

# 慢性冠状动脉综合征二级预防的抗血小板及抗凝治疗研究进展

曾谷雨 袁晋青

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院, 北京 100037)

**【摘要】**阿司匹林是慢性冠状动脉综合征患者抗血小板治疗的基石,但由于患者服用阿司匹林后仍有发生缺血事件的风险,寻找新的二级预防手段成为了近年来的热点。随着新型  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂和新型口服抗凝药的出现,近期与之相关的临床试验为慢性冠状动脉综合征患者的二级预防提供了新的循证医学证据。现拟对慢性冠状动脉综合征二级预防抗血小板和抗凝治疗的进展做一综述。

**【关键词】**慢性冠状动脉综合征;抗血小板药物;抗凝药物;二级预防

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.002

## Antiplatelet and Anticoagulant Therapy for the Secondary Prevention of Chronic Coronary Syndrome

ZENG Guyu, YUAN Jinqing

(Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Aspirin is the cornerstone of antiplatelet therapy in the secondary prevention of chronic coronary syndrome (CCS). However, the high risk of recurrent ischemic events threatens the role of single aspirin therapy, and scientists attempt to find new strategies superior to aspirin for the patients with CCS. Recently, some large clinical trials showed efficacy of new  $P_2Y_{12}$  antagonists and novel oral anticoagulants in the secondary prevention of CCS. Therefore, we try to summarize recent evidences of new strategies for the secondary prevention of CCS, especially the part related to antiplatelet drugs and antiticoagulant drugs.

**【Key words】** Chronic coronary syndrome; Antiplatelet drugs; Anticoagulant drugs; Secondary prevention

2019 年欧洲心脏病学会 (ESC) 发布了《2019 ESC 慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南》。该指南将冠心病分为急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 和慢性冠状动脉综合征 (chronic coronary syndrome, CCS)。CCS 代替了以往稳定性冠心病 (stable coronary artery disease, SCAD) 的概念, 强调了冠心病的动态变化<sup>[1]</sup>。

阿司匹林是 CCS 患者抗血小板治疗的基石, 主要通过抑制环氧化酶途径发挥抗血小板作用。低剂量阿司匹林已被证明可以降低高风险患者主要不良心血管事件的发生率, 然而在有效的二级预防措施干预后, 每年仍有 5% ~ 10% 的患者不良心血管事件复发, 这提示现有的二级预防措施仍存在局限性<sup>[2]</sup>。因此, 近年来寻找新的二级预防措施成为热点。随着新型  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂和新型口服抗凝药 (novel oral anticoagulant,

NOAC) 的出现, 近期与之相关的临床试验为 CCS 患者的二级预防提供了新的循证医学证据。现对 CCS 二级预防抗血小板和抗凝治疗的进展进行阐述。

### 1 传统口服抗凝药和 NOAC 的使用

口服抗凝药在心房颤动患者中使用广泛, 也可用于冠心病患者的二级预防。维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA) 是目前使用最广泛的抗凝药物, 主要通过影响维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 间接发挥抗凝作用, 其中最具代表性的药物为华法林。既往研究显示, 中等强度和高强度的华法林与阿司匹林合用可减少 SCAD 患者主要终点事件的发生, 但显著增加患者的出血风险, 且并不降低病死率<sup>[3-4]</sup>。同时华法林用药时需严密监测凝血功能, 对于需长期服药的患者极为不便。除伴心房颤动的 CCS 患者外, 目前的指南并不推荐华法林作为 CCS 患者的二级预防

基金项目: 国家自然科学基金 (81770365)

通信作者: 袁晋青, E-mail: jqyuanfw@126.com

药物<sup>[1]</sup>。

不同于 VKA, NOAC 作用于单一靶点, 可直接发挥抗凝作用, 具有起效快、半衰期短、相互作用少等优点, 且服用时无需特殊监测。NOAC 包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和伊度沙班。达比加群通过直接抑制凝血酶发挥抗凝作用, 而利伐沙班、阿哌沙班和伊度沙班则通过抑制 Xa 因子发挥抗凝作用。ATLAS ACS 2-TIMI 51 研究探究了利伐沙班在 ACS 患者中的作用。与安慰剂组相比, 低剂量利伐沙班可有效降低 ACS 患者发生不良心血管事件的风险和病死率, 同时致命性大出血事件不增加<sup>[5]</sup>。

COMPASS 研究进一步探究了利伐沙班对稳定性动脉粥样硬化性心血管病患者的作用<sup>[6]</sup>。该研究共纳入 27 395 例 SCAD 及外周动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 患者, 随机分为三组, 分别给予阿司匹林 100 mg/d 加用利伐沙班 2.5 mg (2 次/d)、利伐沙班 5 mg (2 次/d) 和阿司匹林 100 mg/d, 平均随访 23 个月。研究结果显示, 与对照组相比, 阿司匹林和利伐沙班联合治疗组中, 以心源性死亡、心肌梗死和

脑卒中为主要临床终点事件的发生率降低 (4.1% vs 5.4%,  $P < 0.001$ ), 虽然阿司匹林和利伐沙班联合治疗组大出血率增加 (3.1% vs 1.9%,  $P < 0.001$ ), 但致命性出血率并不增加 (0.2% vs 0.1%,  $P = 0.32$ ), 且患者临床净获益增加; 而利伐沙班单药治疗组中, 主要临床终点事件发生率并不低于阿司匹林组 (4.9% vs 5.4%,  $P = 0.12$ ), 大出血率增加 (2.8% vs 1.9%,  $P < 0.001$ ), 临床净获益无显著差异。基于上述研究, ESC 指南建议对于具有高缺血风险但不易发生出血事件的 CCS 患者, 可考虑选择利伐沙班加阿司匹林双联疗法进行二级预防 (II a, A), 在指南中 NOAC 也得到了相较 VKA 更高优先级的推荐<sup>[1]</sup>。

## 2 新型 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的使用

P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂通过抑制 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体, 进而抑制血小板活化和血栓形成。其代表药物包括氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛等。为了探究 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂在 CCS 患者二级预防中的作用, 研究者们也陆续开展了一些大型临床试验, 相关临床试验内容详见表 1。

表 1 应用 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的临床试验比较

试验名称	注册时间/年	患者数量/例	患者类型	试验组 vs 对照组	随访时间	结果
CAPRIE	1992—1995	19 185	近期脑卒中, 近期心肌梗死或有症状的 PAD	氯吡格雷 75 mg/d vs 阿司匹林 325 mg/d	1.91 年	心血管死亡、卒中、心肌梗死: 5.32% vs 5.83%; $RR = 0.913$ (95% $CI$ 0.835 ~ 0.997); $P = 0.043$ 严重出血: 1.38% vs 1.55%
CHARISMA	2002—2003	15 603	心血管疾病或有多种危险因素	氯吡格雷 75 mg/d + 阿司匹林 75 ~ 162 mg/d vs 安慰剂 + 阿司匹林	28 个月	心血管死亡、卒中、心肌梗死: 6.8% vs 7.3%; $RR = 0.93$ (95% $CI$ 0.83 ~ 1.05); $P = 0.22$ 严重出血: 1.7% vs 1.3%; $RR = 1.25$ (95% $CI$ 0.97 ~ 1.61); $P = 0.09$
PEGASUS-TIMI 54	2010—2013	21 162	既往心肌梗死 + 一项高危因素	替格瑞洛 90 mg, 2 次/d 或替格瑞洛 60 mg, 2 次/d vs 安慰剂	33 个月	替格瑞洛 90 mg: 心血管死亡、心肌梗死、卒中: 7.85% vs 9.04%; $HR = 0.85$ (95% $CI$ 0.75 ~ 0.96); $P = 0.008$ TIMI 大出血: 2.60% vs 1.06%; $HR = 2.69$ (95% $CI$ 1.96 ~ 3.70); $P < 0.001$ 替格瑞洛 60 mg: 心血管死亡、心肌梗死、卒中: 7.77% vs 9.04%; $HR = 0.84$ (95% $CI$ 0.74 ~ 0.95); $P = 0.004$ TIMI 大出血: 2.30% vs 1.06%; $HR = 2.32$ (95% $CI$ 1.68 ~ 3.21); $P < 0.001$
THEMIS	2014—2016	19 220	患有 2 型糖尿病及 CCS 的患者, 无心肌梗死/卒中病史	替格瑞洛 vs 安慰剂	39.9 个月	心血管死亡、卒中、心肌梗死: 7.7% vs 8.5%; $HR = 0.90$ (95% $CI$ 0.81 ~ 0.99); $P = 0.04$ TIMI 大出血: 2.2% vs 1.0%; $HR = 2.32$ (95% $CI$ 1.82 ~ 2.94); $P < 0.001$

注:  $RR$ , 相对危险度;  $HR$ , 风险比; TIMI, 心肌梗死溶栓试验。

氯吡格雷与  $P_2Y_{12}$  受体不可逆地结合进而发挥抗血小板作用,但由于 CYP2C19 基因多态性,其抗血小板作用具有不确定性。CAPRIE 研究比较了氯吡格雷和阿司匹林单药治疗在心血管病患者中的作用,在既往心肌梗死亚组中,两种药物单药治疗并无显著的疗效差异(5.03% vs 4.84%,  $P=0.66$ )<sup>[7]</sup>。随后进行的 CHARISMA 研究表明氯吡格雷加小剂量阿司匹林双联抗血小板治疗对动脉粥样硬化性疾病患者的疗效差异并无统计学意义(6.8% vs 7.3%,  $P=0.22$ ),但对患者进行危险分层后,双联疗法可降低出现症状的患者(如缺血性脑卒中及心肌梗死患者)的主要终点事件的发生率(6.9% vs 7.9%,  $P=0.046$ )。该研究提示双联疗法对高缺血风险患者的益处<sup>[8]</sup>。一项对 CHARISMA 研究的事后亚组分析,将 CHARISMA 研究中有心肌梗死、缺血性卒中和有症状性 PAD 病史的患者重新组成类 CAPRIE 队列<sup>[9]</sup>。其亚组分析显示,双联疗法降低了既往心肌梗死亚组的主要终点事件发生率(6.6% vs 8.3%,  $P=0.031$ ),与 CAPRIE 研究中既往心肌梗死亚组相对比,或许说明双联疗法较单药治疗对既往心肌梗死患者疗效更佳。

与氯吡格雷不同,替格瑞洛是可逆的  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂,不需要经肝脏转变为活性代谢产物而发挥作用,故替格瑞洛相较氯吡格雷的抗血小板作用可预测性更高。与氯吡格雷相比,替格瑞洛和阿司匹林的双联疗法对 ACS 患者疗效更好,且不增加大出血事件的总发生率,同时还降低了全因死亡率<sup>[10]</sup>。

对于 CCS 患者,目前尚无将替格瑞洛与氯吡格雷直接对比的相关临床试验。

PEGASUS-TIMI 54 研究探索了在既往 1~3 年内发生过心肌梗死且伴高危因素的高风险 CCS 患者中(高危因素包括:年龄 > 65 岁,需要药物干预的糖尿病,两次心肌梗死,冠状动脉多支病变或慢性肾功能不全),阿司匹林和替格瑞洛双联抗血小板治疗相对于阿司匹林单药治疗的有效性和安全性<sup>[11]</sup>。3 年随访结果显示,小剂量阿司匹林加替格瑞洛的双联疗法可降低患者的缺血事件发生率,但也显著增加出血率(具体数据见表 1)。替格瑞洛 90 mg/d、60 mg/d 两种剂量疗效相似,但 60 mg 剂量组呼吸困难和出血的发生率较 90 mg 剂量组低,因此药物安全性和服药依从性更好。亚组分析结果表明,既往心肌梗死且伴有糖尿病、冠状动脉多支病变或 PAD 的患者中,替格瑞洛对缺血事件复发风险的降低程度更为显著<sup>[12-14]</sup>。故阿司匹林加入小剂量替格瑞洛的双联疗法对高风险 CCS 患者是最有益的。

THEMIS 研究试图进一步缩小受益人群的范围,

讨论了小剂量阿司匹林加用替格瑞洛的双联疗法在较低风险人群中的疗效<sup>[15]</sup>。该研究纳入研究对象为 CCS 伴糖尿病,但无心肌梗死/脑卒中病史的患者,平均随访时间为 39.9 个月。随访结果表明,加用替格瑞洛可以降低以心源性死亡、心肌梗死和脑卒中为主要终点事件的发生率(7.7% vs 8.5%,  $P=0.04$ ),虽然增加了心肌梗死溶栓试验大出血率(2.2% vs 1.0%,  $P<0.001$ ),如颅内出血(0.7% vs 0.5%,  $P=0.005$ )的发生率,但并不增加致命性出血率(0.2% vs 0.1%,  $P=0.11$ )。且阿司匹林加用替格瑞洛组中,颅内出血率的增加主要来源于创伤性颅内出血的增加,而非自发性或程序性颅内出血的增加。综合来看,两组的探索性不可逆损害的联合结果(包括全因死亡、心肌梗死、脑卒中、致命性出血或颅内出血)并无显著差异(10.1% vs 10.8%,  $HR=0.93$ , 95%  $CI$  0.86~1.02)。因此,对于有糖尿病但无心肌梗死或脑卒中的较低风险 CCS 患者来说,阿司匹林加替格瑞洛的双联疗法获益并不显著。

鉴于上述研究结果,ESC 指南建议,对高缺血风险但出血风险不高的患者,也可采用阿司匹林加用氯吡格雷或替格瑞洛的双联疗法进行二级预防(II a, A)<sup>[1]</sup>。

### 3 总结

尽管阿司匹林单药治疗被广泛应用于 CCS 患者的二级预防中,但对于一些高危 CCS 患者来说,应用阿司匹林加 NOAC 或  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂的双联疗法可能会有更大的受益。对 CCS 患者的进一步分层管理很有必要,特别是对于一些具有高危因素的患者,对 CCS 患者的二级预防管理应做到更精细和更个体化。这也需要后续更多的临床试验来对临床医生的决策进行指导。

### 参考文献

- [1] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (3): 407-477.
- [2] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis [J]. *JAMA*, 2010, 304 (12): 1350-1357.
- [3] Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (4 suppl S): 62S-69S.
- [4] Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 1999, 282 (21): 2058-2067.
- [5] 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.
- [6] 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.

(下转第 1073 页)

- 81(3):237-245.
- [18] Mehta PK, Thobani A, Vaccarino V. Coronary artery spasm, coronary reactivity, and their psychological context[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(3):233-236.
- [19] 霍燕飞. 焦虑抑郁状态与冠状动脉慢血流现象的相关性探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(3):422-425.
- [20] Elamragy AA, Abdelhalim AA, Arafa ME, et al. Anxiety and depression relationship with coronary slow flow[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0221918.
- [21] Santos IS, Goulart AC, Brunoni AR, et al. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2):529-534.
- [22] 王树娟, 崔建国, 齐洁, 等. 焦虑对老年高血压患者血压变异性、内皮素-1、一氧化氮的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(34):4277-4282.
- [23] Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):620-636.
- [24] 牟艳丽, 李倩. 观察伴不同焦虑和(或)抑郁障碍冠心病患者以心率变异性(HRV)为代表的自主神经功能损害情况[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(30):118-119.
- [25] Fu P, Gibson CJ, Mendes WB, et al. Anxiety, depressive symptoms, and cardiac autonomic function in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a brief report[J]. *Menopause*, 2018, 25(12):1470-1475.
- [26] Sakata K, Yoshida H, Hoshino T, et al. Sympathetic nerve activity in the spasm-induced coronary artery region is associated with disease activity of vasospastic angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28(2):460-464.
- [27] Costello H, Gould RL, Abrol E, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7):e027925.
- [28] 刘永政, 郝琳, 王倩. 焦虑抑郁障碍对女性冠心病患者血清 CA125 和 TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(4):649-650.
- [29] Morita S, Mizuno Y, Harada E, et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis—Smoking, aging, inflammation, and blood pressure[J]. *Intern Med*, 2014, 53(23):2663-2670.
- [30] de Heer EW, Palacios JE, Adèr HJ, et al. Chest pain, depression and anxiety in coronary heart disease: consequence or cause? A prospective clinical study in primary care[J]. *J Psychosom Res*, 2020, 129:109891.
- [31] Gerrits MMJG, van Oppen P, van Marwijk HWJ, et al. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders[J]. *Pain*, 2014, 155(1):53-59.
- [32] Kremer M, Becker LJ, Barrot M, et al. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? [J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 53(1):236-270.
- [33] Lee C, Lee SC, Shin YS, et al. Severity, progress, and related factors of mood disorders in patients with coronary artery disease: a retrospective study [J]. *Healthcare (Basel)*, 2020, 8(4):568.
- [34] Reavell J, Hopkinson M, Clarksmith D, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychosom Med*, 2018, 80(8):742-753.
- [35] Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Pailhez G, et al. Mind-body interactions in anxiety and somatic symptoms[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2016, 24(1):53-60.
- [36] Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, et al. Effects of mindfulness yoga vs stretching and resistance training exercises on anxiety and depression for people with Parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7):755-763.
- [37] Chen TR, Huang HC, Hsu JH, et al. Pharmacological and psychological interventions for generalized anxiety disorder in adults: a network meta-analysis [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 118:73-83.
- [38] 郝瑞军, 段俊芳, 康慧敏. 药物联合认知行为疗法治疗广泛性焦虑障碍患者的疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(16):2811-2812.
- [39] Rodríguez-Mañero M, Oloriz T, le Polain de Waroux JB, et al. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm[J]. *Europace*, 2018, 20(5):851-858.
- [40] Hoge EA, Ivkovic A, Fricchione GL. Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment[J]. *BMJ*, 2012, 345:e7500.

收稿日期:2021-05-14

(上接第 1063 页)

- [7] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996, 348(9038):1329-1339.
- [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] 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.
- [11] 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.
- [12] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23):2732-2740.
- [13] Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5):489-496.
- [14] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23):2719-2728.
- [15] Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14):1309-1320.

收稿日期:2021-03-15