

· 综述 ·

冠心病患者行非心脏手术围术期抗血小板治疗管理策略

白瑾, 张永珍*

(北京大学第三医院心血管内科, 北京 100191)

【摘要】 抗血小板治疗是冠心病二级预防的基石, 但有增加出血的潜在风险, 围术期抗血小板治疗决策务必要权衡个体血栓与出血风险和推迟非心脏手术潜在后果之间的平衡。围术期抗血小板治疗的管理应个体化, 由多学科小组和患者共同决策, 将血栓风险和出血风险降至最低。目前指南提供的建议并不一致, 优化管理策略仍未确定。

【关键词】 冠心病; 非心脏手术; 抗血小板治疗; 出血; 主要不良心血管事件

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.168

Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery

Bai Jin, Zhang Yongzhen*

(Department of Cardiology, Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Antiplatelet therapy is the cornerstone of secondary prevention of coronary artery disease but potentially increases the risk of bleeding. A process of shared decision-making for perioperative antiplatelet therapy must balance an individual's thrombotic and bleeding risk, and the potential unintended consequences of delaying non-cardiac surgery. Perioperative management of antiplatelet therapy should be individually tailored based on consensus from multidisciplinary team and patient to minimize both thrombotic and bleeding risks. Current guidelines do not provide consistent recommendations on this topic, and the optimal approach in these patients is yet to be determined.

【Key words】 coronary artery disease; non-cardiac surgery; antiplatelet therapy; bleeding; major adverse cardiovascular events
This work was supported by the Scientific Research Project of Beijing Institute of Chronic Disease Prevention and Health Education (BJMB0012022028003).

Corresponding author: Zhang Yongzhen, E-mail: zhangy_zhen@163.com

抗血小板治疗(antiplatelet therapy, APT)是冠心病指南导向药物治疗的基石, 研究显示, 经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后 2 年内需要行非心脏手术(non-cardiac surgery, NCS)的发生率高达 25%, 是暂停 APT 的常见原因^[1,2], 由于高质量研究甚少, 围术期 APT 优化管理仍存在较大争议^[3-5]。2022 年 10 月欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)对 2014 年发布的《非心脏手术患者心血管评估与处理指南》进行了更新, 本文仅对更新指南围术期 APT 的部分进行解读。

1 抗血小板药物的药代学和药效学

制定 APT 管理策略务必要熟知指南导向抗血小板药物(antiplatelet agents, APA)的药代学和药效学, 包括阿司匹林、P2Y₁₂ 抑制剂(氯吡格雷、替格

瑞洛和坎格瑞洛)和血小板糖蛋白 II b/III a 抑制剂[glycoprotein II b/III a inhibitor, GPI], 替罗非班和依替巴肽^[2,6], 指南尚未推荐使用吲哚布芬, 我国专家共识建议对阿司匹林不耐受者可考虑用吲哚布芬替代^[5]。新近的临床试验显示, 给肌钙蛋白阴性的中国冠心病患者植入新一代药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)后, 其与阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)相比, 吲哚布芬联合氯吡格雷不增加缺血事件, 但明显降低出血事件^[7]。

2 血栓风险因素

NCS 本身的促炎和促栓效应可增加血栓风险, 研究显示围术期心肌梗死中仅 3.5% 为 ST 段抬高型心肌梗死, 96.5% 为非 ST 段抬高型心肌梗死或 II 型

心肌梗死,其中绝大多数是因氧供需失衡所致^[8]。

ESC 更新指南未提出细化的血栓风险因素,已知的血栓风险因素包括患者临床因素及冠状动脉解剖因素和 PCI 因素^[1,9,10]。术者更了解患者的临床特征、冠状动脉解剖学特征、PCI 复杂性和 PCI 过程的优化,非术者应对 PCI 相关因素通过病历资料详尽了解。

3 出血风险因素

3.1 患者风险因素

ESC 更新指南未对患者风险因素进行系统介绍,学术研究联合会高出血风险工作组(Academic Research Consortium for High Bleeding Risk,ARC-HBR)将患者风险因素分为主要和次要风险因素^[5,10]。

3.2 手术风险因素

NCS 的出血风险是可预期的,取决于潜在持续性失血量和局部止血的预期难度,若不能获得良好的局部止血,持续的小量出血也会导致明显的临床伤害。ESC 更新指南(根据手术类型的潜在出血风险)将出血风险分为轻微、低和高风险,但仅纳入 23 个 NCS^[2]。多学科专家组将出血风险分为低、中 and 高风险,纳入 13 个学科约 140 个 NCS^[1,11],两者分类方法并不完全一致,应相互参照,鉴于仍有许多手术未纳入其中,且新的技术和术式不断改进或涌现,这些分类远远不能满足临床需求,凸显出评估出血风险多学科小组共同决策的重要性。

4 APT 理想持续时间

目前我国已不再使用第一代 DES 和金属裸支架,普遍使用新一代 DES 或药物涂层球囊(drug-coated balloon,DCB),主支大血管基本不单纯使用普通球囊治疗。

4.1 DAPT

4.1.1 DES 和 DCB 不同指南或共识对 DAPT 持续时间的建议并不一致,鉴于新一代 DES 的支架血栓风险较低,日本循环协会(Japanese Circulation Society,JCS)推荐的持续时间相对较短(图 1)^[10-12]。

4.1.2 生物降解支架 不管是慢性冠状动脉综合征还是急性冠状动脉综合征患者,植入生物降解支架后 DAPT 至少持续 12 个月^[5,9]。

4.2 单一 APT

无禁忌或耐受不良者均应长期使用阿司匹林,对阿司匹林禁忌或不能耐受患者,可选择 P2Y12 受体抑制剂或吲哚布芬^[5]。

5 围术期血小板功能检测

血小板对 APA 的反应变异甚大,根据血小板功能来指导暂停 APA 时间确实具有吸引力。围术期检测血小板功能对于指导 APT 管理理论上具有以下优势:(1)识别出继续 APT 增加手术出血风险患者;(2)暂停 APT 后,个体化安排择期 NCS 时间;(3)指导出血并发症的治疗。但目前既无理想的血小板功能测定方法,也无判断出血的通用截断值,更未在进行 NCS 患者人群验证^[1,2]。指南并不建议 NCS 围术期常规测定血小板功能。

6 NCS 时机

急诊 NCS 应根据手术的紧迫性实施手术,不应延误。限期和择期 NCS 宜依据 PCI 或 ACS 后时间和支架血栓风险选择手术时间。ESC 更新指南对高出血风险患者区分为高血栓和非高血栓风险,从临床的角度显得不够细化^[2],非高血栓风险进一步区分为中和低血栓风险更为实用,血栓风险并不是“全和无”,低风险并不意味着不发生血栓事件。

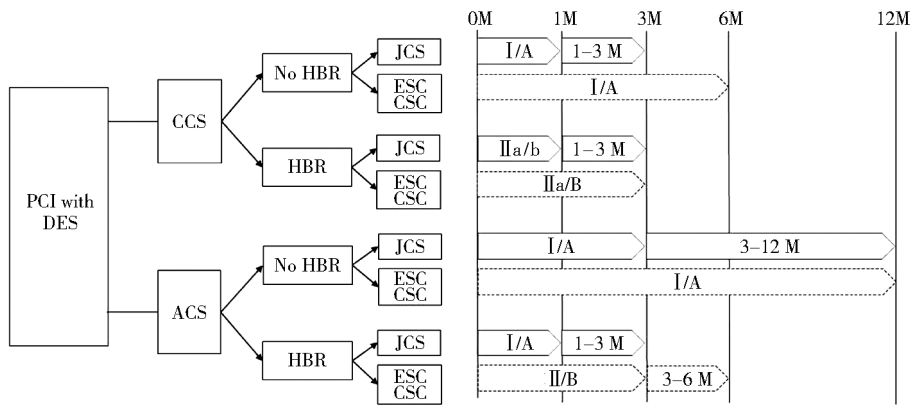


图 1 指南和共识对植入 DES 患者 DAPT 持续时间的建议^[5,12]

Figure 1 Guideline and consensus recommendations for DAPT in patients with DES

DES; drug-eluting stent; DAPT; dual-antiplatelet therapy; PCI; percutaneous coronary intervention; CCS; chronic coronary syndrome; ACS; acute coronary syndrome; HBR; high bleeding risk (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25 or ARC-HBR criteria met); JCS; Japanese Circulation Society; ESC; European Society of Cardiology; CSC; Chinese Society of Cardiology; M; month.

6.1 PCI 至 NCS 时间

PCI 至 NCS 时间是围术期发生主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的重要因素,主要取决于治疗冠状动脉节段的内皮化程度,虽然随时间推移发生 MACE 的风险逐渐降低,但不会完全消失。CCS 患者 PCI 1 个月后、ACS 和高支架血栓风险患者 PCI 3 个月后可行限期手术,择期手术宜推迟至完成 DAPT 理想持续时间后^[2,11];植入生物降解支架非急诊 NCS 均应推迟至 12 个月后^[5,9]。对于 PCI 后留有前降支、优势回旋支或右冠状动脉近段病变,功能学评估处于临界值而存在冠心病高风险因素患者,可考虑按限期手术处理,以免病变进展使手术时间明显推迟。

6.2 ACS 发病至 NCS 时间

ACS 患者不管是否进行 PCI,限期手术宜推迟至发病 3 个月后,最好 3~12 个月后,择期手术推迟至 12 个月后^[2]。

7 围术期 APT 管理

7.1 DAPT

由于缺乏明确的循证依据,ESC 更新指南并未提出具体建议,临床上可参考多学科专家组提出的建议(表 1)^[1]。

7.1.1 暂停 APA 理想持续时间 限期手术不宜明显推迟,宜在使用 DAPT 条件下进行,必要时考虑使用 DAPT 降阶方案;若降阶方案不可行,可考虑提前暂停 P2Y12 抑制剂,暂停时间应根据预定 NCS 的日期审慎确定,原则上替格瑞洛暂停 3~5 d,氯吡格雷 5 d,最长不超过 7~10 d^[1,3,5]。

大多数 NCS 患者单服阿司匹林条件下进行手术是安全的,对高出血风险低血栓风险(如颅内、脊髓和眼后房手术)患者可暂停阿司匹林 5~7 d,不应超过 10 d^[2]。继续使用吲哚布芬条件下进行 NCS 的安全性尚无循证依据,暂停 24 h 进行手术是合理的。

7.1.2 恢复血小板功能 (1)血小板输注:研究显示,急诊 NSC 术前输注 2 U 血小板,及早(术后

24~72 h)复用 APT 并不引起血栓事件,但可发生非血栓形成事件和再出血^[13]。高血栓风险服用 DAPT 患者必须行急诊大型 NCS,如出血风险远超血栓风险,有发生大量出血或致命性出血的风险,经多学科小组讨论后输注血小板可作为补救性策略,但 P2Y12 抑制剂或其活性代谢物也会抑制输注的血小板^[2]。(2)逆转剂:目前尚无临床可用的快速逆转 APA 的制剂,在健康志愿者进行的研究显示,人重组单克隆抗体片段(PB2452)可特异性中和替格瑞洛,快速(<5 min)并持续逆转替格瑞洛的抗血小板效应^[1,2,14], REVERSE-IT 试验正在进行中(NCT04286438)。

7.1.3 APA 的桥接 桥接的核心是抗血小板而不是抗凝,一般不建议进行桥接,高血栓风险且中高出血风险的限期 NCS(表 1),不能推迟至完成 DAPT 理想持续时间后,若必须暂停 DAPT,在暂停 P2Y12 抑制剂后可静脉输注坎格瑞洛或 GPI 进行桥接^[1,2,11]。(1)坎格瑞洛:其桥接效应获得临床随机试验的支持,但真实世界的资料有限^[1,2,15];(2)GPI:目前尚无专用于 NCS 桥接的剂量方案,主要参照 PCI 时使用的剂量方案^[16]。

普通肝素和低分子肝素是抗凝剂,不是 APA,不能用作 APT 的桥接。研究显示,两者可诱导血小板激活,围术期用于桥接 APT 有增加出血和血栓事件的风险^[1,11]。

7.2 单一 APT

7.2.1 阿司匹林 完成 DAPT 后采用阿司匹林单一 APT,围术期管理见 DAPT。

7.2.2 P2Y12 抑制剂 单用 P2Y12 抑制剂的中高出血风险 CCS 患者,宜术前暂停 P2Y12 抑制剂。中高出血风险 PCI 或 ACS 患者 APT 降阶、近期发生缺血性脑卒中、周围血管病或阿司匹林不耐受患者使用 P2Y12 抑制剂单一 APT,术前应由多学科小组讨论决定:(1)在服用 P2Y12 抑制剂条件下手术;(2)转换为阿司匹林或吲哚布芬;(3)短暂停用;(4)围术期桥接。这些方案目前尚缺乏循证依据,已知单一 P2Y12 抑制剂对出血的影响要明显小于 DAPT^[2]。

表 1 依据血栓风险和出血风险管理围术期 APT^[1]
Table1 Perioperative antiplatelet management according to thrombotic and bleeding risk^[1]

Bleeding risk	Thrombotic risk		
	Low	Intermediate	High
Low	Aspirin: continue *	Aspirin: continue	Aspirin: continue
	P2Y12 inhibitor: stop	P2Y12 inhibitor: continue *	P2Y12 inhibitor: continue
Intermediate		Aspirin: continue	Aspirin: continue
		P2Y12 inhibitor: stop	P2Y12 inhibitor: stop
High	Aspirin: stop **	Aspirin: continue **	Consider bridging
	P2Y12 inhibitor: stop	P2Y12 inhibitor: stop	

* Except for thoracic, spinal, intracranial, or eye posterior chamber surgeries; ** consensus-based recommendations among different surgical specialties show partial agreement. APT: antiplatelet therapy.

7.2.3 吲哚布芬 暂停 24 h 后即可恢复血小板功能,比较适合择期大型 NCS 患者使用,术前 24 h 停药即可,但尚无指南建议。

7.3 APT 的复用

术后一旦得到满意止血,应尽早(24~72 h)恢复口服 APA,在出血中高风险服用 P2Y12 抑制剂患者,复用氯吡格雷优于替格瑞洛,若术后胃肠功能恢复不佳,如腹部手术,可静脉输注 APA 直至胃肠功能恢复。

多学科小组应权衡个体血栓风险、出血风险和推迟手术风险(如恶性肿瘤进展),共同决策:(1)手术的紧迫性和手术时机;(2)计划手术方式(微创或开放式);(3)预计血流动力学改变和失血量,决定是否需要暂停 APT,尤其是 DAPT;(4)术前何时暂停 APT 安全;(5)暂停 DAPT 后是否需要桥接;(6)使用 DAPT 条件下急诊 NCS 是否需要快速恢复血小板功能;(7)术后何时恢复 APT 安全。术前应与患者充分沟通手术出血风险和围术期血栓风险,签署围术期暂停 DAPT 知情同意书。

【参考文献】

- [1] Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, *et al.* Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(1): 37-57. DOI: 10.1038/s41569-020-0410-z.
- [2] Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, *et al.* 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(39): 3826-3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
- [3] Shah S, Urtecho M, Firwana M, *et al.* Perioperative management of antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2022, 6(6): 564-573. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.006.
- [4] Rohatgi N, Zehnder JL, Smilowitz NR. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery[J]. *Am J Med*, 2022, 135(9): e305-e307. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.05.014.
- [5] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 冠心病双联 APT 中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(5): 432-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210125-00088.
- [6] Karkouti K, Wijeyesundera DN. The clinical dilemma of managing patients who are in dual antiplatelet therapy and require major

- noncardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(2): 162-164. DOI: 10.1016/j.bja.2018.10.002.
- [7] Wu H, Xu L, Zhao X, *et al.* Indobufen or aspirin on top of clopidogrel after coronary drug-eluting stent implantation (OPTION): a randomized, open-label, endpoint-blinded, non-inferiority trial[J]. *Circulation*, 2023, 147(3): 212-222. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.122.062762.
- [8] Ruetzler K, Yalcin EK, Chahar P, *et al.* Chest pain in patients recovering from noncardiac surgery: a retrospective analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2022, 82: 110932. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110932.
- [9] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- [10] Collet JP, Thiele H, Barbato E, *et al.* 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- [11] Nakamura M, Kimura K, Kimura T, *et al.* JCS 2020 guideline focused update on antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2020, 84(5): 831-865. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-1109.
- [12] Natsuaki M, Sonoda S, Yoshioka G, *et al.* Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: current status and future perspectives[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2022, 37(2): 255-263. DOI: 10.1007/s12928-022-00847-1.
- [13] Baschin M, Selleng S, Hummel A, *et al.* Preoperative platelet transfusions to reverse antiplatelet therapy for urgent non-cardiac surgery: an observational cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4): 709-717. DOI: 10.1111/jth.13962.
- [14] Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, *et al.* Antibody-based ticagrelor reversal agent in healthy volunteers[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1825-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1901778.
- [15] Valenti R, Muraca I, Marcucci R, *et al.* "Tailored" antiplatelet bridging therapy with cangrelor: moving toward personalized medicine[J]. *Platelets*, 2022, 33(5): 687-691. DOI: 10.1080/09537104.2021.1983162.
- [16] Zhou LQ, Chen SM, Zhang YZ, *et al.* Two case of preoperative bridging therapy for patients undergoing noncardiac surgery after coronary stent implantation[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(7): 488-490. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.002.

(编辑: 郑真真)