

利伐沙班联合阿司匹林与双重抗血小板治疗相比在下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后有效性与安全性研究

李春艳¹ 孟庆宇¹ 刘峰² 王扬阳² 冯博¹

(1.齐齐哈尔医学院附属第三医院 161000; 2.齐齐哈尔市药品检验中心 161000)

摘要: 目的: 研究下肢动脉硬化闭塞症患者腔内治疗术后利伐沙班联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林相比其安全性和有效性。方法: 回顾性研究 2019 年 1 月至 2021 年 12 月血管外科收治的下肢动脉硬化闭塞症行腔内治疗的患者 100 例, 根据患者术后用药情况, 将患者分为利伐沙班 (10mg qd) 联合阿司匹林 (100mg qd) 组 (观察组) 40 例, 阿司匹林 (100mg qd) 联合氯吡格雷 (75mg qd) 组 (对照组) 60 例, 比较两组患者的基线资料, 观察随访两组患者术后 3、6 个月的有效性和安全性。结果: 两组患者的基线资料 (性别、年龄、伴发疾病、Rutherford 分级、ABI、手术方式) 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者随访期间 3、6 个月 Rutherford 分级差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 3、6 个月 ABI 观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。观察组患者术后 3、6 个月病变血管通畅率均较对照组高, 术后 3 个月无统计学差异 ($P > 0.05$), 术后 6 个月有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者下肢动脉栓塞、截肢、心肌梗死及缺血性卒中事件发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者出血事件发生率无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 利伐沙班联合阿司匹林组可以提高狭窄血管通畅率, 延缓下肢动脉硬化闭塞症患者 ABI 的下降趋势, 并未增加短期内出血风险。

关键词: 利伐沙班; 下肢动脉硬化闭塞症; 腔内治疗; 抗血栓治疗

下肢动脉硬化闭塞症不仅引起患者下肢缺血症状, 严重影响生活质量, 甚至导致截肢、死亡, 同时其进展也与心血管事件发生增多密切相关。腔内治疗在临床上广泛应用, 但腔内治疗后再狭窄是下肢动脉硬化闭塞症治疗面临的难点。2017 年的 ESC 指南及国内指南建议腔内治疗术后使用阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗为 I 类推荐, 但是效果欠佳^[1]。国际、多中心 RCT 证实小剂量新型口服抗凝药联合阿司匹林用于下肢动脉疾病抗血栓治疗优于阿司匹林。但是对于下肢动脉硬化症腔内治疗后抗栓治疗, 国内外对小剂量新型口服抗凝药联合抗血小板药物对比双联抗血小板有效性和安全性的研究, 尚存在争议^[2]。基于此, 本研究观察利伐沙班联合阿司匹林与双联抗血小板治疗相比在下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后的有效性与安全性。

1. 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月齐齐哈尔医学院附属第三医院血管外科收治的下肢动脉硬化闭塞症行腔内治疗的患者资料。本研究共纳入 100 例患者, 其中男性 66 例, 女性 34 例。根据患者术后不同抗血栓治疗方案分为观察组 (利伐沙班联合阿司匹林组) 40 例, 对照组 (阿司匹林联合氯吡格雷组) 60 例。本研究经齐齐哈尔医学院附属第三医院医学伦理委员会审批通过, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入标准

(1) 下肢动脉硬化闭塞症符合指南的诊断标准。(2) 患者年龄 40~85 岁, 预期寿命大于 1 年, 不限男女;(3) Rutherford 分级 III~V 级 (4) 在院接受腔内手术治疗 (球囊扩张术、支架植入术或球囊扩张术联合支架植入术);

1.3 排除标准

(1) 对利伐沙班及其他相关的治疗药物过敏或者有禁忌的患者;(2) 1 个月内存在重大创伤、内脏出血、颅内出血、开放性手术的患者;(3) 严重肝肾功能不全、严重心功能不全的患者。

1.4 治疗方法

根据患者腔内治疗术后采用不同抗血栓治疗方案分为: 观察组服用利伐沙班片 10mg, po, qd 和阿司匹林肠溶片 100mg, po, qd; 对照组服用阿司匹林肠溶片 100mg, po, qd 和氯吡格雷片, 75mg, po, qd。两组患者均服用阿托伐他汀 10mg, po, qd, 嘱所有患者戒烟, 控制血压, 血糖。

1.5 评价指标

1.5.1 有效性评价:

收集患者一般资料, 伴发基础疾病, ABI, Rutherford 分级。评估术后 3、6 个月 ABI 及 Rutherford 分级及病变血管是否有再狭窄发生 (CTA、超声、造影)。并且记录随访期间患肢动脉栓塞以及截肢事件, 心肌梗死、缺血性卒中事件。

1.5.2 安全性评价:

记录 6 个月内是否发生出血事件。记录用药期间出血情况, 出血部位。

1.6 统计方法

运用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。计量资料用均数 \pm 标准差表示; 符合正态分布数据的检验采用 t 检验, 非正态分布资料的检验采用秩和检验; 计数资料用频数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。定义 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 基线资料结果

两组患者在性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中史的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 患者手术方式、ABI、术前术后 Rutherford 分级两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 组间有可比较性, 见表一。

2.2 两组有效性比较

患者术后 3、6 个月 ABI, 阿司匹林联合利伐沙班组显著优于阿司匹林联合氯吡格雷组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组患者 3、6 个月 Rutherford 分级差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。但与阿司匹林联合利伐沙班组比较, 双联抗血小板组术后 6 个月 Rutherford 4 级占 6.7%, 双联抗血小板组长期有效性劣于阿司匹林联合利伐沙班组。3 个月病变血管通畅率阿司匹林联合利伐沙班组为 97.5% (39/40), 双联抗血小板组为 91.7% (55/60), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。6 个月病变血管通畅率阿司匹林联合利伐沙班组为 97.50% (39/40), 双联抗血小板组为 81.7% (49/60), 6 个月病变血管通畅率阿司匹林联合利伐沙班组显著优于双联抗血小板组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。双联抗血小板组 6 个月通畅率从 91.7% (55/60) 降至 81.7% (49/60), 阿司匹林联合利伐沙班组 6 个月通畅率优于双联抗血小板组见表二。

表一 100 例下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后患者一般资料间比较情况

基线资料	对照组 (n=40)	观察组 (n=60)	χ^2/t 值	P 值
例数 (男/女)	40(24/16)	60(42/18)	1.070	0.301
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.90 \pm 8.28	65.22 \pm 8.40	1.574	0.119

*BMI	23(21.25,25.75)	23(22.25,24.75)	-0.593	0.553
吸烟史	32(80.00%)	47(78.30%)	0.040	0.841
高血压	23(57.50%)	36(60.00%)	0.062	0.803
糖尿病	13(32.5%)	29(48.30%)	2.470	0.116
冠心病	16(40.0%)	25(41.7%)	0.028	0.868
脑卒中心	15(37.5%)	32(53.3%)	2.415	0.120
手术方式			4.299	0.117
球囊	14(35.0%)	25(41.7%)		
支架	21(52.5%)	20(33.3%)		
球囊+支架	5(12.5%)	15(25.0%)		
*术后 24 小时 ABI	0.98(0.90,1.04)	0.87(0.73,0.95)	-1.025	0.305
入院 Rutherford 分			-1.845	0.065
级				
3 级	16(40.0%)	36(60.0%)		
4 级	24(60.0%)	23(38.3%)		
5 级	0(0%)	1(1.7%)		
术后 Rutherford 分			-1.923	0.054
级				
0 级	7(17.5%)	24(40.0%)		
1 级	28(70.0%)	29(48.3%)		
2 级	5(12.5%)	6(10.0%)		
3 级	0(0%)	1(1.7%)		

注：*代表不符合正态分布采用非参数检验；对照组为利伐沙班联合阿司匹林组；观察组为阿司匹林联合氯吡格雷组

两组患者在随访期间，阿司匹林联合利伐沙班组发生下肢动脉栓塞 1 例，支架再狭窄 1 例。双联抗血小板组发生下肢动脉栓塞 4 例，支架再狭窄 5 例，支架内附壁血栓 2 例。两组均无患者截肢。随访期间两组均无患者发生急性心肌梗死和急性脑卒中事件。

表二 100 例患者术后 3、6 个月 ABI、Rutherford 分级、病变血管通畅率比较表

组别	术后 3 个月				术后 6 个月			
	ABI	Rutherford 通畅			ABI	Rutherford 通畅		
		d 分级	率			d 分级	率	
	0	1	2 3 (%)	0	1	2 3 4 (%)		
观察组	1.02(0.91,1.09)	7	26	1 97.5	1.02(0.90,1.10)	6	24	6 4 0 95.0
对照组	0.92(0.85,1.02)	21	30	6 3 97.5	0.88(0.70,0.88)	19	19	13 5 4 81.7
Z/X ² 值	-3.029	-1.510	0.598		-3.352	-0.163	7.633	
P 值	0.002	0.131	0.439		0.001	0.870	0.006	

注：对照组为利伐沙班联合阿司匹林组；观察组为阿司匹林联合氯吡格雷组

2.3 两组安全性比较

阿司匹林联合利伐沙班组术后 6 个月发生出血事件 5 例，出血率为 12.5%。双联抗血小板组术后 6 个月发生出血事件 4 例，出血率为 6.7%。均为临床相关非大出血事件。阿司匹林联合利伐沙班组术后发生出血的患者数量多于双联抗血小板组，但两组患者出血事件发生率($X^2=0.412, P=0.521$)差异无统计学差异。

3 讨论

下肢动脉硬化闭塞症采用血管腔内手术治疗血管狭窄和闭塞，在下支架植入或球囊扩张术后使用双联抗血小板抗血栓治疗，但是由于部分患者对血小板药物低反应性或者 CYP2C19 基因突变，氯吡格雷药物抵抗导致抗血栓治疗效果欠佳^[3]。因此，下肢动脉硬化闭塞症腔内术后抗栓方案，双联抗血小板药方案和口服抗凝药联合

抗血小板药双通路抗栓 (DPI) 方案备受临床讨论。

COMPASS 研究和 VOYAGER PAD 研究证实，下肢动脉硬化闭塞症血管腔内治疗后使用利伐沙班 (2.5mg, 2 次/d) 联合阿司匹林 (100 mg, 1 次/d) 与阿司匹林相比，可以显著减少急性肢体缺血、截肢、心肌梗死、脑卒中等肢体不良事件和心血管死亡事件，且不增加出血风险^[4]。VOYAGER 试验中血管腔内治疗后约 50% 患者额外加用氯吡格雷治疗至 6 个月。研究证实 DPI 的获益独立于氯吡格雷，主要安全终点没有差异。COMPASS 和 VOYAGER 随机试验的随机效应荟萃分析证实，血管腔内治疗后 DPI 给药时间延长，对降低心血管不良事件和主要不良肢体事件均有益处^[5]。秦怡等、王峰等得出对于下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后阿司匹林联合利伐沙班与阿司匹林相比，降低支架再狭窄和附壁血栓，改善临床症状，提高支架通畅率^[6]。

本研究利伐沙班联合阿司匹林组，利伐沙班使用 10mg, 1 次/d。PIONEER AF-PCI 研究证实，在房颤合并 PCI 后，利伐沙班 15mg 联合氯吡格雷使用 1 年与三联方案(华法林+氯吡格雷+阿司匹林)相比，显著减少大出血和颅内出血的发生，预防脑卒中效果类似^[7]。间接证明 10mg 利伐沙班联合一种抗血小板药具有很好的安全性和疗效。所以本课题研究使用 10mg 利伐沙班作为观察组给药方案。

综上所述，利伐沙班联合阿司匹林组可以提高狭窄血管通畅率，延缓下肢动脉硬化闭塞症患者 ABI 的下降趋势，并未增加短期内出血风险。但本研究存在一定的不足，需要随机，多中心、大样本长期随访研究，才能更加准确、全面评估利伐沙班联合阿司匹林与双重抗血小板治疗相比在下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后有效性与安全性。

参考文献

- [1]Halliday Alison, Bax Jeroen J. The 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55: 301-302.
- [2]尹琪楠, 韩丽珠, 边原等. 2021 年欧洲心脏病学会《主动脉和周围动脉疾病的抗血栓治疗共识》解读 [J]. 医药导报, 2022, 41(09): 1264-1269.
- [3]霍勇, 王拥军, 谷涌泉等. 常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(05): 240-249.
- [4]Anand SS, Jackie B, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2018, 391(10117): 219-229.
- [5]Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization [J]. N Engl J Med. 2020, 382(21): 1994-2004.
- [6]Anand SS, Hiatt W, Dyal L, et al. Low-dose rivaroxaban and aspirin among patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of the COMPASS and VOYAGER trials [J]. Eur J Prev Cardiol. 2022, 29(5): 181-189.
- [7]秦怡, 于同, 高政, 等. 不同抗栓方案预防下肢动脉硬化腔内治疗术后再狭窄的疗效观察 [J]. 中华血管外科杂志, 2020, 5(4): 6.
- [8]王峰. 小剂量利伐沙班联合阿司匹林用于下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(19): 4-7.
- [9]Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. N Engl J Med, 2016, 375(25): 2423-2434.

通讯作者：李春艳

项目编号：CSFGG-2022178

项目单位：齐齐哈尔市科技局创新激励