

抗血小板药物在急性心肌梗死治疗中的应用

咎双江,于智杰,李海燕

(天津市第四中心医院药剂科,天津 300140)

摘要:急性心肌梗死是心内科常见的急危重症,目前针对急性 ST 段抬高型心肌梗死的治疗策略是实施早期再灌注治疗。尽早、完全、持续开通闭塞冠状动脉,恢复心肌水平的再灌注,能有效降低患者死亡率,改善患者预后。实施经皮冠状动脉介入(PCI)治疗是一种有效的再灌注策略,但在术后仍存在血栓性心血管事件发生风险。抗血小板药物越来越广泛被用于 PCI 术后预防不良心血管事件中,且取得一定效果。基于此,本文对抗血小板药物在急性心肌梗死 PCI 术后中的应用进行综述。

关键词:急性心肌梗死;抗血小板药物;血栓;缺血

中图分类号:R542.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.12.011

文章编号:1006-1959(2020)12-0033-03

Application of Antiplatelet Drugs in the Treatment of Acute Myocardial Infarction

ZAN Shuang-jiang, YU Zhi-jie, LI Hai-yan

(Department of Pharmacy, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China)

Abstract: Acute myocardial infarction is a common critical illness in cardiology. The current treatment strategy for acute ST-segment elevation myocardial infarction is to implement early reperfusion therapy. Early, complete, and continuous opening and occlusion of coronary arteries and reperfusion to restore myocardial levels can effectively reduce patient mortality and improve patient prognosis. Percutaneous coronary intervention (PCI) is an effective reperfusion strategy, but there is still a risk of thrombotic cardiovascular events after surgery. Antiplatelet drugs are more and more widely used to prevent adverse cardiovascular events after PCI, and have achieved certain results. Based on this, this article reviews the application of antiplatelet drugs in PCI after acute myocardial infarction.

Key words: Acute myocardial infarction; Antiplatelet drugs; Thrombosis; Ischemia

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗是指经导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔,改善心肌的血流灌注的治疗方法^[1,2]。虽然 PCI 是治疗急性心肌梗死最有效的治疗方法,但该手术也会导致内皮损伤,引起血小板的激活和聚集,手术完成后存在支架内急性血栓的风险。而抗血小板药物可从多个环节对血小板的活化与聚集产生干扰作用,继而明显减少临床 PCI 术后血栓的形成,越来越被大家所重视。基于此,本研究主要从急性心肌梗死介绍、抗血小板药物介绍、抗血小板药物治疗急性心肌梗死效果 3 个方面对抗血小板药物治疗急性心肌梗死的研究进展进行综述,以期为该药的应用提供参考。

1 发病机制

急性心肌梗死是因为冠状动脉在较短时间内出现持续性缺血、缺氧所造成的心肌坏死,患者机体内形成冠状动脉粥样硬化斑块,在某些诱导因素刺激下冠状动脉粥样斑块发生破裂,血液中的血小板在破裂的斑块表面集聚,产生血栓或者血块,骤然性堵塞冠状动脉管腔,继而造成心肌缺血性坏死^[3,4]。并且,心肌耗氧量在短时间内持续升高或冠状动脉出现痉挛也会成为急性心肌梗死的诱导因素。同时突然从事过重的体力劳动、激烈情绪改变、无节制食用脂肪热量均较高的食物、突然的寒冷刺

激、便秘、大量的吸烟饮酒等均是急性心肌梗死常见的诱因,上述诱因单一或者多发会导致冠状动脉痉挛、冠状动脉管腔堵塞、心肌耗氧量增加,继而引发急性心肌梗死。

2 抗血小板治疗

PCI 是当前急性冠状动脉粥样硬化性心脏病患者临床较为常用且高效的治疗方案,该手术具有微创、精准、安全、有效的特点。在进行冠状动脉介入治疗过程中可能会损伤冠状动脉内皮细胞,造成局部血小板出现粘附、聚集、活化,进而形成血栓,并且植入血管支架作为异物,也会激活血小板诱发血栓形成。因此,PCI 治疗手术后应采用相关抗血小板药物降低血栓发生风险,对保障手术治疗效果,改善患者预后而言至关重要。

2.1 血小板与血栓形成的关系 血小板是人体血液中一种主要成分,发挥着止血、加速凝血以及保护毛细血管内皮细胞的作用。血小板聚集和黏附,激活凝血系统,是对损伤血管的一种生理性防护反应,但血小板过度反应会引起血栓^[5]。其机制为血管壁被损伤,暴露内皮下胶原,随后刺激血小板被活化,产生粘附作用。同时参与此过程的主要物质有血小板膜糖蛋白 I(GPI)、vW 因子和内皮下胶原,其在粘附发生后均会在较短时间内引起血小板聚集。而在血小板黏附和聚集过程会引发一系列连锁反应,其中有花生四烯酸(AA)的代谢,产生血栓素 A₂(TXA₂),释放二磷酸腺苷(ADP),最终利用和纤维蛋白原的

作者简介:咎双江(1984.7-),男,河北廊坊人,硕士,主管药师,主要从事药理学及临床药学研究

结合,血小板之间相互粘附、聚集导致早期血栓形成。另外,血小板释放的物质会刺激血液凝固,形成血栓,因此,血栓产生的过程中血小板发挥较为明显的作用。

2.2 抗血小板药物作用机制和分类 抗血小板药物会对花生四烯酸代谢产生抑制作用、拮抗血小板膜受体,如二磷酸腺苷(ADP)受体和血小板糖蛋白(GP) II b/III a 受体及增加血小板内环腺苷酸(cAMP)水平而起效,其中血小板糖蛋白(GP) II b/III a 受体介导的血小板聚集是血栓形成的最后共同途径。抗血小板药物按照不同的作用机制,主要包括以下 5 大类型:①血栓素 A₂(TXA₂)抑制剂,以阿司匹林为代表;②二磷酸腺苷(ADP)P₂Y₁₂ 受体拮抗剂,以氯吡格雷和替格瑞洛为代表;③血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(GPI),以替罗非班为代表;④磷酸二酯酶抑制剂,以西洛他唑为代表;⑤血栓烷合成酶抑制剂,以奥扎格雷为代表。

2.2.1 血栓素 A₂(TXA₂)抑制剂 阿司匹林是非甾体类抗炎药中的一种,对花生四烯酸环氧酶(COX)产生抑制作用,使 Ser-529 以及 Ser-516 出现无法逆转的乙酰化,抑制血小板的前列腺素环氧酶,从而防止血栓烷 A₂ 的生成而起到抗血小板聚集的作用。近年来,服用抗血小板药物在急性心肌梗死经冠状动脉介入术后治疗的安全性以及有效性等问题得到越来越多的关注。阿司匹林是抗血小板的基础性药物之一,用于急性心肌梗死中具有降低死亡率、预防再梗死发生的显著疗效^[6]。另有研究显示^[7,8],阿司匹林能发挥很好的抗血小板效果,但其可引发胃肠道不适和消化道出血,而出血危险与剂量相关,少数还可发生过敏反应,术后不良反应风险较高,在临床应用是要重点予以关注。

2.2.2 二磷酸腺苷(ADP)P₂Y₁₂ 受体拮抗剂 目前,氯吡格雷是临床最为重要的一种抗血小板药物,并且阿司匹林联合氯吡格雷进行的双联抗血小板治疗较为常用。张天峰^[9]研究显示,氯吡格雷联合阿司匹林在急性心肌梗死的治疗中,可以改善患者心脏功能,提升临床症状改善率,且能降低不良事件发生率。另有研究显示^[10],氯吡格雷与肠溶性阿司匹林联合用药在改善急性心肌梗死患者心功能的同时也改善其凝血功能,降低血管再闭塞发生率。因为氯吡格雷结合血小板膜表面 ADP 受体后,对和 ADP 受体相耦联的 GP II b/III a 受体结合位点暴露进程产生阻断作用,配体结合失败,抑制血小板聚集。而在急性血管事件预防效果要较阿司匹林好,显著降低心血管死亡率。对于高危患者(脑卒中史、

冠状动脉病症、外周动脉病症、糖尿病),联合阿司匹林预防效果更加明显,但也要严格控制用量,降低出血风险。

氯吡格雷的抗血小板获益确立后,抗血小板药物的研发并未停止。与氯吡格雷同属噻吩吡啶类的前体类 P₂Y₁₂ 受体抑制剂普拉格雷,以及非前体类 P₂Y₁₂ 受体抑制剂,如替格瑞洛、坎格雷洛和依诺格雷等相继研发和获批问世,这些新型 P₂Y₁₂ 受体抑制剂显示了更强的抗血小板效应^[11,12]。其中替格瑞洛有着和氯吡格雷较为类似的抗血小板机制,但与氯吡格雷相比较,替格瑞洛起效更快,对于急性冠状动脉综合征的患者能够快速起效抑制血小板聚集,而氯吡格雷起效相对较慢。宋炳慧等^[13]研究显示,替格瑞洛在急性心肌梗死溶栓后择期经皮冠状动脉介入术后可显著改善患者 TIMI 血流,抗血小板聚集功能更强,且不增加出血事件的发生率。替格瑞洛是一种能逆转、直接活性较强的 ADP 受体抑制剂,给药后吸收效率较好,抑制 P₂Y₁₂ 受体水平剂量依赖性较为明显^[14]。血小板对氯吡格雷的低反应性可能导致缺血事件的发生,为了克服氯吡格雷的低反应性,常采取增加氯吡格雷的剂量或换为替格瑞洛的方法。替格瑞洛较氯吡格雷而言能发挥更早、更强、更持久的血小板抑制作用,个体间变异性较低,一般除明确禁忌外,建议联合阿司匹林用于治疗中,且要严格遵医嘱服用,且不宜过早终止治疗,除非出现要终止本药治疗的临床指征^[15]。在临床使用的过程中需要注意的是因氯吡格雷为前体药物,其部分地通过 CYP2C19 代谢为其活性代谢物,服用抑制此酶活性的药物可能降低氯吡格雷转化为活性代谢物的水平。替格瑞洛主要经 CYP3A4 代谢,少部分由 CYP3A5 代谢^[16]。合并使用 CYP3A 抑制剂可使替格瑞洛的 C_{max} 和 AUC 增加,因此,应避免替格瑞洛与 CYP3A 强效抑制剂联合使用。

2.2.3 GPI、磷酸二酯酶抑制剂、血栓烷合成酶抑制剂 替罗非班是国内最常用的 GPI,杨金勇^[17]研究显示,替罗非班能明显提升急性心肌梗死患者 PCI 手术效果,降低术后血栓发生率。因为该药主要对血小板聚集的终末环节产生抑制作用,抑制体外血小板聚集呈现剂量依赖性,继而对血栓形成产生抑制作用。柳美玲^[18]的研究中在 PCI 术后给予患者西洛他唑治疗,能显著降低患者血小板聚集、减弱炎症反应及心肌损伤,利于患者预后的改善。刘森等^[19]将西洛他唑于氯吡格雷联合治疗阿司匹林耐受较差的急性心肌梗死患者 PCI 术后治疗中,能有效降低

血小板聚集程度,减少不良反应及出血发生风险。西洛他唑能选择性对磷酸二酯酶活性产生抑制作用,降低腺苷酸环化酶降解转化率,加大环磷酸腺苷在血小板与血液中的含量,从而产生抗血小板聚集以及扩张血管的效果,防止血栓形成及血管闭塞。奥扎格雷可选择性地抑制血栓烷合成酶,从而抑制生成血栓烷,刺激生成前列环素(PGI₂),协调二者平衡状态,最终对血小板聚集产生抑制作用,减弱血管痉挛程度,治疗脑梗死的效果较好,但在心肌梗死中尚未见有效的研究报道^[20]。

2.2.4 新型抗血小板药物 除了以上常见的抗血小板药物,新型口服抗血小板药物的研究不断深入。利伐沙班、阿哌沙班等目前主要用于非瓣膜性房颤合并冠心病 PCI 术后的抗血小板凝集治疗,也为急性心肌梗死的抗血小板治疗提供了新的解决思路^[21,22]。近年来抗血小板药物研发历程,既是对抗血小板不断深入的探索和干预的历程,也是心血管专业工作者对减少 PCI 术后血栓事件风险,改善患者生存预后的不懈努力。而严谨科学的循证研究以及大量的临床实践是检验抗血小板在心肌梗死治疗策略中疗效以及安全耐受性的重要保证。

3 总结

多数情况下抗血小板药物不会造成严重后果,但是也存在着出血、消化道损伤等副作用,但对于支架植入后的急性心肌梗死患者而言其获益远大于风险。因此临床实际需要基于循证,遵循用药原则,安全与疗效并重,选择平衡获益与风险、早期和持续获益、依从性和联合用药更优的抗血小板方案。同时患者也不应自己随意停用药物,应遵照医嘱,按时按量服药,并且在服药过程中应加强自我监测,以便及早发现异常及时就医并处理。此外,新型抗血小板药物有着较为广泛的应用前景,是目前急性心肌梗死 PCI 患者抗血栓较为理想的药物,但仍要进行大规模的临床试验研究来验证。

参考文献:

- [1]赵珂,冯雨舟.直接经冠脉介入治疗与溶栓联合直接经冠脉介入治疗急性心肌梗死的疗效观察[J].黑龙江医学,2017,41(8):761-762.
- [2]黄震华.急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗后经皮冠状动脉介入治疗的必要性和时机[J].中国新药与临床杂志,2016,35(1):24-29.
- [3]王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:181-182.
- [4]陈斌.不明原因的反复急性心肌梗死 1 例分析[J].心脑血管病防治,2019,19(5):486,489.
- [5]Gurbel P A,Jeong Y H,Navarese EP,et al.Platelet -Mediated

Thrombosis: From Bench to Bedside [J].Circ Res,2016,118(9):1380.

- [6]李艳花.阿司匹林抗血小板治疗的药学服务[J].临床合理用药杂志,2017,10(11):92-93.
- [7]王静.浅析阿司匹林抗血小板治疗的药学服务[J].世界临床医学,2016,10(23):130-130.
- [8]Raffaele P,Stephan W.Low -Dose Aspirin to Reduce the Risk for Myocardial Infarction Among Patients With Coronary Stents Undergoing Noncardiac Surgery[J].Ann Intern Med,2018,168(4):289-290.
- [9]张天峰.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的疗效观察[J].临床医学研究与实践,2017,2(23):14-15.
- [10]郭仕俊,苏令,章福彬,等.氯吡格雷联合肠溶性阿司匹林在急性心肌梗死治疗中的应用[J].蚌埠医学院学报,2017,42(4):458-461.
- [11]卫训,汪凤仪.双重抗血小板治疗稳定型缺血性心脏病[J].心血管病学进展,2018,39(6):188-192.
- [12]李平,李芳君,刘永刚.利用 GRACE 评分评估氯吡格雷与替格瑞洛在 PCI 患者术后抗栓治疗效果[J].中国医院药学杂志,2017,37(24):2482-2485.
- [13]宋炳慧,王书清,贾珊珊,等.替格瑞洛在急性心肌梗死溶栓后择期冠状动脉介入治疗的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(12):1066-1068.
- [14]周永胜.P2Y₁₂受体抑制剂替格瑞洛临床效应的研究进展[J].心血管病学进展,2015,36(2):158-161.
- [15]刘海江,支继新,盛昌宏,等.替格瑞洛、阿司匹林、替罗非班联合用于经皮冠状动脉介入治疗术后患者的疗效与安全性观察[J].医学研究杂志,2016,45(2):124-126,138.
- [16]赵雪银,王晓,严研,等.替格瑞洛对经 CYP3A4 途径代谢的他汀治疗急性冠脉综合征的影响[J].中国心血管病研究,2017,15(5):458-462.
- [17]杨金勇.盐酸替罗非班对急性心肌梗死冠脉多支病变 PCI 术后疗效及安全性研究[J].河北医学,2017,23(10):1674-1678.
- [18]柳美玲.PCI 术联合西洛他唑治疗对急性心肌梗死患者血浆 CKMB 和 cTnT 水平的影响[J].当代医学,2018,24(33):180-182.
- [19]刘森,管文娟,李璐平.西洛他唑联合氯吡格雷治疗不耐受阿司匹林的急性心肌梗死患者 PCI 术后的安全性及不良事件观察[J].安徽医学,2019,40(6):670-672.
- [20]丁霞.奥扎格雷与低分子肝素联合治疗进展性脑梗死的疗效观察[J].河南医学研究,2016,25(3):538-539.
- [21]王倩,张丽,黄俊,等.利伐沙班在老年非瓣膜性心房颤动患者中的常用剂量及预后分析[J].岭南心血管病杂志,2019,25(6):638-641.
- [22]Hunstad JP,Krochmal DJ,Flugstad NA,et al.Rivaroxaban for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Abdominoplasty:A Multicenter Experience[J].Aesthet Surg J,2016,36(1):60-66.

收稿日期:2020-05-14;修回日期:2020-05-21

编辑/宋伟