

PCSK9 抑制剂对 CHIP 患者治疗策略转变的意义与展望

周胜华¹ 陈鹏飞¹

[摘要] 高危复杂冠心病患者(CHIP)因冠脉病变解剖复杂或病情危重,传统药物治疗效果有限,往往需要高风险的复杂冠脉介入治疗。近年来,前蛋白转换酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂在冠心病的心血管不良事件获益上表现优异,对于 CHIP 这类特殊患者,PCSK9 抑制剂的应用是否可减少支架植入,甚至对部分 CHIP 患者实现“药物血运重建”?乃至改变 CHIP 患者治疗策略选择,降低其需要高危介入治疗的风险,以及 PCSK9 抑制剂在 CHIP 患者的最佳应用时机,将是未来研究的热点。

[关键词] 前蛋白转换酶枯草溶菌素 9 抑制剂;高危复杂冠心病;低密度脂蛋白胆固醇;心血管不良事件

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.002

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** C

The significance and prospect of PCSK9 inhibitors for the transformation of treatment strategies of CHIP patients

ZHOU Shenghua CHEN Pengfei

(Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011, China)

Corresponding author: ZHOU Shenghua, E-mail: zhoushenghua@csu.edu.cn

Summary Complex high-risk indicated patients(CHIPs) often need high-risk and complex coronary interventional therapy due to the limited efficacy of traditional drug therapy. In recent years, PCSK9 inhibitors have performed well in the benefits of cardiovascular adverse events in coronary heart disease. In the future research, They will be the novel focus in CHIP patients, such as whether the application of PCSK9 inhibitors can reduce stent implantation, and even achieve "drug revascularization", the changes of treatment strategies which reduces the risk of high-risk interventional therapy, as well as the optimal time of PCSK9 inhibitors.

Key words proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors; complex high-risk coronary heart disease; low density lipoprotein cholesterol; cardiovascular event

高危复杂冠心病患者(complex high-risk indicated patients,CHIP)是指病变复杂或病情危重并有冠状动脉(冠脉)介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)指征的冠心病患者,这类患者手术风险极高,而且即使经过 PCI 治疗,仍残留较高的不良心血管事件的风险^[1]。对此类患者,更为严格的危险因素管理,特别是血脂管理,有望带来更好的心血管获益。前蛋白转换酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂是一种新型的降脂药物,在公布的临床研究中,无论是单一用药还是联合他汀治疗,均表现出了更持久且更强的降脂效果,同时伴随着良好的心血管不良事件获益,并表现出了较他汀等传统降脂药物更好的安全性^[2]。那么对于 CHIP 这类特殊患者,PCSK9 抑制剂是否能带来心血管

不良事件的下降,亦或改变 CHIP 患者治疗策略选择,降低患者需要高危介入治疗的风险?而且随着生物可吸收支架及药物球囊等新器械的研发,“介入无植入”这一新理念成为 PCI 治疗的新趋势,PCSK9 抑制剂的应用是否可减少支架植入,甚至对部分 CHIP 患者实现“药物血运重建”?本文将对这些问题进行深入探讨。

1 CHIP 概述

随着冠脉 PCI 技术的发展,其适应证不断扩展,既往难以完成血运重建的危重复杂的冠心病患者,有了 PCI 治疗的机会。在这一背景下,Kirtane 等^[1]于 2016 年首次在 *Circulation* 发表的文章中提出了 CHIP 的概念,强调对此类患者认识及研究的必要性。CHIP 患者主要包括以下 3 个方面特征:①患者存在介入治疗指征;②病情危重,通常伴发多种疾病或合并心功能差、明显的血流动力学异常等情况,例如急性冠脉综合征(ACS)、高龄、糖尿

¹中南大学湘雅二医院心血管内科(长沙,410011)
通信作者:周胜华,E-mail:zhoushenghua@csu.edu.cn

病、慢性阻塞性肺疾病、肾功能不全、高出血风险及既往冠脉旁路移植手术病史等;③患者存在复杂的冠脉病变,例如左主干病变、慢性完全闭塞病变、钙化病变及多支血管病变等。近期 Kinnaird 等^[3]通过对英国国家 PCI 患者注册数据分析发现,PCI 治疗患者中 CHIP 占比高达 36.2%,其 1 年的死亡率为 4.8%。Brener 等^[4]分析了美国国家心血管病注册数据库中 PCI 患者的数据亦得出了相似结果,具有 CHIP 特征的患者高达 40%,其 1 年的死亡率是无 CHIP 特征患者的 2.5 倍。由此可见,CHIP 患者并不少见,且手术风险极高。由于现有的传统药物对 CHIP 患者心血管不良事件的管理效果有限,此类患者往往需要进行高风险的 PCI 治疗,而且即使经过 PCI 治疗,残留风险仍然较高,寻找新型药物以降低 CHIP 患者心血管不良事件风险十分必要。近年来,PCSK9 抑制剂在动脉粥样硬化性心血管疾病的心血管事件获益上表现优异,那么其能否为 CHIP 患者带来心血管事件获益,乃至减少该类患者行介入治疗或支架植入的需求,以及 PCSK9 抑制剂在 CHIP 患者的最佳应用时机,都将成为未来 CHIP 相关研究的热点问题。

2 PCSK9 抑制剂在 CHIP 的应用前景

2.1 减少心血管不良事件的发生

尽管 PCSK9 抑制剂在 CHIP 患者应用的直接证据并不充分,既往的研究结果间接提示,PCSK9 抑制剂具有降低 CHIP 患者心血管不良事件风险的巨大潜力。PACMAN-AMI 研究提示 PCSK9 抑制剂可稳定易损斑块,该研究纳入了 300 例急性心肌梗死患者,利用连续冠脉内多模态成像技术收集冠脉粥样斑块数据,证实在强化他汀治疗基础上加用阿利西尤单抗,可稳定急性心肌梗死患者的非梗死相关血管的冠脉粥样硬化,主要表现为斑块体积减小、脂质负荷减少及纤维帽增厚^[5]。GLAGOV 研究进一步探索了 78 周的依洛尤单抗联合他汀类药物对冠脉粥样斑块进展的影响,结果显示依洛尤单抗组有 64.3% 患者出现斑块逆转,动脉粥样硬化体积百分比与基线相比显著下降 0.95%,动脉粥样硬化体积下降 5.8 mm³,而安慰剂组仅有 47.3% 出现斑块逆转^[6]。由此可见,在他汀治疗的基础上,加用 PCSK9 抑制剂可进一步减少斑块负荷。同时,PCSK9 抑制剂亦被发现具有抗血小板聚集作用。一项前瞻性队列研究纳入了 24 例原发性高胆固醇血症患者,发现 PCSK9 单抗治疗 12 个月,血小板聚集和活化能力降低,血小板对阿司匹林抑制作用的敏感性增加^[7]。Cammisotto 等^[8]在杂合子家族性高胆固醇血症患者中亦验证了这一结论。因此,CHIP 患者应用 PCSK9 抑制剂可能在多个方面受益:改善局部炎症状态,稳定易损斑块;减缓甚至逆转斑块进展,减少斑块负荷;抗血

小板聚集,降低血栓事件发生等,这些都有助于降低 CHIP 患者心血管不良事件风险。

2.2 降低需要复杂血运重建的风险

FOURIER 研究为依洛尤单抗的 III 期临床试验,是奠定 PCSK9 抑制剂降脂地位的又一里程碑试验^[9]。最新发表的亚组分析结果对 PCSK9 抑制剂在 CHIP 患者的应用进行了初步的探索^[10]。该研究纳入了接受他汀治疗但低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) ≥ 70 mg/dL 或非高密度脂蛋白胆固醇 ≥ 100 mg/dL 的 27 564 例动脉粥样硬化性心血管疾病患者(心肌梗死、缺血性卒中或症状性外周动脉疾病),将患者随机分为依洛尤单抗组(每两周 1 次,每次 140 mg 或每月 1 次,每次 420 mg)或安慰剂组。最新亚组分析结果显示依洛尤单抗使患者需要冠脉血运重建的风险降低 22% [HR 0.78 (0.71~0.86); $P < 0.001$],需要简单 PCI 的风险降低 22% [HR 0.78 (0.70~0.88); $P < 0.001$],需要复杂血运重建风险降低 29% [HR 0.71 (0.61~0.84); $P < 0.001$],其中复杂 PCI 风险降低 33% [HR 0.67 (0.54~0.84); $P < 0.001$],冠脉旁路移植术风险降低 24% [HR 0.76 (0.60~0.96); $P = 0.019$]。更值得注意的是,长期随访结果提示复杂血运重建的风险随着治疗时间延长而进一步降低(第 1 年降低 20%,第 2 年降低 36%,第 3 年降低 41%)。这一结果提示 PCSK9 抑制剂可显著降低需要血运重建的复杂冠脉病变的发生风险,或可减少 CHIP 患者行高风险 PCI 的概率。

3 PCSK9 抑制剂在 CHIP 的应用时机

目前有关 PCSK9 抑制剂在 CHIP 患者应用的最佳时机并未明确,特别是对于发生了急性心血管不良事件的 ACS 患者,何时启动 PCSK9 抑制剂治疗仍需进一步的探索。现已公布的大多数研究采用的方案为事件发生 4 周或者数月后启动 PCSK9 抑制剂治疗^[11],然而考虑:①CHIP 患者病情紧急、冠脉病变严重,ACS 急性期再发缺血事件发生率高;②PROSPECT II 研究提示 ACS 患者 PCI 术后缺血事件约一半来源于残余的非罪犯血管易损斑块,而 PROVE IT 研究(4 周内)与 MIRAC 研究(16 周内)已证实 ACS 早期强化降脂治疗可减少缺血事件的发生^[12-14];③PCSK9 抑制剂除强效的降脂效果外,还表现出了稳定易损斑块及抗血小板聚集的作用^[5,7],将 CHIP 患者的 PCSK9 抑制剂治疗窗口前移,或将带来更好的心血管不良事件获益。EVOPACS 研究首次对 ACS 急性期(1~3 d)启动 PCSK9 抑制剂进行了初步的探索,结果证实 ACS 急性期使用依洛尤单抗安全、有效,他汀联合依洛尤单抗治疗 8 周后 LDL-C 水平较基线降低 77.1%,LDL-C 达标 (< 1.4 mmol/L) 率提升至

90.1%^[15]。随后,EVOACS 研究、HUYGENS 研究、PACMAN-AMI 研究亦就急性心肌梗死事件早期启动 PCSK9 抑制剂进行了探索,然而由于随访时间较短、事件发生率低,均未观察到 PCSK9 抑制剂带来的心血管不良事件获益^[5,16-17]。未来仍需更大的、随访周期更长的随机对照试验明确 PCSK9 抑制剂在 CHIP 患者应用的最佳时机。

4 展望

考虑 PCSK9 抑制剂强效降脂效果及伴随的稳定斑块、逆转斑块负荷、抗血小板聚集等作用,其减少 CHIP 患者心血管不良事件发生的潜力巨大;同时由于良好的斑块逆转表现,PCSK9 抑制剂或可降低 CHIP 患者复杂冠脉病变的发生风险,减少患者行高危血运重建的需求;亦或可减少支架植入,乃至对 CHIP 患者实现介入无植入。就 PCSK9 抑制剂启动时机而言,治疗窗口的前移或可更快的稳定斑块,进而更早对病情紧急的 CHIP 患者带来获益。此外,新型 PCSK9 抑制剂的研发进展迅速,如小分子干扰 RNA(inclisiran),因其作用时间长,在初始注射及第 3 个月的注射治疗后,每年仅接受两次注射治疗,极大提高了患者依从性^[18]。更具优势的新型 PCSK9 抑制剂或可为 CHIP 患者带来更大获益。综上所述,PCSK9 抑制剂在 CHIP 患者应用前景广阔。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Kirtane AJ, Doshi D, Leon MB, et al. Treatment of higher-risk patients with an indication for revascularization: evolution within the field of contemporary percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 2016, 134(5):422-431.

[2] Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3):155-165.

[3] Kinnaird T, Gallagher S, Spratt JC, et al. Complex high-risk and indicated percutaneous coronary intervention for stable angina: Does operator volume influence patient outcome? [J]. *Am Heart J*, 2020, 222:15-25.

[4] Brener SJ, Cunn GJ, Desai PH, et al. A Novel risk score to predict one-year mortality in patients undergoing complex high-risk indicated percutaneous coronary intervention(CHIP-PCI)[J]. *J Invasive Cardiol*, 2021, 33(4):E253-E258.

[5] Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(18):1771-1781.

[6] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-

treated patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22):2373-2384.

[7] Barale C, Bonomo K, Frascaroli C, et al. Platelet function and activation markers in primary hypercholesterolemia treated with anti-PCSK9 monoclonal antibody: A 12-month follow-up [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(2):282-291.

[8] Cammisotto V, Baratta F, Castellani V, et al. Proprotein convertase subtilisin Kexin Type 9 inhibitors reduce platelet activation modulating ox-LDL pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):100.

[9] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.

[10] Oyama K, Furtado R, Fagundes A Jr, et al. Effect of evolocumab on complex coronary disease requiring revascularization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(3):259-267.

[11] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2097-2107.

[12] Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278):985-995.

[13] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15):1495-1504.

[14] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 285(13):1711-1718.

[15] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes(EVOPACS) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(20):2452-2462.

[16] Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, et al. Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial [J]. *Circulation*, 2020, 142(4):419-421.

[17] Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 111:120.

[18] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382:1507-1519.

(收稿日期:2022-05-27)