

从支架内血栓风险 看抗血小板药物等效性评价

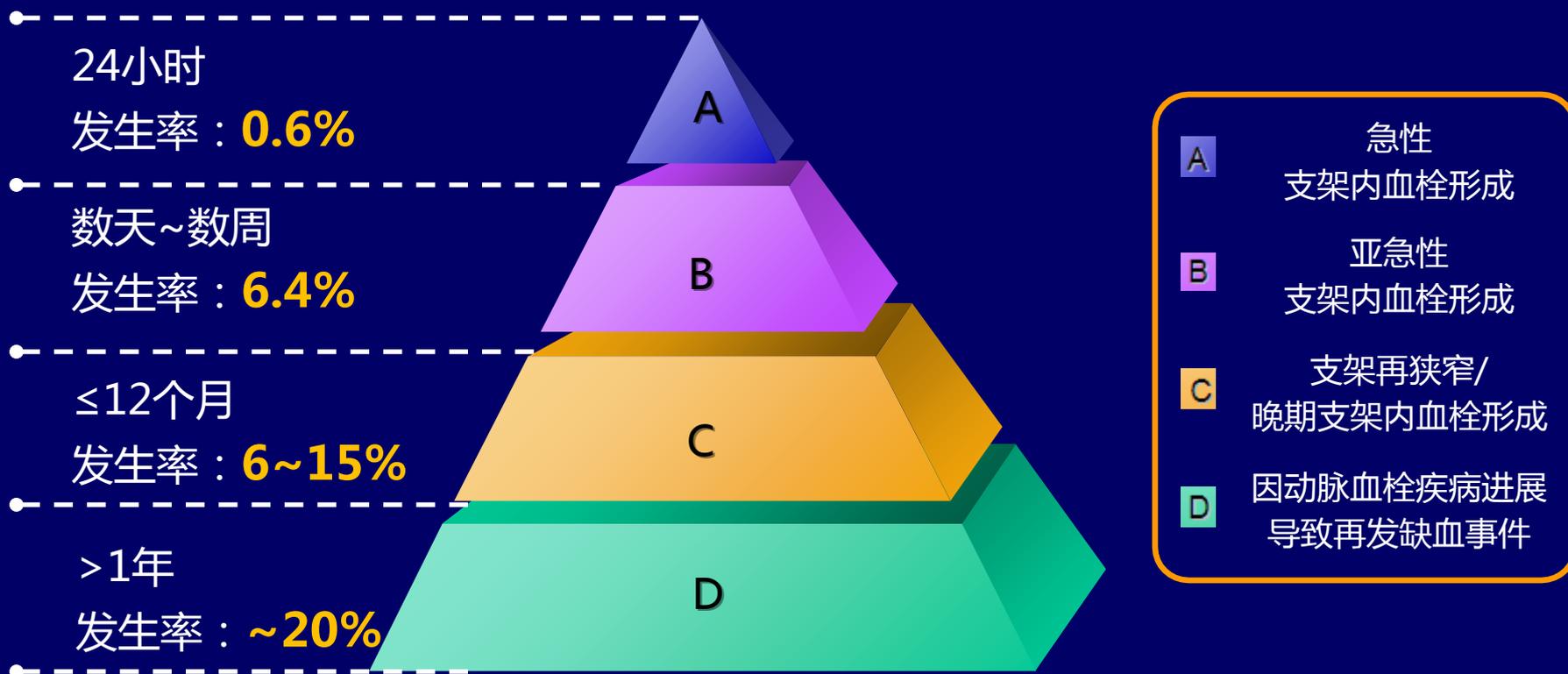
主要内容

有效抗血小板治疗降低支架内血栓风险

从支架内血栓风险看抗血小板药物等效性

治疗等效性差异产生的原因

PCI术后支架内血栓形成风险高



迟发支架内血栓是ACS患者支架置入术后的主要远期不良结局

| | 1 Year | | 5 Years | | 10 Years | |
|-----------------------------|------------------------|----------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| | Events, No. at Risk | % (95% CI) | Events, No. at Risk | % (95% CI) | Events, No. at Risk | % (95% CI) |
| All stent thrombosis | 37, 4233 | 0.8 (0.6–1.1) | 57, 3662 | 1.3 (1.0–1.7) | 74, 361 | 2.0 (1.5–2.5) |
| On-label patients | 12, 2101 | 0.6 (0.2–0.9) | 20, 1851 | 1.0 (0.5–1.2) | 27, 160 | 1.4 (0.9–2.0) |
| Off-label patients | 25, 2132 | 1.1 (0.7–1.5) | 37, 1811 | 1.7 (1.2–2.2) | 47, 201 | 2.5 (1.7–3.3)† |
| Restenosis | 421, 3854 | 9.6 (8.8–10.5) | 592, 3184 | 13.9 (12.8–14.9) | 304, 667 | 18.1 (16.5–19.7) |
| Stable angina | 242, 4018 | 5.6 (4.9–6.2) | 329, 3399 | 7.7 (8.5–6.9) | 358, 329 | 9.0 (8.0–10.0) |
| Unstable angina | 151, 4111 | 3.5 (2.9–4.0) | 225, 3498 | 4.3 (4.6–6.0) | 258, 346 | 7.4 (6.3–8.6) |
| MI | 45, 4214 | 1.0 (1.3–0.7) | 76, 3635 | 1.8 (1.4–2.2) | 84, 361 | 2.1 (1.6–2.6) |
| Positive stress test | 16, 4240 | 0.4 (0.2–0.5) | 27, 3667 | 0.6 (0.4–0.9) | 35, 362 | 1.4 (0.7–2.2) |
| Other unstable presentation | 8, 4248 | 0.2 (0.1–0.3) | 12, 3684 | 0.3 (0.1–0.4) | 15, 362 | 0.4 (0.2–0.6) |

*Percentages are the cumulative rates of the event from Kaplan-Meier estimates. There were 667 patients with restenosis and 836 total presentations with restenosis. Therefore, percentages for presentations of restenosis do not total the sum for overall restenosis.

† $P=0.024$ compared with on-label risk for stent thrombosis.

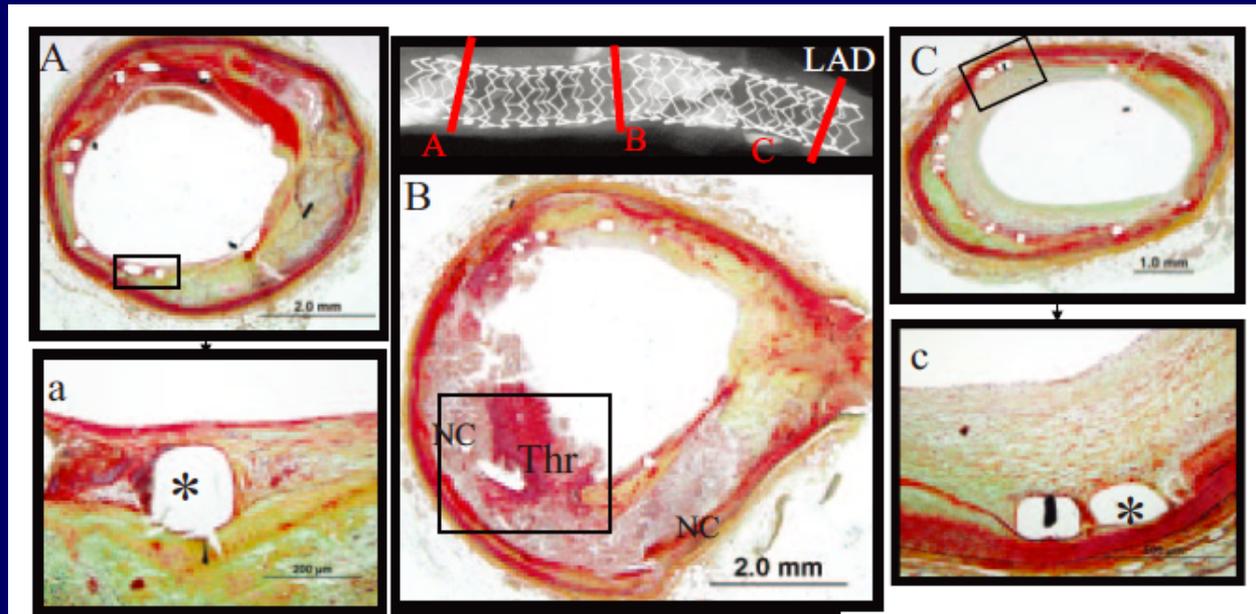
该回顾性研究观察了1994~2000年期间4503例纯金属支架（BMS）置入后患者LST的累计发生率，经统计LST累计发生率为30d, 0.5%；1年,0.8%；10年, 2.0%。

PCI术后发生支架内血栓的患者死亡风险高

- 总体支架内血栓9个月随访时的死亡率为**45%**
- 急性和亚急性支架内血栓，有69%发生非致死性心肌梗死，30天随访的死亡率**24%**

前瞻性观察队列研究，旨在评估DES置入后支架内血栓的发生率、预测因子和支架血栓形成的临床结果。纳入2229例DES置入患者，所有患者接受阿司匹林基础上氯吡格雷或噻氯匹啶预处理，支架置入后所有患者继续阿司匹林治疗和氯吡格雷或噻氯匹啶治疗3-6个月。主要观察终点为30天亚急性血栓，30天后迟发性血栓和累积支架血栓风险。

支架表面内皮化不完全是支架内血栓主要病理基础



- 药物涂层支架 (DES) 内皮化延迟 , 完全内皮化需要**1-2**年
- 支架置入术引起持续的纤维蛋白沉积也促进支架内血栓形成

A,a: 近端 , C,c远端 , 均无血栓形成 , B血栓形成
LAD: left anterior descending artery, 左前降支 ; Thr: thrombus 血栓

1. 黄德嘉.西部医学,2008,20(1):1-6.
2. Gaku Nakazawa, et al. Circulation,2008,9,1138-1145.

临床研究证实: 提前终止抗血小板治疗是支架内血栓最主要的预示因素

支架内血栓(ST)独立预示因子

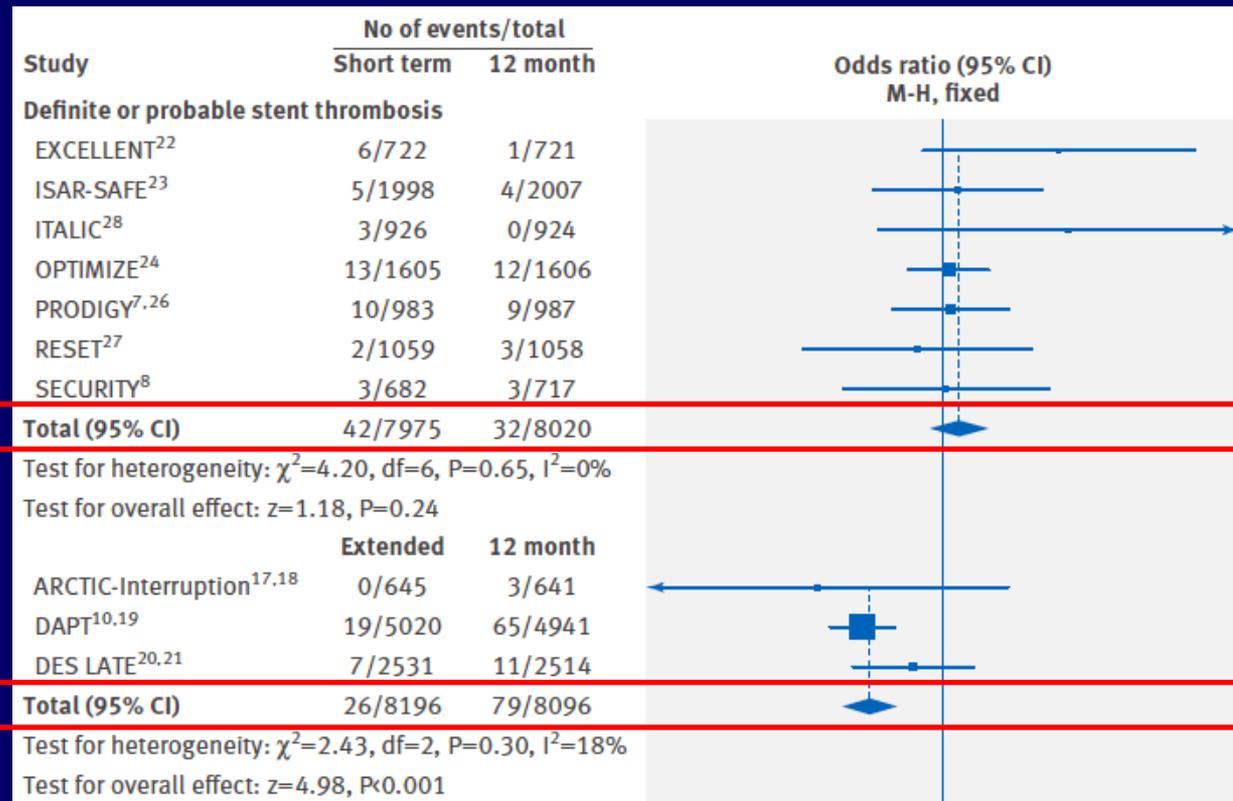
| | HR | 95%CI | P |
|-------------------|--------------|-------------------|------------------|
| 全部ST | | | |
| 提前中断抗血小板治疗 | 19.21 | 5.63-65.51 | <0.001 |
| 急性MI直接支架置入 | 12.24 | 1.67-89.71 | 0.014 |
| 总支架长度 | 1.02 | 1.001-1.04 | 0.037 |
| 急性/亚急性ST | | | |
| AMI直接支架置入 | 74.22 | 5.89-864.45 | 0.001 |
| 总支架长度 | 1.04 | 1.01-1.08 | 0.048 |
| 晚期ST | | | |
| 提前中断抗血小板治疗 | 24.79 | 7.51-81.84 | <0.001 |
| 肾衰 | 8.40 | 1.81-39.09 | 0.007 |

一项韩国研究纳入1911位患者，包括1545名置入SES（2045例病变）的患者及366名置入PES（563例病变）的患者，随访19.4个月。研究的主要目的是确定DES置入后，支架内血栓发病率及危险因素。研究结果显示：提前终止抗血小板治疗是ST，特别是晚期ST最主要的预示因素

ST：支架内血栓
SES：西罗莫司洗脱支架
PES：紫杉醇涂层支架

Meta分析显示： 双联抗血小板(DAPT)治疗降低支架内血栓风险

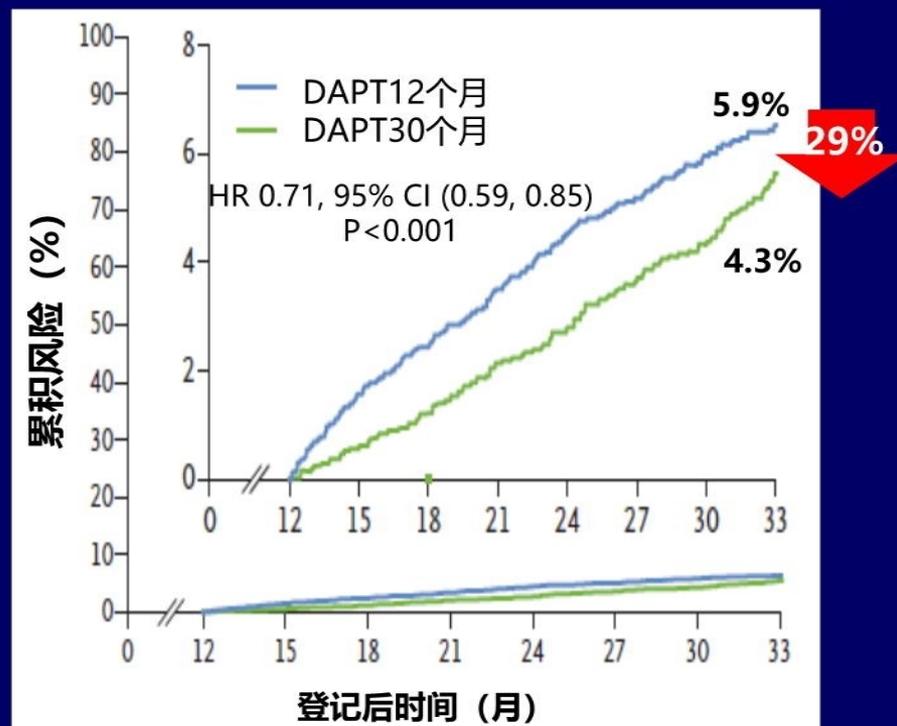
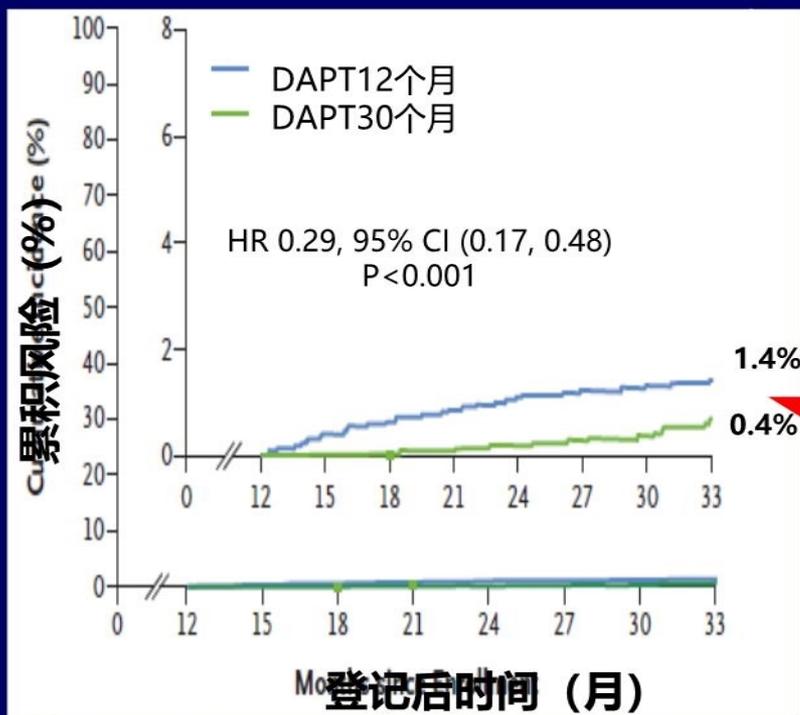
- DAPT降低支架内血栓风险，并且延长疗程支架内血栓风险更低
- 安全性分析提示长期DAPT增加大出血风险OR 1.62 (95%CI 1.26-2.09)



该荟萃分析共纳入10篇RCTs，涉及32287例双联抗血小板治疗的行经皮冠状动脉介入术伴药物洗脱支架的患者，将短期（<12个月）或长期（>12个月）双联抗血小板治疗（DAPT）与标准12个月DAPT进行比较。时间从2002.1.1~2015.2.16。比较了心肌梗死、支架内血栓形成、大出血和全因死亡等。

DAPT研究： PCI术后双抗治疗30个月获益显著

- DAPT30个月较12个月显著降低支架内血栓达**71%**
- DAPT30个月较12个月进一步减少主要心脑血管不良事件风险达**29%**
- 中重度出血为30个月组1.8% vs. 12个月组1.4%，P=0.26



这项临床研究纳入9961名冠状动脉支架术过程中置入药物洗脱支架的患者，噻吩吡啶类药物和阿司匹林治疗12个月后，患者被随机分为继续服用噻吩吡啶类药物或安慰剂18个月，所有患者继续服用阿司匹林。主要疗效终点是12~30个月发生支架内血栓形成和主要心脑血管不良事件。主要安全终点为中度或重度出血。

BASKET-LATE研究: 患者停用双联抗血小板, 支架内血栓风险上升

- PCI术后6个月无事件的患者**停用氯吡格雷后**, 支架内血栓风险上升, 尤其**DES组**第7-18个月的支架内血栓事件发生率较**BMS组**增加**2~3倍**

发生率(%)

n=2

n=12

血管造影证实
支架内血栓

血栓相关的临床事件

BASKET-LATE研究纳入746名冠状动脉支架术过程中置入DES或BMS支架的患者(1133个支架), 随访1年, 旨在观察停用氯吡格雷对两种支架患者迟发临床事件和支架内血栓的影响。主要疗效终点是心源性死亡/心梗。

目前指南推荐接受PCI治疗的ACS患者需接受双联抗血小板治疗12个月

2014 ESC/EACTS心肌血运重建指南

对于接受PCI治疗的NSTEMI-ACS患者，以及接受直接PCI治疗的STEMI-ACS患者均应给予阿司匹林75-100mg/天+P2Y₁₂受体抑制剂（如氯吡格雷75mg/天）双联抗血小板治疗**12个月以上**，除非有禁忌征如出血风险过高



2014 ACC/AHA NSTEMI-ACS指南

置入BMS或DES的NSTEMI-ACS患者需在阿司匹林基础上联用P2Y₁₂受体抑制剂治疗**至少12个月**

2015 中国STEMI诊断和治疗指南

STEMI直接PCI（特别是置入DES）患者，应给予P2Y₁₂受体抑制剂**至少12个月**

1. Amsterdam EA, et al. JACC. 2014;64(24):e139-228
2. Windecker S, et al. Eur Heart J. 2014;35(37):2541-2619
3. 中华心血管病杂志 2015;43(5):380-393

主要内容

有效抗血小板治疗降低支架内血栓风险

从支架内血栓风险看抗血小板药物等效性

治疗等效性差异产生的原因

从降低支架内血栓风险的疗效来看 抗血小板药物仿制品与原研药物并不等效

相比原研氯吡格雷，PCI患者使用**氯吡格雷仿制药**30天内急性、亚急性ST风险
增高2.2倍

PCI后30天支架血栓发生率

P=0.05

2.2
倍

仿制药30天内急性、亚急性ST
风险增高

原研氯吡格雷组
N=14432

仿制药组
N=1054

美国一项前瞻性心脏介入登记研究，比较了2012.6.18-2012.9.6（80天）期间1054例PCI患者应用氯吡格雷仿制药（晶型 I -单斜晶型）与3年历史对照（2009.6.18-2012.6.17）期间14432例PCI患者应用原研氯吡格雷（晶型 II -正交晶型）后30天内急性、亚急性支架血栓发生情况。PCI患者应用仿制药后共4例发生明确的30天内急性、亚急性支架内血栓（0.38%），3年历史对照组应用原研氯吡格雷后则发生共17例30天内急性、亚急性支架内血栓（0.12%）。

药物等效性的相关定义

* WHO：多来源（仿制）药品：建立可互换性注册要求的指导原则

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/498023103075006136>