

冠心病合并慢性肾脏病患者 P_2Y_{12} 受体拮抗剂治疗进展

陈纪元 陆泓雨 贺子熠 韩江莉

(北京大学第三医院心内科, 北京 100191)

【摘要】 冠心病是慢性肾脏病患者的主要死亡原因。阿司匹林联合 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗是冠心病管理的基石。冠心病合并慢性肾脏病患者兼具高血栓风险和高出血风险, 因此双联抗血小板治疗面临严峻挑战。既往大多数冠心病临床研究常将严重的慢性肾脏病列入排除标准, 因而临床医生管理冠心病合并慢性肾脏病患者时可参考的循证医学证据有限。现对近期冠心病合并慢性肾脏病患者应用 P_2Y_{12} 受体拮抗剂治疗相关研究进行综述, 为临床医生选择 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的种类、剂量和疗程提供依据。

【关键词】 冠心病; 慢性肾脏病; 抗血小板治疗; 急性冠状动脉综合征

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.002

P_2Y_{12} Receptor Antagonist for Patients with Chronic Kidney Disease and Coronary Heart Disease

CHEN Jiyuan, LU Hongyu, HE Ziyi, HAN Jiangli

(Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of deaths in patient with chronic kidney disease (CKD). Dual antiplatelet therapy with aspirin and P_2Y_{12} receptor antagonist is regarded as the cornerstone in respect of CHD management. Patients with CHD and CKD have high risk of thrombosis and hemorrhage, so the dual antiplatelet therapy is facing severe challenges. Nevertheless, CKD patients are usually excluded in most clinical experiments. As a result, evidence-based therapies are limited. This article reviews the recent research on the use of P_2Y_{12} receptor antagonist in patients with CHD and CKD, so as to provide a basis for clinicians to select the type, dose and course of treatment of P_2Y_{12} receptor antagonist.

【Key words】 Coronary heart disease; Chronic kidney disease; Antiplatelet therapy; Acute coronary syndrome

冠心病是全球主要的公共卫生问题, 也是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者死亡的主要危险因素之一。来自 CK-NET 的数据显示, 冠心病是中国 CKD 住院患者最常见的心血管疾病, 患病率为 18.82%; 而在透析患者中为 42.41%^[1]。EPICOR 研究^[2]表明, CKD 患者更缺乏冠心病管理, 且发生心血管事件的风险显著升高。此外, CKD 合并冠心病患者也面临着高出血风险, 且随着 CKD 的进展出血风险明显增加。然而, 既往大多数临床研究常将 CKD 列入排除标准, 因此关于合并 CKD, 尤其是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的冠心病患者治疗的循证医学证据十分有限, 直至近年才逐渐得到广泛关注。

双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT), 即联合使用阿司匹林与一种 P_2Y_{12} 受体拮抗剂, 是冠心病管理的基石。与阿司匹林单药相比, 使

用 DAPT 策略可更有效地减少急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者和/或接受经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 患者的缺血事件。然而, CKD 及其相关并发症可能会影响 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的安全性 (如高出血风险) 和有效性 (如肾代谢功能受损和高血小板反应性等)^[3]。因此, 冠心病合并 CKD 患者的药物选择、用药时长以及剂量范围一直是临床用药的难题, 目前针对上述问题已有大型随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT)。此外, 考虑到 DAPT 策略可能导致更高的出血风险, 以及阿司匹林可引起严重的上消化道黏膜损伤, 近年来在高出血风险患者中使用 P_2Y_{12} 受体拮抗剂单药抗血小板治疗 (single antiplatelet therapy, SAPT) 替代 DAPT 策略成为了研究探索和临床实践的焦点之一^[4], 可能作为 CKD 患者冠心病管理

的重要策略。基于现有证据,现对临床研究中冠心病合并 CKD 患者常用 P_2Y_{12} 受体拮抗剂相关治疗的安全性和有效性进行回顾,为临床医生选择 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的种类、剂量和疗程提供依据。

1 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的药理作用以及在 CKD 时发生的变化

血小板的活化与聚集是动脉粥样硬化斑块形成的关键驱动因素之一,血液中的腺苷二磷酸可结合血小板表面的 P_2Y_{12} 受体并诱发血小板的聚集,而 P_2Y_{12} 受体拮抗剂可通过结合对应受体有效地抑制这一过程。临床中常用的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂包括氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷。

氯吡格雷为噻吩吡啶类前体药物,经过肝脏细胞色素 P450 酶代谢后的活化产物能不可逆地结合 P_2Y_{12} 受体。然而,随着肾功能恶化,在接受氯吡格雷治疗的 CKD 患者中观察到了高血小板反应性发生率增加^[5],即氯吡格雷抵抗,这与患者缺血风险升高相关^[6]。

活性药替格瑞洛及其主要代谢产物能可逆地结合 P_2Y_{12} 受体,意味着在大出血或紧急手术的情况下抗血小板作用能被快速逆转。与氯吡格雷相比,替格瑞洛表现出更快和更强的血小板抑制作用。此外,小型随机研究^[7]显示约 90% 氯吡格雷抵抗的血液透析患者应用替格瑞洛未发生高血小板反应性。

普拉格雷为噻吩吡啶类前体药物,与 P_2Y_{12} 受体的结合不可逆,但较氯吡格雷作用更强以及起效更快,且在 CKD 患者中高血小板反应性发生率更低^[8]。然而,一项头对头比较研究^[9]观察到在 CKD 患者中替格瑞洛的血小板抑制作用强于普拉格雷。因此在预防 CKD 患者的缺血事件方面,替格瑞洛和普拉格雷可能更具有临床价值,但相对地也增加了出血倾向。

2 ACS 合并 CKD 患者的 DAPT 策略与最佳药物选择

DAPT 策略在 ACS 的治疗中发挥重要作用,虽然肾功能不全与高出血风险相关,但目前指南与共识推荐所有合并 CKD 的 ACS 患者接受 DAPT 策略,并视情况调整治疗时间和药物剂量(如通过 PRECISE-DAPT 评分评估出血风险)^[10-12]。2020 年 ESC 发布的非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征指南^[11]指出,大部分 CKD 患者可能无需调整口服抗血小板药的剂量,但 CKD 5 期[估算的肾小球滤过率($eGFR$) < 15 mL/($\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)]患者的药物安全性和有效性数据不足,因此此类患者的合理剂量范围尚不确定。

来自 NCDR CP-MI 的数据显示,对于合并 ESRD 的 ST 段抬高型心肌梗死患者,临床医生更倾向于选择氯吡格雷而非替格瑞洛或普拉格雷^[13],这与氯吡格

雷的出血风险较低有关。然而,目前指南并未明确 CKD 患者的最佳 P_2Y_{12} 受体拮抗剂选择。下面将比较现有研究中氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷在 CKD 患者中的获益情况。

2.1 氯吡格雷

早期的 RCT 显示了氯吡格雷在轻度 CKD 患者中的益处。CURE 研究^[14]的事后分析显示含有氯吡格雷的 DAPT 在不同肾功能分组(正常肾功能、轻度或中度 CKD)中获益一致;而 CREDO 研究^[15]发现在中度 CKD 患者中,氯吡格雷降低了心血管风险(包括心血管性死亡、心肌梗死或卒中)的益处。总体来说,氯吡格雷较安慰剂的出血事件更常见,但 CURE 和 CREDO 研究显示出血风险与肾功能无显著相关性。然而在 ESRD 患者中缺少充分研究评估氯吡格雷的出血风险。一项观察性研究^[16]发现在透析患者中,PCI 后 180 d 内的全因死亡和心肌梗死发生率随氯吡格雷联合阿司匹林治疗时间延长而降低,但短期和长期治疗的大出血事件发生率无明显差异。

虽然氯吡格雷的高血小板反应性发生率显著高于替格瑞洛和普拉格雷,但不能忽视它在降低出血风险方面可能具有的优势,尤其是对于有严重出血倾向的 CKD 患者。在纳入了年龄 ≥ 70 岁 ST 段抬高型心肌梗死患者的 POPular AGE 研究的亚组分析中,对于 $eGFR < 60$ mL/($\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)的人群,氯吡格雷较替格瑞洛或普拉格雷降低了大出血风险(18.1% vs 30.3%, $HR = 0.55$),且不增加主要终点事件发生率,但在 $eGFR < 30$ mL/($\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)时组间的大出血风险无明显差异^[17]。一项回顾性研究^[18]发现,对于植入了药物洗脱支架的肾衰竭患者,与氯吡格雷相比,替格瑞洛或普拉格雷治疗无显著益处,但与出血风险升高的趋势相关。一项纳入 12 项研究^[19]的 meta 分析显示,相对于标准剂量的氯吡格雷治疗,虽然在轻至中度 CKD 患者中应用更高剂量的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂治疗可降低全因死亡率($RR = 0.67, P < 0.01$)、主要不良心血管事件($RR = 0.79, P < 0.01$)和心肌梗死发生率($RR = 0.28, P < 0.01$)而不增加出血风险,但在严重 CKD 或透析患者中会显著增加出血风险($RR = 1.68, P < 0.01$)。目前,一项比较氯吡格雷和替格瑞洛在严重 CKD 和 ESRD 患者中治疗的多中心 RCT 正在进行中(NCT03357874)^[20]。

2.2 替格瑞洛和普拉格雷

与氯吡格雷相比,替格瑞洛和普拉格雷能更有效地降低 CKD 患者的缺血风险^[21]。PLATO 研究^[22]纳入了多中心的 18 624 例 ACS 患者(21.4% 合并 CKD),并比较了氯吡格雷或替格瑞洛联合阿司匹林

的 DAPT, 研究显示在 CKD 患者中, 替格瑞洛较氯吡格雷显著降低主要终点事件(心血管性死亡、心肌梗死及卒中)的发生率(17.3% vs 22.0%, $HR = 0.77$) 而不增加出血风险。SWEDEHEART 是一项前瞻性观察性研究, 该研究^[23]发现在所有肾功能分层的心肌梗死患者中, 替格瑞洛较氯吡格雷的全因死亡、心肌梗死或卒中的综合风险更低(1.19% vs 1.43%), 但出血风险更高(1.93% vs 0.69%)。PROMETHEUS 研究^[24]则对比了氯吡格雷与普拉格雷治疗的有效性与安全性, 倾向评分分层后的结果显示普拉格雷在预防不良心血管事件和出血方面并不优于氯吡格雷。但最近的一项回顾性研究^[21]纳入了 2 490 例合并 CKD 的 ACS 患者, 显示与氯吡格雷相比, 替格瑞洛和普拉格雷显著降低了全因死亡($HR = 0.82$, 95% CI 0.54 ~ 0.96) 和再发心肌梗死的风险($HR = 0.53$, 95% CI 0.30 ~ 0.95)。

根据 PLATO 和 PROMETHEUS 研究的结果无法准确地比较替格瑞洛和普拉格雷的疗效, 因为可能会受到肾功能的影响。ISAR-REACT 5 研究^[25]对替格瑞洛和普拉格雷在不同肾功能分层的 ACS 患者中进行了比较, 亚组分析显示肾功能分层的影响不显著, 替格瑞洛较普拉格雷的主要终点事件(全因死亡、心肌梗死和卒中)发生率更高(20.5% vs 14.7%, $HR = 1.47$, $P = 0.029$), 出血风险无明显差异。目前二者对 ESRD 患者益处的比较研究较少。一项回顾性研究^[26]发现在 ESRD 患者中, 与氯吡格雷和替格瑞洛相比, 普拉格雷显著降低全因死亡率(氯吡格雷: $HR = 0.82$, 95% CI 0.73 ~ 0.93; 替格瑞洛: $HR = 0.78$, 95% CI 0.64 ~ 0.95), 而三组间的消化道出血风险无显著差异。

总的来说, 需仔细权衡 CKD 患者的缺血与出血风险。随着肾功能的恶化, 出血风险越来越应引起注意。与氯吡格雷相比, 替格瑞洛和普拉格雷在正常肾功能/轻度 CKD 患者中的有效性带来的益处可能大于出血风险的代价。但随着 CKD 的继续进展, 出血风险更低的氯吡格雷或许也是可行的选择之一。

3 稳定性冠心病合并 CKD 患者的 DAPT 策略

对于稳定性冠心病合并 CKD 患者, 以往研究认为, 与仅接受基于 DAPT 的传统药物治疗相比, 接受 PCI 可能可更好地改善患者的预后^[27]。但最近的一项平均随访时间为 2.2 年的多中心随机研究亚组分析 (ISCHEMIA-CKD)^[28]纳入了 777 例稳定性冠心病合并 CKD 患者, 并未发现 PCI 联合药物治疗较传统药物治疗能显著改善患者预后, 反而可能加重肾功能恶化, 提示此类患者可优先接受基于 DAPT 的药物治疗, 而无需进行血运重建。此外, 该研究中 CKD 亚组的用药原则与非 CKD 患者类似, 意味着可能无需调整此类

患者的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂种类和用量亦可获得与 PCI 相当的疗效。

先前的指南并未明确此类患者的最佳治疗策略, 但建议主要依照非 CKD 患者的治疗原则确定药物的种类与用量^[29]。PEGASUS-TIMI 54 研究比较了长期应用替格瑞洛对既往患有心肌梗死的稳定性冠心病患者的疗效, 在纳入的 21 162 例患者中包含 4 849 例 CKD 患者。CKD 亚组的 Kaplan-Meier 生存分析显示与安慰剂组相比, 60 mg (2 次/d) ($HR = 0.81$, 95% CI 0.66 ~ 0.99) 或 90 mg (2 次/d) 替格瑞洛 ($HR = 0.81$, 95% CI 0.66 ~ 0.99) 均降低了患者的死亡风险^[30]。

综上所述, 部分研究已证实 P_2Y_{12} 受体拮抗剂在稳定性冠心病合并 CKD 患者中的疗效, 且仅接受药物治疗对稳定性冠心病患者的优先性可能高于血运重建。

4 DAPT 疗程及 SAPT 策略

即使接受了 DAPT, CKD 患者的心血管事件和出血事件的发生率也显著高于非 CKD 患者^[2]。DAPT 中的阿司匹林可导致严重的上消化道黏膜损伤和出血, 因此在保证抗缺血治疗效果的前提下尽可能降低出血风险以及适当缩短 DAPT 疗程的策略逐渐受到关注。一项纳入 5 项 RCT 研究 (1 902 例 CKD 患者) 的 meta 分析比较了短疗程组 (≤ 6 个月)、12 个月疗程组和延长疗程组 (≥ 30 个月) PCI 后 DAPT 的有效性与安全性^[31], 发现三组间主要终点事件(全因死亡、心肌梗死、卒中和支架血栓形成的复合终点)发生率无显著差异, 而大出血事件发生率也无显著差异(但观察到了更短治疗时间的出血事件发生率更低)。

然而, 对于有严重出血倾向的 CKD 患者, 适当延长 DAPT 的治疗时间可能不会显著增加出血风险, 反而可能降低不良心血管事件风险。一项针对接受 PCI 的透析患者的研究^[32]表明, 与 12 个月疗程的 DAPT 相比, 较长疗程 (18 个月) 的治疗降低了 12 个月、15 个月和 18 个月内的不良心血管事件发生率 (12 个月: $HR = 0.74$, 95% CI 0.61 ~ 0.90; 15 个月: $HR = 0.78$, 95% CI 0.64 ~ 0.96; 18 个月: $HR = 0.79$, 95% CI 0.63 ~ 0.99), 但不增加大出血风险。

此外, 由于阿司匹林在降低出血风险方面不如 P_2Y_{12} 受体拮抗剂, 因此近年来许多大型 RCT 对 CKD 患者接受 P_2Y_{12} 受体拮抗剂 SAPT 策略 (即 PCI 后接受短时间/不接受 DAPT, 随后仅使用一种 P_2Y_{12} 受体拮抗剂单药治疗) 的有效性和安全性进行了探索。STOPDAPT-2 研究^[33]比较了氯吡格雷的 SAPT 策略与常规 DAPT 策略, 发现接受 1 个月 DAPT 后替换为氯吡格雷单药较 12 个月 DAPT 的主要终点事件 (12 个月内心血管性死亡、心肌梗死、卒中、支架血栓形成和

出血事件)发生率无明显差异,但 SAPT 组存在主要终点事件发生率更高的趋势($HR = 1.93$)。

然而,在大多数针对替格瑞洛的研究中未观察到类似的趋势。TWILIGHT-CKD 研究^[4]纳入 9 006 例接受 PCI(药物洗脱支架)的高危冠心病患者(包含 1 111 例 CKD 患者)并随机分组,试验组接受 3 个月 DAPT 后,继续使用替格瑞洛单药;对照组接受 12 个月的 DAPT。结果显示试验组依据欧美出血学术研究会(BARC)定义的 2、3、5 级大出血发生率显著低于对照组(4.6% vs 9.0%, $HR = 0.50$, 95% CI 0.31 ~ 0.80)。在 GLOBAL LEADERS 研究^[34]中,15 968 例冠心病患者(包含 2 171 例 CKD 患者)被随机分组,试验组接受 1 个月包含替格瑞洛的 DAPT 后,继续使用 23 个月的替格瑞洛单药;对照组接受 12 个月包含替格瑞洛的 DAPT,之后服用 12 个月阿司匹林。结果表明,SAPT 策略的抗缺血疗效不劣于 DAPT 策略,而试验组的复合终点事件(包括全因死亡、卒中、心肌梗死和血运重建)($HR = 0.71$, 95% CI 0.53 ~ 0.93)以及临床净不良事件(复合终点和 BARC 3、5 级出血)发生率显著低于对照组($HR = 0.71$, 95% CI 0.54 ~ 0.92);二者的大出血事件发生率无显著差异。类似地,TICO 研究^[35]显示在 CKD 患者中,与接受 12 个月包含替格瑞洛的 DAPT 相比,接受 3 个月 DAPT 后替换为替格瑞洛单药治疗的出血风险无显著差异。

出血风险与 CKD 分期密切相关,需更多的研究探索 SAPT 策略对于 CKD,尤其是 ESRD 患者的有效性与安全性。根据现有研究结果,CKD 患者接受氯吡格雷 SAPT 策略的获益有限,而 TWILIGHT-CKD 和 GLOBAL LEADERS 等研究则提示替格瑞洛 SAPT 可能是预防 CKD 患者出血事件的可行选择之一。一项正在进行的研究^[36]将比较 24 个月 DAPT 策略和氯吡格雷 SAPT 策略的有效性与安全性(NCT03947229),可能会为“无早期 DAPT”的 SAPT 策略提供启示。

综上所述,冠心病是 CKD 患者的重要死亡原因之一,此类患者的抗血小板治疗需仔细权衡缺血与出血风险。对于非严重 CKD 和 ESRD 患者,目前的研究已显示 P_2Y_{12} 受体拮抗剂在 DAPT 策略中能有效地降低心血管和死亡风险。随着更多纳入 CKD 患者的冠心病临床研究的开展,CKD 患者的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂治疗将会获得更加充足的循证医学证据。

参考文献

- [1] Yang C, Gao B, Zhao X, et al. Executive summary for China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 Annual Data Report [J]. *Kidney Int*, 2020, 98 (6): 1419-1423.
- [2] Huo Y, van de Werf F, Han Y, et al. Long-term antithrombotic therapy and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and renal impairment: insights from EPICOR and EPICOR Asia [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21 (4): 471-482.
- [3] Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 2 (2): CD008834.
- [4] Stefanini GG, Briguori C, Cao D, et al. Ticagrelor monotherapy in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-CKD [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (45): 4683-4693.
- [5] Lee SH, Lee SY, Chun WJ, et al. Clopidogrel monotherapy in patients with and without on-treatment high platelet reactivity: a SMART-CHOICE substudy [J]. *EuroIntervention*, 2021, 17 (11): e888-e897.
- [6] Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel pharmacogenetics [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12 (4): e007811.
- [7] Jeong KH, Cho JH, Woo JS, et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65 (6): 916-924.
- [8] Ohno Y, Kitahara H, Fujii K, et al. High residual platelet reactivity after switching from clopidogrel to low-dose prasugrel in Japanese patients with end-stage renal disease on hemodialysis [J]. *J Cardiol*, 2019, 73 (1): 51-57.
- [9] Deharo P, Pankert M, Quilici J, et al. Chronic kidney disease has a significant impact on platelet inhibition of new P_2Y_{12} inhibitors [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 428-430.
- [10] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49 (5): 432-454.
- [11] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (14): 1289-1367.
- [12] Gagnano F, Heg D, Franzone A, et al. PRECISE-DAPT score for bleeding risk prediction in patients on dual or single antiplatelet regimens: insights from the GLOBAL LEADERS and GLASSY [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 8 (1): 28-38.
- [13] Faridi KF, Garratt KN, Kennedy KF, et al. Physician and hospital utilization of P_2Y_{12} inhibitors in ST-segment-elevation myocardial infarction in the United States: a study from the National Cardiovascular Data Registry's Research to Practice Initiative [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2020, 13 (3): e006275.
- [14] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study [J]. *Circulation*, 2003, 108 (14): 1682-1687.
- [15] Best PJ, Steinhilber SR, Berger PB, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial [J]. *Am Heart J*, 2008, 155 (4): 687-693.
- [16] Chen YT, Chen HT, Hsu CY, et al. Dual antiplatelet therapy and clinical outcomes after coronary drug-eluting stent implantation in patients on hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (2): 262-271.
- [17] Gimbel M, Qaderlan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10233): 1374-1381.
- [18] Mavranakas TA, Kamal O, Charytan DM. Prasugrel and ticagrelor in patients with drug-eluting stents and kidney failure [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16 (5): 757-764.
- [19] Park S, Choi YJ, Kang JE, et al. P_2Y_{12} antiplatelet choice for patients with chronic kidney disease and acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pers Med*, 2021, 11 (3): 222.

(下转第 614 页)

- [19] Arora P, Talamo L, Dillon P, et al. Severe combined cardiac and neuromuscular toxicity from immune checkpoint blockade: an institutional case series [J]. *Cardiooncology*, 2020, 6:21.
- [20] Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(4):39.
- [21] Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology [J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91.
- [22] Tomoaia R, Beyer RS, Pop D, et al. Fatal association of fulminant myocarditis and rhabdomyolysis after immune checkpoint blockade [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 132:224-227.
- [23] Ansari-Gilani K, Tirumani SH, Smith DA, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a case report of three patients [J]. *Emerg Radiol*, 2020, 27(4):455-460.
- [24] Khan A, Riaz S, Carhart R Jr, et al. Pembrolizumab-induced mobitz type 2 second-degree atrioventricular block [J]. *Case Rep Cardiol*, 2020, 2020:8428210.
- [25] Prevel R, Colin G, Calès V, et al. Third degree atrio-ventricular blockade during a myocarditis occurring under anti-PD1: case report and literature review [J]. *Rev Med Interne*, 2020, 41(4):284-288.
- [26] Wang F, Sun XC, Qin S, et al. A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China [J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(2):16.
- [27] Agarwal S, Healey TT. Cardiothoracic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: an imaging review [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2020, 44(5):652-655.
- [28] Agrawal N, Khunger A, Vachhani P, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: case series and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(1):260-276.
- [29] Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2):e013757.
- [30] Gallegos C, Rottmann D, Nguyen VQ, et al. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2019, 3(1):yty149.
- [31] Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(10):e003514.
- [32] Tu L, Liu J, Li Z, et al. Early detection and management of immune-related myocarditis: experience from a case with advanced squamous cell lung carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 131:5-8.
- [33] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17):1714-1768.
- [34] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):854-868.
- [35] Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Circulation*, 2020, 141(24):2031-2034.
- [36] Frigeri M, Meyer P, Banfi C, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(1):92.e1-92.e3.
- [37] Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2377-2379.

收稿日期:2021-11-30

(上接第 585 页)

- [20] Laine M, Lemesle G, Burtey S, et al. Ticagrelor Or Clopidogrel in severe or terminal chronic kidney patients Undergoing Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: the TROUPER trial [J]. *Am Heart J*, 2020, 225:19-26.
- [21] de Filippo O, D'ascenzo F, Raposeiras-Roubin S, et al. P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome patients with renal dysfunction: an analysis from the RENAMI and BleeMACS projects [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020, 6(1):31-42.
- [22] 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.
- [23] Edfors R, Sahlén A, Szummer K, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function [J]. *Heart*, 2018, 104(19):1575-1582.
- [24] Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, et al. Associations between chronic kidney disease and outcomes with use of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the PROMETHEUS study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(20):2017-2025.
- [25] Wöhrle J, Seeger J, Lahu S, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndrome in relation to estimated glomerular filtration rate [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(17):1857-1866.
- [26] Jain N, Phadnis MA, Hunt SL, et al. Comparative effectiveness and safety of oral P2Y12 inhibitors in patients on chronic dialysis [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(9):2381-2391.
- [27] Charytan DM, Natwick T, Solid CA, et al. Comparative effectiveness of medical therapy, percutaneous revascularization, and surgical coronary revascularization in cardiovascular risk subgroups of patients with CKD: a retrospective cohort study of medicare beneficiaries [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(4):463-473.
- [28] Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17):1608-1618.
- [29] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2014, 130(19):1749-1767.
- [30] 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.
- [31] Mavranakos TA, Chatzizisis YS, Gariani K, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in patients with CKD and drug-eluting stents: a meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(6):810-822.
- [32] Park S, Kim Y, Jo HA, et al. Clinical outcomes of prolonged dual antiplatelet therapy after coronary drug-eluting stent implantation in dialysis patients [J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(5):803-812.
- [33] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Very short dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high bleeding risk: insight from the STOPDAPT-2 trial [J]. *Circulation*, 2019, 140(23):1957-1959.
- [34] Tomaniak M, Chichareon P, Klimczak-Tomaniak D, et al. Impact of renal function on clinical outcomes after PCI in ACS and stable CAD patients treated with ticagrelor: a prespecified analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(7):930-943.
- [35] Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323(23):2407-2416.
- [36] Kim BK. A randomized comparison of clopidogrel monotherapy versus extended dual-antiplatelet therapy beyond 12 months after implantation of drug-eluting stents in high-risk lesions or patients; A-CLOSE Trial [DB/OL]. (2019-08-22). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03947229>.

收稿日期:2022-03-12