

# 替格瑞洛在中国急性冠脉综合征患者中的 1 年疗效及安全性观察<sup>△</sup>

杨玉辉, 罗助荣, 黄明方, 曹小织, 章文莉, 陈梅贤, 郑卫星

(南京军区福州总医院 福建医科大学福州总医院临床医学院心血管内科, 福州 350000)

**摘要:**目的 探讨替格瑞洛在中国急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中的 1 年期疗效及总结治疗经验。**方法** 选择 2012 年 9 月至 2013 年 7 月入南京军区福州总医院心内科, 诊断为 ACS 的患者 199 例, 其中服用替格瑞洛患者 96 例, 服用氯吡格雷患者 103 例。替格瑞洛组给予 180 mg 负荷剂量口服, 后 90 mg 每日两次维持。氯吡格雷组给予 300/600 mg 口服, 后服用氯吡格雷维持剂量 75 mg/d。所有患者均给予阿司匹林。比较两组的基础临床资料, 观察两组服药 1 个月、半年、1 年的不良事件, 并对两组 1 年的主要心血管事件和出血情况进行比较。**结果** 两组间基础临床资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。替格瑞洛组心血管死亡(2.1% vs. 2.9%)、心肌梗死(1.0% vs. 1.9%)、卒中(1.0% vs. 1.9%)、支架内血栓(1.0% vs. 1.9%)、再发心绞痛(5.2% vs. 5.8%)少于氯吡格雷组; 呼吸困难(5.2% vs. 1.9%)、心动过缓(3.1% vs. 1.9%)、主要出血(4.2% vs. 2.9%)和次要出血(3.1% vs. 2.9%)多于氯吡格雷组, 但均差异无统计学意义( $P>0.05$ )。替格瑞洛组主要心血管事件总和低于氯吡格雷组(5.2% vs. 8.7%), 主要出血和次要出血总和高于氯吡格雷组(7.2% vs. 5.8%), 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 替格瑞洛在中国患者中的 1 年期临床疗效确切, 具有良好的安全性和耐受性。**关键词:** 冠状动脉疾病; 替格瑞洛; 心血管事件; 早期疗效; 安全性

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2015)03-0285-05

## One-year efficacy and safety of ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome

YANG Yu-hui, LUO Zhu-rong, HUANG Ming-fang, CAO Xiao-zhi, ZHANG Wen-li, CHEN Mei-xian, ZHENG Wei-xing

(Department of Cardiology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Clinical Medicine School, Fuzhou General Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China)

**Abstract: Objective** To discuss the efficacy and safety of ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 199 patients with ACS in Fuzhou General Hospital of Nanjing Command from September 2012 to July 2013 were enrolled. Ninety-six of them were given ticagrelor (oral loading dose of 180 mg+ maintenance dose of 90 mg twice per day) and the other 103 were given clopidogrel (oral dose of 300/600 mg+ maintenance dose of 75 mg per day). All the patients received aspirin. We observed the adverse events in 1 month, 6 months and 1 year, and compared the baseline data, incidences of cardiovascular events and bleeding events in one year between the two groups. **Results** There was no significant difference in basic clinical data and related routine examination results between the two groups ( $P>0.05$ ). Patients receiving ticagrelor had lower occurrence rates in cardiovascular death (2.1% vs. 2.9%), myocardial infarction (1.0% vs. 1.9%), stroke (1.0% vs. 1.9%), stent thrombosis (1.0% vs. 1.9%) and recurrent angina pectoris (5.2% vs. 5.8%) and higher occurrence rates in dyspnea (5.2% vs. 1.9%), bradycardia (3.1% vs. 1.9%), major bleeding (4.2% vs. 2.9%) and minor bleeding (3.1% vs. 2.9%) than those receiving clopidogrel with no significant difference ( $P>0.05$ ). The occurrence rate of major adverse cardiovascular events was lower in patients receiving ticagrelor than in those receiving clopidogrel with no significant difference (5.2% vs. 8.7%,  $P>0.05$ ). The total occurrence rate of major bleeding and minor bleeding was higher in those receiving

<sup>△</sup>基金项目: 福建省自然科学基金(项目编号: 2013J01343); 南京军区科技人才培养工程重点资助科研项目(项目编号: 12RC04); 南京军区福州总医院 2012 年科研基金资助项目(项目编号: Y201203)。

作者简介: 杨玉辉, (1974-), 男, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病的临床和基础研究。

通信作者: 郑卫星, E-mail: zwx59321@126.com

ticagrelor than in those receiving clopidogrel with no significant difference (7.2% vs. 5.8%;  $P>0.05$ ). **Conclusions** The efficacy and safety of ticagrelor in Chinese patients with ACS are creditable.

**Key words:** coronary artery disease; ticagrelor; adverse cardiovascular events; efficacy; safety

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是临床心血管危重症, 也是当今威胁生命和健康的主要疾病之一。多国多中心的 GRACE 注册临床研究显示<sup>[1]</sup>, ACS 患者 1 年后病死率约为 15%, 3 年后升高至 25%, 4 年后可达 39%。抗血小板治疗是 ACS 的治疗基石, 氯吡格雷与阿司匹林联合是 ACS 患者抗血小板治疗的主要方案<sup>[2-4]</sup>。在目前的治疗方法中, CYP2C19 基因多态性的问题<sup>[5]</sup>, 导致有些患者存在氯吡格雷抵抗或低反应, 影响治疗效果<sup>[9,10]</sup>; 而且, 在东亚人群中, 该比例还高于西方人群, 对于这部分药物抵抗人群, 目前尚缺乏肯定、有效的办法。PLATO 研究显示<sup>[6]</sup>, 与氯吡格雷相比, ACS 患者经替格瑞洛 (倍林达) 治疗 12 个月后, 其心血管死亡、心肌梗死及卒中的复合终点相对风险进一步降低 16%, 心血管死亡相对风险进一步降低 21%。该药物直接作用于 P2Y<sub>12</sub> 受体, 无需代谢激活, 具有更快、更强、更加一致的抑制血小板聚集作用, 显著降低心血管病死率。2012 年 11 月, 替格瑞洛获准在中国正式上市, 于 2013 年 3 月在部分医院开始应用于临床。本研究现对部分服用替格瑞洛的中国患者早期疗效进行观察总结, 旨在对临床治疗提供一定的经验和依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2012 年 9 月至 2013 年 7 月入住南京军区福州总医院心内科, 诊断为 ACS (不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死或 ST 段抬高型心肌梗死) 的患者 199 例, 男 154 例, 女 45 例, 其中服用替格瑞洛患者 96 例 (2013 年 3 月~2013 年 7 月), 服用氯吡格雷患者 103 例 (2012 年 9 月~2013 年 7 月)。ACS 诊断符合美国心脏病学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 诊断标准及 2007 中华医学会心血管分会制定的诊断标准<sup>[7,8]</sup>。排除标准: 阿司匹林过敏; 具有抗血小板治疗禁忌证者或近期应用过糖蛋白抑制剂; 严重感染; 心功能 IV 级; 伴有血液疾病或伴有恶性肿瘤; 心动过缓。

### 1.2 给药方法

替格瑞洛组给予 180 mg 负荷剂量口服, 后

90 mg 每日两次维持。氯吡格雷组行急诊经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗患者给予氯吡格雷负荷剂量 600 mg 口服 (如入院前服用氯吡格雷大于 5 d 者给予负荷剂量 300 mg 口服), 后服用氯吡格雷维持剂量 75 mg/d; 未行急诊 PCI 治疗的患者给予氯吡格雷负荷剂量 300 mg 口服, 后服用氯吡格雷维持剂量 75 mg/d, 择期 PCI 治疗患者术前 24 h 内给予氯吡格雷 300 mg 口服。所有患者均给予阿司匹林, 入院前长期服用阿司匹林患者继续服用阿司匹林维持剂量 100 mg/d; 其余患者给予阿司匹林负荷剂量 300 mg 口服, 后长期服用阿司匹林维持剂量 100 mg/d。

### 1.3 资料收集

1.3.1 基本临床资料 疾病类型、性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、长期吸烟史 (10 年以上)、长期饮酒史、并发糖尿病、原发性高血压 (高血压)、血小板 (platelet, PLT) 计数、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、血红蛋白、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、心功能不全病史、合并用药。手术资料: 包括病变种类、病变长度。

1.3.2 观察指标 服药后 1 个月、半年、1 年进行随访并记录相关不良事件。包括心血管死亡; 心肌梗死; 卒中; 支架内血栓; 再发心绞痛; 呼吸困难; 心动过缓; 肌酐升高; PLATO 研究定义的主要危及生命的出血 [致命性或颅内出血、或伴有心包填塞的心包内出血、或由于出血所导致的低血容量休克或严重低血压需要升压药或手术、或临床显著或明显出血导致的血红蛋白下降 (大于 50 g/L)、或因出血而输血 4 个单位或以上]; 次要出血 (需要医学干预止血或治疗出血)。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间均数比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料用率表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本临床资料比较

共入选患者 199 例，替格瑞洛组 96 例 (48.2%)，氯吡格雷组 103 例 (51.8%)。两组患者基本临床资料比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 1 和表 2。

表 1 两组计数基本临床资料比较 [n(%)]

项目	氯吡格雷组	替格瑞洛组	$\chi^2$ 值	P 值
n	103	96		
急性 ST 段抬高型心肌梗死	40(38.8)	37(38.5)	0.002	0.966
急性非 ST 段抬高型心肌梗死	15(14.6)	16(16.7)	0.167	0.683
不稳定性心绞痛	48(46.6)	43(44.8)	0.066	0.798
男性	76(73.8)	78(81.3)	1.582	0.209
长期吸烟	73(70.9)	75(78.1)	1.037	0.242
长期饮酒	17(16.5)	19(19.8)	0.362	0.547
高血压病	57(55.3)	50(52.1)	0.212	0.645
糖尿病	40(38.8)	46(47.9)	1.670	0.196
行 PCI 治疗患者合并用药	98(95.1)	87(90.6)	1.553	0.213
血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂	67(65.0)	61(63.5)	0.049	0.825
$\beta$ 受体阻断药	97(94.2)	89(92.7)	0.175	0.676
他汀类药物	103(100)	96(100)	-	-
ACEI/ARB*	101(98.1)	96(100)	1.883	0.170

注：\*ACEI/ARB 为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂

表 2 两组计量基本临床资料比较 [ $\bar{x}\pm s$ ]

项目	氯吡格雷组	替格瑞洛组	t 值	P 值
n	103	96		
年龄/岁	62.7±8.3	61.4±6.5	1.224	0.222
体质量指数/kg·m <sup>-2</sup>	25.2±3.2	24.8±2.1	1.035	0.302
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	205±64.3	198±51.6	0.843	0.400
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	7.8±3.5	8.4±2.1	1.453	0.148
血红蛋白/g·L <sup>-1</sup>	141.1±10.5	143.7±12.8	1.571	0.118
TC/mmol·L <sup>-1</sup>	5.0±0.8	4.8±1.1	1.474	0.142
TG/mmol·L <sup>-1</sup>	3.1±1.2	2.9±0.7	1.423	0.156
HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	1.3±0.6	1.3±0.4	0.000	1.000
LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	2.8±0.7	2.7±0.7	1.007	0.315
病变支数/支	1.6±0.6	1.7±0.4	1.373	0.171
病变长度/mm	26.2±8.0	25.7±6.7	0.476	0.634

### 2.2 服药后不良事件

以入组后 1 年作为观察终点。氯吡格雷组有 3 例 (2.9%) 发生心血管原因死亡：1 例急性心肌梗死患者未行急诊 PCI 治疗，第二天死亡；1 例急性心肌梗死患者入院后第 3 天急诊行 PCI 治疗，术后第 3 天死亡；1 例于第 8 个月心源性猝死。替格瑞洛组共 2 例 (2.1%) 死亡，1 例急性心肌梗死

患者急诊 PCI 治疗后第二天死亡；1 例于第 5 个月死亡。氯吡格雷组于观察期内心肌梗死、卒中、支架内血栓各 2 例 (1.9%)，替格瑞洛组各 1 例 (1.0%)，其中氯吡格雷组有 1 例急诊手术当天发生支架内血栓。氯吡格雷组再发心绞痛患者 7 例 (6.8%)，替格瑞洛组 5 例 (5.2%)。氯吡格雷组共 2 例 (1.9%) 发生呼吸困难，可耐受；替格瑞洛组共 5 例 (5.2%) 发生呼吸困难，其中 2 例不能耐受，排除心功能不全及呼吸系统疾病，换为氯吡格雷后症状缓解。氯吡格雷组心动过缓和肌酐升高两组各有 2 例 (1.9%)，替格瑞洛组分别为 3 例 (3.1%)、2 例 (2.1%)。替格瑞洛组 (4 例, 4.2%) 主要出血略多于氯吡格雷组 (3 例, 2.9%)。替格瑞洛组次要出血为 3 例 (3.1%)，氯吡格雷组为 3 例 (2.9%)。以上各项差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。替格瑞洛组 (5 例, 5.2%) 主要心血管事件总和 (含心血管死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓) 少于氯吡格雷组 (9 例, 8.7%)；主要及次要出血事件总和高于氯吡格雷组，但差异无统计学意义 [7.3% (7/96) vs. 5.8% (6/103),  $P>0.05$ ]。两组以上数据比较，详见表 3。

## 3 讨论

随着 PCI 治疗的广泛开展，口服抗血小板治疗已经成为降低主要心血管事件，改善患者预后的药物治疗基石。目前，临床广泛应用方案为阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗。氯吡格雷是一种前体型药物，需经过细胞色素 P450 同工酶的生物转化后才具有抗血小板活性<sup>[9]</sup>。而且氯吡格雷与血小板二磷酸腺苷受体 P2Y<sub>12</sub> 的结合不可逆。因此，氯吡格雷具有延时、不同个体治疗效果差异大、易发生药物间相互作用、出血风险增加等缺点<sup>[10, 11]</sup>。

替格瑞洛作为第一种可逆性结合的二磷酸腺苷受体拮抗剂，于 2011 年 7 月被美国食品与药物管理局 (FDA) 批准上市。它可选择性地抑制 P2Y<sub>12</sub>。一方面，其本身已是活性形态，无需经过肝脏生物转化作用，因此，起效更快，疗效稳定；另一方面，替格瑞洛与 P2Y<sub>12</sub> 为可逆结合，从而降低了出血风险<sup>[12, 13]</sup>。2009 年 PLATO 研究结果表明，替格瑞洛在临床试验中疗效优于氯吡格雷<sup>[6]</sup>，降低了心血管事件 (包括心血管死亡、心肌梗死和脑卒中) 的发生率。PLATO 研究中的中国患者并未单独做数据分析，目前关于替格瑞洛在中国患者中

表3 两组不良事件比较

分 组 事件(累计)	氯吡格雷组(n=103)			替格瑞洛组(n=96)			1年组间比较	
	1个月	半年	1年 n(%)	1个月	半年	1年 n(%)	$\chi^2$ 值	P 值
心血管死亡	2	2	3(2.9)	1	2	2(2.1)	0.140	0.709
心肌梗死	0	1	2(1.9)	0	1	1(1.0)	0.271	0.603
卒中	0	1	2(1.9)	0	0	1(1.0)	0.271	0.603
支架内血栓	1	1	2(1.9)	0	1	1(1.0)	0.271	0.603
再发心绞痛	4	5	7(6.8)	2	3	5(5.2)	0.221	0.638
呼吸困难	0	1	2(1.9)	2	4	5(5.2)	1.562	0.211
心动过缓	1	1	2(1.9)	1	3	3(3.1)	0.284	0.594
肌酐升高	1	1	2(1.9)	1	2	2(2.1)	0.005	0.943
主要出血	1	3	3(2.9)	1	2	4(4.2)	0.230	0.631
次要出血	1	3	3(2.9)	2	3	3(3.1)	0.019	0.891
主要心血管不良事件总和			9(8.7)			5(5.2)	0.946	0.331
主要及次要出血事件总和			6(5.8)			7(7.3)	0.175	0.676

的疗效研究也较少。现我们对我院 ACS 患者应用替格瑞洛早期临床疗效以及用药经验进行总结,为临床应用提供借鉴。

本研究纳入了 199 例 ACS 患者,包含了 ST 段抬高型心肌梗死 77 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 31 例,不稳定型心绞痛 91 例。部分合并有高血压、糖尿病、高脂血症,比较符合临床患者实际病情。

PLATO 研究结果表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛治疗 12 个月后心血管死亡及心肌梗死发生率显著降低<sup>[6,14]</sup>。在本研究中,我们发现,替格瑞洛组心血管死亡、心肌梗死患者例数少于氯吡格雷组,这一趋势与 PLATO 研究一致。但可能由于本研究样本量较少,统计学差异不显著。在 PLATO 研究中,替格瑞洛组发生卒中患者(125 例,1.5%)多于氯吡格雷组(106 例,1.3%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在本研究中我们观察到替格瑞洛组发生卒中患者(1 例,1.0%)少于氯吡格雷组(2 例,1.9%),这一结果趋势与 PLATO 研究并不一致。而且在 PLATO 研究中国亚组的有效性终点结果显示,替格瑞洛组发生卒中患者(1 例)少于氯吡格雷组(4 例)<sup>[15]</sup>。本研究结果与中国亚组研究结果相吻合。目前研究认为,遗传因素在 ACS 的发生、发展中有着一一定的影响<sup>[16]</sup>,而且 PLATO 研究也发现在不同地区亚组间结果也存在一定差异<sup>[6]</sup>,但由于本研究样本量较少,且 PLATO 研究中国亚组为探索性研究,因此替格瑞洛对中国人人群卒中的影响是否由于人种差异而与 PLATO 研究总体结果不同,仍需大样本研究进一步明确。

本研究中两组各有 2 例肌酐浓度升高(氯吡格雷组 1.9%,替格瑞洛组 2.1%),升高程度大于 30%,发生比例和程度均低于 PLATO 研究的结果(氯吡格雷组 21.3%,替格瑞洛组 25.5%)<sup>[17]</sup>。在 PLATO 研究公开发表的文献中,笔者未能找到有过中国患者肌酐变化的相关数据,我们的研究结果与其中中国亚组是否一致尚不明确。两组心动过缓发生率(氯吡格雷组 2 例 1.9%,替格瑞洛组 3 例 3.1%)也低于 PLATO 研究的结果(4.0%,4.4%)<sup>[18]</sup>。值得注意的是,在研究中,5 例(5.2%)在服用替格瑞洛 1 个月后出现呼吸困难(静息时呼吸困难),这一比例低于 PLATO 研究的结果(13.8%)<sup>[19,20]</sup>。其中 3 例为出现一过性呼吸困难;2 例为服药持续性呼吸困难,通过相关检查排除了心功能不全和呼吸系统疾病,改换为氯吡格雷后呼吸困难症状消失。本研究中替格瑞洛组 PLATO 定义的主要出血及次要出血<sup>[21]</sup>均显示多于氯吡格雷组的趋势,但是,组间比较差异无统计学意义,且主要出血及次要出血事件总和组间差异也无统计学意义,不排除样本量较少对这一结果的影响。

PLATO 研究中,替格瑞洛组患者的主要心血管事件总和显著低于氯吡格雷组(9.8% vs. 11.6%,  $P<0.001$ )。本研究中,替格瑞洛组患者的主要心血管事件总和低于氯吡格雷组,但差异无统计学意义(3.1% vs. 10.7%,  $P>0.05$ ),这一结果与我们最初的设想并不一致,从数据分析的结果看,样本量较少对这一结果有着较大的影响。

综合本研究结果提示,替格瑞洛联合阿司匹林治疗 ACS,有着确切的治疗效果,有效预防了心

血管事件的发生。与氯吡格雷相比,主要心血管事件显示减少的趋势。同时,尽管替格瑞洛在观察患者中的安全性和耐受性均较好,但仍需注意其导致呼吸困难和出血风险。本研究中,替格瑞洛相对于氯吡格雷,减少主要心血管事件统计学差异不显著,这可能和本研究样本量较少有关,其结果可能存在偏倚。因此,对于替格瑞洛在中国 ACS 患者中的疗效、安全性和应用经验,仍需大样本研究进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] SANGU P, RANASINGHE I, ALIPRANDI B, et al. Trends and predictors of rehospitalisation following an acute coronary syndrome: report from the Australian and New Zealand population of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[J]. *Heart*, 2012, 98(23): 1728-1731.
- [2] HASAN A, HAKAN O, ALI K, et al. The effect of high-dose clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (The EFFICIENT Trial)[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(3): 374-380.
- [3] 崔同涛, 于汇民, 董大明, 等. 二磷酸腺苷诱导血小板聚集率与急性冠状动脉综合征患者支架置入预后的关系[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2012, 20(6): 301-306.
- [4] 谢爽, 徐波, 杨跃进, 等. 冠状动脉介入治疗用药致上消化道出血的病例分析[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(5): 277-279.
- [5] LARS W, STEFAN J, ROBERT F, 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.
- [6] LARS W, RICHARD C, ANDRZEJ B, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [7] ANTMAN M, HAND M, ARMSTRONG W, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 210-247.
- [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. 不稳定心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-304.
- [9] PENA A, COLLET P, HULOT S, et al. Can we override clopidogrel resistance? [J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2854-2857.
- [10] WANG X D, ZHANG D F, LIU X B, et al. Modified clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring in patients carrying ABCB1 variant alleles in patients with clopidogrel resistance[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(1): 48-53.
- [11] 马颖艳, 韩雅玲. 冠脉介入治疗时期氯吡格雷抵抗的认识与思考——抓住本质, 全面获益[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(9): 663-666.
- [12] 高润霖. 替格瑞洛-ACS 患者的更好选择[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(1): 1-2.
- [13] ROBERT F, DOMINICK J, SHANKAR B, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: a randomised double-blind study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(18): 1456-1462.
- [14] CHRISTOPHER P, ROBERT A, STEFAN J, 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.
- [15] 替格瑞洛片说明书(中文版) [S]. 2012: 11-22.
- [16] 富学林, 陈军宁, 韦广粤, 等. 血小板内皮细胞黏附分子-1 基因多态性与急性心肌梗死的相关性研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(6): 329-332.
- [17] STEFAN J, ANDRZEJ B, PHILIP A, 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.
- [18] BENJAMIN M, CHRISTOPHER P, HAKAN E, 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[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19): 1908-1916.
- [19] ROBERT S, RICHARD B, ROBERT H, 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.
- [20] ROBERT F, RICHARD C, ROBERT A, et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the platelet inhibition and patient outcomes [PLATO] pulmonary function substudy) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(11): 1542-1546.
- [21] RICHARD B, JEAN B, ANDRZEJ B, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23): 2933-2944.

(收稿日期: 2014-09-09)