

· 综述 ·

冠心病和外周血管疾病患者的抗凝和抗血小板治疗

张玲¹, 刘娴²

(哈尔滨医科大学: 1. 研究生院, 2. 附属第四医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:近年来, 冠心病(CHD)和外周血管疾病(PAD)成为威胁人类健康的主要疾病。对 CHD 和 PAD 的药物治疗主要在于预防新的动脉粥样硬化的形成及稳定已存在的病变, 最常用的药物治疗方法是抗血小板和抗凝治疗。本文通过对比大量临床试验来比较抗血小板和抗凝药物治疗 CHD 和 PAD 患者的效果以及安全性, 总结了更有效和更安全的方案来预防动脉粥样硬化事件的发生。

关键词: 动脉粥样硬化; 抗血小板治疗; 抗凝治疗; 冠心病; 外周血管疾病

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2020)05-0548-04



DOI: 10.12125/j.chj.202005045

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202005045>

Anticoagulant and antiplatelet therapy for coronary heart disease and peripheral artery disease patients

ZHANG Ling¹, LIU Xian²

(1. Graduate School, 2. Department of Cardiology, Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

Abstract: Coronary heart disease (CHD) and peripheral artery disease (PAD) have recently become major diseases threatening human health. The drug therapy for CHD and PAD is mainly to prevent the formation of new atherosclerosis and stabilize the existing lesions and the most commonly used drug therapy is antiplatelet and anticoagulant therapy. This paper compares a large number of clinical trials for patients with coronary heart disease and peripheral artery disease.

Key words: atherosclerosis; antiplatelet therapy; anticoagulant therapy; coronary heart disease; peripheral artery disease

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种随着年龄增长而发生率增加的动脉疾病。在严重的情况下, AS 斑块的急性破裂或侵蚀会导致血管内血栓的快速形成, 这一过程称为 AS 血栓形成。斑块包含许多血小板激活剂, 包括胶原蛋白。此外, 斑块中含有高水平的激活凝血级联的组织因子。重要的是, 血小板和凝血级联是并行激活的, 并且在两个途径之间存在串扰。AS 血栓形成的临床表现发生在心脏

[冠心病(coronary heart disease, CHD)]、大脑(缺血性卒中)和周围动脉[外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)]。CHD 可分为慢性冠脉疾病和急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。ACS 包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST-elevated myocardial infarction, NSTEMI)和 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevated myocardial infarction, STEMI)。临床常用抗血小板和抗凝药物治疗来预防 AS 事件的发生。本文通过比较上述两类药物治疗 CHD 和 PAD 患者的效果以及安全性, 总结更有效的方案来预防动脉粥样硬化事件的发生。

基金项目: 国家自然科学基金项目资助(81800323)

通讯作者: 刘娴, 副主任医师, 主要从事心脏疾病基础研究

Email: liuxian1979@126.com

作者简介: 张玲, 硕士生 Email: 1697931258@qq.com

1 抗血小板药物

血小板抑制剂是心血管病(cardiovascular disease, CVD)患者预防动脉血栓形成的主要治疗手段^[1]。ACS的患者和接受冠脉内支架经皮介入(percutaneous intervention, PCI)治疗的患者的标准医疗方法是口服阿司匹林和 P2Y₁₂ 受体抑制剂的双重抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)^[1]。

阿司匹林能够不可逆的抑制环氧化酶(COX)-1,同时可以防止血小板依赖性血栓形成, P2Y₁₂ 受体抑制剂包括噻吩吡啶(如氯吡格雷和普拉格雷),和环戊三唑嘧啶型抑制剂(如替格瑞洛)。氯吡格雷和普拉格雷是前药,需要肝脏中细胞色素 P450 酶的激活。替格瑞洛是一种直接作用的 P2Y₁₂ 受体非竞争性抑制剂。对于接受药物洗脱支架治疗的稳定型冠心病患者, DAPT 的推荐使用期至少为 6 个月;对于 ACS 患者, DAPT 的推荐使用期至少为 12 个月(大多数 ACS 患者通过支架植入术接受 PCI 治疗)^[2]。虽然患者持续进行抗血小板治疗,但是其仍有复发心血管事件的风险,尤其是那些高风险的患者,如糖尿病、PAD 和复杂 CAD 患者。目前推荐的稳定冠心病患者的治疗方法是小剂量阿司匹林或氯吡格雷。PAD 患者的推荐治疗是单联抗血小板治疗。然而,尽管应用抗血小板治疗,每年约 2%~5% 的冠心病和外周动脉疾病患者仍会出现严重的不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)^[3]。很多临床试验比较了不同抗血小板药物和联合抗血小板药物对 CVD 患者的疗效和安全性,试图找到更有效和更安全的策略来预防 AS 血栓事件的复发。例如, TRITON-TIMI 38 试验纳入了 13 000 例 ACS 患者(包括 STEMI 和 NSTEMI),其中 99% 接受 PCI 治疗。普拉格雷是一种更有效的 P2Y₁₂ 受体抑制剂,在降低 ACS 患者血管死亡、心肌梗死或卒中的联合终点方面优于氯吡格雷,但普拉格雷的出血率更高^[4,5]。在 PLA 试验中,在接受阿司匹林治疗的 >18 000 例 ACS (STEMI 或 NSTEMI) PCI 患者中,替格瑞洛作为一种直接作用的 P2Y₁₂ 受体抑制剂,疗效优于氯吡格雷,但在 EUCLID 试验中,有症状的 PAD 患者接受 P2Y₁₂ 受体抑制剂单药治疗并不优于氯吡格雷^[4,6]。然而,替格瑞洛在 PLA 中的有益作用体现为心肌梗死和血管死亡的减少,而在卒中方面没有差异^[4]。除了受体结合动力学的差异外,可能是由于人体对氯吡格雷缺乏反应性导致了氯吡格雷和普拉格雷/替格瑞洛在 ACS PCI 患者中疗效的部分差异。最近, IGNITE 研究显示,如果氯吡格雷与替代疗法相比,在具有 CYP2C19 功能等位基因

缺失的患者中,发生 MACE 的风险更高^[7]。由于在有稳定冠心病和/或危险因素的患者中缺乏单一抗血小板治疗的最佳保护,在 CHARISMA 试验中研究了 DAPT 的应用。这项对 15 000 例以上患者的研究表明,与阿司匹林单独使用相比,阿司匹林与氯吡格雷联合应用并不能降低心血管死亡、心肌梗死或卒中的风险^[8]。虽然有 CAD 危险因素的患者没有获益,但对先前有心肌梗死、卒中或 PAD 的患者(9 478 例患者)进行亚组分析后发现,与单独服用阿司匹林相比,服用 DAPT 的患者死亡显著减少,但大出血没有增加^[9]。PEGASUSTIMI 54 试验研究了 DAPT 超过 1 年对既往心肌梗死患者的影响,发现阿司匹林与替格瑞洛联合可以减少患者的心血管死亡,但显著增加大出血风险^[10]。

沃拉帕沙是一种 PAR1 抑制剂,代表了一类新的抗血小板治疗。两项研究通过在标准抗血小板治疗的基础上添加沃拉帕沙确定了三联抗血小板治疗对 CVD 患者的效果。TRACER 试验发现,沃拉帕沙并没有减少 ACS 患者的心血管死亡,而是增加了颅内出血^[11]。TRA 2P-TIMI 50 试验在稳定性 AS 患者中观察到心血管死亡风险降低,但由于颅内出血风险增加而停止试验^[11,12]。在 TRA 2P-TIMI 50 试验中,14% 的患者有 PAD,虽然沃拉帕沙对心血管死亡、心肌梗死或中风的复合终点没有影响,但与安慰剂相比,沃拉帕沙显著减少了 PAD 患者的急性肢体缺血(acute limb ischemic, ALI)事件和外周血运重建^[3,12]。这些研究表明,一般来说,抗血小板治疗的强化虽然提高了疗效,但往往也增加了出血风险。

2 抗凝药物

预防 CVD 患者血栓栓塞事件的另一种策略是在标准抗血小板治疗的同时添加抗凝剂。不同的试验评估了华法林和直接口服抗凝剂在 ACS 患者中的作用。

2.1 华法林 华法林是一种维生素 K 拮抗剂,通过抑制凝血因子凝血酶原、凝血因子 VII、凝血因子 IX 和凝血因子 X 上 γ -羧基谷氨酰胺结构域的形成来降低凝血作用。对 10 个试验的荟萃分析发现,服用阿司匹林和华法林的 ACS 患者,心肌梗死和缺血性卒中的发生率降低,但是与单独服用阿司匹林的患者相比,大出血率增加^[13]。这些研究是在 ACS 患者进行 PCI 和 DAPT 之前进行的,因此不能反映目前的情况。

2.2 直接口服抗凝剂 最近,一个新的抗凝剂家族被开发出来,称为直接口服抗凝剂(direct oral anticoa-

gulants, DOACs), 因为它们直接结合并抑制凝血酶或凝血因子^[14]。DOACs 包括凝血酶抑制剂达比加群酯和 Xa 因子 (FXa) 抑制剂阿哌沙班、利伐沙班、依杜沙班和贝曲西班^[14]。与维生素 K 拮抗剂相比, DOACs 的脑出血发生率更低。

自从 DOACs 被批准以来, 抗血小板和抗凝剂联合用于二级预防 AS 血栓事件的概念已经被重新讨论, 因为它们比维生素 K 拮抗剂具有更低的脑出血风险^[14]。两项试验分析了在 ACS 患者标准抗血小板治疗中添加两种不同 FXa 抑制剂的效果。将阿哌沙班添加到 DAPT 中并没有显著影响心血管死亡的主要结局 (7.5% vs 7.9%), 但显著增加了导致研究终止的主要出血^[15]。本试验中使用的阿哌沙班剂量 (5 mg, 2 次/d) 与治疗静脉血栓栓塞或房颤患者的剂量相同。在 TLAS ACS 2-TIMI 51 试验中, ACS 患者接受低剂量的利伐沙班 (2.5 或 5 mg, 2 次/d)^[16], 这低于用于治疗静脉血栓栓塞患者或预防房颤血栓栓塞卒中的治疗剂量 (20 mg, 1 次/d)。与安慰剂相比, 两种低剂量的利伐沙班都降低了心血管死亡、心肌梗死或中风的主要终点。重要的是, 与单用标准抗血小板治疗相比, 2.5 mg, 2 次/d 剂量的利伐沙班显著减少心血管死亡 (2.7% vs 4.1%), 而 5 mg, 2 次/d 剂量的利伐沙班没有观察到生存益处。与安慰剂相比, 利伐沙班使大出血和颅内出血的发生率增加, 但无致命性出血。这项研究表明, 在标准抗血小板治疗中加入 2.5 mg, 2 次/d 剂量的利伐沙班可以降低 ACS 患者的死亡率, 但代价是增加出血。

值得注意的是, 我们可以看到低剂量的利伐沙班提高了存活率, 但是因为这项研究的设计和动力都不足以观察低剂量及高剂量之间的死亡差异, 所以没有观察到高剂量的利伐沙班有这种作用。我们可以通过两种原因来解释, 一种可能的解释是, 这种效应是因为利伐沙班 5 mg, 2 次/d 的出血率高于 2.5 mg。另一种解释是凝血酶可以同时起到促凝和抗凝的作用。当凝血酶与内皮细胞上的凝血酶调节蛋白受体结合时, 它能激活抗凝血蛋白 C。事实上, 将小剂量凝血酶注入狒狒体内, 可提高活化蛋白 C (activated protein C, APC) 的水平。因此, 低剂量的利伐沙班有可能维持凝血酶依赖的 APC 生成。

稳定型冠心病和/或 PAD 患者的标准治疗是使用单一抗血小板药物治疗, 如阿司匹林或氯吡格雷。为了确定加入抗凝剂是否能改善预后, 最近的 COMPASS 试验比较了阿司匹林 (100 mg, 1 次/d)、利伐沙班 (5 mg, 1 次/d) 或阿司匹林 (100 mg, 1 次/d) 联合利伐沙班 (2.5 mg, 1 次/d) 对稳定的冠心病和

PAD 患者的疗效^[17]。与阿司匹林组相比, 利伐沙班联合阿司匹林组的心血管死亡、中风或心肌梗死的综合指数显著降低 (4.1% vs 5.4%), 然而大出血明显增加 (3.1% vs 1.9%)^[17]。与阿司匹林相比, 利伐沙班单独使用也降低了心血管死亡、心肌梗死或中风的主要预后, 但这一降低没有统计学意义。

利伐沙班与阿司匹林联合使用比单独使用阿司匹林更能降低心血管和其他原因的死亡。对这一结果最简单的解释是, 抗凝剂和抗血小板药物联合使用在预防主要血栓事件方面比单独使用阿司匹林具有更好的抗血栓活性。抗凝药物, 不仅能减少纤维蛋白的生成, 还能通过降低凝血酶的数量间接抑制血小板的活化。COMPASS 试验中缺血终点的减少支持了这一假设。与单独服用阿司匹林相比, 利伐沙班和阿司匹林联合使用显著减少了 PAD 患者肢体的主要不良事件^[18]。

在 COMPASS 试验中, 阿司匹林和利伐沙班联合使用, 其作用不仅是减少血栓形成, 血小板和凝血蛋白酶激活的蛋白酶激活受体 (PAR) 可增强炎症和 AS。阿司匹林具有抗炎活性, 阻断 FXa 会降低 PAR 信号传导。在小鼠研究中, P 选择素、P2Y₁₂ 或 CalDAG-GEFI 缺乏症与 AS 的减轻有关, 而这些缺乏症是钙依赖性血小板活化所必需的^[19-21]。小鼠研究也表明凝血酶和 FXa 抑制剂通过减少斑块炎症和增加纤维帽来稳定斑块^[22]。一项早期研究发现凝血酶抑制剂美拉加群可降低 ApoE^{-/-}小鼠的 AS, 这与基质金属蛋白酶-9 (MMP9) 的表达减少和纤维帽的增加有关^[23]。凝血酶抑制剂达比加群也有类似的结果。重要的是, 利伐沙班也能降低 ApoE^{-/-}小鼠的 AS, 这与 MMP9 和巨噬细胞水平降低有关^[24]。进一步的研究发现利伐沙班并不影响 ApoE^{-/-}小鼠已建立的病变, 但会降低炎症介质并增加斑块稳定性^[25]。尽管存在这些小鼠研究, 我们仍需要斑块本身和/或循环生物标志物水平的临床数据, 才能认为 COMPASS 中观察到的阿司匹林联合利伐沙班治疗的保护作用不仅仅是因为抗血栓活性。

3 小结

抗血小板药物一直是预防缺血性事件发生和减少心血管疾病患者死亡的治疗基础。用更有效的抗血小板药物或联合药物治疗可减少 CVD 患者的血栓事件和心血管死亡。然而, 因为血小板对止血至关重要, 所以这通常会导致出血事件发生, 例如三重抗血小板治疗的研究。A TLAS ACS 2-TMI 51 和 COMPASS 试验表明, 抗血小板药物与低剂量的

FXa 抑制剂利伐沙班联合治疗可以预防 CVD 患者缺血性事件的发生, 尽管会增加出血。未来的挑战包括: 寻找从联合抗血小板和抗凝治疗中获益最大的患者, 发现每种药物的最佳剂量及最佳抗凝和抗血小板药物。同时进一步了解这种双重治疗保护 CVD 患者的机制。

参考文献:

- [1] Patrono C, Morais J, Baigent C, *et al.* Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14): 1760 – 1776.
- [2] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, *et al.* 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1135 – 1147.
- [3] Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, *et al.* Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50[J]. *Circulation*, 2013, 127(14): 1522 – 9.
- [4] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045 – 1057.
- [5] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001 – 2015.
- [6] Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 32 – 40.
- [7] Cavallari LH, Lee CR, Beitelshes AL, *et al.* Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(2): 181 – 191.
- [8] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706 – 1717.
- [9] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1982 – 1988.
- [10] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791 – 1800.
- [11] Tricoci P, Huang Z, Held C, *et al.* Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 20 – 33.
- [12] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, *et al.* Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1404 – 1413.
- [13] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, *et al.* Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(4): 241 – 250.
- [14] Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(7): 1283 – 1288.
- [15] Alexander JH, Lopes RD, James S, *et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 699 – 708.
- [16] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9 – 19.
- [17] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1319 – 1330.
- [18] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10117): 219 – 229.
- [19] Burger PC, Wagner DD. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2661 – 2666.
- [20] Li D, Wang Y, Zhang L, *et al.* Roles of purinergic receptor P2Y₁₂ G protein-coupled 12 in the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): e81 – e89.
- [21] Boulaftali Y, Owens AP 3rd, Beale A, *et al.* Ca²⁺/DAG-GEFI deficiency reduces atherosclerotic lesion development in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 792 – 799.
- [22] Loeffen R, Spronk HMH, ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7): 1207 – 1216.
- [23] Bea F, Kreuzer J, Preusch M, *et al.* Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(12): 2787 – 2792.
- [24] Hara T, Fukuda D, Tanaka K, *et al.* Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 639 – 646.
- [25] Zhou Q, Bea F, Preusch M, *et al.* Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban[J]. *Mediators Inflamm*, 2011, 2011: 432080.

(收稿日期: 2020-05-17; 接受日期: 2020-09-07)