



### 典型病例2：心梗

54岁男性患者，4小时前饮酒后出现剑突下剧烈压榨样疼痛，进行性加重，伴大汗，休息后无好转，呼叫120，予硝酸甘油静点症状无明显缓解。入急诊行ECG示V1-V3导联ST段抬高0.3-0.6mV，诊断为急性前壁心肌梗死。患者既往有胃溃疡病史。

问题：该患者的治疗方案选择？

### 典型病例3：DVT/PE

60岁女性患者，体重61kg。1周前无明显诱因出现左下肢胀痛，活动后加重，门诊超声提示“左下肢静脉血栓形成”，收入血管外科病房，入院时有咳嗽主诉。

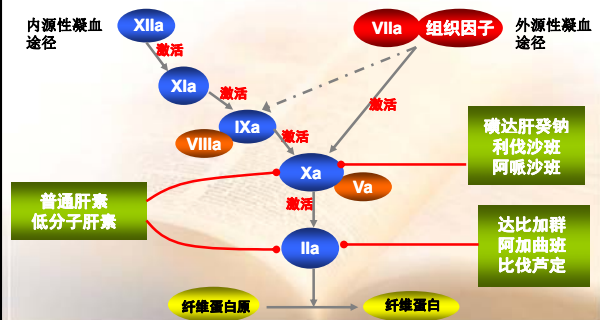
患者10年前于外院行胆囊切除术后1周出现右下肢肿胀并突发胸闷，诊断为右下肢DVT、肺栓塞，行抗凝、溶栓、扩血管等治疗好转，之后长期口服肠溶阿司匹林100mg/d。

问题：该患者的阿司匹林长期抗栓治疗是否合理？  
此次的DVT如何治疗？

### 血栓性疾病的药物治疗

- **抗凝治疗**：肝素类、华法林、新型口服抗凝药 (NOACs)、比伐芦定、阿加曲班
- **抗血小板治疗**：阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、沙格雷酯、西洛他唑、GPIIb/IIIa受体拮抗剂
- **降纤治疗**：巴曲酶、蚓激酶
- **溶栓治疗**：阿替普酶、尿激酶、链激酶

### 各类抗凝药物作用位点



Mackman N. NATURE.2008; 451: 914-918

### 肝素、LMWH、戊糖的比较

	UFH	LMWH	磺达肝癸钠
分子量	平均15000d	平均4500d	1728d
来源	猪肠黏膜或牛肺组织提取	UFH解聚而成	化学合成
抗凝机制	与AT结合多靶向抑制凝血酶		与AT结合仅抑制Xa因子
生物利用度(皮下)	15~30%	85~95%	100%
半衰期	40~90min	3~5h	17~21h
排泄途径	肾脏	肾脏	肾脏
妊娠安全等级	C	B	B

### 肝素、LMWH、戊糖的比较

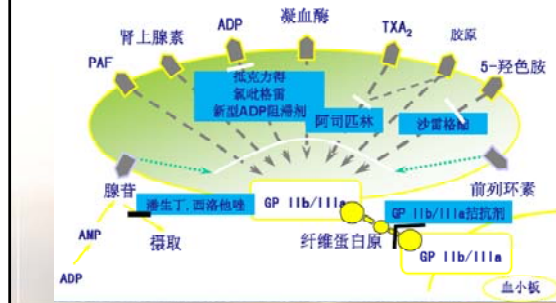
	UFH	LMWH	磺达肝癸钠
肾剂量调整	不需要	严重肾功能不全应减量或禁用	Clcr>50ml/min 不需调整 Clcr20~30ml/min 1.5mg/d Clcr<20ml/min 禁用
根据体重调整	需要	需要	不需要
对血小板影响	强	弱	无
监测凝血指标	常规	非常规	不需要
主要不良反应	出血(5~10%) HIT (1~10%)	与UFH类似但发生率较低	贫血(19.6%) 出血(2.7~3%) 血小板减少(3%)
鱼精蛋白中和	可中和	部分中和 仍有抗Xa活性	不被中和



### 华法林、利伐沙班、达比加群酯的比较

	华法林	利伐沙班	达比加群酯
肝功不全剂量调整	初始给予小剂量 根据INR调整	中度肝损不伴凝血异常 慎用 肝损伴凝血异常 禁用	NA
肾衰剂量调整	不需要	Clcr>30ml/min 不需调整 Clcr15-29ml/min 慎用 Clcr<15ml/min 禁用	Clcr>30ml/min 不需调整 Clcr15-30ml/min 75mgbid Clcr<15ml/min 不推荐
起效	慢	快	快
监测凝血指标	常规监测 INR	不需常规监测	不需常规监测
药物过量处理	VK1	活性炭、对症治疗	Idarucizumab国外已上市 对症治疗、充分利尿

### 各类抗血小板药物作用位点



### 阿司匹林

- 环氧合酶(COX)抑制剂, 抑制血栓素(TXA2)合成
- 对血小板的不可逆抑制
  - 血小板无法合成新的COX, 意味着阿司匹林使血小板整个生命周期(7~10d) 功能受阻



#### 临床应用中需注意:

- 服用时间: 餐前/后? 早/晚? 有争议
- 禁忌: 过敏; 哮喘; 活动性消化性溃疡
- 阿司匹林无反应

### 氯吡格雷

- P2Y12受体拮抗剂, 抑制ADP诱导的血小板聚集
- 对血小板的不可逆抑制
- 本身无活性, 需经肝脏代谢为活性形式, CYP2C19/3A4等均参与代谢



#### 临床应用特点:

- 服用时间不受进食影响
- CYP2C19慢代谢者服用本品疗效降低; 与PPI合用问题
- 停药后5天左右逐渐恢复
- 致胃肠道出血机制与阿司匹林不同

### 替格瑞洛

- 新型口服P2Y12受体拮抗剂, 同时有抑制腺苷再摄取作用
- 对血小板的抑制是可逆的
- 药物及代谢物均有活性, 经CYP3A4代谢



#### 临床应用特点:

- 与氯吡格雷相比, 作用更快、更强, 大出血发生率类似
- 无CYP2C19基因多态性问题; 亚洲人群暴露量比白人高40%
- 因血浆腺苷浓度增加, 不良反应增加
- 与阿司匹林合用, 阿司匹林剂量不能超过100mg/d

### 阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛的比较

	阿司匹林	氯吡格雷	替格瑞洛
起效时间	肠溶片: 3~4h 嚼服: 1h内	维持量: 2h起效, 3~7d达稳 负荷量: 2~5h达最大 效果	30min~2h
血小板最大抑制	剂量依赖性	40~60%	70~80%
恢复正常时间	5~7d	5~7d	3~5d
半衰期	6h	6h	7~9h
不良反应	出血、消化道溃疡	出血(3.6~5.1%) 消化道出血	出血(2.4~7.7%) 呼吸困难(约14%) 肌酐升高(4~7.4%) 心动过缓(6%)
妊娠安全等级	D(Fetal risk cannot be ruled out)	B	C

Micromedex Healthcare Series Vol. 170

### 典型病例1：房颤

69岁女性患者，间断心悸、气短半年。于当地医院行心电图示心房颤动，心率150次/分，予美托洛尔12.5mg bid症状稍好转，为进一步治疗收入我院心内科。

患者既往有糖尿病病史6年、高血压病史30年、慢性肾病10余年。

问题：该患者是否需要抗血栓治疗？  
治疗药物如何选择？

### 房颤患者血栓预防推荐意见

推荐建议	推荐等级	证据级别
推荐采用CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分评估卒中风险	I	B
非瓣膜性房颤且CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc=0，可以不接受抗栓治疗	IIa	B
非瓣膜性房颤且CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc=1，可考虑一种口服抗凝药或阿司匹林治疗	IIb	C
推荐CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc≥2者服用口服抗凝药	I	A
治疗期间重新评估是否需要抗凝治疗	I	C

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for Atrial Fibrillation

### 房颤患者血栓栓塞风险评估

#### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分

危险因素	分值
充血性心力衰竭/左室功能减退	1
高血压	1
年龄≥75岁	2
糖尿病	1
卒中/TIA/体循环栓塞	2
血管性疾病	1
年龄65-74岁	1
女性	1
最大评分	9

Chest Guideline, ACCP9 2012  
2014 AHA/ACC/HRS Guideline for Atrial Fibrillation

### 房颤患者血栓预防推荐意见

推荐建议	推荐等级	证据级别
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc≥2患者口服抗凝药的选择： • 华法林（维持INR2-3） • 达比加群、利伐沙班、阿哌沙班	I	A
推荐华法林抗凝治疗，初始每周监测INR，稳定后每月监测一次	I	A
无法维持有效INR时推荐直接凝血酶抑制剂或Xa抑制剂	I	C
启动直接凝血酶抑制剂或Xa抑制剂治疗之前评估肾功能，治疗后至少一年重新评估一次	I	B
中度或重度CKD且CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc≥2者，需减少直接凝血酶抑制剂或Xa抑制剂剂量	IIb	C
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分≥2且慢性肾脏病到达终末期（CrCl<15 mL/min）或接受透析治疗，可以使用华法林抗凝治疗	IIa	B
不推荐房颤合并终末期CKD或透析患者使用达比加群和利伐沙班	III:无获益	C

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for Atrial Fibrillation

### 本例患者的治疗选择

该患者为女性、69岁、患有高血压、糖尿病，CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分为4分，无抗凝禁忌，故需给予口服抗凝药预防卒中。

患者有慢性肾病，CrCl为30左右。可首选华法林3mg qd抗凝治疗，监测INR调整剂量直至INR稳定在2左右。若INR始终无法达标或波动过大，再考虑使用利伐沙班15mg qd或达比加群酯75mg bid，定期监测肾功能。

需考虑：患者意愿、用药教育、用药依从性、医保问题

### 典型病例2：心梗

54岁男性患者，4小时前饮酒后出现剑突下剧烈压榨样疼痛，进行性加重，伴大汗，休息后无好转，呼叫120，予硝酸甘油静点症状无明显缓解。入急诊行ECG示V1-V3导联ST段抬高0.3-0.6mV，诊断为急性前壁心肌梗死。患者既往有胃溃疡病史。

问题：该患者的治疗方案选择？

### 急性ST段抬高型心梗的治疗措施

- 再灌注治疗
  - 溶栓：药物治疗
  - 介入：PCI术
  - 手术：CABG术，不常规实施
- 抗栓治疗
  - 抗板：阿司匹林、波立维
  - 抗凝：肝素类

### 溶栓治疗 VS 直接PCI ?

优点：快速、简便 不需要特殊的条件 缺点：出血，尤其是颅内出血（发生率约1%） 存在禁忌证 溶栓后仍需血运重建	优点：效果好，再通率高 直接、一次解决问题 缺点：需专门的条件资质 费用较贵
---	---

### STEMI再灌注——指南推荐

- 对发病12 h内的STEMI患者推荐行直接PCI，常规支架置入(I A)
- 在不具备PCI条件的医院或因各种原因使FMC至PCI时间明显延迟时，对有适应证的STEMI患者，静脉内溶栓仍是较好的选择(IIaA)
- 对发病3 h内的患者，溶栓治疗的即刻疗效与直接PCI基本相似(IIaA)
- 溶栓主要适应证：发病12 h以内，预期FMC至PCI时间延迟大于120 min，无溶栓禁忌证(I A)

2015急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南

### STEMI抗栓治疗

STEMI的主要原因是冠状动脉内斑块破裂诱发血栓性阻塞。因此，抗栓治疗(包括抗血小板和抗凝)十分必要(I A)

2015急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南

### STEMI抗板治疗

STEMI抗血小板方案	证据级别
<b>阿司匹林</b>	
300mg嚼服	I B
之后75-100mg/d	I A
<b>P2Y12受体抑制剂 (DES-PCI)</b>	
<b>氯吡格雷</b>	
600mg负荷量，之后75mg/d，至少12m	I A
<b>替格瑞洛</b>	
180mg负荷量，之后90mg bid，至少12m	I B
<b>GP IIb/IIIa受体拮抗剂</b>	
不推荐造影前常规应用	IIb B
冠脉内高血栓负荷、未给负荷量P2Y12抑制剂的，可静脉给替罗非班或依替巴肽	IIa B

2015急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南

### STEMI抗凝治疗

STEMI抗凝方案	证据级别
<b>直接PCI时</b>	
<b>UFH</b> ：IV 70-100 U/kg，维持ACT 250-300s	I B
<b>比伐芦定</b> ：IV 0.75 mg/kg，继而1.75 mg/kg/h 滴注	IIa A
<b>磺达肝癸钠</b> ：不宜单独用作PCI时的抗凝选择	III C
<b>溶栓治疗时(应至少接受48 h抗凝治疗)</b>	
<b>UFH</b> ：IV 4000 U，继以1000 U/h滴注，维持APTT 1.5~2.0倍(约50~70 s)	I C
<b>依诺肝素</b> ：根据年龄、体重、CrCl调整剂量	I A
<b>磺达肝癸钠</b> ：IV 2.5 mg，之后每天皮下注射2.5 mg	I B

2015急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南

## 其他支持治疗建议

- 在PCI前应用高剂量的他汀类药物，可降低围手术期心肌梗死的风险(IIa B)
- 既往有上消化道出血病史的患者若需应用双联抗血小板药物，建议服用质子泵抑制剂(PPI)(I C)。上消化道出血的高危患者(如高龄、同时应用华法林、激素、NSAIDs，或有幽门螺旋杆菌感染的患者)使用PPI是合理的(IIa C)

2011 ACC/AHA Guidelines for PCI

**Interaction between Esomeprazole/Omeprazole and Clopidogrel Label Change**

Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

**November 2012**  
Summary View  
adobe  
Zeged (esomeprazole/sodium bicarbonate) Powder for Oral Suspension  
Zeged (esomeprazole/sodium bicarbonate) Capsules

**October 2012**  
Summary View

- Neosim 11 (esomeprazole sodium) for Injection
- Neosim (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules and Oral Suspension
- Protonac (omeprazole) Delayed-Release Capsules and Oral Suspension
- Simosa (esomeprazole/esomeprazole magnesium) Delayed-Release Tablets

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**  
Interaction with Clopidogrel  
Avoid concomitant use of esomeprazole/omeprazole with clopidogrel. Clopidogrel is a prodrug. Inhibition of platelet aggregation by clopidogrel is entirely due to an active metabolite. The metabolism of clopidogrel to its active metabolite can be impaired by use with concomitant medications, such as esomeprazole, that inhibit CYP2C19 activity. Concomitant use of clopidogrel with 40 mg esomeprazole/omeprazole reduces the pharmacological activity of clopidogrel. When using esomeprazole/omeprazole, consider alternative anti-platelet therapy.

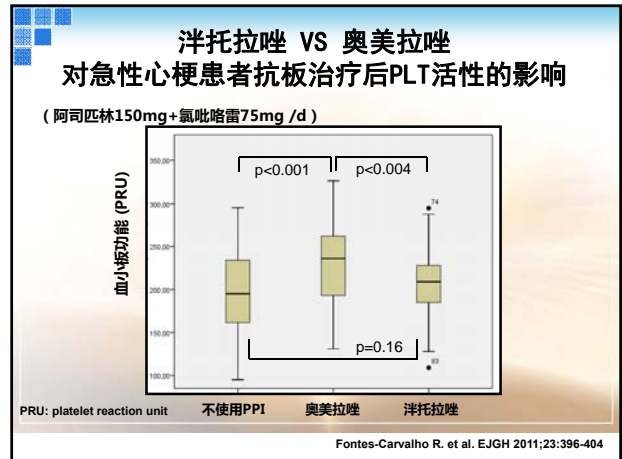
**Public statement on interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors**

17/03/2010

**CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines**

Following an analysis of new data concerning the possible interactions between clopidogrel<sup>1</sup> and proton-pump inhibitors (PPIs)<sup>2</sup>, the European Medicines Agency has recommended an amendment to the existing warning over the concomitant use of clopidogrel-containing medicines and PPIs.

Taking all of the currently available data into account, the CHMP and its Pharmacovigilance Working Party have concluded that there are no solid grounds to extend the warning to other PPIs. The class warning for all PPIs has been replaced with a warning stating that only the concomitant use of clopidogrel and omeprazole or esomeprazole should be discouraged. The Committee also recommended that a description of the results of the two recent studies that show the interaction between clopidogrel and omeprazole be added to the product information.



## 本例患者的治疗选择

该患者为饮酒诱发的急性ST段抬高型心肌梗死，发病在12h内，首选治疗策略为行PCI血管重建，药物支架置入。

**入院后的主要药物治疗包括：**

- 负荷量双联抗血小板：阿司匹林300mg+氯吡格雷600mg
- 抗凝：肝素100U/kg静脉泵入，根据APTT/ACT调整剂量
- 阿托伐他汀40mg强化降脂
- 硝酸酯类静脉滴注

**PCI术后的药物治疗：**

- 阿司匹林100mg qd长期+氯吡格雷75mg qd12个月+雷贝拉唑长期
- 冠心病二级预防：ACEI+美托洛尔+他汀+螺内酯(+口服硝酸异山梨酯)

## 典型病例3：DVT/PE

60岁女性患者，体重61kg。1周前无明显诱因出现左下肢胀痛，活动后加重，门诊超声提示“左下肢静脉血栓形成”，收入血管外科病房，入院时有咳嗽主诉。

患者10年前于外院行胆囊切除术后1周出现右下肢肿胀并突发胸闷，诊断为右下肢DVT、肺栓塞，行抗凝、溶栓、扩血管等治疗后好转，之后长期口服肠溶阿司匹林100mg/d。

**问题：此次的DVT如何治疗？**

该患者的阿司匹林长期抗栓治疗是否合理？

## 急性VTE治疗选择

- 对急性近端DVT，建议单独抗凝治疗优于导管溶栓(2C)
- 对急性DVT/PE，不推荐已抗凝的患者使用下腔静脉滤器（1B）
- 对急性下肢DVT，不建议常规使用弹力袜预防PTS（2B）

ACCP10. Chest Guideline 2016

## 抗凝药物选择

- 对急性下肢DVT/PE，推荐初始给予NOACs优于LMWH+华法林(2B)
- 对不伴血压下降的PE，不推荐全身溶栓治疗(1B)

ACCP10. Chest Guideline 2016

## 抗凝疗程选择

- 因手术而激发的DVT推荐的抗凝疗程为3个月 (1B)
- 对二次发作的无诱因VTE，若出血风险为低至中危，推荐长期抗凝 (1B)，若出血风险较高，推荐抗凝3个月(2B)
- 长期抗凝药物选择：  
NOACs > 华法林(INR 2~3) > LMWH  
\* 需考虑患者经济因素和个人意愿

Chest Guideline. ACCP9 2012

## 本例患者的治疗选择

该患者10年前因胆囊手术引起DVT和PE，急性期过后未正规抗凝，而是服用肠溶阿司匹林抗血小板治疗。阿司匹林对静脉血栓效果不够好，致再次血栓，故该方案并不合理。

患者此次左下肢DVT诊断明确，停用阿司匹林，给予依诺肝素钠0.6ml sc q12h+华法林3mg po qd抗凝，监测INR至2后停用依诺肝素钠，若无禁忌长期口服华法林，调整剂量维持INR2~3。

针对下肢肿胀疼痛症状，予患者迈之灵2片 bid改善循环，局部外敷硫酸镁溶液或小剂量氢氯噻嗪消肿。

患者有咳嗽症状，应行肺部CTPA明确是否有肺栓塞。若有胸闷、呼吸困难、血压下降等表现，需溶栓治疗。

# Thank You !