

# 急性冠状动脉综合征抗血小板降阶治疗策略的研究进展

袁祖贻<sup>1</sup> 肖懿慧<sup>1</sup>

**[摘要]** 双联抗血小板治疗是指南推荐的急性冠状动脉综合征患者的标准治疗。然而随着危险因素的良好控制、新型 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂以及新一代药物支架的应用,血栓风险已明显下降,而出血风险日益受关注,如何实现缺血与出血的平衡成为近年来临床实践的热点与焦点。大量临床研究从抗血小板治疗的时程、剂量、强度、种类探索了降阶治疗的可行性,为急性冠状动脉综合征患者的个体化抗血小板治疗策略提供了证据和支持,相信随着未来越来越多循证证据的出现,最优化的抗血小板治疗将不断更新,以期实现患者缺血和出血的最大净获益。

**[关键词]** 急性冠状动脉综合征;抗血小板治疗;降阶治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.001

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** C

## Research progress of antiplatelet de-escalation strategy in acute coronary syndrome

YUAN Zuyi XIAO Yihui

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China)

Corresponding author: YUAN Zuyi, E-mail: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn

**Summary** Dual antiplatelet therapy is the standard treatment for patients with acute coronary syndrome (ACS) recommended by guidelines. However, with the control of risk factors, the application of new P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists and the second-generation drug stents, the risk of thrombosis has been significantly reduced, while the risk of bleeding has increased day by day. How to achieve the balance between ischemia and bleeding has become the hot spot of clinical practice in recent years. A large number of clinical studies had explored the feasibility of antiplatelet de-escalation therapy from duration, dose, strength and species, and provided evidence for individualized antiplatelet therapy in patients with ACS. We believe that the largest net benefit of ischemia and hemorrhage can be realized in the future with more and more research evidences and the optimized application of antiplatelet therapy.

**Key words** acute coronary syndrome; antiplatelet; de-escalation

心血管疾病(cardiovascular disease,CVD),尤其是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)已经成为全球致病及致死的重要原因之一<sup>[1]</sup>。过去几十年中,为降低患者短期和长期缺血事件的发生风险,临床实践和国内外指南均将关注点放在了“更强、更长、更多”的双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy,DAPT)<sup>[2]</sup>。然而,随着传统危险因素,如血压、血脂、血糖等的良好控制,新型强效抗血小板药物的临床普及,尤其是近年来新一代药物洗脱支架(drug eluting stent,DES)的广泛应用,ACS患者的血栓事件风险已大

幅下降,但出血事件明显增加<sup>[3-4]</sup>。接受 DAPT 的 ACS 患者第 1 年大出血的发生率为 1%~8%,由其导致的死亡风险抵消了缺血获益<sup>[5]</sup>。因此,对于 ACS 患者,如何找到缺血和出血的平衡点,实现心血管事件最大净获益成为当前的研究热点。

多项研究和临床实践发现 ACS 早期(1~3 个月)的缺血事件发生率最高,此后缺血风险下降而出血风险增加,在高缺血风险后实行降阶治疗正成为 ACS 患者抗血小板治疗的新趋势。降阶治疗,顾名思义就是降低 ACS 患者抗血小板的治疗强度,以与 ACS 早期不稳定斑块破裂导致的高血栓风险、随后血栓风险逐渐下降、不稳定斑块趋于愈合的病理生理演变状态相一致,从而进行适当、合

<sup>1</sup>西安交通大学第一附属医院心血管内科(西安,710061)  
通信作者:袁祖贻,E-mail: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn

理及个体化的抗栓治疗。以下针对 ACS 抗血小板药物降阶治疗的几种类型分别予以论述。

### 1 缩短 DAPT 时程的降阶方案

ACS-PCI 术后 DAPT 的最佳疗程一直是临床研究的热门话题,国内外指南均建议维持至少 12 个月,早前随着 DAPT、PEGASUS-TIMI 54 研究<sup>[6-7]</sup>的公布,甚至建议 DAPT 延长治疗至 30~36 个月。然而,不同的 ACS 患者其长期缺血风险并不一致,且长时间的 DAPT 治疗加重了患者的经济负担,更增加了出血风险,随着临床药物治疗的进步及 PCI 手术的优化,近年来众多临床研究转而开始探索缩短 DAPT 时程的可行性。

PRODIGY 研究<sup>[8]</sup>共入选 1970 例患者,其中 1465 例为 ACS,随机分为阿司匹林联合氯吡格雷治疗 6 个月和 24 个月两组,结果显示,不论是在 ACS(11.1% vs 11.7%, $P=0.67$ )还是稳定性冠心病(SCAD)(7.5% vs 4.8%, $P=0.21$ )患者中,6 个月治疗组和 24 个月治疗组在全因死亡率、心肌梗死和脑血管事件方面均无统计学差异;但相较 6 个月治疗,24 个月治疗在 ACS 患者中增加 75% 的出血事件(7.1% vs 4.1%, $P=0.015$ ),而 SCAD 患者出血风险增加更为明显,达 5 倍以上(8.2% vs 1.6%, $P=0.002$ )。该项试验表明,长程 DAPT 治疗并未降低 ACS 患者缺血风险,反而增加出血风险。为进一步证实 ACS-PCI 术后患者 6 个月 DAPT 时程的可行性,ITALIC 研究<sup>[9]</sup>、I-LOVE-IT 2 研究<sup>[10]</sup>以及 DAPT-STEMI 研究<sup>[11]</sup>均对 ACS-PCI 术后 6 个月 DAPT 和标准 12 个月 DAPT 的优劣性进行了比较,结果显示,对于植入新一代 DES 的中低危 ACS 患者,6 个月 DAPT 相较于 12 个月 DAPT 在心血管事件或严重出血事件发生风险方面无明显差异。新近的荟萃分析也发现,在入选的 11 473 例患者中,4758 例为 ACS,3~6 个月的 DAPT 组与 12 个月的 DAPT 组在心肌梗死及病死率方面无显著差异<sup>[12]</sup>。而 2019 年 ACC 公布的 STOP-DAPT2 研究<sup>[13]</sup>更是将 DAPT 时程进一步缩短为 1 个月,与 12 个月的 DAPT 相比,1 个月 DAPT 方案取得了相似的较低的缺血事件率,而且大出血发生率显著降低。基于近年的临床证据,指南<sup>[14]</sup>推荐对于植入新一代 DES 的缺血中低危的 ACS 患者,DAPT 疗程可缩短至 6 个月,高出血风险患者可缩短至 3 个月。ACS-PCI 后 DAPT 疗程能否进一步缩短至 1~3 个月,以及降阶后采用哪种单药方案还需要更多的临床证据。

### 2 早期 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗的降阶方案

阿司匹林一直是国内外指南推荐的用于 ACS 患者接受 DAPT 后向单一抗血小板治疗转换的药物。但近年来,由于阿司匹林的出血问题,尤其是胃肠道出血,探索短期 DAPT 后应用 P2Y<sub>12</sub> 受体

抑制剂单药治疗能否成为长期 DAPT 治疗的替代方案,正成为冠心病领域最活跃的研究问题之一。

SMART-CHOICE 研究<sup>[15]</sup>是一项韩国开展的非劣效性研究,共纳入 2993 例植入 DES 的患者,试验组在 DAPT 治疗 3 个月后转为 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗,其中 70% 以上为氯吡格雷。结果显示,试验组可获得与 12 个月标准 DAPT 治疗相当的抗缺血疗效,并显著降低出血风险。此后开展的 TWILIGHT 研究<sup>[16]</sup>和 TICO 研究<sup>[17]</sup>均进一步验证了 ACS-PCI 患者在接受 3 个月 DAPT 后转为 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗的可行性。这两项研究方案类似,均是在 3 个月阿司匹林联合替格瑞洛治疗后,比较 12 个月替格瑞洛单药治疗和阿司匹林联合替格瑞洛治疗的终点事件的差异,结果显示,替格瑞洛单药治疗组的主要终点发生率显著低于联合组。TWILIGHT-CHINA 亚组是 TWILIGHT 研究的预设亚组,2020 年中国区主要研究者韩雅玲院士首次报道了该亚组研究结果:在入选的 1028 例中国患者中,替格瑞洛单药治疗相较于联合治疗显著降低主要出血事件的发生率,两组在缺血事件方面无明显差异。TICO 研究由韩国发起,入选患者均为东亚人。相信这两项研究能为我国 ACS-PCI 术后抗血小板治疗策略的选择提供良好的证据。与上述研究不同,GLOBAL LEADERS 研究<sup>[18]</sup>和 STOP-DAPT2 研究<sup>[13]</sup>则是探讨 DAPT 治疗 1 个月后即转为 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗的可行性。前者是阿司匹林联合替格瑞洛 1 个月后即接受替格瑞洛单药治疗,后者是阿司匹林联合氯吡格雷 1 个月后即接受氯吡格雷,两项研究结果均显示试验组相较于 DAPT 组主要终点事件无明显差异。基于以上一系列高质量研究结果,《2020 年欧洲心脏病学会非 ST 段抬高型急性冠脉综合征管理指南》及《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》等均推荐,对于高风险(主要是出血风险)患者,可在 DAPT 1~3 个月(慢性冠状动脉综合征)或 3~6 个月(ACS)后停用阿司匹林,仅保留 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗。

### 3 降低 DAPT 强度的降阶方案

为降低 ACS 患者的高缺血风险,目前多数指南均推荐强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂,如替格瑞洛、普拉格雷用于 ACS-PCI 术后第 1 年。但在临床实践中,强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂存在着依从性不好、价格昂贵、出血风险高等多种问题,因此强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂联合阿司匹林短期治疗后降阶为氯吡格雷联合阿司匹林成为近年来临床研究的一种新探索。

TOPIC 研究<sup>[19]</sup>入选了 646 例 ACS-PCI 患者,接受强效 DAPT 治疗后 1 个月降阶为阿司匹林联合氯吡格雷治疗 12 个月,结果显示,相较于强效

DAPT,降阶治疗可显著减少出血并发症,且缺血事件风险无差别。TROPICAL-ACS研究<sup>[20]</sup>则是在接受强效DAPT(普拉格雷+阿司匹林)治疗1周后采用血小板功能检测指导抗血小板降阶治疗,观察12个月结果显示,降阶治疗有减少出血趋势,同时不增加缺血风险。POPULAR GENETICS研究<sup>[21]</sup>共入选1246例行PCI的急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,直接根据基因型指导随机分为强效DAPT治疗和降阶治疗,结果表明两组主要终点发生率无统计学差异(5.1% vs 5.9%, $P=0.40$ ),但降阶治疗组主要出血发生率低于对照组(9.8% vs 12.5%, $P=0.04$ )。而2021年ACC年会公布的TALOS-AMI研究<sup>[22]</sup>是一项开放标签的前瞻性、随机对照研究,探索了ACS-PCI术后1个月替格瑞洛双抗降阶为氯吡格雷双抗的疗效和安全性。研究显示,与12个月强效DAPT相比,降阶治疗可显著降低净不良临床事件(NACE)风险( $P<0.001$ )。上述研究证实P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂由强到弱的降阶治疗是可行的,但降阶方案的人群选择、降阶时间、是否需要血小板功能检测等还需要进一步研究。

#### 4 减少P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂剂量的降阶方案

除了缩短DAPT时程和降低DAPT强度外,显著减少强效P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂剂量也是降阶治疗的一种方法,但相关的临床研究相对较少。2014年发表的PEGASUS-TIMI54研究<sup>[7]</sup>比较了ACS后60mg替格瑞洛与90mg替格瑞洛的长期有效性和安全性。结果显示,3年的主要疗效终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)在替格瑞洛60mg低剂量组与90mg常规剂量组中相当。韩国的一项随机对照研究<sup>[23]</sup>则对低剂量普拉格雷进行了探索。该研究纳入2338例ACS-PCI患者,随机分为标准治疗组(100mg阿司匹林联合10mg普拉格雷服用12个月)和降阶治疗组(10mg普拉格雷服用1个月后减量为5mg),1年观察结果显示,与标准治疗组相比,降阶治疗组缺血风险未增加,出血风险明显降低。这些研究提示,减少强效P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂剂量能够达到较理想的血小板抑制效果,但还需要设计良好的大样本临床研究提供证据。

综上所述,对出血风险的顾虑和社会经济因素对临床实践中实现降阶治疗提出了必要性,而近年来的多项随机对照试验和荟萃分析则证实了其可行性。但降阶治疗尚存在一些问题,比如如何选择疾病类型、病变程度、降阶采用时机、降阶治疗方式等,所以还需要通过循证探索更加完善的降阶策略,以平衡ACS患者的缺血和出血风险,实现个体化的最优抗血小板治疗策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Dis-

ease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(10): e146-e603.

[2] 韩雅玲. 冠心病抗血小板治疗的新潮流: 降阶治疗[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 10(47): 759-761.

[3] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2001-2015.

[4] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study[J]. Lancet, 2010, 375(9711): 283-293.

[5] Palmerini T, Reggiani LB, Riva DD, et al. Bleeding-Related Deaths in Relation to the Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(16): 2011-2022.

[6] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction[J]. N Engl J Med, 2015, 372(19): 1791-1800.

[7] Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial[J]. Am Heart J, 2014, 167(4): 437-444. e5.

[8] Costa F, Vranckx P, Leonardi S, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6-or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial[J]. Eur Heart J, 2015, 36(20): 1242-1251.

[9] Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(8): 777-786.

[10] Han Y, Xu B, Xu K, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(2): e003145.

[11] 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, multi-centre, non-inferiority trial[J]. BMJ, 2018, 363: k3793.

[12] Plemerini T, Stone GW. optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation:

- conceptual evolution based on emerging evidence[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(4):353-364.
- [13] 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.
- [14] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology(ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3):213-260.
- [15] 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.
- [16] Baber U, Dangas G, Cohen DJ, et al. Ticagrelor with aspirin or alone in high-risk patients after coronary intervention: Rationale and design of the TWILIGHT study[J]. *Am Heart J*, 2016;125-134.
- [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] 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 multi-centre, open-label, randomised superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151):940-949.
- [19] Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC(timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(41):3070-3078.
- [20] Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention(TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multi-centre trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10104):1747-1757.
- [21] Thomas OB, Paul WJ, Jurjan CS, et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients—Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPULAR) Genetics study[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(1):16-22.
- [22] Kim CJ, Park MW, Kim MC, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multi-centre, non-inferiority, randomised trial[J]. *Lancet*, 2021, 398:1305-1316.
- [23] Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multi-centre, non-inferiority randomised trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10257):1079-1089.

(收稿日期:2022-09-14)