

Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization

Savonitto S, et al. Circulation. 2018

BACKGROUND:

Elderly patients are at elevated risk of both ischemic and bleeding complications after an acute coronary syndrome and display higher on-clopidogrel platelet reactivity compared with younger patients. Prasugrel 5 mg provides more predictable platelet inhibition compared with clopidogrel in the elderly, suggesting the possibility of reducing ischemic events without increasing bleeding.

METHODS:

In a multicenter, randomized, open-label, blinded end point trial, we compared a once-daily maintenance dose of prasugrel 5 mg with the standard clopidogrel 75 mg in patients >74 years of age with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. The primary end point was the composite of mortality, myocardial infarction, disabling stroke, and rehospitalization for cardiovascular causes or bleeding within 1 year. The study was designed to demonstrate superiority of prasugrel 5 mg over clopidogrel 75 mg.

RESULTS:

Enrollment was interrupted, according to prespecified criteria, after a planned interim analysis, when 1443 patients (40% women; mean age, 80 years) had been enrolled with a median follow-up of 12 months, because of futility for efficacy. The primary end point occurred in 121 patients (17%) with prasugrel and 121 (16.6%) with clopidogrel (hazard ratio, 1.007; 95% confidence interval, 0.78–1.30; P=0.955). Definite/ probable stent thrombosis rates were 0.7% with prasugrel versus 1.9% with clopidogrel (odds ratio, 0.36; 95% confidence interval, 0.13–1.00; P=0.06). Bleeding Academic Research Consortium types 2 and greater rates were 4.1% with prasugrel versus 2.7% with clopidogrel (odds ratio, 1.52; 95% confidence interval, 0.85–3.16; P=0.18).

CONCLUSIONS:

The present study in elderly patients with acute coronary syndromes showed no difference in the primary end point between reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel. However, the study should be interpreted in light of the premature termination of the trial.

接受早期經皮血管重建術的年老冠心症病人在使用減量的 Prasugrel 跟標準劑量的 Clopidogrel 上的比較

編譯:高雄醫學大學附設醫院 心臟內科 林詩晴醫師

急性冠心症 [acute coronary syndromes (ACS)] 病患中大約有三分之一是老年人,然而以往冠心症的研究 中往往年老病患的樣本數不足。直到最近幾個隨機試驗才有收錄年老的病患,而且發現早期介入治療會 比保守治療來得好。這樣的結論確實也在一些觀察數據中發現。

阿斯匹靈 (Aspirin) 合併 P2Y12 接受器阻斷劑 Clopidogrel,這兩種抗血小板劑已成為急性冠心症治療中 不可或缺的一環,尤其是接受經皮冠狀動脈介入治療 [percutaneous coronary intervention (PCI)] 的患者; 另外在一些大型的隨機試驗中發現兩個新的 P2Y12 接受器阻斷劑 (Prasugrel 跟 ticagrelor) 在心肌缺血的 治療有更好的幫助。然而,在年老的患者身上加強抗血小板劑的使用極可能導致出血的風險,因此抗血 小板劑的使用在年老患者的利弊就相當需要好好評估。以目前現有登錄的個案來說,在年老的急性冠心 症患者還是以 Clopidogrel 為最常使用的 P2Y12 接受器阻斷劑。

根據藥物動力學的資料,5毫克(mg)的 Prasugrel 是可以使用在某些大於75歲的病患族群,但是目前並沒有被證實接受經皮冠狀動脈介入治療的急性冠心症年老患者使用低劑量 Prasugrel 的成效。在血小板功能的實驗顯示,年老病患在使用 Clopidogrel 的情況下,仍常常會出現高血小板反應 (high platelet reactivity)的現象;在這樣的情況下,如果把 Clopidogrel 換成5毫克的 Prasugrel 卻可以得到有效的血小板抑制效果。在一個血小板功能的試驗中顯示年老非ST 段上升急性冠心症 [non-ST-elevation (NSTE)-ACS]病患比起使用 Clopidogrel,5毫克的 Prasugrel 反而有較好而持續的抗血小板效果而且不會增加出血風險。在隨機試驗 Elderly-ACS 2 試驗中,我們目標是比較接受早期經皮冠狀動脈介入治療的急性冠心症年老患者在使用5毫克的 Prasugrel 跟75毫克的 Clopidogrel 之間的差異。

方法

Elderly-ACS 2 試驗是一個隨機開放式的試驗,這試驗收錄了義大利 32 間醫學中心的病患。收錄條件是 病患必須大於 74 歲以上,並且接受經皮冠狀動脈介入治療的 ST 段上升(STE)或非 ST 段上升急性冠 心症 [non-ST-elevation (NSTE)-ACS],其中非 ST 段上升急性冠心症患者必須符合至少一項下列的條件: Troponin 值是升高的、糖尿病、先前心肌梗塞病史、接受標準治療後仍有大於一次的缺血性徵兆或支 架內血栓產生。但是如果有以下條件的病患則會被排除在外:中風病史、六周內有嚴重的腸胃道出血或 泌尿生殖道出血、入院時血色素小於 10 克 / 分升 (g/dL)、血小板數量小於 90000 個 / 毫升 (cells/mL)、 次發性的原因造成心肌缺血、正在服用口服抗凝血藥物或者國際標準化比值 (international normalized ratio, INR) 大於 1.5、嚴重阻塞性肺疾病、惡性腫瘤、神經學缺損而且沒有規值追蹤或服藥控制。

參與的患者會被一比一隨機分配到 Clopidogrel 組(起始劑量 300 到 600 毫克,接著每天 75 毫克)或 Prasugrel 組(起始劑量 60 毫克,接著每天 5 毫克)。

接受立即性經皮冠狀動脈介入治療 (primary PCI) 的 ST 段上升心肌梗塞患者,藥物在確定疾病診斷之後 就盡速投與,但是試驗的藥物投與時間也可以在冠狀動脈血管攝影完之後或做完經皮冠狀動脈介入治療 之後再盡速給予,特別是有使用糖蛋白 IIb/IIIa 接受器阻斷劑 (glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker) 的 病患。如果接受經皮冠狀動脈介入治療的患者,只給予單線 bivalirudin 的情況下,經皮冠狀動脈介入治 療前投與起始劑量的試驗藥物是強烈建議的。針對非 ST 段上升急性冠心症患者,隨機分配投與的哪種 試驗藥物是在做完冠狀動脈血管攝影之後才決定,而起始劑量的投與會在經皮冠狀動脈介入治療之前給 予或後續轉送至心臟內科加護病房 (coronary care units) 再給予。 所有的病患都有給予起始劑量 325 毫克的阿斯匹靈 (Aspirin),之後維持一天 75 到 100 毫克的劑量。在 試驗中所有患者都建議給予氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor)。基於病人安全的因素, Prasugrel 組的病人如果後續發生急性缺血性中風的話將停止使用 Prasugrel 直到後續停止追蹤。而後續追蹤的部 分,在隨機分配後 30 天、6 個月跟 12 個月都會追蹤病人的狀況。

醫學新知(III)

根據之前 Italian Elderly ACS 試驗,主要終點是死亡率、心肌梗塞、嚴重中風或一年內因為心血管因素 或出血因素住院。次要終點包括心血管死亡的發生率、心肌梗塞或中風、一年內的死亡率、一年內發生 心肌梗塞、一年內出血、一年內發生所有類型的中風、一年內住院天數。可能或確定支架內血栓的定義 是根據 Academic Research Consortium criteria 的定義。所有的發生事件都是由3位不知試驗內容的心臟 科醫師以及1位不知試驗內容的神經內科醫師來判定。統計分析也藉由不知試驗內容的研究員來做分析。

結果

在 2012 年十一月 15 號到 2017 年一月 25 號期間一共收錄了 1443 個病人,再將這些病人隨機分配到 Clopidogrel 組共 730 人,Prasugrel 組共 713 人(圖1)。其中 40% 的病患是女性,而病患平均年齡為 80.6±4.5 歲。如表 1 跟表 2 所示,兩組病人的臨床狀況、血管攝影的狀況以及冠狀動脈介入的情形都是 類似的。42% 的病人是診斷為 ST 段上升心肌梗塞,48% 病人是診斷為非 ST 段上升心肌梗塞,10% 病 人是診斷為非穩定型心絞痛 (unstable angina)。後續追蹤時間的中位數是 12.1 個月 (範圍從 3 到 13 個月),只有 23 個病人失去追蹤 (1.46%)。表 3 是兩組心導管相關用藥跟出院帶藥,可以看出兩組的用藥也都相 當類似。絕大部分的心導管是從橈動脈來做做介入。四分之三的病人是置放塗藥支架,其中鮮少放置第 一代塗藥支架 (Prasugrel 組占了 7.5%,而 Clopidogrel 組佔了 5.1%)。92% 的病人有合併使用氫離子幫 浦阻斷劑作為出院帶藥。在最後一次追蹤時,Prasugrel 組中有 621 個病人 (87%) 仍接受兩種抗血小板劑,而 Clopidogrel 組中有 682 個病人 (93%) 接受兩種抗血小板劑。而 Prasugrel 組的病人有較高的比例提前 中斷藥物治療 (13% 對上 7%),主要的原因是併發症的產生 (發生率 10.8% 對上 6%)。

初級跟次要終點

在 Prasugrel 組有 121 個病人 (17.0%) 發生了主要終點,而 Clopidogrel 組也有 121 個病人 (16.6%) 有發 生 [危險機率 (Hazard ratio): 1.007, 95% 信賴區間落在 0.78 到 1.30;P 值是 0.95; 如圖 2 跟表 4 所示]。 兩組的次分析族群在主要終點並沒有顯著的差異 (圖 3)。根據表 4 所示,可以發現兩組在次要終點也沒 有顯著上的差異。

這個試驗中發現 19 個病人 (13%) 發生可能或確定支架內血栓: Prasugrel 組中有五個病人 (0.7%),而 Clopidogrel 組有 14 個病人 (1.9%) (危險機率: 0.36, 95% 信賴區間落在 0.13 到 1.00;P 值是 0.06)。而表 1 中也可以發現 Clopidogrel 組的次分析族群都有較高的支架內血栓產生。出血發生率來說, Prasugrel 組是 4.1% 而 Clopidogrel 組是 2.7% (危險機率: 1.53, 95% 信賴區間落在 0.85 到 3.16;P 值是 0.18)。有 一個致命性出血發生在 Prasugrel 組內,主要原因是病人意外跌倒造成蛛網膜下腔出血。在 Prasugrel 組 一共有 12 個病人 (1.7%) 接受過輸血,而 Clopidogrel 組有 9 個人 (1.2%)。

討論

在這個研究中,我們觀察到接受經皮冠狀動脈介入治療的急性冠心症年老病患,使用 5 毫克維持劑量 的 prasugrel 跟使用標準劑量的 Clopidogrel,發生主要心血管事件的機率是類似的。這樣的結果也適用 於 TRITON-TIMI 38 研究的次分析族群:使用 10 毫克 prasugrel 的糖尿病以及 ST 段上升心肌梗塞 (STsegment-elevation myocardial infarction)患者。

然而這樣的結果,還是需要進一步藥物動力學的資料來佐助,而這一部分我們的試驗還在進行。 TRILOGY-ACS 試驗跟 GENERATIONS 試驗中,發現5毫克 prasugrel 比起75毫克 Clopidogrel 雖然有 較高的血小板抑制能力,但是兩者的最大血小板聚集絕對值卻是相差甚小。因此,兩個藥物在臨床結 果上缺乏顯著意義,可能其中部分原因是兩者藥物的血小板抑制效果差異很小。另一個複雜的研究: ANTARCTIC 試驗嘗試根據血小板抑制檢測來調整跟選擇 P2Y12 接受器阻斷劑,但是對接受經皮冠狀 動脈介入治療的急性冠心症老年病患來說,並沒有看到改善心肌缺血或用藥安全的結果。



在 TRITON-TIMI 38 試驗也嘗試提出一種假設:隨著支架技術的進步以及心導管術者經驗的增加,這兩個因素降低了 P2Y12 接受器阻斷劑的影響力。在 TRITON-TIMI 38 試驗中觀察到支架內血栓產生的機率下降, Prasugrel 組雖然比 Clopidogrel 組發生率低,但是兩者相比並沒有達整體臨床上有意義的效益。因此,介入技術的增進以及支架材料的進步確實減少缺血事件的發生,而這樣的結果或許跟積極抑制血小板功能沒有太多的相關。

即便八旬老人家收錄在這次的試驗中,出血事件卻相對低。一部分的原因是因為收案時已排除中風病 史、最近胃腸道出血或泌尿生殖道出血,以及使用口服抗凝血劑這些病患。我們觀察到這次的試驗中, 非 ST 段上升急性冠心症患者比起 Elderly ACS 1 試驗有比預期來得低的院內出血併發症,這樣的現象 我們認為跟從橈動脈來做介入治療有很大的相關性。這次的試驗中有超過四分之三的病人都是從橈動脈 來做介入,這樣的結果也在 SENIOR 試驗中觀察到同樣的結果。出院後年老病患如果使用抗血小板劑的 話,會搭配氫離子幫浦阻斷劑,這樣的作法可以減少腸胃道出血的風險。而最新的治療指引跟專家共識 確實都建議高出血風險的年老患者,如果要使用兩種抗血小板劑要搭配氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor)。

限制

這個試驗在達到主要終點的病人數前就提早結束是這個試驗的限制。因為我們看到了接受經皮冠狀動脈 介入治療的年老患者持續有在改善,因此我們做了一個臨時的主要終點分析,分析對象是持續追蹤一年 的 1000 個病患即可。這個分析結果發現綜合事件發生率都低於先前 Italian Elderly ACS 試驗縮預期的 數據。

最終的試驗分析結果因為低於預期的事件發生率和低於預期的患者人數而導致分析結果不是相當可信。

結論

這個試驗發現在在主要終點上,急性冠心症的老年患者使用減半劑量的 Prasugrel 跟標準劑量的 Clopidogrel 兩者並沒有顯著的差異。但是,這個試驗有提前終止。但是這個試驗的結果可以提供我們 臨床上的建議:雖然整體臨床上並沒有顯著的差異,但是急性冠心症的年老病患在接受完介入治療之後,減半劑量 5 毫克的 Prasugrel 是可以取代 Clopidogrel。



▲圖一



醫學新知(III)

Figure 2. Kaplan-Meier estimate of the survival function for the primary composite end point of all-cause mortality, myocardial infarction, disabling stroke, and rehospitalization for cardiovascular causes or severe bleeding up to 12 months after inclusion.

Intention-to-treat population, adjudicated events.





Overall1455 $1.00 (0.78-1.30)$ \bullet 242 0.96 Age $\leq median$ 659 $0.96 (0.73-1.54)$ 112 0.74 > median 659 $0.96 (0.68-1.36)$ 130 0.83 Sex women 576 $1.01 (0.69-1.50)$ 101 0.94 men 867 $0.99 (0.71-1.38)$ 141 0.97 Diabetes no yes 1024 $0.89 (0.64-1.23)$ 147 0.36 Type of ACS STEMI 594 $1.00 (0.68-1.47)$ 141 0.99 NSTEMI 594 $1.00 (0.68-1.47)$ 141 0.99 Prior Myocardial Infarction no yes 274 $1.11 (0.68-1.81)$ 64 0.80 Type of stent DES BMS 255 $0.99 (0.57-1.74)$ 69 0.98	Baseline characteristics	Ν	HR (95% CI)		Numbers of events	P value
Age $\leq median$ 14551.06 (0.73-1.54)1120.74> median6590.96 (0.68-1.36)1300.83Sex women5761.01 (0.69-1.50)1010.94men8670.99 (0.71-1.38)1410.97Diabetes no yes10240.89 (0.64-1.23)1470.36yes4191.20 (0.80-1.81)960.91Type of ACS STEMI5941.00 (0.68-1.47)1010.99NSTEMI8491.01 (0.72-1.40)1410.94Prior Myocardial Infarction no yes11650.96 (0.72-1.29) 0.96 (0.72-1.29)1760.80 64Type of stent DES BMS10711.06 (0.79-1.44)1690.69BMS2550.99 (0.57-1.73)000.98	Overall	1455	1.00 (0.78, 1.20)		242	0.96
Age $\leq median$ (80y)784 ≤ 59 1.06 (0.73-1.54) 0.96 (0.68-1.36)112 1.300.74 0.83Sex women men576 8671.01 (0.69-1.50) 0.99 (0.71-1.38)101 1.010.94 0.97Diabetes no yes1024 4190.89 (0.64-1.23) 1.20 (0.80-1.81)147 960.36 0.91Type of ACS STEMI SSTEMI594 8491.00 (0.68-1.47) 1.01 (0.72-1.40)101 640.99 0.91Prior Myocardial Infarction no yes1165 2.740.96 (0.72-1.29) 1.06 (0.79-1.44)169 640.68 0.98Type of stent DES BMS1071 2.551.06 (0.79-1.44) 0.99 (0.57-1.73)169 90.98	Overall	1455	1.00 (0.78-1.50)		242	0.90
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Age					
> median 659 $0.96 (0.68-1.36)$ 130 0.83 Sex	≤median (80y)	784	1.06 (0.73-1.54)		112	0.74
Sex women 576 867 1.01 (0.69-1.50) 0.99 (0.71-1.38) 101 0.94 141 Diabetes no 1024 419 0.89 (0.64-1.23) 1.20 (0.80-1.81) 147 0.36 96 Type of ACS STEMI 594 1.00 (0.68-1.47) 1.01 (0.72-1.40) 101 0.99 141 Prior Myocardial Infarction no 1165 0.96 (0.72-1.29) 274 110 64 0.80 0.68 Type of stent DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 0.99 (0.57-1.73) 169 0.69 0.98	> median	659	0.96 (0.68-1.36)	#	130	0.83
women men 576 1.01 (0.69-1.50) men 101 0.94 men biabetes mo 1024 0.89 (0.64-1.23) men 141 0.97 Diabetes mo 1024 0.89 (0.64-1.23) men 147 0.36 men yes 419 1.20 (0.80-1.81) 147 0.36 men Type of ACS 594 1.00 (0.68-1.47) men 101 0.99 men NSTEMI 594 1.00 (0.68-1.47) men 141 0.94 Prior Myocardial Infarction men 1165 0.96 (0.72-1.29) men 141 0.94 yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent 105 0.99 (0.57-1.73) 169 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	Sex					
men 867 0.99 (0.71-1.38) 141 0.97 Diabetes no 1024 0.89 (0.64-1.23) 1.20 (0.80-1.81) 147 0.36 0.91 Type of ACS STEMI 594 1.00 (0.68-1.47) 1.01 (0.72-1.40) 101 0.99 NSTEMI 849 1.01 (0.72-1.40) 141 0.94 Prior Myocardial Infarction no 1165 0.96 (0.72-1.29) yes 176 0.80 64 0.68 Type of stent DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 255 169 0.69 0.98 0.98	women	576	1.01 (0.69-1.50)		101	0.94
Diabetes no 1024 0.89 (0.64-1.23) 1.20 (0.80-1.81) 147 0.36 96 Type of ACS STEMI 594 1.00 (0.68-1.47) 1.01 (0.72-1.40) 101 0.99 141 Prior Myocardial Infarction no 1165 0.96 (0.72-1.29) yes 176 0.80 64 Type of stent DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 169 0.69 0.98	men	867	0.99 (0.71-1.38)		141	0.97
no 1024 0.89 (0.64-1.23) 147 0.36 yes 419 1.20 (0.80-1.81) 96 0.91 Type of ACS STEMI 594 1.00 (0.68-1.47) 101 0.99 NSTEMI 849 1.01 (0.72-1.40) 141 0.94 Prior Myocardial Infarction 1165 0.96 (0.72-1.29) 176 0.80 yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent 055 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	Diabetes					
yes 419 1.20 (0.80-1.81) 96 0.91 Type of ACS STEMI 594 1.00 (0.68-1.47) 101 0.99 NSTEMI 849 1.01 (0.72-1.40) 141 0.94 Prior Myocardial Infarction no 1165 0.96 (0.72-1.29) 176 0.80 yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 169 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	no	1024	0.89 (0.64-1.23)		147	0.36
Type of ACS STEMI 594 1.00 (0.68-1.47) NSTEMI 849 1.01 (0.72-1.40) Prior Myocardial Infarction 141 0.94 prior Myocardial Infarction 1165 0.96 (0.72-1.29) yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent 105 0.99 (0.57-1.73) 169 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	yes	419	1.20 (0.80-1.81)		96	0.91
STEMI 594 1.00 (0.68-1.47) 101 0.99 NSTEMI 849 1.01 (0.72-1.40) 141 0.94 Prior Myocardial Infarction 1165 0.96 (0.72-1.29) 176 0.80 yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent 105 0.99 (0.57-1.73) 169 0.99 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	Type of ACS					
NSTEMI 849 1.01 (0.72-1.40) 141 0.94 Prior Myocardial Infarction no 1165 0.96 (0.72-1.29) 176 0.80 yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 64 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	STEMI	594	1.00 (0.68-1.47)		101	0.99
Prior Myocardial Infarction 1165 0.96 (0.72-1.29) 176 0.80 yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent 1071 1.06 (0.79-1.44) 169 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	NSTEMI	849	1.01 (0.72-1.40)	i	141	0.94
no 1165 0.96 (0.72-1.29) 176 0.80 yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent 64 0.69 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	Prior Myocardial Infarction					
yes 274 1.11 (0.68-1.81) 64 0.68 Type of stent DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 169 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	no	1165	0.96 (0.72-1.29)		176	0.80
Type of stent 169 0.69 DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 169 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	yes	274	1.11 (0.68-1.81)		64	0.68
DES 1071 1.06 (0.79-1.44) 169 0.69 BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	Type of stent					
BMS 255 0.99 (0.57-1.73) 50 0.98	DES	1071	1.06 (0.79-1.44)		169	0.69
	BMS	255	0.99 (0.57-1.73)		50	0.98
			_			
0.5 2				0.5	2	
prasugrel better clopidogrel better				prasugrel better clopidog	rel better	

Figure 3. Cumulative primary event rates in subgroups. ACS indicates acute coronary syndrome; BMS, bare metal stents; CI, confidence interval; DES, drug-eluting stents; HR, hazard ratio; NSTEMI, non–ST-segment–elevation myocardial infarction; and STEMI, ST-segment–elevation myocardial infarction.

▲圖三



Table 1. Baseline Clinical Characteristics

	Prasugrel (n=713)	Clopidogrel (n=730)
Age, median (interquartile range), y	80 (77–84)	80 (77–84)
Sex		
Female, n (%)	294 (41)	282 (39)
Male, n (%)	419 (59)	448 (61)
Body weight, kg (interquartile range)	72 (65–80)	72 (65–80)
Body mass index, kg/m ² (interquartile range)	26 (24–28)	26 (24–28)
Medical history		
Family history of cardiovascular disease, n (%)	97 (14)	118 (16)
Diabetes mellitus, n (%)	215 (30)	204 (28)
Hypertension, n (%)	554 (78)	566 (78)
Hypercholesterolemia, n (%)	332 (47)	313 (43)
Current smoker, n (%)	62 (9)	69 (9)
Chronic respiratory failure, n (%)	43 (6)	44 (6)
Liver disease, n (%)	10 (1.4)	14 (2)
eGFR* at admission, mL/min, mean (SD)	55 (19)	57 (21)
Hemoglobin at admission, g/dL		
Men, mean (SD)	13.8 (1.6)	13.8 (1.5)
Women, mean (SD)	12.7 (1.4)	12.8 (1.5)
Neurological disorders, n (%)	20 (3)	26 (3)
Malignancies, n (%)	22 (3)	24 (3)
Previous cardiovascular events		
MI, n (%)	137 (19)	137 (19)
Percutaneous coronary interventions, n (%)	145 (20)	119 (16)
Coronary artery bypass grafting, n (%)	59 (8)	69 (10)
Peripheral vascular disease, n (%)	59 (8)	66 (9)
Atrial fibrillation, n (%)	32 (5)	24 (3)
Ongoing cardiovascular medications		
Aspirin, n (%)	366 (62)	350 (59)
Clopidogrel, n (%)	105 (18)	109 (18)
β-Blockers, n (%)	247 (42)	247 (42)
Calcium antagonists, n (%)	171 (29)	178 (30)
ACE inhibitors or ARBs, n (%)	399 (56)	391 (54)
Diuretics, n (%)	198 (34)	224 (38)
Nitrates, n (%)	107 (18)	104 (18)
Statins, n (%)	267 (45)	262 (44)

Table 2. Characteristics of Index ACS Event

	Prasugrel (n=713)	Clopidogrel (n=730)
Type of ACS		
STEMI, n (%)	298 (42)	297 (41)
NSTEMI, n (%)	344 (48)	350 (47)
Unstable angina, n (%)	71 (10)	83 (12)
Time from symptoms to PCI		
STEMI, h (SD)	4.8 (4.4)	4.8 (4.6)
NSTEMI, h (SD)	29 (17)	29 (17)
Killip class		
l, n (%)	573 (83)	601 (85)
ll, n (%)	88 (12)	81 (11)
III, n (%)	26 (4)	21 (3)
IV, n (%)	5 (1)	7 (1)
Left ventricular ejection fraction, % (SD)	49 (10)	48 (10)
Coronary angiography		
Radial access, n (%)	537 (76)	572 (79)
1-Vessel disease, n (%)	289 (41)	288 (40)
2-Vessel disease, n (%)	194 (27)	229 (32)
3-Vessel disease or greater, n (%)	224 (31)	208 (29)
Left main, n (%)	56 (4)	43 (3)
TIMI flow (culprit vessel)		
0, n (%)	340 (25)	331 (24)
1, n (%)	74 (5)	86 (6)
2, n (%)	178 (13)	170 (12)
3, n (%)	789 (57)	792 (57)
PCI performed, n (%)	707 (99)	726 (99.5)
Total treated lesions, n	918	953
Treated lesions per patient, mean (SD)	1.34 (0.64)	1.35 (0.63)
Mean stents per patient, mean (SD)	1.60 (0.92)	1.61 (0.87)
Stenting	849 (93)	896 (94)
Drug-eluting balloons, n (%)	24 (3)	19 (2)
Plain balloon angioplasty, n (%)	44 (5)	37 (4)
Drug-eluting stents implanted, n (%)	630 (74)	686 (76)
Bare metal stents implanted, n (%)	151 (18)	166 (18.5)
Procedural success, n (%)	682 (97)	705 (97)

▲表二





Table 3.Drug Therapy During Admission and atDischarge

	Prasugrel (n=713), n (%)	Clopidogrel (n=730), n (%)
Periprocedural medications		
Aspirin	682 (96)	681 (95)
Clopidogrel before randomization	348 (49)	398 (55)
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists	121 (17)	114 (16)
Unfractionated heparin	564 (80)	582 (81)
Low-molecular-weight heparin	137 (19)	139 (19)
Bivalirudin	54 (8)	70 (10)
Medications at discharge		
Aspirin	690 (99)	709 (99)
Proton pump inhibitors	646 (93)	661 (92)
β-Blockers	543 (78)	562 (78)
Calcium antagonists	151 (22)	114 (20)
ACE inhibitors or ARBs	578 (83)	595 (83)
Diuretics	283 (41)	276 (38)
Nitrates	87 (12)	96 (13)
Statins	662 (95)	682 (95)

▲表三

Table 4. End Points up to 12-Month Follow-Up

	Prasugrel (n=713)	Clopidogrel (n=730)	HR (95% CI)	P Value
Primary end point*, n (%)	121 (17.0)	121 (16.6)	1.01 (0.78–1.30)	0.96
All-cause death†, n (%)	36 (5.0)	28 (3.8)		
MI†, n (%)	14 (2.0)	19 (2.6)		
Disabling stroke†	1 (0.1)	6 (0.8)		
Rehospitalization for cardiovascular causes†	55 (7.7)	57 (7.8)		
Rehospitalization for bleeding†	15 (2.1)	11 (1.5)		
Key secondary end points: all-cause death and MI, n (%)	60 (8.4)	60 (8.2)	1.02 (0.71–1.45)	0.93
Cardiovascular death, n (%)	26 (3.6)	31 (4.2)	0.85 (0.51–1.4)	0.55
Strokes, n (%)	7 (1.0)	13 (1.8)	0.55 (0.22–1.37)	0.20
Definite/probable stent thrombosis, n (%)	5 (0.7)	14 (1.9)	0.36 (0.13–1.00)‡	0.06§
Acute, n	1	1		
Subacute, n	4	12		
Late, n	_	1		
Bleeding leading to new hospitalization BARC 2, n (%)	8 (1.1)	7 (0.9)		
BARC 3, n (%)	9 (1.2)	9 (1.2)		
BARC 2, 3, n (%)	17 (2.3)	16 (2.1)		
All bleedings BARC 2, n (%)	16 (2.2)	8 (1.1)	1.52 (0.85–3.16)‡	0.18§
BARC 3, n (%)	12 (1.6)	12 (1.6)		
BARC 5, n (%)	1 (0.1)	0		
BARC 2, 3, 5, n (%)	29 (4.1)	20 (2.7)		