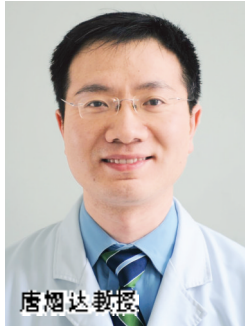


聚焦中国实践,遵循中国指南

从2015中国STEMI指南更新谈抗栓治疗

中国医学科学院阜外心血管病医院 唐熠达



唐熠达教授

以心肌梗死(MI)为代表的缺血性心脏病已成为全球范围的首位疾病致死原因。近年来对MI定义、诊断和治疗的不断更新,相关循证证据、包括我国人群临床研究证据的不断积累,2015年5月,中华医学会心血管病学分会发布了《2015急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》(以下简称“新指南”)。新指南立足我国急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的特点,以最新临床研究结果为依据,结合我国临床工作实际,对STEMI分型、诊断、危险分层和治疗进行了更新和具体推荐。本文为读者解读新指南对制定抗栓策略的重要指导意义。

指南更新要点:MI定义与核心机制

新指南推荐使用第三版“心肌梗死全球定义”,即将MI分为自发性MI(1型)、继发于心肌氧供需失衡的MI(2型)、心脏性猝死(3型)、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)相关MI(4a型)、支架血栓形成引起的MI(4b型)和外科冠状动脉旁路移植术(CABG)相关MI(5型)。

新指南强调,1型STEMI的原因主要为动脉粥样斑块破裂、溃疡、裂纹、糜烂或夹层导致一支或多支冠状动脉血栓形成,进一步诱发血栓性阻塞,导致心肌血流减少和坏死。因此,包括血小板和凝血过程激活在内的血栓栓塞机制是STEMI发生和进展的核心机制,抗栓治疗无疑在STEMI的处置中发挥关键作用。

指南更新要点:溶栓及抗栓治疗

新指南结合我国实际情况,认为在不具备PCI条件的医院,或因各种原因导致首次医疗接触(FMC)至PCI时间明显延迟的情况下,适应证范围内行静脉内溶栓仍是STEMI患者的较好选择,且院前溶栓效果优于入院后溶栓。

指南明确指出,对发病3h内患者,溶栓治疗的即刻疗效与直接PCI基本相似;有条件时可在救护车上开始溶栓治疗(IIa类推荐,A级证据)。由此,指南推荐溶栓适应证为:①发病12h以内,预期FMC至PCI时间延迟大于120min,无溶栓禁忌证(I,A);②发病12~24h仍有进行性缺血性胸痛和至少2个胸前或肢体导联ST段抬高>0.1mV,或血液动力学不稳定的者,若无直接PCI条件,溶栓治疗是合理的(IIa,C)。药物选择方面,新指南建议优先采用特异性纤溶酶原激活剂。

STEMI的主要原因是冠状动脉内斑块破裂诱发血栓性阻塞。因此,指南建议包括抗血小板和抗凝在内的抗栓治疗十分必要(I,A),并对不同人群的双联抗血小板治疗(DAPT)药物进行了详细推荐(表)。

表 不同患者人群抗栓治疗方案

患者人群	抗栓具体方案	推荐级别
所有无禁忌证STEMI患者	口服水溶性阿司匹林或嚼服肠溶阿司匹林负荷300 mg	I,B
	阿司匹林长期维持75~100 mg/d	I,A
直接PCI患者	氯吡格雷负荷600 mg,维持75 mg/d,至少12个月	I,A
	替格瑞洛负荷180 mg,维持90 mg/12h,至少12个月	I,B
	普通肝素静推70~100 U/kg,维持ACT 250~300 s	I,B
	比伐卢定静推0.75 mg/kg,维持1.75 mg/kg/h静滴,维持至PCI后3~4 h	IIa,A
静脉溶栓患者	氯吡格雷:年龄≤75岁,负荷300 mg,维持75 mg/d;年龄>75岁,负荷75 mg,维持75 mg/d;均维持12个月	I,A
	普通肝素:静推4000 U,维持1000 U/h滴注,维持活化部分凝血酶时间(APTT)1.5~2.0倍,至少接受48 h	I,C
	依诺肝素:年龄<75岁,静推30 mg,维持皮下注射1 mg/kg/12h;年龄≥75岁,皮下注射0.75 mg/kg/12h	I,A
	磺达肝癸钠静推2.5 mg,继以皮下注射2.5 mg/d	I,B
溶栓后PCI患者	P2Y ₁₂ 抑制剂应用同直接PCI	
	继续静脉应用调整剂量普通肝素	I,C
发病12 h内未行再灌注治疗或发病>12 h患者	任何一种P2Y ₁₂ 受体抑制剂:例如氯吡格雷75 mg/d,或替格瑞洛90 mg/12h,至少12个月	I,B
	尽快抗凝治疗,磺达肝癸钠有利于降低死亡和再梗死,而不增加出血并发症	I,B
STEMI合并房颤,行直接PCI患者	氯吡格雷负荷600 mg,维持75 mg/d	IIa,B
	CHA ₂ DS ₂ -VASc评分≥2、心脏机械瓣膜置换术后或静脉血栓栓塞患者应给予华法林治疗	I,C

指南解读:选择适合中国人群的抗栓策略

新指南再次强调了血栓机制在STEMI进程和预后中的关键作用,因此突出了抗栓治疗在STEMI患者管理中的重要价值。指南建议,对于无禁忌证的STEMI患者,无论是接受心肌再灌注治疗包括直接PCI、延迟PCI、静脉溶栓或挽救性PCI的患者,还是未接受再灌注治疗患者,DAPT应至少维持12个月。由此可见,新指南支持了STEMI患者早期、积极和持续的DAPT策略。

在DAPT药物选择方面,新指南针对我国患者人群,建议接受PCI尤其药物洗脱支架(DES)置入治疗、或未接受再灌注治疗的STEMI患者,选用P2Y₁₂受体抑制剂氯吡格雷(I,A)或替格瑞洛(I,B);对于静脉溶栓STEMI患者,则根据年龄范围选择不同剂量的氯吡格雷(I,A)治疗;此外,对STEMI合并房颤需抗凝治疗的直接PCI患者,建议选用氯吡格雷(IIa,B)。新指南在P2Y₁₂受体抑制剂药物选择和推荐级别上的差异,可能出于以下原因考虑。

1、氯吡格雷是迄今临床应用最广、时间最长和研究证据最多的P2Y₁₂抑制剂,较其他P2Y₁₂抑制剂在我国临床患者(包括PCI及溶栓患者)中的应用时间更长、经验更多。前不久发表的DAPT研究进一步显示,68%的PCI支架置入术后患者应用了氯吡格雷,DAPT(氯吡格雷或普拉格雷联合阿司匹林)延长至30个月较DAPT 12个月可使支架内血栓形成、主要不良心脑血管事件(MACCE)和MI发生率分别下降了71%、29%和53%。

2、药物安全性更高,出血风险更低。多中心、大样本、随机、双盲PLATO研究比较了替格瑞洛或氯吡格雷联合阿司匹林预防急性冠脉综合征(ACS)患者心血管事件的疗效和安全性。安全性结果显示,替格瑞洛组的非CABG相关主要出血较氯吡格雷组显著升高,包括研究定义的主要出血(4.5%对3.8%,P=0.03)和TIMI主要出血(2.8%对3.8%,P=0.03);与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组的颅内出血更多见,其中致死性颅内出血病例较多。对于其他不良事件例如呼吸困难、动态心电图监测显示的室性间歇等,替格瑞洛组较氯吡格雷组更常见。与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组因不良事件而停用研究药物更常见(7.4%对6.0%,P<0.001),患者肌酐和尿酸水平增幅稍大。

3、氯吡格雷具有更多中国证据。我国开展的COMMIT-CCS 2研究入组45852例发病24 h内入院的中国MI患者,结果显示,氯吡格雷联合阿司匹林DAPT较阿司匹林单药可显著降低复合终点(死亡、再发MI和卒中)的相对风险9%和死亡风险7%,无论患者是否接受溶栓治疗均可获益;所有患者,包括年龄≥70岁或溶栓患者,均未观察到两组致死性出血、需输血的出血或颅内出血风险的显著差异。另一项我国参与的多中心、大型随机对照CURRENT-OASIS 7研究共纳入25086例非ST段抬高急性冠脉综合征(NSTE-ACS)或STEMI并计划接受早期(<72小时)有创治疗策略的患者,结果证实对于接受PCI患者(n=17263),双倍剂量较标准剂量的氯吡格雷显著降低主要终点事件风险和确定的支架内血栓形成风险46%,临床获益在给药后第2天即开始,且与置入支架的类型无关;双倍剂量组致死性出血及颅内出血的发生率无显著增加。

4、氯吡格雷联合应用经验更多。欧洲开展的多中心、随机对照WOEST研究纳入573例长期接受口服抗凝药(OAC)治疗的PCI患者,比较了华法林联合氯吡格雷(二联治疗)与华法林联合氯吡格雷、阿司匹林(三联治疗)的安全性。随访1年结果显示,二联组患者的总出血、多发性出血事件发生率和接受输血治疗率均显著低于三联组,次要终点(死亡、MI、靶血管血运重建、卒中和支架血栓)无显著性差异。WOEST研究提示我们,对于长期口服OAC同时行PCI的出血高危人群,术后不应用DAPT,而仅行氯吡格雷联合华法林治疗能够显著减少出血风险,同时不增加心血管事件风险。

立足中国国情、依据中国研究、紧贴中国实践,制定真正适用于我国STEMI患者的临床指南,对改善我国STEMI管理质量、促进治疗获益最大化、最终实现患者预后改善有十分重要的意义。作为更新亮点之一,新指南再次突出了血栓负荷对于STEMI发生发展的关键作用,由此强调了抗栓治疗的首要地位。与国外指南不同,中国指南基于循证,强调了及早、长程、合理应用P2Y₁₂受体抑制剂。同时,鉴于我国研究证据、临床应用实际、安全性和联合用药优势等,新指南的氯吡格雷推荐级别仍高于新型抗血小板药物替格瑞洛和普拉格雷等。中国STEMI人群应选择更符合中国临床实践、并符合中国指南推荐的P2Y₁₂受体抑制剂。