

· 老年人抗栓治疗专栏 ·

涂层可降解雷帕霉素洗脱支架术后 6 个月双联抗血小板治疗的长期疗效与安全性: CREATE 研究 4 年随访结果分析

李 毅, 韩雅玲*, 荆全民, 张 磊, 王效增, 马颖艳, 王 耿, 王 斌,
邓 捷, 张权宇

(沈阳军区总医院全军心血管病研究所, 心血管内科, 沈阳 110016)

【摘要】 目的 探讨涂层可降解雷帕霉素药物洗脱支架 (DES) 术后应用 6 个月双联抗血小板治疗 (DAPT) 的长期疗效和安全性。方法 多中心、前瞻性 CREATE 研究中术后 6 个月随访时未发生主要不良心脏事件 (MACE) 的存活患者共 2034 例, 全部接受 Excel 涂层可降解雷帕霉素 DES 治疗, 其中 1626 例 (79.9%) 于术后 6 个月内停用氯吡格雷 (DAPT ≤ 6 个月), 408 例 (20.1%) 于 6 个月后继续服用氯吡格雷 (DAPT > 6 个月)。对比两组患者在 6 个月至 4 年随访期间的 MACE 和支架内血栓发生率。结果 DAPT > 6 个月者与 ≤ 6 个月者相比, 心性死亡 (2.0% vs 2.2%, $P=0.753$)、心肌梗死 (0.2% vs 0.4%, $P=1.0$) 和靶病变血运重建 (1.7% vs 2.4%, $P=0.407$) 发生率差异均无统计学意义。两组总的 MACE 发生率差异亦无统计学意义 (3.7% vs 3.4%, $P=0.819$)。两组总的血栓事件发生率分别为 1.5% 和 0.7%, 差异无统计学意义 ($P=0.128$)。两组明确的及很可能的血栓累计发生率差异亦无统计学意义 (0.7% vs 0.5%, $P=0.469$)。多因素分析结果表明, 陈旧性心肌梗死是支架内血栓的独立危险因素 (OR=15.313, 95% CI: 4.02~58.25, $P<0.001$)。DAPT 疗程 ≤ 6 个月与 MACE (OR=0.987, 95% CI=0.545~1.787, $P=0.965$) 及支架血栓事件发生率 (OR=0.847, 95% CI=0.208~3.439, $P=0.816$) 无显著相关性。结论 4 年临床随访结果表明, 冠心病患者置入涂层可降解 DES 术后使用 6 个月 DAPT 安全、有效, 但还需随机、对照研究进一步证实。

【关键词】 药物洗脱支架, 血小板聚集抑制剂, CREATE 研究

【中图分类号】 R540.4⁺6; R973⁺.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00021

Long-term clinical efficacy and safety of six-month dual antiplatelet therapy after biodegradable polymer-based sirolimus eluting stent implantation: results of 4-year follow-up of the CREATE Study

LI Yi, HAN Yaling*, JING Quanmin, ZHANG Lei, WANG Xiaozeng, MA Yingyan, WANG Geng,
WANG Bin, DENG Jie, ZHANG Quanyu

(Department of Cardiology, Cardiovascular Institute of PLA, Shenyang General Hospital, Shenyang Military Command, Shenyang, 110016, China)

【Abstract】 Objective To explore the long-term clinical efficacy and safety of 6-month dual antiplatelet therapy (DAPT) after biodegradable polymer based drug eluting stent (DES) implantation. **Methods** In the multi-center prospective CREATE Study, a total of 2034 patients who received biodegradable polymer based sirolimus eluting stent (Excel stent) treatment and had no major adverse cardiac events (MACE) at 6-month were included. Among them, 1626 (79.9%) patients discontinued clopidogrel treatment within 6 months (DAPT ≤ 6 months) and 408 (20.1%) prolonged clopidogrel treatment after 6 months (DAPT > 6 months). The incidences of MACE and stent thrombosis through 6 months to 4 years were compared between patients with different DAPT durations. **Results** There was no statistical difference between the two groups in the incidences of cardiac death (2.0% vs 2.2%, $P=0.753$), myocardial infarction (0.2% vs 0.4%, $P=1.0$), target lesion revascularization (1.7% vs 2.4%, $P=0.407$) and MACE (3.7% vs 3.4%, $P=0.819$). The overall incidence of stent thrombosis in patients with DAPT > 6 months and ≤ 6 months was 1.5% and 0.7%, respectively ($P=0.128$). The incidences of definite or probably stent thrombosis were similar between the two groups (0.7% vs 0.5%, $P=0.469$). Multivariate analysis showed that prior myocardial infarction was an independent predictor of stent thrombosis (OR=15.313, 95% CI: 4.02~58.25, $P<0.001$). However, DAPT duration of ≤ 6 months was neither associated with the risk of

收稿日期: 2012-01-04; 修回日期: 2012-01-14

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目 (2011BAI11B07); 军队临床高新技术重大项目 (2010gxjs001)

通讯作者: 韩雅玲, Tel: 024-23991876, E-mail: hanyaling@263.net

MACE (OR=0.987, 95%CI: 0.545–1.787, $P=0.965$) nor stent thrombosis (OR=0.847, 95%CI: 0.208–3.439, $P=0.816$). **Conclusions** DAPT for 6 months is safe and effective at four years after biodegradable polymer based DES implantation, which needs further confirmation by randomized controlled studies.

【Key words】 drug eluting stent; antiplatelet drugs; CREATE Study.

This work was supported by the “Twelfth Five-year Plan” for National Science and Technology Support Program (2011BAI11B07); Clinical Advanced High Technology Major Program of PLA (2010gxjs001)

阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 是冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后预防血栓的基石^[1]。药物洗脱支架 (drug eluting stent, DES) 问世以来, 显著降低了 PCI 术后再狭窄发生率^[2], 但由于其迟发支架血栓风险明显高于裸金属支架 (bare metal stent, BMS)^[3,4], 因此现行的指南均推荐在 DES 术后接受 DAPT 至少 1 年^[5]。

近年研发的可降解涂层 DES 因其涂层在术后 6 个月可降解为水和二氧化碳, 在理论上可减少永久支架涂层引起的内膜增生、血管炎症和超敏反应, 从而减少迟发支架内血栓事件发生率。CREATE 研究 (国产 Excel 雷帕霉素 DES 多中心临床注册研究) 是国产新型可降解涂层雷帕霉素 DES (ExcelTM, 山东吉威医疗制品有限公司) 上市后首个多国、多中心临床研究^[6], 约 80% 的患者术后接受了 6 个月 DAPT。本研究分析了 CREATE 研究的 4 年随访结果, 旨在探讨 Excel 支架术后应用 6 个月 DAPT 的长期疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

CREATE 研究于 2006 年 6 月至 11 月在 4 个国家 (中国、印度尼西亚、马来西亚、泰国) 共 59 个中心连续入选 2077 例“真实世界”冠心病患者, 入选标准包括: (1) 医师认为符合 Excel 支架置入术适应证; (2) 单一置入 Excel 支架; (3) 患者同意并签署知情同意书。主要排除标准为不能在单一手术达到完全性血运重建的患者, 完全性血运重建指所有直径狭窄 > 70% 的主要病变血管均完成 PCI 术。其他排除标准包括: (1) 医师认为不适于置入 Excel 支架的患者 (如对术后抗血小板药物不能耐受、近期外科手术等); (2) 多支病变不能单一置入 Excel 支架的患者; (3) 纽约心脏协会心功能分级 > Ⅱ级或超声心动图左室射血分数 < 0.3 者。本研究采用界标分析方法, 筛选术后 6 个月随访时未发生主要不良心脏事件 (major adverse cardiac events, MACE) 的存活患者共 2034 例, 其中 1626 例 (79.9%) 于术后 6 个月内停用氯吡格雷, 408 例 (20.1%) 于 6 个月后继续服

用氯吡格雷。

1.2 PCI 方法

常规行冠状动脉造影检查后, 按标准方法^[7]行 PCI 术, 特殊病变的术式由术者自行选择。支架长度充分覆盖病变及球囊预扩张处 (可多枚重叠), 尽可能避免远端撕裂, 如果发生撕裂再次置入同种支架封闭; 支架均释放完全, 必要时行高压后扩张, 目测残余狭窄 < 20%; 支架对接处要求 3~5mm 重叠, 并充分后扩张; 同一台手术达到完全性血运重建; PCI 成功标准: 成功置入并释放 Excel 支架, 靶病变残余狭窄 < 参考血管直径的 20% (目测法)。术前、术后狭窄程度均在注入硝酸甘油后进行多角度造影判定。

1.3 围术期用药

患者于术前至少 24h 开始以剂量 300mg/d 服用阿司匹林, 1 个月后减量至 100mg/d, 长期服用。氯吡格雷负荷剂量于术前 24h 给予 300mg 或术前 2~6h 给予 600mg 顿服, 随后 75mg/d, 推荐方案为术后 6 个月停药, 但医师可根据需要延长至术后 12 个月。由医师根据患者临床情况选择低分子肝素和血小板糖蛋白 b/ a 受体拮抗剂等其他抗栓药物。

1.4 随访方式

术后 30d ($\pm 7d$)、6 个月、1 年及其后每隔 1 年行电话、门诊或再住院随访, 记录患者出院后发生的任何不良事件、造影记录和再住院情况。

1.5 研究终点和相关定义

研究的疗效终点为 PCI 术后 6 个月至 4 年的累积 MACE 发生率。安全终点为术后 6 个月至 4 年的支架内血栓事件发生率。MACE 定义为心性死亡、非致死性心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 或靶病变血运重建 (target lesion revascularization, TLR) 中的任一事件。除非有明确记载非心脏因素导致的死亡, 所有其他死亡均定义为心性死亡。非致死性 MI 定义为典型胸痛持续 30min 以上, 心电图出现动态演变, 心肌酶肌酸激酶、肌酸激酶同工酶超过正常上限 3 倍以上或肌钙蛋白高于正常范围。TLR 定义为 PCI 术后靶病变支架内及其近端和远端各 5mm

范围内进行的任何形式的血运重建治疗。支架内血栓按照美国和欧洲学术研究联盟的定义^[7]分为明确的、很可能的和可能的三类,具体诊断标准为:(1)明确的支架内血栓:冠状动脉造影证实支架置入部位和支架边缘部(近、远端 5mm 节段)存在血栓,同时患者在冠状动脉造影 48h 内出现急性冠脉综合征症状。(2)很可能的支架内血栓:术后 30d 内发生不明原因的死亡;PCI 术后任何时间内,发生支架置入血管所支配心肌区域的 MI。(3)可能的支架内血栓:PCI 术 30d 后任何时间内发生难以解释的死亡。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数、百分比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。无事件生存率采用 Kaplan-Meier

方法估计,应用 COX 比例分析模型进行远期 MACE 的危险因素分析,纳入的危险因素包括年龄、性别、糖尿病、高血压、吸烟史、高脂血症、既往 MI 史、既往脑卒中史、冠心病家族史、介入治疗指征、病变数目、支架数目及双联抗血小板疗程。所有统计分析采取双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

与 DAPT 疗程 ≤ 6 个月者相比, DAPT 疗程 > 6 个月的患者平均年龄较大 ($P < 0.05$),陈旧性 MI 发生率偏高 ($P=0.057$), DAPT 平均疗程更长 ($P < 0.001$),其他临床危险因素、PCI 指征及 PCI 结果两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1)。

表 1 不同双联抗血小板治疗疗程患者的基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients with different DAPT durations

项目	>6 个月 ($n=408$)	≤ 6 个月 ($n=1626$)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62 $\pm$ 11	60 $\pm$ 11	0.03
男性 [$n(\%)$]	288(70.6)	1202(73.9)	0.174
高血压 [$n(\%)$]	222(54.4)	912(56.1)	0.542
高脂血症 [$n(\%)$]	69(16.9)	293(18.0)	0.601
糖尿病 [$n(\%)$]	81(19.9)	344(21.1)	0.563
陈旧 MI [$n(\%)$]	57(14.0)	173(10.6)	0.057
冠心病家族史 [$n(\%)$]	32(7.8)	122(7.5)	0.816
介入治疗指征			
无症状心肌缺血 [$n(\%)$]	13(3.2)	67(4.1)	
稳定型心绞痛 [$n(\%)$]	25(6.1)	106(6.5)	
不稳定型心绞痛 [$n(\%)$]	207(50.7)	881(54.2)	0.454
24 h 内 MI [$n(\%)$]	79(19.4)	284(17.5)	
近期 MI (24h~30d) [$n(\%)$]	84(20.6)	288(17.7)	
多支架置入 [$n(\%)$]	114(27.9)	430(26.4)	0.542
人均支架数 (个, $\bar{x} \pm s$)	1.86 $\pm$ 1.1	1.78 $\pm$ 1.1	0.239
DAPT (d, $\bar{x} \pm s$)	282 $\pm$ 64	180 $\pm$ 14	<0.001

注: DAPT: 双联抗血小板治疗; MI: 心肌梗死

2.2 MACE 发生率

在 6 个月至 4 年随访期间, DAPT 疗程 > 6 个月者与 ≤ 6 个月者相比,全因死亡[3.9% (16/408) vs 3.1% (51/1626), $P=0.427$]、心性死亡[2.0% (8/408) vs 2.2% (36/1626), $P=0.753$]、MI[0.2% (1/408) vs 0.4% (7/1626), $P=1.0$]和 TLR[1.7% (7/408) vs 2.4% (39/1626), $P=0.407$]的发生率差异均无统计学意义。两组总的 MACE 发生率差异亦无统计学意义[3.7% (15/408) vs 3.4% (56/1626), $P=0.819$]。Kaplan-Meier 曲线可见两组在 6 个月至 4 年随访期间累计 MACE 风险无差别 (log rank $P=0.824$, 图 1)。

2.3 血栓事件

在 6 个月至 4 年随访期间共发生 17 例血栓事件,其中 DAPT > 6 个月组 6 例[1.5% (6/408)],包括明确的、很可能的以及可能的血栓各 1, 2 和 3 例; DAPT ≤ 6 个月组 11 例[0.7% (11/1626)],包括明确的、很可能的以及可能的血栓各 4, 4 和 3 例。两组总的血栓事件发生率差异无统计学意义 (1.5% vs 0.7%, $P=0.128$),明确的以及很可能的血栓累计发生率差异亦无统计学意义 (0.7% vs 0.5%, $P=0.469$)。

2.4 多因素分析

多因素分析结果表明,陈旧性 MI 是支架血栓

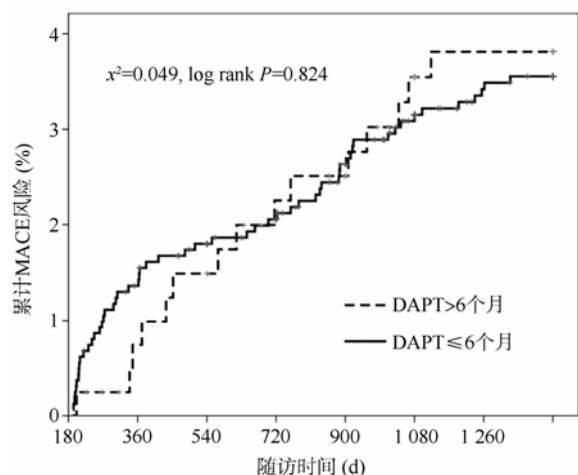


图1 界标分析: 两组6个月至4年随访期间累计MACE风险Kaplan-Meier曲线

Figure 1 Landmark analysis: Kaplan-Meier curves of cumulative hazard of MACE through 6 months to 4 years between the two groups

DAPT: 双联抗血小板治疗; MACE: 主要不良心脏事件

的独立危险因素 (OR=15.313, 95% CI: 4.02~58.25, $P < 0.001$)。DAPT 疗程 ≤ 6 个月与 MACE (OR=0.987, 95% CI: 0.545~1.787, $P=0.965$) 及支架血栓事件发生率 (OR=0.847, 95% CI: 0.208~3.439, $P=0.816$) 无显著相关性。

3 讨论

DES 的广泛应用显著降低了 PCI 术后支架内再狭窄和 TLR 发生率^[2]。但近年许多长期临床随访研究结果表明, 第一代 DES (包括 Cypher, Taxus 等) 置入 1 年以后迟发再狭窄与支架内血栓事件的发生率显著高于 BMS, 这一现象被称为“追赶现象”^[8]。病理学和组织学研究发现, 第一代 DES 的永久支架涂层可造成血管局部炎症、超敏反应等不良后果, 从而导致血管内皮延迟愈合, 是造成晚期支架内再狭窄和血栓的最主要原因之一^[9,10]。针对这一问题, 近年国内外研发出多种新型涂层可降解 DES, 期望在保持 DES 抑制再狭窄效果的同时, 通过涂层的早期降解、减少对血管愈合的不良影响, 从而在源头上减少 DES 术后的晚期追赶现象。国内外的一些小样本研究初步证实了涂层可降解 DES 的安全性和疗效^[11,12]。多中心、随机、对照 LEADERS 研究结果表明, 在 3 年随访期间, 接受涂层可降解 DES 治疗者于停用氯吡格雷后无一例发生支架内血栓事件, 进一步证实了涂层可降解 DES 的安全性^[13]。

Excel 支架是由国内企业研发的新一代涂层可降解 DES, 其涂层为单面 L-聚乳酸涂层, 在体内环境中可于 6 个月内完全降解为水和二氧化碳, 因此

理论上可增加 DES 的安全性。CREATE 研究是 Excel 支架上市后首个大样本多中心前瞻性注册研究, 旨在探讨涂层可降解 DES 在“真实世界”PCI 临床实践中的疗效和安全性, 并首次提出了 6 个月 DAPT 的策略^[6]。研究共入选 2077 例来自“真实世界”、无病变解剖排除标准的患者, 约 80% 在 PCI 术后 6 个月内停用氯吡格雷。从本研究结果可见, DAPT 疗程 ≤ 6 个月者与 > 6 个月者相比, 其 MACE 和支架血栓发生率均无显著差别, 且在 4 年的随访过程中均维持在一个较低的水平, 显著优于 RAVEL、TAXUS IV 等第一代 DES 临床研究 4 年随访结果 (MACE 发生率分别为 22.0% 和 21.4%)^[14], 提示在 Excel 支架术后使用 6 个月 DAPT 安全、有效, 并不增加晚期不良事件发生率。

BASKET-LATE 研究及许多回顾性临床分析均表明, 提前停用 DAPT 是第一代 DES 术后支架血栓事件的独立危险因素^[3,4]。为了减少晚期血栓事件发生率, 近年的指南均推荐在 DES 术后应长期服用阿司匹林和氯吡格雷至少 1 年。但长期 DAPT 在降低血栓风险的同时, 不仅导致医疗费用的显著增高, 而且可使患者出血风险明显增高。本研究结果证实了雷帕霉素涂层可降解 DES 术后接受 6 个月 DAPT 的长期安全性和有效性, 达到既减少再狭窄发生率、又缩短 DAPT 疗程的双重优化目的, 为 DES 术后如何优化抗血小板治疗方案提供了新的思路。

本研究的主要局限在于为非随机对照研究, 虽然多因素分析结果表明 DAPT 疗程与涂层可降解 DES 术后的长期 MACE 和血栓发生率无相关性, 但由于支架内血栓发生率较低, 本研究样本量不足以充分支持这一结论, 还需大样本、随机、对照研究进一步证实。

【参考文献】

- [1] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288(19): 2411-2420.
- [2] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. N Engl J Med, 2003, 349(14): 1315-1323.
- [3] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(12): 2584-2591.

- [4] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. JAMA, 2005, 293(17): 2126-2130.
- [5] Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, *et al.* Prevention of premature discontinuation of dual anti-platelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians[J]. Circulation, 2007, 115(6): 813-818.
- [6] Han Y, Jing Q, Xu B, *et al.* Safety and efficacy of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents in "real-world" practice: 18-month clinical and 9-month angiographic outcomes[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(4): 303-309.
- [7] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. Circulation, 2007, 115(17): 2344-2351.
- [8] Park DW, Hong MK, Mintz GS, *et al.* Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late "catch-up" phenomenon from ASPECT Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(12): 2432-2439.
- [9] Virmani R, Liistro F, Stankovic G, *et al.* Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivative-eluting polymer stent system in humans[J]. Circulation, 2002, 106(21): 2649-2651.
- [10] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, *et al.* Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 175-181.
- [11] Han Y, Jing Q, Chen X, *et al.* Long-term clinical, angiographic, and intravascular ultrasound outcomes of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72(2): 177-183.
- [12] Krucoff MW, Kereiakes DJ, Petersen JL, *et al.* A novel bioresorbable polymer paclitaxel-eluting stent for the treatment of single and multivessel coronary disease: primary results of the COSTAR (Cobalt Chromium Stent With Antiproliferative for Restenosis) II study[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(16): 1543-1552.
- [13] Wykrzykowska J, Serruys P, Buszman P, *et al.* The three year follow-up of the randomised "all-comers" trial of a biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus permanent polymer sirolimus-eluting stent (LEADERS)[J]. EuroIntervention, 2011, 7(7): 789-795.
- [14] Ellis SG, Stone GW, Cox DA, *et al.* Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent)[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(12): 1248-1259.

(编辑: 周宇红)

· 更 正 ·

本刊 2012 年第 11 卷第 1 期第 65 页, 更正内容如下: (1) 文题“Acute anterior wall myocardial infarction complicated by cardiogenic shock in an elderly female patient”中“shook”改为“shock”。(2) 脚注内容: 收稿日期由“2009-12-11”改为“2011-11-22”; 修回日期由“2010-10-12”改为“2011-12-08”; 通讯作者由“拓西平, Tel: 021-55786628, E-mail: xptuo@hotmail.com”改为“赵玉生, Tel: 010-55499138, E-mail: zys3012002@yahoo.com”。编辑部对给读者带来的不便, 深表歉意。

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部