

替格瑞洛对比氯吡格雷治疗东亚 ACS 患者有效性和安全性的 Meta 分析^Δ

刘 滴^{1*}, 吴 辉^{1#}, 杨 俊¹, 杨 简¹, 丁家望¹, 范致星², 杨超君²(1. 三峡大学第一临床医学院心内科/三峡大学心血管病研究所, 宜昌 443003; 2. 三峡大学循证与转化医学研究所, 宜昌 443003)

中图分类号 R543.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1260-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.19

摘要 目的: 系统性评价替格瑞洛对比氯吡格雷治疗东亚急性冠状动脉综合征(ACS)患者的有效性和安全性, 旨在为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国知网、万方数据库等, 收集替格瑞洛(试验组)对比氯吡格雷(对照组)治疗东亚 ACS 患者的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取数据后采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价, 采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 5 项 RCT, 共计 4 511 例患者。Meta 分析结果显示, 两组患者主要心血管不良事件发生率[OR=0.85, 95%CI(0.68, 1.04), P=0.12]、心血管原因死亡率[OR=0.76, 95%CI(0.57, 1.03), P=0.08]、脑卒中发生率[OR=0.77, 95%CI(0.48, 1.24), P=0.28]比较, 差异均无统计学意义; 试验组患者主要出血事件发生率[OR=1.54, 95%CI(1.19, 1.99), P=0.001]、次要出血事件发生率[OR=1.80, 95%CI(1.40, 2.32), P<0.000 01]均显著高于对照组。结论: 替格瑞洛在降低东亚 ACS 患者的主要心血管不良事件、心血管原因死亡以及脑卒中的发生风险等方面的作用与氯吡格雷相当, 但该药会增加患者主要出血、次要出血事件的发生风险。

关键词 急性冠状动脉综合征; 东亚地区; 替格瑞洛; 氯吡格雷; Meta 分析; 疗效; 安全性

Efficacy and Safety of Ticagrelor Versus Clopidogrel in the Treatment of ACS Patients in East Asia: A Meta-analysis

LIU Di¹, WU Hui¹, YANG Jun¹, YANG Jian¹, DING Jiawang¹, FAN Zhixing², YANG Chaojun² (1. Dept. of Cardiology, the First Clinical Medical College of Three Gorges University/Institute of Cardiovascular Diseases, Hubei Yichang 443003, China; 2. Institute of Evidence-based and Translational Medicine, Three Gorges University, Hubei Yichang 443003, China)

[47] 刘仕群, 薛耀明, 关美萍. 国产那格列奈对照瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的临床评价研究[J]. 临床荟萃, 2007, 22(14): 1041-1044.

[48] 李义秀, 徐睿来, 章新品, 等. 那格列奈对照瑞格列奈治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 48-53.

[49] 毛秀梅, 柴士伟, 刘芳. 那格列奈和瑞格列奈治疗 2 型糖尿病效果和安全性 Meta 分析[J]. 天津药学, 2012, 24(3): 18-20.

[50] 卫晋菲, 周亮, 张可, 等. 瑞格列奈和那格列奈治疗 2 型糖尿病安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(6): 340-345.

[51] SHARABEH H, SHOKUFEH B, REZA R, et al. Comparison of glycemic excursion in patients with new onset type 2 diabetes mellitus before and after treatment with repa-

glinide[J]. *Open Biochem J*, 2013. DOI: 10.2174/1874091X01307010019.

[52] CAROLINA S, BRIAN HJ, ALEKSANDRA GA. A comprehensive assessment of repaglinide metabolic pathways: impact of choice of in vitro system and relative enzyme-contribution to in vitro clearance[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(7): 1279-1289.

[53] TORNIO A, FILPPULA AM, KAILARI O, et al. Glucronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions[J]. *Nature*, 2014, 96(4): 498-511.

[54] MICHAEL C. Pharm Exec's top 50 companies 2018[J]. *Pharm Exec*, 2018, 38(6): 1-6.

[55] 吕兰婷, 傅金澜, 林夏. 中国医院卫生技术评估的困境与出路[J]. 中国医院管理, 2019, 39(2): 7-10.

[56] 吕兰婷, 付荣华. 我国医疗技术管理中引入医疗技术评估的路径探讨[J]. 中国医院管理, 2016, 36(12): 17-20.

(收稿日期: 2019-10-19 修回日期: 2020-03-11)

(编辑: 孙 冰)

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81600234)

* 硕士研究生。研究方向: 冠心病的基础与临床。E-mail: 617553383@qq.com

通信作者: 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 冠心病的基础与临床。E-mail: cardiology_wh@126.com

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness and safety of ticagrelor versus clopidogrel in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) patients in East Asia, and to provide evidence-based references for clinical drug use. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database, etc., randomized controlled trials (RCTs) about ticagrelor (trial group) versus clopidogrel (control group) in the treatment of ACS patients in east Asia were collected. After literature screening and data extraction, the quality of included literatures was evaluated by using biasrisk evaluation tool recommended by Cochrane system evaluation manual 5.1.0, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 5 RCTs were included, with a total of 4 511 cases. Meta-analysis showed that the incidence of major adverse cardiovascular events [OR=0.85, 95% CI (0.68, 1.04), $P=0.12$], the incidence of death from cardiovascular causes [OR=0.76, 95% CI (0.57, 1.03), $P=0.08$] and the incidence of stroke [OR=0.77, 95% CI (0.48, 1.24), $P=0.28$], without statistical significance. The incidence of major bleeding events [OR=1.54, 95% CI (1.19, 1.99), $P=0.001$] and minor bleeding events [OR=1.80, 95% CI (1.40, 2.32), $P<0.000 01$] in trial group were significantly higher than control group. CONCLUSIONS: Ticagrelor is comparable to clopidogrel in reduce the major adverse cardiovascular events, death from cardiovascular causes and stroke in ACS patients in East Asian, but it can increase the risk of major and minor bleeding events. **KEYWORDS** Acute coronary syndrome; East Asia; Ticagrelor; Clopidogrel; Meta-analysis; Efficacy; Safety

急性冠状动脉综合征(ACS)是世界范围内心血管病患者致死、致残的主要原因,其中亚洲以及太平洋地区ACS患者的院内病死率可高达5%^[1]。双联抗血小板治疗(DAPT)是预防ACS患者发生血栓栓塞及心血管不良事件的基础手段,尤其适用于经皮冠状动脉介入术(PCI)术后ACS患者,持续12个月的DAPT可使该类患者的心脑血管原因死亡率下降15%^[2]。

P2Y₁₂受体抑制剂联合阿司匹林进行DAPT可抑制血小板聚集和血栓形成,有效预防支架内血栓形成以及心肌再梗死、脑卒中等心血管不良事件的发生^[3]。氯吡格雷为常用的P2Y₁₂受体抑制剂,可显著降低患者主要心血管不良事件的发生率^[4]。该药是无活性的前体药物,依赖于肝脏细胞色素P₄₅₀酶系代谢,生成活性产物,从而不可逆地阻断血小板上的二磷酸腺苷受体P2Y₁₂,由于其活化依赖于酶代谢且发挥作用的过程不可逆,因此具有起效较慢且药物半衰期较长的缺点^[5]。替格瑞洛是强效的新型P2Y₁₂受体抑制剂,无需活化即可快速、直接、可逆地阻断血小板二磷酸腺苷诱导的血小板聚集,对急诊PCI术后患者具有重要意义^[6]。血小板抑制和患者结果(PLATO)研究证实,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可显著减少ACS患者的全因死亡、心血管原因死亡以及心肌梗死等不良事件的发生,且不增加主要出血事件发生的总体风险,但该研究中纳入亚洲东部(以下简称“东亚”)地区的患者极少,因此该结果是否适用于东亚人群仍需要进一步验证^[7]。目前,替格瑞洛已被欧美相关临床指南推荐作为ACS患者的首选抗血小板药物^[8]。有研究发现,与欧美人群相比,东亚ACS患者的血栓形成风险相对较低,但出血风险较高,因此具有强效抗血小板作用和较高出血发生风险的替格瑞洛是否适合于东亚ACS患者仍存在争议^[9]。一项基于东亚人群的多中心、前瞻性研究发现,与氯吡格雷相比,替格瑞洛不仅不能降低患者心血管原因死亡率及心肌梗死发生率,而且还增加了其主要出血和次要出血的发生风险,但该

研究纳入的样本量不足^[10]。基于此,本研究采用Meta分析的方法对替格瑞洛对比氯吡格雷治疗东亚ACS患者的疗效和安全性进行系统评价,旨在为临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有接受替格瑞洛或氯吡格雷进行DAPT的东亚ACS患者;患者性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予替格瑞洛+阿司匹林;对照组患者给予氯吡格雷+阿司匹林。用药剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①主要心血管不良事件发生率;②心血管原因死亡率,包括心血管死亡、脑血管死亡及其他已知死亡原因的死亡;③脑卒中发生率:指缺血或出血性事件引起的神经功能丧失,并有残留症状至少持续24 h或导致死亡;④主要出血事件发生率,包括致命性出血、颅内出血、心包内出血伴心脏压塞、低血容量性休克或因出血引起的严重低血压、需要加压或手术、血红蛋白水平下降 >5.0 g/L或静脉输血红细胞 ≥ 400 mL;⑤次要出血事件发生率:指除主要出血事件以外,需要治疗的出血事件(所有终点事件均依据PLATO定义^[7])。

1.1.5 排除标准 ①综述、动物实验及回顾性研究;②非公开发表文献的原始数据;③试验设计不合理的文献;④重复发表的文献;⑤无数据或无可用数据的文献;⑥会议论文及个案报道。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网、万方数据库。中文检索词为“替格瑞洛”“氯吡格雷”“急性冠状动脉综合征”“急性心肌梗死”“不稳定型心绞痛”“亚洲东部”;英文检索词为“Ticagrelor”“Clopidogrel”“Acute coronary syndrome”“Acute Myocar-

dial infarction” “Unstable angina ” “East Asia”。检索时限均为各数据库建库起至2019年9月1日。

1.3 文献筛选及资料提取

由2名评价员独立按纳入与排除标准进行筛选,如遇分歧则通过讨论或由第3名评价员参与评价。提取资料包括第一作者、发表年份、例数、年龄、性别、干预措施、随访时间及结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具进行质量评价,包括:①随机序列产生(分组过程中是否有随机成分);②分配隐藏(受试者和研究者是否能预测分配结果);③盲法(受试者、研究者是否设盲);④结局的盲法(是否对结果进行盲法评价);⑤结果数据是否完整(是否缺失关键数据);⑥研究结果的选择性报告(是否报道研究方案中预先声明的结局);⑦其他偏倚(是否有特定的研究设计相关的潜在偏倚);根据以上指标对纳入文献的方法部分进行评价,分为“高风险偏倚”、“低风险偏倚”和“不清楚”^[11]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。计数资料以比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。采用Q检验和I²检验对纳入文献进行异质性分析。若各研究间无统计学异质性(P>0.10, I²<50%),采用固定效应

模型进行分析;反之则采用随机效应模型进行分析。采用敏感性分析评价结果的稳定性,采用倒漏斗图评价发表偏倚。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献429篇,经剔除重复发表的文献,阅读文题、摘要,进一步阅读全文后,最终纳入5篇文献^[10, 12-15],共计患者4 511例,其中试验组2 101例,对照组2 410例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

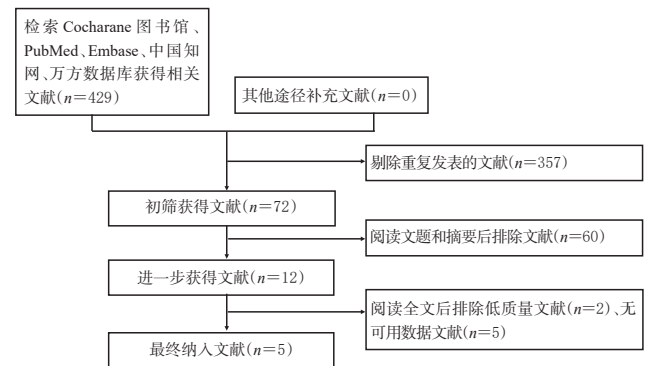


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	国家和/或地区	例数		年龄($\bar{x}\pm s$),岁		男性/女性,例		干预措施		随访时间,月	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Goto S 2015 ^[10]	日本、中国台湾、韩国	401	400	67±12	66±11	306/95	307/93	替格瑞洛180 mg 负荷剂量, 90 mg 维持, bid+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	氯吡格雷300 mg 负荷剂量, 75 mg 维持, qd+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	12	①②③④⑤
Chen IC 2016 ^[12]	中国台湾	224	224	63.8±13.3	63.7±13.7	179/45	178/46	替格瑞洛180 mg 负荷剂量, 90 mg 维持, bid+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	氯吡格雷300 mg 负荷剂量, 75 mg 维持, qd+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	12	①②③④⑤
Kang HJ 2015 ^[13]	中国(含香港)、韩国	548	558	60±8	61±8	412/136	403/155	替格瑞洛180 mg 负荷剂量, 90 mg 维持, bid+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	氯吡格雷300 mg 负荷剂量, 75 mg 维持, qd+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	12	①②③④
Park KH 2016 ^[14]	韩国	828	1 128	62.30±12.06	62.24±12.53	528/300	890/238	替格瑞洛180 mg 负荷剂量, 90 mg 维持, bid+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	氯吡格雷300~600 mg 负荷剂量, 75 mg 维持, qd+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	6	①②③④⑤
Wang H 2016 ^[15]	中国哈尔滨	100	100	79±6	80±6	69/31	66/34	替格瑞洛180 mg 负荷剂量, 90 mg 维持, bid+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	氯吡格雷300 mg 负荷剂量, 75 mg 维持, qd+阿司匹林300 mg 负荷剂量, 75~100 mg 维持, qd	12	①②③④⑤

2.2 纳入文献质量评价结果

5项研究^[10, 12-15]均为RCT;3项研究^[10, 14-15]采用系统随机抽样方法;1项研究^[13]未提及分配隐藏,1项研究^[12]未明确双盲信息,1项研究^[12]未提及结局的盲法,所有研究的结局数据均完整,均未选择性报道研究结果,3项研究^[13-15]不清楚是否有其他偏倚,结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 主要心血管不良事件发生率 5项研究^[10, 12-15]均报道了主要心血管不良事件发生率,各研究间无统计学

异质性(P=0.45, I²=0),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者主要心血管不良事件发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.85, 95% CI(0.68, 1.04), P=0.12]。

2.3.2 心血管原因死亡率 5项研究^[10, 12-15]均报道了心血管原因死亡率,各研究间无统计学异质性(P=0.34, I²=12%),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者心血管原因死亡率比较,差异无统计学意义[OR=0.76, 95% CI(0.57, 1.03),

$P=0.08]$ 。

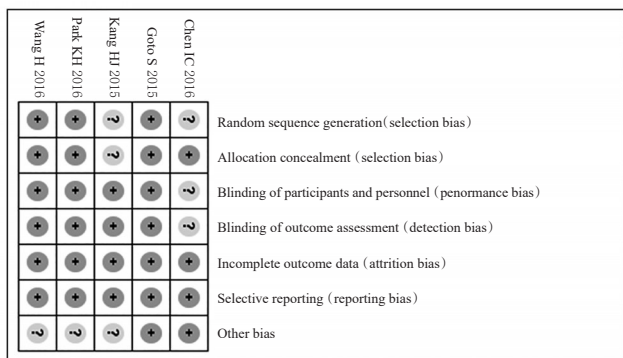


图2 偏倚风险图

Fig 2 Risk of bias summary

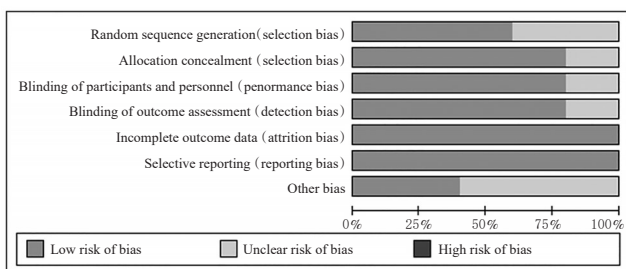


图3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bar graph of bias risk

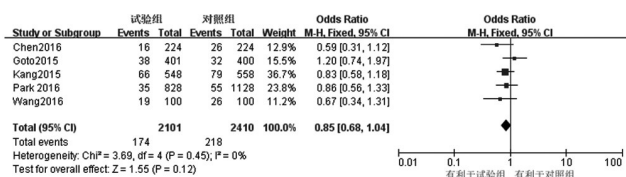


图4 两组患者主要心血管不良事件发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of major adverse cardiovascular events in 2 groups

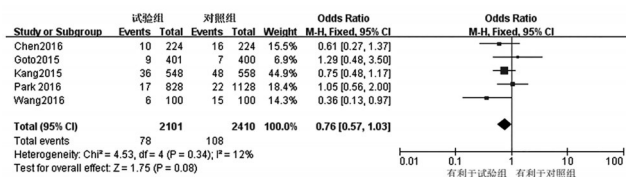


图5 两组患者心血管原因死亡率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of death from cardiovascular causes in 2 groups

2.3.3 脑卒中发生率 5项研究^[10, 12-15]均报道了脑卒中发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.33, I^2=13%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者脑卒中发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.77, 95% CI(0.48, 1.24), $P=0.28]$ 。

2.3.4 主要出血事件发生率 5项研究^[10, 12-15]均报道了主要出血事件发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.16, I^2=45%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见

图7。Meta分析结果显示,试验组患者主要出血事件发生率显著高于对照组[OR=1.54, 95% CI(1.19, 1.99), $P=0.001]$ 。

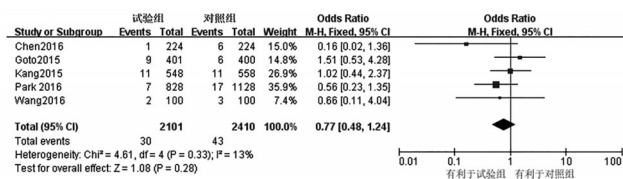


图6 两组患者脑卒中发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of stroke in 2 groups

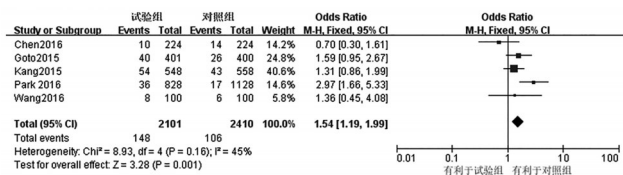


图7 两组患者主要出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of major bleeding events in 2 groups

2.3.5 次要出血事件发生率 4项研究^[10, 12, 14-15]报道了次要出血事件发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.74, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者次要出血事件发生率显著高于对照组[OR=1.80, 95% CI(1.40, 2.32), $P<0.00001]$ 。

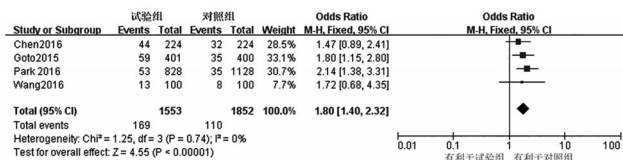


图8 两组患者次要出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of minor bleeding events in 2 groups

2.4 敏感性分析

以主要心血管不良事件发生率为指标,通过逐一剔除文献来进行敏感性分析。结果发现,当剔除Park KH等^[14]的研究后,各研究间异质性改变最为显著,但仍提示异质性较小($P=0.30, I^2=19%$)。Meta分析结果显示,两组患者主要心血管不良事件发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.84, 95% CI(0.66, 1.07), $P=0.16]$ 。这提示本研究结果的敏感性较低,结果较为稳健可信。

2.5 发表偏倚分析

以主要心血管不良事件发生率、主要出血事件发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图9、图10。结果显示,各研究散点均位于倒漏斗图中上方,且较均匀分布于中线两侧,图形基本对称,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

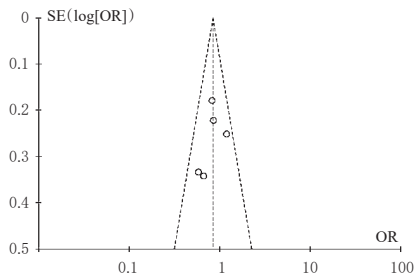


图9 主要心血管不良事件发生率的倒漏斗图

Fig 9 Inverter funnel plot of the incidence of major adverse cardiovascular events

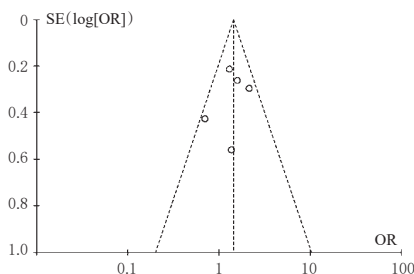


图10 主要出血事件发生率的倒漏斗图

Fig 10 Inverter funnel plot of the incidence of major bleeding events

3 讨论

ACS是临床常见的危急重症,规范ACS管理是改善患者预后、降低病死率的关键,无论患者接受的是药物溶栓还是PCI术治疗,DAPT均是ACS管理的基石^[16]。P2Y₁₂受体抑制剂是DAPT抑制血小板活化与聚集的关键药物,其代表药物氯吡格雷为无活性的前体药物,需要经肝脏细胞色素P₄₅₀酶代谢活化后才能抑制血小板P2Y₁₂受体,因此在口服氯吡格雷2~5 h后才能达到药物浓度峰值;而替格瑞洛是直接作用且作用可逆的P2Y₁₂受体抑制剂,其药物浓度可在口服2 h后达到峰值,发挥作用快速,更适合急性发作的ACS患者,以及时地抑制血栓形成^[17]。与氯吡格雷相比,替格瑞洛在口服负荷剂量6周后的小血小板抑制率显著增高,证明其较氯吡格雷有更强的血小板抑制作用^[18]。尽管替格瑞洛比氯吡格雷起效更快且作用更强,但该药的出血以及呼吸困难等不良反应的发生风险也显著增加,故在临床实践中,虽然替格瑞洛已逐渐替代氯吡格雷成为DAPT的一线用药,但关于替格瑞洛的安全性和有效性仍存在争议^[19]。

心血管不良事件是导致ACS患者致残或死亡的主要因素^[20]。有研究发现,ACS患者的血小板高反应性与心血管不良事件发生密切相关,尤其是PCI术后支架内血栓形成^[21]。有研究证实,约有30%的欧美人群携带功能缺失型CYP2C19基因,而约有65%的东亚人群携带有功能缺失型CYP2C19基因,这可能是东亚人群具有比欧美人群更高的血小板反应性的主要原因^[22]。但也有研究指出,东亚人群比欧美人群更少发生血栓所致的缺

血事件以及PCI术后支架内血栓形成,上述现象被称为“亚洲悖论”^[9]。此外,出血事件也是导致患者中断抗血小板治疗及非心血管原因死亡的主要原因^[23]。即使血小板反应性水平一致,与欧美患者相比,东亚ACS患者总是发生更多的出血事件,提示血小板反应性与出血风险的关系可能因种族的不同而有所差异^[24]。替格瑞洛的药效学试验证明,替格瑞洛比氯吡格雷具有更高的血小板抑制率^[18]。但较低的血小板抑制率能否为东亚ACS患者带来更大的心血管获益,还需要进一步权衡^[6]。本研究结果显示,两组患者主要心血管不良事件发生率、心血管原因死亡率、脑卒中发生率比较,差异均无统计学意义,但试验组患者主要出血事件发生率、次要出血事件发生率均显著高于对照组。这提示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛并不能为ACS患者带来更多的心血管获益,反而增加了出血风险。

虽然PLATO试验证明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可为ACS患者减少心血管不良事件的发生且不增加主要出血风险^[7],但该研究纳入的东亚患者不足患者总数的6%。Yun JE等^[25]的回顾性研究共纳入了70 715例韩国ACS患者,结果发现,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可显著增加患者出血风险(危险比为1.23, $P < 0.001$),不能减少主要心血管不良事件发生风险(危险比为1.00, $P = 0.96$),但可减少心血管原因死亡率(危险比为0.62, $P < 0.05$)。Goto S等^[10]研究发现,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可显著增加患者的主要出血风险(10.3% vs. 6.8%)和次要出血风险(15.2% vs. 9.2%),且未带来明显的心血管获益。上述文献结果与本研究结果基本一致。

本研究也存在一定的局限性:(1)纳入的研究大多为日本和韩国学者发表的文献,缺乏国内高质量的临床研究,可能导致选择偏倚;(2)纳入的样本量较小,可能存在一定的发表偏倚;(3)未能对不同年龄组的患者进行亚组分析,可能导致报道偏倚。故本结论有待更多大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

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. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.073.
- [2] WRITING GROUP MEMBERS, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4):e38-e360.
- [3] WAN J, WANG P, ZHOU P, et al. Predictors and management of antiplatelet-related bleeding complications for acute coronary syndrome in Chinese elderly patients[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3):1164-1177.
- [4] CURRENT-OASIS 7 INVESTIGATORS, MEHTA SR, BASSAND JP, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes[J]. *N Eng J Med*,

- 2010, 363(10):930-942.
- [5] LEVINE GN, JEONG Y, GOTO S, et al. 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] 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.
- [7] 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.
- [8] CAPODANNO D, ALFONSO F, LEVINE GN, et al. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(23):2915-2931.
- [9] JEONG YH. "East asian paradox": challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014. DOI:10.1007/s11886-014-0485-4.
- [10] 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.
- [11] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2):147-148.
- [12] CHEN IC, LEE CH, FANG CC, 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.
- [13] 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):899-905.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.044.
- [15] WANG H, WANG X. Efficacy and safety outcomes of ticagrelor compared with clopidogrel in Chinese elderly patients with acute coronary syndrome[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016. DOI:10.2147/TCRM.S108965.
- [16] MIYAZAKI Y, SUWANNASOM P, SOTOMI Y, et al. Single or dual antiplatelet therapy after PCI[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(5):294-303.
- [17] FRANCHI F, ANGIOLILLO DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1):30-47.
- [18] CHEN Y, DONG W, WAN Z, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Chinese patients with acute coronary syndrome: a pharmacodynamic analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.030.
- [19] 韩雅玲. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(5):444-453.
- [20] 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.
- [21] TANTRY US, BONELLO L, ARADI D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24):2261-2273.
- [22] SCOTT SA, SANGKUH 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.
- [23] CALCAGNO S, LUCISANO L, MANCONE M, et al. Bleeding versus thrombosis: role of short DAPT in complex lesions[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2015, 63(6):533-546.
- [24] 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.
- [25] YUN JE, KIM YJ, PARK JJ, et al. Safety and effectiveness of contemporary P2Y12 inhibitors in an east Asian population with acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019. DOI:10.1161/JAHA.119.012078.

(收稿日期:2019-10-08 修回日期:2020-03-27)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅