

心肌梗死合并脑梗死的抗血小板药物治疗

刘晓叶^{1,4}, 李刚^{2,3}, 胡蕊^{2,4}, 李晓彤^{1,4}, 纪昕⁴

(1.河北医科大学研究生院,河北省石家庄市 050051;2.河北医科大学内科学教研室,河北省石家庄市 050051;
3.河北省人民医院老年一科,河北省石家庄市 050051;4.河北医科大学第二医院检验科,河北省石家庄市 050017)

[关键词] 心肌梗死; 脑梗死; 动脉粥样硬化; 抗血小板药物

[摘要] 心肌梗死和脑梗死是目前严重危害人类健康的血管性疾病,由其引起的死亡率占到所有死因的第一位。动脉粥样硬化病变基础上血栓形成是心脑血管疾病(冠状动脉疾病和脑血管病)多种进行性表现的常见基础过程。抗血小板治疗是动脉粥样硬化患者药物治疗的基石。过去20年来,抗血小板药物治疗在冠状动脉疾病上取得重大进展。但在治疗过程中由于脑血管病患者发生缺血和出血的风险增加,因此用于冠状动脉疾病和脑血管病患者抗血小板治疗药物组合的风险和益处是不确定和复杂的。本文提供了目前关于抗血小板治疗最前沿的证据,抗血小板药物用于二级预防冠状动脉疾病和脑血管病在动脉粥样硬化病变基础上血栓形成事件的进展。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Antiplatelet agent therapy for myocardial infarction complicated with cerebral infarction

LIU Xiaoye^{1,4}, LI Gang^{2,3}, HU Rui^{2,4}, LI Xiaotong^{1,4}, JI Xin⁴

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 2. Department of Internal Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3. Geriatric Department, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 4. Clinical Laboratory, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

[KEY WORDS] myocardial infarction; cerebral infarction; atherosclerosis; antiplatelet drug

[ABSTRACT] Myocardial infarction and cerebral infarction are the vascular diseases that are currently and seriously endangering human health, and the mortality rate is the first cause of death. The development of thrombosis after atherosclerotic lesions is a common underlying process for a variety of progressive manifestations caused by cardiovascular and cerebrovascular diseases (coronary artery disease and cerebrovascular disease). For the drug treatment to patients with atherosclerosis, the antiplatelet therapy is deemed as the cornerstone. In the past two decades, significant progress has been achieved in antiplatelet drug therapy, especially for coronary artery disease patients. However, it is difficult to definitely determine the risks and benefits of antiplatelet drug combinations for coronary artery disease and cerebrovascular disease patients, since the risk of ischemia and hemorrhage incurred in patients with coronary artery disease is to be increased during the treatment. This article provides the current evidence for the forefront of antiplatelet therapy, and the progress of antiplatelet drugs for thrombosis events in two stage prevention of coronary artery disease and cerebrovascular disease on the basis of atherosclerotic lesions.

心肌梗死和脑梗死是人类生命健康的致命杀手。动脉粥样硬化病变基础上血栓形成引起血管腔狭窄、闭塞,造成心肌、脑组织严重缺血,从而危及生命。抗血小板药物通过不同的作用机制,有效

地抑制血小板聚集,防止动脉粥样硬化血栓形成,因此抗血小板药物成为治疗和预防动脉粥样硬化性血栓疾病的基石。目前,虽然抗血小板药物疗效已经得到广泛认同,但也会不可避免地增加心脑血管

[收稿日期] 2017-11-24

[修回日期] 2018-01-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370316,81601858)

[作者简介] 刘晓叶,硕士,研究方向为临床检验诊断学,E-mail为 2897156353@qq.com。通信作者胡蕊,博士,主任技师,研究方向为临床血液学,E-mail为 dazulichazi2013@163.com。

管疾病患者出血风险。因此,对于心肌梗死合并脑梗死的患者,抗血小板药物的选择极其重要。遗憾的是,没有指南明确指出针对此类患者的抗血小板药物选择具体策略。本文结合最前沿的抗血小板药物治疗证据,分别从 5 类抗血小板药物(血栓烷 A2 抑制剂、P2Y12 受体抑制剂、磷酸二酯酶 3 活性抑制剂、蛋白酶活化受体 1 抑制剂、糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂)阐述评估适合于心肌梗死合并脑梗死患者二级预防药物组合。

1 冠状动脉疾病和脑血管病概述

动脉粥样硬化血栓形成是造成冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)和脑血管病(cerebrovascular disease, CVD)以及外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)的常见基础病理过程^[1]。血小板黏附、活化、聚集、叠加在破裂或被侵蚀的斑块上,促进血栓形成。因此抗血小板药物是上述疾病治疗的基石,抑制血小板聚集成为治疗和预防缺血事件的中心策略。在过去十几年中,抗血小板药物在心脑血管疾病特别是 CAD 的治疗上已取得重大进展^[2]。由于抗血小板药物作用机制的局限性,不可避免的会增加患者的出血风险,因此,抗血小板药物安全性(比如剂量多少)和疗效之间的平衡具有挑战性,并且抗血小板药物组合的风险和益处也是不确定的。本文中所述的 CVD 主要是由大动脉粥样硬化引起的,同时本文涉及到的 CVD 和 CAD 事件,主要分别是脑梗死和心肌梗死。

在临床实践中,CVD 和 CAD 并发的情况很常见。研究表明在经历急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者中,并发 CVD 的患者占 7%^[3]。另一项研究发现,ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)与非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者相比,先前卒中的患者在 STEMI 中所占比例较高(9.3%比 5.1%)^[4]。在发病率方面,当患者存在 2 个及以上血管部位病变时,继发心血管事件的风险将增加 2 倍^[5-6]。同时先前卒中的 STEMI 患者发生再梗死几率高于无卒中的 STEMI 患者(4.2%比 1.7%)^[7-8],并且卒中史可以作为 STEMI 短期发生再梗死的独立预测因子^[8]。因此应高度重视 CAD 合并 CVD 患者的治疗,在选择用药之前,要合理评估药物对 CAD 合并 CVD 患者的益处和风险。与单独治疗 CAD 或 CVD 策略不同,针对 CAD

的抗血小板药物指导方法可能不太适用于治疗 CAD 合并 CVD 的患者。

2 抗血小板药物的作用机制

2.1 血栓烷 A2 抑制剂

阿司匹林可以不可逆地抑制环加氧酶 1,阻断了环加氧酶促进花生四烯酸产生血栓烷 A2(thromboxane A2, TXA2)的过程,通过减少 TXA2 的产生发挥抗血小板作用^[9]。特鲁曲班是一种血栓烷前列腺素(thromboxane prostaglandin, TP)受体拮抗剂,它可以可逆地与 TP 受体结合,阻断了血小板中 TXA2 与 TP 受体的结合,发挥了抗血小板的作用。

2.2 P2Y12 受体抑制剂

氯吡格雷和普拉格雷属于噻吩吡啶类家族的前体药物,需要在肝脏中对其活性代谢产物进行两步转化。氯吡格雷的活性代谢产物可选择性并不可逆地与血小板表面的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体 P2Y12 结合,阻断 ADP 对腺苷酸环化酶的抑制作用,从而促进 cAMP 依赖的、前列腺素 E1 刺激的舒血管物质磷酸蛋白的磷酸化,抑制纤维蛋白原受体(GP II b/GP III a)活化从而抑制血小板的聚集。然而替卡格雷、坎格雷洛则是通过直接并可逆地结合血小板 P2Y12 受体,发挥抗血小板作用。

2.3 磷酸二酯酶 3 活性抑制剂

西洛他唑是一种通过静脉给药的新型抗血小板药物,可选择性地抑制血小板中磷酸二酯酶 3 的活性从而抑制血小板凝集,具有不良反应小、起效快的优点。

2.4 蛋白酶活化受体 1 抑制剂

沃拉帕沙(vorapaxar)是具有口服活性的蛋白酶活化受体 1 拮抗剂,发挥抑制血小板凝集的作用,同时它也是这类药物中首个获批用于临床的药物。

2.5 糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂

主要包括阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班,静脉注射糖蛋白 II b/III a 抑制剂,靶向结合血小板 II b/III a 受体,阻断纤维蛋白原和血小板交联结合,抑制血小板聚集^[10]。

3 心肌梗死合并脑梗死抗血小板药物治疗的临床证据

3.1 阿司匹林

在动脉粥样硬化血栓形成的高危患者中,阿司

匹林不仅是抗血小板治疗最常见的药物,它还能降低血管事件的发生率和死亡率。研究表明,阿司匹林不仅能降低所有卒中以及急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的发生风险,还能降低短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或缺血性卒中后90%的致残率,可以在轻微卒中的第2天起到降低复发率的效果;遗憾的是,在AMI发作后的3天内无法立即起到预防的效果^[11]。这一结果充分说明阿司匹林能够预防卒中短期复发。因此,阿司匹林对二级预防卒中或TIA具有重大意义。美国卒中指南推荐阿司匹林(每天50~325 mg)作为初始治疗缺血性卒中或TIA,以及二级预防卒中IA类药物;阿司匹林联合双嘧达莫(200 mg,每日2次)作为IB类药物,从而替代阿司匹林单药治疗^[12]。研究表明,患者在ACS或PCI的情况下,发生非心源性栓塞性缺血性卒中或TIA后应继续服用阿司匹林^[13],但是否可以联合服用双嘧达莫还不清楚。最近的一项荟萃分析表明,在二级预防心血管事件方面,阿司匹林在单药治疗时要优于其他抗血小板药物^[14],阿司匹林在50~1500 mg的剂量范围内益处相似,但副作用(比如胃肠道出血)却具有剂量依赖性;虽然联合双嘧达莫的治疗与单药治疗益处相同,但是联合用药最终会导致一些副作用^[12]。有趣的是,最近的荟萃分析发现,当缺血性卒中或TIA发作时,联合其他一种抗血小板药物要优于阿司匹林单药治疗^[14]。总之阿司匹林抗血小板治疗的益处明显超过了预计的风险。目前尚没有研究表明TP受体拮抗剂——特鲁曲班的抗血栓作用比阿司匹林更好^[15]。综上可知:阿司匹林不仅可作为一线抗血小板药物,还可用于二级卒中预防。

3.2 氯吡格雷

之前的研究已经表明,虽然氯吡格雷与阿司匹林导致患者的出血风险相似,但是在患者长期服药的情况下,氯吡格雷可能更有效的降低具有动脉粥样硬化症状的患者发展成为卒中或心肌梗死的风险($P=0.045$),也降低了尤其是具有症状性卒中或心肌梗死史患者的非心源性缺血事件复发率($P=0.039$)^[16]。在药物损伤方面,最近的研究发现,氯吡格雷对神经干细胞没有损伤作用;相反,阿司匹林即使在临床低血药浓度的情况下,也能对神经干细胞产生毒性作用^[17]。因此,在患者长期服药的情况下,临床医师要考虑到阿司匹林的细胞毒作用,在这一方面,氯吡格雷可能更优于阿司匹林。在临床实践中,氯吡格雷常常联合阿司匹林来降低缺血事件发生风险。虽然有研究已经证实,双重抗血小

板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT;即在阿司匹林的基础上联用氯吡格雷)对高危CAD患者的益处^[18-20],但是在改善高危CVD患者的临床效果上不如CAD^[21]。DAPT与氯吡格雷单药治疗相比,不但对改善CVD患者发生缺血性终点事件方面(相对危险度降低6.4%)没有统计学意义,而且显著增加了出血风险^[21]。另一方面,DAPT与单用阿司匹林相比,虽然DAPT不显著降低原发性缺血性疾病的结局(心肌梗死、卒中或心血管原因死亡的复合结局)(相对危险度降低7%),但显著降低缺血性卒中发生率21%,相继也会出现更多中度、不严重出血并且两者颅内出血发生率均为0.3%。在减少总卒中方面,DAPT优于阿司匹林单药治疗^[22-24]。一项DAPT对治疗TIA或轻微卒中患者安全性的荟萃分析发现,DAPT能显著降低卒中复发几率,风险比为0.67,与上述文献结果一致;有趣的是,可能由于实验纳入人群的原因,该研究并未发现DAPT会增加出血风险。DAPT更适合用于TIA或轻微卒中患者的早期治疗,并且产生显著疗效^[25]。有研究发现,在急性缺血性卒中发作后,实行抗血小板治疗会增加脑微出血的几率,此时临床医师应该给予高度关注^[26]。由于各文献报道结果并不完全一致,可能还需要纳入更多的人群、设计更全面的实验来探索DAPT对CVD患者的疗效和安全性。那么,DAPT是否可以应用于无症状患者(具有动脉粥样硬化血栓形成危险因素)中,目前的研究不建议使用,其原因可能是无症状患者体内血小板活性较低,服用DAPT反而会增加出血的风险,但是DAPT对于已经确定心血管疾病的患者来说,在改善心肌梗死、卒中、TIA的复合结局发生的二级预防上带来一定程度的益处^[24]并被大多数专家认可。因此,DAPT可能更适用于具有动脉斑块破裂、损伤的患者。

总之,虽然DAPT在改善高危CVD患者的结局上不如CAD患者,但是相比于氯吡格雷或阿司匹林的单药治疗,能显著减少卒中发生。大量的临床试验已经证明了DAPT在ACS和接受PCI患者中的益处,所以,结合氯吡格雷和阿司匹林在治疗中给CAD和CVD患者带来的益处,可以作为临床治疗这一类患者的选择方案。

3.3 普拉格雷

研究^[27]表明,普拉格雷降低了ACS或PCI术后患者心血管原因死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中的死亡率,同时也增加了大出血风险(分别是19%和32%),普拉格雷和氯吡格雷的颅内出

血率均为 0.3%。普拉格雷与氯吡格雷相比,缺血事件的发生风险也有所降低。然而,对于具有 CVD 病史(如先前卒中或 TIA)的患者来说,普拉格雷没有表现出上述的益处,造成局部缺血和出血的复合结局显著增加(54%),不仅没有显著降低主要终点事件的发生,还显著增加颅内出血在内的大出血的趋势。总之,普拉格雷表现出了对不伴 CVD 病史的 CAD 患者的临床益处,同时普拉格雷对单纯 CAD 患者的临床益处要优于氯吡格雷。因此,目前大多数监管机构和指导委员会建议,普拉格雷被禁止用于先前卒中或 TIA 以及先前颅内出血的患者,但可以用于接受 PCI 的 ACS 患者。由于研究没有发现普拉格雷对大于 75 岁患者的益处,所以不推荐普拉格雷用于这类人群。此外,普拉格雷不适合在心肌梗死合并脑梗死的患者中使用。

3.4 替卡格雷

研究^[28]发现,在 ACS 患者中,与氯吡格雷相比,替卡格雷显著降低心肌梗死、卒中等心血管原因的死亡率和 PCI 术后血栓形成率,却增加了与冠状动脉搭桥术无关的出血率。当患者存在 CVD 病史(先前卒中)时,替卡格雷更容易导致缺血性终点事件,明显升高颅内出血率。一项研究比较了替卡格雷与阿司匹林在二级预防急性缺血性卒中、TIA 方面的疗效,在症状首次发作 24 h 内,将阿司匹林或替卡格雷随机分配给未接受溶栓或者血栓切除术的患者,持续治疗 90 天,发现仅有 3.7% 的患者在症状发作 4.5 h 内出现缺血性卒中,替卡格雷组 6.7% 和阿司匹林组 7.5% 的患者(HR=0.89;P=0.07) 出现心肌梗死或卒中;在药物安全性方面,替卡格雷导致呼吸困难和出血停药率均大于阿司匹林(1.4% 比 0.3%;1.3% 比 0.6%);在临床结局方面,2 种药物造成心肌梗死、卒中或危及生命出血的发生率没有显著差异,所以,作者认为替卡格雷并不优于阿司匹林^[29]。假如患者没有其他禁忌症,那么替卡格雷可以用于治疗 ACS、缺血性卒中、TIA。遗憾的是,针对上述人群,研究^[28]尚未充分探索替卡格雷的药物安全性,仅提出要在出血率较低情况下使用的建议。有学者^[30]建议,替卡格雷禁止用于出血性卒中,其研究未纳入出血性卒中患者。另一项研究^[30]采用 2 种不同剂量的替卡格雷(90 mg 每日 2 次和 60 mg 每日 2 次)联合小剂量阿司匹林方案,该方案显著降低了心血管病死亡、心肌梗死、卒中的风险,可用于心肌梗死的二级预防,并且 2 种剂量的益处没有显著差异,而小剂量比大剂量更能降低发

生呼吸困难的几率(15.84% 比 18.93%)。由于替卡格雷容易造成致命性的颅内出血,DAPT 会进一步增加 CVD 患者风险,所以替卡格雷还无法用于治疗心肌梗死合并 CVD。一项二级预防心肌梗死的荟萃分析表明,使用 DAPT 超过 1 年,能显著降低先前心肌梗死患者中风、心肌梗死等心血管事件发生率和死亡率,但是该方案仅适合于具有低出血风险的心肌梗死患者,还不适合于试验纳入人群 <3% 的先前卒中或 TIA 的患者^[31]。

综上所述,虽然有研究提出在没有禁忌症的情况下,替卡格雷可以用于治疗 ACS、缺血性卒中或 TIA,但也会增加 CVD 患者颅内出血的风险。因此,对于心肌梗死合并脑梗死的患者,没有确切的证据表明替卡格雷对这类患者是有益的,同时替卡格雷与阿司匹林联用时产生的有益结果,还需要后续研究去证实。

3.5 坎格雷洛

研究^[32]表明,与氯吡格雷相比,坎格雷洛显著降低 PCI 期间心肌梗死、支架血栓形成、复合原因死亡的发生率(4.7% 比 5.9%),并且没有显著增加出血率,但是会导致暂时性呼吸困难的发生率较高;当患者急性心血管疾病发作,出现恶心呕吐,胃灌注不良时,口服药物不能及时被完全吸收,发挥药效,但通过静脉注射坎格雷洛,可以迅速解决这一问题。一项研究^[33]发现,坎格雷洛显著降低 PCI 术后单支血管和多支血管病变患者的缺血性事件发生率,并且在术后 48 h 和术后 30 天的效果相似;需要说明的是,这项研究中单血管病变患者主要表现为稳定型心绞痛,多血管病变患者表现为先前心肌梗死、先前卒中、ACS 等。因此,根据该研究的结果推测坎格雷洛可以用于先前卒中患者。目前在欧洲,综合考虑到药物给患者带来的益处和风险,坎格雷洛禁止用于先前卒中或 TIA 患者;然而在美国则允许使用。

3.6 西洛他唑

在欧洲和美国,西洛他唑被批准用于治疗间歇性跛行^[34-35]。由于缺乏数据支持,该药物目前不适合用于治疗 CAD。研究表明,西洛他唑可降低脑梗死的复发率,但也增加了脑出血几率^[36]。另一项研究^[37]发现,西洛他唑能降低先前 CVD 患者发生缺血性卒中和出血的几率,效果优于阿司匹林。一项包括 24 项随机试验的荟萃分析发现,对于缺血性卒中或 TIA 的患者来说,长期单药治疗优于 DAPT,并且还发现了长期使用西洛他唑在二级预防卒中或

TIA 的最佳益处风险比例^[38]。另一项荟萃分析也发现,相比于其他抗血小板药物,长期使用西洛他唑更能降低出血风险并起到二级预防作用^[39]。但是有的研究并没有发现西洛他唑在卒中预防方面的益处,包括西洛他唑在内的其他抗血小板药物与阿司匹林相比,并未降低卒中的复发几率^[40]。可能由于研究纳入的人群主要是亚洲人的原因,目前西洛他唑在美国和欧洲还未被批准用于卒中预防。因此,西洛他唑能否用于一线治疗或二级预防 CVD,还需要进一步研究。

3.7 沃拉帕沙

一项研究显示,沃拉帕沙增加了 ACS 患者颅内出血率并且没有显著降低心肌梗死、卒中复合终点事件的发生率^[41]。另一项研究^[42]发现,虽然沃拉帕沙能降低心血管事件死亡或缺血事件的风险,但增加了中、重度出血的风险;沃拉帕沙比安慰剂组明显增加了先前卒中或 TIA 患者颅内出血的风险(1.0%比 0.5%, $P < 0.001$),明显降低了无卒中史患者终点事件的发生率(8.3%比 9.6%),这一结果在无先前卒中心肌梗死患者中尤为明显,将相对风险降低了 20%;同时,该研究还发现了沃拉帕沙在阿司匹林治疗背景下的益处,当沃拉帕沙联合阿司匹林长期治疗先前心肌梗死患者时,该组合更能降低心血管事件发生率。因此,沃拉帕沙目前被禁止用于二级预防先前卒中或 TIA;但欧洲监管当局以及美国允许在先前心肌梗死患者中使用。

3.8 糖蛋白 II b/III a 抑制剂

目前该类药物仅限于用于 PCI 术后的 CAD 患者,并且主要作为存在大血栓或血流较慢时的救助药物^[43]。根据目前的研究结果可知,阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班这 3 类药物被禁用于一些 CVD 患者中,例如中风少于 24 h 的患者,近 2 年内发生 CVD 并且具有相关临床神经功能缺陷的患者,近 30 天内发生过缺血性卒中和颅内出血的患者等。

4 对现有抗血小板药物治疗证据的理解

目前为止,无论是心肌梗死合并脑梗死,还是脑梗死合并心肌梗死,尚没有指南给出确切的抗血小板药物治疗组合方案。

根据现有的研究了解到,抗血小板药物是二级预防非心源性 CVD 的首选。先前缺血性卒中或 TIA 合并 ACS 或者还没有接受抗血小板治疗的患者,通常服用以下药物或药物组合之一:阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林和氯吡格雷,或阿司匹林和双

噻达莫。美国二级预防卒中指南^[12]推荐阿司匹林或阿司匹林联合双噻达莫作为二级预防复发性 CVD 的首选治疗,同时建议将氯吡格雷作为第二选择药物,当患者对阿司匹林过敏时,可以将氯吡格雷作为第一选择药物^[10]。目前缺乏数据证明氯吡格雷是否优于其他抗血小板药物。根据该指南指导原则,阿司匹林联合氯吡格雷用于治疗发生在 24 h 内的轻度缺血性卒中或 TIA,治疗时间可持续 90 天,但不建议超过 1 年。重要的是,阿司匹林联合氯吡格雷可能也适用于 ACS 或接受 PCI 的患者。当 ACS 或接受 PCI 的患者具有先前非心源性缺血性卒中或 TIA 时,应继续阿司匹林联合氯吡格雷的治疗。同样,也不建议新型抗血小板药物如普拉格雷、坎格雷洛、西洛他唑和沃拉帕沙在这类患者的二级预防中使用。虽然替卡格雷可以导致颅内出血,被禁止用于出血性卒中患者,但是有研究^[29]表明,它联合小剂量阿司匹林时可以显著降低心血管事件的发生率,因此替卡格雷在一定情况下可以替换氯吡格雷使用,使用时应综合考虑替卡格雷造成的风险益处比例。总之,在先前卒中或 TIA 合并心肌梗死的患者中,阿司匹林联合氯吡格雷可能是抗血小板方案中最安全的组合。在 DAPT 使用时间方面,欧洲 ACS 管理指南^[44]与美国二级预防卒中指南^[12]的推荐时间不同,其中,欧洲 ACS 管理指南推荐持续使用 DAPT 12 个月,当患者存在先前卒中或 TIA 或者在 PCI 术后存在高出血风险时,指南建议将 DAPT 使用时间缩短至 3~6 个月;美国指南建议在先前 CVD 患者中持续使用时间为 3 个月,没有明确 ACS 患者是否可以持续使用 12 个月。研究者还在收集相应的研究证据,因此,使用 DAPT 的时间应该根据患者的实际病况而定。

当患者经历 ACS 后发生卒中时,医师应立即识别卒中性质(缺血性卒中、出血性卒中或 TIA);缺血性卒中包括栓塞性卒中、血栓形成卒中和腔隙性卒中,腔隙性卒中患者对抗血小板药物治疗的反应性不如栓塞性卒中和血栓形成卒中的患者。明确卒中的性质,才能更好地预防发生不良事件。目前,没有研究表明在这类患者中增加药物剂量或替换为其他药物可以改善患者状况,特别是在近期 3~6 个月内发生 ACS 或接受 PCI 的患者中,不可以立即停用阿司匹林。如果想在二级预防中降低患者出血风险,那么,阿司匹林联合氯吡格雷仍然是目前的最佳选择方案^[3]。

抗血小板药物治疗心肌梗死合并脑梗死患者的药物组合不仅是复杂的,还是具有挑战性的。各

种新药的研究以及药物组合还需要进一步的探索。

[参考文献]

- [1] Yakubov S. Polyvascular atherosclerotic disease; recognizing the risks and managing the syndrome [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(11): 2631-2641.
- [2] Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 30-47.
- [3] Capodanno D, Alberts M, Angiolillo DJ. Anti-thrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(10): 609-622.
- [4] Abtahian F, Olenchock B, Ou F, et al. Effect of prior stroke on the use of evidence-based therapies and in-hospital outcomes in patients with myocardial infarction (from the NCDR ACTION GWTG Registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(10): 1441-1446.
- [5] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis [J]. *J Am Med Assoc*, 2010, 304(12): 1350-1357.
- [6] Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international reduction of atherothrombosis for continued health registry [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(19): 2318-2326.
- [7] Ducrocq G, Amarenco P, Labreuche J, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2013, 127(6): 730-738.
- [8] Tian L, Yang Y, Zhu J, et al. Impact of previous stroke on short-term myocardial reinfarction in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Medicine*, 2016, 95(6): e2742.
- [9] Patrono C, Garcia RL, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(22): 2373-2383.
- [10] Muniz-Lozano A, Rollini F, Franchi F, et al. Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recommendations for clinical practice [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2013, 7(4): 197-213.
- [11] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2016, 388(10042): 365-375.
- [12] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [13] Sivenius J, Cunha L, Diener HC, et al. Antiplatelet treatment does not reduce the severity of subsequent stroke--European stroke prevention study 2 working group [J]. *Neurology*, 1999, 53(4): 825-829.
- [14] Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Antiplatelet regimen for patients with breakthrough strokes while on aspirin: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2610-2613.
- [15] Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9782): 2013-2022.
- [16] Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events [J]. *Stroke*, 2004, 35(2): 528-532.
- [17] Hwang M, Park HH, Choi H, et al. Effects of aspirin and clopidogrel on neural stem cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2017, 34(3): 219-232.
- [18] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(9497): 1607-1621.
- [19] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1179-1189.
- [20] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JR, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *J Am Med Assoc*, 2002, 288(19): 2411-2420.
- [21] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 364(9431): 331-337.
- [22] Wang Y, Johnston SC, Wang Y. Clopidogrel with aspirin in minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1376-1377.
- [23] Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (chance) trial: one-year outcomes [J]. *Circulation*, 2015, 132(1): 40-46.
- [24] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16):

- 1706-1717.
- [25] Zhou X, Tian J, Zhu MZ, et al. A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials of combination of clopidogrel and aspirin in transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 324-332.
- [26] 张斯佳, 马秀华, 杨文魁, 等. 急性缺血性脑卒中抗栓治疗中脑微出血的临床特点分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4): 413-415.
- [27] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [28] 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.
- [29] Johnston SC, Amarenco P. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(14): 1395.
- [30] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- [31] Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(4): 390-399.
- [32] Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1303-1313.
- [33] Abnoui F, Sundaram V, Yong CM, et al. Cangrelor reduces the risk of ischemic complications in patients with single-vessel and multi-vessel disease undergoing percutaneous coronary intervention: Insights from the champion phoenix trial [J]. *Am Heart J*, 2017, 188: 147-155.
- [34] Alonso-Coello P, Bellmunt S, Mcgorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e669S-e690S.
- [35] Tendera M, Aboyans V, Bartelink M, et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries the task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(22): 2851-2906.
- [36] Gotto F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2000, 9(4): 147-157.
- [37] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 959-968.
- [38] Xie W, Zheng F, Zhong B, et al. Long-term antiplatelet mono- and dual therapies after ischemic stroke or transient ischemic attack: network Meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(8): e2259.
- [39] Niu PP, Guo ZN, Jin H, et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(3): e9013.
- [40] Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials [J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1014-1023.
- [41] Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 20-33.
- [42] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1404-1413.
- [43] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization; the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
- [44] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.

(此文编辑 曾学清)