PCI辅助抗栓治疗中国专家共识

  在过去的二十年中，经皮冠状动脉介入（PCI）治疗技术的迅猛发展，不但给缺血性心脏病治疗带来了巨大的进步，并且部分替代了冠状动脉搭桥手术（CABG）治疗。在美国，2003年估计有90多万患者进行了PCI，在中国每年PCI的数量增长更快 医学教 育网收集整理 。PCI的成功率、安全性和可靠性已得到明显改善。除了技术的持续进步（如药物洗脱支架和远端保护装置）外；围手术期辅助治疗药物的发展功不可没。PCI术中适当使用抗血小板药物，如阿司匹林、氯吡格雷和糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂（GPIIb/IIIa）及抗凝剂，如普通肝素，低分子肝素（LMWH）或bivalirudin），能改善早期临床预后和预防介入治疗部位发生的并发症。而长期抗血小板治疗，可以改善患者的远期预后。

抗血小板药物 摘自： 医 学教 育网www.med66.com
1． 阿司匹林
术前
  血栓素A2（TXA2）是具有促进血小板聚集的介质之一，阿司匹林不可逆地抑制环氧化酶，因此阻断了血小板TXA2的合成，而发挥抗血小板作用，但尽是中等强度的抗血小板药物。评价PCI术中应用阿司匹林的早期研究旨在确定阿司匹林是否具有预防再狭窄的作用。尽管阿司匹林对预防再狭窄无效，但是这些研究表明阿司匹林具有预防近期缺血性并发症的。

稳定冠心病患者，如患者术前没有长期服用，需要术前3小时负荷剂量给与口服300mg。
术前规律服用阿司匹林（每天75-160mg）的患者：在PCI术前口服阿司匹林75-300mg。
术前未规律服用阿司匹林的患者：因阿司匹林的生物利用度及抗血小板作用可能延迟，PCI术前至少2小时（最好24小时前）给予阿司匹林300mg。若应用小剂量阿司匹林（75mg～100mg）至少应于术前24小时服药。
STEMI患者一旦确诊必须立即口服阿司匹林300mg。
阿司匹林敏感的患者应用噻吩吡啶类衍生物替代，也可以在术前应用糖蛋白GPⅡb/Ⅲa拮抗剂替代。阿司匹林绝对禁忌的患者，于PCI前6小时给与氯比格雷负荷剂量300mg，和/或PCI时应用GPⅡb/Ⅲa拮抗剂。
术后
    PCI术后，不存在阿司匹林过敏、阿司匹林抵抗和出血危险的患者，可以考虑每日剂量300mg，植入裸金属支架患者至少1个月，雷帕霉素支架至少3个月，而紫杉醇涂层支架至少6个月。此后，每天口服75-160mg。对于NSTEMI患者与氯吡格雷合用时，为减少出血并发症，建议较低剂量长期服用。
  阿司匹林抵抗的机制和相关临床问题尚未确定，以血小板聚集率的检测来定义阿司匹林抵抗也没有确定，目前尚没有一种公认的检测血小板功能的方法可作为评价阿司匹林在个体中抗血小板效果的指标。

2．噻吩吡啶类药物
    噻吩吡啶类药物能不可逆地抑制血小板ADP受体，从而阻断活化血小板释放的ADP所诱导的血小板聚集，并与阿斯匹林具有协同作用，联合应用较任何一种药物的单独应用可以更大程度地抑制血小板聚集。噻吩吡啶类药物和阿司匹林合用已成为预防冠脉支架植入术后并发症的标准治疗。目前噻吩吡啶类药物有：氯吡格雷和噻氯匹啶，它们均有较强的血小板抑制作用，疗效相似，但噻氯匹定发生粒细胞缺乏症（1%）和血小板减少症的副作用多于氯吡格雷，治疗过程需要监测，因此，氯吡格雷优于噻氯匹啶。
PCI术前

稳定性冠心病：鉴于目前绝大多数进行PCI的患者最终可能均植入了支架，因此，所有计划行PCI的患者均应该尽早开始在阿司匹林基础上应用氯吡格雷75mg/日。
NSTEMI患者：不论是否决定进行PCI治疗，均应立即给予300mg氯吡格雷负荷剂量。CURE、PCI CURE和CREDO研究（300mg负荷剂量＋75mg/日）均证实及早应用氯吡格雷可降低PCI术前和术后的缺血事件发生率，即使是对需要进行CABG手术的患者，可能获益超过风险。
STEMI患者：CLARITY（负荷剂量300mg）和COMMIT/CCS-2（无负荷剂量，75mg每天一次）研究均显示阿司匹林氯吡格雷比单用阿司匹林更加有效。如进行直接PCI或植入支架需要再次服用负荷剂量。PCI-CLARITY研究，证实即使急性STEMI患者溶栓后在PCI前应用氯吡格雷（负荷300mg）可使死亡、心肌梗死复发或脑卒中减少38%。PCI-CLARITY研究，氯吡格雷负荷剂量预处理能显著降低STEMI患者PCI术前和术后的心血管死亡及缺血事件的发生，并且没有显著出血危险的增加。
给药时间：噻吩吡啶类药物（噻吩吡啶类药物）的抗血小板抑制作用滞后，但给予负荷量后抗血小板作用迅速出现，应于PCI术前6小时以上预先给予氯吡格雷负荷量300mg。PCI术前给更高剂量的氯吡格雷（450~600mg）较常规负荷量300mg可以使其抗血小板作用更为迅速，从而使行紧急介入治疗术的患者获得更多的益处，6小时内行PCI患者可加大负荷剂量致600mg，但是该剂量对于高危PCI能否与GPⅡb/Ⅲa拮抗剂合用还不清楚。氯吡格雷最佳的负荷剂量和治疗时间，还需要进一步的研究来证实。
此外，如果由于特殊病变(不适合PCI)或PCI相关并发症而需要考虑急诊CABG术的患者，在考虑预先给予氯吡格雷治疗获益的同时，还需要权衡其增加出血的风险。一般情况下，CABG术前应该停用5-7天，以减少出血并发症。
PCI术后
    对PCI术后的患者，应尽早在阿司匹林基础上应用氯吡格雷（75mg/d）9-12个月。对于出血风险不大的患者，应使用至12个月。如术前未用药，应给与负荷剂量（300-600mg）。CREDO和PCI-CURE研究支持急性冠状动脉综合征患者在PCI术后或选择性血管成形术后，长期联合应用阿司匹林和氯吡格雷可降低缺血性事件的发生率。氯吡格雷的用药时间与病变特点、介入治疗方法和植入支架的种类有关。

氯吡格雷：裸金属支架术后，75mg/日，至少1个月；雷帕霉素涂层支架术后应用75mg/日，至少3个月，紫杉醇涂层支架术后75mg/日，至少6个月，如无出血风险可至12个月。
噻氯匹定：植入裸金属支架术后应用噻氯匹定2周。
      出于对费用和潜在出血并发症的顾虑，孤立冠状动脉病变或动脉粥样硬化危险较低的患者PCI后氯吡格雷治疗时间可相应缩短：裸金属支架术后至少2周；雷帕霉素涂层支架术后2-3月，紫杉醇涂层支架术后6个月。
    进行血管放射治疗的患者建议长期给与氯吡格雷75mg，除非有明显出血的风险。
    与阿司匹林相似，氯吡格雷也存在“药物抵抗”问题，传统剂量时发生率约为4%-30%，并且认为这些患者发生血栓栓塞的危险较高。因此，PCI术后发生亚急性血栓形成的患者，可能出现恶化或致命的风险（无保护的左主干，左主干分叉），可能需要进行血小板聚集力的测定，如果发现血小板聚集抑制低于50%，可以将氯吡格雷剂量增加到150mg。

3.GPⅡb/Ⅲa拮抗剂
    纤维蛋白原与GPⅡb/Ⅲa受体相结合，成为血小板聚集的“共同最后通路”，目前有较多临床试验证据的三种静脉制剂：阿昔单抗（abciximab）、埃替非巴肽和替罗非班。GPⅡb/Ⅲa拮抗剂的主要副作用是出血和血小板减少症，通常停药或输注血小板后可缓解。
    GPⅡb/Ⅲa拮抗剂是目前最强的抗血小板药物，根据现有的证据GPⅡb/Ⅲa拮抗剂适用于UA/NSTEACS患者或有其他临床高危因素的患者。GPⅡb/Ⅲa拮抗剂主要降低PCI的急性缺血事件，如存在残余夹层、血栓或干预效果欠佳时，常常在PCI术中或术后即刻使用阿昔单抗来进行补救，但是这种作法并没有经过前瞻性研究验证。
    开始用药的时间，在诊断性血管造影前开始还是PCI前开始应用还没有更多的证据，根据现有的证据，在血管造影前即患者已经诊断应用替罗非班和埃替非巴肽能明显获益。而阿昔单抗主要对24小时内计划行PCI的患者有益，对于非介入治疗的患者不建议应用阿昔单抗。
      稳定性冠心病
    ISAR-REACT和ISAR-REACT研究在低危非ACS患者中没有发现阿昔单抗优于安慰剂，出于对费用和出血并发症的考虑，不常规推荐GPⅡb/Ⅲa拮抗剂。对不同病例需要具体分析，如冠脉造影发现为复杂病变，或者有威胁生命的血管闭塞或可见血栓，或血流缓慢或无复流的患者，考虑GPⅡb/Ⅲa拮抗剂。
      NSTEACS
    具有急性血栓并发症高危的NSTEACS患者建议选择GPIIb/IIIa拮抗剂。如患者没有服用氯吡格雷，强烈建议术中应用GPIIb/IIIa拮抗剂。已经合用氯吡格雷的高危患者可选择应用。PCI尤其是直接PCI者或顽固性心绞痛、其他高危患者，使用GPIIb/IIIa拮抗剂（阿昔单抗或埃替非巴肽）。
    若伴有肌钙蛋白水平升高接受PCI的NSTEMI/UA患者，在介入干预前24h内开始使用阿昔单抗。而不准备做介入治疗的患者，阿昔单抗没有益处。预期在短期内行PCI（2.5小时内）的患者，术前GPIIb/IIIa拮抗剂可以延缓，可以在导管室中开始，选择阿昔单抗或埃替非巴肽。
    ISAR-REACT2研究再次证实了GPIIb/IIIa拮抗剂对肌钙蛋白阳性的ACS高危患者明显获益。对有心绞痛发作并且伴肌钙蛋白升高或ST段压低超过0.1mv或一过性ST段抬高超过0.1mv（<20分钟）或新出现束支传导阻滞，原位血管或静脉桥具有明显的病变可进行PCI的患者，至少术前2小时应用大剂量氯吡格雷600mg。结果阿昔单抗组主要终点事件30天内的死亡、MI、缺血导致目标血管紧急血运重建下降(8.9%比11.9%)。住院期间的严重出血（均为1.4%）和轻微出血事件均没有显著差异。
    STEMI
    GPIIb/IIIa受体拮抗剂在STEMI患者中的使用是有争议的。接受PCI的STEMI患者，应早期应用阿昔单抗，能降低6个月后的死亡率和靶血管血运重建。而替罗非班或埃替非巴肽在STEMI患者的研究资料有限。

PCI术后
    如术中应用GPIIb/IIIa拮抗剂，一般在术后继续应用一段时间，阿昔单抗一般术后应用12小时，而埃替非巴肽为16小时，替罗非班为24-36小时。
其他抗血小板治疗
    没有证据支持急性冠状动脉综合征患者急性期应用双密达莫来替代阿司匹林或ADP受体拮抗剂，或与二者联合治疗。即使阿司匹林禁忌的患者，也不建议应用双密达莫替代。选择性磷酸二脂酶Ⅲ抑制剂西洛他唑（Cilostazol）、双密达莫等在预防PCI术后的急性并发症和再狭窄方面没有作用或作用极小。西洛他唑的一项小规模研究显示长期应用与氯吡格雷相似使再狭窄下降。如患者合并外周动脉闭塞性疾病，伴有间歇性跛行可应用西洛他唑。抗凝治疗

1．普通肝素
术中
    自从PCI问世，一直应用UFH来预防导管和血管内的血栓形成。UFH是PCI术中最常用的抗凝剂，由于需要达到的抗凝水平超过aPTT测量范围，在导管室测定ACT来监测PCI术中肝素的剂量。未联用GPIIb/IIIa抑制剂时，建议肝素剂量为60～100IU/kg，靶ACT 250～350s（HemoTec法）或300-350s（Hemachron法）；联合使用GPIIb/IIIa抑制剂时，靶ACT为200-250s。
根据体重调节，不合用GPIIb/IIIa抑制剂时100U/kg，合用GPIIb/IIIa抑制剂时50-60 U/kg。但推荐根据ACT来决定肝素用量，尤其是手术时间延长，需要术中追加肝素时。根据体重来调节负荷剂量能减少过度抗凝，如负荷剂量后ACT没有达标，可以追加2000-5000,拔除股动脉鞘管应推迟至ACT值低于150～180S。
术后
    随机研究表明，延长肝素用药时间并不能减少缺血并发症，尚可增加鞘血管部位的出血，简单病变、无合并症的成功PCI（包括单纯PTCA和支架植入）术后不常规应用静脉肝素。尤其是已经合用GPIIb/IIIa抑制剂的患者。但是对于不稳定心绞痛的患者，术后突然停用肝素可能会出现“反跳”的危险。如果有残余血栓或夹层时也可以考虑应用，皮下注射可能安全且费用低。

2．低分子肝素
术中
  LMWH与UFH都是通过与抗凝血酶结合来增强其对凝血酶的抑制，但LMWH具有很多优势，抗凝效果可预测性更好，无需监测等。

稳定型心绞痛：对于稳定型心绞痛的患者，没有关于PCI术中应用LMWH的证据，根据术前应用情况来决定追加的UFH剂量。
NSTEACS：有大量研究证实了NSTEACS患者应用LMWH与普通肝素的比较，许多NSTEACS患者接受PCI，LMWH逐渐取代了UFH，但PCI术中监测LMWH的抗凝水平困难，因此目前多为经验剂量LMWH的方案。
  对于PCI前接受LMWH的患者，建议额外抗凝治疗应根据最后一次使用LMWH的时间。如果PCI术前最后一次使用依诺肝素的时间≤8h，建议不再追加抗凝治疗。如果PCI 术前最后一次使用依诺肝素的时间在8～12h之间，建议在PCI开始时静脉注射肝素0.3mg/kg,也可以补充普通肝素。如果PCI术前最后一次使用依诺肝素的时间>12h，建议在PCI过程中按常规抗凝治疗。   SYNERGY研究和A-Z研究提示，交替应用UFH和LMWH可能导致出血危险增加，应该尽量避免。
STEEPLE研究是第一个PCI术中应用LMWH（依诺肝素）与UFH比较的大规模临床试验，入选了3528例非急诊介入治疗患者，被随机分为三组：依诺肝素（0.5mg/kg）组、依诺肝素（0.75mg/kg）组和UFH组，结果依诺肝素组严重出血减少57%。如手术操作简单静脉0.5 mg/kg 依诺肝素可使患者在术后马上拔鞘；如果手术时间长可选择0.75 mg/kg。STEEPLE研究推进了PCI术中LMWH取代UFH的进程。
    LMWH对ACT没有影响或影响较少，不能用来监测。最后一次静脉给药后4小时或皮下给药后6-8小时，可以拔除鞘管。在PCI中依诺肝素与替罗非班或埃替非巴肽联合应用是安全的，有报告在PCI术中达肝素与阿昔单抗联合应用获有益结果。PCI术后继续应用LMWH并没有显著减少早期缺血事件，成功无并发症的PCI术后无需常规应用。
STEMI
    HARTⅡ研究以及最新的EXTRACT-TIMI25研究提示，STEMI患者LMWH与UFH比较辅助溶栓治疗后冠脉血管开通和远期心血管事件均优于普通肝素，而严重出血没有明显增加，但是在进行PCI术中的抗凝治疗仍然首选普通肝素。
3．直接凝血酶抑制剂（DTI）
    共有三种直接凝血酶抑制剂水蛭素、bivalirudin和argatroban在PCI术中作为肝素替代物进行了评价。水蛭素可减少早期缺血事件，但出血危险增加。与水蛭素的类似物不同，多肽类抑制剂Bivalirudin在PCI患者中进行的研究令人鼓舞，与单用普通肝素比较，具有出血危险少的优势。目前，公认的直接凝血酶抑制剂适应证为发生肝素诱导血小板减少症（HIT）替代肝素，如比伐卢定或阿加曲班。Bivalirudin对出血高危患者如高龄、肾功能不全者有优势，对于出血高危的PCI患者，Bivalirudin与GPIIb/IIIa拮抗剂联用优于肝素与GPIIb/IIIa拮抗剂联用。
    稳定性心绞痛患者不推荐使用DTIs作为最初常规的抗凝治疗，用于肝素诱导血小板减少症的患者。
    针对中高危NSTE ACS患者，ACUITY研究随机比较下列三组：在阿司匹林和氯吡格雷基础上，UFH或依诺肝素加GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂；直接凝血酶抑制剂比伐卢定加Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂；单独应用比伐卢定。缺血事件的联合终点没有统计学差异，但单独应用比伐卢定组，严重出血终点事件明显降低，比伐卢定组的临床净获益明显优于另外两组。该研究为临床中高危NSTE ACS患者早期进行介入治疗的抗凝治疗提供新的思路，比伐卢定可以替代普通肝素或依诺肝素，但是当与糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂合用时，单独应用比伐卢定的临床净获益更多。
4．维生k拮抗剂
    随机试验已经表明华法林对于支架置入患者早期的效果比单用阿司匹林仅提供益处很少。对于无其他抗凝治疗指征的PCI患者，无需PCI术后常规使用华法林（或其他维生素K拮抗剂）。
近期公布的一项大规模前瞻性队列研究RIKS-HIA，显示合并急性心肌梗死和心房颤动的患者，与单用抗血小板药物比较，口服抗凝药物明显减少缺血性心脏病导致的死亡和致死性卒中导致的死亡。STEMI合并心房颤动患者应该长期联合抗血小板和抗凝治疗。
    STEMI患者有其他抗凝指征时，如心房颤动、静脉血栓栓塞，植入支架后联合应用氯吡格雷（75mg）和低剂量的阿司匹林（75-100mg），INR维持在2.0-3.0，但应加强监测，并采取最低的有效抗血小板药物剂量。如心肌梗死后患者不能服用阿司匹林和氯吡格雷可以采用较高强度的华法林2.5-3.5，但没有大规模临床研究的证据。
5．新型抗凝药物：Xa抑制剂（璜达肝癸钠）
  璜达肝癸钠用于PCI术中抗凝治疗还存在争议。OASIS6研究PCI亚组的分析显示与普通肝素比较并无优势，但一项小规模的预试验在一组择期或急诊PCI的患者中显示，静脉推注璜达肝癸钠Fondaparinux（2.5-5mg），与普通肝素比较缺血事件相似，但出血发生率明显减少，还需要更多的研究来证实。

总结

    PCI围术期的抗栓治疗对于成功的PCI和术后减少血栓并发症至关重要，尤其是以药物涂层支架为代表的现代PCI时代，多重抗血小板及联合抗凝治疗大大提高了PCI的疗效和安全性。。关于抗血小板药物的抵抗问题还有待深入研究，需要建立科学规范的诊断、治疗方法。PCI术中抗凝药物目前仍以UFH为主，但直接凝血酶抑制剂、LWMH等正在积累证据，并显示出良好的疗效，尤其是安全性更优。总之，抗栓药物应用中并发出血是不可避免的，采取抗栓治疗时要充分平衡患者的获益和风险。
。