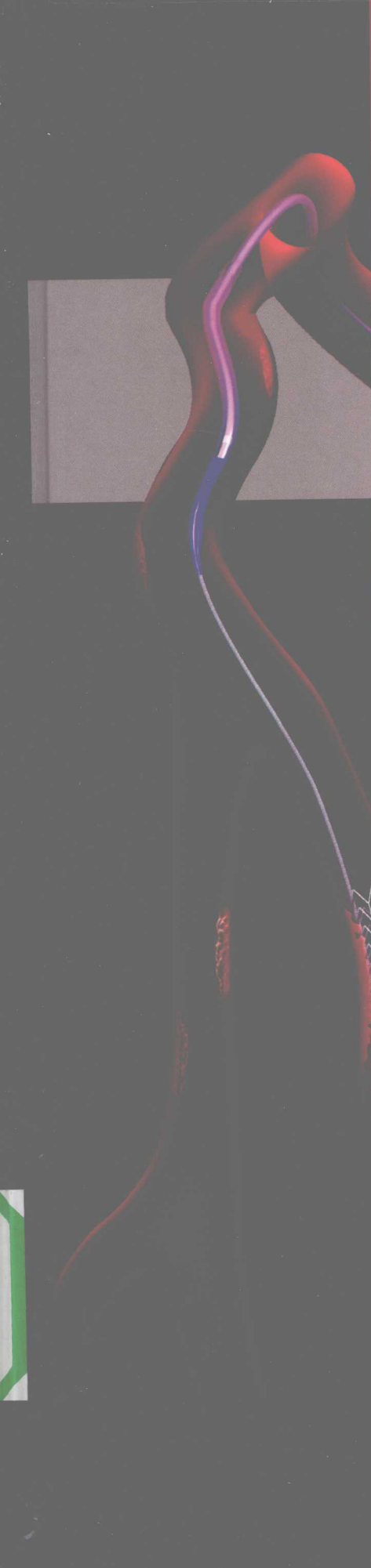


A 3D medical illustration of a blood vessel, likely a coronary artery, shown in a dark red color. A purple catheter is inserted into the vessel, and a stent is visible as a mesh structure within the vessel lumen. The background is a solid dark red.

卢才义 周圣华 张玉霄 主 编

药物洗脱支架内血栓的 治疗和预防



科学出版社

www.sciencep.com

内科学 呼吸系病 第2版 1分

药物洗脱支架内血栓的 治疗和预防

陈维敏 主编

药物洗脱支架内血栓的 治疗和预防

卢才义 周圣华 张玉霄 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书共分五篇,详细介绍了药物洗脱支架的特点,深入浅出地阐述了支架内血栓的流行病学特点、病因及发病机制,不同影像新技术对支架内血栓的诊断和预测价值,以及防治措施。本书内容翔实、新颖、实用,图文并茂,紧扣相关的国内外最新指南和临床试验结果,对心脏内外科、介入放射科、危重症监护室医师,全科医师,以及心血管护理专业人员均具有重要参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

药物洗脱支架内血栓的治疗和预防 / 卢才义,周圣华,张玉霄主编.
—北京:科学出版社,2010.2
ISBN 978-7-03-026754-2

I. 药… II. ①卢… ②周… ③张… III. 冠心病-防治 IV. R541.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 022058 号

策划编辑:向小峰 / 责任编辑:向小峰 / 责任校对:朱光光
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencecp.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010 年 2 月第一次印刷 印张:22 1/2

印数:1—2 000 字数:524 000

定价:98.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

《药物洗脱支架内血栓的治疗和预防》编者

主 编 卢才义 周圣华 张玉霄
编 者 (按编写章节先后排序)

张玉霄	中国人民解放军总医院老年心血管病研究所
卢才义	中国人民解放军总医院老年心血管病研究所
胡莉华	中国人民解放军第二炮兵总医院心内科
曾秋棠	华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科
毛晓波	华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科
杜志民	中山大学附属第一医院心脏内科
吕吉元	山西医科大学第一医院心内科
周圣华	中国人民解放军总医院老年心血管病研究所
刘惠亮	北京武警总医院心内科
杜新平	天津市第五中心医院心内科
梁 明	沈阳军区总医院全军心血管病研究所心内科
韩雅玲	沈阳军区总医院全军心血管病研究所心内科
贾绍斌	宁夏医科大学附属医院心脏中心
冯 靖	宁夏医科大学附属医院心脏中心
刘 健	北京大学人民医院心脏中心
陈韵岱	中国人民解放军总医院心内科
薛 浩	中国人民解放军总医院心内科
李继福	山东大学齐鲁医院心内科
张瑞岩	上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科
杜 润	上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科
陈步星	北京电力医院心内科
王新江	中国人民解放军总医院放射科
曹 卫	华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科
高传玉	河南省人民医院心内科
张亚晶	中国人民解放军总医院南楼心内科
方唯一	上海交通大学附属胸科医院心内科
曲新凯	上海交通大学附属胸科医院心内科
陈纪言	广东省人民医院广东省心血管病研究所心内科

杨峻青	广东省人民医院老年心血管病研究所心内科
高长青	中国人民解放军总医院心外科
王 嵘	解放军总医院心外科
李 保	山西省心血管病医院心内科
王海昌	第四军医大学西京医院心内科
李 飞	第四军医大学西京医院心内科
张抒扬	北京协和医院心内科
杨 威	北京协和医院心内科
刘宏斌	中国人民解放军总医院心内科
王国位	中国人民解放军总医院心内科
张大东	上海市瑞金医院闵行分院心内科
金 贤	上海市瑞金医院闵行分院心内科
金元哲	中国医科大学附属第四医院心血管内科
周 霞	中国医科大学附属第四医院心血管内科
王建安	浙江大学医学院附属第二医院心内科
陈绍良	南京医科大学附属南京市第一医院心内科
姜铁民	中国人民解放军武警医学院附属医院心内科
陈少伯	中国人民解放军武警医学院附属医院心内科
朱国英	武汉亚洲心脏病医院心内科
陈国洪	武汉亚洲心脏病医院心内科
王乐丰	北京朝阳医院心脏中心
刘 宇	北京朝阳医院心脏中心
杨新春	北京朝阳医院心脏中心
齐国先	中国医科大学附属第一医院循环科
姜大明	中国医科大学附属第一医院循环科
周玉杰	首都医科大学附属北京安贞医院心内科
王志坚	首都医科大学附属北京安贞医院心内科
齐向前	天津医科大学心血管病临床学院泰达国际心血管病医院
米 杰	天津医科大学心血管病临床学院泰达国际心血管病医院
李占全	辽宁省人民医院心内科
刘 莉	辽宁省人民医院心内科

出版声明

医学是一门不确定的科学,特别是进入目前的循证医学时代,虽然有大量的循证医学证据,但就某一疾病或综合征的治疗方案而言并不总是完全一致的,有时甚至是矛盾或模棱两可的。因此,我们在临床实践中不仅要遵循最新的循证医学指南,还必须根据患者的个体差异,结合自己的临床经验,为患者提供最佳的治疗策略。另外,在使用每种药物之前,我们建议医生首先确认生产厂家提供的最新信息,明确其推荐剂量、保管方法和期限、禁忌证,应当根据患者的病情、结合自身的经验和知识决定药物的用量。

本书的出版商和编者不对有关人员受到的伤害和造成的财产损失承担任何责任。

前言

从1977年至今,冠心病介入治疗主要经历了三个发展阶段。从早期的单纯球囊扩张到目前的药物洗脱支架,每一次革命性突破都极大地推动了介入心脏病学的发展。金属裸支架不仅改善了单纯球囊扩张的急性期和慢性期预后,而且扩大了介入治疗的适应证。但是,其较高的支架内再狭窄发生率不可避免地成为了其进一步发展的“瓶颈”,金属裸支架内血栓形成的安全性问题一直未受到广泛和足够的重视。药物洗脱支架的出现使人们看到了解决金属裸支架高再狭窄率问题的曙光,但是,在人们热烈欢呼早期药物洗脱支架“零再狭窄率”的同时,药物洗脱支架内血栓的安全性问题逐渐浮出水面。

近年来,为了解决药物洗脱支架内血栓形成的安全性问题,人们做了大量的基础和临床研究工作。一方面,对不同的患病人群及其不同的时间段反复比较药物洗脱支架内血栓与金属裸支架内血栓的发生率;另一方面,人们开始深入细致研究针对药物洗脱支架内血栓的治疗药物、介入方法以及新型支架,目的是在解决冠状动脉支架内再狭窄的同时,最终防止支架内血栓的发生。特别是药物洗脱支架的晚期和极晚期血栓问题,人们热切希望出现“一劳永逸”的解决方法能早日到来。

本书系统介绍了与冠状动脉药物洗脱支架治疗相关的血栓的流行病学、病理生理机制、诊断方法及治疗和预防措施。全书共分五篇,第一篇介绍冠状动脉支架的使用现状、种类、特性及发展趋势,回顾了血栓的病理生理机制和防治策略,重点介绍了支架内血栓的流行病学特点、病因及发病机制。第二篇重点介绍支架内血栓的诊断方法,详细讨论了冠状动脉造影、IVUS、OCT、MSCT、血管镜、PET/CT、SPECT等诊断方法对支架内血栓的预测价值。第三篇着重介绍了支架内血栓的治疗方法,包括药物治疗、抗栓治疗、溶栓治疗、介入治疗、CABG等方法。第四篇则在阐述阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗的基础上,介绍了支架内血栓的预防措施。第五篇详细阐述特殊人群介入治疗后支架内血栓的流行病学、病因、诊断、治疗和预防,包括急性心肌梗死、糖尿病、心功能不全、肾功能不全、老年患者等特殊人群。

本书的写作以直接从事临床一线介入诊疗工作的中青年专家为主,他们具有较为丰富的临床介入心脏病学实践经验,在讨论支架内血栓的防治问题时,不仅参考了最新的临床试验和指南,而且有机地结合自身的工作经验,深入浅

出地阐述了支架内血栓的发生、发展、诊断、治疗和预防等重要基础和临床问题。本书对从事心血管介入诊疗操作的临床医师、技师和护士等具有重要参考价值,对内科疾病诊疗工作人员也具有很好的参考作用。

本书的内容主要来源于目前的专业文献资料、专家的临床经验和相关的指南,因此难免会出现某些方面的不足。另外,支架内血栓的研究进展非常迅速,大量的大型临床试验在不断进行并得出结果,故书中挂一漏万的情况也在所难免。由于我们编写经验不足,书中的缺点和疏漏也在所难免,欢迎读者批评指正。

编 者

2009年10月23日

目 录

第一篇 总 论

第一章 药物洗脱支架的现状与进展	(3)
第一节 药物支架概述	(3)
第二节 目前常用的药物洗脱支架及其特点	(4)
第三节 展望	(16)
第二章 血栓的概述	(18)
第一节 血栓的概念和分类	(18)
第二节 血栓形成的病理生理机制	(21)
第三节 血栓形成的高危因素	(25)
第四节 血栓的防治	(29)
第五节 展望	(38)
第三章 支架内血栓的流行病学	(41)
第一节 早期支架内血栓的流行病学	(41)
第二节 晚期支架内血栓的流行病学	(49)
第三节 极晚期支架内血栓的流行病学	(55)
第四节 展望	(64)
第四章 支架内血栓的病因和机制	(68)
第一节 早期支架内血栓的病因和机制	(68)
第二节 晚期支架内血栓的病因和机制	(72)
第三节 极晚期支架内血栓的病因和机制	(78)
第四节 展望	(82)

第二篇 药物洗脱支架内血栓的诊断

第五章 支架内血栓的临床表现及实验室检查	(89)
第一节 支架内血栓的临床表现	(89)
第二节 支架内血栓的实验室检查	(91)
第六章 冠状动脉造影对支架内血栓的诊断及预测价值	(94)
第一节 冠状动脉造影对支架内血栓的诊断	(94)
第二节 冠状动脉造影对支架内血栓的预测价值	(95)
第七章 血管内超声对支架内血栓的诊断及预测价值	(100)
第一节 概述	(100)

第二节	血管内超声的临床应用	(102)
第三节	血管内超声对支架内血栓的诊断及预测	(104)
第八章	光学相干断层成像对支架内血栓的诊断及预测价值	(107)
第一节	光学相干断层成像工作基本原理	(107)
第二节	光学相干断层成像对冠状动脉内血栓的识别	(108)
第三节	光学相干断层成像对药物洗脱支架血栓的诊断及预测价值	(111)
第九章	多层螺旋 CT 成像对支架内血栓的诊断及预测价值	(122)
第一节	概述	(122)
第二节	多层螺旋 CT 成像对支架内血栓的诊断及预测	(124)
第十章	SPECT 和 PET/CT 对支架内血栓的诊断及预测价值	(128)
第一节	概述	(128)
第二节	放射免疫显像与支架内血栓	(129)
第十一章	展望	(133)
第一节	概述	(133)
第二节	支架内血栓的检测方法展望	(135)

第三篇 药物洗脱支架内血栓的治疗

第十二章	支架内血栓的一般治疗	(143)
第一节	概述	(143)
第二节	支架内血栓的一般治疗	(144)
第十三章	支架内血栓的抗栓及溶栓治疗	(151)
第一节	概述	(151)
第二节	支架内血栓的抗栓治疗	(152)
第三节	支架内血栓的溶栓治疗	(156)
第十四章	支架内血栓的介入治疗	(159)
第一节	概述	(159)
第二节	支架内血栓的介入治疗	(161)
第十五章	支架内血栓的冠状动脉旁路移植治疗	(168)
第一节	概述	(168)
第二节	围手术期处理措施	(170)
第十六章	血栓处理装置在支架内血栓中的应用	(179)
第一节	概述	(179)
第二节	血栓处理装置的临床应用	(182)
第十七章	其他辅助治疗在支架内血栓中的应用	(188)
第一节	主动脉内球囊反搏在支架内血栓中的应用	(188)
第二节	临时起搏器在支架内血栓中的应用	(191)
第三节	呼吸机在支架内血栓中的应用	(194)
第十八章	展望	(200)
第一节	概述	(200)

第二节 支架内血栓治疗展望·····	(200)
--------------------	-------

第四篇 药物洗脱支架内血栓的预防

第十九章 支架内血栓与阿司匹林抵抗·····	(209)
第一节 阿司匹林抵抗概述·····	(209)
第二节 阿司匹林抵抗的机制·····	(210)
第三节 阿司匹林抵抗患者支架内血栓的预防·····	(211)
第二十章 支架内血栓与氯吡格雷抵抗·····	(213)
第一节 概述·····	(213)
第二节 氯吡格雷抵抗的测定方法及标准·····	(216)
第三节 预防氯吡格雷抵抗的策略和展望·····	(218)
第二十一章 抗栓药物的合理使用·····	(221)
第一节 抗血小板治疗·····	(221)
第二节 抗凝治疗·····	(226)
第二十二章 药物洗脱支架内血栓的预防·····	(232)
第一节 概述·····	(232)
第二节 预防措施·····	(233)
第二十三章 早期支架内血栓的预防·····	(239)
第一节 概述·····	(239)
第二节 早期支架内血栓的预防策略·····	(242)
第二十四章 晚期支架内血栓的预防·····	(245)
第一节 概述·····	(245)
第二节 晚期支架内血栓的预防策略·····	(249)
第二十五章 极晚期支架内血栓的预防·····	(254)
第一节 概述·····	(255)
第二节 极晚期支架内血栓的预防策略·····	(257)
第二十六章 展望·····	(260)
第一节 血栓高危人群的检出和分层·····	(260)
第二节 提高 DES 置入质量是减少支架内血栓形成的关键·····	(261)
第三节 过早停用氯吡格雷是形成支架内血栓的独立危险因素·····	(262)
第四节 新型抗血小板药物的应用·····	(262)
第五节 新型药物洗脱支架的展望·····	(263)

第五篇 特殊人群药物洗脱支架内血栓的防治

第二十七章 急性心肌梗死患者支架内血栓的防治·····	(269)
第一节 急性心肌梗死支架术后血栓发生的预测因素·····	(269)
第二节 急性心肌梗死患者支架内血栓的防治·····	(271)
第二十八章 合并心功能不全患者支架内血栓的防治·····	(274)
第一节 心功能不全增加支架内血栓形成的机制·····	(274)

第二节	合并心功能不全患者支架内血栓的预防	(275)
第三节	合并心功能不全患者支架内血栓的治疗	(278)
第二十九章	合并肾功能不全患者支架内血栓的防治	(280)
第一节	慢性肾脏疾病的流行病学	(280)
第二节	合并慢性肾脏疾病患者支架内血栓的流行病学	(281)
第三节	慢性肾脏疾病患者支架血栓的预防与治疗	(284)
第三十章	合并糖尿病患者支架内血栓的防治	(287)
第一节	合并糖尿病患者支架内血栓流行病学	(287)
第二节	合并糖尿病患者支架内血栓发生机制	(288)
第三节	合并糖尿病患者支架内血栓的防治	(291)
第三十一章	老年冠心病患者支架内血栓的防治	(295)
第一节	老年冠心病患者支架内血栓形成与介入操作	(296)
第二节	老年冠心病患者支架内血栓形成的影响因素	(298)
第三节	老年冠心病患者支架内血栓的预防	(300)
第四节	老年冠心病患者支架内血栓的治疗	(306)
第三十二章	展望	(309)
第一节	经皮冠状动脉介入治疗术后抗栓治疗展望	(309)
第二节	新型冠状动脉支架展望	(310)
附录 1	最新主要相关指南摘录	(314)
附录 2	全书涉及的部分临床随机试验索引	(332)
附录 3	英文缩写参考	(338)
附录 4	部分介入治疗相关概念列表	(341)

第一篇

总 论

第一章 药物洗脱支架的现状与进展

第一节 药物支架概述

PTCA、金属裸支架和药物洗脱支架是冠心病介入治疗史上的三个里程碑。其中,药物洗脱支架的问世最具影响力,其卓越的抗再狭窄效果改变了冠心病血运重建治疗的格局,扩大了支架治疗冠心病的适应证。全球第一个药物洗脱支架——Cypher™支架因其卓越的抗再狭窄效果荣登 2001 年 AHA 十大研究进展榜首。

在介绍药物洗脱支架之前,首先要明确药物支架的概念。药物支架分为两类:一类是在金属支架表面涂有肝素或地塞米松等药物的药物支架,称之为药物涂层支架,其药物是以不可控方式释放到血管壁组织或血液中的;另一类是通过高分子聚合物将具有抗平滑肌细胞增殖作用的药物携带到支架表面的药物支架,称之为药物洗脱支架,支架携带的药物通过可控方式逐步释放到血管壁组织及血液中。

目前国内常用的药物洗脱支架主要有:强生公司生产的 Cypher™ 系列支架、波士顿公司生产的 TAXUS™ 系列支架、美敦力公司生产的 Endeavor™ 支架、上海微创公司生产的 Firebird™ 系列支架、山东吉威公司生产的 Excel™ 支架和北京乐普公司生产的 Partner™ 支架等。这些药物洗脱支架的共同特点是它们都是由金属裸支架平台、高分子聚合物(药物载体)和抗平滑肌细胞增殖药物三个部分组成的。但是,不同厂家生产的药物洗脱支架在金属裸支架材料、高分子聚合物、药物和制作工艺上有所不同。①金属裸支架材料的不同:目前主要有 316L 不锈钢和钴合金支架两种;②高分子聚合物不同:Excel™ 支架所使用的高分子聚合物在体内 3~6 个月后降解成 H_2O 和 CO_2 ,而其余支架使用的是不可降解高分子聚合物,它们将与金属支架部分永久留在冠状动脉内;③所携带的药物不同:TAXUS™ 系列支架携带的是紫杉醇,Endeavor™ 支架携带的是 ABT-578[一种雷帕霉素(西罗莫司)衍生物],其余支架携带的均为雷帕霉素;④涂层工艺不同:Excel™ 支架是采用非对称单面涂层工艺进行的聚合物和药物涂层,即仅在支架接触血管壁的一侧涂有聚合物和药物,而其他支架则是在所有部位都涂有聚合物和药物。正是药物洗脱支架之间的这些不同特点,决定了它们的临床效果也不尽相同。

为了便于了解和掌握这些药物洗脱支架的特点,笔者按以下特点对目前市场上的药物洗脱支架进行分类。根据支架携带的药物分为:雷帕霉素及其衍生物洗脱支架(如 Cypher™、Cypher-Select™、Cypher Select plus、Endeavor™、Endeavor Sprint、Champion™ 系列支架、Firebird™ 系列支架、Partner™ 和 Excel™ 支架等)和紫杉醇洗脱支架(如 Taxus™ 系列支架和垠艺支架)两种;根据药物载体的不同分为:聚合物不可降解药物洗脱支架[如 Cypher™、Cypher-Select™、Cypher-Select plus、Endeavor™、Endeavor Sprint、Champion™ 支架(支架平台为 ML Vision 支架)、Firebird™ 系列支架、Partner™ 以及 Taxus™ 系列支架等]、聚合物可降解药物洗脱支架[如 Excel™、Champion™ 支架(支架平台为 S 支架者)]和无聚合物支架

(垠艺支架)三种;根据支架的涂层方式不同分为:单面涂层(也称非对称涂层,如 Excel™ 支架)、全面涂层药物洗脱支架(如 Cypher™ 系列支架、Endeavor™、Champion™ 系列支架、Firebird™ 系列支架、Partner™ 和 Taxus™ 系列支架等)和无涂层支架(垠艺支架)三种。

第二节 目前常用的药物洗脱支架及其特点

下面分别介绍目前临床常用的药物洗脱支架和新上市或正在研制中的药物洗脱支架及其特点。

一、临床常用的药物洗脱支架及其特点

(一) Cypher 及其系列支架

Cypher™ 是强生公司制造的全球第一个药物洗脱支架。其支架平台为 316L 不锈钢材料,经激光雕刻制成的闭环结构支架(即 Bx VELOCITY™),应用 FLEXSEGMENT™ 连接网眼的弧形连接臂,很好地兼顾了金属覆盖率、输送柔顺性及轴向辐射支撑力等问题。其裸支架被三层不可降解聚合物包被。其中,第一层(最里面一层)为聚对二甲苯-C,这一层不含有雷帕霉素;第二层(中间层)为高分子的 PEVA 和 PBMA 聚合物和雷帕霉素的混合物;第三层(最外面一层)是 PEVA 和 PBMA 两种高分子材料的混合物,作为控制层控制雷帕霉素的释放速度,这些聚合物不可降解。雷帕霉素(sirrolimus)为大环内酯类抗生素,具有很强的免疫抑制作用,无细胞毒性,可与特异的细胞周期调控蛋白结合并抑制其活性,通过靶向作用,阻止细胞增生,使细胞周期停滞在 G₁/S 期,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,发挥抗再狭窄作用。Cypher™ 支架所携带的药物将于 30~40 天内控释 80%,90 天左右释放完毕。支架规格:直径包括 2.25mm、2.5mm、2.75mm、3.0mm 和 3.5mm 共 5 种规格,长度包括 8mm、13mm、18mm、23mm、28mm 和 33mm 共 6 种规格,可经 6F 导管操作。

在 Cypher™ 支架上市后不久,强生公司又开发出了 Cypher™ 系列产品 Cypher-Select™ 药物洗脱支架。二者的裸支架材料、聚合物、药物和涂层工艺完全相同,但在支架设计上有较大改进,从而使其传输性及柔顺性均有所提高。Cypher-Select™ 支架采用 BX-Agile 平台,同样采用封闭单元设计,由 316L 不锈钢激光蚀刻而成,FLEXSEGMENT™ 连接应用于网眼间直行部分,使柔顺性得到提高,金属覆盖率较 Cypher 支架提高 10%,同时载药量也相应提高,抑制平滑肌效果更好;另外,传输系统使用更短的球囊,减轻了对两端正常血管的损伤;近端推送杆由尼龙材料改为金属材质,提高了支架的推送能力。支架型号同 Cypher 支架,可经 5F 导管操作,见图 1-2-1。

2008 年 6 月,强生公司研发的第三代雷帕霉素药物洗脱支架——Cypher Select plus 在中国上市。与 Cypher™ 和 Cypher-Select™ 两代支架相比,Cypher Select plus 在使用的药物和聚合物方面与前两者相同,从增强输送性方面做了较大改进。在支架球囊近端点至导丝交换点之间约 25cm 的长度上,涂附了专利技术的亲水涂层,显著降低了支架输送系统与导管壁和血管壁之间的摩擦力,因而,理论上它可以更好地通过或到达长病变、扭曲病变和严重钙化病变等复杂病变;这种亲水涂层技术的另一优点是涂层具有良好的光滑性和持久性,而且在体外超过百次的实验中始终保持良好的输送性。