

· 综述 ·

替格瑞洛临床应用新进展

陈艳 综述 袁晋青 审校

(中国医学科学院 阜外医院, 北京 100037)

【摘要】阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗是急性冠状动脉综合征的基础治疗。氯吡格雷经肝酶激活起效, 抗血小板作用因基因多态性而异。替格瑞洛是新一代非噻吩吡啶类抗血小板药, 直接选择性与 P2Y₁₂ 受体结合, 抑制腺苷二磷酸介导的血小板聚集。研究显示替格瑞洛抗血小板作用更强, 改善急性冠状动脉综合征患者心血管结局且不增加主要出血风险, 但在 PLATO 研究美国人群和 PHILO 研究东亚人群中未见获益。现重点阐述替格瑞洛临床应用新进展。替格瑞洛在稳定性冠心病治疗中的定位尚需更多临床证据。

【关键词】替格瑞洛; P2Y₁₂ 受体拮抗剂; 抗血小板治疗

【中图分类号】R973; R541.4

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.005

The Updates of Ticagrelor Use in Clinical Practice

CHEN Yan, YUAN Jinqing

(Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

【Abstract】The clinical benefits of dual antiplatelet therapy (aspirin + clopidogrel) in the management of acute coronary disease are well established. Clopidogrel requires hepatic activation and produces variable platelet inhibition based on genetic polymorphisms. Ticagrelor, the member of the nonthienopyridines, is an orally active, selective P2Y₁₂ receptor antagonist, thereby inhibiting ADP-mediated platelet response. Ticagrelor shows greater platelet inhibition improved cardiovascular outcomes than clopidogrel, while has a comparable major bleeding risk in the management of acute coronary syndrome. We also find the lack of benefits in PHILO population and the patients enrolled from USA in the PLATO study. This article focuses on the updates of ticagrelor use in clinical practice. More data required to definitively position ticagrelor in the management of stable coronary heart disease.

【Key words】Ticagrelor; P2Y₁₂ receptor antagonist; Antiplatelet therapy

阿司匹林联合 P2Y₁₂ 受体拮抗剂双联抗血小板治疗是急性冠状动脉综合征 (ACS) 的基础治疗, 能显著降低 ACS 患者严重不良心血管事件 (MACE) 的发生率。虽然阿司匹林 + 氯吡格雷为经典治疗方案, 多项研究已证实其有效性和安全性, 然而随着氯吡格雷的广泛应用, 其抗血小板作用所产生的血小板反应多样性, 即氯吡格雷抵抗问题也引发人们的关注。鉴于氯吡格雷存在的局限性, 新一代 P2Y₁₂ 受体拮抗剂始终为研发重点, 其代表性药物替格瑞洛和普拉格雷的有效性证据也在不断积累, 现重点讨论替格瑞洛的临床应用新进展。

1 氯吡格雷的药效学特性

氯吡格雷是前体药物, 口服进入机体后 85% 会被酯酶水解为无活性分子, 仅剩的 15% 药物尚需依赖肝酶细胞色素 (CYP) 450 (如 CYP2C19、CYP3A4) 代谢, 成为活性产物发挥抗血小板作用^[1]。因此, 氯吡格雷起效时间会有所延迟, 服用维持剂量的氯吡格雷 5 d 后方能达到最大血小板聚集抑制率 (IPA), 药效因代谢酶 (如 CYP2C19) 等位基因型的不同而存在较大的个体差异 (IPA 11% ~ 100%, 平均 77%)^[1-2]。在功能缺失等位基因携带者不良心脏事件发生率明显增加。此外, 氯吡格雷活性代谢产物与 P2Y₁₂ 受体不可逆性

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划项目 (2011BAI11B07); 国家自然科学基金 (81470486)

作者简介: 陈艳 (1986—), 住院医师, 博士, 主要从事心血管内科研究。Email: chen_yan04@163.com

通信作者: 袁晋青 (1962—), 主任医师, 博士生导师, 博士, 主要从事心血管内科研究。Email: jqyuan29007@sina.com

结合,其血小板抑制作用受血小板寿命(7~10 d)影响,增加了出血风险,一般推荐术前停用氯吡格雷至少 5 d^[3]。

2 替格瑞洛的药效学特性

替格瑞洛为新一代非噻吩吡啶类 P2Y₁₂受体拮抗剂,其化学结构为环戊己三唑嘧啶,经肠道吸收后直接作用于 P2Y₁₂受体,可逆结合而发挥抗血小板作用。其优势在于其是非前体药物,无需经酶代谢激活,起效快(2 h 达到最大 IPA);抑制血小板聚集能力强,个体差异远比氯吡格雷小(IPA 65%~100%,平均 93%~100%)^[4],且其主要代谢产物同样具有相当的 P2Y₁₂抑制活性;与 P2Y₁₂受体的可逆性结合,使受体在替格瑞洛分子脱离后仍可与腺苷二磷酸(ADP)结合,停药 24 h 后即可观察到血小板功能逐渐恢复。针对稳定性冠心病的 ONSET-OFFSET 研究中^[5],在阿司匹林治疗基础上随机接受替格瑞洛(180 mg 负荷,90 mg 每日 2 次维持)、氯吡格雷(600 mg 负荷,75 mg/d 维持)或安慰剂治疗 6 周,药代、药效动力学分析发现,替格瑞洛组血小板抑制更早、更强,停药后消退更快。

3 替格瑞洛在 ACS 治疗中的应用

PLATO 研究^[6]共纳入 18 624 例 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(STE-ACS)和非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者,研究结果显示:与氯吡格雷相比,替格瑞洛显著降低严重 MACE 发生率(9.8% vs 11.7%, $P<0.001$,包括既往接受氯吡格雷治疗和未接受过抗血小板药物治疗的患者);替格瑞洛组心血管病死率(4.0% vs 5.1%, $P=0.001$)、总死亡率(4.5% vs 5.9%, $P<0.001$)均明显低于氯吡格雷组,接受经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗的患者支架内血栓风险显著下降(1.3% vs 1.9%, $P=0.009$),且不增加主要出血风险。PLATO 研究亚组分析表明:对于 ACS 患者,无论是 STE-ACS 还是 NSTE-ACS,也无论是接受 PCI、冠状动脉旁路移植术还是药物保守治疗,替格瑞洛均比氯吡格雷显著有效^[7-9]。

鉴于 PLATO 研究中替格瑞洛在 ACS 患者中的抗血小板优势,临床工作中哪些患者更适宜替格瑞洛治疗,且能更多获益成为热点研究内容。

3.1 直接 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死患者

de Luca 等^[10]在一项共纳入 1 791 例行直接 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的研究结果显示:总缺血时间每延长 30 min,1 年病死率增加 7.5%。表明缩短缺血时间对改善预后至关重要。2014 ESC/EACTS 心肌血运重建指南明确推荐:在有能力行 PCI 治疗的医院,首次医疗接触至 PCI 的时间应 <90 min;入院至 PCI 的时间应 <60 min。并推荐首次医疗接触

时即给予 P2Y₁₂受体拮抗剂^[3]。

PLATO 研究 STE-ACS 亚组^[8]($n=7\ 544$)分析显示:与氯吡格雷相比,替格瑞洛使 MACE 发生率(10.8% vs 9.8%, $HR\ 0.87$,95% $CI\ 0.75\sim1.01$)、再发心肌梗死($HR\ 0.80$, $P=0.03$)、总死亡率($HR\ 0.82$, $P=0.05$)和支架内血栓发生率($HR\ 0.66$, $P=0.03$)明显降低。该项结果表明:直接 PCI 需要尽早进行有效抗血小板治疗。ATLANTIC 研究^[11]是一项国际多中心、随机、双盲试验,共纳入 1 862 例 STEMI 发病 6 h 之内(发病至诊断中位时间 73 min)行直接 PCI 的患者,评估院前(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。结果发现:院前组支架内血栓比例显著低于院内组(24 h 内 0% vs 0.8%, $P=0.008$,30 d 后 0.2% vs 1.2%, $P=0.02$),两组 MACE 发生率和严重出血无显著差异。因两组给药至 PCI 中位时间仅相差 31 min,药代、药效学研究显示($n=37$):两组替格瑞洛血药浓度均在 PCI 后达峰并达到最大 IPA,或可解释上述现象。ATLANTIC 研究提示 STEMI 直接 PCI 患者尽早使用(院前)替格瑞洛可有效减少支架内血栓发生率且不增加主要出血风险。鉴于上述研究结果,欧洲指南推荐 STEMI 患者优先选择替格瑞洛^[3]。

3.2 NSTE-ACS 合并糖尿病的高危患者

糖尿病(DM)患者的血小板活性更高,合并 DM 的 ACS 患者 1 年再发心血管事件增加 1.4 倍($P=0.000\ 1$),1 年死亡风险增加 4.43 倍($P=0.001$)^[12]。PLATO-DM 研究亚组分析发现,ACS 合并 DM 患者($n=4\ 662$)MACE 发生率、全因死亡率和严重出血发生率均显著高于非 DM 患者,且与血糖水平和糖化血红蛋白水平密切相关^[13]。与氯吡格雷相比,替格瑞洛使糖化血红蛋白中位水平超过 6% 的 ACS 患者 MACE 发生率和全因死亡率分别下降 2.8%($HR\ 0.80$,95% $CI\ 0.70\sim0.91$)和 1.8%($HR\ 0.78$,95% $CI\ 0.65\sim0.93$),使非空腹血糖中位水平超过 6.8 mmol/L 的 ACS 患者 MACE 发生率和全因死亡率分别下降 2.3%($HR\ 0.85$,95% $CI\ 0.74\sim0.96$)和 1.8%($HR\ 0.79$,95% $CI\ 0.66\sim0.94$)。上述结果表明:合并 DM 患者替格瑞洛治疗获益显著。

3.3 NSTE-ACS 合并慢性肾脏病患者

肾功能受损使 ACS 患者预后更差,出血风险更高^[14],ACS 合并慢性肾脏病(CKD)患者肌酐清除率(CrCl)每下降 5 mL/(min \cdot 1.73 m²),1 年 MACE 发生风险增加 12%,死亡风险增加 19%($P<0.000\ 1$)。一项研究对严重肾损伤患者[CrCl <30 mL/(min \cdot 1.73 m²), $n=10$]和肾功能正常者[CrCl >80 mL/(min \cdot 1.73 m²), $n=10$]单次予 180 mg 替格瑞洛,两

组患者 IPA 并无明显差异,提示严重肾损伤并未显著影响替格瑞洛对血小板的抑制作用,肾损伤患者无需调整替格瑞洛剂量^[15]。PLATO-CKD 研究[CrCl < 60 mL/(min · 1.73 m²), *n* = 3 237]的亚组发现:与氯吡格雷相比,替格瑞洛显著降低 ACS 合并 CKD 患者的 MACE 发生率(17.3% vs 22.0%, *HR* 0.77, 95% *CI* 0.65 ~ 0.90)和全因死亡率(10% vs 14%, *HR* 0.72, 95% *CI* 0.58 ~ 0.89);与肾功能正常患者相比,CKD 患者在 MACE 的绝对风险获益更大(7.9% vs 8.9%, *HR* 0.90, 95% *CI* 0.79 ~ 1.02)^[16]。2015 AHA 关于 ACS 合并 CKD 患者药物治疗的声明明确指出:与氯吡格雷相比,伴肾功能减退或正常的 ACS 患者使用替格瑞洛有效^[17]。

3.4 NSTE-ACS 合并存在复杂冠状动脉病变的患者

存在复杂冠状动脉病变(定义为三支病变、左主干病变及冠状动脉搭桥术后病变)的 ACS 患者心血管事件率、病死率和出血风险都极大增加^[18]。PLATO 研究对其中 15 388 例患者评估了冠状动脉病变程度,30% 患者为复杂病变。该研究中复杂病变患者大多表现为 NSTE-ACS,心血管事件发生率比非复杂病变患者高 2.32 倍(16.3% vs 7.4%, *P* < 0.000 1),出血风险更高(25.6% vs 6.8%, *P* < 0.000 1),与既往研究相符。与氯吡格雷相比,替格瑞洛显著降低复杂病变患者 MACE 发生率(14.9% vs 17.6%, *HR* 0.85, 95% *CI* 0.73 ~ 0.98, *ARR* 2.7%),其效果与非复杂病变患者相似(交互 *P* = 0.99),且不增加主要出血风险(*P* = 0.24)。对替格瑞洛组进一步分析发现,复杂病变患者全因死亡率绝对风险的降低要优于非复杂病变患者(2.3% vs 0.6%),复杂病变患者获益更多^[6]。

3.5 其他高危患者

相关研究显示,基线肌钙蛋白 I 每增加 1 ng/mL, 42 d 死亡风险增加 1.03 倍(*P* = 0.03)^[19]。PLATO 研究发现:与氯吡格雷相比,替格瑞洛可显著降低基线肌钙蛋白阳性患者 MACE 发生率(10.3% vs 12.3%, *HR* 0.85, 95% *CI* 0.77 ~ 0.94)^[6]。

综上所述,对于 STEMI、拟行介入治疗的患者,血栓风险较高[如血栓负荷较重,心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流慢,长支架植入,合并 DM、CKD 等高危因素]、基线肌钙蛋白阳性或合并复杂冠状动脉病变的中高危非 ST 段抬高型心肌梗死患者以及既往氯吡格雷治疗失败的患者选择替格瑞洛联合阿司匹林治疗获益更高。对此 2014 ESC 心肌血运重建指南也有明确推荐:相比氯吡格雷,替格瑞洛优先用于无禁忌的 STEMI 患者(I B 级)、中高危缺血风险且无禁忌的 NSTE-ACS 患者(I B 级)及支架内再狭窄患者是合理的,且不受初始治疗策略(包括接受氯吡格雷预处理)

影响(I C 级)^[3]。

4 替格瑞洛用于稳定性冠心病患者

新近发表的 PEGAGUS-TIMI 54 研究^[20]是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,评估在阿司匹林基础上给予替格瑞洛(60 mg 或 90 mg,每日 2 次)或安慰剂对心肌梗死患者二级预防的疗效和安全性。该试验纳入 21 162 例过去 1 ~ 3 年曾患心肌梗死且至少有一种心血管或血栓危险因素(如年龄超过 65 岁,合并 DM、CKD、复杂冠状动脉病变)的患者,随访中位时间 33 个月。结果显示:与单用阿司匹林相比,联合替格瑞洛治疗使患者 MACE 绝对风险在 60 mg 组下降 1.27% (*P* = 0.008),90 mg 组下降 1.19% (*P* = 0.004),两个剂量组间疗效无显著差异;加用替格瑞洛后,MACE 事件曲线(KM 分析)在早期即与安慰剂组开始分离,随着时间推移继续分离,进一步表明阿司匹林联用替格瑞洛长期治疗可使心肌梗死者获益。替格瑞洛两个剂量组的出血事件风险均高于安慰剂组(2.6% vs 2.3% vs 1.06%, *P* < 0.001),但三组间非致死性颅内出血、致死性出血等造成不可逆损害的出血风险无显著差异,3 年发生率均低于 1%。

进一步分析发现,PEGAGUS-TIMI 54 研究人群中,对于冠心病二级预防,阿司匹林联合替格瑞洛在心肌梗死后持续使用或短暂停用 P2Y₁₂ 受体抑制剂(小于 30 d)患者,获益更为显著(*HR* 0.73, 95% *CI* 0.61 ~ 0.87),而心肌梗死后已稳定 2 年和停用 P2Y₁₂ 受体抑制剂超过 1 年的患者则并无显著获益。该结果提示,若临床上考虑对高危患者行强化冠心病二级预防,最好在心肌梗死后持续使用双联抗血小板治疗,而非停止 P2Y₁₂ 抑制剂一段时间后复用^[21]。

PEGAGUS-TIMI 54 研究为心肌梗死患者长期使用阿司匹林联合替格瑞洛行二级预防提供了较有利的大样本、长期随访证据。值得注意的是,PEGAGUS-TIMI 54 研究排除了近期出血、既往脑卒中或需口服抗凝治疗等出血高风险患者,因此,该结果不适用于出血风险高危的患者。

5 药物相互作用

替格瑞洛与其他药物联合应用的安全性和有效性也是研究争论的焦点内容,重点包括以下几方面。

5.1 与阿司匹林相互作用

若阿司匹林维持剂量超过 100 mg/d,可能降低替格瑞洛疗效。FDA 对高剂量阿司匹林(超过 100 mg/d)联用替格瑞洛的 ACS 患者有黑框警示,2014 ESC 的心肌血运重建指南推荐阿司匹林维持剂量为 75 ~ 100 mg/d(I A 级),2014 AHA/ACC 的 NSTE-ACS 患者管理指南明确指出联用替格瑞洛时,阿司匹林维持剂量 81 mg/d(联合其他 P2Y₁₂ 拮抗剂推

荐 81 ~ 325 mg)(I A 级)^[3,22]。

5.2 与糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂相互作用

PLATO 研究中,有 5 062 例患者合用了糖蛋白 II b/III a 抑制剂,其中替格瑞洛组和氯吡格雷组分别占 26.4% 和 26.8%,但未观察到与糖蛋白 II b/III a 抑制剂联用发生有临床意义的不良作用^[6]。但是由于潜在的药效学相互作用,当替格瑞洛与已知可改变止血药物合用时应谨慎。

5.3 与质子泵抑制剂相互作用

氯吡格雷部分由 CYP2C19、CYP3A4 代谢为活性代谢物,使用抑制此酶活性的药物将导致氯吡格雷活性代谢物水平降低并降低临床有效性,故指南不推荐与奥美拉唑联用。替格瑞洛是直接作用于 ADP 受体的活性成份,药物主要经 CYP3A4 代谢清除,尚未发现经 CYP2C19 酶的代谢途径。因此,替格瑞洛可避免与质子泵抑制剂产生显著的药代动力学影响。PLATO-PLATELET 研究亚组:与氯吡格雷不同,替格瑞洛无论是否联用质子泵抑制剂,不影响其抗血小板作用^[23]。

5.4 与他汀类药物相互作用

辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀经 CYP3A4 代谢,而瑞舒伐他汀为 CYP2C9 和 CYP2C19 抑制剂,有研究表明,对于 CYP2C19 酶活性较低的患者,氯吡格雷联用阿托伐他汀或瑞舒伐他汀强化降脂治疗时会进一步降低氯吡格雷的抗血小板作用^[24-25],而对替格瑞洛的抗血小板作用无影响^[24]。相反,作为 CYP3A4 抑制剂,替格瑞洛会增加辛伐他汀血药浓度和曲线下面积,增加药效,应避免与大剂量辛伐他汀(>40 mg/d)合用。

6 尚待解决的问题

6.1 PLATO 研究结果存在地域差异

美国患者(占总入组人群 7.6%)MACE 发生率无显著差异(HR 1.27, 95% CI 0.92 ~ 1.75, $P=0.15$),且结果趋势不利于替格瑞洛,与其他入组人群结论相反(交互 $P=0.009$)^[6]。从入组基线数据分析,美国人群中诊断非 ST 段抬高型心肌梗死患者居多,且大多更早接受 PCI 治疗。具有上述特征的人群能否从替格瑞洛获益尚需进一步证实,而另一种 P2Y₁₂ 抑制剂,普拉格雷在这类人群的研究已提示未降低缺血风险反而增加出血风险^[26]。

6.2 ATLANTIC 研究 24 h 结果悖论

ALTANTIC 研究中,尽管院前组和院内组 30 d 病死率无显著差异(3.3% vs 2.0%, OR 1.68, 95% CI 0.94 ~ 3.01, $P=0.08$);但是前 24 h 病死率院前组显著高于院内组(1.3% vs 0.4%, OR 3.18, 95% CI 1.02 ~ 9.90, $P=0.0043$)^[11]。院前组主要死因包括心源性休克、心跳骤停、机械性并发症和心力衰竭。

与研究发现的前 24 h 院前组支架内血栓风险更低结果不吻合。院前组较高的病死率源于患者病情更危重(TIMI 风险评分 >6 分:院前 20 例 vs 院内组 15 例)?或是存在其他原因?期待更多关于药物对 24 h 内缺血事件的研究。

6.3 PEGASUS 研究对药物安全性可能存在低估

替格瑞洛联用阿司匹林长期治疗降低心肌梗死患者 MACE 风险且不增加颅内出血、致死性出血风险^[20]。但是联用替格瑞洛的两组因药物不良反应停用药物的患者人数显著高于阿司匹林组(2 465 例 vs 621 例, RR 1.99, 95% CI 1.83 ~ 2.16, $P<0.0001$),停用的主要原因是严重出血和呼吸困难。停用药物的患者无法继续评估替格瑞洛可能带来的出血事件,在二级预防的安全性方面可能存在低估。

6.4 PHILO 研究在日本人群得到相反结论

PHILO 研究^[27]入选 801 例 ACS 且接受直接 PCI 的东亚患者(日本人为主),在阿司匹林基础上分别予氯吡格雷和替格瑞洛治疗,随访 1 年结果显示:替格瑞洛组与氯吡格雷组 MACE 发生率分别为 9.0% 和 6.3% (OR 1.47, 95% CI 0.88 ~ 2.44),严重出血事件两组分别为 10.3% vs 6.8% (OR 1.54, 95% CI 0.94 ~ 2.53)。PHILO 研究药效动力学研究结果与 PLATO 研究相似,替格瑞洛表现出更强的抗血小板效应。但与 PLATO 研究相比,PHILO 研究入组人群高龄比例更大、体质量更低(身体质量指数 24 kg/m² vs PLATO 研究身体质量指数 27 kg/m²),因而对抗血小板药物单位体质量的暴露更大,出血风险更高。而 ACS 急性期严重出血会显著增加后期缺血事件风险,或可解释 PHILO 研究结果。与西方人群相比,东亚人群缺血风险较低,出血风险更高,替格瑞洛是否需调整剂量尚待明确。此外,PHILO 研究入组人数偏少,总体事件数偏低,未来可能需要更大规模的研究进行论证。有关替格瑞洛在中国人群中的疗效和安全性仍需更多经验和证据积累。

新型抗血小板药物无一例外增加临床出血风险,正在进行的 CYP2C19 基因型导向、多中心、非盲随机对照研究——POPular AGE 试验^[28]将对 NSTEMI-ACS 的老年人(年龄 >70 岁)接受阿司匹林联合氯吡格雷/替格瑞洛/普拉格雷治疗的临床净获益进行评估,其结果可能对老年人临床用药选择提供参考。

7 总结

基于现有研究,替格瑞洛选择性、可逆性抑制 ADP 诱导的血小板聚集,快速起效,与氯吡格雷相比,治疗 STE-ACS、NSTEMI-ACS 患者起效更快,显著降低全因死亡率、心血管死亡、心肌梗死和脑卒中,降低支架内血栓风险,不增加主要出血风险,但增加非操作相

关出血风险。替格瑞洛是 STE-ACS、中高危 NSTE-ACS、氯吡格雷治疗失败者更合适的选择。部分稳定性冠心病患者或可从长期使用替格瑞洛中获益。

[参 考 文 献]

- [1] Becker RC, Gurbel PA. Platelet P2Y₁₂ receptor antagonist pharmacokinetics and pharmacodynamics: a foundation for distinguishing mechanisms of bleeding and anticipated risk for platelet-directed therapies[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(3):535-544.
- [2] Husted S. Unmet needs in oral antiplatelet therapy with ADP receptor blocking agents[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009, 23(1):1-9.
- [3] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2541-2619.
- [4] Cheng JW. Ticagrelor: oral reversible P2Y₁₂ (12) receptor antagonist for the management of acute coronary syndromes[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(6):1209-1220.
- [5] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study[J]. *Circulation*, 2009, 120(25):2577-2585.
- [6] Wallentin L, Becke RC, Buda A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045-1057.
- [7] Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6):672-684.
- [8] Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis[J]. *Circulation*, 2010, 122(21):2131-2141.
- [9] Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(31):2083-2093.
- [10] de Luca G, Suryapranata H, Ottavanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts[J]. *Circulation*, 2004, 109(10):1223-1225.
- [11] Montalescot G, van t Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):1016-1027.
- [12] Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4):585-591.
- [13] James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(24):3006-3016.
- [14] Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13):1285-1295.
- [15] Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(9):1388-1398.
- [16] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function: Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial[J]. *Circulation*, 2010, 122(11):1056-1067.
- [17] Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(12):1123-1149.
- [18] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score[J]. *Circulation*, 2009, 119(14):1873-1882.
- [19] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(18):1342-1349.
- [20] 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.
- [21] Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y₁₂ inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54[J]. *Eur Heart J*, 2015, pii: ehv531 [Epub ahead of print].
- [22] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24):e139-e228.
- [23] Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(18):1456-1462.
- [24] Verdoia M, Nardin M, Sartori C, et al. Impact of atorvastatin or rosuvastatin co-administration on platelet reactivity in patients treated with dual antiplatelet therapy[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2):389-394.
- [25] Lau WC. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction[J]. *Circulation*, 2003, 107(1):32-37.
- [26] 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.
- [27] Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome—randomized, double-Blind, phase III PHILO Study[J]. *Circ J*, 2015, 79(11):2452-2460.
- [28] Qaderdan K, Ishak M, Heestermaans AA, et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older—rationale and design of the POPular AGE study[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(5):981-985.

收稿日期:2015-12-15