

· 指南与共识 ·

稳定性冠心病口服抗血小板药物治疗中国专家共识

中国老年学学会心脑血管病专业委员会 中国康复医学会心脑血管病专业委员会

冠心病的抗血小板治疗理念和药物不断发展,合理应用抗血小板药物是改善冠心病患者预后的重要措施。稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)长期治疗目的是改善冠状动脉供血缓解缺血症状,以及在抗动脉粥样硬化治疗基础上予抗血小板治疗以减少血栓形成事件并降低死亡率^[1]。SCAD 抗血小板治疗策略的变化源于对动脉粥样硬化病变过程的深入理解。动脉粥样硬化是全身性、不断进展的过程,临床表现稳定的冠心病患者其动脉粥样硬化的发展过程存在很大差异,往往多个部位存在不同性质的动脉粥样硬化斑块(稳定和/或不稳定斑块),而血栓事件的发生具有不可预测性^[2],SCAD 患者长期抗血小板治疗至关重要。同时,抗血小板治疗必然伴随出血风险。因此,应基于不同个体的血栓和出血危险采用不同抗栓治疗强度。本共识借鉴欧美指南^[1,3,4]并回顾该领域研究证据,帮助临床医生进一步认识和全面评估抗血小板治疗的获益与风险,根据 SCAD 患者不同特点合理选择抗血小板治疗策略,更好地降低血栓事件和出血事件风险,改善患者生存率。

SCAD 的定义和风险评估

SCAD 涵盖了除急性冠状动脉综合征(ACS)以外的冠心病病程中的各个阶段。SCAD 患者应根据危险因素、伴随疾病并借助辅助检查进行综合风险评估,在此基础上采用不同治疗策略。预后不良的危险因素包括:糖尿病、高血压、高龄、吸烟、总胆固醇升高等。合并慢性肾脏疾病、周围血管疾病、有症状和体征的心力衰竭、心肌梗死病史、冠状动脉复杂病变、近期发生心绞痛或加重以及心绞痛严重程度等均是评估 SCAD 患者危险程度的重要因素。此外,还可结合患者特点有选择性地采用左心室功能评价、负荷超声心动图和冠状动脉造影等检查进一

步评估缺血风险。SCAD 患者如伴左心室功能减低[左心室射血分数(LVEF) < 50%],负荷超声心动图显示多个节段室壁运动异常(左心室 17 节段中 ≥ 3 个节段),冠状动脉造影发现左主干病变以及 3 支血管近端病变等,均提示预后不良。

抗血小板药物作用机制及临床应用

目前,临床中用于冠心病抗血小板治疗的药物主要包括阿司匹林、P2Y₁₂受体拮抗剂以及糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a 受体抑制剂。P2Y₁₂受体拮抗剂主要包括噻吩吡啶(氯吡格雷、普拉格雷)和非噻吩吡啶类(替格瑞洛),普拉格雷尚未在中国上市。而磷酸二酯酶抑制剂(如双嘧达莫和西洛他唑)尚无在 SCAD 治疗的证据。GP II b/III a 受体抑制剂主要短期用于某些接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者。此外,还有一些抗血小板药物正在研发中,如凝血酶受体拮抗剂。

一、阿司匹林

1. 作用机制:阿司匹林不可逆性抑制血小板环氧化酶-1,从而阻止血栓烷 A₂ 的形成,达到抑制血小板活化和聚集的作用。但阿司匹林对其他激动剂(如胶原、二磷酸腺苷)所致血小板聚集无影响。阿司匹林口服后吸收迅速、完全,服用后 1 h 达峰值血药浓度,在胃内开始吸收,大部分在小肠上段吸收,并以结合代谢物和游离水杨酸从肾脏排泄。嚼服阿司匹林起效快。

2. 剂量:如需负荷剂量为 300 mg,长期治疗的推荐剂量为 75 ~ 100 mg/d。

3. 不良反应:阿司匹林常见的不良反应是胃肠道不适和消化道出血,出血危险与剂量相关。少数还可发生过敏反应,主要表现为哮喘、荨麻疹。尽量避免同时使用非甾体类抗炎药物,尤其是布洛芬可影响阿司匹林的抗血小板作用。联合其他抗血小板和抗凝药物时,出血危险增加。

4. 禁忌证:出血性疾病;活动性出血,如重要脏

器的出血(颅内出血、胃肠道出血、泌尿生殖系统出血等);活动性消化性溃疡;严重控制不良的高血压;严重过敏反应或不能耐受(表现为哮喘及鼻息肉)等。

二、氯吡格雷

1. 作用机制:氯吡格雷属噻吩吡啶类,不可逆地抑制血小板二磷酸腺苷(ADP)受体,从而抑制活化血小板释放 ADP 所诱导的血小板聚集。氯吡格雷是前体药物,需肝脏细胞色素 P450 酶代谢形成活性代谢物,与 P2Y₁₂受体不可逆结合。口服经胃肠道吸收后在肝脏内迅速代谢,血浆中原形药物浓度极低,血药浓度达峰时间约为 1 h,血浆清除半衰期为 7~8 h,代谢产物分别通过尿液和粪便排出。

2. 剂量:如需负荷剂量为 300~600 mg,维持剂量为 75 mg/d。

3. 不良反应:主要不良反应为出血(严重出血事件的发生率为 1.4%)、胃肠道不适、皮疹、头痛、眩晕、头昏和感觉异常,少数患者有过敏反应,表现为荨麻疹、瘙痒。氯吡格雷导致中性粒细胞减少和血栓性血小板减少性紫癜的发生率明显低于噻氯匹定,无需常规监测血小板计数。

4. 禁忌证:出血性疾病;活动性出血,如重要脏器的出血(颅内出血、胃肠道出血、泌尿生殖系统出血等);严重肝脏损害等。

三、替格瑞洛

1. 作用机制:替格瑞洛为新型 P2Y₁₂受体拮抗剂,直接、可逆性地抑制血小板 P2Y₁₂受体,无需代谢活化。替格瑞洛血浆半衰期为 8~12 h,需每日给药 2 次。服用负荷剂量替格瑞洛后 30 min 内即可显著抑制血小板活性,达到最大药效需 2 h^[5]。停药后血小板功能恢复快^[6]。替格瑞洛除了作用于 P2Y₁₂受体外,还可抑制红细胞对腺苷的再摄取,血清腺苷具有抗血小板和扩张血管作用,但同时呼吸困难和心动过缓等不良反应增加。

2. 剂量:如需负荷剂量为 180 mg,维持剂量为 90 mg 2 次/d 或 60 mg 2 次/d。

3. 不良反应:出血可表现为轻微或严重出血。此外,还有呼吸困难,胃肠道症状如呕吐、腹泻、腹痛、恶心等。呼吸困难通常为轻、中度,与剂量相关。部分患者无需停药可缓解,合并哮喘/慢性阻塞性肺疾病患者在替格瑞洛治疗中发生呼吸困难的绝对风险可能加大,应慎用。临床研究显示替格瑞洛可致缓慢心律失常,心动过缓患者慎用。此外,替格瑞洛与已知可引起心动过缓的药物联合时应谨慎。应避

免与 CYP3A4 强效抑制剂联合使用;与替格瑞洛合用时辛伐他汀、洛伐他汀剂量不得 >40 mg。

4. 禁忌证:出血性疾病;活动性出血,如重要脏器的出血(颅内出血、胃肠道出血、泌尿生殖系统出血等);有颅内出血病史者;中-重度肝脏损害患者;正在服用强效 CYP3A4 拮抗剂(如酮康唑、克拉霉素、奈法唑酮、利托那韦和阿扎那韦等)。

四、其他抗血小板药物

抗血小板药物种类较多,磷酸二酯酶抑制剂如双嘧达莫和西洛他唑在 SCAD 患者的研究证据较少,一些小规模研究证实择期 PCI 术后的患者应用西洛他唑与 P2Y₁₂受体拮抗剂的疗效和安全性相似。普拉格雷也属噻吩吡啶类,缺乏 SCAD 患者研究证据,也未在我国上市。此外,凝血酶受体拮抗剂已经完成Ⅲ期临床研究,但尚未在国内上市。

SCAD 患者抗血小板治疗的研究证据及临床推荐

一、非血运重建患者

1. 阿司匹林:抗栓试验协作组(ATT)荟萃分析^[7]显示,在高危血管病患者中,阿司匹林治疗可使非致命性心肌梗死降低 34%,非致命性卒中降低 25% 及死亡事件发生率降低 18%。小剂量阿司匹林(75~325 mg/d)降低 21% 的心血管事件,包括非致命性心肌梗死、非致命性卒中和心血管死亡^[8]。不同剂量的亚组分析提示 75~150 mg/d 的疗效和安全性更佳,低于 75 mg/d 疗效较差^[9]。因此,建议 SCAD 患者长期阿司匹林治疗的剂量为 75~100 mg/d。

2. 氯吡格雷:CAPRIE 研究^[10]提示,在有心肌梗死、卒中或外周血管疾病史的稳定性心绞痛患者,氯吡格雷预防心血管事件优于阿司匹林(325 mg/d),其获益主要来自周围血管疾病亚组。因此,对于阿司匹林不耐受的患者,氯吡格雷作为替代治疗。

3. 阿司匹林联合 P2Y₁₂受体拮抗剂:CHARISMA 研究^[11]显示氯吡格雷联合阿司匹林与单用阿司匹林比较对于稳定性血管疾病或动脉粥样硬化疾病高危患者没有明确获益,且出血风险较高。亚组分析提示双联抗血小板治疗对于有明确动脉粥样硬化血栓性疾病、心肌梗死病史的冠状动脉疾病患者可减少心血管事件^[12]。

PEGASUS-TIMI 54 研究^[13]评估心肌梗死病史超过 1 年的患者且伴有下列 1 项以上危险因素:年龄 65 岁以上,糖尿病、肾功能不全、多支病变或 2 次

心肌梗死。在阿司匹林基础上替格瑞洛 90 mg 2 次/d 组和 60 mg 2 次/d 组的主要疗效终点事件(分别为 7.85% 和 7.77%) 低于安慰剂组(9.04%), 且心血管死亡风险有降低趋势。大出血发生率显著升高, 但颅内出血或致命性出血发生率无显著差异。该研究证实, 在阿司匹林基础上对于既往有心肌梗死病史的高危 SCAD 患者替格瑞洛延长治疗到 30 个月可降低主要心血管病事件, 未增加致命性出血发生率, 60 mg 2 次/d 剂量组安全性更好。

4. 临床推荐: (1) 无禁忌证者, 阿司匹林 75 ~ 100 mg/d 长期治疗; (2) 若不能耐受阿司匹林, 建议服用氯吡格雷 75 mg/d, 或替格瑞洛 60 ~ 90 mg 2 次/d; (3) 血栓高危患者如出血风险不高, 如心肌梗死病史且伴有 1 项危险因素: 年龄 65 岁以上、糖尿病、2 次心肌梗死、多支病变、肾功能异常(肌酐清除率 < 60 ml/min), 且出血风险较低的患者可考虑采用阿司匹林联合替格瑞洛(60 mg 2 次/d) 长期治疗, 治疗期间严密监测出血。

二、冠状动脉血运重建术患者

(一) 择期 PCI 患者: 接受 PCI 治疗的 SCAD 患者在围术期, 如无禁忌证, 均应接受双联抗血小板治疗。

1. PCI 术前: 口服抗血小板药物起效需数小时, 最好在术前给药, 规律抗血小板治疗至少 5 d。未规律服用阿司匹林的患者应在术前至少 2 h 给予负荷剂量 300 mg, 否则无需负荷。如冠状动脉解剖情况明确, 术前未规律服用氯吡格雷者至少术前 2 h 给予氯吡格雷 600 mg。如果规律服用氯吡格雷 75 mg/d, 也可考虑再次负荷氯吡格雷 300 mg。但是诊断性冠状动脉造影术前不必常规给予负荷剂量氯吡格雷。SCAD 患者择期 PCI 围术期使用替格瑞洛的研究证据尚不充分, 但与氯吡格雷比较, 替格瑞洛具有起效快、个体差异小等优势。如患者为血栓高风险, 如糖尿病、多支病变可考虑使用。

临床推荐: (1) 术前规律服用阿司匹林联合 1 种 P2Y₁₂ 受体拮抗剂至少 5 d。(2) 术前未规律服用阿司匹林者, 负荷剂量阿司匹林 150 ~ 300 mg。(3) 术前未规律服用氯吡格雷者, 至少术前 2 h 负荷 600 mg 或术前替格瑞洛 180 mg(明确需行 PCI), 如支架内血栓高危(如左主干支架、氯吡格雷治疗期间发生支架内血栓形成、多支架)可选择替格瑞洛 180 mg; 出血高危或高龄患者个体化处理。(4) 术前规律服用氯吡格雷(明确需行 PCI), 可考虑再次负荷 300 mg, 出血高危或高龄患者个体化处理。

2. PCI 术后: 择期 PCI 术后根据置入支架的种

类决定双联抗血小板治疗疗程, 国内外指南建议裸金属支架术后 1 个月, 药物洗脱支架(DES) 术后 12 个月^[3]。因长期双联抗血小板治疗导致出血风险增加, 争议较大的是 DES 术后双联抗血小板治疗的疗程。氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗 12 个月的证据主要来自 CURE 研究^[14] 及其亚组分析 PCI-CURE 研究^[15]。BASKET-LATE 研究^[16] 显示 PCI 术后 6 个月无事件的患者停用氯吡格雷后, DES 组第 7 ~ 18 个月的严重心脏事件发生率较 BMS 组增加 2 ~ 3 倍。提示置入 DES 支架的患者可能需要超过 1 年的双联抗血小板治疗。

近期几项小规模研究比较了 DES 术后短期(3 ~ 6 个月)与长期(12 ~ 24 个月)双联抗血小板治疗的疗效和安全性。EXCELLENT 研究^[17] 入选 1 372 例 DES 术后患者, 结果主要终点(心源性死亡、心肌梗死和再次血运重建)双抗治疗 6 个月与 12 个月组无差异。ARCTIC 研究^[18] 表明置入 DES 后双联抗血小板治疗超过 1 年低危患者无明显获益, 而出血风险增加。SECURITY 研究^[19] 纳入 1 399 例置入第 2 代 DES 的患者, 其中低风险患者占 61.6%。结果显示, 阿司匹林联合氯吡格雷治疗 6 个月组和 12 个月组主要复合终点无差异(4.5% 和 3.7%, $P = 0.469$)。TL-PAS 研究^[20] 将 2 191 例置入紫杉醇洗脱支架的患者随机分为普拉格雷和阿司匹林联合治疗 12 个月或 30 个月。结果 30 个月组主要终点(全因死亡、心肌梗死或卒中)发生率较 12 个月组明显减少, 12 个月组支架内血栓发生率也较高, 而 2 组大出血差异无统计学意义。ISAR-SAFE 研究^[21] 纳入 4 001 例置入 DES 支架后已接受氯吡格雷治疗 6 个月的患者, 随机接受 6 个月氯吡格雷或安慰剂继续治疗。结果显示, 两组主要终点(随机后 9 个月时死亡、心肌梗死、支架内血栓、卒中和 TIMI 大出血)无明显差异, 6 个月双抗治疗不劣于 12 个月双抗治疗(非劣效性检验 $P < 0.001$)。ITALIC 研究^[22] 纳入无阿司匹林抵抗且置入 DES 的患者, 结果双联抗血小板治疗 24 和 6 个月组主要终点(死亡、心肌梗死、紧急目标血管血运重建、卒中和严重出血)无明显差异。

规模最大的 DAPT 研究^[23] 入选了 9 961 例患者, 比较支架术后 12 个月或 30 个月双联抗血小板治疗(阿司匹林基础上联合氯吡格雷或普拉格雷)的疗效与安全性。主要疗效终点为支架内血栓与心脑血管事件, 主要安全性终点为中重度出血。结果 30 个月治疗不但降低支架内血栓发生率(0.4% 比

1.4%, $P < 0.001$), 心脑血管病事件也明显降低(4.3% 比 5.9%; $P < 0.001$), 但中度或重度出血发生率增加(2.5% 比 1.6%, $P = 0.001$)。DAPT 研究结果表明 PCI 术后 1 年内“无缺血事件”的稳定患者, 延长双联抗血小板治疗支架内血栓形成和动脉粥样硬化血栓事件均明显下降, 但出血风险增加。荟萃分析^[24]显示, 在置入 DES 支架的患者延长双联抗血小板治疗时间(> 12 个月)可减少支架内血栓和心肌梗死的发生率, 而较短期治疗(3~6 个月)出血事件较少。亚组分析发现, 置入第 1 代 DES 患者延长双联抗血小板治疗能减少支架内血栓形成事件, 而第 2 代 DES 没有差异。需强调的是, PCI 术后双联抗血小板治疗不但减少支架内血栓, 更重要的是减少动脉粥样硬化血栓事件。

临床推荐:所有患者如无禁忌证, PCI 术后应联合使用阿司匹林和 P2Y₁₂受体拮抗剂。(1) 阿司匹林 75~100 mg/d 长期治疗;(2) 选择 1 种 P2Y₁₂受体拮抗剂, 氯吡格雷 75 mg/d 或替格瑞洛 60~90 mg 2 次/d;(3) 双联治疗疗程取决于患者血栓风险、出血风险和置入支架种类。置入 BMS 患者术后双联抗血小板治疗至少 1 个月;置入 DES 患者术后双联抗血小板治疗至少 12 个月, 置入第 1 代 DES 术后可考虑延长治疗。置入第 2 代 DES 且出血风险高可考虑缩短治疗, 至少 6 个月。血栓风险高而出血危险低的患者可延长双联抗血小板治疗, 治疗过程中定期评估出血风险并调整治疗。出血高危患者, 应该个体化处理。

(二) 冠状动脉旁路移植术(CABG)

抗血小板治疗可提高 CABG 术后移植血管通畅率和患者生存率。CABG 术前应用阿司匹林不仅安全且可显著减少围手术期和远期心血管病事件^[25]。因此, 阿司匹林应于术前在患者住院时或冠心病明确诊断后开始使用。荟萃分析显示低剂量阿司匹林(约 100 mg/d)和中等剂量阿司匹林(约 325 mg/d)与高剂量阿司匹林(约 975 mg/d)比较, 更有效预防大隐静脉血管桥闭塞, 且胃肠道反应更少。

术后长期阿司匹林治疗可改善 CABG 患者长期生存, 研究显示 CABG 术后坚持阿司匹林治疗 4 年的患者的生存率明显高于未连续治疗患者($RR = 0.58, 95\% CI 0.47 \sim 0.70$)^[26]。一项纳入 5 项 RCT 研究和 6 项观察性研究的荟萃分析^[27]显示, 阿司匹林联合氯吡格雷较阿司匹林单药治疗明显降低 CABG 术后患者早期静脉桥血管闭塞风险($RR = 0.59, 95\% CI 0.43 \sim 0.82, P = 0.02$)以及 30 d 死亡

率(0.8% 比 1.9%, $P < 0.0001$)。CRYSSA 研究^[28]显示, 非体外循环 CABG 术后患者双联抗血小板治疗较阿司匹林单药治疗 1 年可降低静脉桥血管闭塞率(7.4% 比 13.1%, $P = 0.04$)。荟萃分析^[27]同样证实非体外循环 CABG 术后患者接受双联抗血小板治疗较阿司匹林单药治疗减少 55% 静脉桥血管闭塞风险。

目前尚无新型 P2Y₁₂受体抑制剂用于 CABG 患者的研究。TRITON-TIMI 38 研究的 CABG 亚组分析^[28]显示, 在阿司匹林基础联合普拉格雷组较氯吡格雷全因死亡率更低(2.31% 比 8.67%, $P = 0.025$), 但术后出血增加。PLATO 研究 CABG 亚组分析^[29]显示, 在阿司匹林基础联合替格瑞洛较氯吡格雷降低总死亡率和心血管死亡率, 2 组 CABG 相关的严重出血无明显差异。

临床推荐:CABG 术前, 阿司匹林 100~300 mg/d, 正在服用阿司匹林者术前不需停药。择期手术患者, 术前应该停用氯吡格雷或替格瑞洛至少 5 d。CABG 术后, 术前未服用阿司匹林者, 术后 6 h 内给予阿司匹林 100~300 mg/d, 此后长期服用;阿司匹林禁忌者, 氯吡格雷 75 mg/d 或替格瑞洛 60~90 mg 2 次/d 替代;阿司匹林(75~100 mg/d)联合 1 种 P2Y₁₂受体拮抗剂治疗 1 年。

SCAD 患者抗血小板治疗流程见图 1。

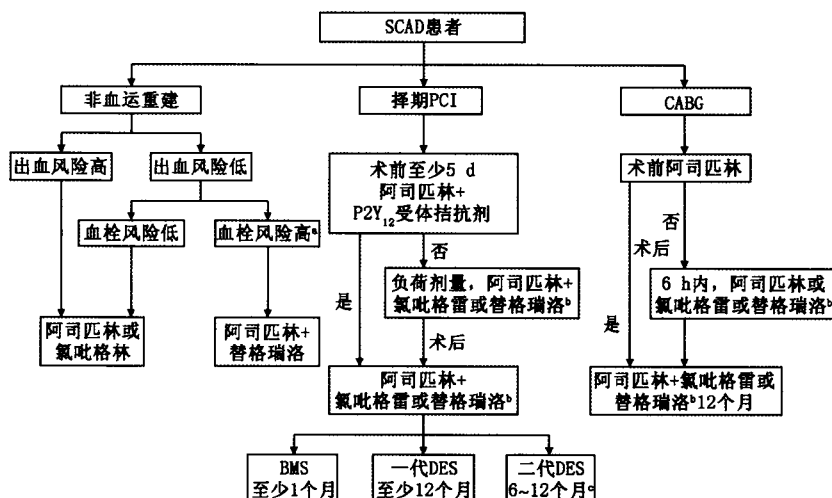
SCAD 特殊人群的抗血小板治疗

一、SCAD 高危患者

SCAD 患者抗血小板治疗的原则是平衡获益和风险, 血栓高危患者可从长期双联抗血小板治疗中获益。DAPT 研究和 PEGASUS-TIMI 54 研究结果提示, 无论是否接受血运重建治疗, 稳定性冠心病高危患者如出血危险较低, 可考虑长期双联抗血小板治疗。包括具有下列临床危险因素的患者, 如心肌梗死病史、糖尿病、慢性肾病, 或冠状动脉解剖提示高危者如多支血管病变和左主干病变等。

二、高龄患者

年龄既是血栓也是出血的危险因素。随着年龄增长, 肝肾功能减退, 合并疾病多, 联合用药多, 临床研究中入选高龄患者(≥ 75 岁)也较少, 给临床抗血小板治疗决策带来挑战。高龄患者抗血小板治疗的决策不但考虑生理年龄, 还应全面评估抗血小板治疗的获益与出血风险, 根据患者的一般状态、认知情况、合并疾病、预期寿命、患者意愿和期望等个体化处理。因老年人的药物代谢发生改变, 剂量应根据



^a 血栓风险高定义为既往有心肌梗死病史,且伴有一项危险因素[年龄 65 岁以上、糖尿病、至少 2 次心肌梗死、多支病变、肾功能异常(肌酐清除率 < 60 ml/min)];^b 血栓风险高者优选替格瑞洛;^c 出血风险高者个体化调整;SCAD:稳定性冠心病,PCI:经皮冠状动脉介入治疗,CABG:冠状动脉旁路移植术

图 1 SCAD 患者抗血小板治疗流程图

体重和肌酐清除率进行调整。长期使用抗血小板治疗的高龄患者应选择最低的有效剂量以降低出血风险,建议阿司匹林剂量不超过 100 mg/d,氯吡格雷为 75 mg/d,如需负荷量可酌情调整。而普拉格雷和替格瑞洛在 75 岁以上老年人中使用需谨慎。治疗过程中严密监测不良反应,老年患者需注意预防消化道不良反应,注意有无黑便和贫血,监测便常规和血常规。采取积极的预防措施,如筛查幽门螺旋杆菌及预防性使用抑酸药物,尤其是长期服用双联抗血小板治疗的患者。

三、慢性肾功能不全(CKD)患者

CKD 影响血小板聚集能力和凝血功能,肾脏排泄能力减低又会影响到抗血小板药物代谢。因此,CKD 患者既是血栓高危人群也是出血高危人群,在应用抗血小板药物前必须进行肾功能评估和出血风险评估。PCI 后接受阿司匹林、氯吡格雷和 GP II b/IIIa 受体拮抗剂联合治疗的 CKD 患者随肾功能不全分级增高,出血增加。

PIANO-3 ESRD 研究^[30]在血液透析的 CKD 患者比较了在阿司匹林基础上联合替格瑞洛和氯吡格雷的抗血小板作用,结果替格瑞洛较氯吡格雷抗血小板作用更快更强,且停药后作用消退更快。PLATO 研究亚组^[31]分析显示,CKD 患者(肌酐清除率 < 60 ml/min, $n = 3\ 237$)在阿司匹林治疗的基础上,替格瑞洛较氯吡格雷治疗组主要心血管复合终点事件及全因死亡率降低更明显,且严重出血事件

风险未增加。CKD 患者进行双联抗血小板药物时要充分注意出血风险的评估和防范。

四、出血病史患者

具有出血性疾病史的患者接受抗血小板治疗出血风险明显较高,尤其是出血性卒中,抗栓治疗策略应与相关学科如神经科共同决策,个体化处理。目前没有指南明确界定,何时可以安全重启抗血小板治疗。对既往发生过出血性卒中的 SCAD 患者,原则上应充分评估患者颅内出血复发的危险(如脑叶出血、高龄、抗凝治疗等),严格管理血压(< 130/80 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa),并慎重选择抗血小板药物种类、剂量和疗程。非脑叶出血的患者可选择单个抗血小板治疗,如阿

司匹林,重启抗血小板治疗的最佳时间不清楚,可考虑数天后,并严密监测^[32]。观察性研究发现颅内出血患者在平均 5.4 个月后重新启动抗血小板治疗未增加颅内出血复发的风险^[33]。建议颅内出血稳定 6 个月后,可考虑重启抗血小板治疗,而脑叶出血患者应该个体化处理。

五、消化道出血高危人群

所有长期抗血小板治疗的患者,均应该评估消化道不良反应的风险。如患者具备 1 项以上下列因素:消化道出血和或溃疡病史、双联抗血小板治疗或联合口服抗凝药物;或具备 2 项以上下列危险因素:65 岁以上、有消化不良或有胃食管反流症状;合用非甾体抗炎药或糖皮质激素等。应积极采取预防性治疗,如筛查并根治幽门螺旋杆菌,给予抑酸药物和胃黏膜保护剂。活动性消化道出血稳定后,可重新启动抗血小板治疗,并严密监测出血复发,如便潜血和血常规等。

在长期治疗中,需注意监测和观察消化道不适和出血等不良反应,尤其在用药最初 12 个月内,重点是有高危因素的患者。简单、经济而又有效的方法是监测粪便颜色,及时发现柏油样便,每 1~3 个月定期检查粪便潜血及血常规。若出现异常应及时诊治。

六、择期非心脏外科手术围术期

为减少外科手术围术期心脏并发症风险,在术前应首先评估手术紧迫性、出血风险和心血管事件

的风险。在充分权衡出血和血栓风险的基础上,围手术期抗血小板治疗应由外科医师、麻醉师、心内科医生和患者共同决定。

出血危险较低的患者,可继续服用阿司匹林。如患者进行小型牙科手术、皮肤科操作、白内障手术等出血风险低的手术,综合评估后可继续服用。

如手术相关出血风险高,应术前停用抗血小板药物。通常术前停用 P2Y₁₂受体拮抗剂,氯吡格雷和替格瑞洛至少 5 d。术前需停用所有抗血小板治疗的患者,如血栓风险高,可给予静脉抗血小板药物 GP II b/III a 受体拮抗剂“桥接”,优于低分子肝素。术后尽快恢复口服抗血小板治疗。

PCI 术后 SCD 患者应避免过早停用 P2Y₁₂受体拮抗剂,尽量推迟手术到患者完成双联抗血小板治疗疗程,建议如下:接受球囊扩张及置入 BMS 的患者,应分别推迟到 PCI 术后 14 d 和 30 d。置入 DES 患者,最好推迟至 PCI 术后 1 年,最少 6 个月。如术前必须停止 P2Y₁₂受体拮抗剂,在可能的情况下建议继续使用阿司匹林,术后应尽快开始 P2Y₁₂受体拮抗剂治疗。

对于心脏事件危险较高的患者,建议尽量保留阿司匹林。血栓极高危患者,如持续存在缺血症状伴左主干病变或严重多支近端病变的患者,可考虑不停用氯吡格雷,如出血危险也高,可考虑术前短期停药(3~5 d)。

七、合并抗凝治疗

心房颤动患者约 1/3 合并冠心病,某些 SCAD 患者还同时存在静脉血栓栓塞性疾病而需要长期抗凝治疗,此时抗栓治疗的临床证据不多。荟萃分析显示双联抗血小板联合口服抗凝治疗明显增加出血风险。新型口服抗凝药物在心房颤动人群的研究均排除了需双联抗血小板治疗的冠心病患者,新型抗血小板药物在冠心病研究排除了需抗凝治疗的患者,更多相关研究正在进行中。华法林的证据和经验较为充分。WOEST 研究^[34]入选 573 例需长期口服抗凝治疗(69% 为心房颤动)且需行 PCI(约 3/4 为择期 PCI)的患者,随机接受华法林联合氯吡格雷或华法林联合氯吡格雷及阿司匹林(80 mg),置入 BMS 患者(占 35%)联合抗栓 1~12 个月,置入 DES 患者(占 65%),联合抗栓至少 12 个月。结果提示,氯吡格雷联合华法林组出血发生率明显下降(19.4% 比 44.4%),复合心血管事件也明显降低(11.1% 比 17.6%)。该研究没有评价华法林联合阿司匹林。

冠心病二级预防研究显示华法林的疗效至少不劣于阿司匹林,需要长期口服抗凝治疗的 SCAD 患者如仅需单个抗血小板治疗,首选单用华法林(国际标准化比值 2.0~3.0),其次可选择新型口服抗凝药物。如选择达比加群,应考虑同时联合抗血小板治疗。SCAD 患者需双联抗血小板治疗,如 PCI 术后或高危患者,可选择华法林或新型口服抗凝药联合 1 个抗血小板药物,证据最充分的方案是华法林联合氯吡格雷。如患者出血风险较低,也可考虑短期三联,即口服抗凝药物联合阿司匹林和氯吡格雷。新型口服抗凝药物和新型口服抗血小板药物均缺乏证据。

出血并发症及处理

一、出血风险的评估和预防

目前,并没有针对稳定性冠心病患者的出血风险评分,可参考 GRACE 出血评分^[35]和 CRUSADE 出血评分^[36]。严重出血的独立危险因素包括:高龄、女性、出血病史、PCI、肾功能不全病史及使用 GP II b/III a 受体拮抗剂。应注意对肾功能不全的评估和监测,计算肌酐清除率。此外,药物剂量选择不恰当以及联合抗栓治疗也是重要的出血因素。出血高危患者在决定治疗策略及抗血小板时应个体化,应选择恰当药物及恰当剂量,尽量减少联合用药。严密随访和监测,并积极采取有效的预防性措施,例如有胃肠道出血病史的患者预防性应用抑酸剂。

二、出血的处理原则

轻微出血者可在严密监测下继续服用抗栓药物。严重出血者应平衡血栓和出血的风险,首先考虑停药,并针对出血进行处理,包括支持治疗和外科治疗等。支持治疗包括血管活性药物维持血压,输注血液制品等。输血的适应证为出血导致血液动力学异常(低血压)或严重贫血,而血液动力学稳定、红细胞压积 > 25% 或血红蛋白 > 80 g/L,可暂不输血。抗血小板药物没有特异性拮抗剂,只有补充新鲜血小板后才能缓慢逆转,严重出血经过支持治疗无效时可考虑,建议 1~2 个单位[机采血小板每单位(200 ml)含 2.5×10^{11} 血小板]。如 SCD 患者血小板计数低于 $5 \times 10^9/L$,不建议继续抗血小板治疗,应该积极纠正原发疾病后再评估抗血小板治疗的疗效和安全性。

所有长期抗血小板治疗的患者,尤其是双联抗血小板治疗应加强随访,重点是出血的监测和评估。对于老年人、肾功能不全和严重出血病史的患者,注

意有无胃肠道不适、黑便、皮肤瘀斑等。有消化道出血和溃疡病史的患者,建议联合应用质子泵抑制剂(PPI)或 H_2 受体拮抗剂,筛查并根除幽门螺杆菌。应该尽量选择与氯吡格雷相互作用少的 PPI,不建议选择奥美拉唑和埃索美拉唑。

抗血小板药物反应多样性及评价

抗血小板药物反应多样性通常是指不同患者对同一种抗血小板药物的抗血小板作用反应不同。治疗后血小板反应性仍较高者(即血小板功能检测提示血小板活性抑制不足),血栓性事件发生风险可能较高;反之(血小板活性抑制过多),则出血风险增加。其机制较为复杂,包括遗传因素、细胞因素和临床因素。主要检测方法包括血小板功能测定和药物基因组学测定。

因目前检测方法尚未统一且缺乏前瞻性研究证据,不建议 SCAD 患者常规进行血小板功能测定以调整治疗方案。下列情况下可酌情考虑:复杂介入治疗,如左主干、多支血管病变、桥血管病变及弥漫病变需多枚支架重叠;PCI 术中出现夹层、无复流等;标准抗血小板治疗下血栓事件复发等。研究提示糖尿病、老年人和肾功能不全患者为氯吡格雷低反应的高危人群,如证实可换用替格瑞洛。

SCAD 涵盖了冠状动脉粥样硬化发展过程中除 ACS 的各阶段,因此不同患者的长期风险存在较大差异,长期抗血小板治疗应该个体化评估。低危患者长期使用阿司匹林治疗,高危患者在权衡出血风险的前提下,可考虑长期双联抗血小板治疗。抗血小板药物的种类和疗程应该依据患者的血栓风险和出血风险综合决策。

(执笔:孙艺红)

专家委员会成员(按姓氏拼音排序):陈步星(首都医科大学附属北京天坛医院)、陈红(北京大学人民医院)、董吁钢(中山大学附属第一医院)、杜志民(中山大学附属第一医院)、高传玉(河南省人民医院)、高伟(北京大学第三医院)、郭艺芳(河北省人民医院)、韩雅玲(沈阳军区总医院)、何奔(上海交通大学医学院附属仁济医院)、侯静波(哈尔滨医科大学附属第二医院)、胡大一(北京大学人民医院)、黄晓军(北京大学人民医院)、雷寒(重庆医科大学附属第一医院)、李保(山西省心血管病医院)、李广平(天津医科大学第二医院)、李虹伟(首都医科大学附属北京友谊医院)、李建平(北京大学第一医院)、李浪(广西医科大学附属第一医院)、李瑞杰(北京市朝阳区第二医院)、李小鹰(解放军总医院)、张晓辉(北京大学人民医院)、刘梅林(北京大学第一医院)、马长生(首都医科大学附属北京安贞医院)、聂绍平(首都医科

大学附属北京安贞医院)、邱春光(郑州医科大学附属第一医院)、沈珠江(中国协和医科大学北京协和医院)、史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院)、孙艺红(北京大学人民医院)、王海昌(第四军医大学第一附属医院)、王勇(北京中日友好医院)、伍贵富(深圳市第四人民医院)、徐标(南京大学医学院附属鼓楼医院)、杨天伦(中南大学湘雅医院)、杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院)、叶平(解放军总医院)、袁祖贻(西安交通大学附属第一医院)、詹思延(北京大学医学院)、张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张抒扬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、赵永强(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、郑杨(吉林大学第一医院)、朱建华(浙江大学附属第一医院)

参 考 文 献

- [1] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehd296.
- [2] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis [J]. JAMA, 2007, 297(11): 1197-1206. DOI: 10.1001/jama. 297. 11. 1197.
- [3] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(37):2541-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- [4] Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2015, 131(10): 927-964. DOI:10.1161/CIR.000000000000182.
- [5] Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies [J]. Am Heart J, 2011, 162(1):160-165. DOI:10.1016/j.ahj.2010.11.025.
- [6] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study [J]. Circulation, 2009, 120(25): 2577-2585. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.
- [7] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329):71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- [8] Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis [J]. Am J Med, 2008, 121(1): 43-49. DOI:10.1016/j.amjmed.2007.10.002.
- [9] Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review[J]. JAMA, 2007, 297(18): 2018-2024. DOI:10.1001/jama.297.18.2018.
- [10] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events

- (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [J]. Lancet, 1996, 348 (9038): 1329-1339. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
- [11] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (16): 1706-1717. DOI: 10.1056/NEJMoa060989.
- [12] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (19): 1982-1988. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- [13] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (19): 1791-1800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
- [14] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (7): 494-502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.
- [15] 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 [J]. Lancet, 2001, 358 (9281): 527-533. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05701-4.
- [16] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48 (12): 2584-2591. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.026.
- [17] Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study [J]. Circulation, 2012, 125 (3): 505-513. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022.
- [18] Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (22): 2100-2109. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979.
- [19] Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (20): 2086-2097. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.008.
- [20] Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement [J]. Circulation, 2015, 131 (1): 62-73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013570.
- [21] Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting [J]. Eur Heart J, 2015, 36 (20): 1252-1263. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu523.
- [22] Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65 (8): 777-786. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.008.
- [23] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (23): 2155-2166. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312.
- [24] Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65 (13): 1298-1310. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.039.
- [25] Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. Circulation, 2005, 112 (9 Suppl): I286-I292. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.522805.
- [26] Johnson WD, Kayser KL, Hartz AJ, et al. Aspirin use and survival after coronary bypass surgery [J]. Am Heart J, 1992, 123 (3): 603-608.
- [27] Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis [J]. J Card Surg, 2013, 28 (2): 109-116. DOI: 10.1111/jocs.12074.
- [28] Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, et al. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of coronary artery bypass occlusion after off-pump procedures) randomised study [J]. Heart, 2012, 98 (23): 1710-1715. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302449.
- [29] Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (platelet inhibition and patient outcomes) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (6): 672-684. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.029.
- [30] Unjoo LEE, Weon KIM, WooShik KIM, et al. Platelet reactivity in patients with end stage renal disease receiving clopidogrel compared with ticagrelor: results of platelet inhibition according to novel drug in patients with end stage renal disease (PLANO-3 ESRD) randomized cross over study [J]. Korean J Intern Med, 2014, 29 (5 Suppl 1): PS0044.
- [31] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. Circulation, 2010, 122 (11): 1056-1067. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.
- [32] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2015, 46 (7): 2032-2060. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.
- [33] Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2006, 66 (2): 206-209. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194267.09060.77.
- [34] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial [J]. Lancet, 2013, 381 (9872): 1107-1115. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- [35] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [J]. BMJ, 2006, 333 (7578): 1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
- [36] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score [J]. Circulation, 2009, 119 (14): 1873-1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.

(收稿日期: 2015-08-19)

(本文编辑: 干岭)