, 呈剂量依赖性, 还需大规模的 III 期临床确定其疗效和安全性^[23-24]。

2 抗凝治疗

主要用于静脉红色血栓栓塞性疾病的预防及治疗。凝血瀑布的各个环节均可作为靶点, 但最重要的两个靶点是 Xa 因子和 II a 因子。根据是否通过抗凝血酶(AT)发挥抗凝作用可分为直接抗凝剂和间接抗凝剂。根据作用的特异性可分为选择性和非选择性抗凝剂。

2.1 肝素 包括普通肝素(UFH)和低分子肝素(LMWH), 是一种间接的非选择性抑制剂, 通过催化抗凝血酶 III(AT-III)灭活 II a 和 Xa 因子, 从而具备对接触性血栓(PCI 导管进入血管内通过活化 X II 因子启动的内源性凝血途径)、自身性血栓(血管内皮损伤后暴露 III 因子启动的外源性凝血途径)的双重抗凝机制^[25]。其抗 II a 因子活性与分子量直接相关, 分子量越大抗 II a 因子活性越强。通过抑制游离的 II a 因子, 还可以抑制 II a 因子途径的血小板活化。肝素的共同特点包括: (1)激活血小板因子 4, 引起自身免疫介导的肝素诱导性血小板减少症(HIT)。(2)不能灭活与血栓结合状态的 Xa 和 II a 因子, 一旦停用可能导致凝血活性反

弹。(3)量效个体差异极大。(4)均需根据体重调节剂量。(5)抗凝效果可用鱼精蛋白中和。(6)长期用药易引起骨质疏松症。但LMWH的上述特点均没有UFH典型,HIT发生率较少,鱼精蛋白只能部分中和LMWH抗凝效果。

2.1.1 UFH 一种含有不同分子量(平均15 000 Da)的葡糖氨基聚糖类混合物,半衰期2 h,经网状内皮系统和肾脏清除。使用过程中需监测活化部分凝血酶原时间(APTT)或活化凝血时间(ACT)调整剂量以达到需要的抗凝效果,UFH至今仍是PCI术中抗凝的最主要药物(各大指南均I类推荐)。

2.1.2 LMWH 依诺肝素钠(Enoxaparin,克赛)、那曲肝素钙(Fraxiparin,速碧林)、达肝素钠(Dalteparin,法安明),分子量2 000~10 000 Da(平均4 000~6 500 Da),半衰期3~5 h,对Xa因子的抑制作用是II a因子的2~4倍,可皮下或静脉注射,经肾脏清除。肾功能正常情况下常规剂量无需监测抗Xa活性调整剂量,各种LMWH的药代动力学和抗凝效果不同,临床上不能互换,其中有关依诺肝素的循证证据最多。目前认为大多数适用于UFH的临床情况均可以用LMWH替代。

2.2 维生素K拮抗剂 华法林:间接非选择性抗凝剂,抑制肝细胞维生素K依赖的凝血因子II、VII、IX、X及蛋白C和S的合成,需要在已合成的凝血因子消耗后才能产生抗凝作用,可以减少II a途径的血小板活化。起效慢,每天1片(2.5~3 mg)2~4 d起效,5~7 d血浓度达峰^[26],一般需与LMWH联用3~5 d后才可单独使用华法林,停药后抗凝作用可维持4~5 d。治疗窗口窄,必需常规监测INR调整剂量。由于药代动力学的不可预测性造成疗效的个体差异很大,受CYP 2C9基因多态性、药物间相互作用和含有Vit K食物的影响。

2.3 选择性Xa因子抑制剂

2.3.1 间接Xa因子抑制剂 磺达肝素、艾卓肝素:可逆性结合AT III,选择性增强(约300倍)AT III对因子Xa的抑制,对II a因子没有作用。与肝素/LMWH比较,生物利用度高,不引起HIT和骨质疏松,无需监测Xa因子及抗凝活性,无需根据体重调整剂量,鱼精蛋白无中和拮抗作用。

磺达肝素(Fondaparinux,磺达肝葵钠,安卓):一种合成戊糖,分子量1 728 Da,经肾脏清除,半衰期17 h,2.5 mg ih qd用药,主要经肾脏排泄,重度肾功能不全时需调整剂量。磺达肝素出血副作用少,在高浓度时抗凝作用呈“饱和效应”,可能与体内AT III得到充分利

用有关。由于它对II a因子无抑制作用,不能预防接触性血栓,所以在介入治疗时必须合用标准剂量的肝素或其他有抑制II a因子作用的抗凝药物^[27]。OASIS-5和-6研究证实其用于ACS的抗凝疗效与LMWH相当,且严重出血发生率显著降低。已获FDA批准的静脉血栓栓塞症(VTE)及ACS适应证,有望取代LMWH,但不建议用于STEMI患者直接PCI术中抗凝。

艾卓肝素(Idrapatinux):长效戊糖,磺达肝素的衍生物。半衰期130 h。每周皮下注射1次,可增加用药依从性。AMADEUS研究显示在预防房颤栓塞风险中艾卓肝素疗效与华法林相当,但出血事件明显增加^[28]。针对艾卓肝素半衰期长,发生出血难以逆转的弊端,研发出一种生物素化艾卓肝素,可通过特异性拮抗剂迅速逆转。其在预防深静脉血栓及肺栓塞的治疗适应证临床试验正在进行中。

2.3.2 直接Xa因子抑制剂 直接Xa因子抑制剂有利伐沙班、阿哌沙班、Otamixaban。利伐沙班(Rivaroxaban,拜瑞妥):10 mg口服生物利用度高80%~100%,不受进食影响,起效快,给药后2~4 h达到血药峰浓度,半衰期7~11 h,经CYP3A4、CYP2J2和不依赖CYP机制代谢,双通道清除,2/3经肾脏清除,1/3经肝脏清除,药物相互作用少,对QT间期没有影响。能选择性抑制游离态和血栓结合状态的Xa因子,对II a诱导的血小板聚集没有作用。与Xa因子可逆性结合,因而出血风险低。III期临床ROCKET AF显示,对于非瓣膜性房颤患者的卒中预防,利伐沙班20 mg qd与华法林疗效相当,且不增加出血风险(颅内出血及致命性出血发生率低于华法林),亚组分析示中度肾功能不全患者利伐沙班15 mg qd与肾功能正常患者20 mg qd疗效相当,与华法林比较,大出血发生率相似,但致命性出血较少^[29]。RECORD4研究显示在同等安全性情况下,利伐沙班10 mg qd较依诺肝素预防VTE更为有效^[30]。目前已获FDA在关节置换术后VTE预防及非瓣膜性房颤卒中预防的适应证,有望取代肝素和华法林。ATLAS ACS 2-TIMI 51研究发现利伐沙班用于常规阿司匹林或双联抗血小板治疗的ACS患者,在显著降低缺血事件的同时,也剂量依赖性显著升高了与CABG无关的严重出血和颅内出血发生率,但致死性出血事件未显著增加,权衡获益及出血风险后,选择加用极小剂量利伐沙班(2.5 mg bid)能显著优化ACS的二级预防效果^[22,31]。

阿哌沙班(Apixaban):生物利用度50%,口服后3~4 h达峰浓度,半衰期10~14 h,5 mg bid用药,经肝肾双通道代谢。研究已表明阿哌沙班在骨科术后预防深

静脉血栓的疗效和安全性。2011年ARISTOTLE研究显示在非瓣膜性房颤患者中与华法林比较,显著优于华法林的效力,且出血风险降低^[32],但目前尚未获得FDA批准的房颤适应证(正在审核中)。Ⅲ期临床APPRAISE-2研究阿哌沙班在ACS高危患者标准抗血小板治疗基础上的能否格外获益,结果未减少缺血事件复发,且因颅内或致死性出血事件增多而提前结束^[33]。

Otamixaban: 静脉制剂,Ⅱ期临床SEPIA-ACS 1 TIMI 42显示对于高危ACS进行PCI的患者,中等剂量otamixaban可以有效的降低主要冠脉并发症发生,而出血事件与UFH联合埃替非巴肽治疗相似,尚需Ⅲ期临床进一步验证^[34]。

2.4 直接选择性Ⅱa因子抑制剂(Direct thrombin inhibitor, DTI) 静脉剂型包括水蛭素(Hirudin)及其衍生物,如来匹卢定(Lepirudin, 重组水蛭素)、比伐卢定(Bivalirudin, 合成肽)、阿加曲班(Argatroban, 合成的精氨酸衍生物);口服剂型达比加群酯(口服的第一代希美加群 Ximelagatran 因肝毒性已撤市)。不需要结合ATⅢ直接抑制Ⅱa,对游离态与血栓结合状态的Ⅱa均有效,不仅有抗凝血功能,还能抑制Ⅱa因子诱导的血小板活化。不与血小板第4因子结合,无HIT风险。

静脉制剂半衰期均很短,比伐卢定25 min,阿加曲班45 min,APTT和ACT可反应其抗凝效果,但无需常规监测调整剂量,维持药效需持续静脉滴注,但更有利于缩短鞘管撤除时间。水蛭素与Ⅱa因子不可逆结合,出血风险较高,比伐卢定、阿加曲班均为可逆性抑制Ⅱa因子。出于商业因素(而非安全因素)考虑,拜耳公司自2012年5月31日起停止供应来匹卢定。FDA批准阿加曲班可用于有HIT风险的人群(包括PCI患者)的适应证。而比伐卢定作为此类抗凝剂的代表,抗凝效果好,出血风险较肝素类少,不仅可用于HIT人群,且被各大指南推荐用于各种类型的PCI患者,有望在PCI中取代肝素^[25]。比伐卢定通过肾脏代谢,阿加曲班通过肠道排泄,肾功能不全患者中使用较比伐卢定更安全。

达比加群酯(Dabigatran etexilate)是继华法林后50年来上市的首个新型口服抗凝药。可逆性抑制Ⅱa因子,不经p450代谢,口服后迅速转变为具有抗凝活性的达比加群,半衰期14~17 h,1次/d或2次/d用药,与药物、食物相互作用小,不受性别、体重、种族及轻至中度肝功能不全的影响,无需常规凝血功能检测。经肾脏代谢,需根据Ccr进行剂量调整。最早EMEA批准预防关节置换术后VTE的适应证,在高出血风

险患者推荐用150 mg qd,肥胖患者220 mg qd。RE-LY研究显示110 mg bid预防房颤栓塞风险的疗效与华法林相似,但大出血更少;150 mg bid预防效果优于华法林,出血风险与华法林相当;常见不良事件中仅胃肠不适高于华法林^[35]。2010年FDA批准用于预防房颤患者卒中和周围血栓栓塞的发生。在ACS患者中应用的Ⅱ期临床RE-DEEM试验显示在常规二联抗血小板基础上加用达比加群抗凝治疗可见剂量依赖性出血事件增多,其疗效及安全性尚需进一步临床试验验证^[36]。

2.5 指南推荐的临床应用 ACS抗血小板联合抗凝治疗的主要抗凝药物有:LMWH、磺达肝素、UFH。PCI围术期常用抗凝药物(静脉或皮下剂型)有:UFH、LMWH、磺达肝素(需与肝素联用)、比伐卢定(特定情况下可选择阿加曲班、华法林)^[25]。房颤常用抗凝药物(口服剂型)有:华法林(LMWH可作为桥接治疗)、达比加群酯、利伐沙班。

2.5.1 ACS的抗凝治疗 NSTE-ACS一线治疗中双联抗血小板需常规联合抗凝治疗(三联抗栓)。在未接受PCI的单纯保守治疗中最长抗凝用药8 d。ACS接受PCI治疗者,可选用以下4种抗凝剂,并注意各大指南均建议PCI围术期应避免UFH、LMWH交叉使用。若无血栓并发症,PCI操作停止后即应停止抗凝治疗^[1,4]。

(1)UFH:重度肾功能不全($CrCl < 30$ ml/min)的ACS患者,优先推荐应用,术前维持APTT 50~70 s(1.5~2.5倍正常上限值,60~70 IU/kg最大量5 000 U静脉注射,继而12~15 U/(kg·h)最大量1 000 U/h维持的肝素方案最可能达到上述目标值)。PCI术中调整剂量使ACT维持在250~350 s(术前未用过UFH的建议首剂静脉注射70~100 U/kg),合用GPⅡb/Ⅲa时ACT 200~250 s(首剂静脉注射50~60 U/kg),ACT降至150~180 s以下可拔除股动脉鞘管^[1,4,7]。

(2)LMWH:建议依诺肝素可用于择期及NSTE-ACS患者的PCI术中抗凝,未推荐用于STEMI直接PCI术中抗凝。PCI术术前用依诺肝素1 mg/kg q 12 h,75岁以上0.75 mg/kg q 12 h,欧洲及中国NSTE-ACS指南建议重度肾功能不全($CrCl < 30$ ml/min或MDRD公式估算肾小球滤过率 $eGFR < 30$ ml·min⁻¹·1.73 m⁻³)时禁用大多数LMWH,但仍可减量使用依诺肝素,并建议监测抗Xa因子活性^[1,7]。中国PCI指南建议重度肾功能不全禁用依诺肝素,中度肾功能不全($eGFR 30\sim 60$ ml·min⁻¹·1.73 m⁻³)依诺肝素减量1 mg/kg qd用药^[4]。术中抗凝时,若术前已用过2次且

最后一次是在8 h内足量应用依诺肝素1 mg/kg皮下注射,术中无需再用任何抗凝剂;若术前8~12 h应用者,则术前应即刻静脉注射追加依诺肝素0.3 mg/kg;若超过12 h,则术前予0.75 mg/kg追加^[1,7,16]。

(3)比伐卢定:无论之前是否用过肝素,都可以换用比伐卢定。若术前已使用过UFH和P2Y₁₂拮抗剂,需等待30 min后再开始使用比伐定,PCI时予0.75 mg/kg静脉注射,再1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹维持。NSTE-ACS仅在拟PCI患者中可术前予0.1 mg/kg静脉注射,继而0.25 mg·kg⁻¹·h⁻¹维持至PCI,术中再追加0.5 mg/kg后按1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹维持。重度肾功能不全时,首剂静脉注射量无需调整,静脉维持量减少至1 mg·kg⁻¹·h⁻¹,血透患者维持量减少至0.25 mg·kg⁻¹·h⁻¹。拟24h内行PCI,尤其是高出血风险者,推荐比伐卢定替代UFH+GPIIb/IIIa拮抗剂术中抗凝^[1,3,7,16]。

(4)磺达肝素:NSTE-ACS患者PCI术前予2.5 mg ih qd,肾功能重度损害eGFR<20 ml·min⁻¹·1.73 m³时禁用,中度损害无需调整剂量。术中需合用标准剂量的肝素抗凝,首剂静脉注射50~85 μ/kg,合用IIb/IIIa时首剂50~60 μ/kg,据ACT调整剂量;不建议STEMI患者直接PCI术中抗凝^[1,7]。

其他正在进行ACS适应证临床研究的药物有:利伐沙班、阿哌沙班、Otamixaban、达比加群。

2.5.2 房颤的抗凝治疗 (1)华法林:老年人心房颤动诊治中国专家建议(2011)推荐的华法林抗凝治疗目标为:年龄<75岁,INR 2.0~3.0,年龄≥75岁,INR 1.6~2.5^[26]。房颤合并ACS患者无论是否行PCI都应短期(1~3个月)应用三联抗栓药(BMS至少1个月,DES西罗莫司至少3个月、紫杉醇6个月),尽量选用BMS,DES限于可能临床获益的情况,如糖尿病、长病变、微小血管等,选用桡动脉途径,加用护胃药,INR>2.0时尽量不用GP II a/III a^[26]。接受直接或早期PCI(急性期)治疗的房颤患者围术期一般需即刻停用华法林,在INR<2.0时按推荐剂量加用抗血小板和抗凝治疗,同时需加用PPI护胃治疗^[1]。中国房颤指南建议房颤栓塞高危患者、机械瓣、VTE患者PCI时不停用华法林(INR目标值2~3,75岁以上1.6~2.5),避免桥接治疗过程中增加出血或缺血并发症,加用阿司匹林和氯吡格雷^[26]。三联抗栓治疗足疗程后,高缺血风险、中低出血风险时需续用含华法林的二联抗栓治疗至1年,再换华法林单药长期二级预防。欧洲指南及中国NSTE-ACS指南建议二联或三联抗栓方案中华法林抗凝目标INR 2~2.5^[1,7,37]。中国房颤指南建议目标INR不变,Has-Bled出血风险评估高时阿司

匹林可用75 mg qd^[26]。

房颤合并稳定型冠心病患者择期PCI术后可仅用华法林二级预防治疗。

(2)达比加群酯:2011 ACCF/AHA/HRS房颤治疗指南更新推荐具有卒中或外周栓塞风险的房颤患者,且无人工心瓣膜或无影响血流动力学的瓣膜病,无严重肾功能不全(CrCl<15 ml/min)或严重肝功能不全(影响到基线状态的凝血功能),达比加群酯可作为华法林的替代治疗^[26,38-39]。

(3)利伐沙班是2011年11月继达比加群后第二个获FDA批准用于非瓣膜性房颤栓塞预防的新型口服抗凝药,但目前尚无指南更新正式推荐。

目前临床试验显示艾卓肝素、阿哌沙班可用在房颤患者中的抗凝治疗,且应用前景令人期待。

3 注意事项

3.1 抗栓治疗需权衡血栓风险和出血风险 制定个体化抗栓治疗方案,老年患者需特别注意肝肾合并症的影响:目前临床评估NSTE-ACS缺血风险的有GRACE评分(<http://www.outcomes-umassmed.org/grace>,低危<109分≤中危≤140分<高危)和TIMI评分(<http://www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-uanstemi>)。出血风险评估的有CRUSADE评分(<http://www.crusadebleedingscore.org>,低危≤30分<中危≤40分<高危)和ACUITY评分。评估房颤卒中风险的有CHADS₂评分(<http://www.mdcalc.com/chads2-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk>,0分为低危、1分为中危、2分为高危)和CHA₂DS₂-VASc评分。出血风险评估的有HAS-BLED评分(<http://www.mdcalc.com/has-bleed-score-for-major-bleeding-risk>,≥3分为高危)^[26]。GP II b/III a抑制剂、LMWHs、磺达肝素钠、比伐卢定和达比加群酯大部分从肾脏排除,重度肾功能不全(CrCl<30 ml/min)时需调整剂量或换成UFH。对合并重度慢性肾病的NSTE-ACS患者行介入治疗的疗效/风险评估尚缺乏资料^[1]。

3.2 血小板减少症(Plt低于100 000/μl或下降超过50%) 主要由肝素和GP II b/III a抑制剂诱导。HIT见于UFH(15%发生率)和LMWH,磺达肝素钠未见HIT副作用,一经发现需立即停用,可换直接II a抑制剂比伐卢定、阿加曲班替代,磺达肝素也可应用,但尚未得到HIT替代治疗适应证的支持。GP IIb/IIIa抑制剂诱导的血小板减少症报道有0.5%~5.6%的发生率,阿昔单抗更常见。严重血小板减少<10 000/μl时需停用,但仅在出血时建议输血小板或补充纤维蛋白原(新鲜血浆或冷沉淀)^[7]。

3.3 抗栓治疗过程中严重出血的处理 严重出血的定义:颅内、脊髓或腹膜后(密闭腔)出血,可直接导致死亡,需手术治疗或需输浓缩红细胞 ≥ 2 U或Hb下降 ≥ 50 g/L的出血^[26]。

严重出血若局部处理无效需停用抗栓治疗,停药后的4~5 d是发生急性血栓事件的高峰期,但可持续至30 d。目前尚无有效手段逆转抗血小板药物的活性,输注新鲜血小板是唯一有效的治疗。小分子替罗非班和埃替非巴肽主要经肾脏排泄,停药4~8 h可以恢复到基线的血小板功能。鱼精蛋白可中和普通肝素,部分中和依诺肝素,磺达肝素建议使用重组VII因子,但可能会增加血栓事件,比伐卢定的半衰期很短,不需要考虑进行中和。确定出血已控制至少24 h以上,才考虑再次抗栓治疗。输血可带来不良后果,仅血液动力学不稳定、HCT $<25\%$ 或Hb <70 g/L时才考虑。失血性贫血患者需补铁治疗。NSTE-ACS不建议应用促红细胞生成素,以免增加深静脉血栓、卒中和急性冠脉事件^[1]。房颤华法林抗凝患者可予Vit K₁中和。大出血时均可考虑输新鲜冰冻血浆或凝血酶原浓缩物(冷沉淀)以补充纤维蛋白原^[7,26]。

3.4 抗栓治疗中拟外科手术治疗 需综合权衡评估心脏缺血风险、各种手术术式的出血风险以及手术的紧迫性后决定。

冠心病低危缺血风险时,手术前可停用双联抗血小板治疗7 d,术后24 h充分止血后继续用^[26]。高危缺血风险(NSTE-ACS、PCI术后GRACE >140 分或至少有一项主要缺血高危风险指征:肌钙蛋白升高、动态ST-T演变)时,择期手术尽量延期;拟紧急的、挽救生命的手术(常见CABG)时,中低出血风险的患者,大部分手术可以在不停用双联抗血小板治疗或至少不停用阿司匹林的前提下实施,少量出血是可以接受的,除非活动性大出血需输血、密闭腔手术^[7,40]。术前停用氯吡格雷5 d,普拉格雷7 d,替卡格雷5 d,若有高出血风险(如第二次CABG或复杂的联合瓣膜手术的CABG),术前3~5 d需采用静脉用GPIIb/IIIa抑制剂替罗非班桥接治疗者,术前4 h停用^[1,7]。若停用了阿司匹林,建议CABG术后6~48 h复用^[26]。ACS应用抗凝剂的手术前需停用,12~24 h停依诺肝素,24 h停磺达肝葵钠,3 h停比伐卢定。

房颤患者术前5 d停华法林(中国房颤指南建议手术前INR应 <1.3 ,欧洲房颤指南建议INR <1.5),机械瓣膜或非瓣膜性房颤高栓塞风险者手术前需给予肝素桥接治疗^[1],术前24h给予最后一次LMWH,4 h停UFH^[26]。充分止血后24 h内(手术当晚或次晨)可

恢复常规剂量华法林^[26,35]。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.
- [2] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心血管病预防指南[J].中华心血管病杂志,2011,39(1):3-22.
- [3] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.
- [4] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南2012(简本)[J].中华心血管病杂志,2012,40(4):271-277.
- [5] 颜红兵,宋莉.2010年心血管介入相关抗栓治疗的共识与争议[J].中国心血管杂志,2011,16(2):87-92.
- [6] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363(20):1909-1917.
- [7] Hamm CW, Bassand JP, Agewell S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(23):2999-3054.
- [8] Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel [J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(4):475-484.
- [9] Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period [J]. Anesth Analg, 2011, 112(2):292-318.
- [10] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2007, 357(20):2001-2015.
- [11] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 361(11):1045-1057.
- [12] 严晓伟.抗血小板药物的研发进展[J].中国循环杂志,2011,26(1):4-5.
- [13] Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI [J]. N Engl J Med, 2009, 361(24):2330-2341.
- [14] Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, et al. A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and reversible intravenous and oral P2Y₁₂ inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention: the INNOVATE-PCI trial [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(3):336-346.
- [15] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

- (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 2022-2060.
- [16] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: 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]. *Circulation*, 2011, 124(23): 574-651.
- [17] 杨成明, 曾春雨, 方玉强, 等. 冠状动脉内注射替罗非班治疗老年急性ST段抬高型心肌梗死疗效和预后的评价[J]. *重庆医学*, 2010, 39(2): 159-161.
- [18] Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9819): 923-931.
- [19] Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*. 2011, 365(21): 1980-1989.
- [20] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events [J]. *Engl J Med*, 2012, 366(15): 1404-1013.
- [21] Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 20-33.
- [22] Shantsila A, Lip GY. Highlights of the American Heart Association Scientific Sessions 2011: a focus on ATLAS-TIMI 51, TRACER and PALLAS [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012, 10(3): 305-307.
- [23] O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation* [J]. 2011, 123(17): 1843-1853.
- [24] Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, et al. randomized trial of atopaxar in the treatment of patients with coronary artery disease: the lessons from antagonizing the cellular effect of Thrombin-Coronary Artery Disease Trial [J]. *Circulation*, 2011, 123(17): 1854-1863.
- [25] 陈纪林, 郭远林. 冠状动脉介入治疗中不同抗凝药物的疗效及安全性评述 [J]. *中国循环杂志*, 2011, 26(5): 322-324.
- [26] 《老年人心房颤动诊治中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人心房颤动诊治中国专家建议(2011) [J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(11): 894-908.
- [27] ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKETAF study [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(3): 340-347.
- [28] Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9609): 315-321.
- [29] ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKETAF study [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(3): 340-347.
- [30] Turpie AG, Lassen ML, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9676): 1673-1680.
- [31] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9-19.
- [32] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [33] Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 699-708.
- [34] Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9692): 787-795.
- [35] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [36] Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(22): 2781-2789.
- [37] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369-2429.
- [38] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 123(10): 269-367.
- [39] Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1330-1337.
- [40] Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, et al. Perioperative antiplatelet therapy [J]. *Am Fam Physician*, 2010, 82(12): 1484-1489.

(收稿日期:2012-08-10)