

急性冠脉综合征患者抗血小板降阶治疗方案研究进展

朱志伦 田乃亮

(南京医科大学附属南京医院心内科, 江苏 南京 210006)

【摘要】 双联抗血小板治疗已成为急性冠脉综合征患者的标准治疗。然而随着新型强效 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的出现, 对于抗血小板药的选择和联合用药策略以及抗血小板治疗的最佳持续时间出现争议, 争议的焦点在于预防血栓事件发生和防止出血风险过度增加之间如何取得平衡。大量的临床实践证实, 并不存在绝对标准的抗血小板治疗方案, 但根据实际情况逐渐降低抗血小板治疗强度, 可在不增加缺血事件的同时减少出血事件, 并减少其他药物不良事件发生, 基于此提出的降阶治疗正成为急性冠脉综合征患者抗血小板治疗研究领域的新热点。

【关键词】 急性冠脉综合征; 抗血小板治疗; 降阶治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.014

De-Escalation of Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome

ZHU Zhilun, TIAN Nailiang

(Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

【Abstract】 Dual antiplatelet treatment (DAPT) has become the standard treatment for patients with acute coronary syndrome (ACS). However, with the emergence of new powerful P_2Y_{12} receptor inhibitors, there have been controversies over the choice of antiplatelet drugs and the combination therapy, and the optimal duration of antiplatelet therapy. The focus of the controversy is to achieve a balance between the prevention of thrombotic events and the prevention of increased bleeding risk. A large number of clinical practice has confirmed that there is no absolute standard antiplatelet therapy, but gradually reducing the antiplatelet intensity according to the real situation can reduce bleeding events and other adverse drug events without increasing ischemic events. Based on this, the deescalation therapy is becoming a new hotspot in the research field of antiplatelet therapy for ACS patients.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Antiplatelet therapy; De-escalation strategy

当前, 几乎所有指南均推荐急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者进行双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT), 随着新型强效抗血小板药逐渐在临床普及, ACS 患者心血管缺血事件的发生率降低的同时, 出血风险增加, 故 DAPT 的时程及联合用药策略一直是争议的热点, 而降阶治疗目前正成为 ACS 患者抗血小板药治疗新趋势。降阶治疗就是通过降低抗血小板强度, 在不增加血栓风险的基础上, 降低出血和其他药物不良反应发生率^[1]。现通过对国内外近期研究进行分析, 以进一步探讨 ACS 患者抗血小板治疗方案的优化。

1 ACS 双联抗血小板药治疗的现状

1.1 环氧化酶 1 抑制剂

阿司匹林是标准 DAPT 方案必选药物, 研究证实

它明显降低心肌梗死或再梗死发生率。ACS 患者推荐阿司匹林负荷剂量 300 mg, 迅速抑制血小板激活状态, 维持量 75~100 mg/d, 如无禁忌需长期维持。

1.2 P_2Y_{12} 受体拮抗剂

P_2Y_{12} 受体拮抗剂根据化学结构分为噻吩吡啶类和非噻吩吡啶类药物。噻吩吡啶类 (氯吡格雷、普拉格雷) 为前体药物, 与受体结合不可逆, 而非噻吩吡啶类药物 (替格瑞洛、坎格雷洛) 可直接起效, 发挥可逆的抗血小板作用。目前 P_2Y_{12} 受体拮抗剂常联合阿司匹林作为 ACS 患者的首选 DAPT 方案。

P_2Y_{12} 受体拮抗剂中, 氯吡格雷被最早用于 DAPT, 但氯吡格雷存在起效时间长、个体差异大和生物转化率低等问题, 影响其临床应用。

第三代噻吩吡啶类药物普拉格雷的抗血小板作用强于氯吡格雷,且个体差异较小,目前在中国尚未上市^[2]。TRITON-TIMI 38 研究^[3]入选 13 608 例中高危 ACS 患者,普拉格雷(负荷剂量 60 mg + 维持剂量 10 mg)降低包括心血管死亡、非致死性心肌梗死及卒中的联合终点事件 19%。但普拉格雷出血并发症更多,特别是对于体重 <60 kg、年龄 >75 岁、有卒中史或短暂性缺血发作史以及有出血高风险的患者,普拉格雷应避免使用。

替格瑞洛口服后 30 min 起效,血药浓度 1.3~2 h 达峰,尤其适用于 ACS 特别是行急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者。PLATO 试验^[4]在急性心肌梗死患者的治疗中将替格瑞洛和氯吡格雷进行对比,观察到第 12 个月,发现采用阿司匹林联合替格瑞洛方案治疗的患者缺血事件发生率更低(9.8% vs 11.7%, $P < 0.001$),全因死亡率更低(4.5% vs 5.9%, $P < 0.001$),而严重出血事件并未明显增多(11.6% vs 11.2%, $P = 0.43$)。故目前国际指南推荐阿司匹林联合普拉格雷或替格瑞洛作为 ACS 患者首选 DAPT 方案,氯吡格雷则作为二线治疗药物。

然而越来越多的数据表明,东亚患者与西方患者的缺血和出血风险存在差异。阿司匹林联合氯吡格雷的抗血小板强度相对偏弱,但采用该方案治疗的东亚患者与白人患者相比 PCI 后的缺血事件发生率相似甚至更低,而出血事件发生率更高^[5]。PHILO 研究选取 801 例东亚 ACS 患者,发现与氯吡格雷相比,替格瑞洛增加缺血风险(9.0% vs 6.3%, HR 1.47, 95% CI 0.88~2.44)和出血风险(10.3% vs 6.8%, HR 1.54, 95% CI 0.94~2.53)^[6]。因此东亚 ACS 患者似乎更适合阿司匹林联合氯吡格雷的初始 DAPT 方案。而对于稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)患者,欧洲和美国的指南^[7]中已推荐阿司匹林联合氯吡格雷作为初始抗血小板治疗。

2 抗血小板降阶治疗方案

近年来,第二代药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)被广泛应用,支架内皮化完成更早,支架内血栓事件显著减少。同时,快速、强效的普拉格雷和替格瑞洛也广泛应用于临床,患者缺血事件减少,但出血事件明显增加。在 TRANSLATE-ACS 研究^[8]中,全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)出血分级重度或中度出血率普拉格雷组较氯吡格雷组升高 30%; ACCOAST 试验中,独立数据监测委员会因发现普拉格雷与早期 TIMI 主要出血风险升高有关而提前中止试验;既往有消化道出血或贫血病史的 ACS 患者,接受冠状动脉血运重建后,在应用强效抗血小板方案时,不良事件的发

生率上升^[9]。对 ACS 患者,找到缺血和出血的平衡点,探索适当的抗血小板降阶治疗方案正成为当前的研究热点,降阶方法主要包括缩短 DAPT 时程,早期应用 P_2Y_{12} 受体拮抗剂单药治疗和减少 P_2Y_{12} 受体拮抗剂剂量等。

2.1 缩短 DAPT 时程

DAPT 的最佳疗程一直是存在争议的话题,目前欧洲及美国指南推荐 ACS 患者 DAPT 疗程 12 个月,高出血风险患者可缩短至 6 个月; SCAD 患者 DAPT 疗程 6 个月,高出血风险患者可缩短至 3 个月^[10-11]。为进一步减少缺血事件和出血并发症,很多研究尝试进一步缩短 DAPT 时程。

PRODIGY 研究入选 1 465 例 ACS 和 505 例 SCAD 患者,随机分为氯吡格雷联合阿司匹林 DAPT 6 个月和 24 个月两组,结果显示,无论是 ACS (11.1% vs 11.7%, $P = 0.67$) 还是 SCAD (7.5% vs 4.8%, $P = 0.21$),在全因死亡率、心肌梗死和脑血管事件方面两组无统计学差异。但对于 ACS 患者,24 个月 DAPT 组较 6 个月 DAPT 组增加 75% 出血事件(BARC2、3、5 型出血)(7.1% vs 4.1%, $P = 0.015$),而在 SCAD 中出血风险更是增加 5 倍(8.2% vs 1.6%, $P = 0.002$)^[12-13]。该项试验表明,ACS 患者延长 DAPT 时间并未降低心血管风险,反而增加出血风险,而缩短 DAPT 疗程至 6 个月则成为可能。ITALIC 试验入选 2 031 例植入第二代 DES 的患者,随机分为 24 个月 DAPT 和 6 个月 DAPT 两组,随访 12 个月。6 个月 DAPT 组在全因死亡、心肌梗死、靶血管血运重建、卒中和主要出血的风险发生率方面不劣于 24 个月 DAPT 组(1.6% vs 1.5%, $P = 0.85$),该项研究同样为缩短 DAPT 时程至 6 个月提供了依据和参考^[14]。

为进一步证实 ACS 患者缩短 DAPT 时程至 6 个月的可行性,CREATE 研究、I-LOVE-IT 2 研究以及 SMART-DATE 研究将 ACS 患者 6 个月和标准 12 个月 DAPT 的优劣性进行比较,所得到的结果接近一致,即两组患者心血管事件或严重出血事件发生率无显著差异,但 SMART-DATE 研究中,短期 DAPT 组 6 个月后的心肌梗死发生率偏高,可能与其相比 CREATE 及 I-LOVE-IT 2 研究入选了部分高危 ACS 患者有关^[15-17]。DAPT-STEMI 研究则选取急性 ST 段抬高心肌梗死患者进行 6 个月和 12 个月 DAPT 的随机对照试验,结果显示两种治疗方案之间无显著差异^[18]。

日本 STOPDAPT-2 试验更是将 DAPT 时程进一步缩短为 1 个月,该研究随机抽取 3 045 例选用钴铬合金依维莫斯洗脱支架的患者,其中约 40% 为 ACS 患者,术后接受 1 个月的 DAPT,随后改为氯吡格雷单药

治疗,与 12 个月的 DAPT 相比,1 个月 DAPT 方案心血管事件和出血事件(心血管死亡、心肌梗死、支架内血栓、缺血性和出血性卒中、TIMI 出血分级的主要出血和小出血)的复合发生率较低(2.4% vs 3.7%, $P=0.04$)^[19]。综上所述,在良好的二级预防(如强化降脂治疗)、新一代 DES(钴铬依维莫司洗脱支架)、优化的 PCI 和血管内成像技术等支持下,对于缺血中低危患者,可缩短 DAPT 疗程至 6 个月,对于稳定性冠心病患者,DAPT 持续时间甚至可缩短至 1 个月,但高缺血风险的患者仍会从长期的 DAPT 获益。

2.2 早期应用 P_2Y_{12} 受体拮抗剂单药治疗

在 DAPT 结束后,接受 PCI 治疗的冠心病患者需终身单药抗血小板治疗(single antiplatelet therapy, SAPT)。阿司匹林由于价格低廉且在世界各国广泛使用,一直是 SAPT 的基本选择。然而早在 1996 年 CAPRIE 研究就已发现,接受氯吡格雷单药治疗的患者在 3 年时缺血性卒中、心肌梗死或血管性死亡的年发生率低于阿司匹林单药治疗患者(5.32% vs 5.83%, $P=0.04$),而出血发生率无明显差异(氯吡格雷组胃肠道出血率更低)^[20]。由于当时 PCI 尚未广泛实施,二级预防措施尚未建立,纳入的心肌梗死患者比例较低,使用的阿司匹林剂量为 325 mg/d 等原因,作为单药治疗氯吡格雷是否优于阿司匹林需进一步证实。随着抗栓作用更强的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的出现,以及对阿司匹林胃肠道损害认识的加深,对早期即开始单独使用 P_2Y_{12} 受体拮抗剂抗血小板治疗的研究开始增多。GLOBAL LEADERS 研究^[21]选取新一代 DES 植入冠心病患者共 15 968 例,随机接受 24 个月的标准 DAPT 或 1 个月的 DAPT 和后续 23 个月的替格瑞洛单药治疗,结果显示试验组和对照组在 2 年内(3.81% vs 4.37%, $P=0.07$)和 1~2 年之间(1.89% vs 1.95%, $P=0.79$)的主要终点(全因死亡和新发 Q 波心肌梗死)无显著差异,提示早期替格瑞洛单药治疗不劣于标准 DAPT。SMART-CHOICE 研究^[22]则发现,短期 DAPT(1 个月或 3 个月)后氯吡格雷单药治疗不劣于 12 个月标准治疗。TWILIGHT 研究^[23]则发现,3 个月 DAPT 后替格瑞洛单药治疗较 12 个月标准治疗 BARC2、3、5 型出血事件发生率显著降低,而缺血终点事件发生率无显著差异。以上随机对照试验均提示 DAPT 后早期单用 P_2Y_{12} 受体拮抗剂治疗对于 DES 植入患者是可行的。

2.3 减少 P_2Y_{12} 受体拮抗剂剂量

缺血风险较高的患者需长程 DAPT,但对于老年、肾功能不全或低体重等患者,其出血风险也较高,这种情况下可考虑通过降低 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的用量来实

现出血和缺血风险的平衡,早期临床对低剂量 25 mg 或 50 mg 氯吡格雷进行实践,随着低剂量 60 mg 替格瑞洛的出现,其成为新的研究点。PEGASUS-TIMI 54 研究^[24]共纳入 21 162 例心肌梗死后 1~3 年伴高危缺血因素患者。这些患者均需至少 12 个月的 DAPT, DAPT 选用阿司匹林联合替格瑞洛方案,但有 1/3 患者服用的是低剂量 60 mg 替格瑞洛,另有 1/3 患者替格瑞洛以安慰剂替代。3 年时,与安慰剂组相比,替格瑞洛组的主要疗效终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)发生率较低,主要安全终点(TIMI 大出血)发生率较高,且替格瑞洛低剂量 60 mg 与常规剂量 90 mg 作用相当。该结果提示,替格瑞洛低剂量(60 mg)治疗既往心肌梗死且缺血高危患者不劣于常规剂量(90 mg),且有望使更多患者获益。

ELECTRA 研究^[25]入选 52 例急性心肌梗死后 1 个月的患者,随机分为减量组(替格瑞洛 60 mg,每日两次)或标准剂量组(替格瑞洛 90 mg,每日两次)维持随访 2 周,第 45 天血管舒张剂刺激磷蛋白法检测血小板聚集率,结果表明,急性心肌梗死患者 1 个月后低剂量替格瑞洛组与标准剂量组相比,血小板聚集率无差异,为进一步开展低剂量替格瑞洛早期应用于 ACS 患者的临床研究提供了可行性证据。

最新的韩国的一项随机对照研究^[26]则对低剂量普拉格雷早期应用于 ACS 患者进行尝试,共纳入 35 家医院 2 338 例接受 PCI 治疗的 ACS 患者,随机分配至标准治疗组或降阶治疗组,标准治疗组采用 12 个月的阿司匹林(100 mg)联合普拉格雷(10 mg)方案,降阶治疗组则在 1 个月后将普拉格雷减量至 5 mg,1 年的观察结果显示,与标准治疗组相比,降阶治疗组缺血风险未增加,而出血风险明显降低,提示早期低剂量普拉格雷治疗可能成为东亚 ACS 患者的又一种选择。

3 风险评估

随多种抗血小板降阶治疗方案的提出,DAPT 策略制定趋于多元化,缺血和出血风险评估对于 DAPT 方案选择有重要指导作用,为提高评估结果的客观性和准确性,需一些风险评分和决策工具。目前风险评分主要包括 PRECISE-DAPT、DAPT 及 PARIS 评分。PRECISE-DAPT 评分只预测出血风险,韩国的一项研究纳入 904 例接受支架植入术的 DAPT 患者,证实了 PRECISE-DAPT 评分对 1 年出血的预测准确性^[27]。DAPT 及 PARIS 评分可用于评估缺血和出血风险,但对于其预测准确性仍存在争议^[28-30]。目前尚无前瞻性随机对照试验研究对风险预测模型指导抗血小板治疗的准确性进行验证。

除风险评分外,PCI 复杂性也可作为制定 DAPT

策略的参考。指南认为支架植入术后缺血事件复发的高危因素包括:既往在充分抗血小板治疗的情况下仍有支架内血栓形成;仅剩最后 1 根未闭冠状动脉的支架置入术;多支血管弥漫性病变(尤其是糖尿病患者);慢性肾脏疾病;置入支架 ≥ 3 枚;处理病变 ≥ 3 处;分叉处置入 2 个支架;支架总长度 >60 mm;慢性完全闭塞性病变^[31]。其中分叉病变的双支架治疗对 DAPT 持续时间影响最大。

4 个体化治疗

个体化治疗是在抗血小板降阶治疗基础上提出的更高要求。不同个体对 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的反应性差异很大,不论是血小板高反应性还是低反应性都会对预后产生不良影响,故有必要在传统抗血小板方案基础上进行个体化调整,使血小板反应性位于合适的“治疗窗口”内。血小板功能检测常用于指导个体化治疗,主要包括光学比浊法、全血电阻抗法、血管舒张剂刺激磷酸化检测、VerifyNow 法以及血栓弹力图。但目前检测技术方面仍存在一定局限性^[32],且大规模临床试验如 GRAVITAS、TRIGGER-PCI 和 ARCTIC 研究均未能提供足够证据支持基于血小板功能检测的个体化抗血小板治疗^[33-34],仅一些小样本量的临床研究如 POBA SWITCH 等提示血小板功能检测指导下的抗血小板治疗可能会减少心血管事件的发生^[35]。

根据基因类型指导抗血小板治疗是目前个体化治疗的另一种方法。约 1/3 患者存在“氯吡格雷抵抗”,多个基因参与该现象发生,其中 CYP2C19 起核心作用,携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的患者体内氯吡格雷活化代谢率下降,缺血事件发生率上升^[36-38]。TAILOR-PCI 研究发现,基因型指导治疗组(共 2 652 例患者)903 例功能缺失等位基因受试者相比标准治疗组(共 2 650 例患者)946 例功能缺失等位基因受试者在 DAPT 12 个月时主要终点事件(包括心血管死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓形成或复发性缺血)无统计学差异(HR 0.66, $P=0.056$),但不良事件减少约 1/3,前 3 个月不良事件发生率下降尤其显著,提示患者也许能从基因指导治疗中获益,故该研究的随访时间被延长至 24 个月以期获得更多的信息^[39]。

5 结语

目前 ACS 治疗大多选用新一代药物洗脱支架以及新型 P_2Y_{12} 受体拮抗剂,如采用标准的 DAPT,可能导致更多患者合并出血事件,特别是东亚患者血栓风险低而出血风险高,临床上往往需进行抗血小板降阶治疗。目前抗血小板降阶治疗策略并不完善,随着更多研究的开展,必将出现更多优化的治疗策略。

参考文献

- [1] 韩雅玲. 冠心病抗血小板治疗的新潮流:降阶治疗[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 10(47): 759-761.
- [2] Kimura T, Isshiki T, Ogawa H, et al. Randomized, double-blind, dose-finding, phase II study of prasugrel in Japanese patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(6): 557-569.
- [3] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [4] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9711): 283-293.
- [5] Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(10): 597-606.
- [6] 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.
- [7] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [8] Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study[J]. *Am Heart J*, 2017, 183: 62-68.
- [9] Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15): 1854-1864.
- [10] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10): 1082-1115.
- [11] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260.
- [12] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. *Circulation*, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [13] Costa F, Vranckx P, Leonardi S, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(20): 1242-1251.
- [14] Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(8): 777-786.
- [15] Han YL, Zhang L, Yang LX, et al. A new generation of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: final

- 5-year clinical outcomes from the CREATE study[J]. *EuroIntervention*, 2012, 8(7): 815-822.
- [16] Han Y, Xu B, Xu K, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent; randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(2): e003145.
- [17] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1274-1284.
- [18] Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial[J]. *BMJ*, 2018, 363:k3793.
- [19] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI; the STOPDAPT-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2414-2427.
- [20] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee[J]. *Lancet*, 2019, 348(9038): 1329-1339.
- [21] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 940-949.
- [22] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2428-2437.
- [23] Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2032-2042.
- [24] 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, 19(372): 1791-1800.
- [25] Kubica J, Adamski P, Buszko K, et al. Platelet inhibition with standard vs. lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA): a randomized, open-label, active-controlled pharmacodynamic and pharmacokinetic study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(3): 139-148.
- [26] Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10257): 1079-1089.
- [27] Choi SY, Kim MH, Cho YR, et al. Performance of PRECISE-DAPT score for predicting bleeding complication during dual antiplatelet therapy[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11(12): e006837.
- [28] Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, et al. Validating utility of dual antiplatelet therapy score in a large pooled cohort from 3 Japanese percutaneous coronary intervention studies[J]. *Circulation*, 2018, 137(6): 551-562.
- [29] Ueda P, Jernberg T, James S, et al. External validation of the DAPT score in a nationwide population[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(10): 1069-1078.
- [30] Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents; risk scores from PARIS[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(19): 2224-2234.
- [31] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS; the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260.
- [32] Schror K, Huber K, Hohlfeld T. Functional testing methods for the antiplatelet effects of aspirin[J]. *Biomark Med*, 2011, 5(1): 31-42.
- [33] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1097-1105.
- [34] Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(24): 2159-2164.
- [35] Deharo P, Pons C, Pankert M, et al. Effectiveness of switching 'hyper responders' from Prasugrel to Clopidogrel after acute coronary syndrome: the POBA (Predictor of Bleeding with Antiplatelet drugs) SWITCH study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(5): 5004-5005.
- [36] Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1): 92-99.
- [37] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 354-362.
- [38] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 363-375.
- [39] Naveen LP, Michael EF, Derek S, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 761-771.

收稿日期: 2020-09-18