

## 不同低剂量替格瑞洛联合阿司匹林治疗急、慢性冠心病的研究进展

王楠<sup>1,2,3</sup>, 王辉<sup>2,3,4</sup>, 张洁<sup>1,2,3</sup>, 黄晓霞<sup>1,2,3</sup>, 张贵敏<sup>1,2,3</sup>, 田云文<sup>1,2,3</sup>, 刘文生<sup>1,2,3\*</sup>

1. 天津市第三中心医院 药剂科, 天津 300170
2. 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津 300170
3. 天津市人工细胞工程技术研究中心, 天津 300170
4. 天津市第三中心医院 心脏中心, 天津 300170

**摘要:** 替格瑞洛作为一种新型抗血小板药物, 常与阿司匹林联用治疗急性冠脉综合征或有心肌梗死病史且伴有至少一种动脉粥样硬化血栓形成事件高危因素的患者, 但对于亚洲人群可伴随更高的出血风险, 为此越来越多的研究聚焦于低剂量替格瑞洛的疗效和安全性。系统检索了国内外有关低剂量替格瑞洛联合阿司匹林在冠心病患者中的临床应用, 对文献进行整理, 从对血小板功能的影响, 治疗急性冠脉综合征、稳定型冠心病的效果以及药物安全性的角度, 对不同治疗方案的临床效果进行评价, 并对当前正在进行的研究以及未来的研究方向进行展望。

**关键词:** 替格瑞洛; 急性冠脉综合征; 急性冠心病; 慢性冠心病; 抗血小板

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1330-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.045

## Research progress of low-dose ticagrelor combined with aspirin for acute and stable coronary heart disease

WANG Nan<sup>1,2,3</sup>, WANG Hui<sup>2,3,4</sup>, ZHANG Jie<sup>1,2,3</sup>, HUANG Xiao-xia<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Gui-min<sup>1,2,3</sup>, TIAN Yun-wen<sup>1,2,3</sup>, LIU Wen-sheng<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Pharmacy, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China
2. Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Tianjin 300170, China
3. Tianjin Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin 300170, China
4. Department of Cardiology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

**Abstract:** As a new type of antiplatelet drug, ticagrelor is often used in combination with aspirin to treat patients with acute coronary syndrome or a history of myocardial infarction accompanied by at least one high-risk factor for atherosclerotic thrombosis events. But for Asian populations, ticagrelor displayed a higher risk of bleeding. For this reason, more and more studies have focused on the efficacy and safety of low-dose ticagrelor. This review systematically searched the clinical studies of low-dose ticagrelor combined with aspirin in patients with coronary heart disease. We reviewed these literatures, and evaluated the clinical effects of different therapeutic regimens. From the aspects of the effect on platelet function, the effect of treating acute coronary syndrome and stable coronary heart disease, and drug safety, the current ongoing research and future research directions were looked forward.

**Key words:** ticagrelor; acute coronary syndrome; acute coronary heart disease; stable coronary heart disease; antiplatelet

替格瑞洛是第 3 代 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂, 目前越来越广泛地应用于急性冠脉综合征、稳定型冠心病患者冠脉支架置入术后的治疗, 是多国指南推荐的一线药物。对于上述两类人群, 均首先给予负荷剂

量替格瑞洛 180 mg、阿司匹林 325 mg 顿服, 此后给予替格瑞洛 90 mg, 2 次/d, 联合阿司匹林 75~100 mg, 1 次/d, 治疗至少 1 年。该方案疗效不劣于氯吡格雷, 而且不增加大出血发生率<sup>[1-2]</sup>。但针对

收稿日期: 2021-01-05

基金项目: 天津市医院协会医院管理研究项目 (20192203)

作者简介: 王楠, 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学、药事管理。E-mail: wangnantjszx@163.com

\*通信作者: 刘文生, 主任药师, 研究方向为医院药学、临床药学、药事管理。E-mail: 1323014021@qq.com

亚洲人群的 PHILO 研究则显示,替格瑞洛组的心血管事件发生率低于氯吡格雷组,但大出血的发生率较高<sup>[3]</sup>。此后,许多在亚洲人群中的观察性研究显示,替格瑞洛组的缺血风险相似或优于氯吡格雷组<sup>[4-10]</sup>,但出血风险更高<sup>[4,7,9-10]</sup>。在 2018 年更新的东亚急性冠脉综合征或接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者抗血小板治疗专家共识也指出,与欧美人群相比,东亚人群存在更低的缺血风险(尤其在冠心病人群)和更高的出血风险<sup>[11]</sup>。临床上时常遇到使用替格瑞洛后出血的患者,导致用药无法依从;也有使用后脑出血直接死亡的案例。为此,替格瑞洛的用药剂量再次成为关注的对象。本文系统检索并梳理了国内外有关低剂量替格瑞洛联合阿司匹林治疗急、慢性冠心病的疗效和安全性,采用国际常用的主要不良心血管事件(MACE)即心血管死亡、心梗、卒中复合终点,作为疗效评价的主要终点,以及 PLATO 研究的出血定义,对研究结果进行综合分析。

### 1 低剂量替格瑞洛的抗血小板活性

从 2014 年起,便有学者开始关注低剂量替格瑞洛的抗血小板活性,Hiasa 等<sup>[12]</sup>研究发现,在联合阿司匹林的情况下,替格瑞洛 45 mg、2 次/d 对血小板的抑制作用弱于常规剂量,但是显著强于氯吡格雷 75 mg、1 次/d。Li 等<sup>[13]</sup>、Xue 等<sup>[14]</sup>也得出了类似的结论。He 等<sup>[15-16]</sup>两项研究显示替格瑞洛 22.5 mg、2 次/d 联合阿司匹林的血小板抑制作用显著强于氯吡格雷 75 mg、1 次/d 与阿司匹林组合的双联抗血小板方案。

对于不同剂量的替格瑞洛,60、90 mg 的抗血小板作用无显著差异。Storey 等<sup>[17]</sup>研究显示,替格

瑞洛 60 mg、2 次/d 的 P2Y<sub>12</sub> 反应单元 (PRU) 稍高于常规剂量,但无统计学意义。Park 等<sup>[18]</sup>、Li 等<sup>[13]</sup>研究得出了同样的结论。替格瑞洛 45 mg 与 90 mg 相比,抗血小板作用显著降低,这在多篇研究中得到证实<sup>[13,16,19]</sup>,但 Xue 等<sup>[14]</sup>的研究中,两组 PRU 无显著差异。仅 Li 等<sup>[13]</sup>对 45、60 mg 替格瑞洛进行了比较,结果显示 45 mg 替格瑞洛的抗血小板作用稍差,但两组 PRU 和血小板抑制率均无显著差异。替格瑞洛 45 mg、2 次/d 的 PRU 低于 90 mg、1 次/d 和 22.5 mg、2 次/d,前者无统计学差异<sup>[20]</sup>,后者有统计学意义<sup>[16]</sup>。目前在亚洲人群中开展低剂量替格瑞洛临床研究的理论基础就在于其较强的血小板功能抑制作用。

综上所述,不同剂量替格瑞洛抗血小板作用直接比较的关系见图 1,PRU 和血小板抑制率的结果见图 2。

## 2 低剂量替格瑞洛的临床疗效和安全性

### 2.1 治疗急性冠脉综合征

给予双抗治疗 12 个月的研究表明,采用低剂量替格瑞洛治疗急性冠脉综合征可以达到与标准剂量相近的疗效,并且优于氯吡格雷,且低剂量替格瑞洛的大出血风险较常规剂量显著降低。李康博等<sup>[9]</sup>将 351 名不稳定型心绞痛非血运重建的患者随机分为 3 组,分别给予替格瑞洛 45 mg、2 次/d,替格瑞洛 90 mg、2 次/d,氯吡格雷 75 mg、1 次/d,3 组均联合阿司匹林 100 mg、1 次/d,治疗 12 个月后,两组替格瑞洛患者 MACE、心血管死亡的发生率无显著差异,且均显著低于氯吡格雷组。在安全性方面,3 组致命/危及生命的出血之间无显著差异,但低剂量组其他大出血的发生率与氯吡格雷近似,显

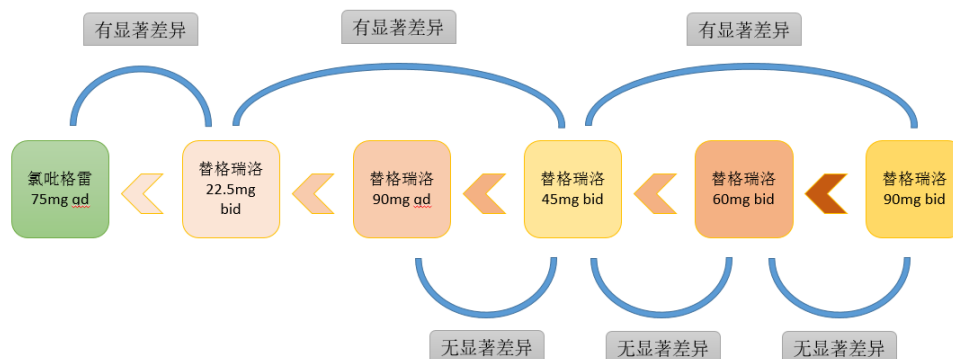
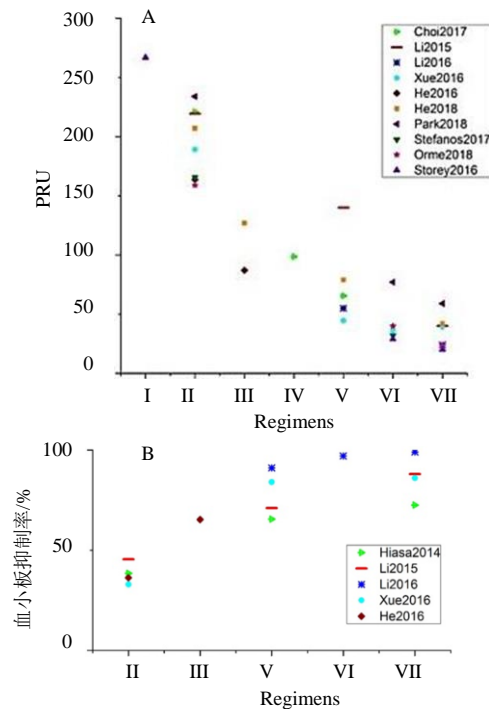


图 1 不同剂量替格瑞洛与氯吡格雷的抗血小板作用直接比较关系图

Fig. 1 Direct comparison of the antiplatelet effects of different doses of ticagrelor and clopidogrel



I-安慰剂 II-氯吡格雷 75 mg, 1 次/d III-替格瑞洛 22.5 mg, 2 次/d IV-替格瑞洛 90 mg, 1 次/d V-替格瑞洛 45 mg, 2 次/d VI-替格瑞洛 60 mg, 2 次/d VII-替格瑞洛 90 mg, 2 次/d  
I-placebo II-clopidogrel 75 mg, qd III-ticagrelor 22.5 mg, bid IV-ticagrelor 90 mg, qd V-ticagrelor 45 mg, bid VI-ticagrelor 60 mg, bid VII-ticagrelor 90 mg, bid

图 2 不同治疗方案测定的 PRU 结果 (A) 和血小板抑制率结果 (B)

Fig. 2 PRU values (A) and IPA values (B) of different treatment regimens

著低于常规剂量组。杨巧妮等<sup>[21]</sup>将 148 位 75 岁以上肾功能不全的急性冠脉综合征患者分为 2 组, 一组给予常规剂量替格瑞洛联合阿司匹林, 另一组将替格瑞洛的负荷剂量和维持剂量均减半, 观察 12 个月, 低剂量组 MACE 发生率为 11.54%, 常规剂量组为 5.21%, 但两组之间差异无明显统计学意义, 此外, 两组心血管死亡的发生率相近 (低剂量 1.9% vs 常规剂量 2.1%)。安全性方面, 低剂量组大出血发生率为 9.6%, 常规剂量组为 24.0% ( $P=0.033$ )。在郑若龙等<sup>[22]</sup>的研究中, 106 名 70 岁以上的置入第 2 代药物涂层支架的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者, 服用氯吡格雷 75 mg、1 次/d 联合阿司匹林治疗 6 个月后, 按相同比例随机将 P2Y12 受体抑制剂方案变更为替格瑞洛 60 mg、2 次/d, 氯吡格雷 75 mg、1 次/d, 氯吡格雷 50 mg、1 次/d。继续治疗 6 个月, 替格瑞洛组 1 例需要血运重建, 常规剂量氯吡格雷组发生心力衰竭 1 例, 需要再次血运重建

1 例, 而低剂量氯吡格雷组发生心源性死亡 1 例, 心力衰竭 1 例, 需要再次血运重建 2 例, 反复发作心绞痛 2 例。提示低剂量替格瑞洛与氯吡格雷疗效相当, 优于低剂量氯吡格雷。安全性方面, 低剂量替格瑞洛组发生消化道出血、眼底出血、皮下出血各 1 例, 常规剂量氯吡格雷组发生 2 例消化道出血和 1 例皮下出血。

在实际应用中, 也可参考血小板功能检测的结果, 为患者选择个体化的治疗方案。王文露<sup>[23]</sup>在 114 例急性心肌梗死患者行直接 PCI 术后 1 个月时, 将血小板聚集率 < 25% 的服用替格瑞洛的患者的服药剂量, 由 90 mg、2 次/d 降至 45 mg、2 次/d, 血小板聚集率 > 25% 的患者继续服用替格瑞洛 90 mg、2 次/d, 之前服用氯吡格雷的患者继续服用氯吡格雷。分组后 1 个月时, 低剂量替格瑞洛组患者的平均血小板聚集率已超过标准剂量组, 两组差别无统计学意义, 且均显著低于氯吡格雷组。术后 6 个月时, 3 组心血管事件发生率无显著差异。低剂量替格瑞洛组和氯吡格雷组出血事件发生率显著低于常规剂量替格瑞洛组, 低剂量替格瑞洛组呼吸困难的发生率也较常规剂量组显著降低。

在两项疗程较短的研究中, 通过 1 个月的随访, 无论低剂量组还是常规剂量组均无心血管事件发生。孟海燕等<sup>[24]</sup>将 584 名急性冠脉综合征患者分别给予替格瑞洛 90 mg、2 次/d (450 例), 替格瑞洛 45 mg、2 次/d (26 例) 和氯吡格雷 75 mg、1 次/d (108 例), 3 组均联用阿司匹林。观察 1 个月后, 3 组 MACE 均为 0, 大出血分别发生 2、0、1 例。类似的, 张晓<sup>[25]</sup>将 77 位急性冠脉综合征患者随机分为两组, 一组给予常规剂量替格瑞洛联合阿司匹林, 另一组将替格瑞洛剂量减半。观察 1 个月后, 两组 MACE、大出血发生率均为 0。由此可见, 低剂量替格瑞洛在急性冠脉综合征患者短期治疗中是安全有效的, 但仍需大样本、长疗程的研究进行证实。

有两项进行的随机对照试验 NCT03620760、NCT03381755, 分别纳入不稳定型心绞痛择期支架置入术和急性冠脉综合征行 PCI 治疗的患者, 两个研究均使用替格瑞洛 45 mg、2 次/d 双抗作为低剂量组, 90 mg、2 次/d 双抗作为常规剂量组, 研究分别随访 24、12 个月。

## 2.2 治疗高危的稳定型冠心病

通常情况下, 稳定型冠心病使用阿司匹林单药

进行二级预防,但对于合并其他危险因素的患者如急性冠脉综合征 1 年以上、合并糖尿病等,双抗可能带来更多获益。因此,国际上开展了多项低剂量替格瑞洛联合阿司匹林对稳定型冠心病患者进行二级预防的研究。

PEGASUS-TIMI54 研究是全球第一个大规模的低剂量替格瑞洛临床应用的随机对照研究<sup>[26]</sup>,全球 31 个国家参与其中,研究纳入了 21 162 名 50 岁以上的 1~3 年陈旧心梗患者,并且合并 1 个高危因素,包括:65 岁以上、需要药物治疗的糖尿病、两次发生心梗、冠脉多支病变或慢性肾功能不全(肌酐清除率 $<60$  mL/min)。将患者随机分为 3 组,替格瑞洛 90 mg、2 次/d(常规剂量组)联合阿司匹林双抗,替格瑞洛 60 mg、2 次/d(低剂量组)双抗,阿司匹林单抗。结果显示,两个双抗组的 MACE 较单抗组均明显下降(7.85% vs 7.77% vs 9.04%),具体来看,常规剂量组的冠心病死亡显著降低,低剂量组的卒中显著降低,两组的心肌梗死均明显降低,但是心血管死亡和全因死亡虽有所下降,但无统计学差异,相比之下,低剂量组的风险比更低。

亚组研究中,合并糖尿病患者使用替格瑞洛后,MACE 和心血管死亡绝对风险的下降相较于非糖尿病患者群风险的降低均更加明显。而低剂量组 MACE(10.00% vs 10.14%)和心血管死亡(3.79% vs 4.97%)的发生率较常规剂量组反而更低<sup>[27]</sup>。对于冠脉多支病变患者,与非冠脉多支病变患者相比,使用替格瑞洛后,MACE 和心血管死亡的相对和绝对风险的下降均更加明显。在冠脉多支病变人群中,不同剂量替格瑞洛组 MACE 发生率均显著降低,心血管死亡的降低无统计学差异,常规剂量组冠脉事件的发生率略低于低剂量组(5.91% vs 6.12%),但心血管死亡的发生则高于低剂量组(2.74% vs 2.34%)<sup>[28]</sup>。

合并糖尿病方面,Steg 等<sup>[29]</sup>开展了 THEMIS 研究,对稳定型冠心病(定义为此前的 PCI、冠脉搭桥或冠脉造影至少一根血管狭窄 50%以上,满足至少 1 项)合并 2 型糖尿病的患者应用替格瑞洛联合阿司匹林的方案进行终身二级预防,以阿司匹林单抗作为对照,研究初期替格瑞洛的剂量为 90 mg、2 次/d,研究后期无论已纳入的患者还是新纳入的患者均使用 60 mg、2 次/d 的方案。共 19 220 人纳入研究,中位随访 39.9 个月,结果显示双抗组比单抗组治疗终止率更高(34.5% vs 25.4%),心血管不

良事件(包括心血管死亡、心梗、卒中)更少(7.7% vs 8.5%, $P=0.04$ ),TIMI 大出血更多(2.2% vs 1.0%, $P<0.001$ ),其中颅内出血为 0.7% vs 0.5% ( $P=0.005$ ),而致命的出血两组无显著差异(0.2% vs 0.1%, $P=0.11$ )。在缺血和出血复合终点,两组无显著差异(10.1% vs 10.8%)。但进一步对研究中的剂量亚组进行分析,可以发现 60 mg 组与对照组相比 MACE 显著降低,90 mg 组无显著降低;另一方面,60 mg 组的大出血无显著升高,而 90 mg 组的大出血显著增加。说明在稳定型冠心病合并 2 型糖尿病患者群中,使用低剂量替格瑞洛双抗长期治疗的获益大于风险。

在 THEMIS 的亚组研究 THEMIS-PCI 研究<sup>[30]</sup>中,只分析有 PCI 历史的患者,11 154 人纳入研究,中位随访 3.3 年,结果显示替格瑞洛组 MACE 更低(7.3% vs 8.6%, $P=0.013$ ),两组心血管死亡和全因死亡无显著差异,TIMI 大出血更多(2.0% vs 1.1%, $P<0.001$ ),其中颅内出血为 0.6% vs 0.6% ( $P=0.45$ ),而致命的出血两组无显著差异(0.1% vs 0.1%, $P=0.83$ )。与 THEMIS 研究不同的是,替格瑞洛组在缺血和出血复合终点是显著获益的(9.3% vs 11.0%, $P=0.005$ )。

RAPID EXTEND 研究(NCT03729401)同样纳入心肌梗死 PCI 术后双抗治疗 1 年的稳定患者,随机分为低剂量替格瑞洛(60 mg、2 次/d)双抗组、低剂量替格瑞洛(60 mg、2 次/d)单抗组和个体化给药单抗组,观察治疗 1~3 年后的安全性和临床结局,该研究计划于 2021 年 10 月完成。另一项中国的注册研究(ChiCTR1900024834)则纳入接受 PCI 术治疗 1 年的高危急性冠脉综合征患者,观察 12 个月后不同抗栓方案对患者各终点事件的影响。

### 2.3 PCI 治疗

阿司匹林联合氯吡格雷或常规剂量替格瑞洛一直作为稳定型冠心病 PCI 患者的主要方案。研究者也在探索使用低剂量替格瑞洛能否获得类似的效果。

在英国进行的单中心 STEEL-PCI 研究<sup>[31]</sup>,观察了不同治疗方案对稳定型冠心病进行 PCI 术后的影响,将患者按相同比例随机分为 3 组,其中两组在术前 2 h 给予 180 mg 负荷剂量替格瑞洛,之后分别给予 60、90 mg,2 次/d,第 3 组在术前 4 h 给予 600 mg 负荷剂量氯吡格雷或连续服用 75 mg 氯吡格雷至少 5 d,此后给予 75 mg、1 次/d。3 组均联用

阿司匹林。最终有 162 人完成研究, 观察 30 d 后, 3 组均未出现心肌梗死、卒中、心血管死亡, 也未发生不良的心脏事件和支架内血栓。赵宏伟等<sup>[32]</sup>将 357 例成功接受 PCI 的冠状动脉慢性完全闭塞病变患者随机分为两组, 一组给予替格瑞洛 60 mg、2 次/d, 另一组给予氯吡格雷 75 mg、1 次/d, 两组均联合阿司匹林。随访 1 年, 替格瑞洛组心血管事件复合终点的发生率显著低于氯吡格雷组 (5.1% vs 11.5%), MACE 的发生率也有所下降 (2.86% vs 3.85%)。韩国一项针对高风险复杂 PCI 患者应用低剂量替格瑞洛的 TAILORED-CHIP 研究也在进行中 (NCT03465644)。

安全性方面, 在中国进行的一项多中心观察性研究 (SUPERIOR 研究) 中, 通过基线信息配对, 分析了 2 220 例使用双抗的冠心病患者治疗 5 d 的安全性, 替格瑞洛 45 mg、2 次/d, 90 mg、1 次/d, 90 mg、2 次/d 和氯吡格雷 75 mg、1 次/d 微小出血的发生率分别为 3.12%、1.79%、5.90%、1.08%, 仅常规剂量替格瑞洛组发生了 1 例胃肠道出血<sup>[33]</sup>。

### 3 结语

多项研究显示低剂量替格瑞洛的血小板抑制作用与常规剂量相当, 且显著优于氯吡格雷。鉴于亚洲人群的高出血风险, 在使用标准剂量替格瑞洛时, 应警惕出血风险, 尤其是对于那些之前发生过卒中、高龄、低体质量以及反复出血的患者, 可考虑使用低剂量替格瑞洛作为替代。

在急性冠脉综合征患者的应用中, 针对东亚人群, 低剂量替格瑞洛可有效抑制血小板功能, 降低 MACE 事件发生率, 同时不增加出血的发生率, 可更好地平衡出血和缺血风险, 但仍需大型随机对照的临床研究证实。目前国际观点认为 60 mg、2 次/d 联合阿司匹林 75~100 mg、1 次/d 可作为高缺血风险急性冠脉综合征人群 1 年后抗血小板治疗方案。

多个低剂量替格瑞洛单抗研究也取得了重大突破, 包括 GLOBAL LEADERS 研究、TWILIGHT 研究以及正在进行的 NCT03881943 研究, 这也为临床个体化治疗方案的制定提供了更多依据。此外, 低剂量替格瑞洛联合抗凝药以及在氯吡格雷抵抗患者中的应用也是目前的研究热点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Cannon C P, Husted S, Harrington R A, *et al.* Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first

reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1844-1851.

- [2] Wallentin L, Becker R C, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [3] Goto S, Huang C H, Park S J, *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.
- [4] Xin Y G, Zhang H S, Li Y Z, *et al.* Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel with different dosage in high-risk patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 275-279.
- [5] Wang H Y, Li Y, Xu X M, *et al.* Impact of baseline bleeding risk on efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in Chinese patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(17): 2017-2024.
- [6] Xin Y G, Li J L, Cao X, *et al.* Efficacy and safety of different antiplatelet strategies in survivors of myocardial infarction with acute coronary syndrome [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(10): 2090-2101.
- [7] Chen I C, Lee C H, Fang C C, *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.
- [8] Lee C H, Cheng C L, Yang Y K, *et al.* Cardiovascular and bleeding risks in acute myocardial infarction newly treated with ticagrelor vs. clopidogrel in Taiwan [J]. *Circ J*, 2018, 82(3): 747-756.
- [9] Park K H, Jeong M H, 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, 215: 193-200.
- [10] Sim D S, Jeong M H, Kim H S, *et al.* Utility of GRACE and ACUITY-HORIZONS risk scores to guide dual antiplatelet therapy in Korean patients with acute myocardial infarction undergoing drug-eluting stenting [J]. *J Cardiol*, 2018, 72(5): 411-419.
- [11] Huo Y, Jeong Y, Gong Y, *et al.* 2018 Update of expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI [J]. *Sci Bull*

- (Beijing), 2019, 64(3): 166.
- [12] Hiasa Y, Teng R, Emanuelsson H. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of ticagrelor in Asian patients with stable coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2014, 29(4): 324-33.
- [13] Li H, Guo J, Carlson G F, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of ticagrelor in Chinese patients with stable coronary artery disease [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(2): 352-361.
- [14] Xue H J, Shi J, Liu B, et al. Comparison of half- and standard-dose ticagrelor in Chinese patients with NSTEMI-ACS [J]. *Platelets*, 2016, 27(5): 440-445.
- [15] He M J, Liu B, Sun D H, et al. One-quarter standard-dose ticagrelor better than standard-dose clopidogrel in Chinese patients with stable coronary artery disease: A randomized, single-blind, crossover clinical study [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 209-213.
- [16] He M, Li D, Zhang Y, et al. Effects of different doses of ticagrelor on platelet aggregation and endothelial function in diabetic patients with stable coronary artery disease [J]. *Platelets*, 2019, 30(6): 752-761.
- [17] Storey R F, Angiolillo D J, Bonaca M P, et al. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1145-1154.
- [18] Park D W, Lee P H, Jang S, et al. Effect of low-dose versus standard-dose ticagrelor and clopidogrel on platelet inhibition in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14): 1594-1595.
- [19] 李康博, 徐应军, 韩全乐. 低剂量替格瑞洛治疗不稳定型心绞痛非血运重建患者疗效及安全性评价 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(21): 2480-2484.
- [20] Choi K N, Jin H Y, Shin H C, et al. Comparison of the antiplatelet effects of once and twice daily low-dose ticagrelor and clopidogrel after percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(2): 201-206.
- [21] 杨巧妮, 王玉静. 低剂量替格瑞洛对老年急性冠脉综合征伴慢性肾功能不全患者的疗效 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(12): 915-918.
- [22] 郑若龙, 徐卓文, 陈新军, 等. 高龄 PCI 患者术后 6 个月应用不同抗血小板方案的有效性和安全性研究 [J]. 现代医学, 2020, 48(1): 56-60.
- [23] 王文露. 血小板聚集率指导替格瑞洛减量的有效性及安全性 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [24] 孟海燕, 寇学俊, 周国, 等. 低剂量替格瑞洛对急性冠脉综合征患者血小板聚集率及出血的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57(33): 67-69.
- [25] 张晓. 半量替格瑞洛对行冠脉介入治疗的急性冠脉综合征患者的有效性与安全性评价 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [26] Bonaca M P, Bhatt D L, 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.
- [27] Bhatt D L, Bonaca M P, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23): 2732-2740.
- [28] Bansilal S, Bonaca M P, Cornel J H, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5): 489-496.
- [29] Steg P G, Bhatt D L, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 1309-1320.
- [30] Bhatt D L, Steg P G, Mehta S R, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1169-1180.
- [31] Orme R C, Parker W, Thomas M R, et al. Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease (STEEL-PCI) [J]. *Circulation*, 2018, 138(13): 1290-1300.
- [32] 赵宏伟, 栾波, 侯爱洁, 等. 低剂量替格瑞洛在冠状动脉慢性完全闭塞性病变 PCI 后抗血小板治疗的有效性及安全性研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(1): 58-61.
- [33] Timmis A, Rapsomaniki E, Chung S C, et al. Prolonged dual antiplatelet therapy in stable coronary disease: comparative observational study of benefits and harms in unselected versus trial populations [J]. *BMJ*, 2016, 353: i3163.