



解读

欧洲冠心病抗血小板 治疗指南 2018

颜红兵 宋 莉 ◎ 主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

解读

欧洲冠心病抗血小板 治疗指南 2018

颜红兵 宋 莉 © 主编

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

解读欧洲冠心病抗血小板治疗指南. 2018 / 颜红兵, 宋莉主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 3

ISBN 978-7-5189-4031-8

I. ①解… II. ①颜… ②宋… III. ①冠心病—抗凝疗法—指南 IV. ① R541.405-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 041433 号

解读欧洲冠心病抗血小板治疗指南. 2018

策划编辑: 赵春月 责任编辑: 蔡霞 赵春月 责任校对: 文浩 责任出版: 张志平

出版者 科学技术文献出版社

地址 北京市复兴路15号 邮编 100038

编务部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发行部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮购部 (010) 58882873

官方网址 www.stdp.com.cn

发行者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印刷者 北京地大彩印有限公司

版次 2018年3月第1版 2018年3月第1次印刷

开本 787×1092 1/16

字数 130千

印张 9

书号 ISBN 978-7-5189-4031-8

定价 88.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

编委会

主 编 颜红兵 宋 莉

编 者 (姓氏笔划排序)

王 维 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院

李健楠 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院

张 璇 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院

陈 艺 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院

周金英 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院

谭宇 (秘书) 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院

前言

foreword

双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 是在口服阿司匹林基础上加上一种 P_2Y_{12} 受体抑制剂 (氯吡格雷或替格瑞洛或普拉格雷), 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的重要抗栓治疗, 是心血管医学领域最受关注的治疗方案之一。欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 在 2004 年曾发表抗血小板治疗专家共识。过去 13 年, 在经历了从更安全(从噻氯吡啶到氯吡格雷)到更有效和可预测(从氯吡格雷到替格瑞洛或普拉格雷)同时关注最佳治疗时间的研究后, P_2Y_{12} 抑制策略得到了逐步完善。大量随机对照试验结果显示, 虽然出现了更安全的新一代药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES), 但是 DAPT 仍然是全面预防支架血栓形成的有效方法, 同时可以降低非支架相关心肌梗死和卒中的长期风险。目前, 对 DAPT 的关注已经从预防支架血栓的局部策略, 转向预防血栓形成动脉血管阻塞来全面保护患者的全身策略。然而, 由于现有研究和有限证据的明显冲突, 如何优化冠心病 DAPT 最佳方式和治疗时间仍然是目前临床上面临的重要挑战。为了回答临床中的众多问题, ESC 在时隔 13 年后对原来的专家共识进行了重点修订, 并于 2017 年 8 月 25 日正式发表。

毫无疑问, 新版指南较 2004 年 ESC 发表的抗血小板治疗专家共识有了质的飞跃, 即从关注支架的局部策略, 转向以患者为中心的全面策略。与 2016 年 ACC 和



AHA 发表的 DAPT 指南比较, 欧洲新版指南更加具体, 临床可操作性更强。然而, 限于现有的循证学证据和认识, 新版指南不可能回答目前所有临床问题。此外, 欧洲的指南通常比美国的指南要激进些, 其制定主要是依据欧洲的实践, 中国同行在应用时要注意这些问题。

目前临床上还有很多有待回答的问题。目前至少要尽快回答四个问题: 第一, 要清楚定义 DAPT 的内涵。第二, 有太多的血小板活化途径, 因此, 基因检测将来一定会有重要的地位; 同时有待评估 DAPT 联合低度抗凝治疗在某些高危缺血急性冠状动脉综合征患者中的地位。第三, 需要重新评价阿司匹林在长期抗血小板治疗中的地位。第四, 需要评估 60mg 替格瑞洛作为治疗剂量的价值。

为了帮助中国同行进一步理解 ESC 新版指南, 我们在该指南每一章后进行评注, 编译了这本《解读欧洲冠心病抗血小板治疗指南 .2018》, 供同道们参考。

本书的出版得到中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金(2016-I2M-1-009) 支持。

颜红兵 宋莉

2018 年 1 月 1 日于国家心血管病中心

目 录

contents

第一章 序	1
评 注	3
第二章 引言	6
第 1 节 经皮冠状动脉介入治疗后的短期和长期结果	8
第 2 节 支架血栓风险与支架类型	10
第 3 节 外科冠状动脉搭桥术后的短期和长期结果	13
第 4 节 急性冠状动脉综合征药物治疗后的短期和长期结果	15
评 注	16
第三章 双联抗血小板治疗的有效性和安全性及风险分层工具	17
第 1 节 双联抗血小板治疗预防支架血栓	17
第 2 节 双联抗血小板治疗预防自发性心肌梗死	18
第 3 节 双联抗血小板治疗与死亡率	19
第 4 节 双联抗血小板治疗的安全性	23
第 5 节 评估缺血和出血的风险分层工具	24
第 6 节 P ₂ Y ₁₂ 抑制剂的类型与启用时间	28
第 7 节 最大程度减少双联抗血小板治疗的出血	33



第8节	口服 P_2Y_{12} 抑制剂之间的转换	38
评注		40
第四章	双联抗血小板治疗和经皮冠状动脉介入治疗	42
第1节	稳定性冠状动脉疾病经皮冠状动脉介入治疗后的双联抗血小板治疗	51
第2节	急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗后的双联抗血小板治疗	56
第3节	缺乏循证医学证据的领域	61
评注		62
第五章	双联抗血小板治疗与心脏手术	64
第1节	稳定性冠状动脉疾病冠状动脉搭桥术后的双联抗血小板治疗	64
第2节	急性冠状动脉综合征冠状动脉搭桥术后的双联抗血小板治疗	64
第3节	双联抗血小板治疗预防桥血管闭塞	71
第4节	缺乏循证医学证据的领域	71
评注		72
第六章	急性冠状动脉综合征药物保守治疗后的双联抗血小板治疗	73
评注		76
第七章	有口服抗凝治疗指征患者的双联抗血小板治疗	77
第1节	改善经皮冠状动脉介入治疗后预后的风险分层与策略	77
第2节	三联治疗时间	81
第3节	停用所有抗血小板药物	84
第4节	抗凝药物的类型	84
第5节	支架的类型	85
评注		86

第八章 双联抗血小板治疗患者的择期非心脏外科手术.....	87
评 注	91
第九章 性别考虑和特殊人群.....	93
第 1 节 性别差异.....	93
第 2 节 糖尿病.....	93
第 3 节 下肢动脉疾病.....	94
第 4 节 复杂经皮冠状动脉介入治疗	95
第 5 节 制订支架血栓患者的双联抗血小板治疗方案	95
第 6 节 治疗中发生出血的患者	96
评 注	99
第十章 本指南要点	100
第十一章 重要建议小结.....	104
参考文献	107



在欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology, ESC）实用指南委员会主持下编写的指南和重点更新，总结和评估现有证据，帮助医务人员在某种情况下针对具体患者选择最佳的治疗策略。该实用指南和重点更新的建议，应当能够帮助医务人员在其日常实践中做出决策。然而，必须由责任医务人员做出有关具体患者的最终决定，必要时与患者和照看人协商。

近年来，ESC 和欧洲心胸外科协会（European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS）及其他学会和组织，已经发布了大量的指南和重点更新。鉴于对临床实践的影响，为了使所有决策透明化，已经建立了制订指南的质量标准。可以在 ESC 网站上查询到制订和发布 ESC 指南的相关建议（<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>）。ESC 指南代表了 ESC 就某一问题的官方立场，并且会定期更新。

由 ESC 和 EACTS 挑选的本工作组成员，代表了涉及本病患者医疗的专业人员。经过挑选的本领域的专家，根据 ESC 实用指南委员会的政策，全面审核了有关处理某一种疾病已经发表的证据，并且得到 EACTS 的批准。对诊断性和治疗性操作进行严格的评估，包括评估风险 - 获益比。根据预先定义，对某一处理的证据水平和建议力度进行权衡和分级（表 1-1 和表 1-2）。



表 1-1 建议分类

建议分类	定义	建议用词
I 类	证据表明和（或）共识认为某种治疗或操作有益、有用的或有效	建议
II 类	某种治疗或操作的用途或效果的证据有矛盾和（或）意见有分歧	
II a 类	证据或意见倾向于有用或有效	应当考虑
II b 类	关于有用或有效的证据或意见不充分	可以考虑
III 类	证据表明和（或）共识认为某种治疗或操作无用或无效，并且在某些情况下可能有害	建议

表 1-2 证据水平

证据水平 A	数据来源于多个随机临床试验或荟萃分析
证据水平 B	数据来源于单个随机临床试验或大规模非随机试验
证据水平 C	专家共识和（或）数据来源于小规模研究、回顾性研究、注册研究

编写组和审核组的专家要提供所有可能被认为是实际或潜在利益冲突来源关系的申报表。将这些申报表编辑归档，并且可以在 ESC 网站查询（<http://www.escardio.org/guidelines>）。在编写过程中新出现的利益冲突，将告知 ESC 并且进行更新。工作组的全部财政支持来自 ESC，没有医疗保健行业参与。

ESC 实用指南委员会监督和协调新指南及其重点更新的准备工作，同时负责指南文件的审批程序。这些实用指南委员会的文件得到实用指南委员会和外部专家及 EACTS 指定的专家的广泛审查。经适当修订后，这些实用指南委员会的文件得到工作组所有专家的批准。最终文件由实用指南委员会批准在《欧洲心脏杂志》和《欧洲心胸外科杂志》上发表。从科学和医学知识及现有证据角度，进行认真审核后制订这些指南委员会文件。

与 EACTS 合作制订本实用指南重点更新的任务还包括创建教育工具和对建议的实施计划，包括浓缩袖珍指南版本、摘要幻灯片、数字应用电子版（智能手机等）及其他根据不同主题的教育工具。这些版本经过删减，因此，如果需要，应当参阅全文版，这些可以在 ESC 网站和《欧洲心脏杂志》网站免费获得。鼓励 ESC 的各个

国家学会认可、翻译和实施所有 ESC 指南。实施方案是必要的，因为已经表明，疾病的结果可能受到完全应用临床建议的有利影响。

需要调查和注册登记来验证日常实践并且与指南的建议保持一致，从而完成从临床研究到指南编写、再到正式重点更新和进行宣传并且在临床实践中实施这个循环过程。

鼓励医务人员进行临床判断，以及在制订预防、诊断或治疗策略时，全面考虑健康专家鼓励采取 ESC 实用指南委员会与 EACTS 合作制订的指南和重点更新文件。然而，实用指南委员会文件并不影响任何医疗专业人员在考虑具体患者的健康状况并且与患者本人或照顾患者的人员进行必要的讨论后，个人做出的适当和准确的决策。医务人员也有责任在处方时核查有关药品和器械使用的规章制度。

【评注】

由专业学会制订心血管疾病临床实用指南开始于美国，之后，包括中国在内的各个国家的专业学会也先后开始效仿，制订自己的指南，以指导本国实践。今天，美国心脏病学会（American College of Cardiology, ACC）和美国心脏协会（American Heart Association, AHA）及 ESC 制订的各个临床实用指南已经成为各国心血管医师的重要参考工具。美国 30 多年来的实践证明，临床实用指南对临床实践的影响力在不断扩大。虽然很难评估这些指南对临床实践的影响结果，但是 2012 年对 ACC 和 AHA 会员的调查显示，临床实践中常规应用指南率达到 90% 以上。

指导临床实践需要有高质量指南，而制订高质量指南必须有一个严密和复杂的科学程序，ACC 和 AHA 堪称是这方面的典范，值得国内借鉴。ACC 和 AHA 制订指南大体需要经历如下 6 个阶段：

（1）组成团队 由 ACC 和 AHA 来选择指南的主题并邀请相关学会参与。推选编委会主席并组成编写组，审查参与人员是否与相关企业有利益关系。召集编写组



成员，提出指南编写大纲并分配任务。

(2) 提出问题 由编写组和证据审核组先提出指南所涉及的相关问题，包括人群、干预、比较、结果、时机和背景。经过学会领导层和参与学会审核这些问题后，由编写组和证据审核组进行充实和修订，最后形成指南最终要涉及的问题。

(3) 审核证据 由编写组和证据审核组分头完成。编写组负责检索文献，分析证据和选择相关文献，最后由编写组、相关人员和检索机构共同将证据编辑成表。与此同时，证据审核组与证据检索机构制订检索方案，由证据检索组2次筛选文章题目和摘要，并且2次筛选正文。根据证据表将所选文章进行数字化处理后，由证据审核组进行分析，写出全面综述。

(4) 形成初稿 写作组提出指南建议，补充文献，并进行多次电话会议讨论。在全体会议上由编写组提出最终建议，更新正文，达成共识，在全体会议上根据编写组的讨论结果，进行最终修改。

(5) 专业评审 交同行评审，并根据评审意见，修改初稿和修订建议。经指南工作组评审后，再经学会领导层批准，进入下一程序。

(6) 编辑出版 经过编辑后，在线发表指南稿。经过排版和再次校对后，出版最终指南和系统综述，同时出版指南口袋本和幻灯片等。

为了展示指南中相关建议的强度和支持提出这些建议的循证学证据的质量，ACC和AHA建立了一套完整的标准。根据2015年8月ACC和AHA的最新修改意见，对指南中相关建议的强度分为3类5种情况，对循证学证据的级别也分为3个级别和5种情况：

(1) 建议分类及其含义 I类建议的力度最强，获益远远大于风险；II a类建议力度次之，获益大于风险，而II b类建议力度较弱，获益稍大于风险；III类建议分两种情况，一种是无获益，获益与风险相当，另一种是有害，风险大于获益。

(2) 证据分级及其含义 A级证据是来自3种情况的循证学证据：来自1个以上临床随机研究的高质量数据；来自对高质量临床随机研究的荟萃分析；得到高质量注册研究证实的1个或多个临床随机研究。B-R级证据来自2种情况：来自1个或多个临床随机研究、质量中等的的数据；来自对中等质量临床随机研究的荟萃分析。

B-NR 级证据也来自 2 种情况：质量中等，来自 1 个或多个设计良好的非随机观察性或注册研究；对上述研究的荟萃分析。C-LD 级证据来自 3 种情况：来自随机或非随机观察性或注册研究，有设计缺陷；对上述研究的荟萃分析；在人体进行的生理学和器械研究。C-LO 级证据来自根据临床经验提出的专家共识。

虽然提倡指南指导实践，但是在实际应用中要注意两个问题。第一个问题，欧美指南分别是根据欧洲人群和北美地区人群的临床实践而制订，不一定适合中国人群。一个典型的例子是目前欧美指南均不建议在急性心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗时常规应用血栓抽吸术，而在中国血栓抽吸术的比例实际上很高。欧美患者与中国患者的不同表现在欧美绝大多数患者在发病后 3 小时内接受再灌注治疗，而中国患者往往是在 6 小时之后才接受再灌注治疗，这可能部分解释了在发病 3 小时内冠状动脉内新鲜血栓的患者应用血栓抽吸效果不好的原因。第二个问题，由于制订指南耗时，因此所参考的文献相对“过时”。例如，2015 年 ACC/AHA 急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入指南更新于 2015 年 10 月在线发表，2016 年 3 月正式发表，但是参考的文献全部发表在 2015 年 8 月以前。这个指南更新建议对于急性心肌梗死合并多支病变并且血流动力学稳定的患者，可以考虑对非梗死相关动脉采取一次性介入治疗。然而，多数专家认为，对于合并多支病变的患者，采用一次性策略还是分次策略更好，目前并无定论。实际上，与一次性策略比较，分次策略能够改善患者的早期和晚期存活。总之，在借鉴指南时，要清楚指南的产生背景，理解指南建议的力度和循证学证据的质量，认识指南没有或还不能回答的问题，结合患者的具体情况，更好地指导临床实践。



引言

近年来，在欧洲需要服用阿司匹林联合一种 P_2Y_{12} 受体抑制剂，即双联抗血小板治疗（dual antiplatelet therapy, DAPT）的患者人数逐渐增加。根据 2015 年的人口估计，欧洲每年有 140 万～220 万例患者因为冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）或者心肌梗死需要使用 DAPT。

2017 年是首个关于 PCI 患者 DAPT 治疗优于抗凝治疗的随机临床试验公布 21 周年（图 2-1）。通过 35 项以上随机临床试验，225 000 多例患者参与，DAPT 已成为心血管领域研究最为深入的药物治疗方案之一。随着 P_2Y_{12} 受体抑制剂的逐渐更新，初期关注安全性（从噻氯吡啶到氯吡格雷），之后更加关注疗效和可预测性（从氯吡格雷到替格瑞洛和普拉格雷）。与此同时，研究者始终关注 DAPT 的最佳持续时间。对于第一代 DES 术后发生晚期和极晚期支架血栓的顾虑，引发了延长 DAPT 策略的研究。随着安全性更好的新一代 DES 的出现和最新随机对照试验结果的公布，DAPT 在临床实践中的应用发生了重大转变。DAPT 可有效预防支架血栓，晚期和极晚期支架血栓的风险由于新一代 DES 的出现已大大下降，但是 DAPT > 1 年的出血风险增加可能已超出其预防极晚期支架血栓的获益。另一方面，有证据显示，DAPT 可以降低非支架相关的远期心肌梗死和卒中的风险。因此，经过 21 年的研究，DAPT 已经从关注局部（预防支架血栓）转变为关注整体的系统性治疗策略（如能够预防血栓性动脉血管阻塞），从而为患者提供更加全面的保护。

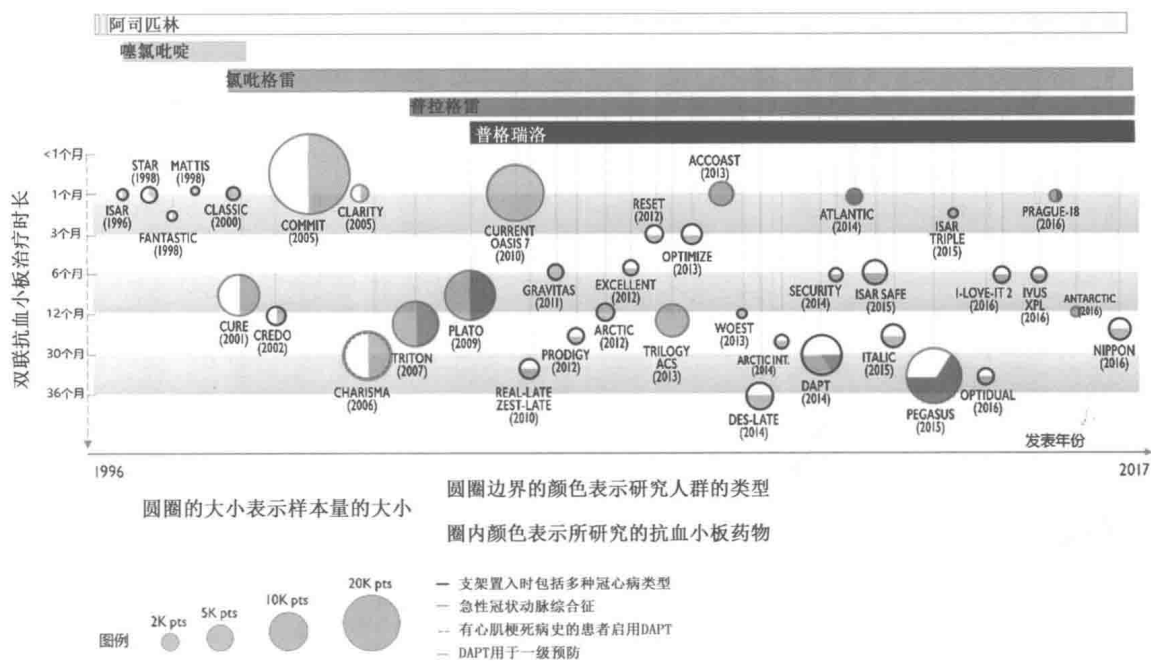


图 2-1 冠心病患者双联抗血小板治疗的研究历史

注：圈内颜色表示所研究的抗血小板药物。治疗时间相近的不同抗血小板策略的头对头研究显示在一条垂直线上，而治疗时间不同的研究则显示在一条水平线上。评价不同的 DAPT 策略或方案而非 DAPT 时间或药物组合的研究是以代表不同种类 P_2Y_{12} 抑制剂的单一颜色来表示，所有研究中的 DAPT 方案均是在阿司匹林治疗的基础上。DAPT：双联抗血小板治疗。

然而，到目前为止，冠心病患者无论是否接受冠状动脉血运重建治疗，其所采用的 DAPT 方案，包括最佳的药物组合和持续时间很不统一，临床医师仍有很多困惑。主要有两方面原因：一方面，现有的临床试验结果很不一致；另一方面，缺少关于特殊人群（如老年患者、有合并症或出血高危）的相关试验证据，因为针对特殊人群 DAPT 获益和风险的权衡可能有别于临床试验纳入的高度选择性人群。因此，本次重点更新主要探讨针对冠心病患者的 DAPT 建议。

2017 年 ESC 关于双联抗血小板治疗的重要更新见图 2-2。



图 2-2 2017 年 ESC 关于双联抗血小板治疗的重要更新

第 1 节 经皮冠状动脉介入治疗后的短期和长期结果

不同欧洲国家之间的心肌血运重建治疗率存在很大差异，这与地区间的发病率及诊断和治疗策略不同有关。但无论在哪个国家，PCI 都是心肌血运重建的最主要方式，平均每 10 万人中有超过 190 人接受 PCI，而每 10 万人中只有 53 人接受冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypass graft surgery, CABG）。

尽管接受 PCI 的患者比例在稳定或不稳定的病变中存在显著差异，但是急性冠状动脉综合征（ACS）是欧洲国家进行血运重建最常见的指征。2015 年英国大约 65% 的 PCI 是在急性冠状动脉综合征患者中完成的。

PCI 术后的短期和长期预后取决于临床表现（稳定性冠心病或急性冠状动脉综合征）、基础疾病复杂性[左主干和（或）多支病变、慢性完全闭塞性病变、支架内再狭窄及合并糖尿病等]，以及术者/医疗中心的经验。

（1）PCI 术后的短期预后（30 天） 来自英格兰和威尔士的注册登记数据显示，