

联合抗栓治疗

首都医科大学附属北京同仁医院 史旭波

抗血小板药物应用于临床已有40余年的历史了,对145项研究所做的荟萃分析显示,抗血小板治疗可以使动脉粥样硬化血栓高危患者的血管事件降低25%。以阿司匹林、氯吡格雷为代表药物的抗血小板治疗已成为冠心病患者最基本的治疗措施之一。以华法林为代表的口服抗凝药物应用于临床也有40余年的历史,被广泛用于静脉系统血栓形成的预防和治疗、人工瓣膜植入术或心房颤动患者体循环栓塞的预防,其有效性已被大量设计良好的临床试验所证实。而临床上有一定比例的患者,既需要抗血小板治疗又需要抗凝治疗,甚至需要阿司匹林、氯吡格雷与华法林三重抗栓治疗。随着抗栓力度的增强,出血的风险也显著增加,面对该类患者临床医师如何取舍成为一个难题。

1 联合抗栓治疗的理论基础

近几年由于基础医学的进步,人们对血栓的形成机制较以往有了更深入的了解。无论是生理性止血栓子还是病理性血栓均起始于内皮损伤,本质上都是机体为了维护脉管系统结构完整性的一种防护性反应。内皮损伤后暴露出的胶原纤维激活了血小板,而暴露出的组织因子则激活了凝血系统,凝血系统激活所形成的交联的纤维蛋白可以使初期形成的血小板栓子更加稳固。形成的血栓需要固定在内皮损伤的部位从而封堵“创口”,这主要依赖血小板与内皮损伤部位暴露的胶原纤维的黏附作用。循环系统不同部位的血流速度有很大的差异,对内皮损伤部位的冲刷力也不同,从而造成不同部位血栓的形成对血小板黏附特性的依赖程度存在较大差异。动脉系统血流速度很快,血流对管壁的冲刷力很强,要在损伤的内皮表面形成一个封堵“创口”的栓子非常困难,需要高度依赖血小板与内皮损伤表面的黏附及随后的聚集作用。反之,如果要预防和治疗动脉系统的血栓,抗血小板治疗显得非常重要,而在血栓形成的急性期常需要抗血小板治疗与抗凝血治疗双管齐下。静脉系统的血流速度非常缓慢,血流对管壁的冲刷力较小,局部血栓形成对血小板的依赖程度也较低,理论上讲抗血小板治疗对预防和治疗静脉系统血栓的作用较小。而且临床研究也证实,抗血小板治疗虽然具有预防静脉系统血栓的作用,但效果远不如抗凝治疗,而联合抗血小板与抗凝治疗出血风险的增加明显超过获益,因此静脉系统血栓的预防和治疗以抗凝治疗为主,不推荐抗血小板治疗。而体内还有第三种类型血栓,即心房内或心室内附壁血栓,该部位血流冲刷力介于动脉系统与静脉系统之间,而更接近于静脉系统,其血栓形成对血小板的依赖也介于动脉血栓之间而更倾向于静脉系统血栓,因此防治该种类型的血栓总体上抗凝治疗的作用强于抗血小板治疗,对

于栓塞风险低的患者，可以单一阿司匹林抗血小板治疗，而对于栓塞风险高的患者仍建议华法林抗凝治疗。

临床上有一些患者即有动脉系统血栓形成的危险，又有静脉系统或心腔内血栓形成的危险，单一抗血小板或抗凝治疗均只能充分抑制一种类型血栓的风险，往往需要联合抗血小板和抗凝治疗。

2 双重抗血小板治疗

体内血栓的形成，首先是血小板与损伤内皮的黏附，随后血小板被激活并释放大量血栓素A₂（TXA₂）和二磷酸腺苷（ADP）激活循环中的血小板，从而使更多的血小板黏附和聚集在损伤的内皮表面，这是血栓形成过程中的核心步骤之一。阿司匹林通过不可逆抑制血小板环氧化酶的活性从而减少TXA₂的合成与释放，而氯吡格雷通过不可逆抑制P2Y₁₂受体阻断ADP的作用，两种药物通过不同的途径抑制血小板的活化和聚集。理论上讲联合阿司匹林与氯吡格雷可以达到增强抗栓的作用，而且临床实践也证实无论是急性冠脉综合征（ACS）患者还是接受经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的患者都可以从联合用药中获益，然而联合用药也可带来出血并发症的增加。CURE试验（Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events study）显示，非ST段抬高心肌梗死（NSTEMI）如果单用阿司匹林1年时大出血的发生率为2.7%，如果联合应用氯吡格雷则增加至3.7%。但更多的涉及ACS及PCI的大型临床试验显示，阿司匹林联合氯吡格雷较单用阿司匹林仅轻度增加大出血的风险，未达到统计学差异。

总体上，目前的资料支持ACS及接受PCI治疗的患者在一定时期内给予双重抗血小板治疗。对于未接受PCI干预治疗的ST段抬高心肌梗死（STEMI）患者建议在阿司匹林的基础上加用氯吡格雷最少2周，可用至1年；对于未接受PCI干预治疗的NSTEMI患者，阿司匹林与氯吡格雷联合抗栓治疗应维持至1年。对于接受了PCI干预治疗的稳定冠心病或ACS患者，如果植入的是金属裸支架（BMS），双重抗血小板治疗应维持30天以上，如果植入了药物洗脱支架（DES）则双重抗血小板治疗应至少维持1年。

然而对缺血性脑卒中及心房纤颤的患者，联合阿司匹林与氯吡格雷未见明显获益。在MATCH研究（Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients）中，对缺血性卒中或一过性脑缺血发作（TIA）的患者阿司匹林和氯吡格雷联用与单用氯吡格雷相比，严重血管事件未见明显降低，但大出血的发生率却增加了1倍。ACTIVE-W研究（Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events）显示，对于心房

颤动患者单用华法林抗凝治疗其临床疗效明显优于阿司匹林和氯吡格雷联合应用，而两组之间大出血的发生率相似，该试验被提前终止。

3 联合抗血小板和抗凝治疗

口服抗凝药物华法林已被常规用于静脉系统血栓的预防和治疗、心房颤动及心脏机械瓣植入患者脑卒中的预防。一些临床试验对华法林应用于ACS患者的临床效果进行了评价，WARIS II (Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction) 研究显示，与单用阿司匹林(160毫克/日)相比，联合小剂量阿司匹林(75毫克/日)与低强度华法林(目标INR[国际标准化比值]2.0~2.5)可明显降低死亡、非致命性心肌梗死及缺血性卒中的发病率。APRICOTIII试验(Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis-2 Trial)显示，对于STEMI患者，联合阿司匹林与华法林与单用阿司匹林相比同样可明显降低未来的血栓事件。ASPECT-2(Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2)研究对阿司匹林联合华法林(目标INR 2.0~2.5)、单用阿司匹林、单用华法林(目标INR 3.0~4.0)三种ACS抗栓治疗方案进行了比较，结果显示阿司匹林联合华法林或单用华法林均较单用阿司匹林进一步降低了心肌梗死、卒中和死亡联合终点。虽然许多临床研究显示阿司匹林联合华法林较单用阿司匹林进一步降低了临床事件，但大出血的发生率也明显增加，而且华法林的药效很容易受饮食、药物等因素的影响，需要密切监测抗凝效果带来病人的顺应性较差，因此对于ACS患者较少推荐阿司匹林与华法林联合应用。

临床试验已证实双重抗血小板治疗较抗血小板联用华法林能更有效预防支架内血栓等临床事件。对于接受PCI治疗的患者，目前并不常规推荐抗血小板药物联合华法林用于预防PCI术后相关血栓事件。

对于心脏机械瓣膜植入术的患者，联合抗血小板药物和抗凝药物较单用抗凝药物可减少脑卒中的发病率，但出血的发生率也有增加。对5项随机对照临床试验所做的荟萃分析显示，联合抗血小板与抗凝治疗与单用抗凝治疗相比，血栓栓塞事件可减少67%，总死亡率可下降40%，然而出血风险也增加了65%。目前建议，对于接受机械瓣植入术的心脏瓣膜病患者，如果在充分的华法林抗凝治疗的情况下仍然发生了血栓栓塞事件，则建议在华法林基础上加用阿司匹林长期应用。对于接受生物瓣植入术但有非常高的血栓栓塞风险的患者，可以联用阿司匹林和华法林3个月。

对于脑卒中风险低的房颤患者，例如75岁以下没有高血压、糖尿病、心力衰竭、脑卒中及TIA病史者，可以单用阿司匹林治疗，而对高危房颤患者建议单用华法林治疗。有一些正接受华法林抗凝治疗的房颤患者另有指征

接受抗血小板治疗，如果可以只应用一种抗血小板药物，目前推荐采用氯吡格雷联用华法林而不是阿司匹林联用华法林。

4 联合阿司匹林、氯吡格雷和华法林三重抗栓治疗 临床有一些患者，例如ACS或接受支架植入治疗同时合并心房颤动的患者，可能同时需要阿司匹林与氯吡格雷 双重抗血小板治疗联合华法林抗凝治疗，即所谓的三重抗栓治疗。目前有关三重抗栓治疗临床疗效及安全性的 资料非常少。目前仅有12篇公开发表的文章探讨了三重抗栓治疗的相关问题。多数研究显示，在双重抗血小板 的基础上加用华法林明显增加出血的风险（报道的范围约3.2~6.6倍），但也有3项研究未观察到出血风险的 增加。一项研究显示，应用三重抗栓治疗的患者减少一种或两种抗血小板药物并未观察到心脑血管事件的明显 增加。但这些研究的样本量都偏小，且多数研究的观察时间过短，对出血事件与INR的关系缺乏仔细的分析。

基于目前有限的资料非常难于对三重抗栓治疗的适应症作出明确界定。美国美国心脏学院（ACC）/美国心脏病协会（AHA）等组织于2007发表的PCI指南、STEMI指南及不稳定心绞痛（UA）/NSTEMI指南，均推荐对于服用双重抗血小板治疗的患者，如果有指证服用华法林抗凝治疗，可以谨慎应用小剂量阿司匹林（75~81毫克/日）、氯吡格雷（75毫克/日）与低强度华法林（目标INR2.0~2.5）三重抗栓治疗，但证据等级极低。而ACC/AHA/欧洲心脏病协会（ESC）于2006年发表的有关心房颤动治疗指南却未提及三重抗栓治疗的适应症，而对于正接受华法林抗凝治疗的心房颤动患者如果行PCI治疗，建议采用氯吡格雷联合华法林的双重抗栓治疗而不是三重抗栓治疗（去掉了阿司匹林），氯吡格雷的使用时间根据PCI的具体干预措施而定，停用氯吡格雷后可单用华法林抗栓治疗。

由于严重缺乏相关资料，目前有关三重抗栓治疗的任何推荐或建议都是经验性的，临床实践中只能采取个体化原则。对有较高栓塞风险的心房颤动患者如果同时合并有ACS或接受了支架植入治疗，临床医师需要仔细评估个体患者心肌梗死、动脉栓塞及出血的风险，而对该患者是否需要三重抗栓治疗及三重抗栓治疗的期限作出合理决定。