

P2Y₁₂受体抑制剂单药抗血小板策略在不同人群中的研究进展

张磊 李伟 段宗刚 熊信林 王清腾 邓媛

【摘要】 在新型药物洗脱支架时期,各种介入治疗手段的进步使得冠状动脉介入术后的抗血小板降阶策略兴起。多项研究表明缩短双抗时程安全有效,但后续持续使用阿司匹林有较大的出血风险,新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂早期单药抗血小板策略可以较好的平衡出血与缺血风险,并具有良好的疗效及安全性,但尚未广泛应用于临床。

【关键词】 P2Y₁₂ 受体抑制剂;单药抗血小板;经皮冠状动脉介入治疗

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.01.005

目前,药物洗脱支架植入术后的标准抗血小板方案是在不同时间点的三联抗血小板(DAPT)后继续予阿司匹林治疗^[1]。随着介入技术的不断提升及新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂(IP2Y₁₂)的广泛应用,尤其是新型支架的更迭换代,支架内皮化时间不断缩短、支架内血栓发生率显著降低^[2]。因此,在新型药物洗脱支架时期,出血比缺血风险更值得关注。阿司匹林是接受 DAPT 患者出血(主要为消化道)的主要因素^[3]。此外,IP2Y₁₂ 在一定程度上可阻断血栓素 A₂ 的活化途径,在持续存在的情况下,阿司匹林不会产生额外的血小板抑制作用^[4]。“无阿司匹林策略”是在应用短期 DAPT 防止发生支架缺血的同时,停用阿司匹林,并予 IP2Y₁₂ 单药维持治疗,以降低出血风险^[5]。

1 IP2Y₁₂早期单药抗血小板策略在低危人群中初步探索

1.1 经典IP2Y₁₂(氯吡格雷)单药抗血小板策略

2 项大型随机对照试验对短期 DAPT 后氯吡格雷单药方案进行了探索。在 SMART-CHOICE 试验^[4]中,3 个月 DAPT 后氯吡格雷单药组与标准 12 个月 DAPT 组患者的主要不良心脑血管事件(MACCE)发生率相近,但单药抗血小板(单抗)组出血发生率较低。在 STOPDAPT-2 试验^[6]中,1 个月 DAPT 后氯吡格雷单药策略能显著减少出血而不增加缺血风险。但部分患者(尤其是亚洲人)

CYP2C19 等位基因缺失或变异所带来的血小板高反应性,使接受氯吡格雷治疗患者的反应不同。既往试验通过血小板功能检测指导氯吡格雷抗血小板治疗,但未使患者临床获益^[7]。2 项基于 CYP2C19 基因型检测指导氯吡格雷治疗的研究得出了该策略有效的结论,但由于临床证据较少且与既往研究存在争议,现行的指南也尚未常规推荐^[8-9]。

1.2 新型IP2Y₁₂(替格瑞洛)单抗策略

氯吡格雷在个体之间的高变异性使其应用范围有限^[10]。替格瑞洛作为一种相对较新的抗血小板药物,无需肝脏代谢直接起效,能与二磷酸腺苷(ADP)受体可逆性结合,且不受基因多态性影响。与氯吡格雷相比,替格瑞洛可发挥更快、更强、更一致的抗血小板作用^[11]。GLOBAL LEADERS 试验^[12]是首个评估经皮冠状动脉介入术(PCI)后替格瑞洛单抗策略的大规模随机对照实验,结果表明 1 个月 DAPT 后替格瑞洛单药组较常规 DAPT 组第 2 年 MACCE 及欧美出血学术研究会(BARC)3 或 5 级出血发生率无显著差异,但替格瑞洛单药组 1 年内 MACCE 发生率显著降低。随后公布的 GLASSY 试验^[13]对 GLOBAL LEADERS 试验所有终点进行了独立审核裁定,结果提示替格瑞洛单药方案在疗效及安全方面具有非劣效性,表明替格瑞洛早期单抗策略是一种安全可行的选择。

2 IP2Y₁₂早期单抗策略在高危人群中首次尝试

当前指南推荐支架植入术后的高危冠心病患者 DAPT 至少 12 个月^[1],而部分高危患者合并高出血风险,短期 DAPT 后继以 IP2Y₁₂ 单药维持治

基金项目:国家自然科学基金(81960047);贵州省科技厅支撑项目(黔科合支撑[2019]2800号)
作者单位:550000 贵州医科大学研究生院
通信作者:李伟, Email:liwei249188@sina.com

疗的新型早期单抗策略是否可在保留抗缺血疗效的同时减少出血风险, TWILIGHT 试验^[14]对其进行了首次尝试。TWILIGHT 试验^[14]纳入了植入新型药物洗脱支架后至少合并 1 项临床或 1 项血管造影高危因素的患者, 显示 3 个月 DAPT 后替格瑞洛单药方案可有效抗缺血, 并能减少出血风险。这项研究首次表明在高危患者中新型单抗策略也是一种合理的选择。近期针对各高危人群的一系列大型研究及其亚组试验结果陆续公布^[5, 15-25], 为 IP2Y12 早期单抗策略在不同人群中的应用提供了有力的证据。

3 IP2Y12 早期单抗策略在各高危人群中进一步研究

3.1 急性冠脉综合征患者

有学者对急性冠脉综合征 (ACS) 亚组进行了分析, 结果提示替格瑞洛单抗策略在安全及有效性方面具有非劣效性, 但因 ACS 亚组分析的局限性使其结论说服力较低^[15-16]。2020 年美国心脏病学会公布了一项植入新一代西罗莫司洗脱支架的 ACS 患者 3 个月 DAPT 后替格瑞洛早期单抗试验 (TICO) 研究^[17], 结果显示, ACS 患者 3 个月 DAPT 后替格瑞洛单抗组较传统 1 年 DAPT 组临床净获益明显, 且在心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 中降低了 44% 的出血风险。随后在美国经导管心血管治疗学术会议上公布的 TICO 研究中 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 亚组分析也得到了类似的结果^[18]。以上研究表明, 在 ACS 或 STEMI 高危患者中, 替格瑞洛早期单抗策略仍然安全可行。但 TICO 试验排除了高出血风险患者, 还需大型试验对高危人群提供更多的临床证据。

3.2 糖尿病患者

糖尿病患者多具有 PCI 治疗复杂性、内皮功能障碍、合并症多、止血和血栓形成过程失调等特征, 导致缺血和出血风险均增加^[19-20], 又因其血小板更新速度快、对阿司匹林吸收异质性以及多种机制可能导致氯吡格雷反应受损, 常规 DAPT、阿司匹林或氯吡格雷单药治疗可能不适合此类患者, 使用新型 IP2Y12 单药方案可能减少其缺血风险^[20]。在 GLOBAL LEADERS 糖尿病亚组分析中, 两种方案的出血和支架内血栓形成风险无差异^[19]。而在 TWILIGHT 及 TICO 试验的高危糖尿病患者中, 替格瑞洛单抗策略也能在不增加缺血事件的前提下减少出血^[20-21]。1 项荟萃分析也显示, 糖尿病

患者早期停用阿司匹林后给予新型 IP2Y12 单药治疗可显著降低糖尿病患者的出血风险^[22]。

3.3 复杂 PCI 患者

复杂 PCI (C-PCI) 患者多有广泛的冠状动脉病变, 可能增加缺血风险, 因此延长 DAPT 可使患者临床获益^[26]。然而, 此类患者多具有合并症, 长期的 DAPT 更易增加出血风险。但由于 C-PCI 患者缺乏统一的定义, 使得相关研究较少。因此, 最佳的 DAPT 时程仍不清楚^[23]。

GLOBAL LEADERS 试验亚组^[23]分析了 4 570 例 C-PCI 患者, 尽管早期单抗组与常规双抗组 2 年内出血事件无明显差异, 但单抗组的主要临床终点及 MACCE 发生率均下降。随后在其针对多支血管、分叉、左前降支近段病变以及长支架植入患者的亚组分析中也得到了同样的结论^[5, 24]。2020 年美国心脏病学会公布了 TWILIGHT-C-PCI 试验^[25], 结果提示与替格瑞洛联合阿司匹林组相比, 替格瑞洛联合安慰剂组 BARC 2、3 或 5 型出血发生率显著降低 (4.2% 对 7.7%; $P < 0.001$), 且不增加缺血风险, 该结论在 C-PCI 定义的各组成部分 (如 3 支血管接受治疗、 ≥ 3 个病灶接受治疗、总支架长度 > 60 mm 等) 也同样适用。以上两项大型系列研究表明在 C-PCI 患者中替格瑞洛单药方案可减少出血, 降低缺血。

4 其他特殊人群

为进一步探索早期停用阿司匹林策略在不同人群中的效果是否一致, GLOBAL LEADERS 研究预设了老年人群 (年龄 > 75 岁) 亚组^[27], 结果显示替格瑞洛单抗组主要终点 (死亡及非致死性心梗) 发生率显著低于对照组 (7.2% 对 9.4%, $P = 0.041$), BARC 3 型或 5 型出血率差异无统计学意义 (5.0% 对 3.9%, $P = 0.180$)。该研究显示, 老年人群应用替格瑞洛单抗治疗缺血事件发生率更低, 同时不显著增加出血。近期在欧洲 PCI 网络会议上公布了 TWILIGHT-CHINA 研究^[28], 结果显示替格瑞洛单药组显著降低了临床相关出血 (BARC 2、3 或 5 型) 的发生率 (3.5% 对 6.2%, $P < 0.05$), 而在缺血终点方面 2 组无统计学差异 (2.4% 对 3.4%, $P = 0.34$), 证实了中国高危 PCI 患者 3 个月 DAPT 后继续予替格瑞洛单抗治疗安全有效。此外, 在新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 大流行的情况下, 研究发现 COVID-19 与血小板减少、出血并发症相关^[29]。由于 PCI 后合并 COVID-19 的患者

出血风险较高,短期 DAPT 后 IP2Y12 单药疗法更可行。

5 小结与展望

以上试验表明新型单抗策略在不同人群中均具有一定的抗栓疗效及安全性,并已作为一种有效的降阶抗血小板策略被近期公布的非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 指南纳入使用^[30]。有关的研究仍在不断进行,一项非随机对照试验首次在不同 IP2Y12 与阿司匹林早期单抗策略之间进行了对比,并得出了 IP2Y12 单药组更优的结论^[31]。近期的 ASET 试验也探索了在稳定型冠心病人群中植入新型药物洗脱支架后立即停用阿司匹林,只以普拉格雷单药抗血小板治疗^[32]。为进一步研究“无阿司匹林策略”提供了有力的证据。

尽管如此,目前仍有诸多问题有待解决。如进一步缩短 DAPT (1 个月内) 或完全停用阿司匹林在高危患者中是否可行;针对高危 STEMI 及 NSTEMI 人群的研究较少,缺乏 IP2Y12 之间以及与阿司匹林单抗对比的大型临床试验等。后续仍需样本量更大、随访时间更长的临床试验来确定最佳方案。

参 考 文 献

- [1] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40(2):87-165.
- [2] Verdoia M, Kedhi E, Suryapranata H, et al. Benefits of short-term or prolonged as compared to standard 1 year DAPT in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stents: a meta-analysis of 9 randomized trials[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50(2):337-354.
- [3] Verdoia M, Khedi E, Suryapranata H, et al. Very short dual antiplatelet therapy after PCI and new DES: a meta-analysis of 5 randomized trials[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021, 74(2):140-148.
- [4] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(24):2428-2437.
- [5] Takahashi K, Serruys PW, Chichareon P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor monotherapy in patients undergoing multivessel PCI[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(16):2015-2027.
- [6] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(24):2414-2427.
- [7] Miyazaki Y, Suwannasom P, Sotomi Y, et al. Single or dual antiplatelet therapy after PCI[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(5):294-303.
- [8] Claassens D, Vos G, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y(12) inhibitors in primary PCI[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17):1621-1631.
- [9] Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(8):761-771.
- [10] Greco A, Capodanno D. Long-term monotherapy with ticagrelor after coronary stenting: the GLOBAL LEADERS study[J]. Eur Heart J Suppl, 2020, 22(Suppl E):E46-E49.
- [11] 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.
- [12] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial[J]. Lancet, 2018, 392(10151):940-949.
- [13] Franzone A, McFadden E, Leonardi S, et al. Ticagrelor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(18):2223-2234.
- [14] Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21):2032-2042.
- [15] Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y, et al. Benefit and risks of aspirin in addition to ticagrelor in acute coronary syndromes: a post hoc analysis of the randomized GLOBAL LEADERS trial[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(11):1092-1101.
- [16] Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS[J]. Eur Heart J, 2020, 41(37):3533-3545.
- [17] Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(23):2407-2416.
- [18] Lee SJ, Cho JY, Kim BK, et al. Ticagrelor monotherapy versus ticagrelor With aspirin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(4):431-440.
- [19] Chichareon P, Modolo R, Kogame N, et al. Association of diabetes with outcomes in patients undergoing contemporary

- percutaneous coronary intervention: Pre-specified subgroup analysis from the randomized GLOBAL LEADERS study[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 295:45-53.
- [20] Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19):2403-2413.
- [21] Yun KH, Cho JY, Lee SY, et al. Ischemic and bleeding events of ticagrelor monotherapy in Korean patients with and without diabetes mellitus: insights from the TICO trial[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:620-906.
- [22] Wang Q, Yang K, Bundhun PK. Discontinuing aspirin after short term use versus continuous use with a P2Y12 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(10):2299-2311.
- [23] Serruys PW, Takahashi K, Chichareon P, et al. Impact of long-term ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insights from the Global Leaders trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(31):2595-2604.
- [24] Kogame N, Chichareon P, De Wilder K, et al. Clinical relevance of ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy after bifurcation percutaneous coronary intervention: Insight from GLOBAL LEADERS trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(1):100-111.
- [25] Dargas G, Baber U, Sharma S, et al. Ticagrelor with or without aspirin after complex PCI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19):2414-2424.
- [26] Benetou DR, Andreou I, Varlamos C, et al. Tailoring dual antiplatelet therapy for the complex PCI patient: current status and perspectives[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(5):697-706.
- [27] Tomaniak M, Chichareon P, Modolo R, et al. Ticagrelor monotherapy beyond one month after PCI in ACS or stable CAD in elderly patients: a pre-specified analysis of the GLOBAL LEADERS trial[J]. *EuroIntervention*, 2020, 15(18):e1605-e1614.
- [28] Roxana M. Ticagrelor with or without aspirin in Chinese patients undergoing PCI[EB/OL].[2020-11-30].[https://www.pconline.com/Cases/resources/images/Resources/Course/videos/slides/2020/Hot line on PCI high bleeding risk and DAPT part 2/](https://www.pconline.com/Cases/resources/images/Resources/Course/videos/slides/2020/Hot%20line%20on%20PCI%20high%20bleeding%20risk%20and%20DAPT%20part%202/).
- [29] Zhou X, Li Y, Yang Q. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with COVID-19: implications from clinical features to pathologic findings[J]. *Circulation*, 2020, 141(22):1736-1738.
- [30] 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, 42(14):1289-1367.
- [31] Natsuaki M, Morimoto T, Watanabe H, et al. Clopidogrel monotherapy vs. Aspirin monotherapy following short-term dual antiplatelet therapy in patients receiving everolimus-eluting coronary stent implantation[J]. *Circ J*, 2020, 84(9):1483-1492.
- [32] Kogame N, Guimarães PO, Modolo R, et al. Aspirin-free prasugrel monotherapy following coronary artery stenting in patients with stable CAD: the ASET pilot study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(19):2251-2262.
- (收稿:2021-03-15 修回:2021-10-25)
(本文编辑:程雪艳)