

· 专家共识 ·

冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识

冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗共识专家组

通信作者:郑哲 100037 北京,国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院

心外科 Email: zhengzhe@fuwai.com 赵强 200025 上海交通大学医学院

附属瑞金医院心外科 Email: zq11607@rjh.com.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2016.01.001

Expert consensus statement on antiplatelet therapy in CABG perioperation CABG Perioperation Antiplatelet Therapy Expert Group

Corresponding author: Zheng Zhe: Research Center for Cardiovascular Regenerative Medicine, the Ministry of Health, and Department of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100037, China Email: zhengzhe@fuwai.com Zhao Qiang: Department of Cardiac Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200025, China Email: zq11607@rjh.com.cn

抗血小板治疗是冠状动脉旁路移植术(CABG)围术期最重要的药物治疗之一,抗血小板药物对于CABG改善患者旁路血管通畅率及降低围术期心肌梗发生率的积极作用已有广泛共识^[1]。近年来大量前瞻性临床试验使人们对抗血小板治疗的观念不断变化,新的抗血小板药物层出不穷,各种血小板功能检测的方法逐步应用于临床。在这一背景下我国心脏外科医师对于围术期抗血小板治疗的理念亟待更新。我们全面回顾近年来与抗血小板治疗相关的临床试验及文献证据,结合美国及欧洲的最新权威指南,充分考虑我国患者的特点及我国外科医师的诊疗习惯撰写了本专家共识,作为CABG围术期抗血小板治疗的临床实践参考。

1. 常用抗血小板药物

(1) 非甾体类抗炎药

这一类药物的代表为阿司匹林,非甾体类抗炎药通过抑制血栓素A₂形成达到抗栓作用。目前并无有效的拮抗剂以对抗阿司匹林的抗血小板作用,只能通过输注血小板来间接逆转阿司匹林的效应。停用药物后血小板功能可以缓慢恢复正常。

临床上已经有很多强有力的证据证实阿司匹林可以减少旁路血管堵塞、心肌梗死和卒中的发生;但同时也伴随着出血的风险^[2]。一般认为,小剂量的阿司匹林(75~100 mg/天)与大剂量(300~325 mg/天)一样有效,并且出血风险更小^[3]。

个体对阿司匹林的反应性并不相同,人群对于药物的高反应和低反应的分布是平均的^[4],这一点

并不影响该药物的使用,起码目前还没有能替代阿司匹林的药物^[5-6]。

(2) P2Y₁₂受体拮抗剂

P2Y₁₂受体拮抗剂通过抑制ADP介导的糖蛋白(GP) IIb/IIIa复合物的活化,从而抑制血小板聚集^[7]。许多大规模的临床试验证实了P2Y₁₂受体拮抗剂联合阿司匹林在如急性冠脉综合征(ACS)和心脏介入治疗等情况时重要作用^[8-9]。

(A) 噻吩并吡啶。这是第一个P2Y₁₂受体拮抗剂。第二代药物氯吡格雷目前在临床应用最为广泛。2009年,第三代药物prasugrel(普拉格雷)已经获准在美国和欧洲上市。这一类药物为前体药,需要在肝脏里经细胞色素P450(CYP)酶系统代谢转化为活性成分,因此只能口服,常用剂量为75 mg每日1次。

(B) 替格瑞洛。一种口服的、可逆的,并且直接抑制P2Y₁₂受体的药物,在III期临床试验中显示出强于氯吡格雷的抗血小板效果^[9]。替格瑞洛可以非竞争性的拮抗P2Y₁₂受体,并且并不会被内源性的ADP阻断,可以达到更为快速的以及更强的血小板抑制作用^[10]。同时,替格瑞洛通过阻断内源性腺苷再摄取,发挥额外的抑制血小板聚集/活化、心肌保护和血管舒张作用。替格瑞洛的常用剂量为90 mg每日2次,停药后3天血小板功能可恢复正常。值得注意的是替格瑞洛与质子泵抑制剂有竞争作用,应避免共同使用。

(C) 短效P2Y₁₂受体拮抗剂。Cangrelor(坎格

雷洛),是一个与替格瑞洛类似的 ADP 的模拟物,直接、短效、可逆的竞争性拮抗 P2Y₁₂ 受体,通过静脉注射^[11]。坎格雷洛在注射后几分钟内起效,停止注射后 1~2 h 内血小板功能全部恢复。另一个仍在研发中的新的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂为 elinogrel(依利格雷),是第一个磺酰脲类药物,直接、可逆、竞争性抑制 P2Y₁₂ 受体,可以静脉注射或口服^[12],该药在 2012 年进入三期临床。

(3) 糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂

与其他抗血小板药物抑制某一条通路的活化不同,GP II b/III a 受体拮抗剂通过阻断最后的共同通路抑制血小板聚集。目前有 3 种 GP II b/III a 抑制剂药物 abciximab(阿昔单抗)、eptifibatid(埃替非巴肽)、tirofiban(替罗非班)。这些药物均为静脉注射,注射后数分钟内起效。停药数小时后血小板抑制功能消失。

(4) 其他有抗血小板活性的药物(如磷酸二酯酶抑制剂,潘生丁)

此类药物有促进环前列腺素生成,抗炎和氧化的作用。证据显示这些药物并不能改善 CABG 术后患者的预后,不推荐做为 CABG 围术期的常用抗血小板药物。

2. 血小板功能检测

临床推荐:(1)对于术前患者进行血小板功能检测,特别是对于高危患者进行检测,可以作为重要依据决定手术时间及围术期处理策略,从而减少围术期血栓及出血事件的发生。

(2)围术期积极应用血小板功能检测可以有效减少围术期血制品应用。

目前常用的血小板功能检测方法:

(1) 光比浊法集合度(LTA)测定

在制备的富血小板血浆中加入诱导剂使血小板发生聚集,用光学比浊仪检测样本透光率的变化反映血小板聚集的程度。这种方法曾作为血小板功能检测的“金标准”,目前仍是国内使用最多的方法,但测定前需要制备富血小板血浆,样本需要量大,操作过程复杂。

(2) VerifyNow 仪

这是一种基于光比浊法直接检测药物对 P2Y₁₂ 受体抑制作用的快速便携式检测设备。设备自动完成全部检测过程,以 P2Y₁₂ 反应单位(PRU)为检测数值,反映药物对 P2Y₁₂ 受体的抑制率。其结果与 LTA 法有较好的符合度,但费用较高。

(3) 血栓弹力图(TEG)

TEG 通过检测全血中血凝块的物理特性动态,分析凝血和纤溶的全过程,已广泛应用于围术期凝血功能监测并指导围术期输血。血小板图是 TEG 的重要组成部分。通过分别加入二磷酸腺苷(ADP)及花生四烯酸(AA),检测血凝块形成过程中金属探针切割磁感线产生的电流描绘 TEG 曲线。但其结果与 LTA 法符合度相对较低。

(4) 其它检测方法还包括 Plateworks,血小板功能分析仪(PFA-100),血管扩张刺激蛋白(VASP)磷酸化检测法等,目前在临床应用较少。

在给予患者抗血小板药物治疗后进行血小板功能检测是非常有必要的,对血小板药物的抵抗非常常见,外科手术由于应激反应及体外循环等因素的影响,抗血小板药物的抵抗发生率更高,围术期阿司匹林抵抗的发生率可高达 10%~90%^[13-14]。由于采用的检测方法不同,目前对于抗血小板药物抵抗尚无统一定义。一般认为采用光比浊法以 0.5 mg/ml 的花生四烯酸为诱导剂血小板最大聚集率≥20%为阿司匹林抵抗;以 10 μmol/L 的二磷酸腺苷为诱导剂血小板最大聚集率≥70%为氯吡格雷抵抗^[15]。更科学的方法是测定服药后血小板抑制率(IPA),其定义为 $IPA\% = (Pab - PA_t) / Pab \times 100\%$ 。PA 为血小板聚集率,b 为给药前,t 为给药后。对于服用氯吡格雷的患者,采用光比浊法以 20 μmol/L 的二磷酸腺苷为诱导剂,IPA≤10%考虑为药物抵抗^[16]。对于存在药物抵抗的患者应积极考虑调制药物剂量或更换其它抗血小板药物。

术前积极应用血小板功能检测可以帮助确定适宜的手术时间,减少术中出血和输血,通常要求停用抗血小板药物后血小板聚集率恢复至 50%~70% 时手术。术后应尽快恢复抗血小板治疗并且维持血小板聚集率在 30%~50%。

对于高危患者如糖尿病、高脂血症、PCI 术后再狭窄等,有必要在围术期积极进行血小板功能监测^[18]。但现在仍没有一项有说服力的研究证实依据血小板功能检测的结果决定抗血小板治疗方案可以显著改善患者的远期预后,亟需这方面针对 CABG 患者的大规模前瞻性研究。

3. 药物基因组学与抗血小板药物

抗血小板药物存在反应多样性(variability of platelet response, VPR)。VPR 是指不同个体对抗血小板药物治疗反应存在差异,低反应存在高血栓风险,反之亦然。这种现象可能是“获得性”的,主要与手术应激、体外循环或糖尿病等合并症有关,也可

能与基因多态性有关。

现有研究提示,血栓素激活途径中编码环氧化酶(COX)基因多态性,GP IIb/IIIa 激活途径中编码血小板膜抗原(PLA1/PLA2)基因多态性,5-二磷酸腺苷受体 P2Y1 基因多态性均与阿司匹林抵抗存在关系^[19]。氯吡格雷其前体药物需要经过肝 P450 酶代谢转化为活性物质,其中编码 CYP2C19 的多态性是导致氯吡格雷疗效差异的重要影响因素。其突变主要分为两类:一类是引起酶活性降低的突变,如 CYP2C19 *2, *3, *4, *5, *7, *8;另一类是增强酶活性的突变,目前仅发现 CYP2C19 *17。CYP2C19 *2 和 *3 是功能缺陷基因,携带这两个等位基因的患者表现为慢代谢型,氯吡格雷在体内的转化速率降低,活性代谢产物减少。亚洲人中 99% 的氯吡格雷抵抗均源于这种突变^[20]。这部分患者发生不良心血管事件的概率是正常人群的 3.58 倍。

上述研究证据已经充分证实了基因多态性与 VPR 的关系,虽然其分子生物学机制还有待深入研究,但药物基因组学检测作为血小板功能检测的辅助无疑将更有助于抗血小板治疗个体方案的制定。

4. 围术期高出血或缺血风险患者的分类

临床推荐:需要心脏手术的患者尽早进行出血及缺血事件风险筛查并进行干预是非常有必要的。

1. 以下危险因素可以预测心脏外科手术出血和输血的增加:①高龄、②贫血、③复杂手术(非单纯 CABG、合并瓣膜手术和主动脉手术)、④慢性病(如内在血小板疾病、肾衰、慢阻肺和肝病等)、⑤消化道溃疡出血史。

(2) 以下危险因素可以预测围术期心脏缺血及血栓事件发生的增加:①术前病情不稳定的 ACS 患者、②1 年内曾置入冠状动脉支架、③左主干及血管弥漫性病变、④合并其他外周血管病变、⑤严重的代谢功能异常(严重高脂血症、血糖控制不佳的糖尿病)、⑥既往脑卒中或动脉栓塞病史、⑦选择 off-pump 手术方式

早期对出血及缺血风险进行分类非常重要。以上提到的危险因素,是根据文献报道汇总^[1,21-22],虽然支持以上观点的文献证据级别并不高,但一些观察性的研究、队列研究、病案报道以及少量的随机试验都显示同样的结果。其中一些因素是可以术前干预的,降低出血风险的术前干预措施包括治疗术前贫血、调整手术方法、治疗合并的慢性病、积极控制血脂血糖、术前短期停用抗血小板药物,但更多的因素无法术前干预。区分不同出血及缺血风险的患

者是为了个体化的选择围术期抗血小板治疗策略。停用抗血小板药物将患者置于了血栓形成的风险中,特别是使用药物洗脱支架的患者。但术前不停服氯吡格雷导致的出血、输血及二次开胸风险是明确的^[23-24]。当处于这种两难境地时,血小板功能检测在一定程度上有助于临床判断,但被很多外科医师忽视。

这里要特别提及的是 off-pump 手术方式,许多研究^[25]显示,接受 off-pump CABG 后患者的血小板处于过度激活状态,血栓风险较体外循环术后明显增加,所以我们将 off-pump 手术方式列为高缺血风险因素,术后应使用双联抗血小板治疗。

5. 术前服用抗血小板药物的处理原则

临床推荐:(1)对于拟行 CABG 的患者应在术前每日给予阿司匹林 100 mg。原则上术前不必停用阿司匹林,特别对于病情不稳定的患者不应停用;(2)氯吡格雷和替格瑞洛在术前至少停药 5 天以上,而普拉格雷至少停药 7 天以上,以减少输血,停药期间可配合使用低分子肝素。对于急诊或需尽快 CABG 的患者,氯吡格雷和替格瑞洛至少要停药 24 h 以减少严重出血并发症;(3)短效的经静脉途径的糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂(埃替非巴肽或替罗非班)应在术前停用至少 2~4 h,而阿昔单抗则停用至少 12 h 以上。

尽管应用氯吡格雷可以改善不稳定心绞痛或非 ST 段抬高心梗患者的预后,但同样会增加 CABG 术后出血和输血的可能。随着出血风险的降低,输血相关并发症减少,手术的生存率也随之提升。基于这些原因,权威的指南均推荐术前应停用双联抗血小板治疗。如行 CABG 时,氯吡格雷的停用时间 < 24 h 时,发生严重出血并发症的风险会上升(如心包压塞或再次手术)^[26]。相反,当氯吡格雷停用超过 5 天时,CABG 术后的出血或输血的风险明显降低。在停用氯吡格雷 1 到 4 天的不同时间段行 CABG,其增加出血风险的具体比率还不清楚,但是致死性出血并没有显著增加,而输血的比率增加^[27]。因此,从出血风险的角度考虑,对于择期的 CABG 应在停用氯吡格雷 5 天以后再行。对于需尽快接受 CABG 的患者,应在停用氯吡格雷 24 h 以后再考虑手术。在停用氯吡格雷 1~5 天内的患者,需要综合考虑患者的病情、以及外科团队止血能力等。

对于需要接受急诊手术的患者应用血小板功能检测可以在更大程度上降低出血风险。但血小板抑

制的安全阈值目前尚不统一。初步认为血小板抑制小于 20% 手术出血风险较低,抑制率大于 60%~70% 出血及输血的风险就会明显增加^[28-29]。对于一般的患者,血小板的抑制取决于药物的半衰期,作用机制(如替格瑞洛为可逆性的 P2Y12 受体拮抗剂)等。一般人体每日新生成的血小板占总数的 10% 左右,但个体化差异较大^[29-30]。最近两个观察性研究显示,术前即使是一天的停药时间也可以显著降低出血并发症^[31]。研究显示相比血小板抑制率最高时,血小板抑制率降到 20% 以下可以减少输血比例 20%~30%^[32]。因此,在条件允许的情况下适当推迟手术时间对于患者是有必要的。由于血小板功能检测的标准体系尚未建立,对于急诊手术患者到底应停药多长时间尚无统一标准,应由外科医师依据病情及患者出血风险综合判断。

相对而言,阿司匹林带来的出血风险要小的多。现在国内大多数中心常规在术前停用阿司匹林,这确实可以将出血风险降到最低,但同时也让患者暴露于无药物保护的状态下。目前证据显示术前对出血风险低危患者停用阿司匹林是不必要的。高危患者从阿司匹林治疗中的抗血栓事件获益要远高于手术出血的风险。证据显示阿司匹林应一直应用到术前但剂量不宜过大。针对超过 50 000 例中、高危冠心病患者的多个研究的 meta 分析显示,术前停用阿司匹林 10 天心血管事件发生的风险升高 3 倍^[33]。更重要的是,对于需要急诊手术的 ACS 患者是否停用阿司匹林术后的病死率及出血事件发生率没有区别^[29]。所以我们推荐对所有患者术前不停用阿司匹林。

对于停药期间的替代治疗方案,多数中心使用低分子肝素,现有研究显示使用低分子肝素不会增加围术期出血事件,特别是二次开胸的发生率,但同样没有证据证实这种方法能减少围术期心血管事件的发生率或是改善患者的预后,但可以减少患者因卧床导致的深静脉血栓的发生率。对于高危的患者,更有效的方法是选择短效的抗血小板药物(如 II b/III a 抑制剂)作为过渡性抗血小板治疗方案^[34-35]。

6. 心脏手术后的抗血小板药物

临床推荐:(1)对于稳定不出血的患者,CABG 术后 6h 内应给予阿司匹林以保证旁路通畅率。(2)术后早期双联抗血小板治疗可以提高静脉旁路的通畅率,尤其是血管条件不佳的患者,但需要考虑可能带来的出血风险。(2)术前不稳定的患者(如

ACS 或急诊手术),在出血风险减小的情况下应该重新开始双联抗血小板治疗,且新型的抗血小板药物替格瑞洛的作用优于氯吡格雷。(3)术后早期对抗血小板药物反应的测试将会优化抗血小板治疗的效益并降低静脉旁路血栓形成风险。(4)鉴于 VPR 导致的氯吡格雷抵抗广泛存在,应积极应用血小板功能监测,发现抵抗后应更换新型抗血小板药物。

许多研究,包括荟萃分析以及专家共识,建议在 CABG 术后尽早服用阿司匹林可以改善静脉旁路通畅率^[1,36-37],这一点已毋庸置疑。但没有证据支持动脉旁路也有相似的获益^[37]。但无论如何,阿司匹林一定是 CABG 术后抗血小板治疗的首选,且应该终身服用。对于阿司匹林的剂量,国内目前的常规用量是 100 mg 每日 1 次,国外文献推荐使用单药阿司匹林时可加大剂量至 300 mg 每日,但鉴于人种的不同,目前缺乏国人研究的资料,我们建议加大阿司匹林剂量时应密切注意出血风险。

CABG 术后双联抗血小板治疗是现在研究的热点,阜外医院开展的血泵旁路移植术后阿司匹林和氯吡格雷双联治疗提高静脉旁路通畅率前瞻性随机对照研究,证实了双联抗血小板治疗确实可以改善静脉旁路的近期通畅率^[38]。对于高缺血风险的患者应更加积极的考虑双联抗血小板治疗。这里需要特别指出的是,选择 off-pump 手术也是一种高缺血风险因素,鉴于国内 off-pump 手术比例远远高于国外,我们建议更加积极的使用双联抗血小板治疗。目前首选的治疗方案是阿司匹林 100 mg 每日 1 次联合氯吡格雷 75 mg 每日 1 次,但由于氯吡格雷广泛存在抵抗,应积极应用血小板功能检测,对存在抵抗的患者换用新型的抗血小板药物如普拉格雷和替格瑞洛。治疗的时间目前尚无统一标准,目前国外的指南建议术后应用双联抗血小板治疗 1 年,更长时间的应用应考虑潜在的出血风险。双联抗血小板治疗的最大风险就是出血事件的增加,对于高出血风险的患者应谨慎应用,同时应加用质子泵抑制剂减少胃肠道出血的发生。

对于不同出血及缺血风险的患者应采取不同的围术期抗血小板治疗策略,推荐可以考虑的治疗方案见表 1。对于不同的患者风险的程度存在差别,需要临床医师根据具体情况综合判断,同时更加积极的进行血小板功能的实验室检测可以提供更加客观的临床证据。

7. 对在某些特定临床情况下使用抗血小板药物

的患者管理

(1) 急诊手术患者的抗血小板药物处理策略

临床推荐:①正在进行双联抗血小板治疗药物的患者如果需要紧急手术,延迟手术 1 天或 2 天可以减少出血风险。②对进行双联抗血小板治疗的患

者,应更积极进行血小板功能检测以决定手术延迟是否合理。③双联抗血小板治疗患者在进行紧急手术时,可以考虑换用短效抗血小板药物减少停药时间。

表 1 不同出血及缺血风险的患者采取不同的围术期抗血小板治疗策略

| | 高出血风险患者 | 高缺血及血栓风险患者 |
|--------|---|--|
| 定义 | (1) 高龄, (2) 贫血, (3) 复杂手术 (非单纯 CABG、合并瓣膜手术和胸主动脉手术), (4) 慢性病 (如在血小板疾病、肾衰、慢阻肺和肝病等), (5) 消化道溃疡出血史 | (1) 术前病情不稳定的 ACS 患者, (2) 1 年内曾置入冠脉支架, (3) 左主干及血管弥漫性病变, (4) 合并其他外周血管病变, (5) 严重的代谢功能异常 (严重的高脂血症, 血糖控制不佳的糖尿病), (6) 既往脑卒中或动脉栓塞病史, (7) 选择 off-pump 手术方式 |
| 术前处理策略 | 氯吡格雷和替格瑞洛在术前至少停药 5 天以上, 而普拉格雷至少停药 7 天以上, 对于有严重出血风险的患者可考虑停用阿司匹林但停药时间不能超过 10 天, 停药期间使用低分子肝素 | 氯吡格雷和替格瑞洛在术前至少停药 1 天以上但不应多于 5 天。阿司匹林可一直口服至手术当日。对于缺血风险极高的患者术前停用氯吡格雷后可换用短效的 GP II b/III a 抑制剂作为过渡治疗。因停药时间不足术中出现严重渗血时可考虑输注血小板 |
| 术后处理策略 | 术后 6 h 恢复阿司匹林治疗, 推荐剂量为每日 100 mg。对于术前停用了阿司匹林的患者应在术后 6 h 内给予阿司匹林, 可经胃管给药。必要时慎重使用双联抗血小板治疗 | 术后 6 h 恢复阿司匹林治疗, 如无手术操作相关出血可考虑给予阿司匹林联合 P2Y12 受体抑制剂双联治疗。推荐治疗时间为术后 1 年, 方案为阿司匹林 100 mg 每日 1 次联合氯吡格雷 75 mg 每日 1 次。对于存在氯吡格雷抵抗的患者, 建议使用新型抗血小板药物。对于 ACS 的患者, 替格瑞洛的效果优于氯吡格雷。应用双联抗血小板治疗患者应积极应用质子泵抑制剂或 H2 受体拮抗剂 |

ACS 的患者中有 5%~15% 的可能在近期服用抗血小板药物后需要进行紧急的心脏手术^[39]。这种情况有三方面需要考虑:①手术的时间,“紧急”的定义,②血小板功能缺陷程度,③纠正血小板功能障碍的方法。

对于服用抗血小板药物的患者一旦因各种原因无法延后手术时,我们应尽可能进行血液保护减少出血及输血。有资料显示有超过一半的二次开胸最后证实不是外科性出血。需外科再次开胸处理出血并发症的指征有,在术后第 1 h 内出血量超过 10 ml/kg,或者在前 3 h 内平均每小时 5 ml/kg 以上,这在首次接受 CABG 中的发生率为 2%。对于部分使用双联抗血小板治疗患者广泛的渗血让外科医师难以确定准确的出血位置。首要原则是尽量在关胸前调整好凝血状态,保证术野干燥时再关胸,这主要依赖于熟练的外科技术及得当的麻醉配合。

术中想改善逆转药物的抗血小板作用是非常困难的。输入血小板被认为是最有效的方法。但没有研究说明输入多少是恰当的,至少目前没有报道过度输入血小板会导致血栓事件,但不能排除过量输入血小板的风险。同时我们应注意在明确血小板功能低下前绝不能预防性输入血小板。

有文献报道,对于未能及时停药的患者选择不停跳旁路移植的方式可以减少失血。抗纤溶药物如氨甲环酸及抑肽酶可以通过增强血小板功能减少出血,但抑肽酶在临床已禁止使用。对于渗血严重的患者使用 VIIa 因子可以明显减少出血,但这种使用超出了药品使用说明并且存在极高的血栓事件发生风险^[40-41]。

(2) 合并瓣膜置换或房颤的 CABG 患者的抗血小板治疗

临床推荐:①对于同时进行机械瓣置换的 CABG 患者应终身予以华法林抗凝同时联用小剂量的阿司匹林(75~100 mg 每日)。②对于生物瓣及瓣膜成形环置入的 CABG 患者术后头 3 个月应予以华法林抗凝同时联用阿司匹林,3 个月后恢复正常的抗血小板治疗,且推荐应用双联抗血小板方案。③对于非瓣膜性房颤的 CABG 患者应先评价栓塞风险,必要时予以华法林抗凝同时联用阿司匹林。④同时应用华法林及阿司匹林时应密切注意消化道出血风险,加用胃黏膜保护药物。

由于作用机制的不同,抗血小板药物不能代替抗凝药物(如华法林)来使用。对于许多 CABG 同时接受瓣膜置换的患者来讲华法林仍是必不可少

的。依据目前的瓣膜疾病治疗指南及我国专家的共识,置入机械瓣后必须终身华法林抗凝,对于同时接受了 CABG 手术的患者应加用小剂量的阿司匹林(75~100 mg 每日),同时密切监测血 INR 值。这类患者由于华法林是终身使用,不推荐使用双联抗血小板治疗。对于置入生物瓣或瓣膜成形环的患者,应在术后头 3 个月应用华法林抗凝,同时加用抗血小板药物,如果有必要双联的抗血小板治疗是可以考虑的,但三联治疗的时间不应超过 3 个月,同时应加用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂,维持 INR 于相对低的水平 2.0~2.5,密切注意出血表现。对于高出血风险的患者不推荐使用三联治疗^[42]。对于生物瓣置换术后房颤的患者治疗原则应等同于机械瓣。对于合并非瓣膜性房颤的患者,应首先评估其发生卒中及缺血事件的风险,常用的方法是 CHADS₂ 评分,对于 1~2 分的患者可以考虑双联抗血小板治疗,对于大于 2 分的患者应考虑给予华法林抗凝^[43]。当然在 CABG 手术同时积极采用射频消融治疗房颤也是一种很好的选择。

(3) 阿司匹林或其他抗血小板药物不耐受

临床推荐:①对于阿司匹林不耐受的患者应给予氯吡格雷 75 mg 每日,应终身服用。②对于氯吡格雷不耐受而无法进行双联抗血小板治疗的患者可考虑单独应用阿司匹林,将剂量增加至 300 mg 每日。

对于服用阿司匹林不耐受(如无法治愈的消化道出血等)或过敏的患者的抗血小板治疗是很棘手的事情,虽然目前国外指南推荐可以给予氯吡格雷单药替代,但缺乏充分的证据,只能是不得已的方法,所以在停用阿司匹林前一定要充分评估是否是阿司匹林带来的过敏反应。而在我国应用双联抗血小板治疗的一大限制是较高的费用,如果是高缺血风险的患者又无法进行双联抗血小板治疗可以将阿司匹林的剂量增加至 300 mg 每日。

8. 从不同学科的角度考虑抗血小板药物的使用

临床建议:对于不同危险分层的患者应多学科共同讨论决定抗血小板治疗方案,在保证患者安全的前提下尽量减少出血改善手术的预后。

围术期失血及输血显著影响患者手术的近期及远期预后^[22]。抗血小板治疗作为血管旁路手术围术期最重要的药物治疗应根据患者的不同进行个体化的治疗。这需要患者在围术期经历的每一个环节:内科医师、外科医师、麻醉师、ICU 医师、护士都能提高抗血小板治疗的意识。外科医师在做出决定

前应处分考虑手术的获益和出血的风险,不能仅依靠经验而违背指南进行处理,这也是为什么我们推荐对于高危患者应更积极的进行血小板功能检测,依据临床证据及指南来制定治疗方案。

9. 展望

近年来随着国内心脏疾病病种构成的变化,CABG 已成为成人心脏外科中最为常见的手术。但我们对围术期药物治疗的重视程度仍然不够,在这方面的研究很少,缺乏国人在血管旁路围术期抗血小板治疗效果的研究资料。

以下几方面应是我们未来的工作方向:

(1) 建立覆盖广泛的 CABG 患者注册登记平台,通过平台加强术后患者抗血小板药物治疗的指导,并收集相关随访信息,观察术后抗血小板治疗的近远期效果;

(2) 开展前瞻性的随机对照研究,探索新的抗血小板药物治疗方案;

(3) 推广血小板功能检测及药物基因组学检测在临床的应用,提倡抗血小板药物的个体化治疗。

参考文献

- [1] Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: Aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary) [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(4):1454-1461.
- [2] 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.
- [3] CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes [J]. *New Engl J Med*, 2010, 363(10):930-942. doi:10.1056/NEJMoa0909475.
- [4] Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug resistance: Part 1: Mechanisms and clinical measurements [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(4):273-282. doi:10.1038/nrcardio.2009.10.
- [5] Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP. Antiplatelet drugs: Mechanisms and risks of bleeding following cardiac operations [J]. *Int J Angiol*, 2011, 20(1):1-18. doi:10.1055/s-0031-1272544.
- [6] Serebruany VL, Malinin AI, Zhai W, et al. Effects of clopidogrel and aspirin in combination versus aspirin alone on platelet activation and major receptor expression in patients after recent ischemic stroke: for the Plavix Use for Treatment of Stroke (PLUTO-Stroke) trial [J]. *Stroke*, 2005, 36(10):2289-2292.
- [7] Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(24):2482-2494.
- [8] 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.

- [9] 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. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- [10] 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.
- [11] Storey RF. Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P2Y12 inhibitors[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(Suppl 1):S75-S81.
- [12] Oestreich JH. Elinogrel, A reversible P2Y12 receptor antagonist for the treatment of acute coronary syndrome and prevention of secondary thrombotic events[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11(3):340-348.
- [13] Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(1):93-108. doi:10.1016/j.ejcts.2008.03.023.
- [14] Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(2):175-181.
- [15] Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6):961-965.
- [16] Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, et al. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets; results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study[J]. *Circulation*, 2005, 111(9):1153-1159.
- [18] Janssen PW, ten Berg JM, Hackeng CM. The use of platelet function testing in PCI and CABG patients[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(3):109-121. doi:10.1016/j.blre.2014.03.004.
- [19] Lepäntalo A, Mikkelsson J, Reséndiz JC, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients[J]. *Thromb haemost*, 2006, 95(2):253-259.
- [20] Costache I, Rusu C, Ivanov I, et al. Clopidogrel resistance--risk factor in patients with acute coronary syndromes[J]. *RevMedChir Soc Med Nat Iasi*, 2012, 116(2):383-388.
- [21] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3):944-982. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.
- [22] Ferraris VA, Ferraris SP. Limiting excessive postoperative blood transfusion after cardiac procedures. A review[J]. *Tex Heart Inst J*, 1995, 22(3):216-230.
- [23] Jacob M, Smedira N, Blackstone E, et al. Effect of timing of chronic preoperative aspirin discontinuation on morbidity and mortality in coronary artery bypass surgery[J]. *Circulation*, 2011, 123(6):577-583. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.957373.
- [24] Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, et al. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis of 34 studies[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2970-2988. doi:10.1093/eurheartj/ehrl151.
- [25] Bednar F, Osmanic P, Vanek T, et al. Platelet activity and aspirin efficacy after off-pump compared with on-pump coronary artery bypass surgery: results from the prospective randomized trial PRAGUE 11-Coronary Artery Bypass and Reactivity of Thrombocytes (CABARET)[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(4):1054-1060. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.03.052.
- [26] Oestreich JH, Steinhubl SR, Ferraris SP, et al. High residual platelet reactivity on standard clopidogrel maintenance dose predicts increased responsiveness to the double standard dose in an assay-dependent manner[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(5):927-930. doi:10.1160/TH10-09-0603.
- [27] Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, et al. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(5):1536-1541.
- [28] Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(24):1994-2002. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.108.
- [29] Chen L, Bracey AW, Radovanovic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128(3):425-431.
- [30] Herman CR, Buth KJ, Kent BA, et al. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(2):397-402. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.10.051.
- [31] Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(21):1693-1701. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.031.
- [32] Firanescu CE, Martens EJ, Schönberger JP, et al. Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel. A prospective randomised controlled study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(5):856-862. doi:10.1016/j.ejcts.2009.05.032.
- [33] Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(22):2667-2674.
- [34] Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of bridging antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(3):285-291. doi:10.1093/bja/aep373.
- [35] Ferrandis R, Llaur JV, Mugarra A. Perioperative management of antiplatelet-drugs in cardiac surgery[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2009, 5

(2):125-132. doi:10.2174/157340309788166688.

[36] Fremes SE, Levinton C, Naylor CD, et al. Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1993,7(4):169-180.

[37] Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008,34(1):73-92. doi:10.1016/j.ejcts.2008.02.024.

[38] Gao G, Zheng Z, Pi Y, et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010,56(20):1639-1643. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.104.

[39] Mehta RH, Chen AY, Pollack Jr CV, et al. Challenges in predicting the need for coronary artery bypass grafting at presentation in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Am J Cardiol, 2006,98(5):624-627.

[40] Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004,128(3):442-448.

[41] Altman R, Scazziola A, DE Lourdes Herrera M, et al. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin or aspirin plus clopidogrel on in vitro thrombin generation[J]. J Thromb Haemost, 2006,4(9):2022-2027.

[42] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,64(24):e139-e228. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017.

[43] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, 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. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

(收稿日期:2015-12-28)

(本文编辑:刘群力)

《冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识》撰写组成员

(按姓氏汉语拼音排序)

专家组成员:陈良万(福建协和医院) 陈鑫(南京第一医院) 陈彧(北京大学人民医院) 程兆云(河南省人民医院) 董念国(武汉协和医院) 谷天祥(中国医科大学第一医院) 郭应强(四川大学华西医院) 胡盛寿(中国医学科学院阜外医院) 蒋树林(哈尔滨医科大学附属第二医院) 刘建实(天津胸科医院) 刘苏(河北医科大学第二医院) 柳克祥(吉林大学第二医院) 倪一鸣(浙江大学附属第一医院) 孙成超(温州医科大学第一附属医院) 陶凉(武汉亚洲心脏病医院) 王辉山(沈阳军区总医院) 徐飞(中国医学科学院阜外医院) 俞世强(第四军医大学西京医院) 赵强(上海交通大学医学院附属瑞金医院) 郑少忆(广东省人民医院) 郑哲(中国医学科学院阜外医院) 周新民(中南大学湘雅二院)

· 声明 ·

关于不法分子冒用《中华胸心血管外科杂志》电子邮箱骗取版面费的声明

近期陆续有作者收到收取版面费的邮件。在此,我们提醒各位作者,我刊仅通过挂号信邮寄纸质版面费通知,至今尚未使用邮件通知收费,请作者提高警惕。收到盖有编辑部公章的纸质通知后,请与编辑部联系确认后再交费。本刊联系电话:010-64413769。

如收到向个人账号汇款的信息,请立即报警!我刊不会以个人账号或电汇的形式收取版面费。

感谢您的支持!

中华胸心血管外科杂志编辑部