

阿司匹林、氯吡格雷和华法令三联抗栓方案在冠心病治疗中的应用

唐伟良¹, 彭放¹, 王兴祥² 综述, 郭航远¹ 审校

(1. 绍兴市人民医院 浙江大学绍兴医院, 浙江省绍兴市 312000; 2. 浙江大学医学院附属第一医院心血管内科, 浙江省杭州市 310029)

[关键词] 阿司匹林; 氯吡格雷; 华法令; 三联抗栓治疗; 冠心病

[摘要] 冠心病支架植入术后患者常规需要接受阿司匹林、氯吡格雷的双联抗血小板治疗, 而当上述患者同时存在心房颤动、左心室血栓等抗凝治疗指征时, 常常需要选择阿司匹林、氯吡格雷和华法令的三联抗栓治疗方案。然而, 该治疗方案常伴随着显著的出血风险, 其安全性、有效性、必要性等问题长期困扰着临床医师, 也是当前研究者争论的一大热点问题。文章通过复习近年来的文献报道, 对三联抗栓治疗在冠心病患者中的应用作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Application of Triple Antithrombotic Therapy Combined with Aspirin, Clopidogrel and Warfarin in Patients with Coronary Heart Disease

TANG Wei-Liang¹, PENG Fang¹, WANG Xing-Xiang², and Guo Hang-Yuan¹

(1. Shaoxing People's Hospital & Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Shaoxing, Zhejiang 312000; 2. The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310029, China)

[KEY WORDS] Aspirin; Clopidogrel; Warfarin; Triple Antithrombotic Therapy; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] The patients after coronary stent implantation requires regular dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. When these patients are complicated with indications for anticoagulation therapy, such as atrial fibrillation, left ventricular thrombosis and so on, the triple antithrombotic therapy combined with aspirin, clopidogrel and warfarin is usually employed. However, because of significant bleeding risk of this treatment, clinicians are puzzled with its safety, effectiveness and necessity, and researchers currently debate this as a hot spot. In this paper, we have reviewed the recent literatures about the triple antithrombotic therapy, and discussed the application of this treatment in patients with coronary heart disease.

2007年,美国心脏病学会/美国心脏协会/心血管造影和介入学会(ACC/AHA/SCAI)关于经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的指南^[1]修改和新增了对阿司匹林、氯吡格雷和华法令三联抗栓治疗的推荐,提出对PCI术后有抗凝指征(如心房颤动、左心室血栓等)的患者加用抗凝药物(I,A),但同时指出三联抗栓治疗会增加出血风险(I,B),并建议接受三联抗栓治疗的患者使用小剂量的阿司匹林(75~81 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d),而国际标准化比值(INR)则需严格控制在2.0~2.5之间(I,C)。由于

三联抗栓治疗伴随着显著增加的出血风险,该治疗方案的安全性、有效性、必要性等问题迅速成为研究者关注的热点。临床医生在为有三联抗栓治疗适应症的患者制定治疗方案时,也常因该方案潜在的出血风险犹豫不决。然而,目前关于该治疗的研究十分有限,研究者对其安全性、有效性、必要性及如何因人而异地制定个性化治疗方案等问题均未达成共识。本文通过复习近年来的文献资料,对三联抗栓方案在冠心病治疗中的应用作一综述。

[收稿日期] 2011-10-06

[作者简介] 唐伟良, 硕士, 医师, 主要从事冠心病发病、预防的基础研究以及肺动脉高压的细胞移植治疗研究, E-mail 为 twl-sxyz@163.com。彭放, 硕士, 主任医师, 主要从事冠心病、高血压病、心力衰竭、心律失常等临床研究。通讯作者郭航远, 博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心肌病、冠心病和高血压的基础和临床研究, E-mail 为 ghangyuan@hotmail.com。

1 药物简介

1.1 阿司匹林

阿司匹林即乙酰水杨酸,是一个拥有百年历史的经典抗血小板药物。低浓度的阿司匹林作用于环氧合酶(COX)的丝氨酸位点,通过对该位点的乙酰化使 COX 永久失活,减少由其介导的血栓素 A₂ 的生成,从而抑制血小板的聚集以实现抗血栓作用。当前,作为抗血小板治疗的基石,阿司匹林已经成为冠心病缺血事件一级和二级预防的首选。

1.2 氯吡格雷

氯吡格雷是噻吩吡啶类衍生物,是一种无活性的药物前体。该药物在体内经肝脏细胞色素 P450 酶系(CYP450 酶系,主要是 CYP3A4、CYP3A5)氧化后成为有活性的代谢产物,与二磷酸腺苷(ADP)受体 P2Y₁₂ 的半胱氨酸残基形成二硫键,不可逆地阻断 ADP 与其受体的结合,进而阻断 ADP 激活血小板聚集的整个过程^[2]。当前,氯吡格雷已成为 PCI 患者抗血小板治疗的“标准”^[3]。

1.3 华法令

华法令属于香豆素类口服抗凝药,是一种维生素 K 拮抗剂。华法令的抗凝机制是阻止维生素 K 环氧化物转变为氢醌形式,使维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 和抗凝血因子蛋白 C 及蛋白 S 的谷氨酸残基 γ 羧化作用发生障碍,导致合成没有活性的前体,进而发挥抗凝血作用^[4]。目前,由于其强大的抗凝作用,华法令已被广泛用于心房颤动、机械瓣膜植入等患者的抗栓治疗。

2 三联抗栓治疗的有效性和重要性

多项研究表明,对于急性冠状动脉综合征(ACS)及 PCI 术后的患者,阿司匹林和氯吡格雷的双联抗血小板治疗可以显著减少心血管事件的发生^[5-9];而对于存在如心房颤动、左心室血栓、严重的左心功能障碍、机械瓣膜植入、深静脉血栓等抗凝指征的患者,华法令的使用也得到广泛认可^[10]。据此,当冠心病患者存在心房颤动、左心室血栓等抗凝指征时,就有必要接受联合阿司匹林、氯吡格雷和华法令的三联抗栓治疗。相关研究陆续报道了三联治疗为上述患者带来的临床获益。ACTIVE 研究^[11]提示,与双联治疗相比,华法令的使用能使心房颤动患者脑卒中或其他全身血栓栓塞事件减少 42%。Ruiz-Nodar 等^[12]对 426 例 PCI 术后的慢性心房颤动患者随访 2 年后发现,双联治疗患者出

现血栓栓塞及死亡事件的风险分别为三联治疗患者的 4 倍和 2 倍。Nguyen 等^[13]对 800 例 ACS 支架植入术患者研究后还发现,即使是与阿司匹林 + 华法令或氯吡格雷 + 华法令的双联抗栓治疗相比,三联抗栓治疗组半年内发生卒中的事件也明显减少(0.7% 比 3.4%, $P=0.02$)。ACC/AHA/SCAI 2007 年及 2009 年 PCI 指南^[1,14]也均按 I 类建议推荐对存在心房颤动、左心室血栓等抗凝指征的 ACS 患者采用三联抗栓治疗。综上,现有的循证医学证据已充分证明了三联抗栓治疗对有抗凝指征的冠心病患者是有效和有益的。当前最为关注的并不是此方案的疗效,而是可能增加的出血风险,即安全性问题。

3 三联抗栓治疗的安全性

我们以 PubMed 为主要检索来源,检索出近 10 年 13 篇有关三联抗栓治疗的研究。这些文献中,4 个研究^[15-18]报道了三联抗栓治疗会显著增加患者出血风险,甚至还有可能增加心肌梗死和死亡的风险,而相应的临床获益却并不明显,因而相关的研究者明确表示不推荐使用三联抗栓治疗。根据这些研究,加用华法令后患者的出血风险较双联治疗增加 2 ~ 5 倍, Mattichak^[15]、Khurram^[16]、DeEugenio^[17]等更是发现三联抗栓治疗的每年人均出血率高达 21% ~ 37.2%, 主要出血事件的发生率也高达 11.5% ~ 28%。如此高的出血风险,似乎很容易将该治疗方案予以否决。此外, Mattichak 等^[15]还发现三联治疗并不能减少患者再发心肌梗死的风险,而 Karjalainen 等^[18]甚至发现华法令与抗血小板药物的联用增加了发生心因性死亡、再发心肌梗死、罪犯血管再次接受血管再通治疗、支架内血栓形成等事件的风险(21.9% 比 11%, $P=0.003$)。这些研究表明,华法令的联用在使患者承担高出血风险的同时,不仅不能提高其临床获益,反而还增加了出现其他不良事件的风险。然而, DeEugenio 等^[17]报道发生主要出血事件患者的平均 INR 为 3.4 (范围: 1.19 ~ 9.89), 显著高于指南推荐的范围, Khurram 等^[16]报道出血与未出血患者的 INR 无明显差异,其余 2 个研究则未报道患者出血时 INR 的情况。Karjalainen 等^[18]发现加用华法令会增加发生缺血事件的风险,但该研究中三联治疗患者发生缺血事件的风险理论上就高于双联治疗患者,且其中部分患者未能坚持长期规则用药,或许会对研究结果造成一定偏倚。此外,这些研究收集的病例数量较少,且

均为回顾性研究,可靠性值得商榷。

与上述研究相反,似乎有更多的研究者对三联治疗持支持态度。Ruiz-Nodar 等^[12]明确指出对于 PCI 术后有抗凝治疗指征的患者,三联抗栓治疗应作为首选。Porter^[19]、Nguyen^[13, 20]等则认为对于有抗凝需要的患者,短期(30 天)使用三联抗栓治疗并不显著增加出血风险,是安全可行且能使患者获益的。Rossini 等^[21]更是认为,在严格控制 INR 的前提下,长期使用三联治疗也并不增加出血风险,对有指征的患者采取三联治疗是安全可行且有必要的。Orford^[22]和 Konstantino^[23]等则谨慎地认为,虽然三联抗栓治疗显著增加了出血风险,但在严格控制 INR 的前提下,对有强烈抗凝指征的患者使用三联治疗仍是有益的。此外, Buresly 等^[24]虽然没有直接对三联治疗方案做出评价,但他们认为对于心房颤动、机械瓣膜置换术后等患者,加用华法令显然要优于双联抗血小板治疗。该项研究还进一步指出,年龄(≥ 75 岁)、消化性溃疡、脑血管意外、近期活动性出血史、慢性肾功能衰竭、血糖控制不佳以及在急性心肌梗死住院期间发生出血事件等是抗栓治疗出血的高危因素,并建议对于存在这些高危因素的患者需谨慎用药和严密随访。这对于临床制定个性化的治疗方案具有很好的指导意义。

在这些支持三联治疗的研究中, Ruiz-Nodar 等^[12]的报告值得重点关注。在该研究中,研究者选择进行三联治疗和双联治疗的对象均为 PCI 后同时伴发心房颤动的患者,对其进行 595 天(中位数)随访后发现:与双联治疗组相比,三联治疗组的主要出血事件未显著增加(14.9% 比 9.0%, $P=0.19$),微小出血事件也未明显增加(12.6% 比 9.0%, $P=0.32$),但栓塞事件显著减少(1.7% 比 6.9%, $P=0.02$),死亡率也明显降低(17.8% 比 27.8%, $P=0.02$),而综合死亡、心肌梗死、再次接受血管再通治疗等事件后分析,三联治疗的总体获益也更为明显(26.5% 比 38.7%, $P=0.01$)。该研究表明,对于伴发心房颤动且无明显出血风险的 PCI 术后患者,三联抗栓治疗并不增加其出血风险,但在预防不良事件上的获益却十分显著。据此,作者强烈推荐三联治疗应成为伴发心房颤动且无显著出血风险的 PCI 术后患者的首选。值得注意的是,该研究中三联治疗组和对照组的患者面临同样的卒中风险,且研究者同时报道了两种不同治疗方案下出血和缺血事件发生的情况,这对于评价三联治疗的出血风险和临床获益有极大的参考价值。

另一个值得关注的是 Rossini 等^[21]的研究报告。他们选择了 102 例支架术后伴有机瓣膜植入的患者作为三联治疗组,另选 102 例支架植入的患者进行双联治疗。该研究的特别之处是十分重视将 INR 控制在 2.0~2.5 之间。随访 18 个月后他们发现:三联治疗组的出血风险无显著增加(10.8% 比 4.9%, $P=0.1$),三联治疗组发生出血事件患者的 INR 明显高于同组未出血者(2.8 ± 1.1 比 2.3 ± 0.2 , $P=0.0001$),而三联治疗组 INR 在 2.0~2.5 之间的患者出血风险则远远低于同组 INR > 2.5 的患者(4.9% 比 33%, $P=0.00019$)。作者同时指出, INR > 2.6 是出血的独立危险因素。根据这一研究结果,作者认为在严格控制 INR 的前提下,长期使用三联抗栓治疗也并不增加出血风险,对有指征的患者采取三联抗栓治疗是安全可行且有必要的。这一结果也得到了 Porter 和 Orford 等研究者的支持。Porter 等^[19]将患者 INR 严格控制在 2.0~2.5 之间,治疗 30 天内仅有 1 例(0.6%)发生主要出血事件。Orford 等^[22]对 66 例 PCI 术后接受三联治疗的患者随访 12 个月后发现:6 例患者发生出血事件,其中 4 例患者的 INR 分别为 12.4、9.6、3.7 和 1.0,其余 2 例未见报道;当上述患者将 INR 控制在 2.0~3.0 后则无后续出血事件发生。这些研究结果向传统“三联抗栓治疗将增加出血风险”的观点提出了有力的挑战,但前提是将 INR 严格控制在合理范围内。事实上,三联治疗患者发生出血事件时,其 INR 往往没有控制在 2.0~2.5 的范围,甚至是严重偏离指南推荐的范围。如果每个患者都能将 INR 严格控制在合理范围内,或许出血事件将明显减少。

此外, Schwalm 等^[25]也在前壁心肌梗死的患者中展开三联抗栓治疗有效性的研究。遗憾的是,虽然他们募集了 295 例患者,但经过筛选后仅有 20 例患者入选该研究。由于样本容量过小且随访时间过短(3 个月),研究者未能就三联抗栓治疗的风险、获益等问题得出有意义的结论。

综上,三联抗栓治疗带来的出血风险是不容忽视的,临床医生以及患者须对其高度警惕,但这并不意味着三联治疗成了不可触及的禁区,当患者 INR 严格控制在合理范围内,例如指南推荐的 2.0~2.5,三联治疗带来的出血风险仍是可以接受的。

4 为患者制定合理的三联抗栓治疗方案

ACC/AHA/SCAI2007 年及 2009 年 PCI 指

南^[1,14]推荐存在心房颤动、左心室血栓等抗凝指征的 ACS 患者需加用华法令,但同时指出三联抗栓治疗会增加出血风险(I, B),并建议接受三联抗栓治疗的患者宜使用小剂量的阿司匹林(75 ~ 81 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d),而 INR 则需严格控制在 2.0 ~ 2.5 之间(I, C)。此外,在制定治疗方案时有必要对患者进行全面评估以排除出血高危因素,包括年龄 ≥ 75 岁、既往脑卒中史、消化性溃疡、近期活动性出血(≤ 6 个月)、严重的肾功能衰竭(肌酐清除率 ≤ 30 mL/min)、高血压(收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg)以及血糖控制不佳等^[19, 26]。对于存在上述风险的患者,采用双联治疗或许更为合理。在排除了高出血风险后,可以考虑按指南的推荐对患者使用三联治疗。然而,由于华法令的药效受到饮食、药物、生活习惯以及个体差异等影响^[27],患者 INR 的调控仍然很不理想,且今后很长一段时间内这仍将是一个非常棘手的问题。我们期待既能发挥强大抗凝作用又能规避出血风险的新药被开发以替代华法令,届时三联抗栓治疗的出血难题或许就迎刃而解了。

5 小结

联合阿司匹林、氯吡格雷和华法令的三联抗栓治疗在预防血栓栓塞和支架内血栓形成的同时也增加了患者的出血风险,但在严格控制 INR 的前提下,其出血风险对于有三联治疗指征的患者来说是可以接受的。综合当前的研究及指南,对于 ACS、PCI 术后同时伴有强烈抗凝指征的患者,在排除出血高危因素后,华法令加用小剂量的阿司匹林(75 ~ 81 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)的三联治疗是相对安全和有益的,而将 INR 良好控制在 2.0 ~ 2.5 之间是减小出血风险的关键。

然而,目前关于三联治疗的研究不多,且现有的研究结果也不尽一致甚至截然相反。我们期待出现更多相关的研究报告,以助早日明确该方案在临床的应用价值。

[参考文献]

[1] King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(2): 172-209.

[2] Clarke TA, Waske LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31: 53-59.

[3] Mega JL, Close SI, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to Clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 354-362.

[4] 卢业伟, 徐健. 心房颤动的药物抗栓治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31: 185-190.

[5] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324: 71-86.

[6] Messmore HL, Jeske WP, Wehrmacher W, et al. Antiplatelet agents: current drugs and future trends[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2005, 19: 87-117.

[7] Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 1993, 22: 1 004-009.

[8] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study [J]. Circulation, 2003, 108: 1 682-687.

[9] Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366: 1 622-632.

[10] Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: 95-109.

[11] ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2006, 367: 1 903-912.

[12] Ruiz-Nodar J, Marin F, Antonio Hurtado J, et al. Anti-coagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51: 818-825.

[13] Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the global registry of acute coronary events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent[J]. Eur Heart J, 2007, 28: 1 717-722.

[14] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused

- updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2205-241.
- [15] Mattichak SJ, Reed PS, Gallagher MJ, et al. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction[J]. *J Interv Cardiol*, 2005, 18: 163-166.
- [16] Khurram Z, Chou E, Minutello R, et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding[J]. *J Invasive Cardiol*, 2006, 18: 162-164.
- [17] DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M, et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long term warfarin therapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27: 691-696.
- [18] Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 726-732.
- [19] Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68: 56-61.
- [20] Nguyen MC, Murphy SA, Mega JL, et al. Triple therapy (TTx): ASA, thienopyridine and oral anticoagulation (OA) therapy following ST elevation myocardial infarction (STEMI): is it safe [J]. *Circulation*, 2007, 116: II-483.
- [21] Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102: 1618-623.
- [22] Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation [J]. *Am Heart J*, 2004, 147: 463-467.
- [23] Konstantino Y, Iakobishvili Z, Porter A, et al. Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes [J]. *Cardiology*, 2006, 105: 80-85.
- [24] Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 784-789.
- [25] Schwalm JD, Ahmad M, Salehian O, et al. Warfarin after anterior myocardial infarction in current era of dual antiplatelet therapy: a randomized feasibility trial [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30: 127-132.
- [26] Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment [J]. *Chest*, 2008, 133: 257S-98S.
- [27] Richard Conti C. Antiplatelets and anticoagulants [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33: 388-389.

(此文编辑 许雪梅)