

• 综述 •

小剂量利伐沙班联合阿司匹林防治 动脉粥样硬化疾病的研究进展*

周鹭¹ 崔红燕¹ 李浩然¹ 罗敏¹

[摘要] 近年来,动脉粥样硬化疾病成为威胁人类健康的主要疾病,冠心病(CHD)和外周血管疾病(PAD)患者的二级预防至关重要,主要以抗血小板治疗为重中之重,然而,缺血和出血风险如何平衡仍然是一个挑战。近年来重要的临床研究显示,长期使用小剂量利伐沙班和阿司匹林联用在二级预防治疗中可显著降低 CHD 和 PAD 患者的不良心血管事件,具有良好的安全性。本文就利伐沙班在心血管疾病患者中的病理生理影响,以及治疗中的有效性及安全性的研究进展进行讨论,为临床医生的个体化用药方案提供参考。

[关键词] 冠心病;稳定型冠心病;急性冠状动脉综合征;外周血管疾病;利伐沙班

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.005

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Research progress of low-dose rivaroxaban combined with aspirin in the treatment of atherosclerotic disease

ZHOU Lu CUI Hongyan LI Haoran LUO Min

(Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610044, China)

Corresponding author: LUO Min, E-mail: luomin200703@wchscu.cn

Summary In recent years, the atherosclerotic disease has become a major threat to human health. The secondary prevention of coronary heart disease(CHD) and peripheral vascular disease(PAD) patients is crucial, and anti-platelet therapy is the top priority. However, how ischemic and bleeding risks are balanced remains a challenge. Important clinical studies in recent years have shown that long-term use of low-dose rivaroxaban in combination with aspirin in secondary prevention therapy can significantly reduce adverse cardiovascular events in patients with CHD and PAD, with good safety. This article discusses the pathophysiological effects of rivaroxaban in patients with cardiovascular disease, as well as the research progress on the efficacy and safety of the treatment, providing a reference for clinicians' individualized drug regimen.

Key words coronary heart disease; stable coronary heart disease; acute coronary syndrome; peripheral artery disease; rivaroxaban

心血管疾病是一组心脏和血管疾病,包括冠状动脉疾病(CAD)和外周动脉疾病(PAD),是全球死亡的主要原因^[1]。2016年,预估每年造成1790万人死亡^[1]。心血管事件复发的风险可能与凝血酶持续升高相关,其通过诱导炎症、内皮功能障碍和血栓形成导致心血管疾病的进展^[2-3]。在冠心病(CHD)患者中,维生素K拮抗剂和直接口服抗凝剂已被成为二级预防策略,并以较高出血事件为代价显示出心血管益处^[4-6]。ATLAS ACS 2-TIMI

46研究^[7]首次明确证实低剂量利伐沙班显著降低急性冠状动脉综合征(ACS)患者主要不良心血管事件(MACE)结局的风险,且不会显著增加致命性出血,为血管疾病添加DOAC提供了确切的临床循证证据。另一项大型研究——COMPASS研究显示,在接受最佳二级预防治疗的CAD或PAD患者中,加用利伐沙班2.5 mg bid治疗可使心血管死亡、卒中或心肌梗死的复合发生率降低24%,病死率降低18%^[8]。随后,FDA根据COMPASS试验结果批准利伐沙班用于预防CAD和PAD患者复发性心血管不良事件。

随着研究的不断深入,低剂量利伐沙班在动脉

*基金项目:2021年四川省干部保健科研课题(No:2021-110)

¹四川大学华西医院临床药学部(成都,610044)
通信作者:罗敏,E-mail:luomin200703@wchscu.cn

引用本文:周鹭,崔红燕,李浩然,等.小剂量利伐沙班联合阿司匹林防治动脉粥样硬化疾病的研究进展[J].临床心血管病杂志,2022,38(10):780-785. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.005.

粥样硬化疾病治疗中显示出巨大潜力,本文针对低剂量口服利伐沙班在 CHD、ACS 和(或) PAD 等心血管相关疾病患者中的临床研究进展进行综述。

1 DPI 方案双通路作用机制

利伐沙班主要通过直接、选择性和可逆地抑制凝血因子 Xa 的活性,进而减少凝血酶生成发挥抗凝作用;同时也抑制血小板蛋白酶激活受体 PAR-1 (凝血酶受体)降低凝血酶途径活性^[2]。利伐沙班联合阿司匹林治疗方案(DPI)用于血管疾病采用双通路抑制,表现为:当动脉粥样硬化斑块破裂后,组织因子会触发凝血酶产生,凝血酶通过结合蛋白酶激活受体(PAR-1 和 PAR-4)激活血小板,活化的血小板促使凝血因子聚集于表面进而促进大量凝血酶生成^[9]。大量的凝血酶催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白,这些单体聚合形成纤维蛋白网络。活化的血小板促进内源性二磷酸腺苷(ADP)和血栓素 A₂ 等释放,进一步作用于周围血小板,导致更多的血小板活化、聚集,与纤维蛋白和凝血酶相互作用,最终导致血栓形成。因此,血小板激活/聚集途径和凝血途径均参与动脉血栓形成。当抗凝剂与阿司匹林联合使用时,低剂量抗凝剂减少凝血酶生成和阻断 PAR-1,阿司匹林阻断 COX-1 从而减少 TXA₂ 的产生来减少血小板聚集。两者联用具有协同作用,产生双重阻断作用抗血栓形成^[10-11]。抗凝剂的剂量对于防止过度出血至关重要。

2 利伐沙班治疗动脉粥样硬化血管疾病的研究进展

2.1 CHD

最近,COMPASS CHD 研究为稳定型 CHD 的抗栓治疗再添力证。该研究是一项大型多中心随机对照研究,旨在评估低剂量利伐沙班治疗 CHD 的有效性及其安全性。其将 24 824 例 CHD 患者分为利伐沙班 2.5 mg bid 加阿司匹林 100 mg qd 的联合治疗组、5 mg bid 利伐沙班单药组和单用阿司匹林组,中位随访 3 年,与单用阿司匹林组相比,利伐沙班联合阿司匹林显著降低 MACE(心血管死亡、卒中或心肌梗死)风险高达 24%;对于次要终点,相比单用阿司匹林,利伐沙班联合阿司匹林显著降低 CHD 相关死亡、缺血性卒中、心肌梗死、急性肢体缺血等风险达 28%^[8]。Steffel 等^[12]也证明利伐沙班加阿司匹林的联合治疗使净临床获益(NCB)不良事件(心血管死亡、卒中、心肌梗死、致死性出血或进入关键器官的症状性出血)显著减少 20%,尤其是卒中和心血管死亡,并且双通路抑制疗法的临床净效益随着时间推移而增加,严重出血事件发生率也越低。在安全性方面,对增加的大出血事件分析显示,加入利伐沙班时出血发

生率明显高于安慰剂组,大多出血事件发生在治疗的第 1 年内,致死性出血(0.2 vs 0.1%)、颅内出血(0.3 vs 0.3%)和关键器官的症状性出血(0.5% vs 0.3%)均未显著增加。亚组分析表明,在高危亚组(多支血管病变、肾功能受损、心力衰竭、糖尿病)中或合并多种危险因素时患者获益更大。Bhatt 等^[13]证明患有糖尿病的 CHD 患者的全因死亡率降低了 3/4。在男女、肥胖、中国人群亚组分析中,治疗效果和出血风险均无统计学差异^[14-16]。

与 COMPASS CHD 试验不同,COMMANDER-HF 研究并未降低 CHD 患者 MACE 风险^[17]。Greenberg 等^[18]分析表明,这可能与 COMMANDER HF 研究纳入的人群为恶化的慢性心力衰竭患者有关,并且较高的心血管死亡率与泵衰竭有关,掩盖了利伐沙班和 MACE 之间的有利关联。X-PLOER 研究招募了 111 例 CHD 患者,利伐沙班用于择期 PCI,表明利伐沙班可有效抑制支架植入后血栓,TIMI 出血风险在 30 d 的随访期内没有升高^[19]。但该研究只有较短的随访期,并且仅在 PCI 过程中使用。Khan 等^[20]对利伐沙班治疗 CHD 患者的 meta 分析表明,对于中、高缺血风险且无高出血风险的患者应谨慎使用低剂量利伐沙班。

2.2 ACS

利伐沙班不仅在稳定型 CHD 患者中显示了较好的效果,在 ACS 中也具有减少心血管事件的作用。ATLAS-ACS-1 TIMI 46 研究作为一项 II 期临床试验,旨在探讨 ACS 患者能否从低剂量利伐沙班治疗中获益,该研究纳入 3491 例 ACS 患者,在中位随访 6 个月后,在双重或单一抗血小板治疗的基础上随机接受不同剂量的利伐沙班或安慰剂治疗,与安慰剂组相比,利伐沙班导致的出血风险以剂量依赖性方式增加,并有降低以死亡、心肌梗死、卒中或需要血运重建的严重复发性缺血为主要疗效终点的趋势;将次要疗效终点从 5.5%降低到 3.9%^[7];在安全性方面,两组因不良事件停药发生率和病死率均较低,2.5 mg bid 和 5 mg bid 剂量的利伐沙班方案具有最佳的获益-风险特征。因此,这些剂量被推进到 III 期临床试验 ATLAS ACS-TIMI 51,该试验是对 ATLAS-ACS-1 TIMI 46 研究的进一步探索和补充,纳入了更大的样本量,对 15 526 例 ACS(<7 d)患者进行试验,结果表明试验组降低了 MACE 的风险,相比利伐沙班 5 mg bid 组,利伐沙班 2.5 mg bid 组降低心血管死亡率(2.7% vs 4.1%)和全因死亡率(2.9% vs 4.5%),对 ACS 患者支架内血栓发生率也有显著

影响,其相对危险下降 31%;出血风险适度增加,但颅内出血(ICH)及致命性出血发生率均无显著差异^[21]。

基于这些发现,利伐沙班 2.5 mg bid 已在欧洲获准在双联抗血小板治疗(DAPT)基础上用于高危 ACS 患者^[22]。纳入 3037 例 ACS(<10 d)患者的 GEMINI-ACS-1 试验显示,利伐沙班 2.5 mg bid 表现出与阿司匹林和氯吡格雷相似的疗效和出血风险^[23]。但该研究的随访时间较短,为 291 d,参与者总数也较少。APPRAISE-2 试验显示,阿哌沙班 5 mg bid 联合抗血小板药物在 ACS 患者中增加了颅内出血和大出血发生率,没有减少缺血事件,缺乏疗效证据,导致试验提前终止^[24]。

早年多项 meta 分析针对凝血因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、达瑞沙班等)对 ACS 患者的有效性和安全性进行讨论,结果基本一致,均表明:虽有减少心血管事件的趋势,但临床益处会被出血风险(大出血和颅内出血)增加所抵消^[25-27]。Oldgren 等^[26]研究表明,对于 ACS 患者,在抗血小板药物中加入利伐沙班 2.5 mg bid 或 5 mg bid 可使 MACE 发生率平均降低 19%,但代价是 ISTH 大出血风险增加 74%。而后,随着临床研究的增加,为降低异质性,多项 meta 分析只对小剂量利伐沙班对 CHD 患者的有效性和安全性进行分析,结果仍存在争议^[20,28-29]。Yuan^[28]研究表明,加用低剂量利伐沙班可显著降低复合终点、全因死亡、心源性死亡、心肌梗死和支架内血栓形成率,卒中中没有显著差异,但增加了大出血风险($OR: 3.44, 95\% CI: 1.13 \sim 10.52, P = 0.03$)和颅内出血($OR: 1.63, 95\% CI: 1.04 \sim 2.56, P = 0.03$),致命性出血无显著差异,需更多的临床试验来评估其安全性。

然而 Khan 等^[20]认为,低剂量利伐沙班并未降低心血管或全因死亡率,具有预防心肌梗死和卒中的益处,但以大出血为代价,这些影响在 ACS 或 CHD 患者中无统计学差异。Chen 等^[29]研究表明,5 mg/d 的利伐沙班可能会改善动脉粥样硬化性心血管病患者的心血管预后,显著降低 MACE 风险,但会增加大出血,应仔细评估患者缺血风险,以进行个体化抗血栓治疗,对于中、高缺血风险且无高出血风险的患者应谨慎使用低剂量利伐沙班。

2.3 PAD

VOYAGER PAD 研究旨在探讨 PAD 患者能否从利伐沙班治疗中获益。6564 例 PAD(<10 d)患者被随机分配;3286 例接受利伐沙班 2.5 mg bid 联合标准剂量阿司匹林治疗,3278 例接受标准剂量阿司匹林治疗,中位随访 28 个月。研究结果

表明,主要疗效结局发生在低剂量利伐沙班组和安慰剂组患者中,Kaplan-Meier 估计的 3 年发病率分别为 17.3%和 19.9%,两组在急性肢体缺血、血管原因大截肢、心肌梗死、缺血性卒中或心血管原因导致的死亡以及 TIMI 大出血等方面无统计学差异,2.5 mg bid 利伐沙班可将首次事件减少 15%,但治疗组 ISTH 大出血的发生率明显高于对照组^[30]。亚组分析表明,在接受下肢血运重建(LER)手术的患者明显获益更大,在老年人群中治疗效果和出血风险均无统计学差异^[31-32]。

肾功能不全会增加利伐沙班的暴露量和药理学活性,可能会增加疗效和出血风险。Hsia 等^[33]在 VOYAGER PAD 试验中对肾功能不全患者评估了利伐沙班的疗效和安全性,表明肾功能不全患者在外周血运重建后的预后相对较差,保肢率较低,出血风险较高,然而在整个估测肾小球滤过率(eGFR)范围内,利伐沙班显著改善了外周血运重建后的肢体预后, $eGFR < 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者应谨慎使用。

COMPASS PAD 研究纳入 7470 例 PAD(<7 d)患者,分为标准药物治疗联合利伐沙班 2.5 mg bid 组、利伐沙班 5 mg bid 组或安慰剂组,中位随访时间为 13 个月。结果表明,在疗效方面,利伐沙班 2.5 mg bid 加阿司匹林 100 mg qd 的联合治疗能够显著降低 PAD 患者 MACE 风险 28%及主要不良肢体事件(MALE)风险 46%;此外,大截肢事件风险显著降低 70%。利伐沙班 2.5 mg bid 加阿司匹林 100 mg qd 的联合治疗与利伐沙班 5 mg bid 单药治疗组在 MACE 方面无统计学差异,但前者减少 MALE 和增加主要出血发生率^[34]。

Bauersachs 等^[35]评估 LER 后 PAD 患者血管事件的总负担以及低剂量利伐沙班对总事件的疗效,证实在考虑所有事件(首次事件和总事件)时总获益更大。在安全性方面,利伐沙班 5 mg bid 单药治疗时,出血风险增高,尤其是致命性出血;利伐沙班 2.5 mg bid 联合阿司匹林时只是出血风险适度增加,致命或严重器官出血并未增加。胃肠道是最常见的大出血部位(2% vs 1%; $HR: 2.28, P = 0.0027$)。各亚组的结果无统计学差异。

Dagenais 等^[36]研究表明,在 CAD 或 PAD 患者中,停用低剂量利伐沙班将导致其益处丧失和卒中发生率增加,应避免中断或停用,除非有重大医疗原因。Hao 等^[37]进行的 meta 分析表明,在 PAD 患者中,利伐沙班的主要疗效结局或不良肢体事件的风险显著低于阿司匹林或华法林单独用药,但大出血率高出 1.57 倍。此外,如果选择使用三联抗

栓方案(小剂量利伐沙班加 DAPT),目前的证据表明,应尽可能地缩短疗程,建议下肢 PAD 短疗程≤30 d。总之,利伐沙班 2.5 mg bid 联合阿司匹林疗法代表了 PAD 患者管理的重要进展。

3 安全性

尽管利伐沙班的有效性得到了较多大规模研究证实,抗凝作用可预测性好,但抗凝药物在有效抗栓的同时可能也会增加出血风险,因此安全性问题是很多学者担心的。多项关于凝血因子 Xa 抑制剂对 ACS 患者安全性的 meta 分析显示,凝血因子 Xa 抑制剂对 CHD 的获益会被出血风险增加所抵消^[28-30]。ATLAS ACS-TIMI 研究发现,在 ACS 患者中利伐沙班与出血事件呈剂量依赖性,但致命性出血无显著差异,为利伐沙班对 ACS 患者二级预防的长期安全性提供了信心^[8,25]。具有里程碑意义的 COMPASS 研究表明,在 CAD 和 PAD 患者中有更多出血事件,但没有发生颅内或致命性出血事件,进一步证实了利伐沙班可用于 CAD 和 PAD 患者的常规二级预防^[8]。亚组分析表明,在多支血管病变、肾功能受损、心力衰竭、糖尿病等高危人群中,净临床获益似乎最高,绝对风险降低。利伐沙班作为 P-gp 和肝药酶 CYP3A4 的底物,因此利伐沙班应避免与 CYP3A4 抑制剂和诱导剂、P-gp 抑制剂合用;同时该药和非甾体抗炎药(NSAIDs)或抗血小板药物合用时,可能延长出血时间;对于不能整片吞服的患者,可在服药前将药片压碎,与苹果酱合用;若患者出现漏服,应立即补服,次日则常规服药,无需剂量加倍;同时,对于中

重度肝功能障碍、肌酐清除率<30 mL/min 和 18 岁以下的患者应禁用。应定期复查患者凝血功能等化验指标^[38]。总之,应仔细评估患者缺血风险,以进行个体化抗血栓治疗。

4 利伐沙班的适应证及 DPI 方案的临床应用

利伐沙班是一种主要作用于凝血级联反应的抗血栓药物,该药物在全球范围内被批准用于多种适应证,具体临床应用推荐见表 1。在 DOAC 中,利伐沙班是针对 DPI 方案中最广泛评估的药物。基于上述大型临床研究的证据,2019 年 ESC 的 CCS 诊疗和管理指南以及 2020 年 ESC 的 NSTEMI-ACS 指南建议,对于高危且无高出血风险的患者,应该考虑在阿司匹林基础上增加第 2 种抗栓药物(包括氯吡格雷、利伐沙班、替格瑞洛以及普拉格雷等)进行长期的二级预防;对于中危且无高出血风险的患者,可以考虑上述方案^[22,39]。目前 100 多个国家已批准该联合方案用于二级预防,在欧盟,利伐沙班联合阿司匹林用于预防缺血性事件高风险的成年 ACS、CHD 或症状性 PAD 患者的动脉粥样硬化血栓事件;在美国,利伐沙班联合阿司匹林可降低 CAD 或 PAD 患者发生主要心血管事件(心血管死亡、心肌梗死和卒中)的风险。在中国,2020 年 8 月 3 日中国药品监督管理局批准利伐沙班片与阿司匹林联合给药用于 CAD 或 PAD 患者,利伐沙班是目前唯一获准联合阿司匹林用于上述 CAD、PAD 患者,以降低主要心血管事件风险的非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药。

表 1 利伐沙班适应证、给药剂量和治疗方案

Table 1 Rivaroxaban indications, dosage and treatment regimen

利伐沙班剂量	适应证	名称
利伐沙班 15 mg bid	VTE 治疗急性期	最高全剂量抗凝
利伐沙班 20 mg qd	心房颤动 VTE 二级预防长期阶段的卒中预防	全剂量抗凝
利伐沙班 10 mg qd	VTE 预防 二级 VTE 预防	预防剂量
利伐沙班 2.5 mg bid+DAPT	ACS 后的二级预防	血管剂量
利伐沙班 2.5 mg bid+阿司匹林 100 mg qd	降低 CAD 和(或)PAD 患者心血管死亡事件二级预防的风险	双通路抑制

5 未来方向

目前,关于利伐沙班用于动脉粥样硬化性心血管病的研究已取得较大进展,本综述全面分析了低剂量利伐沙班在 CHD、ACS 和 PAD 中的运用,结果证实,2.5 mg bid 利伐沙班联合阿司匹林的 DPI

双通路治疗是高缺血性风险 CAD 或有症状 PAD 患者的动脉粥样硬化血栓事件二级心血管死亡预防的重要新兴选择,显示出复合净临床益处,尤其是合并多支血管病变、肾功能受损、心力衰竭、糖尿病等高危因素的血管疾病患者。然而,该联合方案

对谁的益处最大以及谁应该使用该方案治疗将通过抗凝策略的风险-收益平衡来决定,这仍然是目前需要克服的挑战。对于胃肠道出血风险较高的患者,应在临床实践中权衡利弊后使用。未来仍需大规模临床研究根据出血和缺血风险、DAPT 治疗时间、慢性并发症、患者偏好、药物结合支架装置技术等对患者进行个体化分析,以制定最佳的个体化治疗方案,并且支持 DPI 方案的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Correction to: Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e493.
- [2] Gurbel PA, Fox K, Tantry US, et al. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease[J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2170-2185.
- [3] Fender AC, Rauch BH, Geisler T, et al. Protease-Activated Receptor PAR-4: An Inducible Switch between Thrombosis and Vascular Inflammation? [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(11): 2013-2025.
- [4] Turgeon RD, Ackman ML, Babadagli HE, et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Coronary Artery Disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(2): 103-112.
- [5] Shanker A, Bhupathi V. Secondary Prevention with Antithrombotic Therapies in Stable Ischemic Heart Disease Patients: a Review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(7): 56.
- [6] Khan SU, Arshad A, Riaz IB, et al. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(3): 301-307.
- [7] 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.
- [8] Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10117): 205-218.
- [9] Moon JY, Franchi F, Rollini F, et al. Role for thrombin receptor antagonism with vorapaxar in secondary prevention of atherothrombotic events: from bench to bedside[J]. *Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2018, 23(1): 23-37.
- [10] Parascandolo E, Eisen A. Aspirin and low-dose rivaroxaban - the dual pathway concept in patients with stable atherosclerotic disease: a comprehensive review [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2020, 18(9): 577-585.
- [11] Ramacciotti E, Weitz JI. Rivaroxaban plus aspirin for cardiovascular protection: Rationale for the vascular dose and dual pathway inhibition [J]. *Thromb Res*, 2019, 184: 44-49.
- [12] Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease [J]. *Circulation*, 2020, 142(1): 40-48.
- [13] Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(23): 1841-1854.
- [14] 梁岩, 龚泽彬, 娄可佳, 等. 利伐沙班与阿司匹林联用在中国稳定性心血管疾病患者中的有效性及安全性评价: COMPASS 研究中国亚组分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(9): 873-879.
- [15] Corrigendum to: Efficacy and safety of rivaroxaban plus aspirin in women and men with chronic coronary or peripheral artery disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1577.
- [16] Guzik TJ, Ramasundarahettige C, Pogosova N, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin in Obese and Overweight Patients With Vascular Disease in the COMPASS Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(5): 511-525.
- [17] Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1332-1342.
- [18] Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(6): 515-523.
- [19] Vranckx P, Leebeek FW, Tijssen JG, et al. Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLOERER trial [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(2): 258-267.
- [20] Khan SU, Khan MZ, Asad Z, et al. Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(4): 913-920.
- [21] 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.

- [22] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2020.
- [23] Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multi-centre, randomized trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10081):1799-808.
- [24] Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8):699-708.
- [25] Obonska K, Navarese EP, Lansky A, et al. Low-dose of oral factor Xa inhibitors in patients with a recent acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2):482-488.
- [26] Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(22):1670-1680.
- [27] Villablanca PA, Holmes D Jr, Mohananeey D, et al. Direct Xa inhibitors in addition to antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: meta-analysis of randomized trials[J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28(5):395-405.
- [28] Yuan J. Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1):19.
- [29] Chen C, Kan Y, Shi Z, et al. Low Dose Rivaroxaban for Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:608247.
- [30] 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.
- [31] Debus ES, Nehler MR, Govsyeyev N, et al. Effect of Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Surgical Revascularization: Insights From the VOYAGER PAD Trial[J]. *Circulation*, 2021, 144(14):1104-1116.
- [32] Krantz MJ, Debus SE, Hsia J, et al. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in older patients with peripheral artery disease undergoing acute limb revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(39):4040-4048.
- [33] Hsia J, Szarek M, Anand S, et al. Rivaroxaban in Patients With Recent Peripheral Artery Revascularization and Renal Impairment: The VOYAGER PAD Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(7):757-759.
- [34] Anand SS, Bosch J, 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.
- [35] Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al. Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(4):317-326.
- [36] Dagenais GR, Dyal L, Bosch JJ, et al. Cardiovascular consequences of discontinuing low-dose rivaroxaban in people with chronic coronary or peripheral artery disease[J]. *Heart*, 2021, 107(14):1130-1137.
- [37] Hao Y, Han W, Mou D, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Therapy for Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2021, 55(7):712-720.
- [38] 郑文灿, 法艳梅, 吕亚青, 等. 利伐沙班在临床治疗中的研究进展[J]. *中国处方药*, 2020, 18(1):18-19.
- [39] Knuuti J, Wiins 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.

(收稿日期:2022-02-16)