

冠状动脉支架植入术后抗血小板策略的研究进展

牛绍乾 张晓晴 汪雁博 李伟 傅向华

【摘要】 对于经皮冠状动脉介入术(PCI)后患者,国内外指南均首选推荐 12 个月的双联抗血小板治疗(DAPT)方案,但由于患者对抗血小板药物治疗反应多样,如何选择适宜的个体化 DAPT 方案有待进一步研究。该文介绍近年来不同抗血小板药物策略的临床试验获益情况,以期临床治疗提供一定参考。

【关键词】 经皮冠状动脉介入术;双联抗血小板;单药治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.003

经皮冠状动脉介入术(PCI)是急性心肌梗死(AMI)的首要治疗方法,可以显著降低 AMI 病死率,但在植入支架后患者仍存在较高的缺血风险。2017 年欧洲心脏病学会将 12 个月双联抗血小板治疗(DAPT)方案作为 PCI 后抗血小板治疗的 I A 类推荐,并将阿司匹林联合替格瑞洛作为 DAPT 首选^[1]。目前,国内多个指南也推荐 12 个月的 DAPT 方案,但优化 DAPT 方案的研究仍在进行。本文结合近年国内外研究,比较 PCI 后不同抗血小板策略的临床获益情况。

1 口服抗血小板药物研究

1.1 阿司匹林与吲哚布芬

1988 年,ISIS-2 研究^[2]证实,PCI 术后使用阿司匹林可使心血管死亡率下降 20%,奠定了阿司匹林在冠状动脉疾病二级预防中的地位,也标志着阿司匹林的单抗时代到来。荟萃分析显示阿司匹林组较对照组严重心血管事件风险降低 19%(6.69%对 8.19%, $P<0.01$)^[3]。然而,阿司匹林可引起超敏反应及消化道出血,其应用受到限制。急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南建议,对于阿司匹林不耐受或胃肠道反应较大的患者,可以考虑使用吲哚布芬^[4],但相关大型随机对照试验较少,需要更多的临床研究证实吲哚布芬的安全性及有效性。

1.2 P2Y₁₂ 受体抑制剂

P2Y₁₂ 受体抑制剂主要包括氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷,国内目前主要应用前两种。比较不同 P2Y₁₂ 受体抑制剂的研究相对较多,PLATO 研究^[5]入选了 18 624 例急性冠脉综合征(ACS)患者,目的在于比较阿司匹林联合替格瑞洛是否优于阿司匹林联合氯吡格雷,结果显示与氯吡格雷相比,替格瑞洛可显著降低 ACS 患者全因死亡风险($HR=0.78$, 95%CI: 0.69~0.89, $P<0.001$),且不增加大出血风险(11.6%对 11.2%, $P=0.43$),但是替格瑞洛组较氯吡格雷组呼吸困难发生率升高(13.8%对 7.8%, $P<0.001$)。由于 PLATO 研究主要纳入欧美人群,为进一步探究亚洲人群应用替格瑞洛与氯吡格雷的情况,KAMIR-NIH 研究^[6]共纳入韩国 1 076 例行 PCI 的患者,结果显示替格瑞洛与氯吡格雷在有效终点事件(住院期间心血管死亡、心肌梗死和卒中)方面无明显差异(4.2%对 4.9%, $P=0.499$)。PLATO 研究的对比研究即 PHILO 研究^[7]共纳入了 801 例来自东亚地区、症状发作 24 h 内、计划接受 PCI 的 ACS 患者,患者随机接受替格瑞洛或氯吡格雷治疗,结果显示与 PLATO 研究相比,PLATO 研究中替格瑞洛组的出血事件发生率相似(10.3%对 11.6%),而氯吡格雷组出血事件发生率减少(6.8%对 11.2%)。COSTIC 研究^[8]共纳入武汉同济医院 4 465 例 ACS 患者,连续观察应用氯吡格雷或替格瑞洛 PCI 术后 1 周、1 个月、6 个月及 12 个月的不良心血管事件及出血事件,结果显示在 12 个月时,替格瑞洛与氯吡格雷临床获益相似,但替格瑞洛增加患者的出血风险

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院心内五科
(牛绍乾,汪雁博,李伟,傅向华) 河北省人民医院心内科(张晓晴)

通信作者:傅向华, E-mail: fuxh999@163.com

(HR = 2.22, 95%CI: 1.41 ~ 3.49, $P < 0.01$)。Ma 等^[9]网状荟萃分析显示,对于 ACS 患者替格瑞洛对预防心血管死亡和全因死亡更有效,氯吡格雷在大出血方面更安全。然而,部分患者存在氯吡格雷抵抗,替格瑞洛可能导致部分患者呼吸困难,在抗血小板治疗时,必须综合考虑患者自身特点,出血与缺血的平衡,选择最合适的 P2Y₁₂ 受体抑制剂。

2 口服抗血小板药物剂量

2.1 阿司匹林剂量

国内外指南均推荐 PCI 后长期服用阿司匹林。Campbell 等^[10] 的荟萃分析显示,高剂量 (≥ 150 mg/d) 与低剂量 (< 150 mg/d) 的阿司匹林相比,死亡、心肌梗死和卒中等终点事件相似,但出血风险更高。CURE 研究^[11] 共纳入 12 562 例非 ST 段抬高型 ACS 患者,随机给予阿司匹林联合氯吡格雷或阿司匹林单药治疗,结果显示阿司匹林低剂量组 (< 100 mg/d)、中等剂量组 (100 ~ 199 mg/d) 和高剂量组 (200 mg/d) 的心血管死亡、AMI 或卒中发生率相似,而高剂量组的出血事件是低剂量组的 2.05 倍 (3.9% 对 1.9%, 95%CI: 1.20 ~ 3.50, $P = 0.009$)。CURRENT-OASIS 7 研究^[12] 共纳入 25 086 例 18 岁以上 ACS 并接受 PCI 的患者,旨在探讨 DAPT 的最佳剂量,前瞻性比较了 ACS 患者服用低剂量 (75 ~ 100 mg/d) 与高剂量 (300 ~ 325 mg/d) 阿司匹林 30 d 内的心血管死亡、心肌梗死或卒中事件,结果均无统计学差异。TIFU 研究^[13] 共纳入阜外医院 1 220 例接受替格瑞洛治疗的患者,研究替格瑞洛联合低剂量阿司匹林 (50 mg/d) 的安全性及有效性,结果显示阿司匹林 50 mg/d 联合替格瑞洛 90 mg 2 次/d 与指南推荐的阿司匹林 (75 ~ 100 mg/d) 相比缺血获益不变而出血风险更低 (OR = 0.605, 95%CI: 0.399 ~ 0.713, $P = 0.001$)。目前,在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)二级预防中,更推荐相对低剂量阿司匹林 (75 ~ 100 mg/d)。

2.2 氯吡格雷剂量

国内外指南推荐应用氯吡格雷 75 mg/d, 但患者可能存在基因变异,影响氯吡格雷的药代动力学或药效动力学,进而影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果。ELEVATE-TIMI 56 研究^[14] 纳入了 333 例 PCI 术后 4 周至 6 个月的冠心病患者,比较对于携带 CYP2C19 基因患者氯吡格雷剂量增加至 300 mg/d 是否有效,结果显示对于存在 CYP2C19

基因的患者,氯吡格雷剂量增加至 225 mg/d 才能发挥正常的抗血小板作用,而对于功能缺失等位基因纯合携带者,可能需要更换新型抗血小板药物。对 P2Y₁₂ 相关药物的预计成本-效益分析显示,在 15 个月的时间里,与单基因策略和无测试策略相比,多基因指导策略可产生有利的增量成本/效果比^[15]。因此,对于出现反复缺血症状患者,在条件允许时可进行多基因检测以指导用药;对于存在慢代谢型 CYP2C9 基因的患者,建议优先考虑更换为替格瑞洛。

2.3 替格瑞洛剂量

国内外指南推荐应用替格瑞洛 90 mg 2 次/d, PEGASUS-TIMI 54 研究^[16] 纳入了 21 162 例既往 1 ~ 3 年内有 AMI 病史的稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者,目的在于比较阿司匹林联合替格瑞洛延长治疗是否能减少主要不良心血管事件(MACE)的发生率。33 个月的随访结果显示替格瑞洛 90 mg 2 次/d 和 60 mg 2 次/d 具有相同的疗效和安全性,均能显著降低稳定型冠心病患者的 MACE 发生率,同时不增加出血事件。Choi 等^[17] 研究发现低剂量替格瑞洛 (90 mg/d, 1 次或分 2 次口服) 与氯吡格雷均有较高的血小板抑制率。Lee 等^[18] 对东亚人群的荟萃分析显示,根据当前的证据无法确定低剂量替格瑞洛的优劣。

3 用药时长的研究

3.1 延长 DAPT 时长

TYCOON 研究^[19] 共纳入 897 例 PCI 患者,比较 DAPT 不同时长对金属裸支架和药物洗脱支架 (DES) 植入患者的影响,结果显示延长的 DAPT 可减少支架内血栓事件发生 (3.0% 对 0.4%, $P = 0.02$)。Yin 等^[20] 荟萃分析显示,与 6 ~ 12 个月 DAPT 方案相比,延长 DAPT 时长可使心肌梗死和支架内血栓风险降低,但大出血及全因死亡风险增加。PEGASUS-TIMI 54 伴外周动脉疾病亚组研究^[21] 和 PEGASUS-TIMI 54 伴糖尿病亚组研究^[22] 显示,对于既往有 AMI 病史、合并周围血管病或糖尿病的稳定型冠心病患者,延长 DAPT 治疗可能实现更多获益,因此,对于高缺血风险而低出血风险患者,延长 DAPT 时长可能获益更多。

3.2 缩短 DAPT 时长

3.2.1 直接缩短 DAPT 时长 直接缩短 DAPT 时长研究相对较多, DAPT-STEMI 研究^[23] 共纳入 1 100 例采用第二代 DES 植入术后 6 个月无事件发

生的 STEMI 患者,将其分为单药抗血小板组和 DAPT 组,比较分组后 18 个月时的复合终点事件。结果显示植入新型 DES 后 6 个月的 DAPT 与 12 个月 DAPT 相比,2 年全因死亡、心肌梗死、卒中事件均无明显差异。REDUCE 研究^[24]共纳入 1 496 例 ACS 患者,比较新型 DES 植入后短期 DAPT (3 个月)和标准 DAPT (12 个月)的疗效与安全性,结果无明显差异。然而,上述研究均有一定局限性,入选患者排除标准较多,并不适宜所有 ACS 患者。REDUCE 研究显示在全因死亡 (1.9% 对 0.8%, $P = 0.07$),心血管死亡 (1.1% 对 0.4%, $P = 0.13$) 及支架内血栓 (1.2% 对 0.4%, $P = 0.08$) 方面,短期 DAPT 组较标准 DAPT 组有升高趋势,如果扩大样本量或延长随访时间,可能会出现统计学差异,对于有极高缺血风险的患者,缩短 DAPT 可能会使患者获益减少。

3.2.2 短时 DAPT 后继以 P2Y₁₂ 抑制剂单药治疗 GLOBAL LEADERS 研究^[25]共纳入 15 968 例 PCI 患者,比较 DAPT 1 个月后继以替格瑞洛单药治疗与标准 DAPT 的全因死亡 (3.2% 对 2.8%, $P = 0.182$)、非致死性心肌梗死复合事件 (4.4% 对 3.8%, $P = 0.073$)、出血事件 (2.1% 对 2.0%, $P = 0.77$),结果显示无明显差异。STOPDAPT-2 研究^[26]纳入 3 045 例 PCI 患者,比较 DAPT 1 个月后继以氯吡格雷单药治疗与标准 DAPT 的主要终点事件 (2.4% 对 3.7%, $P = 0.04$) 与大出血、小出血 (2.0% 对 2.5%, $P = 0.34$; 0.4% 对 1.5%, $P = 0.004$) 事件,结果显示 DAPT 1 个月后继以氯吡格雷单药治疗与标准 DAPT 治疗相比,主要终点事件降低,且出血风险未增加。TICO 研究^[27]纳入 3 056 例经 PCI 治疗的 ACS 患者,比较 DAPT 3 个月后继以替格瑞洛单药治疗与标准 DAPT 治疗的净不良临床事件 (3.9% 对 5.9%, $P = 0.014$)、大出血事件 (1.7% 对 3.0%, $P = 0.019$) 及主要心血管事件 (2.3% 对 3.4%, $P = 0.08$),结果显示 DAPT 3 个月后继以替格瑞洛单药治疗可减少出血事件发生。这些研究提示,对于 PCI 后的 ACS 患者,短期 DAPT 后继以 P2Y₁₂ 抑制剂单药治疗 12 个月,可能替代经典的 DAPT。

然而,上述研究均有一定局限性,GLOBAL LEADERS 研究主要纳入欧美人群,对亚洲人群是否适用尚存疑;STOPDAPT-2 研究的终点设置过于宽泛,是否存在临床获益仍存在问题,同时也需

要考虑氯吡格雷抵抗问题;而 TICO 研究则直接排除了出血风险高的患者。

4 小结

对于低缺血风险患者,≤6 个月的 DAPT 与 12 个月的 DAPT 同样安全有效,但可减少出血风险。对于高缺血风险低出血风险患者,>12 个月的 DAPT 可能增加患者获益。对于高缺血高出血风险患者,短期 DAPT 后再采用 P2Y₁₂ 抑制剂单药治疗可能具有更高的获益。因此,临床实践中应基于支架类型和个体风险,制定 DAPT 方案。

参考文献

- [1] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (2): 119-177.
- [2] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group [J]. Lancet, 1988, 2(8607):349-360.
- [3] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials [J]. Lancet, 2009, 373(9678):1849-1860.
- [4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(01):40-65.
- [5] James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ (12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. Am Heart J, 2009, 157(4):599-605.
- [6] Kim MC, Jeong MH, Sim DS, et al. Optimal timing of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction complicated by acute decompensated heart failure (from the Korea acute myocardial infarction registry-national institutes of health [KAMIR-NIH]) [J]. Am J Cardiol, 2018, 121 (11): 1285-1292.
- [7] Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome—randomized, double-blind, phase III PHILO study [J]. Circ J, 2015, 79(11):2452-2460.
- [8] Sun Y, Li C, Zhang L, et al. Clinical outcomes after ticagrelor and clopidogrel in Chinese post-stented patients [J]. Atherosclerosis, 2019, 290:52-58.

- [9] Ma S, Li Z, Yu P, et al. Efficacy and safety of potent oral P2Y₁₂ inhibitors in medically managed ACS patients: a meta-analysis [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(2):199-208.
- [10] Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review[J]. JAMA, 2007, 297(18):2018-2024.
- [11] Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study[J]. Eur Heart J, 2009, 30(8):900-907.
- [12] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial[J]. Lancet, 2010, 376(9748):1233-1243.
- [13] Li J, Sheng Z, Tan Y, et al. Combined with ticagrelor, 50 mg aspirin daily can reduce bleeding events without increasing ischemic risk compared with 75-100 mg aspirin daily in coronary artery disease patients: insights from the TIFU (Ticagrelor in Fuwai Hospital) study[J]. Platelets, 2019, 23:1-7.
- [14] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AR, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. JAMA, 2011, 306(20):2221-2228.
- [15] Hart MR, Garrison LJ, Doyle DL, et al. Projected cost-effectiveness for 2 gene-drug pairs using a multigene panel for patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Value Health, 2019, 22(11):1231-1239.
- [16] Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(11):1368-1375.
- [17] Choi KN, Jin HY, Shin HC, et al. Comparison of the antiplatelet effects of once and twice daily low-dose ticagrelor and clopidogrel after percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(2):201-206.
- [18] Lee YJ, Kim H, Choi J, et al. Evaluation of pharmacokinetic, pharmacodynamic, efficacy, and safety data of low-dose ticagrelor versus standard dose in East Asians: a systematic review[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14:83-93.
- [19] Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F, et al. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year CLOpidOgrel need] study) [J]. Am J Cardiol, 2009, 104(10):1357-1361.
- [20] Yin SH, Xu P, Wang B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis [J]. BMJ, 2019, 365:l2222.
- [21] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(23):2719-2728.
- [22] Thomas MR, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al. Consistent platelet inhibition with ticagrelor 60 mg twice-daily following myocardial infarction regardless of diabetes status [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(5):940-947.
- [23] Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial[J]. BMJ, 2018, 363:k3793.
- [24] De Luca G, Damen SA, Camaro C, et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial) [J]. EuroIntervention, 2019, 15(11):e990-e998.
- [25] 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.
- [26] 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[J]. JAMA, 2019, 321(24):2414-2427.
- [27] Kim B, Hong S, Cho Y, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome[J]. JAMA, 2020, 323(23):2407-2416.

(收稿:2020-06-30 修回:2020-09-30)

(本文编辑:丁媛媛)