

从 GLOBAL LEADERS 到 GLASSY, 再谈替格瑞洛单药治疗 降阶并非降获益 强效不等于高风险

▲北部战区总医院 韩雅玲



3月17日，第68届美国心脏病学会（ACC）年会最新临床试验（LBCT）论坛发布了 GLOBAL LEADERS 研究事件再判定的子研究，即 GLASSY（GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study）研究结果。

GLOBAL LEADERS 研究是首个探索经皮冠状介入治疗（PCI）术后长期 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛单药抗血小板治疗（SAPT）里程碑式研究，初步显示了替格瑞洛 SAPT 的安全性及可行性。

GLASSY 研究在此基础上对研究部分中心进行独立事件委员会终点事件再裁定，设定了更全面的终点事件，并进行独立统计假设及统计方案，深入探讨 GLOBAL LEADERS 研究人群替格瑞洛单药治疗的临床获益。中华医学会心血管病学分会主任委员韩雅玲院士对 GLASSY 研究结果进行了解读。



扫一扫
关联阅读全文

GLOBAL LEADERS 回顾 替格瑞洛单药 抗血小板治疗获益多

血小板活化、迅速响应和持续作用是动脉粥样硬化血栓事件始动、进展关键环节，抗血小板治疗是防治急性冠脉血栓事件的核心策略。随着不同血小板活化干预靶点的药物研发，急性冠脉综合征（ACS）或 PCI 患者抗血小板药物治疗理念经历了从 SAPT 到多靶点药物联合作用的双联抗血小板治疗（DAPT）时代。

近年来，随着对患者个体化治疗需求认识的加深，抗栓治疗中缺血-出血风险平衡日益受到关注，抗血小板治疗的合理降阶理念又进一步提出。然而如何降阶？用什么药物降阶？ESC 2018 上公布的 GLOBAL LEADERS 研究做出了重要尝试。

GLOBAL LEADERS 研究是一项多中心、跨国、开放标签、优效性的随机对照临床试验，研究人群定义为接受 PCI 治疗的“all comers”，随机治疗方案分别为替格瑞洛（90 mg，bid）合用阿司匹林（100 mg，qd）1 个月，其后替格瑞洛单药治疗至术后 24 个

月；或标准抗血小板药物治疗，即 ACS 患者接受阿司匹林（100 mg，qd）与替格瑞洛（90 mg，bid）治疗 12 个月，稳定性冠心病（SCAD）患者接受阿司匹林（100 mg，qd）加氯吡格雷（75 mg，qd）治疗 12 个月，之后均以阿司匹林单药治疗至术后 24 个月。主要研究终点为全因死亡或新发 Q 波心梗。关键次要安全终点是 BARC 3 级或 5 级出血事件。

结果显示，试验组相较于对照组 2 年主要终点事件发生率有降低趋势（3.81% 与 4.37%， $P=0.073$ ），相对风险降低 13%（RR=0.87，95%CI 0.75~1.01）。在安全性方面，试验组与对照组 BARC 3 级或 5 级出血发生率无显著差异（2.04% 与 2.12%）。

界标分析提示，1 年随访时试验组主要终点事件发生率显著低于对照组（1.95% 与 2.47%，RR=0.79，95%CI 0.64~0.98， $P=0.028$ ）。12~24 个月随访期间，两组主要终点事件发生率接近（1.86% 与 1.90%， $P=NS$ ），提示替格瑞洛 SAPT 在 PCI 术后 1 年的获益。

GLASSY 研究：SAPT 再探讨 PCI 术后替格瑞洛单药治疗 不劣于传统方案

GLASSY 研究采用独立临床事件委员会（CEC），对 GLOBAL LEADERS 研究中报告或 CRF 记录的预警事件进行终点事件再评估，具有独立研究假设。GLASSY 研究并非 GLOBAL LEADERS 研究简单的亚组分析。

GLASSY 研究纳入 GLOBAL LEADERS 研究前 20 家招募中心的 7585 例患者，约占总样本量的 47.5%；由于 GLOBAL LEADERS 研究采用中心/分层随机，确保了 GLASSY 研究人群的随机性。在 GLOBAL LEADERS 研究结束前，GLASSY 研究锁定了 CEC 数据库，对随机治疗分配应用盲法（图 1）。

研究终点设定也是独立的，包括 2 个共同主要终点：主要疗效终点，包括全因死亡、非致死性心梗、非致死性卒中或紧急靶血管血运重建（TVR），为非劣效检验；主要安全终点是 BARC 3 级或 5 级

出血事件，为优效检验。

研究应用了独立事件判定流程。为确保对临床事件全面评估，应用逻辑触发器以识别符合研究终点的其他潜在事件，而非采取当地研究者报告，并进行良好质控。

GLASSY 研究结果显示，随访 2 年，替格瑞洛 SAPT 试验组和标准 DAPT 对照组相比，主要疗效终点达到非劣效性标准（7.1% 与 8.4%，RR 0.85，95%CI 0.72~0.99， $P_{\text{非劣效性}} < 0.001$ ），但未达到优效性标准（ $P=0.0465$ ）；其中，次要终点紧急 TVR 试验组显著低于对照组。

通过界标分析发现，在 1 年后试验组和对照组在心梗、明确的支架内血栓形成（ST）方面出现了明显的曲线分离，其中心梗相对风险下降 46%，ST 相对风险下降 86%（图 2）。安全终点方面，两组 BARC 3 级或 5 级出血事件率相同（图 3）。



图 1 GLASSY 研究设计

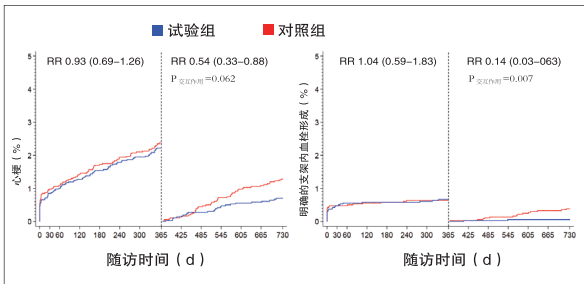


图 2 GLASSY 研究 1 年界标心梗和支架内血栓终点事件

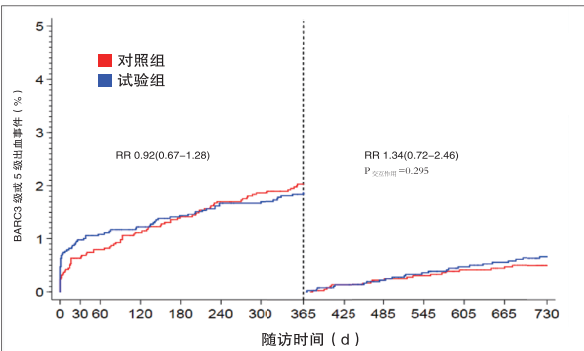


图 3 GLASSY 研究安全性结果

从 GLOBAL LEADERS 到 GLASSY: 三问: 如何重新认识抗血小板治疗

在 GLOBAL LEADERS 之后为何再推出 GLASSY?

GLASSY 研究应用独立 CEC 进行事件裁定，相对于研究者报告（IR），CEC 有效规避了检测和（或）报告偏倚，设计更为严谨。GLASSY 重设的主要终点兼顾了缺血和出血事件，更加针对了抗血小板治疗的关键科学问

题，即在 PCI 不断发展、新型抗血小板药物应用于临床的宏观背景下，如何优化调整抗血小板治疗策略，以实现患者获益的个体化和最大化。GLASSY 研究的重新裁定、入组对象和试验设计都充分体现了这一点。

从临床角度来看 GLASSY 研究结果有什么意义?

从 GLOBAL LEADERS 到 GLASSY，回归了抗血小板治疗获益的根本：即抗血小板治疗无论研究方案如何设计，其治疗决策的本质在于患者心血管硬终点获益，既包括死亡、心血管事件的降低，也包括安全性终点的获益。

鉴于此，抗血小板治疗的方案也应围绕这一根本目标进行优化，无论

SAPT，还是 DAPT，或是三联抗栓，目的都是实现获益最大化。

替格瑞洛 SAPT 作为冠心病患者的一种抗血小板方案选择，其可行性和安全性得到了 GLASSY 研究的支持：即替格瑞洛 SAPT 的抗缺血获益与经典 DAPT 无显著性差异，长期应用替格瑞洛单抗相比于阿司匹林不增加出血风险。

GLASSY 研究带来怎样的启示?

首先，GLASSY 研究更接近临床真实情况。统计假设更为合理，即抗缺血终点以非劣效性为前提，安全性终点以优效性为前提，并考虑了用药依从性，有利于从新的角度揭示替格瑞洛单药治疗的临床真实获益。

其次，“降阶”并不意味着“降获益”，降阶的目的是增加净获益，从净获益角度替格瑞洛 SAPT 或能成为经典 DAPT 替代方案；在关注于疗效达到非劣效性的同时，也要注意，替格瑞洛 SAPT 在 2 年紧急 TVR、界标分析的 1 年后心梗、确定的支架内血栓方面优于标准治疗组；尤其是 PCI 术后 1 年后应用替格瑞洛单药，较阿司匹林单药可能进一步降低心梗和支架内血栓。

上述获益可能源于替格瑞洛的机制优势：新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂避免了既往噻吩并吡啶类药物疗效个体差异大的缺陷，具有更为充分、稳定并可预测的抗血小板疗效。

再次，“强效”不等于“高

风险”。GLASSY 研究发现，长期应用替格瑞洛与阿司匹林单药安全性相当，不增加 BARC3 级或 5 级出血发生率。主要安全终点优效性未达到，可能与实际出血发生率低于估算样本量时假设的对照组出血发生率（预计对照组 BARC 3 级或 5 级出血发生率为 5%，实际只有 2.5%），因此计算的样本量不足有关。因此，单药抗血小板可能在降低出血风险方面具有一定优势，但需设计更加精确的研究验证。最后，再次强调“单药”“多药”仅是手段，获益才是抗血小板治疗根本目的。

全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 TWILIGHT 研究入选约 9000 例置入药物洗脱支架治疗的高危缺血患者，比较 3 个月 DAPT 后替格瑞洛 SAPT 和 DAPT 的有效性和安全性；我国 27 个中心参加，入选 1100 余例患者。研究结果将于 2019TCT 会议发布，期待其为探索符合我国冠心病患者的优化抗血小板方案提供更多证据。