

临床药师参与 1 例接受长期抗血小板患者围手术期的

抗栓桥接治疗

目的

随着心脑血管疾病发病率的不断上升，越来越多的病人在接受外科手术的同时使用抗栓药物^[1]。抗血小板药物目前在心脑血管疾病的预防和治疗当中应用广泛，特别是在经皮冠状动脉介入治疗（PCI）和急性冠状动脉综合征（ACS）患者当中，双联抗血小板药物治疗能有效减少PCI术后引起的支架内血栓形成，然而在长期接受抗血小板药物治疗的患者中，若需要择期手术，那么围手术期不适当的停药会造成血栓形成、心肌梗塞甚至死亡。静脉血栓栓塞症（VTE）是外科手术后常见的并发症，包括肺血栓栓塞症（PE）和深静脉血栓形成（DVT）病。对于没有采取任何预防措施的一般外科患者，围手术期DVT的发生率为10%–40%；风险创伤更大的手术患者同时合并有多种VTE风险因素时（高龄、既往卒中、肿瘤等），其致死性PE发生率则高达约5%^[2]。现通过讨论临床药师参与1例接受长期抗血小板患者围手术期的抗栓桥接治疗探讨如何制订接受抗血小板治疗的患者围手术期抗血小板治疗方案和普通外科围手术期抗血小板桥接治疗的风险和获益。

1. 病例摘要

1.1 基本情况

患者男性，29岁，主因“上腹痛1月，发热3天”入院，患者此次入院前1月突发心肌梗，急诊行PCI术，予以前降支近端置入药物支架1枚，术后予以阿司匹林100mg/日+氯吡格雷75mg/日双联抗血小板、调脂、护胃、降糖、控制心室率等治疗，一周后再次出现剑突下不适，持续不缓解，伴有恶心，急诊冠脉造影未发现异常，考虑胰腺炎合并胰腺假性囊肿，予以禁食，抑酸抑酶，抗感染治疗后效果不佳，两周后转消化内科继续治疗。3天前患者出现寒战发热，左侧腹部压痛，反跳痛，呼吸急促，考虑胰腺假性囊肿破裂合并感染可能，再次转回EICU，B超引导下腹腔穿刺置管引流游离腹腔积液，引流液呈黄色脓性，患者症状稍有改善，病程中精神尚可，禁食，其余均正常。

1.2 入院查体

体温：39.5℃，脉搏：99/分，呼吸：21次/分，血压：119/67mmHg。神志清楚，精神一般，腹膨隆，左侧腹部压痛、反跳痛，右下腹引流管在位通畅，引流液呈脓性。叩诊呈鼓音，移动性浊音（-），肝上界位于右锁骨中线上平第5肋间，肝区叩击痛（-）双侧肾区叩击痛（-）。肠鸣音正常，3/分，未闻及振水音及血管杂音。

1.3 诊疗经过及抗血小板治疗过程

患者入院后给予强效抗感染治疗，同时禁食、抑酸、抑制胰液胰酶、补液扩容等治疗

后，患者体温降至正常，血压逐步稳定，尿量增多，仍感腹胀、恶心时有呕吐，腹部有压痛。胸部 CT 示左肺及右肺下叶少许炎症；左侧少量胸腔积液，伴左肺下叶部分萎陷；2、左冠状动脉前降支支架置入术后；3、导管头位于左侧第 7 后肋处，考虑导管脱出可能；4 急性坏死性胰腺炎合并假性囊肿，予胸腔穿刺引流积液。因患者近期行 PCI 药物支架植入术，术后需长期双抗治疗，入院后停双抗改用低分子肝素抗凝治疗 1 周后行 CT 引导下胰腺切除术，术后 1 周后再次启动双抗治疗，整个围术期未使用抗血小板药物，出现 2 周抗血小板空白期。现患者无腹部不适，无胸闷心悸气急不适，大便黄，无牙龈出血、皮肤瘀斑、穿刺点出血等表现，转至下级医院康复治疗。

2.分析讨论

2.1 如何制订接受抗血小板治疗的患者围手术期抗血小板治疗方案

长期接受抗血小板药物治疗的患者，在停止抗血小板治疗并恢复正常的血小板功能后，通常可以择期手术，以避免潜在的手术并发症和过多的出血。但是对于许多患者而言，需要急诊手术，没有足够的时间去调节恢复血小板功能。这种情况具有挑战性，因为在手术前必须权衡并比较因抗血小板治疗而引起的出血风险和停止抗血小板的血栓形成风险。在这种情况下，桥接的概念应运而生，其是指术前临时给予抗血栓药，使患者在停用口服抗血小板药物治疗和手术时间之间保持抗血栓保护的时间尽可能增加^[3]。在桥接策略中可以使用不同的药物包括肝素、糖蛋白（GP）IIb / IIIa 抑制剂等。本例中患者 PCI 术后仅 4 月余，使用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药物治疗（DAPT）预防血栓，因胰腺坏死组织感染行胰腺切除术停用双联抗血小板治疗将使该患者面临急性支架血栓形成的高风险。为了避免这种风险，需要进行抗血小板药物桥接治疗，使其抗栓时间尽可能接近穿刺手术过程。胰腺手术属于高出血风险手术，根据 ACCP-9 指南推荐需要在手术前 5-7 天停用氯吡格雷。但是患者在此次入院后暂停双抗口服药物治疗，给予依诺肝素钠注射剂 4000iu Q12h ivgtt 预防血栓，此期间超过 7 天没有服用抗血小板药物，这使得发生急性支架血栓的风险增加。两项评估肝素/低分子肝素围手术期在 PCI 患者中使用的前瞻性试验未能显示出对支架血栓形成的任何一致的保护作用，同时增加了出血事件的发生。最新的 ESC 非心脏手术患者围手术期管理指南中，由于缺乏支持该策略有效性和安全性的证据，不建议将低分子肝素用于桥接^[4]。

最新的 ESC 指南指出，在口服 P2Y₁₂ 受体抑制剂停药后，在非常高血栓风险的情况下（例如在支架植入后的最初几周内），可以考虑使用短效糖蛋白 IIb / IIIa 抑制剂静脉给药术前 4 小时停药^[5]。糖蛋白 IIb / IIIa 受体抑制剂的半衰期短，使其成为围手术期抗血小板桥接的理想选择。其中阿昔单抗、替罗非班和依替巴肽是目前常用的 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂。尽管与 P2Y₁₂ 受体抑制剂的作用机制不同，但它们针对血小板聚集的最终共同途径的作用机制使其成为 DAPT 桥接策略中的不二之选。然而在 PCI 后进行外科手术的患者中，DAPT 中断和术前静脉抗血小板（IV APT）也可能伴有临床上明显的出血并发症风险，在一项研究中，对结局的综合评估包括住院死亡率 3.5%（95%置信区间[CI] 1.7-5.9%），支架血栓形成 1.3%（95%CI 0.3-3.0%）和大出血 7.4%（95 CI 2.8 - 14.1%）表明尽管有术前静

脉抗血小板桥接，但仍存在围手术期出血和心脏事件的风险^[6]。本例中患者因急性重症胰腺炎入院后行胰腺切除术，后期进行穿刺引流等有创诊疗操作，为避免出血事件，在停用 DAPT 之后因选择针对性抗血小板药物桥接，如根据指南推荐应用静脉替罗非班替代口服双联抗血小板药物，并于术前 4h 停药，术后尽早恢复 DAPT，确保抗栓全覆盖，同时应在围手术期测定血小板动态功能（血栓弹力图）和静态功能（血小板聚集）。

2.2 普通外科围手术期抗血小板桥接治疗的风险和获益

对于 PCI 术后患者行外科手术而言，双联抗血小板药物治疗在围手术期可显著减少动脉血栓事件，然而不间断地应用抗血小板药物治疗可造成较高的出血风险。结合上述病历，普通外科手术胰腺切除术属于高出血风险手术，胰腺切除术后出血（PPH）是胰腺手术后的严重并发症，围手术期抗栓治疗是胰腺手术后 PPH 的唯一独立危险因素，对于接受 DAPT 的患者，欧洲心脏病学会和 ACC / AHA 建议术中继续使用阿司匹林并在术后尽快恢复 DAPT 治疗。即使在胰腺手术后有效地将术后血栓栓塞事件的发生率降至最低，但发生 PPH 的风险在很大程度上取决于胰腺手术后围手术期预防血栓形成的风险，围手术期血栓预防措施的使用并未改变 PPH 的特征^[7]。普通外科手术病人进行血栓风险和出血风险评估，并根据评估结果考虑是否需要以及如何进行血栓预防有助于围手术期桥接方案的制定。

对于高缺血风险的围手术期患者（活动性缺血，高危冠状动脉解剖，在支架植入后很早进行手术）应考虑采用桥接策略。在这些患者中，由于伴随着出血风险的升高，暂时停用抗血小板药物被认为是不可避免的。出血危险因素包括一般危险因素（如活动性大出血、既往大出血史、重度肝肾功能不全、血小板减少症、伴随使用抗栓或溶栓药物等）和手术操作相关危险因素（如恶性肿瘤、手术步骤复杂或解剖结构复杂、术前血红蛋白或血小板水平低等）。对于出血风险低的外科手术，可以不终止抗血小板药物治疗。对于出血风险高的外科手术，应停用阿司匹林和其他抗血小板药物，并在术前停用足够长的时间，以使血小板功能恢复，降低术中出血风险。对于血栓栓塞事件风险较低且出血风险高的患者，应在围手术期中断抗血小板药物治疗。对患者进行出血风险的连续性评估，以指导术中和术后的治疗策略。高出血风险患者停用抗血小板药物治疗后，心血管事件发生率显著增加^[4,8]。由此看来，桥接治疗对于高出血风险的普通外科手术而言面临严峻的挑战，这要求其对症品种、时间及监测手段都应全方位的评估选择。

3. 小结

在普通外科手术中，围手术期继续进行 DAPT 可能会降低支架血栓和心梗的风险，但也可能增加出血的风险。在这种情况下，术前使用短效静脉内抗血小板桥接在理论上应可保护患者免受术后心脏事件的影响，而不会增加出血并发症的风险。在没有更多证据可用之前，短效糖蛋白 IIb / IIIa 受体抑制剂仍将是抗血小板桥接治疗的首选。

随着越来越多的抗血小板药物的应用，抗血小板药物在疗效上表现出显著的个体差异，表现在通过检测血小板功能进行药物监测、设计个体化药物治疗以及围术期评估和手术计划变更等。药物支架置入术后患者行非心脏手术患者要平衡血栓与出血之间的矛盾、恰当

把握抗栓强度、防止血栓形成和术后出血双重风险，原则上治疗策略需综合考虑患者的血栓风险、出血危险、手术的部位和性质及手术缓急等，由多学科共同协商决定^[9]。

参考文献

- [1]中华医学会外科学分会.中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 54(5):321-327.
- [2]王宜文,胡孔旺.普外科围手术期抗栓治疗管理进展[J].中国普外基础与临床杂志,2018,25(06):754-760.
- [3] Bruck, C; Jafar, O; Prats, J; et al.A Novel Bridging Strategy for Patients Undergoing Emergent Non-Cardiac Surgery with a Recent Coronary Stent.[J].Cardiol Ther.2018,7(2):209-213
- [4] Anastasiou I, Petousis S, Hamilos M. Current strategies for bridging dual antiplatelet therapy in patients requiring surgery. Interv Cardiol.2015,7(2):137-148
- [5] Authors/Task Force members; Windecker, S; Kolh, P; 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 of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).[J].Eur Heart J.2014,35(37):2541-619
- [6]Dargham, BB; Baskar, A; Tejani, I; et al.Intravenous Antiplatelet Therapy Bridging in Patients UndergoingCardiacorNon-CardiacSurgeryFollowingPercutaneousCoronaryIntervention.[J].Cardiovasc Revasc Med.2019,20(9):805-811
- [7] Mita, K; Ito, H; Takahashi, K; et al.Postpancreatectomy Hemorrhage After Pancreatic Surgery in Patients Receiving Anticoagulation or Antiplatelet Agents.[J].Surg Innov.2016,23(3):284-90
- [8]闫伟国,杨树森.围手术期新型抗血小板及抗凝药物管理[J].心血管病学进展,2018,39(05):776-780
- [9] 李俊峡,吴龙梅,郭洁,田新利,孙琪,张健,王世宏,石宇杰,衣桂燕.冠心病支架术后行非心脏手术围手术期的抗栓治疗[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(03):296-298.