

· 指南与共识 ·

替格瑞洛临床应用中国专家共识

中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会

中华医学会心血管病学分会介入学组 中华心血管病杂志编辑委员会

冠心病是一种猝死率高、危害严重的常见疾病,规范冠心病管理是改善预后、降低死亡率的关键,无论采取药物或介入治疗,抗血小板治疗均是冠心病管理的基石。双联抗血小板,即阿司匹林联合一种 P2Y₁₂受体拮抗剂是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)和(或)经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)患者的标准治疗。替格瑞洛是一种新型强效 P2Y₁₂受体拮抗剂,多国、多中心、双盲随机对照的 PLATO 研究表明,替格瑞洛较氯吡格雷进一步改善 ACS 患者的预后^[1],自 2011 年以来已被多部欧美指南推荐为 ACS 患者的一线或首选抗血小板药物^[2-5]。替格瑞洛于 2012 年 11 月在中国获批,虽然已得到中国非 ST 段抬高 ACS(non ST-elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS)指南、PCI 指南及急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)诊断和治疗指南的推荐^[6-8],但临床使用经验相对不足。为帮助我国广大临床工作者合理、规范地使用替格瑞洛,特编写本专家共识。

作用机制

替格瑞洛为环戊基三唑嘧啶类药物,是一种直接作用、可逆结合的新型口服 P2Y₁₂受体拮抗剂,其本身即为活性药物,不受肝酶细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)2C19 基因型的影响,平均绝对生物利用度 36%^[9]。在中国健康人群中,替格瑞洛血药浓度平均达峰时间为 2 h,半衰期为 10.9 ~ 14.9 h,与白种人的数据类似^[10]。替格瑞洛药理特性见表 1^[11]。

与噻吩吡啶类药物氯吡格雷相比,替格瑞洛具有更快、更强及更一致的抑制血小板效果,对于急诊 PCI 具有重要意义^[12-13]。在稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)患者中进行的

表 1 替格瑞洛与氯吡格雷的药理特性^[11]

药理特性	氯吡格雷	替格瑞洛
作用机制	前体药物,非可逆性结合	活性药物,可逆性结合
使用频率	1 次/d	2 次/d
起效时间	2 ~ 8 h	30 min ~ 4 h
作用消失时间	7 ~ 10 d	3 ~ 5 d

ONSET/OFFSET 研究提示,给予负荷剂量 0.5 h 后,替格瑞洛组血小板聚集抑制(inhibition of platelet aggregation, IPA)达 41%,氯吡格雷组仅为 8%;负荷剂量 2 h 后,替格瑞洛组 98% 的受试者 IPA > 50%,90% 的受试者 IPA > 70%,而氯吡格雷组分别为 31% 和 16%^[14]。在中国 ACS 患者中进行的后羿研究显示:替格瑞洛较氯吡格雷显著提高 0.5、2、8、24 h 及 6 周时的 IPA,替格瑞洛组 2 h 的 IPA 为氯吡格雷组的 4.9 倍(48.2% 比 9.8%),24 h 的 P2Y₁₂反应单位(P2Y₁₂ reaction unit, PRU) < 240 的患者比例为 100%,而氯吡格雷组为 75.9%^[15]。此外,替格瑞洛与血小板 P2Y₁₂受体为可逆性结合,起效快、失效也快^[16],可能有利于减少出血风险以及出血的处理。

替格瑞洛除抑制 P2Y₁₂受体以外,还具有生物多效性,其机制可能与影响腺苷代谢有关。替格瑞洛通过抑制红细胞膜上平衡型核苷转运体-1 对腺苷的摄取,增加血浆腺苷浓度^[17],导致额外的血小板抑制^[18],并增加冠状动脉血流速度^[19]、改善外周动脉功能^[20]、减少心肌梗死(myocardial infarction, MI)面积^[21]、抑制动脉内膜增生^[22]。这些作用机制可能与其临床获益相关,但尚未完全明确。同时替格瑞洛的腺苷途径也可能导致呼吸困难、心动过缓或血清肌酐水平升高等不良反应^[19]。

临床应用建议

一、STEMI 患者

STEMI 患者由于冠状动脉内血栓形成导致急性冠状动脉闭塞,起病急、病情重。对于这部分患者,无论是否接受早期再灌注治疗,尽早和充分使

用快速、强效的抗血小板药物治疗均可改善临床预后。

临床应用建议:(1) 替格瑞洛应尽早使用,推荐在首次医疗接触时给予负荷剂量 180 mg,然后维持剂量 90 mg、2 次/d;(2) 若患者无法整片吞服,可将替格瑞洛碾碎冲服或鼻胃管给药;(3) 替格瑞洛应与阿司匹林联合使用至少 12 个月。

PLATO 研究 STEMI 亚组纳入 STEMI 患者 8 430 例,其中替格瑞洛组 4 201 例,氯吡格雷组 4 229 例,多数患者接受再灌注治疗。结果显示替格瑞洛较氯吡格雷降低心血管事件复合终点风险(9.3% 比 11.0%, $P=0.02$),其结果与 PLATO 整体结果一致^[23]。ATLANTIC 研究提示院前尽早给予负荷剂量替格瑞洛,与院内给药相比,可显著降低 PCI 术后 24 h 内(0 比 0.8%, $P=0.008$)及 30 d 内(0.2% 比 1.2%, $P=0.02$) 支架血栓风险,且不增加出血,但对 PCI 术前 TIMI 血流及心电图 ST 段回落并无明显改善^[24]。

MOJITO 研究证实,在 STEMI 患者中将替格瑞洛碾碎服用较整片服用提供更早的血小板聚集抑制效果,且并不影响替格瑞洛的安全性^[25]。美国食品药品监督管理局和欧洲药物管理局已批准替格瑞洛碾碎后冲服或鼻胃管给药用于无法整片吞服的患者。国内一项研究表明,STEMI 患者于急诊 PCI 术前给予负荷量阿司匹林 300 mg 和替格瑞洛 180 mg 嚼服,较阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 600 mg 嚼服明显改善 PCI 术后 TIMI 血流、减少无复流及术后 1 个月主要心脏不良事件风险,且主要出血差异无统计学意义^[26]。

二、NSTEMI-ACS 患者

NSTEMI-ACS 包括不稳定性心绞痛和 NSTEMI,两者发病机制和临床表现相似,而严重程度有所不同^[5]。对于此类患者,应在早期进行危险分层,依据患者情况选择治疗策略。

临床应用建议:(1) 对于缺血风险中、高危及计划行早期侵入性诊治的患者,应尽快给予替格瑞洛(负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg 2 次/d);(2) 对于行早期保守治疗的患者,推荐应用替格瑞洛(负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg 2 次/d);(3) 替格瑞洛应与阿司匹林联合使用至少 12 个月。

PLATO 研究 NSTEMI-ACS 亚组对入选的 11 080 例患者进行分析,入选 10 d 内 74% 的患者接受冠状动脉造影,46% 的患者接受 PCI,5% 的患者接受冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting,

CABG),48.4% 的患者未行血运重建。与氯吡格雷相比,替格瑞洛心血管事件复合终点(10.0% 比 12.3%, $P=0.001$)及全因死亡率(4.3% 比 5.8%, $P=0.002$) 较低,而两组患者主要出血风险相似(13.4% 比 12.6%, $P=0.26$)。NSTEMI-ACS 患者无论是否进行血运重建,使用替格瑞洛均可获益^[27]。

三、拟行 CABG 的 ACS 患者

抗血小板治疗与 CABG 患者围手术期及术后二级预防的效果密切相关。合理的抗血小板治疗能提高术后移植血管的通畅率,改善患者的生存率。

临床应用建议:(1) ACS 患者择期行 CABG,术前常规停用替格瑞洛 5 d;如患者存在缺血高危因素(如左主干或近端多支病变),可不停用替格瑞洛;出血和缺血风险均较高时,可于术前 5 d 停用替格瑞洛,用静脉血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂(glycoprotein II b/III a receptor inhibitor, GPI)过渡治疗;(2) 术后认为安全时应尽快恢复替格瑞洛使用;(3) CABG 术后优先推荐阿司匹林联合替格瑞洛治疗。

PLATO 研究中约 10% 的患者在随机分组后接受 CABG 治疗,其中 1 261 例患者在术前停用研究药物不超过 7 d。依照研究方案这些患者应在术前 1~3 d 停用替格瑞洛,术前 5 d 停用氯吡格雷,术后或出院前尽早恢复药物治疗。与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组心血管死亡(4.1% 比 7.9%, $P=0.009 2$)和全因死亡(4.7% 比 9.7%, $P=0.001 8$) 均较少,而 CABG 相关主要出血发生率(81.2% 比 80.1%, $P=0.669 1$) 相似^[28]。替格瑞洛降低 CABG 术后死亡风险,可能与其减少心血管疾病、出血及感染造成的死亡有关^[29]。

四、ACS 特殊人群

临床应用建议:(1) 对于血栓事件风险相对较高的 ACS 患者,如糖尿病、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)及复杂冠状动脉病变等,抗血小板治疗首选替格瑞洛(负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg 2 次/d)与阿司匹林联合应用至少 12 个月;(2) 对于肾功能不全的患者,替格瑞洛无需根据肾功能调整使用剂量。鉴于替格瑞洛在接受透析治疗的患者中使用经验较少,使用时需谨慎;(3) 对于 ≥75 岁高龄患者,鉴于其出血风险较高,使用替格瑞洛时需评估出血风险;(4) 对于已知 CYP2C19 中间代谢型、慢代谢型的患者,或血小板功能检测提示有残余高反应者,如无出血高危因素,在进行双联抗血小板治疗时应优先选择替格瑞洛。

(一) 糖尿病患者

糖尿病是冠心病患者短期及长期再发缺血性事件的强独立预测因子^[30-31]。ACS 患者合并糖尿病时心血管死亡风险增加 1.8 倍, MI 风险增高 1.4 倍^[32]。糖尿病患者的血小板常存在多个信号通路的异常调节, 包括受体和细胞内下游信号的异常, 从而导致血小板反应性增高^[33-34]。尽管阿司匹林联合氯吡格雷治疗改善了 ACS 患者的预后, 但伴有糖尿病的患者在随访期间仍有较高的不良事件风险^[35]。即使增加氯吡格雷剂量后, 事件风险仍然较高。

PLATO 研究糖尿病亚组入选了 4 662 例糖尿病患者, 其中 1 036 例接受胰岛素治疗。分析显示, 替格瑞洛降低主要终点事件发生率不受糖尿病状态 (有糖尿病与无糖尿病比较, $P = 0.49$) 及血糖水平 (血糖 ≥ 6.8 mmol/L 比血糖 < 6.8 mmol/L, $P = 0.52$) 的影响。在糖化血红蛋白 $\geq 6\%$ 的患者中, 替格瑞洛可使主要终点事件绝对风险减少 1.8%, 全因死亡绝对风险减少 1.8%, 与总体人群结果一致, 且不增加主要出血风险^[36]。

(二) CKD 患者

CKD 是 ACS 患者预后不佳的独立预测因子, 心血管疾病是 CKD 患者的主要死亡原因^[37]。CKD 会影响患者血小板聚集能力和凝血功能, 同时肾脏排泄能力减低又会影响抗血小板药物的代谢。因此, ACS 合并 CKD 的患者缺血风险和出血风险均显著增高^[38-39]。

替格瑞洛通过肾脏代谢和排泄的比例极低, 替格瑞洛及其活性代谢产物在尿液中的回收率均小于给药剂量的 1%, 因此受肾功能影响较小。严重肾功能不全 [肌酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) < 30 ml/min] 患者与正常肾功能患者相比, 替格瑞洛的药效学、药代动力学及安全性数据差异无统计学意义, 提示在严重肾功能不全的患者中替格瑞洛无需调整剂量^[40]。PLATO 研究 CKD 亚组纳入 3 237 例伴有 CKD (CrCl < 60 ml/min) 的 ACS 患者, 结果显示, 替格瑞洛较氯吡格雷主要终点事件 (17.3% 比 22.0%, $P < 0.05$) 和全因死亡风险 (10.0% 比 14.0%, $P < 0.05$) 更低, 同时不增加主要出血风险 (15.1% 比 14.3%, $P > 0.05$)。提示 ACS 患者在合并 CKD 的情况下, 使用替格瑞洛并未影响其获益和增加出血风险^[41]。

鉴于 PLATO 研究排除了透析患者, 替格瑞洛在透析人群中的使用缺乏有力证据的支持。一项前瞻

性、双中心研究入选接受透析和氯吡格雷治疗的患者, 检测其血小板反应性。27 例患者中有 24 例存在高血小板反应, 符合要求的 20 例患者换用替格瑞洛治疗 15 d 后 PRU 较基线显著下降 (137.7 比 310.4, $P < 0.001$), 且药物耐受良好, 未观察到主要出血事件^[42]。研究结果提示, 使用氯吡格雷治疗后仍存在血小板高反应性的透析患者, 换用替格瑞洛后效果良好, 但该结果能否转化为临床获益, 尚需进一步证实。

(三) 复杂冠状动脉病变患者

复杂冠状动脉病变属于解剖学因素中的高危冠脉病变以及部分中危冠状动脉病变^[43], 包括弥漫性 (长度 > 20 mm) 病变、近端节段极度弯曲或极度成角 ($> 90^\circ$) 病变、慢性完全闭塞性病变、无保护左主干病变、静脉桥血管病变、开口部病变、血栓性病变以及严重钙化病变等。

在 PLATO 研究中, 15 388 例患者有冠心病严重程度数据, 其中 4 646 例 (30%) 存在复杂冠脉病变。与氯吡格雷相比, 这些患者服用替格瑞洛后心血管复合终点事件相对风险减少 15% (14.9% 比 17.6%, $P < 0.05$), 与无复杂冠脉病变的患者类似; 但绝对风险降低更明显, 复杂病变组为 2.7%, 非复杂病变组为 1.2%。主要出血方面, 替格瑞洛与氯吡格雷无显著差异。研究结果提示, ACS 患者不论是否存在复杂冠脉病变, 均能从替格瑞洛治疗中获益, 但复杂病变患者绝对获益更大^[44]。

(四) 高龄患者

目前关于高龄人群的定义并不一致, 多指年龄 ≥ 75 岁的患者。高龄 ACS 患者临床情况复杂, 常表现不典型, 合并疾病多, 死亡风险高, 抗栓治疗和血运重建治疗并发症发生率高, 风险/获益比存在争议。高龄患者抗血小板治疗的决策不仅需要考虑到生理年龄, 还应体现个体化原则。

PLATO 研究入选 ≥ 75 岁的老年患者 2 878 例, < 75 岁的 15 744 例, 发现替格瑞洛较氯吡格雷在主要终点事件、心肌梗死、心血管死亡、明确支架血栓、全因死亡等方面的临床获益在两个年龄组之间无显著差异, 并且两组均未增加总体主要出血^[45]。

(五) 氯吡格雷低反应性患者

研究发现, 部分患者在服用氯吡格雷后其血小板聚集未被有效抑制, 该现象称为“氯吡格雷低反应性”, 是冠心病缺血事件的重要预测因素。其发生机制尚不清楚, 目前认为与 CYP2C19 基因多态性等因素相关。依据 CYP2C19 的不同基因型表现, 可

分为超快代谢型、快速代谢型、中间代谢型和慢代谢型。临床中约 18% ~ 45% 的人群为氯吡格雷中间代谢型, 2% ~ 15% 的患者为氯吡格雷慢代谢型, 这两型均与氯吡格雷低反应性显著相关^[46]。而在亚洲, 中间代谢型(约 50%)、慢代谢型(约 13% ~ 23%) 的患者比例远远高于欧美国家^[46]。

RESPOND 研究中分析了替格瑞洛对氯吡格雷无反应的 SCAD 患者的血小板抑制作用, 发现对于氯吡格雷无反应者, 使用氯吡格雷(负荷剂量 600 mg, 维持剂量 75 mg 1 次/d) 2 周后换用替格瑞洛, 血小板聚集明显减少(59% 比 35%, $P < 0.0001$)^[47]。一项在 102 例中国急性心肌梗死及冠状动脉支架内再狭窄患者中进行的研究提示, 服用氯吡格雷维持剂量的患者 47.06% 存在血小板高反应性, 这些患者随机接受替格瑞洛或双倍剂量氯吡格雷, 24 h 后替格瑞洛组 PRU 显著低于双倍剂量氯吡格雷组(44.38 ± 40.26 比 212.58 ± 52.34 , $P < 0.01$)^[48]。

PLATO 研究中 10 285 例 ACS 患者拥有 CYP2C19 基因型数据, 对其进行分析发现, 无论何种 CYP2C19 基因型的患者, 替格瑞洛在降低心血管复合终点发生率方面均优于氯吡格雷; 而在氯吡格雷治疗组, CYP2C19 功能缺失等位基因携带者与未携带者相比, 30 d 事件发生率明显增高(5.7% 比 3.8%, $P = 0.028$), 出血风险也明显增加(11.9% 比 9.5%, $P = 0.022$)^[9]。

(六) 非心脏外科手术患者

ACS 和(或)PCI 术后患者需进行非心脏外科手术时, 应评估患者手术出血风险及缺血风险。在临床决策中缺血风险可选用 TIMI 或 GRACE 评分系统, 出血风险可采用 CRUSADE 评分系统^[49]。

临床应用建议: (1) 抗血小板方案的调整应充分权衡外科手术的紧急程度和患者出血-血栓的风险, 需多学科医生会诊选择优化的治疗方案; (2) 对于支架置入术后 4 ~ 6 周行紧急非心脏外科手术患者, 建议继续双联抗血小板治疗, 除非出血的相对风险超过预防支架血栓的获益; (3) 择期手术尽量推迟至裸金属支架置入后 4 周(最好 3 个月)、药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)置入后 12 个月(新一代 DES 术后 6 个月); (4) 对于心脏事件危险较低的患者, 术前 5 ~ 7 d 停用阿司匹林和替格瑞洛, 术后保证止血充分后重新用药; (5) 对于心脏事件危险较高的患者, 建议不停用阿司匹林, 替格瑞洛停用 5 d; 其中出血风险低危者, 建议不停用阿司匹林和替格瑞洛。

不良反应及处理原则

一、出血

PLATO 研究中, 尽管替格瑞洛组的主要出血发生率与氯吡格雷组比较差异无统计学意义(11.6% 比 11.2%, $P = 0.43$), 但其非 CABG 相关的主要出血发生率较高(4.5% 比 3.8%, $P = 0.03$)^[1]。因此, 正确评估替格瑞洛治疗时的出血风险并掌握其处理方法非常重要。

临床应用建议: (1) 评估出血风险: 综合考虑既往出血病史、合并出血高危疾病、现有检查结果与出血风险评分; (2) 出血高危患者, 如近期创伤/手术、凝血功能障碍、活动性或近期胃肠道出血、有活动性病理性出血、颅内出血病史或中-重度肝损害的患者禁用替格瑞洛; (3) 有上消化道出血病史, ≥ 75 岁高龄, 联用华法林、类固醇、非甾体类抗炎药, 幽门螺杆菌感染的患者应合用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI); (4) 对于近期接受过冠状动脉造影、PCI、CABG 或其他手术操作且服用替格瑞洛的患者, 一旦出现低血压, 即使未发现出血迹象, 仍应怀疑出血可能; (5) 替格瑞洛使用过程中发生的出血, 根据出血部位及严重程度进行处理: 轻微出血应尽可能采用局部压迫或药物止血, 除非出血风险大于缺血风险, 不建议停用替格瑞洛; 严重或危及生命的出血, 应停用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 在积极对症支持治疗的基础上, 使用止血药物或输注血小板; 出血控制后, 当临床判断安全时, 应尽快恢复替格瑞洛的使用。

目前尚无血小板成分输血用于替格瑞洛导致失血治疗作用的数据; 循环中的替格瑞洛可能会抑制已输注的血小板。由于合并使用替格瑞洛和去氨加压素不会降低模板法出血时间, 因此去氨加压素可能对临床出血事件没有作用。目前还没有逆转替格瑞洛作用的解毒药, 预计替格瑞洛不可通过透析清除。如发生出血, 应采取适当的支持性治疗措施, 尤其要注重局部止血(如皮肤黏膜的压迫性止血和胃镜下止血等)。抗纤维蛋白溶解疗法(氨基己酸或氨甲环酸)和(或)重组因子 VIIa 可能会增强止血作用。在确定出血原因且控制出血后, 可重新使用替格瑞洛^[50-52]。

二、呼吸困难

呼吸困难是替格瑞洛的常见不良反应, 可能与血浆腺苷浓度增高有关。PLATO 研究中, 替格瑞洛组呼吸困难发生率为 14.5%, 多为轻至中度, 仅

0.4% 为重度。呼吸困难多在早期发作(中位时间替格瑞洛组为 23 d, 氯吡格雷组为 43 d, $P < 0.0001$), 多数自行缓解, 约 0.9% 的患者因呼吸困难停药^[53]。国内一项研究表明, ACS 患者 PCI 术后呼吸困难发生率仅在 1 个月时替格瑞洛组高于氯吡格雷组(4.3% 比 3.3%, $P = 0.310$), 且都为轻度, 多合并慢性阻塞性肺病, 患者可耐受, 无停药现象^[54]。

临床应用建议: (1) 有哮喘/慢性阻塞性肺疾病史的患者慎用替格瑞洛; (2) 替格瑞洛治疗过程中如患者出现呼吸困难, 应首先评估呼吸困难的严重程度、是否加重, 排除原患疾病及其他原因导致的呼吸困难; (3) 如果呼吸困难加重或患者无法耐受, 排除其他原因后考虑停止替格瑞洛治疗; (4) 如果呼吸困难较轻且患者能耐受, 继续替格瑞洛治疗, 并对其进行密切观察。

替格瑞洛相关呼吸困难的典型临床特征包括: 患者呼吸困难发生在用药以后, 既往无类似症状发生; 不伴有哮喘、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、胸痛及胸部紧缩感等表现; 多发生在安静时, 与活动无关, 不影响患者的运动耐量; 心肺查体及检查多无异常^[55]。

替格瑞洛相关的呼吸困难常在用药后早期出现, 多数患者可以耐受或在 3 d 内自发改善, 鉴于停药或换药会使 ACS 高危患者的临床获益减少, 风险增加, 故需谨慎。在排除其他原因后, 如呼吸困难持续 3 d 仍不缓解, 可考虑换用氯吡格雷^[55]。

三、心动过缓

临床应用建议: (1) 在心动过缓事件风险较高的患者中, 如患有病态窦房结综合征、二度或三度房室传导阻滞或心动过缓相关晕厥但未装起搏器, 替格瑞洛临床经验有限, 使用时需谨慎; (2) 尚无证据显示替格瑞洛不能与引起心动过缓的药物联用; (3) 替格瑞洛引发的室长间歇常可自行缓解, 通常无需特殊处理, 但应密切关注。

PLATO 研究动态心电图亚组对 2 908 例患者进行了动态心电图监测, 发现在 ACS 急性期, 替格瑞洛组发生室性长间歇(心室停搏) ≥ 3 s 的患者多于氯吡格雷组。但在替格瑞洛治疗 1 个月后, 两组并无差异。替格瑞洛导致的心室停搏, 大多是无明显临床症状的、暂时的, 不会导致心动过缓不良反应(如晕厥、心脏起搏器安置和心脏停搏)的发生^[56]。

鉴于 PLATO 研究未入选心动过缓事件风险较高的患者, 在该人群中使用时需谨慎。PLATO 研究中, 存在替格瑞洛与 1 种或多种可引起心动过缓的

药物合用(96% 合用 β 受体阻滞剂, 33% 合用钙拮抗剂地尔硫卓和维拉帕米, 4% 合用地高辛)的情况, 未观察到具有临床意义的不良事件发生。

四、痛风

临床应用建议: (1) 对于有既往高尿酸血症或痛风性关节炎的患者需慎用替格瑞洛; (2) 不建议尿酸性肾病患者使用替格瑞洛。

在 PLATO 研究中, 替格瑞洛组患者血清尿酸水平较基线的增加在 1、12 个月时均高于氯吡格雷组(P 均 < 0.001), 治疗结束 1 个月后两组差异无统计学意义^[1], 提示替格瑞洛与高尿酸血症相关。为进一步探索这种现象, Butler 和 Teng^[57] 进行了一项随机、交叉、安慰剂对照研究, 显示服用替格瑞洛后可使血清次黄嘌呤和黄嘌呤升高, 从而导致血清尿酸水平升高。替格瑞洛相关的高尿酸血症通常程度较轻且可逆, 可能与替格瑞洛的腺苷途径有关, 导致血清腺苷水平升高和尿酸合成增加。

临床用药相关问题

一、换药方法

临床应用建议: (1) 已接受氯吡格雷负荷剂量的 ACS 患者, 需要换用替格瑞洛时, 可给予起始负荷剂量 180 mg, 维持剂量 90 mg 2 次/d, 不增加出血风险; (2) 除非存在严重的不良反应或出血, 不建议将替格瑞洛换为氯吡格雷, 如需换用, 无出血时建议给予 300 ~ 600 mg 负荷剂量。

RESPOND 研究证实由氯吡格雷换成替格瑞洛, 会使 IPA 绝对值增加 26.4%, 而由替格瑞洛换为氯吡格雷时, 会使 IPA 绝对值下降 24.5%^[47]。PLATO 研究已证实, 替格瑞洛治疗患者的远期预后优于氯吡格雷^[1]。从药物经济学的角度分析, 相比氯吡格雷, 中国 ACS 患者使用替格瑞洛具有较好的成本-效果^[58]。

在 PLATO 研究中, 46% 的患者在随机分组前使用氯吡格雷, 79.1% 的患者给予氯吡格雷至少 300 mg 负荷剂量, 替格瑞洛组患者均在随机后尽早给予 180 mg 负荷剂量, 无论之前是否使用氯吡格雷, 其获益与总体结果一致且不增加出血^[1]。一项调查替格瑞洛负荷剂量是否影响血小板聚集效果的研究显示, ACS 患者从氯吡格雷换为替格瑞洛后, 负荷剂量与非负荷剂量均能达到良好的抑制血小板聚集效果^[59]。我国一项研究^[60]显示, 氯吡格雷低反应患者换为替格瑞洛后, 负荷剂量能使早期血小板抑制效果更佳, 换为替格瑞洛 3 d 后负荷剂量组血

小板聚集率明显低于非负荷剂量组 (17.6% 比 25.7%, $P=0.008$), 且不增加出血事件。

二、漏服的对策

临床应用建议: (1) 替格瑞洛治疗过程中应尽量避免漏服; (2) 漏服 1 次剂量, 并不会影响抗血小板效果, 无需补服。

TWICE 研究证实, 服用替格瑞洛 2 次/d 的患者漏服 1 次剂量后, 24 h 的 IPA 仍然高于连续服用氯吡格雷的患者; 替格瑞洛漏服 1 d 剂量 (连续漏服 2 次) 的 IPA 值与氯吡格雷漏服 1 d 剂量相当^[61]。

三、与其他抗栓药物的联用

(一) 与阿司匹林联用

临床应用建议: 替格瑞洛与阿司匹林联合时, 阿司匹林在初始负荷剂量 (300 mg) 之后的维持剂量不应高于 100 mg/d。

PLATO 亚组分析显示, 阿司匹林维持剂量 > 100 mg/d 时, 会降低替格瑞洛的疗效, 应予以避免。在给予任何初始剂量后, 阿司匹林的维持剂量应为 75 ~ 100 mg/d。

较高阿司匹林维持剂量合用替格瑞洛时疗效减弱的机制目前尚不明确。还需要更多的体外研究、动物研究和前瞻性随机对照研究来了解这些分子生物学相互作用在药物治疗过程中的作用。

(二) 与 GPI 或静脉用抗凝药物联用

临床应用建议: 替格瑞洛与 GPI 或肝素、低分子肝素联用时无需调整剂量, 但出于安全性考虑, 使用时仍需谨慎。

PLATO 研究中, 超过 50% 患者联用肝素、低分子肝素, 超过 25% 患者联用 GPI。联用组与不联用组相比, 有效性及出血均无显著性差异^[1]。尚未观察到与联合用药有关的有临床意义的不良作用。临床药理学相互作用研究也显示, 替格瑞洛与肝素、依诺肝素或去氨加压素合用时, 未发现上述药物对替格瑞洛及其活性代谢产物诱导的血小板聚集有任何影响。

(三) 与口服抗凝药物联用

临床应用建议: 暂不推荐替格瑞洛与口服抗凝药联用。

由于 PLATO 研究中排除了需要长期抗凝而不能停用的患者, 因此缺乏替格瑞洛与口服抗凝药物联合使用的证据。但已有一些研究进行了相关的探讨, 一项探讨 ACS 患者双联 (替格瑞洛 + 华法林) 与三联 (氯吡格雷 + 华法林 + 阿司匹林) 抗栓疗效与安全性的研究显示, 两组自发主要出血及血栓事件

无明显差异^[62]。

(四) 与质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 联用

临床应用建议: 替格瑞洛与 PPI 联合使用是合理、安全的。

ACS 患者接受双联抗血小板治疗时常合用 PPI 以减少消化道出血风险。但一些研究却提示, PPI 可降低氯吡格雷的抗血小板疗效, 其原因在于氯吡格雷与 PPI 均通过 CYP2C19 代谢, PPI 可竞争性抑制氯吡格雷的作用。而替格瑞洛为非前体药物, 药物清除不经 CYP2C19 酶的代谢途径, 联合 PPI 时不会对替格瑞洛的药代动力学产生显著影响^[63]。PLATO 及其亚组研究也证实, 替格瑞洛联合应用 PPI 不影响其抗血小板疗效^[1,13]。

替格瑞洛在心血管疾病治疗的现状和展望

PEGASUS 研究入选 21 162 例既往 1 ~ 3 年有心肌梗死病史, 并存在 ≥ 1 项动脉粥样硬化性血栓危险因素的患者, 随机接受替格瑞洛 60 mg 2 次/d、替格瑞洛 90 mg 2 次/d 或安慰剂联合阿司匹林治疗, 中位随访时间 33 个月。与安慰剂相比, 替格瑞洛 60、90 mg 均可降低 3 年心血管死亡、心肌梗死或卒中的复合终点事件, TIMI 主要出血的发生率替格瑞洛组较安慰剂组增加, 但致命性出血和非致命性颅内出血发生率低 (3 年 < 1%), 且 3 组间无明显差异。替格瑞洛 60 mg 组较 90 mg 组在风险-获益方面表现更好^[64]。PEGASUS 研究证实了替格瑞洛在有心肌梗死且伴有动脉硬化血栓高危因素的 SCAD 人群中, 作为二级预防长期应用的获益和安全性。

来自国内 6 家中心的 1 970 例服用替格瑞洛的 ACS 患者资料表明, 替格瑞洛用于中国 ACS 人群安全、有效, 2 年随访无事件生存率达 96.1%^[65]。另一项在 1 200 例接受 PCI 的中国 ACS 患者中进行的为期 6 个月的随机对照研究显示, 替格瑞洛组主要终点事件发生率低于氯吡格雷组, 且两者的安全性相当^[54]。此外, 已在中国人群中开展的旨在调查 ACS 患者替格瑞洛使用疗效和安全性的“大禹研究”, 及收集 ACS 患者替格瑞洛真实世界使用证据的“应龙研究”, 将为评估替格瑞洛在中国患者中的安全性及疗效产生重要影响。

(执笔: 韩雅玲)

专家组成员 (按姓氏拼音排序): 曹卫 (皖南医学院弋矶山医院), 常荣 (青海省人民医院), 陈纪言 (广东省人民医院), 陈韵岱 (解放军总医院), 丁世芳 (广州军区武汉总医院), 杜志

民(中山大学附属第一医院),冯颖青(广东省人民医院),傅国胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),傅向华(河北医科大学第二医院),高传玉(河南省人民医院),高润霖(中国医学科学院阜外医院),葛均波(复旦大学附属中山医院),郭延松(福建省立医院),侯静波(哈尔滨医科大学附属第二医院),侯玉清(南方医科大学南方医院),胡大一(北京大学人民医院),华琦(首都医科大学附属北京宣武医院),黄岚(第三军医大学新桥医院),惠永明(北京丰台医院),霍勇(北京大学第一医院),贾大林(中国医科大学附属第一医院),贾绍斌(宁夏医科大学总医院),江洪(武汉大学人民医院),江力勤(嘉兴学院附属第二医院),荆全民(沈阳军区总医院),荆志成(中国医学科学院阜外医院),黎辉(大庆油田总医院),李保(山西省心血管病医院),李春坚(江苏省人民医院),李潞(沈阳医学院沈洲医院),李晓东(中国医科大学附属盛京医院),李晓燕(济南军区总医院),李妍(第四军医大学西京医院),李毅(沈阳军区总医院),李拥军(中国医学科学院北京协和医院),梁春(第二军医大学附属长征医院),刘斌(吉林大学第二医院),刘朝中(解放军空军总医院),刘健(北京大学人民医院),马丽萍(第二军医大学附属长海医院),聂绍平(首都医科大学附属北京安贞医院),牛丽丽(北京军区总医院),乔树宾(中国医学科学院阜外医院),史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院),苏国海(济南市中心医院),孙艺红(北京大学人民医院),陶剑虹(四川省人民医院),田军(武警后勤学院附属医院),王刚(鞍山市中心医院),王海昌(第四军医大学西京医院),王建昌(中国人民解放军空军总医院),王守力(解放军第三〇六医院),王效增(沈阳军区总医院),吴翔(南通大学附属医院),徐亚伟(同济大学附属第十人民医院),许锋(北京医院),颜红兵(中国医学科学院阜外医院),杨丽霞(成都军区昆明总医院),于波(哈尔滨医科大学附属第二医院),袁晋青(中国医学科学院阜外医院),张俊杰(南京市第一医院),张明(辽宁省金秋医院),张奇(上海交通大学医学院附属瑞金医院),张文琪(吉林大学中日联谊医院),张育民(长沙市第三医院),张钺(兰州大学第一医院),赵红丽(沈阳医学院沈洲医院),钟诗龙(广东省人民医院)

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
- [2] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(23): 2999-3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236.
- [3] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): e78-e140. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- [4] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- [5] 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]. Circulation, 2014, 130(25): e344-e426. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000134.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.05.001.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(4): 271-277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.04.003.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003.
- [9] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial [J]. Lancet, 2010, 376(9749): 1320-1328. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
- [10] Li H, Butler K, Yang L, et al. Pharmacokinetics and tolerability of single and multiple doses of ticagrelor in healthy Chinese subjects: an open-label, sequential, two-cohort, single-centre study [J]. Clin Drug Investig, 2012, 32(2): 87-97. DOI: 10.2165/11595930-000000000-00000.
- [11] Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 30-47. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.156.
- [12] Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies [J]. Am Heart J, 2011, 162(1): 160-165. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.11.025.
- [13] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.100.
- [14] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.
- [15] Chen YD, Dong W, Wan Z, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Chinese patients with acute coronary syndrome: a pharmacodynamic analysis [J]. Int J Cardiol, 2015, 201: 545-546. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.030.
- [16] 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. DOI: 10.1160/TH09-07-0491.
- [17] Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (9): 872-877. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.067.
 - [18] Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y₁₂ antagonism [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (10): 1867-1876. DOI: 10.1111/jth.12360.
 - [19] Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (7): 723-727. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.032.
 - [20] Tornegren K, Ohman J, Salmi H, et al. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome [J]. *Cardiology*, 2013, 124 (4): 252-258. DOI: 10.1159/000347122.
 - [21] Nanhwan MK, Ling S, Kodakandla M, et al. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size: an adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (9): 2078-2085. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304002.
 - [22] Sürer S, Toktas F, Ay D, et al. Effect of the P2Y₁₂ antagonist ticagrelor on neointimal hyperplasia in a rabbit carotid anastomosis model [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19 (2): 198-204. DOI: 10.1093/icvts/ivu087.
 - [23] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.
 - [24] Montone RA, Hoole SP, West NE. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (24): 2338-2339. DOI: 10.1056/NEJMc1412729#SA3.
 - [25] Parodi G, Xanthopoulos I, Bellandi B, et al. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (5): 511-512. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.056.
 - [26] 许骥, 华琦, 胡少东, 等. 替格瑞洛在老年 STEMI 患者急诊 PCI 中的疗效与安全性分析 [J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36 (1): 73-77. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.01.014.
 - [27] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu160.
 - [28] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.029.
 - [29] Varenhorst C, Alström U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (17): 1623-1630. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.021.
 - [30] Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (31): 2444-2452. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi142.
 - [31] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (4): 229-234. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404.
 - [32] Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (organization to assess strategies for ischemic syndromes) registry [J]. *Circulation*, 2000, 102 (9): 1014-1019. DOI: 10.1161/01.CIR.102.9.1014.
 - [33] Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24 (8): 1476-1485. DOI: 10.2337/diacare.24.8.1476.
 - [34] Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2 (8): 1282-1291. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00836.x.
 - [35] Patti G, Proscia C, Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2014, 78 (1): 33-41. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0742.
 - [36] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq325.
 - [37] Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (7): 1113-1119. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01745-X.
 - [38] Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19 (1): 135-140. DOI: 10.1681/ASN.2007030308.
 - [39] Mezzano D, Tagle R, Panes O, et al. Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis [J]. *Thromb Haemost*, 1996, 76 (3): 312-321.
 - [40] Uegami S, Ikawa K, Ohge H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in the bile of patients undergoing biliary pancreatic surgery [J]. *J Chemother*, 2014, 26 (5): 287-292. DOI: 10.1179/1973947814Y.0000000167.
 - [41] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.
 - [42] Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Plakomiti TE, et al. Ticagrelor in clopidogrel-resistant patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60 (2): 332-333. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.05.001.
 - [43] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (24): e44-e122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.007.
 - [44] Kotsia A, Brilakis ES, Held C, et al. Extent of coronary artery disease and outcomes after ticagrelor administration in patients with an acute coronary syndrome: Insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Am Heart J*, 2014, 168 (1): 68-75. e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.001.
 - [45] Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5 (5): 680-688. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.

- 964395.
- [46] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy; 2013 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94 (3): 317-323. DOI: 10.1038/clpt.2013.105.
 - [47] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study [J]. *Circulation*, 2010, 121 (10): 1188-1199. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456.
 - [48] Li P, Yang Y, Chen T, et al. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: a randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13789. DOI: 10.1038/srep13789.
 - [49] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41 (3): 183-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.03.004.
 - [50] Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160 (1): 35-46. DOI: 10.1111/bjh.12107.
 - [51] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr204.
 - [52] Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9 (9): 1705-1712. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04432.x.
 - [53] Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (23): 2945-2953. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr231.
 - [54] 李志华, 张亚臣, 解玉泉, 等. 替格瑞洛在行经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者中的疗效和安全性观察 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23 (8): 45-49. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.08.006.
 - [55] 颜红兵, 邵春丽, 霍勇. 要重视替格瑞洛相关的呼吸困难 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23 (1): 2-4. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.01.002.
 - [56] Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (19): 1908-1916. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.056.
 - [57] Butler K, Teng R. Evaluation and characterization of the effects of ticagrelor on serum and urinary uric acid in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91 (2): 264-271. DOI: 10.1038/clpt.2011.223.
 - [58] 何江江, 张崖冰, 高润霖, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的药物经济学分析 [J]. *中国药物经济学*, 2013, (3): 27-32. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5846.2013.03.006.
 - [59] Caiazzo G, De Rosa S, Torella D, et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7 (1): 104-112. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000512.
 - [60] 刘然, 师树田, 索旻, 等. 对氯吡格雷低反应患者换用替格瑞洛后的有效性与安全性评价 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22 (1): 12-17. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2014.01.004.
 - [61] Vrijens B, Claeys MJ, Legrand V, et al. Projected inhibition of platelet aggregation with ticagrelor twice daily vs. clopidogrel once daily based on patient adherence data (the TWICE project) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77 (5): 746-755. DOI: 10.1111/bcp.12275.
 - [62] Braun OO, Bico B, Chaudhry U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome [J]. *Thromb Res*, 2015, 135 (1): 26-30. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.10.016.
 - [63] Clark MG, Beavers C, Osborne J. Managing the acute coronary syndrome patient: Evidence based recommendations for antiplatelet therapy [J]. *Heart Lung*, 2015, 44 (2): 141-149. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2014.11.005.
 - [64] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
 - [65] 王贺阳, 苏晞, 沈成兴, 等. 替格瑞洛在急性冠脉综合征患者中应用的安全性和有效性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7 (4): 468-471. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2015.04.11.

(收稿日期: 2015-08-20)

(本文编辑: 干岭)