

2017 年心血管十大临床研究

赵 强



作者简介：《国际心血管病杂志》主编，上海交通大学医学院附属瑞金医院副院长，心脏外科主任。中华医学会胸心血管外科委员，中国医师协会心血管外科分会常委、冠心病外科主委、心力衰竭外科副主委，上海医学会心血管外科分会候任主委，上海医师协会心血管外科分会会长，美国胸外科医师协会(STS)委员，国际微创心脏外科协会(ISMIC)委员。

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.01.001

随机对照试验(RCT)作为临床实践指南制定的循证医学依据,对于优化和提高临床疗效和心血管疾病的预防有十分重要的意义,对于临床医生了解心血管领域的新知识和新动向也有积极的帮助。本刊精选了 2017 年在美国心脏病学会(ACC)、欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏协会(AHA)发布或在顶级临床期刊发表的 10 项临床研究,这些研究覆盖了心脏内外科的治疗和预防。现对这些研究的内容、结果和临床意义作一介绍。

1 FOURIER 研究——降脂治疗

2017 年 ACC 年会公布的 FOURIER 研究的长期预后数据显示,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)抑制剂 Evolocumab 除了可以明显降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平以外,还可以降低受试者的主要心血管事件风险。

该研究共入选 27 000 余例已经服用他汀类药物的动脉粥样硬化性心血管疾病患者,结果发现,患者注射 Evolocumab(140 mg 每隔 1 周或 420mg 每月 1 次)22 个月时,与安慰剂组相比,治疗组主要复合终点事件(心肌梗死、卒中、心血管死亡、冠状动脉血运重建及不稳定性心绞痛住院)风险降低 15%;而次要终点事件(心肌梗死、卒中或心血管死亡)风险降低 20%。将主要复合终点事件细化到具体事件时,治疗组患者的心肌梗死($P<0.001$)、卒中($P=0.01$)和冠状动脉血运重建($P<0.001$)风险明显降低,但治疗组两种治疗方案的心血管死亡或

全因死亡无明显差异。主要研究者表示, Evolocumab 联合他汀类药物治疗不仅减少了严重的终点事件,还使受试者的 LDL-C 平均降低了 30 mg/dL。PCSK9 抑制剂将是有效治疗难治性、家族性高脂血症的新药。

2 SURTAVI 研究——经导管主动脉瓣置换术(TAVR)

2017 年 ACC 年会发布了 SURTAVI 研究结果,该研究证明 TAVR 在治疗严重主动脉狭窄 STS 评分中危患者的疗效与外科手术相当。这是第 2 个证明 TAVR 可用于中危患者的前瞻性随机研究。

研究结果显示,术后 24 个月时 TAVR 组和外科手术(SAVR)组主要终点(全因死亡或致死性卒中)的发生率分别为 12.6%与 14%。该研究共入选 1 746 例中危患者(平均年龄 79.8 岁),受试者风险略低于 PARTNER 2A。尽管 2 年时 TAVR 与外科手术的死亡率基本一致(11.4%对 11.6%),但致死性卒中的风险明显小于外科手术,但这些数据仍不足以证实 TAVR 相对于外科手术的统计学优越性。TAVR 组 30 d 内新置入起搏器的比例是外科手术组的 4 倍。

该研究可能将 TAVR 的适应证进一步扩大至中危主动脉瓣狭窄患者,并继续对装置的改良提出要求,以降低传导阻滞的发生率。

3 COMPARE-ACUTE 研究——冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的介入治疗

接近 50%的 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者在入院时合并多支血管病变(MVD),但对该类患

者是进行完全血运重建还是仅处理罪犯血管,目前仍存在争议。

2017 年在 ACC 年会公布的 COMPARE-ACUTE 研究比较了 STEMI 合并 MVD 患者在血流储备分数(FFR)指导下的完全血运重建与仅处理罪犯血管的差异。结果显示,FFR 指导的完全血运重建与不良事件的减少密切相关。

COMPARE-ACUTE 研究在 12 个欧洲和亚洲国家的 24 个中心纳入了 885 例接受梗死相关冠状动脉直接经皮冠状动脉介入术(PCI)的患者。在 PCI 后,将病情稳定的患者立即按照 2:1 随机分配,一组接受 FFR 指导的其他冠状动脉评估,但不进行进一步血运重建(部分血运重建组, $n=590$),另一组接受 FFR 指导的其他冠状动脉评估,并对 $FFR \leq 0.8$ 者进行完全血运重建(完全血运重建组, $n=295$)。完全血运重建组和部分血运重建组主要终点发生率分别为 7.8% 和 20.5% ($HR=0.35$, 95%CI: 0.22~0.55)。两组的死亡率(1.3% 对 1.7%, $HR=0.8$, 95%CI: 0.25~2.56)和心肌梗死发生率(2.4% 对 4.7%, $HR=0.5$, 95%CI: 0.22~1.13)相似,但完全血运重建组的再次血运重建率较低(6.1% 对 17.5%, $HR=0.32$, 95%CI: 0.2~0.54)。两组的脑血管事件发生率分别为 0% 和 0.7%。

在进行直接 PCI 时,FFR 指导的非梗死病变血运重建显著降低了主要不良心血管事件(MACE)终点风险。这一风险的降低主要来自于之后血运重建的需求减少。该研究凸显了冠心病缺血指导的精准完全再血管化的重要性。

4 DEFINE-FLAIR 和 IFR-Swedeheart 研究——FFR

在 2017 年 ACC 年会上公布的 DEFINE-FLAIR 和 IFR-Swedeheart 研究数据显示,接受 FFR 指导的冠状动脉血运重建患者与接收瞬时无波型比率(iFR)指导的冠状动脉血运重建患者 1 年主要不良心脏事件(MACE)的发生率无显著差异。MACE 定义为全因死亡、非致死性心肌梗死或计划外血运重建的复合终点。这两项研究纳入了稳定性心绞痛和急性冠脉综合征(ACS)患者。

FFR 需要静脉或冠状动脉内给药,iFR 的操作比 FFR 便捷,且不需要给药,可节省操作时间,减少患者不适。布莱根妇女医院介入心脏病学项目执行主任 Deepak L. Bhatt 指出,在稳定性冠状动脉病变的治疗中,PCI 主要用于控制心绞痛,iFR 的使

用可更理性地指导 PCI 决策。iFR 可能成为中等程度冠状动脉狭窄病变患者评估的新指标。

5 CANTOS 研究——抗炎单抗

2017 年 ESC 公布的 CANTOS 研究结果显示,高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平升高的心肌梗死患者经卡纳单抗治疗后,再次发生心血管事件的风险低于安慰剂组。

布莱根妇女医院心血管病预防中心的 Ridker 教授等分析了 10 061 例患者(平均年龄 61 岁,女性占 26%,中位 hs-CRP 水平为 4.2 mg/L,中位 LDL-C (为 82.4 mg/dL)的数据,患者均有心肌梗死病史和 hs-CRP 水平升高,均积极接受二级预防治疗。48 个月时,与安慰剂组相比,卡纳单抗 50 mg 组的 hs-CRP 水平降低 26%,150 mg 组降低 37%,300 mg 组降低 41% (P 均 < 0.001)。随访中,3 组主要终点发生率为 4.11 件/100 人年,150 mg 组为 3.86 件/100 人年,300 mg 组为 3.9 件/人年,而安慰剂组为 4.5 件/100 人年。

来自斯坦福大学的医学教授 Robert A. Harrington 认为,CANTOS 研究有效地推动了冠心病炎症假设的发展,但是使用卡纳单抗者仅有轻微获益,目前尚不足以支持卡纳单抗在既往心肌梗死患者中常规使用。

6 COMPASS 研究——抗凝治疗

COMPASS 研究是一项针对新型口服抗凝药物利伐沙班的大型双盲 III 期临床研究,研究结果在 2017 年 ESC 年会公布。

COMPASS 研究共纳入了 27 395 例稳定性冠心病患者,分别接受利伐沙班(2.5 mg 2 次/d)+阿司匹林(100 mg 1 次/d),利伐沙班(5 mg 2 次/d)或阿司匹林(100 mg 1 次/d)治疗。主要疗效终点为首次发生心血管死亡、卒中或心肌梗死的复合终点;主要安全性终点为大出血。研究始于 2013 年 2 月,原计划随访 5 年,因在平均随访 23 个月时观察到利伐沙班+阿司匹林治疗组获益显著而停止。

结果显示,与阿司匹林单药治疗组相比,利伐沙班+阿司匹林治疗组主要终点事件发生率降低 ($HR=0.76$, 95%CI: 0.66~0.86, $P<0.001$),两组复合终点发生率分别为 5.4% (496 例) 和 4.1% (379 例);联合治疗的全因死亡率也显著降低 (3.4% 对 4.1%, $P=0.01$)。利伐沙班+阿司匹林治疗组和阿司匹林单药治疗组大出血事件的发生率分别为 3.1% 和 1.9% ($HR=1.70$, 95%CI: 1.4~

2.05, $P < 0.001$), 两组颅内出血或致死性出血的差异无统计学意义。

研究显示, 对于稳定性动脉粥样硬化性血管疾病患者, 与阿司匹林单药治疗相比, 小剂量利伐沙班加阿司匹林治疗可改善心血管疾病患者的预后, 使患者缺血事件的发生率和死亡率降低, 具有良好的临床净获益。

新型口服抗凝药物为心脑血管疾病的预防, 尤其是合并颈动脉、颅内血管病变和心房颤动的患者, 提供了新方法。

7 DETO2X-AMI 研究——急性心肌梗死吸氧治疗

在临床实践中, 吸氧被普遍应用于急性心肌梗死患者的治疗。近年来, AVOID 研究等多项研究提示, 常规吸氧对急性心肌梗死患者并无益处, 反而可能使梗死面积增大。2017 年 ESC 年会上公布的 DETO2X-AMI 研究结果再次证实了上述结论, 对于没有缺氧的疑似急性心肌梗死患者, 常规吸氧对 1 年时全因死亡率未显示出益处。

DETO2X-AMI 研究是一项基于 SWEDEHEART 注册研究的前瞻性随机对照研究, 共纳入瑞典 35 家医院的 6 229 例年龄 ≥ 30 岁的疑似心肌梗死患者。该研究将受试者随机分为两组, 干预组 ($n = 3\ 311$) 使用开放式面罩吸氧 $6 \sim 12$ h (6 L/min), 对照组 ($n = 3\ 318$) 如果 $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ 则不予吸氧, 而是吸入普通空气作为安慰剂对照。干预组平均治疗时间为 11.6 h。治疗结束时, 干预组和对照组中位 SaO_2 分别为 99% 和 97% , 低氧血症发生率分别为 1.9% 和 7.7% 。

干预组和对照组主要终点发生率分别为 5.0% 和 5.1% , 两组间差异无统计学意义 ($\text{HR} = 0.97$, $95\% \text{CI}: 0.79 \sim 1.21$, $P = 0.80$); 两组次要终点无显著性差异, 1 年内因心肌梗死再次住院率分别为 3.8% 和 3.3% ($\text{HR} = 1.13$, $95\% \text{CI}: 0.88 \sim 1.46$, $P = 0.33$)。所有预设亚组的分析结果类似。

研究显示, 对于不伴低氧血症的疑似急性心肌梗死患者, 常规吸氧不能减少全因死亡等临床终点事件的发生。

8 TRICS-3 研究——心血管外科输血

心血管外科围术期输血及输血量与手术并发症发生率、患者预后密切相关。2017 年 AHA 发布了 TRICS-3 研究结果, 该研究是一项多中心、开放性、非劣效性随机研究, 比较限制性输血 (血红蛋白 < 75 g/L) 和宽松输血 (手术室、ICU 血红蛋白 $<$

95 g/L, 病房血红蛋白 < 85 g/L) 对临床结果的影响。

TRICS-3 研究纳入 5 243 例接受体外循环心脏手术的患者, 这些患者的死亡风险处于中高水平 ($\text{EuroSCORE I} \geq 6$)。主要终点为全因死亡、非致死性心肌梗死、卒中或新发肾功能衰竭的复合终点。限制组和宽松组主要终点发生率分别为 11.4% 和 12.5% ($\text{OR} = 0.9$, $95\% \text{CI}: 0.76 \sim 1.07$), 输血率分别为 52.3% 和 72.6% ($\text{OR} = 0.41$, $95\% \text{CI}: 0.37 \sim 0.47$)。两组在 ICU 时间、住院时间、机械通气时间、低心排状态、感染、急性肾损伤等次要终点方面无明显差异。

TRICS-3 研究结果显示, 采取限制性红细胞输血策略的体外循环心脏手术患者的死亡率和主要终点发生率不劣于接受更宽松策略的患者, 这为心血管外科严格掌握输血指征提供了循证依据。

9 POISE-2 研究——PCI 患者的非心脏手术

2017 年 AHA 发布了 POISE-2 研究的最新数据, 在接受非心脏手术且既往有 PCI 史的患者中, 与使用安慰剂相比, 使用阿司匹林患者的结局更好。与整体结果不同, PCI 亚组结果显示高心血管风险患者在接受非心脏手术前, 开始使用或手术期间持续使用阿司匹林均可获益。

在 POISE-2 研究中, 研究者将 10 010 例准备接受非心脏手术且有高心血管风险的患者随机分配至阿司匹林组 (开始或持续服用阿司匹林) 或安慰剂组 (之前服用阿司匹林, 在术前停止)。主要终点为 30 d 内死亡或出现非致死性心肌梗死。在 PCI 队列中, 安慰剂组和阿司匹林组的主要终点发生率分别为 11.4% 和 6% ($\text{HR} = 0.5$, $95\% \text{CI}: 0.26 \sim 0.95$), 但在总队列或非 PCI 队列中, 阿司匹林和安慰剂之间无显著差异 ($P = 0.036$)。

在 PCI 队列中, 安慰剂组和阿司匹林组 30 d 内心肌梗死发生率分别为 11% 和 5.1% ($\text{HR} = 0.44$, $95\% \text{CI}: 0.22 \sim 0.87$), 该结果也与总队列和非 PCI 队列 ($P = 0.021$) 大不相同。

据研究者估算, 每 1 000 例既往有 PCI 史的患者, 在围手术期使用阿司匹林可预防 59 例心肌梗死, 但会导致 8 例主要出血。研究者认为, 对于接受非心脏手术且既往有 PCI 史的患者来说, 围手术期使用阿司匹林的获益大于伤害。

该研究结果支持既往有 PCI 史的患者在进行非心脏手术时, 继续使用阿司匹林抗血小板治疗。

10 NOBEL 研究——无保护左主干病变 PCI/冠状动脉旁路移植术(CABG)

CABG 是无保护左主干病变的经典标准治疗方法,但 PCI 在该类患者的应用指证已扩大到 II A,尤其是左主干开口和体部病变。

NOBLE 研究为前瞻性、随机、开放标签、非劣效性研究,北欧 36 个中心参与。纳入标准为稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛或左主干非 ST 段抬高心肌梗死患者,排除标准为 24 h 内 STEMI,PCI 或 CABG 均为高风险,预期生存 <1 年。主要终点为 MACCE、复合死亡、非术式相关性心肌梗死、再次血运重建、卒中。随访 5 年,如果 HR 的 95%CI 下限 <1.35,则认为 PCI 不劣于 CABG。

自 2008 年 12 月至 2015 年 1 月共有 1 201 例患者进入研究并随机分组,其中 PCI 组 598 例,CABG 组 603 例,最终每组有 592 例患者进入意向治疗。生存曲线结果显示,PCI 组 5 年 MACCE 发

生率为 29%,而 CABG 组为 19%,HR 为 1.48 ($P=0.0066$),超过了非劣性设限,提示 CABG 显著优于 PCI。PCI 和 CABG 组的 5 年死亡率分别为 12%和 9%($HR=1.07$);非术式相关性心肌梗死发生率分别为 7%和 2%($HR=2.88, P=0.004$),再次血运重建率分别为 16%和 10% ($HR=1.50, P=0.032$),卒中发生率分别为 5%和 2% ($HR=2.25$)。

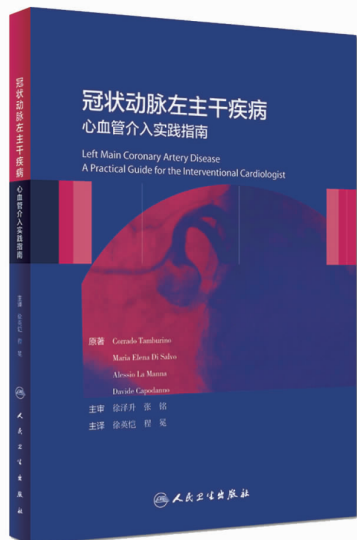
研究结果表明,对于无保护左主干病变,CABG 明显优于 PCI,再次充分证明 CABG 在左主干病变中的治疗地位。

这些临床研究的结果将对 2018 年心血管领域指南的更新产生一定作用。国内许多心脏中心也参与了其中一些临床研究,我们期盼中国的多中心临床研究能产生更大的国际影响。

(收稿:2018-01-03)

(本文编辑:胡晓静)

• 书讯 •



由沧州市中心医院心内科徐泽升教授率领团队翻译的《冠状动脉左主干疾病:心血管介入实践指南》已由人民卫生出版社出版。该书原著者是意大利著名心血管介入专家科拉多·坦布里诺(Corrado Tamburino)内容以个人经验、临床病例、操作技巧、并发症处理为主,仅110页,简洁明快,图文并茂,29幅手绘图片独具特色。翻译者更是独具匠心,汉语表达做到了“美言如玉”,读者可以在茶余饭后、旅途之中一口气读完。该书与徐泽升教授前期出版的《冠状动脉左主干病变手册》《冠状动脉左主干疾病》组成了左主干疾病著作“三部曲”,对普及和推广左主干疾病的治疗有重要意义。