

急性冠状动脉综合症的抗血小板治疗进展

周召锋 综述 吴春阳 审校

(东南大学医学院附属盐城医院心内科, 江苏 盐城 224001)

Development of Antiplatelet Therapy for Acute Coronary Syndrome

ZHOU Zhaofeng, WU Chunyang

(Department of Cardiology, Yancheng Hospital Affiliated to Southeast University School of Medicine, Yancheng 224001, Jiangsu, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0646-05

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.032

摘要: 抗血小板治疗尤其是阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗,在急性冠状动脉综合症的治疗中起到非常重要的作用;由于氯吡格雷治疗的个体差异性更强抗栓治疗获益的需求,新的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂如替格瑞洛、普拉格雷等被不断研发,且被更多的循证医学证实更有效并应用于临床实践。同时静脉制剂的研发,对急诊经皮冠状动脉介入术提供了快速有效的抗血小板治疗。未来,如何降低心血管患者缺血事件的发生率及避免增加出血事件发生率,仍是抗血小板药物研究的重点及方向。

关键词: 抗血小板治疗;急性冠状动脉综合症;P2Y₁₂ 受体拮抗剂;GP II b/III a 受体拮抗剂;蛋白酶激活受体 1 拮抗剂

Abstract: Dual-antiplatelet therapy with aspirin and a P2Y₁₂ receptor antagonist is a cornerstone of treatment to prevent thrombotic complications of acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. Current therapy with aspirin plus clopidogrel is one of the most important options, however with the important limitation of individual variation affecting clinical success. Increasing evidence shows that the novel oral P2Y₁₂ receptor antagonist such as ticagrelor and prasugrel provides better efficacy than clopidogrel. Meanwhile, venous administration provides faster and greater platelet inhibition for primary percutaneous coronary intervention. It's still the main focus for antiplatelet drug development and research to balance ischemic events and avoid bleeding.

Key words: antiplatelet therapy; acute coronary syndrome; P2Y₁₂ receptor antagonist; GP II b/III a receptor antagonist; protease activated receptor 1 antagonist

随着社会的发展,人们生活方式的改变,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病率逐年上升,其主要病理机制是动脉粥样硬化斑块的破裂和血栓形成,因而抗栓治疗尤其是抗血小板治疗自然成为 ACS 的重要干预环节,且一直是当今国际研究的热点和重点。新的抗血小板药物的研发,大量循证医学研究的报道,使得新的 ACS 相关指南不断更新。现就目前 ACS 的抗血小板治疗进展综述如下。

1 阿司匹林

阿司匹林是最早开发的抗血小板药物,通过不可

逆地抑制血小板的环氧化酶,阻断花生四烯酸转变为前列环素和血栓烷 A₂ 从而抑制血小板聚集。阿司匹林在 ACS 的治疗中具有重要的地位。ACCF/AHA 于 2013 年发布的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)指南^[1]指出对于 STEMI 患者,只要无禁忌证均应立即口服水溶性阿司匹林或嚼服肠溶阿司匹林 300 mg,继以 81~325 mg/d 长期维持;ESC 2012 年 STEMI 指南^[2]建议直接经皮冠状动脉介入术(PCI)前口服阿司匹林负荷量是 150~300 mg,术后 75~100 mg/d 长期维持;ACC/AHA 2014 年发布的急性非 ST 段抬高型心肌

梗死(NSTE)-ACS 指南^[3]对 NSTE-ACS 患者无禁忌证者尽快给予阿司匹林 162 ~ 325 mg, 长期维持剂量为 81 ~ 16 mg/d。

2 P2Y₁₂ 受体拮抗剂

二磷酸腺苷(ADP)是血小板活化与聚集过程中的重要激动剂。血小板致密体内含有大量 ADP, 当血小板活化时大量释放, 通过与血小板表面受体结合, 促进血小板活化、聚集、释放等过程, 从而加速血栓形成。

血小板表面 ADP 受体属于 G 蛋白耦联受体, 包括 P2Y₁ 和 P2Y₁₂ 受体。P2Y₁ 受体广泛存在于多种组织, 包括血细胞、心脏、血管、神经组织、睾丸、前列腺及卵巢等。ADP 结合 P2Y₁ 受体后, 能快速、可逆地抑制血小板聚集, 但作用较弱且短暂。P2Y₁₂ 受体主要存在于血小板膜上, ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合后, 能触发形成稳定、持久的血小板聚集效应。

2.1 氯吡格雷

氯吡格雷为目前应用最广泛的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 因氯吡格雷的个体异质性, 30% ~ 40% 的患者接受氯吡格雷治疗后仍保持血小板高反应性, 使不少患者出现复发性血栓事件^[4]。且大型临床试验发现, 增加该类患者氯吡格雷剂量未使患者获益更多, 尤其在 ACS 治疗中, 氯吡格雷的地位逐渐受到新的更有效的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂药物的挑战^[5]。

2.2 替格瑞洛

与氯吡格雷相比, 替格瑞洛在抑制血小板聚集方面具有迅速(30 min)、强效和可逆性抑制的特点, 且个体差异性小, 特别是为急诊行 PCI 治疗提供优化性选择^[6]。患者的生存获益与药物安全性得到 PLATO 研究的有力验证。

PLATO 研究^[7]是一项大型的评估替格瑞洛疗效的多中心、随机、双盲临床对照试验。研究对象主要为 ACS 患者, 共纳入 18 624 例 ST 段抬高型(38%) 和非 ST 段抬高型 ACS 患者(62%), 比较替格瑞洛(180 mg 负荷剂量, 90 mg/次, 每日 2 次维持)和氯吡格雷(300 ~ 600 mg 负荷剂量, 75 mg/次, 每日 1 次维持)在预防心血管事件发生方面的有效性和安全性。研究表明, 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛治疗 12 个月后主要终点事件发生率显著降低(9.8% vs 11.7%, $P < 0.001$)。而且, 替格瑞洛可同样显著降低除脑卒中之外的其他次要终点事件发生率。对于安全性, 在 PLATO 定义的大出血、心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)大出血、需输红细胞的致死性出血方面, 替格瑞洛组和氯吡格雷组比较, 差异无统计学意义。

ATLANTIC 研究^[8]旨在探讨替格瑞洛在拟行直接 PCI 的 STEMI 患者中应用的最佳时机。ATLANTIC 试验是一项纳入了 1 862 例 6 h 之内发生 STEMI 的患者的跨国性多中心随机双盲研究。该研究比较了到院前(在急救车内, $n = 906$)和院内(在导管室, $n = 952$)使用替格瑞洛的疗效。研究结果显示替格瑞洛院前使用相比导管室使用主要终点(TIMI 血流恢复 3 级以及 ST 段回落超过 70%)没有差异, 次要终点(30 d 的死亡/心肌梗死/脑卒中/紧急血运重建/支架血栓等复合终点)没有差异, 但院前用药组 PCI 术后 30 d 的支架血栓风险降低(0.2% vs 1.2%, $OR = 0.19$, 95% CI 0.04 ~ 0.86, $P = 0.02$), 具有统计学差异。主要安全性终点(48 h 和 30 d 的非冠状动脉旁路移植术出血)两组没有差异。

最新公布的 PEGASUS-TIMI 54 试验^[9], 共纳入 21 162 例 1 ~ 3 年前发生心肌梗死且伴有至少一项其他高危因素并除外伴有出血高危因素患者, 均接受小剂量阿司匹林(75 ~ 150 mg)治疗, 在此基础上按 1:1:1 的比例将其随机分为 3 组, 分别予以替格瑞洛(90 mg, 每日 2 次), 替格瑞洛(60 mg, 每日 2 次)和安慰剂治疗, 主要疗效终点是心血管死亡、心肌梗死或脑卒中的复合终点, 主要出血终点是 TIMI 大出血事件。平均随访 33 个月。结果显示, 3 年的替格瑞洛 90 mg 组主要疗效终点事件发生率为 7.85%, 替格瑞洛 60 mg 组为 7.77%, 安慰剂组为 9.04%。与安慰剂组相比, 替格瑞洛 90 mg 组($HR = 0.85$, 95% CI 0.75 ~ 0.96), 与替格瑞洛 60 mg 组($HR = 0.84$, 95% CI 0.74 ~ 0.95)的主要疗效终点事件发生风险较低, 且加用替格瑞洛治疗, 终点事件曲线在早期开始分离, 随着时间推移继续分离, 进一步表明, 联合阿司匹林与替格瑞洛长期治疗能使心肌梗死患者长期获益。该研究还发现, 替格瑞洛主要安全终点 TIMI 大出血发生率较高(90 mg 组为 2.6%, 安慰剂组为 1.06%, $P < 0.001$; 60 mg 组为 2.3%, 安慰剂组 1.06%, $P < 0.001$), 但 3 组颅内出血或致命性出血发生率统计学差异不显著, 分别为替格瑞洛 90 mg 组 0.63%, 替格瑞洛 60 mg 组 0.71%, 安慰剂组 0.6%。

2.3 普拉格雷

普拉格雷属于第三代噻吩并吡啶类药物, 其口服后同氯吡格雷一样需经包含肝脏细胞色素 P450(CYP450)酶在内的氧化过程产生其活性代谢产物才能发挥作用, 但普拉格雷的代谢转化效率更高。相比于氯吡格雷, 普拉格雷作用更快、抗血小板作用更强及个体间反应变异性更小。

TRITON-TIMI38^[10] 试验研究了普拉格雷的有效性,其共纳入 13 608 例行 PCI 的 ACS 患者,并随机给予阿司匹林加普拉格雷,或阿司匹林加氯吡格雷治疗,平均随访 14.5 个月。结果显示,相比于合用氯吡格雷,合用普拉格雷显著降低患者主要复合终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死或脑卒中)发生率(9.9% vs 12.1%, HR 0.81)。其中非致死性心肌梗死发生率下降最为显著。尽管普拉格雷组相应出血并发症发生率也显著增加,但其净获益仍优于氯吡格雷,特别是那些 STEMI、糖尿病及血栓复发患者。同时普拉格雷治疗的临床结局也未受到 CYP 多态性及质子泵抑制剂的影响。相比之下,普拉格雷对于年龄 ≥ 75 岁及体质量 < 60 kg 的患者作用呈中性,且对于伴有脑卒中或短暂性脑缺血发作患者有净危害作用。

ACCOAST 研究^[11] 入选了 4 033 例 NSTEMI-ACS 伴肌钙蛋白水平升高的患者,并将患者分为确诊时服用普拉格雷(冠状动脉造影前 30 mg、PCI 术前再服 30 mg)和冠状动脉造影后 PCI 前服用(60 mg)两组。结果显示预处理策略并未降低 7 d 内的心血管死亡/心肌梗死/脑卒中/紧急血运重建或糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂的抢救治疗,反而增加了出血的风险,与冠状动脉旁路移植术无关的 TIMI 大出血、致死性出血事件发生率分别增加 2 倍和 5 倍。所有结果在 30 d 时再次得到验证,其结果与 TRITON-TIMI 38 研究结果相一致。因此 ACCOAST 研究结果表明,对于拟行血运重建治疗的 NSTEMI-ACS 患者,提前给予普拉格雷不能减少严重缺血事件的发生,并且必须在确定冠状动脉解剖情况下方可采用普拉格雷治疗。

基于上述相关临床研究结果,ESC 2012 年 STEMI 指南^[2] 推荐 STEMI 患者优先选择应用阿司匹林联合替格瑞洛或普拉格雷双联抗血小板,在没有替格瑞洛或普拉格雷或禁忌应用时,才联合应用阿司匹林和氯吡格雷(I/A)。ACCF/AHA 2013 年 STEMI 指南^[1] 推荐替格瑞洛或普拉格雷为行急诊 PCI 术 STEMI 患者的一线治疗(I/B);指南不推荐普拉格雷用于既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史的患者,根据 TRITON-TIMI 38 研究中年龄 ≥ 75 岁及体质量 < 60 kg 者应用普拉格雷后获益不明显,且考虑到出血风险,因此该指南更倾向于推荐普拉格雷用于相对年轻的伴糖尿病或大面积心肌损伤高危风险患者。ACCF/AHA 2014 年 NSTEMI-ACS 指南^[3] 对确诊或疑似 NSTEMI-ACS 患者行初始抗血小板治疗为阿司匹林联合替格瑞洛(I/B);对普拉格雷在 NSTEMI-ACS 中的推荐需为已知冠状动脉解剖并拟行 PCI 时(I/B)。鉴于 ACCOAST 研究结果显示,对于拟行血运重建治疗的

NSTEMI-ACS 患者,冠状动脉解剖不明时,使用普拉格雷预处理无获益,可能有潜在的伤害,因此,新指南不推荐在这种情况下使用普拉格雷进行预处理(III/B)。

2.4 坎格瑞洛

坎格瑞洛为静脉注射物,通过与 P2Y₁₂ 受体直接可逆性地结合而发挥作用,无需经代谢转化。其抑制血小板作用较强且静脉注射几分钟后便可达到血药稳态浓度。其半衰期短(3 ~ 5 min),停药后 30 ~ 60 min 血小板聚集便可回到基线状态。2009 年的 CHAMPION-PCI 与 CHAMPION-PLATFORM 两项研究中,尽管坎格瑞洛表现出更强的抗血小板作用,却未能转化为终点事件降低,且增加了轻微出血发生率,故均以阴性结果提前终止。而 2013 年 ACC 公布的 CHAMPION PHOENIX^[12] 临床试验结果为坎格瑞洛的临床使用提供了支持。

CHAMPION PHOENIX 纳入 11 145 例 PCI 患者的研究表明,与负荷剂量氯吡格雷相比,坎格瑞洛显著减少了围术期缺血事件,未升高严重出血风险[主要疗效终点(48 h 死亡、心肌梗死、缺血驱动血运重建或支架内血栓)发生率坎格瑞洛组 4.7% vs 氯吡格雷组 5.9% (校正后 $OR = 0.78$, 95% CI 0.66 ~ 0.93, $P = 0.005$);主要安全性终点(48 h 严重出血)发生率坎格瑞洛组 0.16% vs 氯吡格雷组 0.11% ($OR = 1.50$, 95% CI 0.53 ~ 4.22, $P = 0.44$)。

目前相关临床研究提示坎格瑞洛在 PCI 中具有明显的优势,同时 BRIDGE 研究^[13] 亦表明对冠状动脉造影后拟施行冠状动脉旁路移植术的患者,坎格瑞洛是迄今一个比较理想的过渡期药物。

2.5 伊诺格雷

同样为直接作用,可逆性的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,可口服或静脉给药。对于氯吡格雷低反应口服伊诺格雷显示较好的血小板抑制效果^[14]。

在 II 期临床研究 INNOVATE-PCI 试验中^[15],评估了不同剂量伊诺格雷在 652 例择期 PCI 患者中的安全性、有效性及耐受性,并与氯吡格雷比较。结果显示,伊诺格雷抗血小板作用显著优于氯吡格雷,且其 TIMI 大出血和轻微出血发生率并未显著增加。但伊诺格雷组患者更易出现严重的呼吸困难以及使肝酶水平升高的风险增加 3 倍。但目前无进行中的伊诺格雷相关 III 期临床试验。

3 GP II b/III a 受体拮抗剂

GP II b/III a 是血小板膜表面含量最丰富的糖蛋白,它的激活和变构是血小板凝集的核心环节和最后共同通路。GP II b/III a 受体拮抗剂拮抗 GP II b/III a 受体同纤维蛋白原、血管性血友病因子(von Wille-

brand factor, vWF) 结合, 从而阻止血小板的黏附和聚集, 在 ACS 抗血小板的治疗中起到强有力的作用。目前临床上常用的 GP II b/III a 受体拮抗剂主要有替罗非班、阿昔单抗和依替巴肽 3 种, 均为静脉制剂; 目前国内获准上市的有替罗非班及依替巴肽。

3.1 替罗非班

ON TIME-2 试验^[16]入选了 984 例 STEMI 患者, 这些患者在救护车或转诊中心被确诊为急性心肌梗死, 在使用阿司匹林、肝素和 600 mg 氯吡格雷三联抗栓治疗基础上, 随机分为接受替罗非班组及安慰剂组(术中必要时给予替罗非班); 主要终点是主要不良心血管事件(MACE), 定义为随访 30 d 死亡、再发心肌梗死或紧急血运重建; 次要终点是 1 年随访总死亡率。研究证明, 替罗非班显著减少 30 d MACE 的发生率($OR = 0.65, 95\% CI 0.43 \sim 0.99, P = 0.043$); 在直接行 PCI 亚组患者群体中, 替罗非班组与安慰剂组的 1 年生存率有显著的统计学差异($P = 0.007$); 而出血事件两组间无显著性差异。

3.2 阿昔单抗

INFUSE-AMI 研究^[17]是一项 2×2 析因、多中心、前瞻性随机研究, 患者随机分为 4 组: 在心肌梗死病变部位的冠状动脉内推注阿昔单抗 0.25 mg/kg 组及不注射阿昔单抗组, 手动血栓抽吸治疗组和无血栓清除术组。2 年期间, 来自 6 个国家 37 个中心的 452 例因发生冠状动脉左前降支近端或中段阻塞所致 STEMI 4 h 内就诊的患者被纳入该研究。所有患者均进行了 PCI 并且接受常规比伐卢定抗凝治疗。研究主要终点为冠状动脉内注射或不注射阿昔单抗组 30 d 时核磁共振测定的心肌梗死面积(占心室质量的百分比)。结果显示, 与未用阿昔单抗组患者相比, 冠状动脉内阿昔单抗组患者的主要终点显著缩小(15.2% vs 17.5%, $P = 0.03$)。两组所有临床终点事件(包括死亡、再梗死、脑卒中、支架内血栓发生率、主要出血发生率)均无统计学差异。

3.3 依替巴肽

EARLY-ACS 研究^[18]共纳入 9 406 例 NSTEMI-ACS 患者, 比较了早期常规使用 GP II b/III a 受体拮抗剂依替巴肽与延迟必要时给药降低缺血并发症的疗效和安全性。主要终点为 96 h 内的全因死亡、心肌梗死和需紧急再血管化治疗的缺血复发联合终点以及血栓性补救治疗措施; 次要终点为 30 d 的全因死亡和心肌梗死。结果显示早期应用组和延迟必要时给药组的主要终点(9.3% vs 10.0%, $P = 0.23$)和次要终点(11.2% vs 12.3%, $P = 0.08$)均无统计学意义。但从出血并发症看, 无论是 TIMI 大出血风险还是 GUSTO

出血风险, 早期常规依替巴肽治疗组均显著高于延迟治疗组。

基于上述相关研究, 早期应用 GP II b/III a 受体拮抗剂并未明显获益, 但增加出血风险。2013 年 ACCF/AHA 发布的 STEMI 指南^[1], 在 STEMI 患者行急诊 PCI 时静脉内使用 GP II b/III a 受体拮抗剂为 II A 类推荐; 对于 SIEMI 患者在行急诊 PCI 前给药为 II B 类推荐。2014 年 ACC/AHA 发布的 NSTEMI-ACS 指南^[3]对接受早期侵入性治疗和双联抗血小板聚集治疗, 且无中高危特征(如肌钙蛋白阳性)的 NSTEMI-ACS 患者应用 GP II b/III a 抑制剂, 优先考虑依替巴肽或替罗非班(II B 类推荐)。

4 蛋白酶激活受体 1 拮抗剂

凝血酶介导的血小板活化聚集对血栓形成具有重要的作用。血小板对凝血酶的反应由血小板表面 G 蛋白耦联受体, 即蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PARs)介导。人类血小板只表达 PAR-1 及 PAR-4 受体, 其中 PAR-1 具有高亲和力, 低浓度凝血酶即诱导其活化, 产生快速、强劲的血小板反应。PAR-4 则亲和力较低, 作用弱于 PAR-1, 由高浓度凝血酶活化, 可以成为 PAR-1 途径的补充。PAR-1 拮抗剂通过靶向抑制凝血酶与 PAR-1 结合发挥抗血小板作用。目前已开发的 PAR-1 拮抗剂共 5 种, 其中仅 2 种(口服制剂 atropaxar 和 vorapaxar)进入临床 II 期和 III 期试验。

4.1 Vorapaxar

Vorapaxar 是一种合成的喜巴辛的三环 3-苯基吡啶类似物, 口服给药、吸收迅速、生物利用度高, 其半衰期约为 311 h, 且在肝脏经 CYP3A4 代谢。两项大型 III 期临床试验 TRA-CER 和 TRA 2°P-TIMI 50 对该药物进行了研究。

TRA-CER 入选了 12 944 例高危的非 ST 段抬高型 ACS 患者, 在标准双联抗血小板治疗的基础上服用 vorapaxar 负荷剂量 40 mg, 维持剂量 2.5 mg, 平均随访 502 d, 结果显示, vorapaxar 降低患者主要有效性复合终点事件(心血管死亡、心肌梗死、脑卒中、复发性缺血再住院或紧急冠状动脉血运重建)的发生率, 但与安慰剂组相比无显著性差异, 同时其出血事件发生率显著增加, 故该项研究未能达到预期的结果。

TRA 2°P-TIMI50 试验是一个多国家合作、随机化、双盲、安慰剂对照试验, 共登记了 26 449 例患者, 旨在对比新型抗凝剂 vorapaxar 与安慰剂的作用效果。实验表明 vorapaxar 可减少血栓事件终点的发生率(9.3% vs 10.5%), 但同时出血风险相对增加, 尤其在有脑卒中或 TIA 病史患者显示颅内出血(ICH)风险增加, 故 2014 年 5 月 8 日美国食品药品监督管理局批准

Merck 公司上市的 Zontivity(vorapaxar)片,其禁忌证主要是脑卒中、TIA 或 ICH 病史及活动病理性出血。Bonaca 等^[19]对 TRA 2°P-TIMI50 试验中既往无脑血管疾病的心肌梗死及外周动脉血管病亚组进行分析表明,vorapaxar 可减少首次缺血性卒中的发作,继续使用 vorapaxar 未明显增加脑卒中后继发性脑出血或死亡的风险。

4.2 Atopaxar

Atopaxar 目前正在进行Ⅲ期临床试验中,值得进一步关注。

5 结语

过去十几年,以阿司匹林和氯吡格雷为基础的双联抗血小板治疗一直是 ACS 患者抗血栓治疗的基础。随着循证医学的发展,新型的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂被证实较氯吡格雷在抗血小板治疗上具有更强效的作用,且个体差异性小;同时针对其他不同抗血小板聚集途径进行干预的新药物开发,如 PAR-1 拮抗剂,对于减少缺血事件的发生率有明显的降低作用,但相应的出血风险亦增加。所以在 ACS 抗血小板治疗上,如何减少出血等不良事件并取得最大临床获益,需进一步的临床观察与研究,如药物临床应用的最佳时机(如急诊 PCI 前预给药或术中给药)、最佳剂量及联合药物使用的种类、方式、持续时间等^[20-22]。

【参考文献】

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(4):485-510.
- [2] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012,33(20):2569-2619.
- [3] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014,130(25):2354-2394.
- [4] Tang N, Yin S, Sun Z, et al. The relationship between on-clopidogrel platelet reactivity, genotype, and post-percutaneous coronary intervention outcomes in Chinese patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015,75(3):223-229.
- [5] Lee CW. Dual antiplatelet therapy for coronary artery disease[J]. Circ J, 2015,79(2):255-262.
- [6] Ramaraj R, Movahed MR, Hashemzadeh M. Novel antiplatelet agent ticagrelor in the management of acute coronary syndrome[J]. J Interv Cardiol, 2011,24:199-207.
- [7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in pa-

- tients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009,361:1045-1057.
- [8] Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study[J]. Am Heart J, 2013,165(4):515-522.
- [9] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2015,372(19):1791-1800.
- [10] de Servi S, Goedicke J, Schirmer A, et al. An analysis of TRITON-TIMI 38, based on the 12 month recommended length of therapy in the European label for prasugrel[J]. Curr Med Res Opin, 2014,30(11):2193-2205.
- [11] Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2013,369(11):999-1010.
- [12] Musumeci G, Limbruno U. The CHAMPION PHOENIX study[J]. G Ital Cardiol, 2013,14(10):641-646.
- [13] Voeltz MD, Manoukian SV. Cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: the BRIDGE study[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013,11(7):811-816.
- [14] Habersack-Debie H, Andre P, Mills S, et al. A clopidogrel-insensitive inducible pool of P2Y₁₂ receptors contributes to thrombus formation: inhibition by elinogrel, a direct-acting, reversible P2Y₁₂ antagonist[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011,339(1):54-61.
- [15] Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, et al. A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and reversible intravenous and oral P2Y₁₂ inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention; the INNOVATE-PCI trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012,5:336-346.
- [16] Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008,372:537-546.
- [17] Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial[J]. JAMA, 2012,307:1817-1826.
- [18] Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009,360(21):2176-2190.
- [19] Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, et al. New ischemic stroke and outcomes with vorapaxar versus placebo: results from the TRA 2°P-TIMI 50 trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,64(22):2318-2326.
- [20] Raffoul J, Klein AJ. Dual antiplatelet therapy duration after the placement of a drug-eluting stent: what are the data?[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015,17(3):367.
- [21] Shen Y, Shen WF. Optimizing the duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting coronary stents[J]. Chin Med J (Engl), 2015,128(6):711-713.
- [22] Zhu HC, Li Y, Guan SY, et al. Efficacy and safety of individually tailored antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after coronary stenting: a single center, randomized, feasibility study[J]. J Geriatr Cardiol, 2015,12(1):23-29.

收稿日期:2015-04-09