

· 综述与讲座 ·

美国心脏病学院和美国心脏学会新的 不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高性 心肌梗死的诊断和治疗指南解读

马礼坤

[中图分类号]R54 [文献标识码]A [文章编号]1001-9057(2007)12-0808-03

[关键词] ACC/AHA; 不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高性心肌梗死; 诊断和治疗指南

2007 年 8 月美国心脏病学院 (ACC) 和美国心脏学会 (AHA) 颁布了新的不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高性心肌梗死 (UA/NSTEMI) 的诊断和治疗指南, 该指南是在 2002 年的指南基础上复习新文献进行的修订。目前 UA/NSTEMI 仍然是美国急诊和住院的主要原因之一, 其发病状况与 2002 年指南编写前的统计数字相比未见明显改观。有关 UA/NSTEMI 诊断和治疗近年来取得了不少的进展, 自 2002 年指南公布以后国际上完成了许多大规模临床试验, 为 UA/NSTEMI 的诊治提供了新的证据。本文就新指南的一些主要观点和变化进行部分解读。

一、有关 UA/NSTEMI 的诊断和危险度分层

除了需要结合病史和心电图改变以外, 心肌损伤标志物的测定, 尤其是肌钙蛋白 (cTn) 的测定在 UA/NSTEMI 的诊断、危险度分层和治疗决策方面均具有

重要作用。大约 30% 具有典型休息时胸部不适而无 ST 段抬高, CK-MB 正常, 并除外 NSTEMI 者通过测定 cTn 诊断为 UA。一般情况下 cTnT 和 cTnI 对心肌损伤诊断的价值相同, 而有肾功能不全者 cTnI 的特异性更高, 因为在无心肌损伤的终末期肾病和肾透析患者中有不少存在 cTnT 升高的现象, 但确切机制不清。新的证据显示, cTn 升高者不仅从低分子肝素、糖蛋白 II b/III a 拮抗剂治疗中获益, 而且可以从阿司匹林、氯吡格雷和糖蛋白 II b/III a 拮抗剂的三联抗血小板和早期介入治疗中获益。所以 cTn 应当是一项优先选择的指标用于所有胸部不适怀疑 ACS 者的诊断, 其次是 CK-MB。除反映心肌坏死的标志物以外, 损伤标志物实际上还包括许多与 ACS 病理生理机制如炎症反应、凝血与血小板激活、心肌缺血等有关的因子, 其中新指南推荐了一种新的有价值的标志物就是 B 型心房利钠肽 (BNP) 或其前体 NT-pro-BNP, 近年来大量资料证实存在稳定和 unstable 冠心病患者中, BNP 或 NT-pro-BNP 具有

作者单位: 230001 合肥, 安徽省立医院心内科

- [7] Lee AJ, Price JF, Russel MJ, et al. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in additional risk factors: The Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 2004, 110: 3075-3080.
- [8] Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 1463-1469.
- [9] Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchilik K, et al. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology*, 2005, 103: 158-160.
- [10] 王领军, 胡大一, 李田昌, 等. 踝臂指数评价缺血性脑卒中患者下肢外动脉病多中心临床研究. *中国医药导刊*, 2005, 7: 27-29.
- [11] Guan H, Li YJ, Xu ZR, et al. Prevalence and risk factors of peripheral arterial disease in diabetic patients over 50 years old in China. *Chin Med Sci J*, 2007, 22: 83-88.
- [12] 童玉, 王虹, 杨虎, 等. 用踝肱血压比评价 2 型糖尿病患者周围血管疾病及相关危险因素. *中国医刊*, 2007, 42: 28-30.
- [13] Orchard TJ, Strandness Jr DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Heart Association and the American Diabetes Association 18-20 September 1992, New Orleans, Louisiana. *Diabetes Care*, 1993, 16: 1199-1209.
- [14] Takolander R, Rauwara JA. The use of non-invasive vascular assessment in diabetic patients with foot lesions. *Diabetic Med*, 1996, 13 (Suppl 1): S39-42.
- [15] Ogren M, Hedblad B, Engström G, et al. Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study Men born in 1914 from Malmö, Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 29: 182-189.
- [16] Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 617-624.
- [17] Tseng CH, Tseng CP, Tai TY, et al. Effect of angiotensin blockade on the association between albuminuria and peripheral arterial disease in elderly Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J*, 2005, 69: 965-970.
- [18] 王爱红, 许樟荣, 王玉珍, 等. 踝臂指数异常增高的糖尿病患者心血管危险因素研究. *中国实用内科学杂志*, 2006, 26: 1076-1077.

(收稿日期: 2007-10-18)

(本文编辑: 李宇奇)

不依赖于传统危险因子的较强的预后判断价值。在 ACS 患者入院时或住院期间无论是否有心衰或心功能不全,测定 BNP 或 NT-pro-BNP 升高者强烈提示其近期和远期死亡率增高。因此对于怀疑 ACS 的患者建议测定 BNP 或 NT-pro-BNP 用于其总体危险度评估(Ⅱb 类指征)。总的看来,对于 UA/NSTEMI 的诊断和危险度分层,多种损伤标志物(包括 cTn、BNP、CRP)的测定比单一标志物的测定价值大。

近年来冠心病的影像诊断技术得到了进一步的提高,尤其是 64 层 CT 冠状动脉成像的应用结果显示,对冠状动脉阻塞诊断的敏感性和特异性均得到了很大的提高。采用冠状动脉钙化积分和冠状动脉成像相结合的分析方法,还可以评估斑块的安全性。目前认为 CT 冠状动脉成像对冠心病的诊断具有较高的阴性预测价值,即 CT 检查未发现钙化或非钙化斑块存在时,患者症状很大可能不是由于动脉粥样硬化所致的 UA 或 NSTEMI。但 CT 冠状动脉成像的阳性预测价值尚不太确定。因此指南建议对于怀疑 ACS 的低危或中危者,且 12 导联心电图和心肌标志物测定正常时可以选择 CT 冠状动脉成像检查,以取代负荷试验(Ⅱa 类指征)。

二、抗心肌缺血药物的选择

新指南对于抗心肌缺血治疗的建议进行了不少的修订,具体表现在以下几个方面:

1. 硝酸甘油的应用:属于 I 类指征的包括:对于有缺血性胸部不适的 UA/NSTEMI 患者需要含下含服硝酸甘油缓解症状,然后根据情况决定是否需要静脉应用(证据水平:C);主张对于合并持续性缺血、心衰或高血压者在第一个 48 小时内持续静脉应用硝酸甘油,在决定静脉应用硝酸甘油及其选择剂量时不要影响其他被证实能降低死亡率的药物如 β 阻滞剂、ACEI 的应用(证据水平:B)。而对于收缩压低于 90 mm Hg 或低于基础血压 30 mm Hg 或以上、严重窦缓(小于 50 次/分)、无心衰表现的窦性心动过速(心率大于 100 次/分)以及右室梗死者的 UA/NSTEMI 患者不主张应用硝酸酯类,另外对于 24 小时使用过西地那非或 48 小时内使用过特达拉非等治疗阳痿药物的患者不能使用硝酸甘油或其他硝酸酯类药物。

2. β 阻滞剂的应用:对于无禁忌证的患者新指南将 24 小时内口服 β 阻滞剂治疗作为 I 类指征,而与以前指南主张如果有进行性胸痛先静脉给首剂然后口服的要求不同,静脉应用 β 阻滞剂是作为 Ⅱa 类推荐,只限于合并高血压而无禁忌证的 UA/NSTEMI 患者使用。对于有 β 阻滞剂应用禁忌证、存在心衰体征或低

心排状态或其他导致心源性休克者静脉应用 β 阻滞剂有害(Ⅲ类指征)。在溶栓时代主张常规静脉早期应用 β 阻滞剂的益处被近年来公布的 2 项临床试验所否定。COMMIT 研究证实常规早期静脉注射,接着口服 β 阻滞剂治疗者死亡、再梗、心脏骤停等联合终点或死亡终点均无明显降低。总的来说,早期静脉应用 β 阻滞剂使再梗和室颤中等度降低的有益作用会被应用后血压下降导致的休克或心衰增加所抵消。

3. ACEI 和 ARB 的应用:对于合并有肺充血或 LVEF $\leq$ 40% 的 UA/NSTEMI 患者,如果无低血压(收缩压低于 100 mm Hg,或低于基础血压 30 mm Hg)或已知的禁忌证应在 24 小时内口服 ACEI(I 类指征, A 级证据);而具有类似情况但不合并肺充血或 LVEF $\leq$ 40% 的 UA/NSTEMI 患者,24 小时内给与 ACEI 口服是有用的(Ⅱa 类指征)。24 小时内静脉使用 ACEI 会增加低血压的风险,不主张使用(Ⅲ类指征)。新指南没有强调所有 ACS 患者使用 ACEI,也没有强调合并糖尿病无论有无心功能不全的 ACS 患者需要使用 ACEI。新指南指出对于临床或经影像证实有心衰或 LVEF $\leq$ 40%,而又不能耐受 ACEI 的 UA/NSTEMI 患者,ARB 是 I 类指征(证据水平:A)。近年来公布的几项临床试验均显示 ARB 在改善冠心病心衰患者预后的作用,CHARM 试验显示,坎地沙坦能减少心血管死亡和心衰的再住院率。在心梗合并左室收缩功能不全或心衰的患者中应用缬沙坦的远期疗效也与卡托普利相当,但二者合用副作用增加而不能改善生存率。

三、关于抗栓治疗

1. 抗血小板治疗:新指南同样建议对于所有 UA/NSTEMI 患者应尽早使用阿司匹林,并长期维持。对氯吡格雷和糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂使用新指南的建议更加具体,表现在以下几个方面:①对于阿司匹林过敏或胃肠道副反应不能耐受者,可用氯吡格雷代替。因为 CAPRIE 研究证实,氯吡格雷至少与阿司匹林同样有效。不仅选择早期介入治疗的患者需要在阿司匹林的基础上加用氯吡格雷,选择保守治疗者也建议阿司匹林加氯吡格雷联合抗血小板治疗至少 1 个月,理想维持至 1 年(I 类指征)。CURE 研究显示 ACS 患者在阿司匹林的基础上加用氯吡格雷,即便是在不行介入治疗者也能使主要心血管事件进一步降低。关于氯吡格雷的使用方法新指南建议无论在什么情况下先给予负荷剂量,然后采取维持量的方法。②对于选择早期介入治疗或者经保守治疗后症状加重需改做介入治疗患者,早期抗血小板药物的选用建议是阿司匹林加氯吡格雷或者阿司匹林加糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂(I

类指证)。在抗凝治疗的基础上使用阿司匹林加氯吡格雷再加糖蛋白 II b/III a 拮抗剂的三联抗血小板治疗方案只是作为 II a 类指证用于经保守治疗后缺血症状复发,而需要采取导管检查之前使用(证据水平:C)。

③对于选择早期介入治疗者抗血小板治疗可以采用氯吡格雷和静脉糖蛋白 II b/III a 拮抗剂(即刻导管检查者术前选择阿昔单抗,否则选用埃替菲巴肽或替罗非班)合用;如果术前选用重组水蛭素比伐芦定抗凝治疗且 6 小时前已经应用 300 mg 负荷剂量氯吡格雷者可以不用糖蛋白 II b/III a 拮抗剂(II a 类指证)。

④选择保守治疗者在抗凝治疗和口服抗血小板药物基础上可以加用埃替菲巴肽或替罗非班(II b 类指证),而不行 PCI 的患者不应加用阿昔单抗(III 类指证)。

2. 关于抗凝治疗:指南建议在抗血小板治疗的同时应尽早给予抗凝治疗,且新指南对不同抗凝药物的选择,尤其是低分子肝素和新型抗凝药的选用提出了具体的建议,属于 I 类指证的包括:①选择介入治疗者,证实有效且证据水平为 A 的有伊诺肝素和普通肝素,证实有效证据水平为 B 的有比伐芦定和磺达肝素(戊聚糖);②选择保守治疗者,可以选用证实有效的伊诺肝素或普通肝素(证据水平:A)或磺达肝素(证据水平:B),而对于出血风险大者选择磺达肝素更合适(证据水平:B)。作为 II a 类指证新指南建议对于早期选择保守治疗的 UA/NSTEMI 患者,与普通肝素相比,优先选用伊诺肝素或磺达肝素抗凝,除非 24 小时内计划行搭桥手术(证据水平:B)。对于其他种类的低分子肝素在 UA/NSTEMI 患者中的使用新指南没有做任何推荐。

3. 抗栓药物的使用对象和疗程 依据患者危险度、早期采取的治疗策略不同,新指南提出了更加详细的建议。具体归纳如下:①所有患者无论危险分层如何,以及选择何种治疗方法都主张持续应用阿司匹林(包括造影后选择 CABG 者)。②选择保守治疗(即使经运动试验确定为低危)的患者氯吡格雷至少要用 1 个月,理想者用至 1 年;选择 CABG 者,除非急诊搭桥,而且有经验的手术医生认为严重出血可以接受,一般主张术前 5 至 7 天停用氯吡格雷;而选择 PCI 者指南没有提到氯吡格雷的使用具体疗程。PCI-CURE 试验证实接受 PCI 的 UA/NSTEMI 患者,持续应用阿司匹林加氯吡格雷 1 年使主要心血管事件明显降低。近年来抑制内膜增生的药物洗脱支架达到广泛的应用,临床应用的结果显示晚期支架内血栓(包括 1 年以后)的风险增加,因此支架术后双重抗血小板的疗程至少需

要 1 年以上,具体的使用疗程还很难确定。

③糖蛋白 II b/III a 拮抗剂主张在肌钙蛋白阳性和其它高危选择介入治疗的患者中静脉使用,但没有说明具体疗程;选择搭桥手术者,需要术前 4 小时停用。

④保守治疗者主张持续使用普通肝素 48 小时,或住院期间给予伊诺肝素或磺达肝素至 8 天,然后停用;依据现有的临床试验在 UA/NSTEMI 患者普通肝素应用的时间是 2 至 5 天,所以普通肝素理想的抗凝时间还有待进一步确定。介入治疗后无并发症的患者,术后可以停用抗凝治疗;而选择搭桥者除普通肝素外,其余几种抗凝剂术前均需要分别停用一定时间,以减少出血的发生机会。

四、选择早期保守治疗还是早期介入治疗

已有较多的大规模临床试验比较了 UA/NSTEMI 患者采取早期保守治疗和早期介入治疗的疗效。早期的 TIMI III B、VANQWISH、MATE 试验结果认为早期保守治疗与介入治疗的疗效相同,由于介入治疗相关的并发症较高,大部分患者不能从早期介入治疗中获益。后来由于支架以及有效抗栓药物的应用,包括氯吡格雷、糖蛋白 II b/III a 拮抗剂、低分子肝素等,明显减少了介入术后并发症的发生率,相关的 FRISC-II、TACTICS-TIMI18、VINO、RITA-3 等试验结果显示,尤其是对于高危的 UA/NSTEMI 患者介入治疗的疗效会明显优于保守治疗。所以新指南建议对于顽固性心绞痛、血流动力学和心电不稳定的患者应当采取早期介入治疗(I 类指证)。对于开始病情稳定的患者发生临床事件的危险性增加时也主张选择早期介入(I 类指证),而发生类似情况包括肌钙蛋白阳性者依据医生和患者的意愿选择早期保守治疗(酌情实施择期介入治疗)的策略是作为 II b 类指证。因此,根据新指南可以看出对于高危、病情越不稳定的患者越主张早期介入干预,否则可以先采取保守治疗。一项汇总研究表明,入院 48 小时后接受 PCI 者由于充分应用了肝素、阿司匹林等抗栓药,手术的并发症明显低于入院后即刻行 PCI 术的患者。ISAR-COOL 试验选择一组中到高危的患者,比较很早期介入与保守治疗后延迟介入的疗效,结果早期介入组 30 天的死亡和大面积心梗的发生率明显降低。VIVO 试验将 NSTEMI 患者随机分为入院当天早期介入和保守治疗两组,结果 6 个月随访期间早期介入组死亡和再梗率显著降低。

(收稿日期:2007-10-28)

(本文编辑:李宇奇)