

优化 ACS 抗血小板治疗:从梦想到现实

高润霖



〔作者简介〕 高润霖,中国工程院院士、美国心脏病学院院士、亚太介入心脏病学会前任主席、中国医师协会副会长。1965 年毕业于北京医科大学,1981 年在中国协和医科大学获硕士学位。1986 年始在国内较早开展了经皮冠状动脉腔成形术(PTCA)、冠状动脉内支架置入术及其他介入治疗新技术,为我国冠心病介入治疗的先驱者之一。在国内率先开展急性心肌梗死及并发心源性休克的急诊 PTCA,使其病死率明显降低,达国际先进水平。积极促进国内及国际学术交流,为我国冠心病介入治疗的普及、推广及规范化并扩大我国在国际介入学界的影响做出了重要贡献。参与领导的“心血管病介入性治疗技术及应用研究”获国家科技进步二等奖。

ACS 是一组严重危及生命的常见疾患,据《中国心血管病报告 2008 ~ 2009》显示,我国每年至少有 50 万例新发心肌梗死,最新公布的《中国心血管病报告 2011》则显示,我国现有心肌梗死患者至少 200 万例。如何为这一数量庞大的人群提供更优化的抗血小板治疗是医务工作者不断追求的梦想,而今,随着抗血小板新药替格瑞洛在中国的上市,使梦想与现实的距离进一步缩短。

一、当前治疗未能满足 ACS 的临床需求

现代冠心病治疗从 20 世纪 60 年代至 90 年代中期有较大发展,由于血小板黏附和聚集在斑块破裂、血栓形成导致 ACS 的病理生理过程中发挥重要作用,所以旨在抑制血小板聚集的抗血小板治疗是不稳定型心绞痛(UA)/非 ST 段抬高急性心肌梗死(NSTEMI)的关键治疗之一。虽然抗血小板治疗在数十年间取得了长足进步,但在医疗水平相对较高的美国,近年来 ACS 的各种并发症发生率和病死率仍无明显改善:诊断为 ACS 后的 5 年间,再发心肌梗死、心力衰竭、卒中和心源性猝死的发生率分别为 32%、29%、17% 和 1% ~ 15%。

制约 ACS 患者预后改善的原因不外乎以下两方面。一方面,ACS 的循证治疗未得到充分应用,在北美地区进行的数项大规模注册研究(如 NRMI、CRUSADE、CHAMP)反映了真实世界中不遵循指南进行治疗的情况普遍存在,同时印证了循证治疗能降低院内病死率,并有利于改善长期预后。另一方面,当前

的治疗药物并不完美。以血小板二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂为例,临床广泛应用的氯吡格雷是前体药物,口服给药后必须经肝脏才能转变为活性代谢产物,给药 2h 后呈剂量依赖性抑制血小板聚集,每天给药,3 ~ 7 天内才达到稳态。除起效不够迅速外,氯吡格雷的血小板抑制效果也有限。由北京地区 11 家医院参与的一项随机对照试验结果显示:与基线血小板聚集率 $35.36\% \pm 12.58\%$ 相比,205 例 ACS 或稳定型心绞痛患者接受氯吡格雷治疗 3 天后的血小板聚集率差为 $16.29\% \pm 14.73\%$,无统计学差异($P = 0.0605$);即使负荷剂量为 900mg,仍有 27% 的患者血小板聚集抑制无法达标($> 50\%$ 为达标)。氯吡格雷的失效与药物抵抗不无关联,一项纳入 25 项研究、3688 例患者的荟萃分析结果显示,氯吡格雷抵抗发生率为 21%,且此类患者发生心血管不良事件的风险是非抵抗患者的 8 倍。

由此可见,临床上需要一种治疗模式来缩小指南与实践的差距,使循证治疗得以广泛应用,同时也期待新药问世来解决当前抗血小板药物起效慢、抑制效果不理想、存在抵抗等问题,使治疗得以优化。

二、新药问世让优化治疗成为可能

抗血小板新药的研发近年来方兴未艾,其中较有代表性当属即将投入中国临床应用的新型 P2Y₁₂受体抑制剂——替格瑞洛。该药是环戊基三唑嘧啶,作为活性代谢产物,其无需经肝脏代谢激活即可发挥抗血小板作用,故起效更迅速(30min)。

2009 年发表的 ONSET/OFFSET 研究显示,替格瑞洛负荷剂量 180mg 给药 30min 后,抑制血小板聚集

(IPA)达41%(氯吡格雷为8%),2h IPA为88%(氯吡格雷为38%),98%的患者达到IPA 50%以上(氯吡格雷为31%),且IPA能持续8h维持在87%~89%(图1)。

此外,替格瑞洛能可逆性与P2Y₁₂受体结果,其对血小板的抑制取决于体内血小板水平及血药浓度,对血小板聚集的抑制效应可在停药后快速消退。由此可见,替格瑞洛在抑制血小板聚集方面具有迅速、强效和可逆性抑制的特点,克服了当前药物的不足,其创新机制和药代动力学优势使得优化治疗成为了可能。

三、“拯救更多生命且不增加出血风险”才是真正的优化

在替格瑞洛之前,另一种新型P2Y₁₂受体抑制剂——普拉格雷就已问世,并在一项入选1.3万余例拟行经皮冠脉介入治疗(PCI)的中、高危ACS患者的临床试验(TRITON-TIMI38)中与氯吡格雷进行了头对头比较。结果显示,普拉格雷较氯吡格雷显著降低了主要终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中)发生风险(HR=0.81),但严重出血(HR=1.32)和致死性卒中(HR=4.19)发生风险显著升高。

虽然在总体临床获益上普拉格雷占优,但并未减少病死率且付出了安全性(增加严重出血)的代价,这显然不是优化的最佳策略。2年后,替格瑞洛和氯吡格雷在ACS患者中的疗效比较(PLATO)试验得到了不同结果。

多中心、随机、双盲的PLATO试验共入选1.8万余例因ACS入院的患者,随机予以替格瑞洛(负荷剂量180mg,继而90mg、每日2次)或氯吡格雷(负荷剂量300~600mg,继而75mg/d)治疗。随访12个月后,与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组主要复合终点(血管原因死亡、心肌梗死或卒中)发生风险显著降低16%(11.7% vs 9.8%,HR=0.84, $P<0.001$,图2),且其他复合终点发生率以及单独的心肌梗死发生率(5.8% vs 6.9%, $P=0.005$)、血管原因病死率(4.0% vs 5.1%, $P=0.001$)、全因病死率(4.5% vs 5.9%, $P<0.001$)及支架血栓发生率(确定血栓1.3% vs 1.9%, $P=0.009$)均显著降低,而替格瑞洛组和氯吡格雷组的主要出血发生率无统计学差异(11.6% vs 11.2%,图3)。

此外,无论患者接受有创治疗还是无创治疗,均能从替格瑞洛治疗中得到生存获益,即病死率显著下降。PLATO试验结果很好地诠释了优化治疗的真正意义,即拯救更多生命,且不以牺牲安全性为代价。

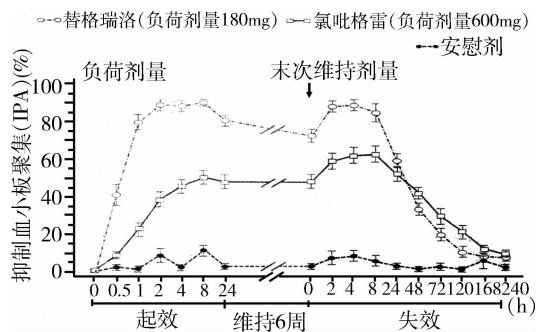


图1 ONSET/OFFSET研究结果

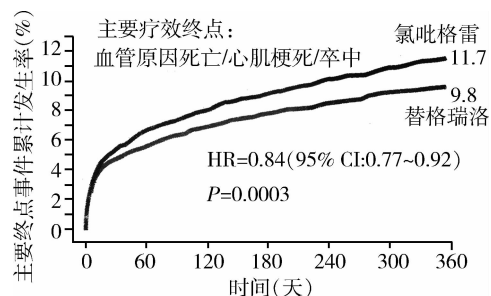


图2 PLATO研究的主要疗效终点

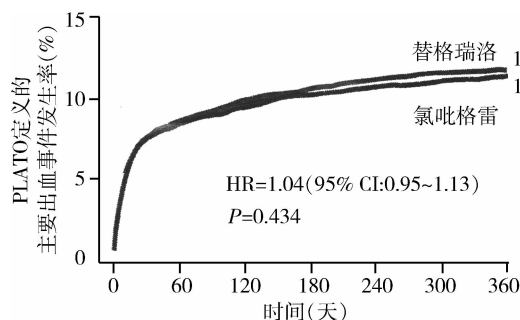


图3 PLATO研究的主要安全性终点

更值得关注的是,该试验有力验证了替格瑞洛作为更强的血小板抑制剂带来的生存获益,而这些获益在ACS患者应用氯吡格雷、普拉格雷或糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制剂进行的同期临床试验中并未显示。

四、国内外指南肯定替格瑞洛在优化治疗中价值

如果说高质量的临床试验是检验药物疗效与安全性的“试金石”,那么指南就是对众多“试金石”的聚集与凝炼。基于PLATO试验结果,13部国内外指南相继将替格瑞洛作为ACS抗血小板治疗的Ⅰ类推荐,该药在优化治疗中的价值可见一斑。

以欧洲心脏病学会(ESC)学会为例,其在2011年发表的非ST段抬高ACS(NSTE-ACS)治疗指南中推荐所有中、重度缺血事件风险的患者应用替格瑞洛(180mg负荷剂量,继而以90mg、每日2次维持),而不考虑起始治疗策略[包括已接受氯吡格雷(启用

替格瑞洛时应停用)治疗的患者](I /B)。

此外,ESC 于 2012 年发表 STEMI 诊疗指南也推荐使用替格瑞洛:在急性期、亚急性期和长期治疗方面,推荐行 PCI 治疗的患者服用阿司匹林 + 普拉格雷或阿司匹林 + 替格瑞洛进行双重抗血小板治疗(优于阿司匹林联合氯吡格雷)(I /A)。替格瑞洛被作为直接 PCI 围手术期治疗的 I /B 类推荐(表 1)。

表 1 3 种口服 P2Y ₁₂ 受体抑制剂比较			
项目	替格瑞洛	替拉格雷	氯吡格雷
分类	环戊基三唑嘧啶类	噻吩并吡啶类	噻吩并吡啶类
P2Y ₁₂ 受体结合的			
可逆性	可逆	不可逆	不可逆
激活	活性药物	前体药物	前体药物
	不受代谢限制	不受代谢限制	受代谢限制
起效时间	快(30min)	快(30min)	慢(2~4h)
作用持续时间	3~4 天	5~10 天	3~10 天
大手术前停药时间	5 天	7 天	7 天
抗血小板作用			
变异性	小	小	大

总之,证据积累与指南更新使优化抗血小板治疗策略日渐明晰,在 2012 年中国 NSTEMI – ACS 诊疗指南中,替格瑞洛已被作为中、高危或拟行 PCI 患者的 I /B 类推荐,随着该药在中国的上市,期待其能拯救更多 ACS 患者的生命(表 2)。

表 2 替格瑞洛被多部权威指南作为 I 类推荐用于各类 ACS 患者

指南	推荐建议
2012 年 ESC《STEMI 处理指南》	替格瑞洛作为直接 PCI 患者 I /B 类推荐用药
美国心脏病学会基金会(ACC)/美国心脏学会(AHA)UA/NSTEMI 指南 2012 年修订版	对于计划实施 PCI 的 UA/NSTEMI 患者,建议应用负荷剂量的 P2Y ₁₂ 受体抑制剂(I /B)
中国 PCI 指南 2012(简本)	替格瑞洛被推荐作为非 ST 段抬高急性冠脉综合征(I /C)及 STEMI(I /B)患者的治疗药物

(转载自 2013 年 3 月 28 日《中国医学论坛报》)

Management of prostate cancer : a multidisciplinary approach
2012 Bolla, M. , Poppel, Hendrik van. (Eds)
前列腺癌的治疗——多学科方法

本书提供了大量从筛查到治疗方面关于前列腺癌现代治疗领域的综述,其独特之处在于强调多学科方法的价值。开卷的章节面向基础方面,接下来详尽地讨论了诊断、整理和监视方面,随后的章节致力于介绍临床中各种可能应用的治疗方法。从临床试验中获得的最新的资料都被包括在内。此外,本书还包括有欧洲泌尿外科学会(EAU)的指南及对结果的解释与建议。

全书共包括 23 章,分别是:前列腺癌在欧洲的流行病学,前列腺癌的药物预防,个体和群体筛查,病理解剖学,前列腺癌的生物标志物,诊断、临床整理、TNM 分期、标志物,有益的前列腺癌主动监视(背景、患者选择、触发介入及结果),开放性的前列腺根治切除,机器人辅助的前列腺根治切除,永久性的前列腺近距离(放射)治疗,高剂量级别的近距离(放射)治疗(适应证、技术及结果),强化的前列腺癌调制性放疗,对于局灶高级别及局灶性前列腺癌的联合雄激素剥夺与放疗治疗,手术后的辐射治疗(立即开展还是早起延迟),前列腺癌的高强度聚焦超声(HIFU),冷冻治疗,根治性治疗的随访与复发,前列腺癌的一线激素控制,对化学去势耐受的二线激素治疗,靶向治疗及疫苗,怎样解释结果,前列腺癌的治疗 EAU 指南(筛查、诊断和治疗),良好的患者前景。

本书的全部作者都是各自领域的专家,编辑们是欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer)成员,他们协调了Ⅲ期 EORTC 试验,并且享有国际声誉。

北京协和医院泌尿外科(男科学)李宏军 教授
(选自中国医学科学院医学信息研究所/图书馆
国外医学新书评介 <http://bookreview.imicams.ac.cn>)