

冠心病抗栓药物新进展

朱建兵 张俊峰

【摘要】 抗血栓药物主要分为抗血小板和抗凝两大类。近年来,新型抗血栓药物不断涌现,且相应的临床试验陆续公布,将冠心病的抗栓治疗引入了新的时代。继氯吡格雷之后,新型抗血小板药物普拉格雷、替格瑞洛、坎格雷洛、依诺格雷相继问世;血小板糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂、蛋白酶激活受体-1抑制剂逐步走向临床;新型抗凝药物比伐卢定、磺达肝癸钠、利伐沙班的成熟等都为冠心病患者的抗栓治疗提供了新的选择。

【关键词】 抗栓药物;冠心病;急性冠脉综合征

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.03.010

动脉粥样硬化斑块的破裂、继发血栓形成是绝大多数急性心血管事件发生、发展的主要病理生理基础。因此,抗栓治疗是冠心病防治的重要基石。血小板和凝血酶是血栓形成过程中的两个关键因子。根据抗栓作用分别称为抗血小板药物和抗凝药物。

1 抗血小板药物

1.1 血小板 P2Y₁₂ 受体拮抗剂

1.1.1 普拉格雷(prasugrel) 普拉格雷与目前常用的氯吡格雷的代谢途径相似,均为肝脏细胞色素 P450(CYP450)酶依赖途径代谢,但活性产物转化率远高于氯吡格雷。同时,普拉格雷的活化速度更快,作用更持久。大规模随机、多中心、双盲临床研究 TRITON-TIMI 38 证实,普拉格雷组主要终点事件(心因性死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中)发生率、靶血管血运重建率及支架内血栓形成均低于氯吡格雷组^[1]。相比氯吡格雷,普拉格雷大出血发生率也明显升高,因此,对于高龄、出血性疾病、卒中病史、血小板减少等高出血风险患者应慎用。

1.1.2 替格瑞洛(ticagrelor) 不同于氯吡格雷和普拉格雷,替格瑞洛不需要经过肝脏 CYP450 酶依赖途径代谢,口服吸收后可迅速直接起效。同时,

替格瑞洛可逆性抑制二磷酸腺苷(ADP)与 P2Y₁₂ 受体结合,停药后血小板功能可以迅速恢复。随机、双盲、平行临床试验 PLATO 研究证实,随访6~12个月,替格瑞洛组主要复合终点事件(死亡、心肌梗死、卒中)明显低于氯吡格雷组(9.8%对11.7%, $P<0.001$);两组出血事件发生率无显著差异^[2]。美国 FDA 已于 2011 年 6 月正式批准替格瑞洛上市。

1.1.3 坎格雷洛(cangrelor) 坎格雷洛是三磷酸腺苷(ATP)类似物,可逆性抑制 ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合,需通过静脉给药。大规模双盲、随机临床试验 CHAMPION PHOENIX 纳入 11 145 例经皮冠状动脉介入治疗(PCI)冠心病患者,坎格雷洛对比氯吡格雷负荷剂量,以 48 h 死亡、心肌梗死、靶血管血运重建和支架内血栓为主要观察终点。结果显示,终点事件发生率 4.7%对 5.9%(OR = 0.78, 95% CI: 0.66~0.93, $P=0.005$), 48 h 大出血发生率 0.16%对 0.11%(OR = 1.50, 95% CI: 0.53~4.22, $P=0.44$)^[3]。坎格雷洛显著减少急性冠脉综合征(ACS)患者 PCI 围术期主要不良心血管事件的发生,而严重出血风险并没有增加。无论对于 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)或不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者,尤其是 ACS 拟行 PCI 的患者,坎格雷洛是迄今比较理想的抗血小板药物。

1.1.4 依诺格雷(elinogrel) 依诺格雷是第一个既可以口服又可以静脉给药的可逆性 ADP 受体拮抗剂,不需要经过肝脏转化,直接给药即可起效。

基金项目:上海申康级医院适宜技术推广应用项目(SHDC12012210)

作者单位:201999 上海交通大学医学院附属第三人民医院心脏科

通信作者:张俊峰,Email: jfzhang_dr@163.com

最近的Ⅱ期临床研究 INNOVATE-PCI,共纳入 652 例行非急诊 PCI 的冠心病患者,随访 120 d,对比依诺格雷和氯吡格雷临床应用的安全性和疗效^[4]。依诺格雷组和氯吡格雷组在随访 48 h 或 120 d 心肌梗死溶栓出血发生率或临床相关出血发生率上无显著差异^[4]。依诺格雷的特点在于可静脉给药,起效迅速,远远快于口服 ADP 受体拮抗剂,这对于患 ACS 需直接行急诊 PCI 治疗的患者非常有益。

1.2 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂

GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂通过占据 GP Ⅱb/Ⅲa 受体的结合位点,阻碍纤维蛋白原与其结合,进而抑制血小板聚集,是迄今最强的抗血小板药物,是 ACS 抗血小板治疗的一个重要进展^[5]。

1.2.1 替罗非班(tirofiban) 替罗非班是目前国内唯一上市的 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂,非肽类,竞争性与 GP Ⅱb/Ⅲa 受体可逆性结合,半衰期短。一项探索替罗非班疗效和安全性的多中心、随机、双盲前瞻性注册研究 ON-TIME 2 证实,与安慰剂相比,替罗非班可使行 PCI 的 STEMI 患者临床获益,且不增加住院期间风险,ST 段无论在 PCI 前还是术后 1 h 均回落明显;术前造影 TIMI 2~3 级比例高于安慰剂组。两组患者住院期间大出血和小出血发生率均没有明显差异。替罗非班组 30 d 主要不良心血管事件呈下降趋势,死亡、再梗死、靶血管血运重建发生率也低于安慰剂组^[6]。

1.2.2 阿昔单抗(abciximab) 阿昔单抗具有非特异性、不可逆性及免疫原性。注册研究 EUROTRANSFER 表明,等 PCI 的 STEMI 患者分别上游使用或下游使用阿昔单抗,无论在高危组和低危组,30 d 和 1 年内均显示出明显的临床预后优势,分别两组患者 30 d 内出血事件并无增加。特别是在 STEMI 高危组,与下游使用者相比上游使用阿昔单抗,30 d(6.3% 对 11.8%, $P=0.03$)和 1 年内(8.7% 对 15.8%, $P=0.01$)死亡率明显降低^[7]。然而,由于阿昔单抗的不可逆性和半衰期长的特性,应用于需要紧急行冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者,易增加额外出血的风险,从而导致 CABG 相关并发症和死亡率的增加。因此,新版指南建议,行 CABG 前,替罗非班或依替巴肽需停用至少 2~4 h,而阿昔单抗需停用至少 12 h^[8]。

1.2.3 依替巴肽(Eptifibatide) 依替巴肽通过识别 KGD 序列,结合高度特异竞争性 GP Ⅱb/Ⅲa 受

体,半衰期短,约为 2.5 h。EARLY ACS 研究共包含 9 166 例行经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)的 NSTEMI 患者,对比安慰剂,依替巴肽在降低 30 d 死亡率方面作用明显($OR=0.85$, 95% CI:0.73~0.99)。依替巴肽对 PTCA 患者的临床预后改善主要得益于 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂的血栓抑制效应^[9]。

替罗非班、阿昔单抗、依替巴肽 3 种药物在临床短期、长期疗效和安全性方面并没有显著的差异,但对于医院不能开展 PCI 而需转院的患者,在 STEMI 发作 4 h 内,使用阿昔单抗可能降低死亡率。由于口服珍米洛非班(xemilofiban)和夫雷非班(fradafiban)对 ACS 的疗效仍不确切,目前尚未正式批准用于临床^[10]。

1.3 蛋白酶激活受体-1 抑制剂

凝血酶是重要的血小板激活剂,凝血酶介导的血小板聚集是血栓形成的主要环节。蛋白酶激活受体(PAR)正是凝血酶介导的血小板聚集的关键受体,PAR-1 是起主要作用的 PAR 亚型^[11]。目前,进入临床试验的 PAR-1 药物主要有 vorapaxar 和 atopaxar。纳入 26 499 例研究对象的 TRA 2P-TIMI 50 临床试验,旨在探究 vorapaxar 的长期安全性和疗效^[12]。随访 3 年,主要观察终点为心因性死亡、心肌梗死及中风。结果表明,vorapaxar 组主要观察终点发生率为 9.3%,明显低于安慰剂组 10.5%($HR=0.87$, 95% CI: 0.80~0.94, $P<0.001$)。Vorapaxar 明显降低稳定型冠心病患者心血管死亡事件和缺血事件发生率。然而,其可增加接受标准抗栓治疗冠心病患者的出血风险,特别是颅内出血的概率^[12]。因此,对于有中风病史的冠心病患者,临床应用需要谨慎。随机、双盲 LANCELOT-ACS 多中心临床研究表明,与安慰剂组相比,atopaxar 组在心血管死亡、心肌梗死、卒中及缺血复发方面无明显下降(5.63%对 3.25%, $P=0.20$)。然而,atopaxar 并未增加 CURE 和 TIMI 定义的出血发生率,同时明显减少 ACS 患者的早期缺血发生风险^[13]。

2 抗凝药物

2.1 比伐卢定(bivalirudin)

比伐卢定属于直接凝血酶抑制剂,活性成分为水蛭素衍生物,可直接、特异、可逆性结合凝血酶作用位点,迅速而短暂地抑制凝血酶活性达到抗凝效

果。HORIZONS-AMI 是国际上首项评价比伐卢定用于 STEMI 直接 PCI 围手术期安全性和有效性的 大规模临床试验。随访 1 年后,对比 GP II b/III a 受体拮抗剂联合肝素,比伐卢定组心因性死亡 (2.1% 对 3.8%, $P=0.005$) 和全因性死亡 (3.5% 对 4.8%, $P=0.037$) 均明显降低^[14]。3 年随访显示,比伐卢定比 GP II b/III a 受体拮抗剂联合肝素 优势更加明显:全因死亡 (5.9% 对 7.7%, $P=0.03$)、心因性死亡 (2.9% 对 5.1%, $P=0.001$)、心肌梗死复发 (6.2% 对 8.2%, $P=0.04$)、大出血 (6.9% 对 10.5%, $P=0.0001$) 发生率均显著降低, 预后明显改善^[15]。2012 年欧洲心脏学会 (ESC) STEMI 治疗指南建议,STEMI 患者 PCI 围手术期 抗栓策略中比伐卢定优于 GP II b/III a 受体拮抗剂 联合肝素治疗,证据级别为 I b^[8]。

2.2 磺达肝癸钠 (fondaparinux sodium)

磺达肝癸钠是间接 Xa 因子抑制剂,通过促进 抗凝血酶对 Xa 因子的抑制作用而达到抗凝效果。 既往大型临床研究 OASIS-5 试验证明,磺达肝癸钠 在降低 ACS 患者 9 d 死亡率、缺血事件方面并不劣 于依诺肝素。随后的 OASIS-6 试验也证实,相对常 规治疗(安慰剂或者普通肝素),磺达肝癸钠应用于 STEMI 患者的 9 d (7.4% 对 8.9%, $P=0.003$) 和 30 d (9.7% 对 11.2%, $P=0.008$) 联合终点(死亡、 再梗死)明显降低。两组出血事件无明显差异。亚 组分析显示,磺达肝癸钠对于 PCI 围手术期患者容 易增加大出血的发生率,但对于接受溶栓治疗患者 效果显著^[6]。

2.3 利伐沙班 (rivaroxaban)

利伐沙班是一种新型的口服直接 Xa 因子抑制 剂,能够特异性、竞争性、选择性与其活化位点结 合,抑制游离和结合 Xa 因子活性。利伐沙班 II 期 临床试验 (ATLAS ACS-TIMI 46) 是一项双盲、剂 量递增性、多中心大规模临床研究,共纳入 ACS 患 者 3 491 例。研究结果表明,利伐沙班有可能降低 缺血事件的发生,但是出血风险呈剂量依赖性^[16]。 鉴于利伐沙班应用于 ACS 患者的表现,进一步实施 的 III 期临床试验 (ATLAS ACS2-TIMI 51) 取得最新 进展:对比安慰剂组,利伐沙班组复合不良事件终 点(死亡、心肌梗死、卒中)发生率明显降低 (8.9% 对 10.7%, $P=0.008$);同时能够降低 PCI 术后支 架内血栓的发生率;在安全性方面,利伐沙班增加

大出血和颅内出血发生率,但不增加致死性出血。 此外,利伐沙班低剂量组非 CABG TIMI 大出血率 高于安慰剂组,但明显低于高剂量组^[17]。

抗栓作为治疗 ACS 的核心,如何规范合理地联 合运用抗血栓药物成为我们必须面对的问题。抗 栓药物的使用仍然存在一些疑虑,比如药物临床应 用的最佳时机、最佳剂量、联合抗血小板和抗凝药 物的策略;抗栓药物临床使用的有效性和安全性仍 需要不断探索和验证,最大可能地改善冠心病患者 的预后和经济负担,减少临床应用的出血风险。

参 考 文 献

- [1] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 373(9665): 723-731.
- [2] 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.
- [3] Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events [J]. N Engl J Med, 2013, 368(14): 1303-1313.
- [4] Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing IntraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y(12)-receptor inhibitor, versus clopidogrel to eValuate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI) [J]. Am Heart J, 2010, 160(1): 65-72.
- [5] Bledzka K, Smyth SS, Plow EF. Integrin alphaIIb beta3: from discovery to efficacious therapeutic target [J]. Circ Res, 2013, 112(8): 1189-1200.
- [6] Showkathali R, Natarajan A. Antiplatelet and antithrombin strategies in acute coronary syndrome: state-of-the-art review [J]. Curr Cardiol Rev, 2012, 8(3): 239-249.
- [7] Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER registry [J]. Am Heart J, 2009, 158(4): 569-575.
- [8] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2569-2619.
- [9] Wang TY, White JA, Tricoci P, et al. Upstream clopidogrel use and the efficacy and safety of early eptifibatide treatment

- in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY ACS) trial [J]. *Circulation*, 2011, 123 (7): 722-730.
- [10] Brugts JJ, Mercado N, Hu S, et al. Relation of periprocedural bleeding complications and long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary revascularization (from the Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events [EXCITE] Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(7): 917-922.
- [11] Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(2): 253-262.
- [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] O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial [J]. *Circulation*, 2011, 123(17): 1843-1853.
- [14] Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9696): 1149-1159.
- [15] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2193-2204.
- [16] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9683): 29-38.
- [17] 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.

(收稿:2014-01-23 修回:2014-04-01)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 162 页)

参 考 文 献

- [1] 张晓春. 先天性心脏病介入封堵术后血小板减少的原因探讨 [D]. 复旦大学, 2011.
- [2] Li P, Chen F, Zhao X, et al. Occurrence and clinical significance of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing transcatheter device closure for congenital heart defect [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(6): 882-888.
- [3] Zhou D, Zhang X, Pan W, et al. Decline in platelet count after percutaneous transcatheter closure of congenital heart disease [J]. *Acta Cardiol*, 2013, 68(4): 373-379.
- [4] Zeng XC, Wu WF, Huang K, et al. Enhanced prothrombin formation and platelet activation in Chinese patients after transcatheter closure of atrial septal defect [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(7): E6-E9.
- [5] Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR, et al. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder [J]. *Congenit Heart Dis*, 2010, 5 (1): 32-37.
- [6] Zhang P, Zhu XY. Severe thrombocytopenia complicating transcatheter occlusion of a patent ductus arteriosus [J]. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25(5): E88-E92.
- [7] Yu ML, Huang XM, Wang JF, et al. Safety and efficacy of transcatheter closure of large patent ductus arteriosus in adults with a self-expandable occluder [J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(6): 440-445.
- [8] Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(3): 541-563.
- [9] Vales L, Kanei Y, Ephrem G, et al. Intra-aortic balloon pump use and outcomes with current therapies [J]. *J Invasive Cardiol*, 2011, 23(3): 116-119.
- [10] De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, et al. Decline in platelet count in patients treated by percutaneous coronary intervention: definition, incidence, prognostic importance, and predictive factors [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (9): 1079-1087.
- [11] Bream-Rouwenhorst HR, Hobbs RA, Horwitz PA. Thrombocytopenia in patients treated with heparin, combination antiplatelet therapy, and intra-aortic balloon pump counterpulsation [J]. *J Interv Cardiol*, 2008, 21 (4): 350-356.
- [12] Casado-Arroyo R, Gargallo C, Lanás AA. Balancing the risk and benefits of low-dose aspirin in clinical practice [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(2): 173-184.
- [13] Thiagarajan P, Afshar-Kharghan V. Platelet transfusion therapy [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(3): 629-643.

(收稿:2014-02-10 修回:2014-04-14)

(本文编辑:金谷英)