

口服联合抗栓药物治疗的现况和进展

王敬科 卢志怡 冷贵清 李惠萍 潘小宏

【摘要】 该文介绍各种联合抗栓治疗方案的研究现况。华法林联用氯吡格雷在不增加血栓栓塞风险的同时,减少了出血风险。以新型口服抗凝药物或者新型抗血小板药物为基础的三联抗栓治疗有增加出血风险的倾向,但相关临床试验较少,需要进一步研究。

【关键词】 心房颤动;急性冠脉综合征;经皮冠状动脉支架置入术;口服抗凝药;抗血小板

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.03.002

心房颤动(房颤)是常见的心律失常,老年患者房颤相关脑卒中等并发症明显增加,口服抗凝治疗可以有效地降低相关风险,减少致残率和致死率^[1]。冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)患者发生急性冠脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉支架置入术(PCI)后需要阿司匹林和 P2Y₁₂ 受体拮抗剂双联抗血小板治疗(DAPT),以预防支架内血栓和再狭窄,其中 5%~8% 的支架置入患者伴发房颤,而近 1/3 的房颤患者伴有冠心病,高龄者更为多见,需要给予口服抗凝和抗血小板药物的联合抗栓治疗^[2]。

联合抗栓治疗明显增加患者出血风险,可能增加死亡率。因此,如何优化口服抗栓治疗方案至关重要。

1 以华法林、阿司匹林和氯吡格雷为基础的口服联合抗栓治疗方案

Lamberts 等^[3]回顾分析 2001~2009 年丹麦全国注册因心肌梗死和 PCI 住院的 12 165 例房颤患者,比较了 1 896 例三联抗栓(华法林、阿司匹林和氯吡格雷)、1 504 例华法林联用阿司匹林、548 例华法林联用氯吡格雷、3 590 例 DAPT(阿司匹林联用氯吡格雷)治疗组患者的心肌梗死、心血管死亡、缺血性脑卒中和出血的 1 年发生率。研究发现 4 种治疗方案对减少冠脉事件再发无显著差异,但是

DAPT 组缺血性脑卒中事件显著增加,三联抗栓治疗组出血风险显著增加。Hess 等^[4]的研究入选了 4 959 例年龄>65 岁因急性心肌梗死进行 PCI 的老年房颤患者,对比三联抗栓和 DAPT 治疗方案,平均随访 2 年,发现 2 种方案全因死亡率和血栓事件相似,但是三联抗栓组的出血风险显著增加,包括颅内出血。Sambola 等^[5]比较了 289 例年龄≥75 岁患者三联治疗和 DAPT 治疗的效果,三联抗栓治疗组患者 CHA₂DS₂-VASc 评分和 HAS-BLED 评分都更高。结果 2 组全因死亡率相似,三联抗栓治疗组血栓栓塞发生率更低,而主要出血事件发生率更高。一项多中心 ORBIT-AF 注册研究入选 1 827 例冠病房颤患者,其中 155 例行三联抗栓治疗、1 468 例双联抗栓治疗、204 例采用 DAPT 方案^[6]。该研究中所有治疗组出血和脑卒中风险相似,三联抗栓治疗组患者全因住院率更高;抗栓治疗方案并没有受到患者脑卒中风险的显著影响,而患者出血风险增加时倾向于选择谨慎些的抗栓方案。

然而,2016 年 De Vecchis 等^[7]观察 98 例 PCI 术后房颤患者,发现三联抗栓、双联和 DAPT 方案的疗效和安全性相似。由于该研究样本量小,且是回顾性研究,意义有限。

以上研究均提示长期三联抗栓治疗虽然降低血栓栓塞风险,但是显著增加出血风险,包括大出血。若不予以抗凝药物,仅以 DAPT 方案,会明显增加脑卒中风险。双联抗栓治疗兼顾栓塞和出血风险,临床应用前景更好,但是在日常实践中抗凝药物应用明显不足。一项 AVIATOR 注册研究调查了 859 例有中高度脑卒中风险的房颤患者

作者单位:843000 新疆维吾尔自治区阿克苏地区第一人民医院心内科(王敬科,卢志怡),急诊科(冷贵清);325000 温州医科大学附属第一医院急诊科(李惠萍);310009 浙江大学医学院附属第二医院心内科(潘小宏)

通信作者:潘小宏,Email:heartpanxh@163.com

(CHADS₂ 评分 ≥ 2 分), PCI 术后 54% 的患者并没有口服抗凝药物^[8]。

WOEST 试验^[9]是首项研究 PCI 后联合抗凝治疗的随机对照研究, 试验入选了 289 例华法林、氯吡格雷和阿司匹林三联抗栓治疗方案和 284 例口服华法林联用氯吡格雷双联抗栓治疗方案, 结果表明, 双联抗栓治疗显著减少出血和主要心血管不良事件, 三联抗栓方案显著增加出血风险。

一些荟萃分析比较了华法林、氯吡格雷和阿司匹林三联抗栓和华法林联用氯吡格雷治疗方案。D'Asecenzo 等^[10]入选 7 000 多例患者, 发现口服华法林联用氯吡格雷较三联抗栓治疗能显著降低主要出血事件发生率, 而血栓栓塞风险相似。Liu 等^[11]的荟萃分析入选更多患者, 比较了 DAPT、三联抗栓、华法林联用阿司匹林和华法林联用氯吡格雷治疗方案。其中口服抗凝药物联用氯吡格雷和三联抗栓治疗方案较其他 2 项方案的缺血性脑卒中、心肌梗死和全因死亡率更低。三联抗栓治疗增加出血的发生率; 而口服华法林联用氯吡格雷不增加出血事件, 为最佳方案。Chen 等^[12]和 Gao 等^[13]也发现, PCI 术后的房颤患者三联抗栓治疗组和华法林联用氯吡格雷治疗组的疗效和安全性无显著差异。以上研究均支持房颤患者 PCI 术后采用华法林联合氯吡格雷的抗栓治疗方案。

2 以新型口服抗凝药 (NOAC) 为基础的联合抗栓治疗方案

NOAC 包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班, 已广泛用于预防临床非瓣膜性房颤患者的脑卒中事件。

几项大型房颤临床试验 RE-LY (达比加群酯)、ROCKET-AF (利伐沙班)、ARISTOTLE (阿哌沙班)、ENGAGE AF-TIMI48 (依度沙班) 的受试者在 NOAC 基础上联用阿司匹林的比例都占 1/3 左右。RE-LY 研究发现, 联用达比加群酯和单个抗血小板药物会增加大出血风险, 如果联用 DAPT 治疗, 出血风险会进一步升高, 并呈剂量依赖性; 150 mg 达比加群酯联用抗血小板药物治疗组和华法林联用抗血小板药物治疗组主要出血风险相似, 而 110 mg 达比加群酯组大出血风险下降^[14]。ENGAGE AF-TIMI48 研究亚组分析发现, 无论是否联用单个抗血小板药物, 依度沙班较华法林的各种出血事件均显著降低, 包括颅内出血和致命性出血事件^[15]。

几项 ACS 的大型研究均表明 NOAC 联用 DAPT 可增加出血风险^[16-18]。联用阿哌沙班和达比加群酯的临床试验由于出血增加且没有获益证据, 均提前终止^[17-18]。比较 DAPT 治疗方案和 NOAC 三联抗栓治疗方案的荟萃分析发现, 三联抗栓治疗组缺血事件和死亡率轻微下降, 而出血风险增加 2~3 倍, 只有利伐沙班组心血管死亡、心肌梗死、脑卒中和全因死亡率显著降低^[16]。但是研究排除了房颤患者, 而且利伐沙班剂量仅是预防房颤卒中常规建议剂量的 1/4, 因此该结论难以适用于并发房颤的急性冠脉综合征 (ACS) 患者。目前研究不支持 NOAC 用于三联抗栓治疗, 而 NOAC 用于双联抗栓治疗的研究结果都来源于亚组的析因分析, 还需要随机对照临床试验证实。

欧洲一项研究调查了 38 家医疗机构, 发现医师对房颤患者接受 PCI 后是否该应用 NOAC 联用 DAPT 治疗存在明显差异。约 30% 被调查者否认曾经予房颤患者联用 NOAC 和抗血小板药物, 约 25% 的被调查者认为 NOAC 和华法林疗效相同, 只有 12% 被调查者更倾向于处方 NOAC^[19]。

3 以新型口服抗血小板药物为基础的联合抗栓治疗方案

关于新型口服抗血小板药物普拉格雷或者替格瑞洛联用抗凝药物方案的临床研究较少。Sarafoff 等^[20]首次报道了 377 例接受 PCI 的患者出院时给予包括氯吡格雷或者普拉格雷的三联抗栓治疗的队列研究, 其中 21 例服用普拉格雷, 发现普拉格雷三联抗栓治疗组出血率显著增加。TRANSLATE-ACS 研究^[21]随访了 617 例 ACS 患者 PCI 术后应用三联抗栓治疗方案的疗效和安全性, 发现普拉格雷组较氯吡格雷组出血风险显著增加, 血栓栓塞事件发生率也有升高倾向。

口服抗凝药物的患者同时使用替格瑞洛的研究也很少。Braun 等^[22]关于 ACS 患者的口服抗凝药物队列研究比较了 107 例双联抗栓治疗方案 (替格瑞洛和华法林) 和 159 例三联抗栓治疗方案 (阿司匹林、华法林和氯吡格雷), 发现 2 组血栓栓塞发生率和出血事件发生率相似, 提示替格瑞洛可以和华法林联用。

4 《2016 年欧洲房颤管理指南》的建议

欧洲心脏病学会 (ESC) 更新公布的《2016 年欧洲房颤管理指南》也关注到联合抗栓治疗的必要性^[23]。该指南建议择期 PCI 术后的房颤患者应予

以三联抗栓治疗(阿司匹林、氯吡格雷和华法林)1个月,再根据出血风险继续双联抗栓治疗(华法林和阿司匹林或氯吡格雷)5个月或者11个月,之后长期口服抗凝治疗(华法林或NOAC)。ACS支架置入患者根据出血风险予以三联抗栓治疗(阿司匹林、氯吡格雷和华法林)1个月或者6个月,之后继续双联抗栓治疗(华法林和阿司匹林或氯吡格雷),直到术后1年改为长期口服抗凝治疗(华法林或NOAC)。ACS未置入支架者可不进行三联抗栓治疗。建议稳定性冠心病未置入支架者口服单药抗凝治疗。相关治疗建议大多数都是Ⅱa类推荐,没有Ⅰ类推荐,证据级别对择期PCI术后的以B级为主,而对ACS的都是C级。指南不建议三联抗栓治疗中使用新型抗血小板药物,对NOAC在双联和三联抗栓中的应用也没有明确建议。

不同患者栓塞风险和出血风险变化很大,同时受患者基础情况、临床合并症、置入支架类型、抗栓药物剂量、合并用药、支架置入后时间等因素影响很大,且缺乏随机对照研究证据,因此指南的建议较为笼统,且多为专家经验性建议,对个体指导意义有限。

5 结语

长期抗凝药物和抗血小板药物的联合口服抗栓治疗适用于房颤伴发ACS或者PCI的患者,但是在预防血栓栓塞事件的同时出血风险增加。联用华法林和氯吡格雷双联抗栓治疗方案在有效预防血栓栓塞的同时,出血风险更低。三联方案中如果使用NOAC或新型口服抗血小板药物会增加出血风险,但目前相关资料较少。当前临床联合抗栓治疗明显不足,不同医疗机构在临床实践中使用差别很大,应仔细评估患者血栓栓塞和出血风险,制定个体化方案。

参 考 文 献

[1] Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination[J]. Int J Cardiol, 2009, 137(2):102-107.

[2] Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) [J]. Europace, 2014, 16(1):6-14.

[3] Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients

after myocardial infarction and coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(11):981-989.

[4] Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al. Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(6):616-627.

[5] Sambola A, Mutuberria M, Garcia Del Blanco B, et al. Impact of triple therapy in elderly patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147245.

[6] Lopes RD, Rao M, Simon DN, et al. Triple vs dual antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease [J]. Am J Med, 2016, 129(6):592-599.

[7] De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Clinical relevance of anticoagulation and dual antiplatelet therapy to the outcomes of patients with atrial fibrillation and recent percutaneous coronary intervention with stent[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(2):153-161.

[8] Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S, et al. Balancing the risk of bleeding and stroke in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention (from the AVIATOR Registry) [J]. Am J Cardiol, 2015, 116(1):37-42.

[9] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2013, 381(9872):1107-1115.

[10] D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(9):1185-1193.

[11] Liu J, Fan M, Zhao J, et al. Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: traditional and Bayesian meta-analyses of clinical trials[J]. Int J Cardiol, 2016, 205:89-96.

[12] Chen CF, Chen B, Zhu J, et al. Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients requiring oral anticoagulant treatment: a meta-analysis [J]. Herz, 2015, 40(8):1070-1083.

[13] Gao XF, Chen Y, Fan ZG, et al. Antithrombotic regimens for patients taking oral anticoagulation after coronary intervention: a meta-analysis of 16 clinical trials and 9,185 patients[J]. Clin Cardiol, 2015, 38(8):499-509.

[14] Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial[J]. Circulation, 2013, 127(5):634-640.

[15] Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, et al. Concomitant use of

- single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis from the ENGAGE AF-TIMI48 trial [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5 (2):e002587.
- [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] Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial[J]. Eur Heart J, 2011, 32(22):2781-2789.
- [18] 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.
- [19] Larsen TB, Potpara T, Dagres N, et al. Preference for oral anticoagulation therapy for patients with atrial fibrillation in Europe in different clinical situations: results of the european heart rhythm association survey[J]. Europace, 2015, 17(5): 819-824.
- [20] Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61 (20): 2060-2066.
- [21] Jackson LR, Ju C, Zettler M, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS study [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(14):1880-1889.
- [22] Braun OÖ, Bico B, Chaudhry U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome[J]. Thromb Res, 2015, 135(1):26-30.
- [23] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70(1):50.

(收稿:2016-11-22 修回:2017-01-05)

(本文编辑:丁媛媛)

• 敬告读者 •

为了更好地服务读者和作者,提高稿件的处理速度和效率,缩短文章发表周期,《国际心血管病杂志》编辑部启用远程采编系统(网址:<http://gjxxgzz.paperopen.com>)。进入网站,点击左上侧“作者投稿”栏,登记作者信息,注册成功后即可在线投稿。请作者以实名、常用电子邮箱和移动电话登记,以便于后续与您联系。

本刊编辑部