

• 综 述 •

噻吩并吡啶类抗血小板聚集药物研究概况

卜晓斐^{1,2}, 刘 鹏², 付晓丽², 徐为人^{1,2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘 要: 心脑血管疾病严重威胁人类健康, 抗血小板治疗已经被证明可以有效预防和改善心脑血管疾病。噻吩并吡啶类药物是以二磷酸腺苷受体为靶点的一类抗血小板药物, 包括噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷, 是目前临床上应用最为广泛、有效的抗血小板聚集、抗血栓药物, 极大地改善了全球心脑血管患者的健康状况。概括介绍噻吩并吡啶类药物的代谢与起效模式、作用机制、临床应用及药物相互作用等方面的研究进展。

关键词: 噻吩并吡啶类药物; 噻氯匹定; 氯吡格雷; 普拉格雷; 二磷酸腺苷受体

中图分类号: R973.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)01-0043-06

Overview of thienopyridines drugs with effect of antiplatelet aggregation

BU Xiao-fei^{1,2}, LIU Peng², FU Xiao-li², XU Wei-ren^{1,2}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Cardiovascular and cerebrovascular diseases have become the number one killer which could cause death. Antiplatelet therapy has been shown to be effective to do some prevention and improvement. Thienopyridines, including ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel, which are a class of drugs targeting at ADP receptor, have been widely used in clinical practice to greatly improve the health of cardiovascular and cerebrovascular diseases status around the world. The objective of this article is to summarize the research progress in drug metabolism, mode of actions, clinical practice, and the drug-drug interactions of thienopyridines in brief.

Key words: thienopyridines; ticlopidine; clopidogrel; prasugrel; ADP receptor

噻吩并吡啶类药物是至今为止抗血栓治疗中应用最为广泛有效的一类抗血小板聚集药物, 挽救了大量患者的生命与健康。该类药物代表之一, 氯吡格雷的年销售额达百亿美金, 市场份额约占全部抗血栓药物市场的一半, 因此该类药物在抗血栓治疗中占有极为重要的地位。本文就噻吩并吡啶类药物的研发概况、药物代谢与起效模式、临床应用、药物相互作用等方面进行了概述, 期望为研究者提供可靠的信息, 为研发者提供新的视角与思路, 为临床医师提供安全合理应用此类药物的信息。

1 研究概况

噻吩吡啶类药物是一类以噻吩并吡啶为母核的

抗血小板药物, 主要通过拮抗血小板 P2Y₁₂ 受体, 抑制二磷酸腺苷 (ADP) 与其结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/IIIa 复合物的活化, 从而抑制血小板的聚集; 同时减弱其他激活剂通过血小板释放 ADP 途径引起的血小板聚集。

噻氯匹定是该家族中的第一个成员, 最早用于预防血栓性卒中, 后因严重的不良反应, 逐渐被替代。氯吡格雷是第二代噻吩并吡啶类药物, 也是目前临床上应用的主流抗血小板药物。新一代的普拉格雷也已上市, 临床上表现出更强的血小板抑制作用。噻吩并吡啶类药物基本信息见表 1。

2 药物代谢与起效模式

收稿日期: 2011-07-24

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009)

作者简介: 卜晓斐, 女, 硕士研究生, 主要从事药物分析研究。E-mail: buxf@yahoo.cn

*通讯作者 徐为人, 男, 博士生导师, 主要研究方向为药物设计与发现、新药药理学。Tel: (022)23006862 E-mail: xuwr@tjipr.com

噻吩并吡啶类药物都是前药，需要在体内经过肝脏细胞色素 P450 酶系 (CYP450) 代谢转化成活性代谢产物后再起作用。三种前药转化成活性代谢产物的路线相似，先是噻吩并吡啶母核被氧化形成

无活性的 2 位氧化中间体，然后开环形成活性代谢产物 (图 1)，然而其中的酶代谢过程、代谢速率和转化率差异相当大，噻吩并吡啶类药物的药动学参数见表 2。

表 1 噻吩并吡啶类药物基本信息

Table 1 Basic information of thienopyridines drugs

药物名称	商品名	研发公司	首次上市时间与国家	临床现状
噻氯匹定 (Ticlopidine)	Ticlid	Sanofi-aventis	1979, 法国	渐少
氯吡格雷 (Clopidogrel)	Plavix	Sanofi-aventis	1998, 美国	主流
普拉格雷 (Prasugrel)	Effient	Daiichi Sankyo & Eli Lilly	2009, 欧盟	新型

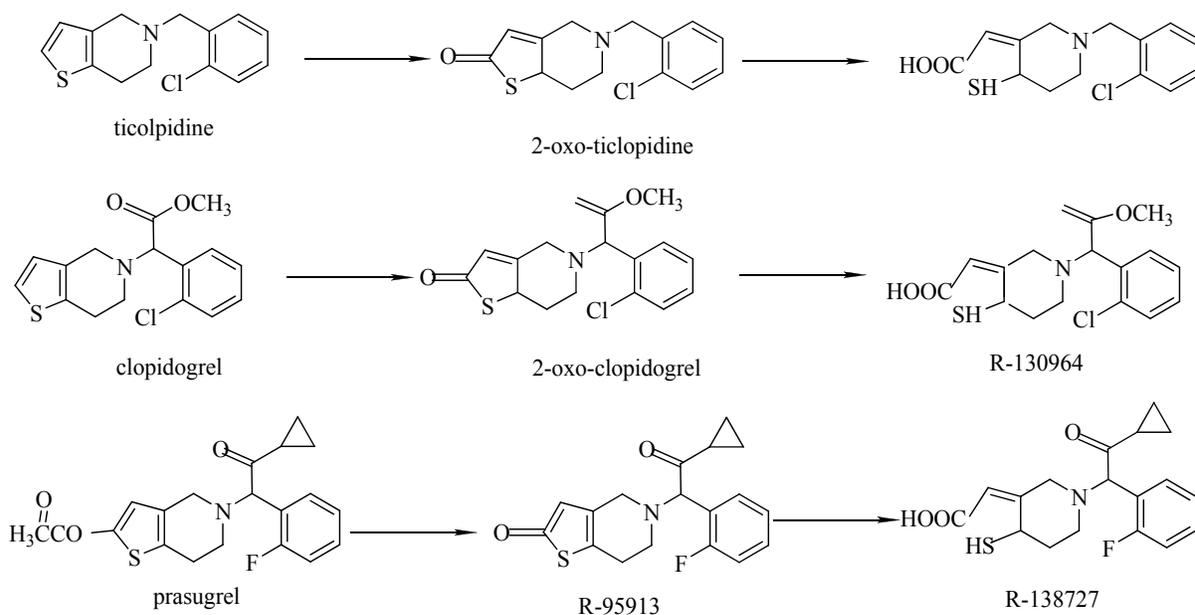


图 1 噻吩并吡啶类药物的体内活性代谢途径

Fig. 1 Metabolism pathways of thienopyridines *in vivo*

表 2 噻吩并吡啶类药物药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of thienopyridines drugs

药品名称	生物利用度/%	达峰时间/h	血浆蛋白结合率/%	活性产物半衰期/h	稳态时间/d	稳态抑制率/%	代谢途径, 代谢率/%
噻氯匹定	80	2	98	—	3~5	50	粪便 25, 尿液 60
氯吡格雷	90~95	1	98~99	0.5	3~7	40~60	粪便 46, 尿液 50
普拉格雷	>79	0.5	98	7.4	2~4	50	粪便 27, 尿液 68

—: 未知

—: unknown

噻氯匹定口服易吸收, 24~48 h 可抑制血小板聚集。饭后比空腹增加 20% 生物利用度。其在体内代谢至少有 5 个主要路径, 绝大部分代谢产物无抗血小板活性。活性代谢产物是经 CYP450 代谢途径产生的^[1]。前药在 CYP2C19 和 CYP2B6 的作用下,

噻吩环被氧化生成中间体 2-氧噻氯匹定^[2], 随后进一步开环, 得到同时包含巯基与羧基的活性代谢产物。

氯吡格雷口服吸收迅速, 2 h 可观察到药效。食物不影响其生物利用度。研究发现, 只有很少一部分氯吡格雷是被 CYP450 所代谢的, 大约 85% 的

物被酯酶氧化成无活性的羧酸衍生物^[3]。活性代谢产物经过两步 CYP450 酶系的代谢反应产生。首先, CYP450 氧化前药生成中间体 2-氧氯吡格雷, 主要是由 CYP2C19 (44.9%)、CYP1A2 (35.8%) 与 CYP2B6 (19.4%) 完成, CYP3A4 在其中起重要作用^[4]。随后, CYP450 水解 2-氧氯吡格雷断裂噻吩环, 得到活性代谢产物 R-130964, 起主要作用的是 CYP3A4 (39.8%)、CYP2B6 (32.9%) 与 CYP2C19 (20.6%)。总体看来, CYP2C19 与 CYP3A4 在活性中间体的形成过程中起重要作用^[5]。

普拉格雷代谢更为高效, 食物不影响其血药浓度。由肠道吸收后, 普拉格雷迅速高效地被羧酸酯酶类水解成硫代内酯中间体 R-95913, 而不产生其他无活性的副产物。然后只经一步肝脏 CYP450 代谢就生成活性代谢产物 R-138727。CYP3A4 与 CYP2B6 在其中起主导作用, 同时其他多种 CYP450 酶 (CYP3A5、CYP2C9、CYP2C19 等) 也可以参与该代谢^[6]。

血小板表面 P2Y₁₂ 受体中的 Cys17 与 Cys270 没有形成二硫键, 是其作为 ADP 受体功能所必需的。噻吩并吡啶类药物活性代谢产物都含有独立的巯基, 巯基选择性地与 Cys17、Cys270 残基结合, 形成共价二硫键, 阻断了 ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合的通路, 从而抑制 ADP 介导的血小板激活。要完全抑制 P2Y₁₂ 受体, 需要两个残基同时形成二硫键, 这可能是高剂量比低剂量更为有效的原因^[4]。活性代谢产物与血小板表面的 P2Y₁₂ 受体结合是通过共价二硫键实现的, 因此是不可逆的, 抑制效用会持续整个血小板生命周期, 约 7~10 d^[7]。

3 临床应用与评价

噻氯匹定, 主要用于治疗冠心病、心肌梗死、脑缺血及动脉硬化血管病, 临床推荐用量为 2 次/d、250 mg/次。噻氯匹定-阿司匹林卒中研究 (TASS) 对发生过卒中的患者比较了 250 mg 噻氯匹定和 650 mg 阿司匹林的疗效。3 年观察结果显示: 噻氯匹定组非致命性卒中和死亡事件较阿司匹林组低 12%, 致命性和非致命性卒中低 21%。加拿大-美国噻氯匹定研究 (CATS) 比较噻氯匹定 (250 mg, 2 次/d) 和安慰剂预防已发生过卒中患者卒中和心肌梗死致死事件的作用, 3 年观察显示噻氯匹定降低 30.2% 的卒中、心肌梗死致死率^[8]。

氯吡格雷, 临床上广泛用于治疗动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征 (ACS), 预防冠状动脉内支架

植入术 (PCI) 后支架内再狭窄和血栓性并发症等, 临床推荐用量为首次 *po* 300 mg, 以后每日顿服 75 mg。氯吡格雷、阿司匹林支架植入后合作性研究 (CLASSICS), 结果显示氯吡格雷组并发症比噻氯匹定组低 50%^[9]。氯吡格雷与阿司匹林预防缺血事件比较研究 (CAPRIE) 中发现, 氯吡格雷对缺血性脑卒中、心肌梗死或血管性死亡疗效明显高于阿司匹林, 其安全性至少相当于中等剂量的阿司匹林。不稳定型心绞痛使用氯吡格雷预防再梗塞事件研究 (CURE) 比较了氯吡格雷-阿司匹林联合用药与阿司匹林单独治疗的差异, 在 3~12 个月的治疗后, 双联用药组心血管致死、非致命性心肌梗死和卒中的发病率降低 20%。

普拉格雷主要应用于 ACS 和 PCI 前后, 药效分别为氯吡格雷和噻氯匹定的 10 倍、300 倍^[4]。每日每次给药 10 mg 或 15 mg 比 75 mg 的氯吡格雷更为有效, 而负荷剂量 60 mg 与 300 mg 氯吡格雷药效相当^[4]。一项随机、双盲、双模拟、平行对照的 TRITON-TIMI 38 实验显示, 相比氯吡格雷, 普拉格雷可以降低 19% 的支架后心血管事件^[10]。支架血栓的发病率约为氯吡格雷组的 50%。普拉格雷的推荐剂量为负荷 60 mg, 以后每日 10 mg 维持; 建议手术前 7 d 停用, 不推荐大于 75 岁的患者使用, 体质量小于 60 kg 的患者维持量为每日 5 mg。

4 药物相互作用

氯吡格雷代谢成活性代谢产物需要多个 CYP450 酶介导, 其中最主要的是 CYP2C19。CYP2C19 竞争性底物药包括: 氟西汀、氟伏沙明、西酞普兰、氯氮平、奥氮平、地西洋、奥美拉唑、艾美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、西咪替丁、氟康唑和酮康唑。其中很多同时又是 CYP3A4 的抑制剂。这些药与氯吡格雷同时服用, 可能会减少氯吡格雷活性代谢产物的转化而降低药效。质子泵抑制剂 (PPIs) 主要是由 CYP2C19 代谢, 因此患者服用 PPIs 存在降低氯吡格雷药效的风险。一些临床研究显示氯吡格雷与 PPIs 共用比单独服用氯吡格雷增大了血管风险^[11-12]。FDA 用药指导也警示了氯吡格雷与 PPIs 的共用风险。然而, 也有一些研究发现氯吡格雷与 PPIs 联用并没有增加血管事件^[13-14]。最近, Harjai 等^[15]发现氯吡格雷与 PPIs 在临床上没有相互作用而影响药效; 相反, 奥美拉唑或艾美拉唑的使用减少了抗血小板治疗的胃肠道损伤, 使得氯吡格雷长期治疗中的停药或中断减少, 从而更有利于抗

血小板治疗。他汀类药物竞争 CYP3A4, 也可能影响到氯吡格雷的代谢。

普拉格雷在体内只需经历一步 CYP450 代谢, 主要是 CYP3A4, 但其他多种酶也可以参与代谢。如果一种酶被抑制, 其他酶仍能够形成适当水平的活性代谢产物。因此普拉格雷及其代谢产物在药物相互作用中的作用较小^[7]。

利福平有利于发挥 CYPs 的活性。Judge 等^[16]研究证明利福平与氯吡格雷联用能够增加氯吡格雷的药效反应。它能提高 CYP 酶活性, 增加氯吡格雷活性代谢产物水平, 从而导致更大的 P2Y₁₂ 拮抗, 更强的血小板抑制作用。而利福平与普拉格雷联用并没有明显促进后者的代谢。

5 “低反应”或“无反应”现象

临床研究显示, 一部分患者对氯吡格雷治疗存在“低反应”或“无反应”现象, 有人习惯上称为“氯吡格雷抵抗”, 主要是指抗血小板治疗后在体外测定血小板聚集受抑制程度在人群中的变异。《急性冠脉综合征非血运重建患者的抗血小板治疗的中国专家共识》中指出“氯吡格雷抵抗”的说法并不准确, 其实是血小板对于抗血小板药物反应多样性的体现。

对于氯吡格雷“低反应”现象尚无准确的定义, 测定方法与标准也不统一, 报道的发生率差异相当大, 国外多数文献报道为 1/3 左右。导致氯吡格雷“低反应”现象发生的原因有多种, 可分为遗传的、临床的和细胞的因素^[17]。如药量不足、药物生物利用度与吸收不好、细胞色素 P450 酶亚型的影响、CYP2C19 遗传性变异的影响, 以及可能的药物相互作用等。由于遗传多态性, 12%~23%的亚洲人对 CYP2C19 底物代谢较差(而白种人的仅为 1%~6%)^[18]。

虽然目前并没有克服氯吡格雷“低反应”现象的正式指导原则, 但一些有效的方法已经被建议实施。包括: 在选择性血管成形术中使用血小板膜糖蛋白 II b/IIIa 受体拮抗剂^[19]; 增加氯吡格雷剂量, 尤其是对糖尿病患者^[20]; 加入第三种抗血小板药物; 用噻氯匹定、普拉格雷或替卡格雷替代等。

6 停药反弹现象

临床观察到, 过早停药是导致支架血栓的强风险因素^[21]。通过支架和药物治疗的 ACS 患者在长期使用氯吡格雷治疗后, 最初停药的 90 d 内往往出现大量临床不良事件^[22]。现有证据显示在氯吡格雷

停药后, 可能伴发“反弹”现象。临床研究发现血小板聚集增加的人, 其体内未成熟的小血小板比例也增加^[23]。这些未成熟的网状血小板拥有极高的血栓形成潜能, 或许可以部分解释氯吡格雷停用后立刻出现的趋血栓性风险。另外, 氯吡格雷抑制血管炎症生物标记物的表达而具有抗炎效果。停用氯吡格雷后, 血管趋炎症性增加。因此, 氯吡格雷停药反弹现象通常定义为: 氯吡格雷停药, 结果导致血小板反应性或血管炎症的一个或者多个参数高于使用氯吡格雷治疗前的基线水平^[24]。

Ho 等^[25]报道了采用氯吡格雷-阿司匹林双联抗血小板治疗 ACS 患者, 停用氯吡格雷 90 d 以内临床不良事件大量发生。药物治疗组中, 17.1%的患者发生死亡或者心肌梗死, 且其中的 60.8%发生在停用氯吡格雷后的 0~90 d。与之相似的, PCI 治疗组中, 患者死亡或心肌梗死发生率为 7.9%, 且其中的 58.9%发生在氯吡格雷停药后的 0~90 d。在该研究中, 停药前期(0~90 d)的不良临床风险概率几乎是后期(91~360 d)的 2 倍多。

氯吡格雷停药后临床事件的机制和病理仍有待讨论。可能的机制包括: (1) 失去了氯吡格雷对 ADP 介导的血小板聚集的抑制作用, 增加了血小板活性, 导致趋血栓风险; (2) 增加的炎症生物标记物导致趋炎症状态, 增加了血管炎症, 有利血栓形成; (3) 失去了氯吡格雷对抑制花生四烯酸介导的血小板聚集的协同作用; (4) 上述几个因素的综合作用^[24]。

Serebruany 等^[26]报道 JUMBO 研究中出现 1 例普拉格雷停药“反弹”事件。一名 48 岁慢性稳定型心绞痛男性患者接受 PCI 术后非依从性停用普拉格雷与阿司匹林, 导致所有血小板指标活性的反弹(至少增加 2 倍), 尤其是 ADP、胶原蛋白介导的聚集, 血小板内皮细胞黏附分子 I、糖蛋白 I b, II b/IIIa 活性, P 选择蛋白、PAR-1 凝血酶受体和凝血酶敏感蛋白的表达。然而, 近期的几个报道称普拉格雷停药后并没有“反弹”现象发生^[27-28]。因此, 该现象还有待进一步研究。

7 联合用药

噻吩并吡啶类药物与其他不同作用机制的抗血栓药物联合应用是临床用药上的一个研究热点。已有临床报道的双联用药有: 噻氯匹定与阿司匹林联用; 氯吡格雷与阿司匹林、阿伐他汀、GP II b/IIIa 受体拮抗剂(如替罗非班)、依达拉奉、吲哚布芬等联用; 普拉格雷与阿司匹林。三联用药有: 阿司匹

林、氯吡格雷和华发林，阿司匹林、氯吡格雷和西洛他唑等联用。临床报道双联、三联用药比单独用药具有更好的抗血小板抗血栓疗效、更少的不良反应，但有些仍存在很大的争议。如何选择药物搭配、如何确定最佳药物剂量、如何准确评价药物效应、减少并发症和达到最佳经济/效益比，则有待更进一步的研究论证。

8 结语

噻吩并吡啶类药物是现今临床上应用最为广泛、有效的抗血小板、抗血栓药物。它们的出现及结构改进挽救了众多患者的生命，极大地改善了心脑血管病人的健康质量。噻氯匹定因严重的不良反应，使用渐少。氯吡格雷代谢快，药效高，不良反应小，占据近一半的抗血栓药物市场。近 10 年来，阿司匹林加氯吡格雷双联抗血小板治疗已经成为预防和阻止接受 PCI 的 ACS 患者不良心血管事件的标准用药。上市的新一代普拉格雷具有更快的起效时间、更强的血小板抑制作用，并且没有“低反应”或者“无反应”现象的发生，具有广阔的临床应用前景。

自从噻氯匹定上市以来，噻吩并吡啶类药物已经经历了 30 多年的发展，各方面的研究已相当成熟，疗效和安全方面显著提高。然而作为临床一线用药，噻吩并吡啶类药物还有许多不尽如人意的地方，如氯吡格雷的个体差异和普拉格雷的出血风险等。研究者还在继续寻找疗效更好、风险更低的新药。从近年来抗血小板药物的研发进展上来看，主要工作还是集中在上市药物的改造上。氯吡格雷和普拉格雷的相继成功提示：在现有药物基础上进一步修饰与改进，研发出更为高效、安全的新型噻吩并吡啶类药物将成为新的机遇与挑战。

另外，鉴于血栓性疾病的多样性与不同抗血栓药物作用模式的巨大差别，临床医师根据患者的病史及个体差异情况合理选择用药就显得尤为重要，医师应根据临床获益情况及出血风险等来选择最佳治疗药物及制定最佳剂量方案，以确保药物在特殊人群中使用的安全性。随着对抗血小板药物更为深入的研究以及各领域新技术的不断涌现，相信能够找到具有疗效/危险比、疗效/价格比更高的、使用更为便捷的抗血小板治疗方案。

参考文献

[1] Yoneda K, Iwamura R, Kishi H, *et al.* Identification of the active metabolite of ticlopidine from rat *in vitro* meta

bolites [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142(3): 551-557.

- [2] Richter T, Murdter T E, Heinkele G, *et al.* Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(1): 189-197.
- [3] Savi P, Combalbert J, Gaich C. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A [J]. *Thromb Haemost*, 1994, 72(2): 313-317.
- [4] Hashemzadeh M, Goldsberry S, Furukawa M, *et al.* ADP receptor-blocker thienopyridines: Chemical structures, mode of action and clinical use a review [J]. *J Invasive Cardiol*, 2009, 21(8): 406-412.
- [5] Mackenzie I S, Coughtrie M W H, MacDonald T M, *et al.* Antiplatelet drug interactions [J]. *J Intern Med*, 2010, 268(6): 516-529.
- [6] Rehmel J L F, Eckstein J A, Farid N A, *et al.* Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(4): 600-607.
- [7] Riley A B, Tafreshi M J, Haber S L. Prasugrel: A novel antiplatelet agent [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65(11): 1019-1028.
- [8] Gent M, Blakely J A, Easton J D, *et al.* The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke [J]. *Lancet*, 1989, 8649(1): 1215-1220.
- [9] Bertrand M E, Rupprecht H J, Urban P, *et al.* Double-blind study of the safety of clopidogrel with an without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS) [J]. *Circulation*, 2000, 102(6): 624-629.
- [10] Wiviott S D, Braunwald E, McCabe C H, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [11] Juurlink D N, Gomes T, Ko D T, *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [J]. *Can Med Assoc J*, 2009, 180(7): 713-718.
- [12] Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(12): 1038-1039.
- [13] Rassen J A, Choudhry N K, Avorn J, *et al.* Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome [J]. *Circulation*,

- 2009, 120(23): 2322-2334.
- [14] Bhatt D L, Cryer B L, Contant C F, *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1909-1917.
- [15] Harjai K J, Shenoy C, Orshaw P, *et al.* Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators [J]. *Circ Cardiovasc Intervent*, 2011, 4(2): 162-170.
- [16] Judge H M, Patil S B, Buckland R J, *et al.* Potentiation of clopidogrel active metabolite formation by rifampicin leads to greater P2Y₁₂ receptor blockade and inhibition of platelet aggregation after clopidogrel [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(8): 1820-1827.
- [17] Angiolillo D J, Bhatt D L, Gurbel P A, *et al.* Advances in antiplatelet therapy: Agents in clinical development [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3A): 40A-51A.
- [18] Desta Z, Zhao X, Shin J G, *et al.* Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(12): 913-958.
- [19] Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, *et al.* Tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel (3T/2R), rationale for the study and protocol design [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22(4): 313-320.
- [20] Angiolillo D J, Shoemaker S B, Desai B, *et al.* Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease-results of the optimizing antiplatelet therapy in diabetes mellit US (OPTIMUS) study [J]. *Circulation*, 2007, 115(6): 708-716.
- [21] van Werkum J W, Heestermans A, Zomer C. The dutch stent thrombosis registry. Predictors of coronary stent thrombosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(16): 1399-1409.
- [22] Ho M, Tsai T, Wang T. Adverse events after stopping clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients. Insights from a large integrated healthcare delivery system [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 303-308.
- [23] Wurtz M, Grove E, Wulff L. Patients with previous definite stent thrombosis have a reduced antiplatelet effect of aspirin and a larger fraction of immature platelets [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(8): 828-835.
- [24] Nalyaka S, Timothy W, Nick C. Clopidogrel withdrawal: Is there a "rebound" phenomenon? [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(2): 211-220.
- [25] Ho M, Peterson E, Wang L. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome [J]. *J Am Med Assoc*, 2008, 299(5): 532-539.
- [26] Serebruany V L, Midei M G, Meilman H, *et al.* Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(7): 863-866.
- [27] Angiolillo D J, Jakubowski J A, Frelinger M U, *et al.* Lack of rebound in platelet reactivity following cessation of prasugrel or clopidogrel in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease: insights from OPTIMUS-3 [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(4): 389-389.
- [28] Jakubowski J A, Li Y G, Payne C D, *et al.* Absence of "rebound" platelet hyperreactivity following cessation of prasugrel [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(1): 174-176.