

替格瑞洛与氯吡格雷的安全性和有效性在东亚急性心肌梗死患者的比较:系统回顾和荟萃分析

周锐¹ 赵飞飞² 钱阳¹ 余文静¹ 王大新^{1,2}

(1.大连医科大学研究生院,辽宁 大连 116000; 2.扬州大学附属苏北人民医院心内科,江苏 扬州 225000)

【摘要】目的 此荟萃分析是为了更好地评价替格瑞洛与氯吡格雷相比在东亚急性冠脉综合征患者中的作用。**方法** 使用常用的在线检索数据库(Cochrane library、PubMed 和 Medline)检索相关文献。主要终点为不良心血管事件,次要结果是出血事件。该分析采用 RevMan 5.3 进行,以 *RR* 和 95%*CI* 作为统计参数。**结果** 这项分析包括 8 项研究,共 30 366 例参与者。基于笔者的研究结果,替格瑞洛主要疗效终点风险(定义为血管死因、心肌梗死或卒中的复合死亡)的数值较低(无统计学意义)(*RR* 1.12, 95%*CI* 0.78~1.62, $I^2=55\%$, $P=0.09$)。主要不良心血管事件、卒中和心肌梗死发生率显著降低,替格瑞洛优于氯吡格雷(*RR* 1.38, 95%*CI* 1.05~1.80, $I^2=59\%$, $P<0.02$; *RR* 1.46, 95%*CI* 1.16~1.85, $P<0.02$, $I^2=1\%$; *RR* 1.15, 95%*CI* 1.01~1.31, $P=0.03$, $I^2=28\%$)。此外,与氯吡格雷相比,替格瑞洛主要出血事件及全因死亡率无统计学意义(*RR* 1.12, 95%*CI* 0.78~1.62, $P=0.53$, $I^2=54\%$; *RR* 1.37, 95%*CI* 0.89~2.11, $P=0.16$, $I^2=82\%$)。**结论** 荟萃分析表明,在东亚急性冠脉综合征患者中,替格瑞洛明显优于氯吡格雷,经皮冠状动脉介入治疗后全因死亡率、主要不良心血管事件和卒中显著降低。替格瑞洛与氯吡格雷相比,二者主要出血风险无差异。

【关键词】 替格瑞洛;氯吡格雷;急性冠脉综合征;东亚

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.020

Comparison of Safety and Efficacy of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Acute Myocardial Infarction in East Asia: a Systematic Review and Meta-Analysis

ZHOU Rui¹, ZHAO Feifei², QIAN Yang¹, YU Wenjing¹, WANG Daxin^{1,2}

(1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China; 2. Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective The purpose of this meta-analysis was to better evaluate the effect of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in East Asia. **Methods** Relevant literatures were searched using the commonly used online retrieval databases (Cochrane Library, PubMed, Medline). The primary end point was adverse cardiovascular events. Secondary outcomes are hemorrhagic events. The analysis was performed using RevMan 5.3, with *RR* and 95%*CI* as statistical parameters. **Results** The analysis included eight studies with a total of 30,366 participants. Based on our results, the risk of primary outcome points (defined as vascular cause of death, combined death from myocardial infarction or stroke) was low (no statistical significance) (*RR* 1.12, 95%*CI* 0.78~1.62, $I^2=55\%$, $P=0.09$). Major adverse cardiovascular events, stroke and myocardial infarction were significantly reduced, and ticagrelor was superior to clopidogrel (*RR* 1.38, 95%*CI* 1.05~1.80, $I^2=59\%$, $P<0.02$; *RR* 1.46, 95%*CI* 1.16~1.85, $P<0.02$, $I^2=1\%$; *RR* 1.15, 95%*CI* 1.01~1.31, $P=0.03$, $I^2=28\%$). In addition, compared with clopidogrel, there was no statistically significant difference in major bleeding events and all-cause mortality (*RR* 1.12, 95%*CI* 0.78~1.62, $P=0.53$, $I^2=54\%$; *RR* 1.37, 95%*CI* 0.89~2.11, $P=0.16$, $I^2=82\%$). **Conclusion** Meta-analysis showed that ticagrelor was significantly superior to clopidogrel in patients with East Asian acute coronary syndrome, with significant reductions in all-cause mortality, major cardiovascular adverse events, and stroke after percutaneous coronary intervention. There was no difference in the major bleeding risk between ticagrelor and clopidogrel.

【Key words】 Ticagrelor; Clopidogrel; Acute coronary syndrome; East Asia

在亚州地区,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是造成死亡的主要原因之一^[1]。根据

2018 年中国心血管病报告^[2],中国城市和农村居民冠心病死亡率继续保持 2012 年以来的上升趋势。对于

ACS 患者,标准的抗血栓治疗方法是使用双联抗血小板治疗。尽管抗血小板药具有治疗上的优势,但应仔细权衡其疗效与潜在的并发症的关系。替格瑞洛是一种经胃肠道吸收,进入人体不需要任何加工的 P_2Y_{12} 抑制剂,它能提供更快、更强和更稳定的血小板抑制^[3]。在大型的 PLATO 研究^[4]中,替格瑞洛在降低血管死亡、心肌梗死或卒中的发生率方面优于氯吡格雷,且不增加 ACS 患者的大出血发生。目前欧洲和美国的指南建议,对于 ACS 患者,无论是否行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),替格瑞洛应作为 P_2Y_{12} 抑制剂的首选。

但是既往研究表明,与白人相比,患有急性心肌梗死的亚洲人双联抗血小板治疗出血风险更高^[5-8]。由于 PLATO 研究人群中的亚洲亚群占全部患者的 6%,因此将试验结果直接外推到许多亚洲国家的临床实践中可能需要谨慎对待。在 PLATO 研究(亚洲亚组)中大多是日本人,与氯吡格雷相比,替格瑞洛与较高的出血事件发生率有关^[9]。因此,替格瑞洛对于整个东亚人群的有效性和安全性可能不能起到指导作用,更令人担忧的是,替格瑞洛在此试验中增加主要出血事件的结果引起临床医师对于药物的选择可能产生偏差。一项荟萃分析^[10]表明,替格瑞洛在不良心血管事件的发生率方面不再优于氯吡格雷,并会增加大出血的概率。但是这项荟萃分析纳入患者数较少,证据不充分,在此背景下,笔者进行了一项系统综述和荟萃分析,比较替格瑞洛和氯吡格雷在东亚 ACS 患者中接受侵入性治疗的安全性和有效性。

1 搜索数据库和搜索策略

使用常用的在线检索数据库(Cochrane Library、Embase 和 Medline)检索相关文献,以“ticagrelor”或“AZD6140”“clopidogrel”或“R25990C”,和“acute coronary syndrome”或“myocardial infarction”为检索词。检索时间为 1995 年 1 月—2020 年 7 月。研究仅限于随机对照试验或观察性研究。研究也通过搜索筛选的原始文章和相关综述文章中引用的参考文献来确定。还仔细搜索了相关心脏病学期刊的官方网站,以查阅相关的出版物。

对上述搜索的数据库进行筛选,找到相关的出版物,首先将重要的文献保存在一个特定的文件夹中,根据纳入标准和排除标准进行进一步的审查。

2 纳入和排除标准

相关出版物的选择是基于以下入选标准:(1)随机对照试验或观察性研究,比较替格瑞洛(180 mg 负荷量,此后每日两次 90 mg)和氯吡格雷(300~600 mg 负荷剂量,此后每日 75 mg)在 ACS 患者中的疗效;

(2)PCI 术后替格瑞洛和氯吡格雷的对照;(3)在其临床终点报告主要不良心血管事件(major adverse cardiac event, MACE)和出血结果;(4)中位随访时间 ≥ 6 个月;(5)东亚患者研究,包括日本、韩国、中国和蒙古国患者,如果研究参与者的种族或国籍未在文章中明确描述,则根据研究国家和设施进行推断。

阅读文献后根据以下排除标准予以排除:(1)非英文文献;(2)病例对照研究、评论文章或给编辑的信;(3)研究涉及未接受 PCI 的患者;(4)替格瑞洛和氯吡格雷对比,但未行 PCI 治疗;(5)未报告笔者感兴趣的 MACE 和出血结果;(6)重复研究;(7)涉及从氯吡格雷转换到替格瑞洛或反之亦然。

3 数据提取、质量评估和统计分析

两位作者独立审查了搜索的数据库,并从相关的出版物中提取了数据。

从这些研究中提取了以下数据:分别接受替格瑞洛和氯吡格雷治疗的受试者总数;基线特征和参与者的类型;替格瑞洛和氯吡格雷的负荷剂量及维持剂量;试验的方法质量;所报道的 MACE 和出血结局及相应的随访时间。

数据提取后,进一步对数据进行交叉核对。任何分歧都以协商一致的方式解决。这些试验的方法学质量也根据 Cochrane 协作网制定的标准进行评估。根据 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献质量评价。根据评估结果,每个试验的评分范围从 A(偏倚风险最低)到 E(偏倚风险最高)不等,见表 1。

该分析采用 RevMan 5.3(最新版本)进行,以 RR 和 95% CI 作为统计参数;异质性是元分析中常见的特征,通过以下方法评估:(1) Q 统计检验, $P \leq 0.1$ 认为有统计学意义;(2) I^2 统计检验,异质性随 I^2 值的增加而增加。根据表明异质性的 I^2 值,采用固定($I^2 < 50\%$)或随机($I^2 > 50\%$)效应模型。另外,采用排除法进行敏感性分析。

4 结论

4.1 搜索结果

搜索结果遵循 PRISMA 准则。通过电子搜索,共有 1 970 份出版物。经过对标题和摘要的仔细评估,在剩余的 43 篇文章中,根据以下标准进行了进一步的排除(在第二次审查之后):(1)重复文献($n=3$);(2)杂志信件($n=1$);(3)无详细结论或笔者需要的结论($n=14$);(4)分组不一致($n=16$);(5)无东亚患者($n=2$);(6)根据 CYP2C19 基因选择药物($n=1$);(7)随访时间 < 6 个月($n=1$);(8)荟萃分析($n=2$)。如图 1 所示。

表 1 研究的一般特点

作者	研究类型	发表时间	接受氯吡格雷治疗患者数	接受替格瑞洛治疗患者数	总人数	国家	偏倚风险等级
Chen 等 ^[11]	OS	2016 年	224	224	448	中国台湾	B
Choe 等 ^[12]	OS	2019 年	1 203	1 203	2 406	韩国	A
Goto 等 ^[13]	RCT	2015 年	401	401	802	日本	A
Kang 等 ^[14]	RCT	2015 年	558	548	1 006	日本、韩国	A
Lee 等 ^[15]	OS	2017 年	19 112	2 389	21 501	中国台湾	B
Park 等 ^[16]	RCT	2019 年	400	400	800	韩国	A
Sun 等 ^[17]	OS	2019 年	1 833	1 833	3 666	中国	B
Wang 等 ^[18]	RCT	2016 年	100	100	200	中国	B
总数			23 540	6 826	30 366		

注:OS:观察性研究;RCT:随机对照试验。

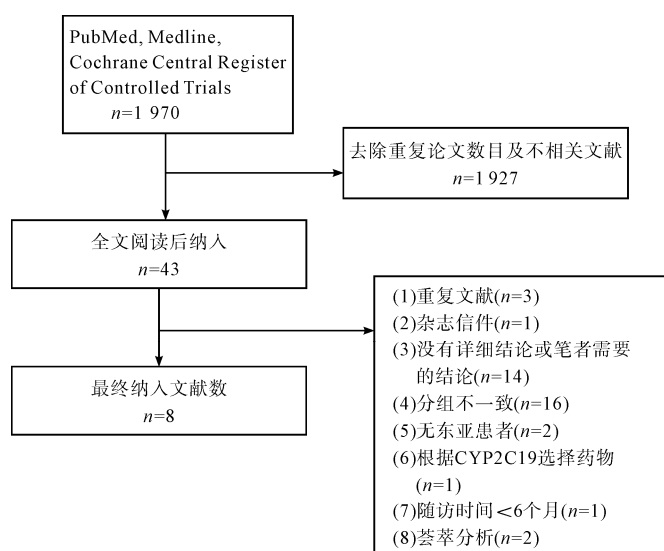


图 1 筛选流程图

4.2 研究的一般特点

共有 30 366 例参与者参与了这项直接分析,其中 6 826 例参与者接受替格瑞洛治疗,23 540 例参与者接受氯吡格雷治疗。患者登记期从 2006—2017 年。研究的一般特征列于表 1。根据对试验方法学质量的评估,对每个试验进行评分。所有试验人群接受替格瑞洛(180 mg)或氯吡格雷(300 或 600 mg)的负荷剂量治疗。PCI 术后,随访期间继续使用阿司匹林和替格瑞洛(90 mg,每日两次)或氯吡格雷(75 mg,每日一次)。

4.3 基线特征

参与者的基本特征列于表 2。平均年龄 60 ~ 80 岁。男性参与者在两组中都占主导地位。有高血压、糖尿病、血脂异常和吸烟史等危险因素的参与者百分比列于表 2。根据基线特征,PCI 术后接受替格瑞洛或氯吡格雷治疗的参与者之间无显著差异。

表 2 参与者的基本特征

作者	年龄/岁	男性/%	高血压/%	血脂异常/%	糖尿病/%	抽烟/%
	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T
Chen 等 ^[11]	63. 8/63. 7	79. 5/79. 9	57. 6/55. 4	44. 2/46. 0	42. 9/37. 1	42. 9/37. 1
Choe 等 ^[12]	67/66	75. 6/75	74. 5/73. 8	16. 4/15. 8	35. 1/36. 6	53. 5/53. 1
Goto 等 ^[13]	66/67	76. 7/76. 3	72. 5/76. 1	72. 3/78. 3	30. 8/38. 4	39. 3/37. 7
Kang 等 ^[14]	61/60	72. 2/75. 2	62. 4/60. 2	35. 1/31	30. 1/28. 7	38. 4/41. 2
Lee 等 ^[15]	64. 2/60. 1	77. 1/83. 5	66/58. 9	42. 6/41. 4	40. 1/30. 9	—
Park 等 ^[16]	62. 3/62. 5	75. 5/74. 2	48. 2/55. 8	48. 5/52	25/29	34. 8/36. 5
Sun 等 ^[17]	60. 35/59. 8	74. 0/74. 9	60. 4/60. 8	20. 3/19. 9	27. 9/29	40. 8/40. 2
Wang 等 ^[18]	80/79	66/69	82/79	79/84	39/42	41/37

注:C/T:氯吡格雷/替格瑞洛;—:表示无法获得。

图 2~图 7 显示了报告主要疗效终点(血管、心肌梗死或卒中引起的综合死亡)、全因死亡、MACE、心肌梗死、缺血性卒中和大出血的 95%CI 的森林图。基于

笔者的研究结果,替格瑞洛主要疗效终点风险(定义为血管死因、心肌梗死或卒中的复合死亡)的数值较低,无统计学意义(RR 1. 12, 95% CI 0. 78 ~ 1. 62, $I^2 =$

55%, $P = 0.09$)。全因死亡率无统计学意义 (RR 1.37, 95% CI 0.89~2.11, $I^2 = 82\%$, $P = 0.16$); 采用排除法去除 Lee 等^[15]的结果 (RR 1.21, 95% CI 0.88~1.67, $I^2 = 48\%$, $P = 0.23$) 仍无统计学意义。MACE、卒中和心肌梗死发生率显著降低, 替格瑞洛优于氯吡格雷 (RR 1.38, 95% CI 1.05~1.80, $I^2 = 59\%$, $P < 0.02$; RR

1.46, 95% CI 1.16~1.85, $I^2 = 1\%$, $P < 0.02$; RR 1.15, 95% CI 1.01~1.31, $I^2 = 28\%$, $P = 0.03$)。此外, 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛主要出血事件无统计学意义 (RR 1.12, 95% CI 0.78~1.62, $I^2 = 54\%$, $P = 0.53$; RR 1.37, 95% CI 0.89~2.11, $I^2 = 82\%$, $P = 0.16$)。

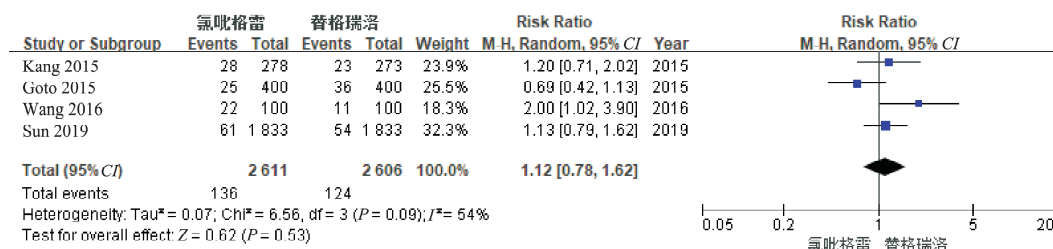


图2 两组患者主要疗效终点发生率比较的 meta 分析森林图

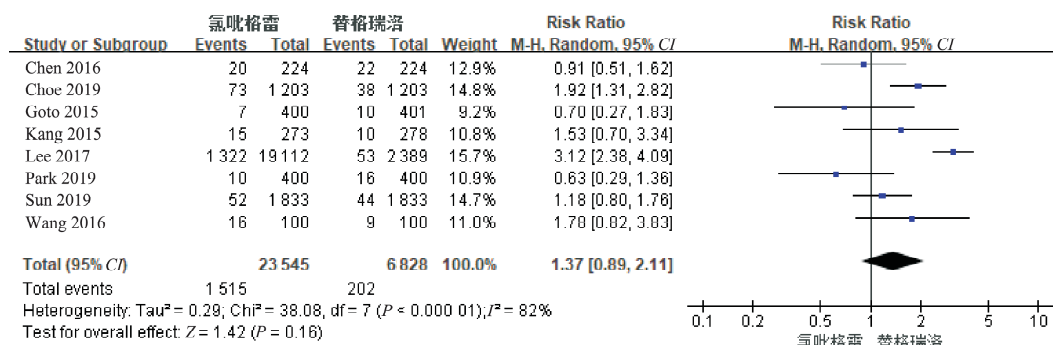


图3 两组患者全因死亡率比较的荟萃分析森林图

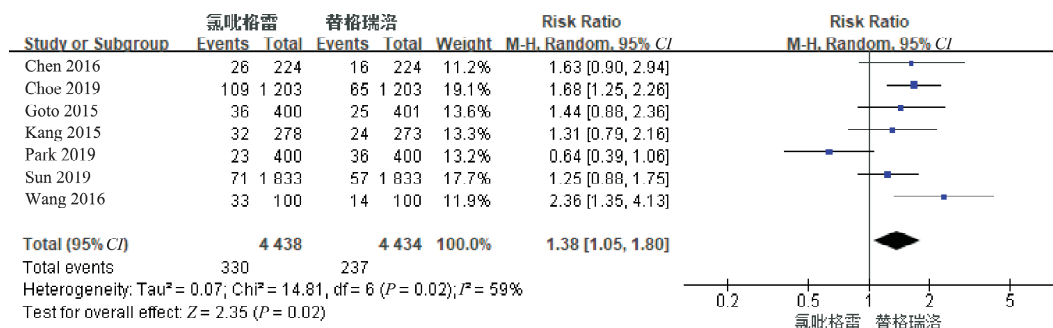


图4 两组患者 MACE 发生率比较的荟萃分析森林图

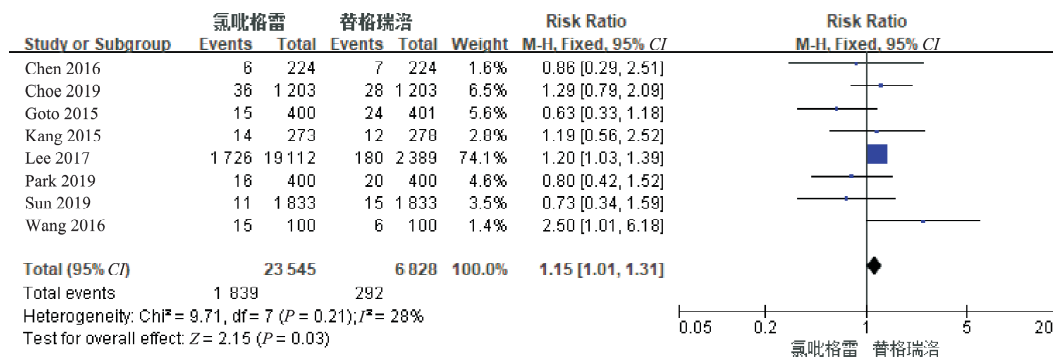


图5 两组患者心肌梗死发生率比较的荟萃分析森林图

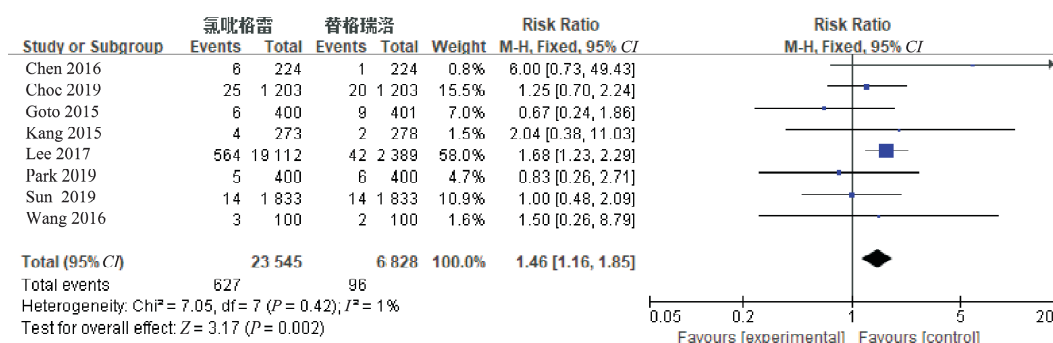


图 6 两组患者缺血性卒中发生率比较的荟萃分析森林图

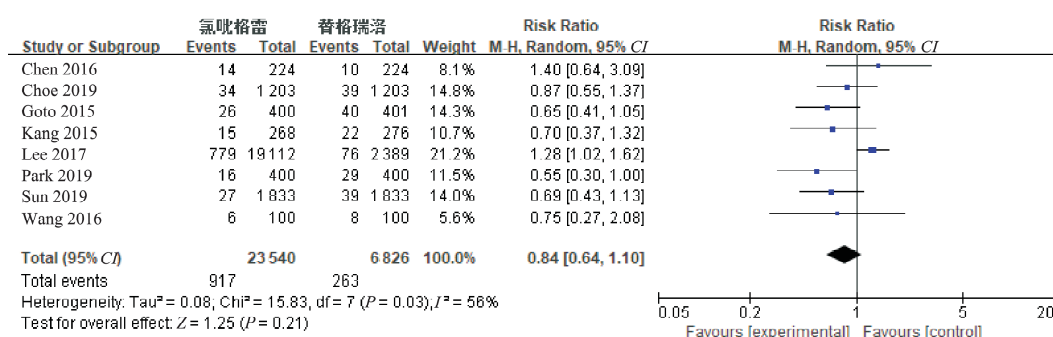


图 7 两组患者大出血事件发生率比较的荟萃分析森林图

5 讨论

笔者对 8 项由 21 510 例东亚 ACS 患者组成的随机对照试验的荟萃分析显示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛主要出血事件无统计学意义。

尽管替格瑞洛治疗 ACS 在全世界的使用越来越多,但关于替格瑞洛在东亚人群中的有效性和安全性的证据不足且相互矛盾^[19-20]。在此背景下,这项荟萃分析为替格瑞洛在东亚患者中的有效性和安全性提供了有价值的见解。依据现有数据的结果显示,急性心肌梗死患者 PCI 术后 MACE 和卒中显著降低,替格瑞洛明显优于氯吡格雷。在 PLATO、BRAC 定义的大出血事件中,与氯吡格雷相比,替格瑞洛主要出血风险无统计学意义。

依据笔者的分析显示,替格瑞洛与氯吡格雷在 ACS 患者术后大出血风险无统计学意义。在 PLATO 试验中替格瑞洛治疗的所有出血(大出血或小出血)的发生率显著高于氯吡格雷治疗(16.1%和 14.6%)。PLATO 试验中东亚患者中日本人的比例较高。笔者纳入的研究中,中国人和韩国人占比较大,且纳入观察性研究(观察性研究纳入了更多的高危和虚弱患者,他们通常被排除在前瞻性的随机对照试验之外)。因为共病、疾病模式和遗传背景的差异,与氯吡格雷相比,替格瑞洛对正常人群具有直接、有效、快速的 P₂Y₁₂ 抑制作用,所以中国患者容易发生出血事件。一项观

察研究^[21]报道,在急性心肌梗死患者中,替格瑞洛具有显著好于氯吡格雷的抗缺血保护作用,两种药物均不增加大出血事件发生率。同时,一项关于中国老年人的试验^[11]表明,与氯吡格雷相比,服用替格瑞洛的患者发生心肌梗死和心血管死亡的风险更低,出血发生率也更低。因此,可能需要重新评估中国 ACS 人群服用替格瑞洛抗血小板治疗相关的出血风险。事实上,东亚人群对许多药物的反应差异依然存在争议。根据临床试验和抗凝药物的证据,日本和中国人群对抗凝治疗的反应可能不同^[22-23]。此外,匹伐他汀对日本患者代谢状况的有益作用在韩国或中国台湾患者中都不能重现^[24]。这些发现具有临床意义,值得进一步研究替格瑞洛在东亚患者中的安全性。

一项荟萃分析^[25]表明,对于 ACS 患者的安全性和有效性,与标准剂量氯吡格雷相比,低剂量替格瑞洛显著降低 MACE 的发生率,且未增加主要出血事件。最近的 OPTIMA 试验(亚洲 ACS 患者的最佳抗血小板治疗)发现,低剂量(60 mg)替格瑞洛与标准剂量替格瑞洛在抑制血小板反应性上具有相同的效果^[26]。PEGASUS-TIMI 试验^[27]表明,两个剂量的替格瑞洛(90 mg,每日两次和 60 mg,每日两次)同样减少缺血性事件。在对替格瑞洛进行药代动力学和药物有效性的评估中,发现两种剂量具有相似的血小板抑制特性。然而,目前需要更多的临床试验来证实调整替格瑞洛的剂量对东亚 ACS 患者具有更好的安全性和相似的疗效。

笔者的荟萃分析有几个局限。首先,在纳入东亚各国的研究数据中,日本患者数量较少。因此无法就替格瑞洛与氯吡格雷相比,在降低东亚患者心血管事件方面的疗效得出明确的结论。第二,其中一项研究是对东亚患者进行的随机试验亚组分析,这可能是偏倚的一个来源。此外,笔者分析的另一项研究专门纳入了年龄>75 岁老年患者。虽然笔者的研究旨在研究替格瑞洛在东亚的净临床效益,但不能综合净临床效益,因为只有两项研究报道。第三,研究的文献数目<10 篇,未行漏斗图制作,但根据 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献质量评价,根据评估结果,每个试验的评分范围从 A(偏倚风险最低)到 E(偏倚风险最高)不等。由于纳入的研究数量有限,笔者不能排除发生偏倚的可能性。尽管存在这些局限性,笔者相信这项荟萃分析为替格瑞洛在东亚患者中的有效性和安全性提供了有价值的见解。

参考文献

- [1] Chan MY, Du X, Eccleston D, et al. Acute coronary syndrome in the Asia-Pacific region[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 861-869.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1852-1856.
- [4] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [5] Wang TY, Chen AY, Roe MT, et al. Comparison of baseline characteristics, treatment patterns, and in-hospital outcomes of Asian versus non-Asian white Americans with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes from the CRUSADE quality improvement initiative[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(3): 391-396.
- [6] Misumida N, Ogunbayo GO, Kim SM, et al. Higher risk of bleeding in Asians presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: analysis of the national inpatient sample database[J]. *Angiology*, 2018, 69(6): 548-554.
- [7] Deng M, Li H, Shi M, et al. Prevalence of acute coronary heart disease among farmers in Panyu, Guangzhou: a 20-year population-based study[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 42(3): 236-240.
- [8] Misumida N, Ogunbayo GO, Kim SM, et al. Higher risk of bleeding in Asians presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2018, 69(6): 555-556.
- [9] Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(23): 2556-2566.
- [10] Wu B, Lin H, Tobe RG, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in East-Asian patients with acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Comp Eff Res*, 2018, 7(3): 281-291.
- [11] Chen I, Lee C, Fang C, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Taiwan: a multicenter retrospective pilot study [J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(10): 521-530.
- [12] Choe JC, Cha KS, Ahn J, et al. Comparison of prescription rates and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients who underwent percutaneous coronary intervention using different P2Y₁₂ inhibitors in a large observational study[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 274: 21-26.
- [13] Goto S, Huang C, Park S, 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.
- [14] Kang HJ, Clare RM, Gao R, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: a retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(6): 889-905.
- [15] Lee CH, Cheng CL, Kao Yang YH, et al. Cardiovascular and bleeding risks in acute myocardial infarction newly treated with ticagrelor vs clopidogrel in Taiwan [J]. *Circ J*, 2018, 82(3): 747-756.
- [16] Park D, Kwon O, Jang J, et al. Clinically significant bleeding with ticagrelor versus clopidogrel in Korean patients with acute coronary syndromes intended for invasive management: a randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(23): 1865-1877.
- [17] Sun Y, Li C, Zhang L, et al. Clinical outcomes after ticagrelor and clopidogrel in Chinese post-stented patients[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 52-58.
- [18] Wang H, Wang X. Efficacy and safety outcomes of ticagrelor compared with clopidogrel in elderly Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 1101-1105.
- [19] Giordano F, Montefusco A, D'Ascenzo F, et al. Safety and effectiveness of the new P2Y₁₂ inhibitor agents vs clopidogrel in ACS patients according to the geographic area: East Asia vs Europe[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 488-495.
- [20] Park KH, Jeong MH, Ahn Y, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing successful revascularization: from Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 193-200.
- [21] Kwon TJ, Tantry US, Park Y, et al. Influence of platelet reactivity on BARC classification in East Asian patients undergoing percutaneous coronary intervention. Results of the ACCEL-BLEED study[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5): 979-992.
- [22] Ikemura N, Kohsaka S, Kimura T, et al. Assessment of sex differences in the initial symptom burden, applied treatment strategy, and quality of life in Japanese patients with atrial fibrillation[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(3): e191145.
- [23] Cho H, Kang J, Kim HS, et al. Ethnic differences in oral antithrombotic therapy [J]. *Korean Circ J*, 2020, 50(8): 645-657.
- [24] Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(6): 1089-1101.
- [25] Chen Q, Zhang Y, Wang Z, et al. Efficacy and safety of low dose ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Postgrad Med J*, 2020, 96(1141): 693-702.
- [26] Park D, Lee PH, Jang S, et al. Effect of low-dose versus standard-dose ticagrelor and clopidogrel on platelet inhibition in acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14): 1594-1595.
- [27] 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.

收稿日期: 2020-09-28