

《新英格兰医学杂志》刊发 THALES 研究, 中国区 PI 王拥军教授解读

THALES 研究的思索：双抗治疗缺血性卒中新方案

▲《医师报》融媒体记者 蔡增蕊

7月16日, 国际顶级期刊《新英格兰医学杂志》发表了替格瑞洛联合阿司匹林治疗缺血性卒中的最新研究成果 (THALES 研究)。

7月17日, 《NEJM 医学前沿》与国家神经系统疾病临床医学研究中心联合举办在线研讨会, 深入解读 THALES 研究。

THALES 研究是在全球 28 个国家或地区的 450 个中心进行的 III 期临床研究, 纳入患者总数 11016 例, 其中我国共 50 个研究分中心参与, 入组患者逾 1400 例。

研究显示, 在急性缺血性卒中和高危短暂性脑缺血发作的患者中, 替格瑞洛联合阿司匹林可以显著降低 30 d 卒中复发和死亡的复合终点。其中, 替格瑞洛-阿司匹林组 303 例患者 (5.5%) 和阿司匹林组 362 例患者 (6.6%) 发生了主要结局事件 (HR=0.83)。替格瑞洛-阿司匹林组 276 例患者 (5.0%) 和阿司匹林组 345 例患者 (6.3%) 发生了缺血性卒中 (HR=0.79)。替格瑞洛-阿司匹林组 28 例患者 (0.5%) 和阿司匹林组 7 例患者 (0.1%) 发生了重度出血。

作为 THALES 研究国际学术委员会主要成员之一、中国区 PI、首都医科大学附属北京天坛医院 (简称北京天坛医院) 常务副院长王拥军教授表示, “THALES 研究为急性缺血性脑卒中的双联抗血小板治疗提供了最新循证医学证据, 未来有可能改写指南。”

在研讨会中, 《新英格兰医学杂志》副主编、《NEJM 医学前沿》执行主编肖瑞平教授, 《NEJM 医学前沿》副主编赵剑飞、《新英格兰医学杂志》前编委照日格图、王拥军教授及其团队重要成员王伊龙教授、潘岳松教授, 以及香港中文大学医学院梁慧康教授进行了详细的解读, 并回答观众提问。



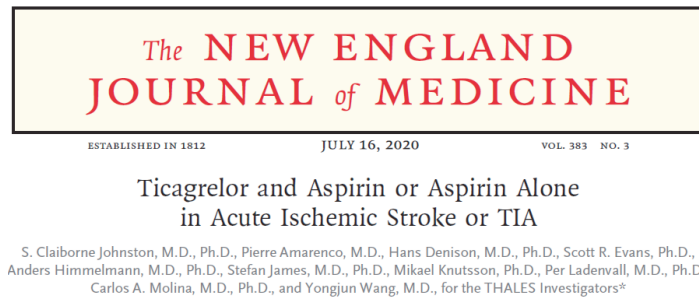
在线研讨会 (左上潘岳松教授、王拥军教授、王伊龙教授, 右上肖瑞平教授, 左下照日格图, 右下赵剑飞)

研究结果

双抗降低卒中复发和死亡相对风险 17%

THALES 研究旨在比较“替格瑞洛联合阿司匹林”双联抗血小板治疗与阿司匹林单药治疗, 在急性非致残性缺血性卒中 (NIHSS 评分 ≤ 5 分) 或高危短暂性脑缺血发作患者 (TIA, ABCD2 评分 ≥ 6 分或合并症状性颅内颅外动脉狭窄 $\geq 50\%$) 的有效性和安全性。

在接受阿司匹林单药治疗基础上, 研究将患者随机分为 2 组, 试验组治疗方案为替格瑞洛 (首剂负荷 180 mg, 90 mg bid 维持) 联合阿司匹林 (首剂负荷 300~325 mg, 75~100 mg 维持) 治疗 30 d; 对照组为安慰剂联合阿司匹林 (剂量同前) 治疗 30 d。30 d 后两组采用标准药物治疗, 并随访至 60 d。研究的主要疗效终点为随机化后 30 d 的卒中复发或死亡的联合终点事件, 主要安全性终点为第一次严重出血事件发生的时间。



结果发现, 替格瑞洛-阿司匹林组 303 例患者 (5.5%) 和阿司匹林组 362 例患者 (6.6%) 发生了主要结局事件 (HR=0.83)。替格瑞洛-阿司匹林组 276 例患者 (5.0%) 和阿司匹林组 345 例患者 (6.3%) 发生了缺血性卒中 (HR=0.79)。替格瑞洛-阿司匹林组 28 例患者 (0.5%) 和阿司匹林组 7 例患者 (0.1%) 发生了重度出血。

“虽然出血风险略有增加, 但非致死性出血, 是 GUSTO 定义的严重出血, 其中颅内出血的风险也有增加, 提示在临

床使用时应注意平衡强化抗血小板治疗的利弊。”王拥军教授建议, 在选择这种新治疗方案时, 需要结合考虑个体患者的特点, 对于具有高危出血风险的患者, 比如血小板数量减低, 合并多发微出血等, 建议大家不要选择更强的抗血小板治疗方案, 应注意权衡有效性和出血风险, 谨慎选择抗血小板治疗方案。

“遵循指南只是治疗手段, 患者更好的疗效以及保证患者更加的安全才是临床医生追求的最终目标。”王拥军教授强调。

同期述评

期待 CHENCE 2 研究提供更多双抗治疗证据

牛津大学临床神经病学系 Rothwell 教授在同期述评中指出, 卒中发病后立即给予抗血小板药物、他汀和降压治疗可减少卒中复发风险 70%~80%, 这主要得益于使用阿司匹林。尽管如此, 7 d 的残余风险仍然为 2%~3%。为降低这种残余风险, 理论上采取 2 种策略: 一是给予更强的抗血小板药物, 二是给予双联抗血小板治疗。对于前者, 目前尚未发现任何一个单药明确显示优于阿司匹林。可

见, 双联抗血小板治疗是目前唯一可行的治疗方案。

若在阿司匹林治疗基础上增加第二个抗血小板药物, 目前选择替格瑞洛还是氯吡格雷?

Rothwell 教授介绍, 发表于《新英格兰医学杂志》的 PLATO 研究显示, 在急性冠脉综合征发病后使用阿司匹林联合替格瑞洛比阿司匹林联合氯吡格雷减少 1 年血管事件和死亡。但在短暂性脑缺血发作和轻型卒中方面, 类似比较的试验 CHANCE 2 正

在进行中, 期待研究结果。

据悉, 北京天坛医院于 2019 年发起 CHANCE 2 研究, 探索在 CYP2C19 功能缺失患者中用替格瑞洛替代氯吡格雷是否有更好的临床结局。CHANCE 2 研究是全球脑血管病领域首个基于药物基因组进行干预的临床试验。王拥军教授介绍, “目前已入组 2400 余例患者, 研究结果预计明年问世, 相信会为脑血管病, 特别是 HR-NICE 人群的治疗策略提供准确答案。”

研究者说

磨刀不误砍柴工 充分设计研究方案

临床研究获得成功的原因可能大多相似, 但失败的原因各有不同。

作为该研究全球核心学术委员会专家, 王拥军教授指出, 在设计临床研究方案时应重视相关临床研究的基础资料, 真正理解研究对象的特性, 并制定针对性的研究方案, 以充分发挥其临床治疗优势。“磨刀不误砍柴工。设计研究方案时一定要多花些时间。研究方案设计得越充分, 成功的可能性就越大。”

在研究设计方面, 王拥军教授介绍 THALES 研究主要有三大亮点: 一是优效设计, 证实替格瑞洛联合阿司匹林优于阿司匹林; 二是该研究为事件驱动型试验; 三是以卒中复发或死亡作为主要疗效终点, 与传统研究终点设计不同。

此外, 王拥军教授还提醒研究方案中样本量的设计也可能存在陷阱。目前, 在设计临床研究的样本量时, 参照的文献数据主要是多年前做的研究。然而, 随着治疗水平的提高, 疾病复发率越来越低, 所需样本量也越来越大, 用历史数据推算样本量很容易导致计算错误。“在设计研究方案时, 不能照本宣科、墨守成规, 应结合临床实践, 尽量听取多方专家的建议。”

临床研究是一门独特的学问, 王拥军教授建议年轻的临床医生积极参与大型临床研究, 积累实践经验, 从中得到锻炼与提升。“在临床研究方面, 我国需要国际化的方案设计团队、研究执行团队和数据管理团队, 这样才能充分利用我国宝贵的患者资源, 为世界贡献来自中国的原创研究成果。”



扫一扫
关联阅读全文