

急性 ST 段抬高心肌梗死患者溶栓的 辅助抗凝和抗血小板治疗

梁 峰 胡大一 吴明营

〔作者简介〕 梁峰, 博士后, 主任医师, 首都医科大学大兴医院心内科副主任。擅长冠心病介入诊治技术, 主持及参与国家与省级课题 6 项, 获辽宁省科技进步三等奖 1 项, 发表文章 90 余篇, 参编专著 3 部。作为主要参与者, 参加冠状动脉造影评价急性心肌梗死溶栓治疗大规模、多中心临床试验 3 项。为北京市专科医师培训专家, 长城国际心脏病学会会员, 2009 年获北京市“十百千卫生人才”称号, 2009 年得到北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科骨干项目资助。

对 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者, 溶栓治疗可显著减少死亡或其他心肌缺血并发症。但是溶栓治疗, 仍有相当比例的患者不能达到心肌水平充分的再灌注, 由于微血管结构破坏以及再灌注损伤, 病死率较高。微血管的破坏是由血小板和血栓性栓子在下游栓塞所致, 且溶栓激活凝血系统和血小板。为防止血栓的形成、预防再闭塞以及可能减小微血管的破坏, 应加强辅助抗凝和抗血小板治疗。

AMI 抗栓治疗的目的包括 3 个方面, 即加速纤溶剂诱发的血管再通, 提高溶栓再通率; 减少溶栓后血管再闭塞和 (或) 再梗死的发生, 减少心绞痛复发, 提高患者生活质量; 改善 AMI 患者的近、远期预后, 降低病死率^[1]。

一、抗凝治疗

凝血酶是使纤维蛋白原转变为纤维蛋白最终形成血栓的关键, 抑制凝血酶的途径包括抑制其生成和灭活已形成的凝血酶。目前的抗凝药物包括: 间接凝血酶抑制剂、直接凝血酶抑制剂、凝血酶生成抑制剂、重组内源抗凝剂、维生素 K 依赖性抗凝剂、去纤维蛋白原制剂。

1. 肝素: 肝素作为溶栓治疗的辅助用药^[1,2], 标准静脉使用方法是首次静推剂量为 60U/kg (最大剂量不超过 4000U), 继以 12U/(kg·h) (最大剂量不超过 1000U/h) 的速度静脉滴注 48h, 每 4~6h 测定 1 次

APTT 或 ACT, 调整肝素剂量使 APTT 保持于 50~70s。新的建议每 3h 监测法能降低出血的发生率。以后可改用皮下注射 7500U 每 12h 1 次, 注射 2~3 天, 最长 8 天。如果存在体循环血栓形成的倾向, 静脉肝素治疗时间可适当延长或改口服抗凝药物^[3]。而 ACCP8 建议, 静脉使用肝素 48h 后, 体循环栓塞低危患者可停用肝素, 体循环栓塞高危患者给予皮下注射肝素, 冠脉再闭塞高危患者给予静脉使用肝素; 研究显示更长时间的静脉肝素有增加心血管事件 (死亡、再梗死或卒中) 的趋势。肝素停用后出现“反跳现象”, 但目前无试验检验应用何种肝素策略可降低此种“反跳现象”; 然而许多试验证实可使用长时间其他抗凝剂 (如依诺肝素、磺达肝癸钠) 的治疗。

rt-PA、r-PA、TNK-tPA 为纤维蛋白特异性纤溶剂, 需要与充分的静脉肝素抗凝治疗相结合。尿激酶和链激酶不需要充分抗凝治疗, 溶栓后 3h 开始测定 APTT 或 ACT, 待 APTT 恢复到对照时间 2 倍以内时 (约 70s) 或溶栓 12h 后开始皮下肝素治疗, 共治疗 3~5 天。

多年来对于急性心肌梗死溶栓联合肝素的使用经过了许多试验检验, 并已确定肝素用量, 最后 ASSENT-3 试验证实纤维蛋白特异性纤溶剂联合肝素的用法, 即目前标准的肝素静脉使用方法, 可使病死率和再梗死率最低, 并降低出血率。

美国胸科医师学会第 8 版抗栓指南 (ACCP8) 建议: 接受链激酶溶栓治疗的患者, 静脉给予肝素 (静脉注射 5000U, 随后 >80kg 体重者以 1000U/h 速度静脉滴注, <80kg 者以 800U/h 速度静脉滴注) 或皮下注射肝素 (12500U, 12h/次) 48h, 优于无肝素治疗策略 (1B 级)。接受阿替普酶、替奈普酶或瑞替普酶

基金资助: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养资助项目 (2009-3-68); 首都医学发展科研基金资助项目 (2009-3261)

作者单位: 102600 首都医科大学大兴医院心内科 (梁峰); 北京大学人民医院心脏中心 (胡大一); 首都医科大学附属北京同仁医院心脏中心 (吴明营)

通讯作者: 胡大一, 电子邮箱: dayi.hu@medmail.com.cn

溶栓治疗的患者,给予体重调整的静脉使用肝素(前述标准静脉使用方法)48h,调节肝素用量保持 APTT 50~70s(1B 级)。

2. 低分子肝素(LMWH):低分子肝素用药方便,无需监测,可提高梗死相关动脉的再通率、减低再闭塞、降低左心室血栓形成/动脉血栓栓塞、以及改善临床预后。

BIOMACS II 显示,链激酶加用达肝素增加梗死相关动脉 TIMI 3 级血流率(68% vs 51%),6~24h 缺血再发在达肝素组更少见(16% vs 38%, $P=0.04$)。AMI-SK 显示,依诺肝素可应用于链激酶和阿司匹林治疗的 AMI 病人,提高开通速率和比率,减少再闭塞和再梗死的发生率,改善临床预后。

HART II 研究结果表明,r-PA 联用依诺肝素至少与联用 UFH 疗效相等,而且会减少再闭塞发生率。ASSENT-III^[4]、ASSENT-3PLUS^[5]和 ENTIRE-TIMI 23^[6]试验结果表明,TNK-tPA 溶栓治疗用依诺肝素抗凝可降低急性心肌梗死患者心肌缺血并发症(死亡、再梗死和复发性缺血)的发生率,>65 岁的患者脑出血和主要出血的风险增加,肾功能障碍者应行剂量调整。

CREATE 试验^[7]评价低分子肝素瑞肝素(reviparin)对心肌梗死治疗的疗效和安全性,74% 患者接受溶栓治疗,9% 接受直接 PCI,无论患者是否接受再灌注治疗,可降低 7 天及 30 天的死亡、再梗死、卒中以及缺血再发作的发生率。对接受再灌注治疗的患者 7 天内致命性出血及严重出血的发生率明显增加(0.9% vs 0.4%, $P<0.001$)。7 天及 30 天的临床净效果瑞肝素仍然占优势。

EXTRACT-TIMI25 研究为低分子肝素与多种纤溶药物(链激酶、阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶)联合应用提供了证据^[8-10]。可选用那屈肝素、达肝素和依诺肝素,根据患者的年龄、肾功能情况和出血风险调整剂量。结果显示 30 天的死亡和再梗死发生率显著降低,但出血增加。

ACCP8 建议:急性 ST 段抬高心肌梗死的患者,无论是否接受再灌注治疗,使用瑞肝素(reviparin)优于不使用(1B 级),瑞肝素推荐剂量为:<50kg 体重者 3436U,50~75kg 者 5153U,或 >75kg 者 6871U,皮下注射,12h 1 次,最长 7 天。对接受溶栓治疗的患者,如患者肾功能保护尚可[血清肌酐,男性 $\leq 2.5\text{mg/dl}$ (220 $\mu\text{mol/L}$),女性 $< 2.0\text{mg/dl}$ (175 $\mu\text{mol/L}$)],依诺肝素优于普通肝素,并持续使用达 8 天(2A

级)。推荐剂量为:年龄 <75 岁者,30mg 静脉注射,继之(15min 后)以 1mg/kg 的剂量皮下注射,12h 1 次(最初两次皮下注射的剂量最大不超过 100mg);年龄 ≥ 75 岁者,以 0.75mg/kg 的剂量皮下注射,每 12h 1 次(最初两次皮下注射的剂量最大不超过 75mg)。也有试验推荐,肌酐清除率 $< 30\text{ml/min}$,依诺肝素减量至 1.0mg/kg 皮下注射,1 次/天,或改用静脉普通肝素。

3. Xa 抑制剂——磺达肝癸钠:磺达肝癸钠为间接 Xa 因子抑制剂。OASIS-6 研究显示^[11],磺达肝癸钠较普通肝素可降低死亡和再梗死的发生率,严重出血发生率明显降低。该研究中共 5436 例患者接受了溶栓治疗,其中 73% 的患者采用链激酶溶栓。但对于使用纤维蛋白特异性纤溶剂的患者磺达肝癸钠没有明显优势^[12]。因此,对于非纤维蛋白特异性纤溶药物治疗、出血危险相对较高或以往有过 HIT 病史或怀疑 HIT 的患者首选磺达肝癸钠。

ACCP8 推荐:对接受溶栓治疗的急性 ST 段抬高心肌梗死患者,并无抗凝指征,使用磺达肝癸钠优于不使用,推荐剂量为初始剂量 2.5mg 静脉注射,随后(24h 后)2.5mg,每天 1 次,皮下注射,用药至第 9 天(1B 级)。对接受溶栓治疗的急性 ST 段抬高心肌梗死患者,并有抗凝指征,推荐磺达肝癸钠用作普通肝素的替代治疗,推荐剂量为初始剂量 2.5mg 静脉注射,随后(24h 后)2.5mg,每天 1 次,皮下注射,用药至第 9 天(2B 级)。

4. 直接凝血酶抑制剂:直接凝血酶抑制剂包括:重组水蛭素(如来匹卢定、地西卢定)、合成的水蛭素片段(如 Hirugen 和比伐卢定)、低分子抑制物(如阿加曲班)和凝血酶 DNA aptamer。

水蛭素作为 t-PA 或链激酶溶栓辅助治疗措施,TIMI-5、TIMI-6 和 HIT 试验的结果令人振奋,与肝素比较,水蛭素不但增加冠脉再通率,而且可减少心肌梗死后死亡和冠状动脉再闭塞的发生,不增加出血;但 III 期临床试验 HIT-III、GUSTO-II a 和 TIMI-9A 3 个试验均因颅内出血增加,提前终止。后两个试验在同时降低水蛭素和肝素剂量后重新开始,水蛭素 0.1mg/kg 静脉注射,继之 0.1mg/(kg·h)静脉滴注;肝素 5000U 静脉滴注,继之 1000U/h 静脉滴注,维持 APTT 于 60~85s 和 55~85s,分别称为 GUSTO-II b 和 TIMI-9B。GUSTO-II b 试验溶栓病人中,获益主要发生在使用链激酶的病人。水蛭素组出血事件不增加,但与肝素比较无显著性差异。TIMI-9B 试验同样发现两组在抗凝效果、主要终点事件和

讨 论

腹腔注射 CCl_4 植物油溶液致肝损伤是传统的肝毒模型。 CCl_4 是一种毒性很强的化学物质,进入体内后,在肝脏内经肝细胞色素 P450 激活,生成活泼的三氯甲基自由基和氯自由基。三氯甲基自由基还可以进一步氧化反应形成具有更强活性的基团,从而产生脂质过氧化作用,破坏肝细胞的膜性结构^[7,8]。上述自由基可与细胞内和细胞膜高分子发生共价结合,使酶的功能丧失,细胞膜脂质过氧化,胞质 Ca^{2+} 浓度升高,导致肝细胞损伤坏死,胞质内转氨酶渗入血液,使血清中转氨酶的活性升高,同时还可能导致肝脏内胶原的大量沉积,最终导致肝纤维化。

ALT 是存在于肝细胞质内的可溶性酶,肝细胞损伤后被释放入血,血清 ALT 活性变化常作为判定肝损伤程度的重要指标,血清 ALT 水平高低可以反映肝细胞损伤程度。脂质过氧化物及其代谢产物 MDA 可以破坏细胞膜结构,导致细胞肿胀坏死,其含量可反映机体过氧化损伤程度和细胞受损程度。SOD 是细胞内主要的抗氧化酶,能够清除自由基,并可抑制自由基引发的脂质过氧化反应,从而起到保护细胞膜结构与功能的完整作用。

三叶青多糖是三叶青中一种含量较高的活性成分,本实验通过紫外分光光度法对三叶青多糖的含量进行了测定,发现三叶青中多糖的含量高达 8.69%。在本实验中,通过腹腔注射 CCl_4 植物油溶液造成小鼠肝损伤,测定血液中谷丙转氨酶和谷草转氨酶的活性,结果发现 CCl_4 模型组小鼠血液中两种转氨酶的活性明显升高,而给予三叶青多糖后能明显改善这种

状况,表明三叶青多糖对小鼠具有一定的抗 CCl_4 所致的急性肝损伤作用;同时,三叶青多糖给药后,肝损伤小鼠血液中的 SOD 活性升高,MDA 的浓度降低,这表明,三叶青多糖能提高肝脏的解毒能力,对肝脏产生一定的保护作用。

本实验对三叶青多糖的含量进行了测定,而且还证实这种含量较高的活性物质具有一定的抗 CCl_4 所致的急性肝损伤作用,为三叶青多糖的进一步开发利用提供了很好的实验依据,但三叶青多糖抗肝损伤的机制目前尚未完全阐明,需要做进一步的研究。

参考文献

- 1 郑军献,胡铁娟,梁卫青,等. 紫外可见分光光度法测定三叶青中总黄酮的含量[J]. 中国中医药科技,2009,16(5):386-387
- 2 张立明,张霞,郑传莉,等. 响应曲面法优化三叶青总黄酮提取工艺研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(10):2588-2591
- 3 张同远,倪荷芳. 三叶青抗慢性肝损伤实验研究[J]. 南京中医药大学学报,2008,24:37-39
- 4 钟晓明,毛庆秋,黄真,等. 三叶青提取物对四氯化碳致急性肝损伤小鼠的保护作用及急性毒性实验[J]. 中成药,2006,28(3):422-423
- 5 Parakashtha G, Tom EG, Anders R, et al. Polysaccharides isolated from the malian medicinal plant *syzygium guineense* [J]. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy, 2010, 2(6):76-85
- 6 徐叔云,卞如谦,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:346
- 7 Lu YR, Chu YJ. Effects of spirulina in prevention of liver fibrosis in rats[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2001, 20(3):198
- 8 Zhong M, Yu SM, Huang L, et al. The effect of total desmodium pulchellum alkaloids on the relevant markers of Ex2 perimental hepatic fibrosis animals [J]. Chinese Hepatology, 2001, 6(3):168
(收稿:2011-04-17)
(修回:2011-11-22)
- 9 (上接第5页)
- 7 The CREATE Trial Group Investigators. Effects of riviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation[J]. JAMA, 2005, 293:427-436
- 8 Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2006, 354:1477-1488
- 9 Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an EXTRACT-TIMI 25 analysis[J]. Eur Heart J, 2007, 28:1566-1573
- 10 White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from EXTRACT-TIMI 25[J]. Eur Heart J, 2007, 28:1066-1071
- 11 Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial[J]. JAMA, 2006, 295:1519-1530
- 12 Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial[J]. Eur Heart J, 2008, 29:324-331
- 13 Carswell CI, Plosker GL. Bivalirudin: a review of its potential place in the management of acute coronary syndromes[J]. Drugs, 2002, 62(5):841-870
- 14 Vermeer F, Vahanian A, Fels PW, et al. Argatroban and alteplase in patients with acute myocardial infarction: the ARGAMI study[J]. J Thromb Thrombolysis, 2000, 10(3):233-240
- 15 Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133:776-814
- 16 Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance among patients with heart disease: a prospective, comprehensive assessment [J]. Circulation. 2000, 102(suppl I):2033
(收稿:2010-09-05)
(修回:2010-09-17)

出血合并症方面无显著差别。

重组水蛭素来匹卢定作为链激酶纤溶剂的辅助抗凝剂,并不能明显增加梗死相关动脉的开通率,但可加速 ST 段的下降,与皮下肝素相比并不增加严重出血的风险。来匹卢定剂量,0.2mg/kg 静脉注射,随后 0.5mg/kg 皮下注射,每日两次,使用 5~7 天,调整剂量使 APTT 保持正常 2 倍。

HERO 试验证明,比伐卢定作为链激酶溶栓的辅助抗栓药物不但提高开通率,还有效降低 35 天复合终点事件,即使大剂量给予,安全性优于静脉肝素。HERO-2 明确显示 AMI 用链激酶溶栓者比伐卢定作为辅助抗凝治疗可替代普通肝素,降低再梗死率,主要出血率增加,脑出血有增加趋势,不降低病死率^[13]。

Theroux 等研究表明阿加曲班的安全谱较好,在链激酶溶栓基础上用阿加曲班不增加出血。阿加曲班作为 alteplase 纤溶剂的辅助抗凝剂,其具有与静脉肝素相似的疗效和安全性,对 AMI 患者具有良好的耐受性^[14]。国内建议阿加曲班用量为 30~100μg/kg 静脉注射,然后每分钟 2~4μg/kg 静脉滴注 72h,根据 APTT 调整剂量。

ACCP8 指出,对发生或怀疑肝素诱导的血小板减少患者,不能使用普通肝素或低分子肝素,给予直接凝血酶抑制剂替代。鉴于目前的临床试验经验,水蛭素可用于 tPA 和 tPA 的基因突变体的溶栓治疗患者,比伐卢定可用于链激酶溶栓治疗的患者。

ACCP8 建议:对接受链激酶溶栓治疗的急性 ST 段抬高心肌梗死患者,建议临床医生不应将比伐卢定用作普通肝素的替代品(2B 级)。推荐剂量:0.25mg/kg 静脉注射,随后以 0.5mg/(kg·h)静脉滴注 12h,其后 36h 以 0.25mg/(kg·h)静脉滴注,12h 和 24h 测定 APTT,并调整剂量。除非有重要出血,否则 12h APTT 检查后不允许减低比伐卢定剂量;如果 APTT>150s,18h 再次检查,期间如果 APTT 持续>150s,减低剂量;24h 后,如果有重要的出血或 APTT>120s,比伐卢定的剂量减低 1/3。

5. 华法林:在溶栓成功后,比较华法林和阿司匹林的 APRICOT 试验倾向于阿司匹林在疗效和安全性方面更好。目前华法林的应用只限于不能用阿司匹林以及与阿司匹林合用于心房纤颤、较重的心力衰竭、大面积前壁心肌梗死、超声可见的左室附壁血栓或者有血栓栓塞事件史的心肌梗死患者。口服维生素 K 拮抗剂中等强度抗凝强度(INR, 2.0~3.0)与

低剂量的阿司匹林(<100mg/d)的联合用法,心肌梗死后使用至少 3 个月^[15]。

新的研究发现,氯吡格雷联合维生素 K 拮抗剂(尤其华法林)或者华法林、氯吡格雷和阿司匹林三联联合用,较单用阿司匹林明显增加出血的风险,尤其老年患者和有出血史的患者,出血可导致新的梗死。

二、抗血小板治疗

目前抗血小板治疗已成为 AMI 的常规治疗,溶栓前即应使用。抗血小板药物包括:环氧化酶抑制剂(阿司匹林),联合的 TXA₂ 合成酶抑制剂和前列腺素内过氧化物受体拮抗剂(redogrel),血小板 GP I b 受体拮抗剂,血小板 ADP 受体拮抗剂(如氯吡格雷、普拉格雷等),血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,血小板凝血酶受体拮抗剂,纤维蛋白降解产物,前列环素,前列腺素 E₁ 及类似物,一氧化氮和硝酸盐类制剂。

1. 阿司匹林:疑似急性冠脉综合征的所有患者,除有严重过敏反应、活动性胃肠出血、疑似脑出血、凝血功能障碍、严重肝疾病者外均应给予阿司匹林治疗。哮喘患者阿司匹林偶然可诱发支气管痉挛。急性 ST 段抬高心肌梗死患者,应在医生指导下尽早使用。

对 AMI 患者,阿司匹林可即刻和长期降低心肌梗死、卒中和血管性死亡的发生^[1]。每治疗 1000 例患者仅增加 1~2 例非颅内主要出血并发症。实验显示,5%~10% 的患者存在阿司匹林抵抗,对这些患者应换用或联合应用其他抗血小板药物^[16]。

ACCP8 建议:对急性 ST 段抬高心肌梗死患者,无论是否接受再灌注治疗,最初评价治疗时给予阿司匹林 160~325mg 口服(水溶性或可咀嚼的非肠溶片)治疗效果优于无阿司匹林(1A 级),随后长期口服阿司匹林 75~162mg 治疗(1A 级)。

2. 噻氯匹定(ticlopidine)和氯吡格雷(clopidogrel):噻氯匹定是噻吩吡啶类的衍生物,可特异地抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板活化。由于噻氯匹定粒细胞减少症和血小板减少症的发生率高于氯吡格雷,不作为首选药物。

COMMIT-CCS2 和 CLARITY-TIMI28 研究证实,药物溶栓治疗联合应用治疗效果氯吡格雷和阿司匹林,优于单用阿司匹林,可降低心血管性死亡、再梗死、以及缺血再发作的风险,降低卒中的风险,不增加主要出血及脑出血的发生率。

ACCP8 建议:对急性 ST 段抬高心肌梗死患者,建议使用氯吡格雷加阿司匹林(1A 级)。氯吡格雷

推荐剂量:对接受溶栓治疗者或未接受再灌注治疗者,<75 岁者给予 300mg 口服,而 >75 岁者 75mg 口服,随后 75mg/d 服用,达 28 天(1A 级)。对未行支架置入的急性 ST 段抬高心肌梗死患者,建议氯吡格雷 75mg/d 持续服用可超过 28 天而达 1 年(2B 级)。

关于溶栓治疗后行 PCI 的患者,氯吡格雷的负荷剂量问题证据有限,2009 年 ACC/AHA 建议,其取决于溶栓治疗后行 PCI 时间,溶栓治疗后 24h 内行 PCI 者,推荐 300mg 氯吡格雷为负荷剂量;纤维蛋白特异性纤溶剂溶栓治疗后 24h 以上行 PCI 者,考虑氯吡格雷的负荷剂量为 300~600mg;对纤维蛋白非特异性纤溶剂治疗的患者,溶栓后 48h 以上行 PCI 者,可考虑 300~600mg 的氯吡格雷为负荷剂量。对接受溶栓治疗的患者,普拉格雷的使用未曾进行过研究,故对溶栓治疗后行 PCI 的患者,如未用噻吩吡啶药物,可仅给予 1 次负荷剂量(60mg),并与氯吡格雷联合使用,作为噻吩吡啶药物治疗的选择。

3. 血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂(GP IIb/IIIa 受体拮抗剂):血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂包括单克隆抗体(如阿昔单抗)、RGD 环肽、KGD 环肽(如依替非巴肽)、非肽类衍生物(lamifiban、替罗非班)以及口服制剂。

IMPACT-AMI 试验、PARADIGM 试验、TIMI 14 试验、SPEED 研究、INTEGRITI II 期血管造影试验均显示与纤溶药物联合可提高血管再通率,加速溶栓再通的速率,但临床获益不明显,出血并发症增加。GUSTO V、ASSENT-3 及 ENTIRE-TIMI 23 II 期研究 3 个试验荟萃的分析,结果显示纤溶剂与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体联合治疗,并不能降低患者病死率,虽然 30 天的再梗死率降低,但是主要出血的并发症明显增加。

阿昔单抗和半量瑞替普酶或替奈普酶联合使用进行再灌注治疗对前壁心肌梗死、年龄 <75 岁,没有出血危险因素的患者可能有益,可预防再梗死以及 STEMI 的缺血并发症。但是糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂与溶栓联合没有降低病死率。尤其对 75 岁以上的患者,因为出血风险尤其脑出血明显增加。替罗非班和依替非巴肽与纤溶药物的联合应用未见报道。

ACCP8 建议:急性 ST 段抬高心肌梗死患者,不推荐标准剂量的阿昔单抗联合半剂量瑞替普酶或替奈普酶加低剂量静脉肝素(1B 级)。急性 ST 段抬高心肌梗死患者,不建议临床医生联合应用链激酶和任何一种血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂(2B 级)。阿

昔单抗的推荐剂量为:0.25mg/kg 静脉注射,随后以 0.125 μ g/(kg·min)(最大 10 μ g/min)静脉滴注 12h。

综上所述,急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗辅助抗凝治疗仍以肝素为标准,低分子肝素使用方便,无需监测,减低再闭塞,但主要出血增加。磺达肝癸钠优势重点在于降低严重出血发生率,对于使用纤维蛋白特异性纤溶剂无显著优势,对出血危险高或以往有过 HIT 病史或怀疑 HIT 的患者首选磺达肝癸钠。对发生或怀疑肝素诱导的血小板减少患者,不能使用普通肝素或低分子肝素,直接凝血酶抑制剂用于替代治疗;但是否可作为新纤溶剂的辅助抗凝治疗有待于进一步研究。抗血小板治疗仍以阿司匹林联合氯吡格雷为标准,不建议药物溶栓与糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂联合应用,新型抗血小板药物有待进一步研究。

参考文献

- 1 Goodman SG, Menon V, Cannon CP, *et al.* Acute ST-segment elevation myocardial infarction American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. CHEST, 2008, 133:708S-775S
- 2 Van de Werf F, Bax J, Betriu A, *et al.* The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation [J]. European Heart Journal, 2008, 29:2909-2945
- 3 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44:671-719
- 4 The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction [J]. Lancet. 2001,358(9282):605-613
- 5 Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, *et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the lowmolecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2003, 108:135-142
- 6 Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, *et al.* for the ENTIRE-TIMI 23 Investigators. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial[J]. Circulation. 2002,105:1642-1649

(下转第 36 页)