

不同剂量替格瑞洛对老年急性冠状动脉综合征合并中度肾功能不全患者疗效及肾功能的影响

云礼强¹, 杨世文¹, 刘晓峰¹, 姚颖府¹, 崔书林²

(1. 郑州煤炭工业(集团)有限责任公司总医院内二病区, 河南省郑州市 452370; 2. 新乡医学院临床医学系, 河南省新乡市 453000)

[关键词] 替格瑞洛; 急性冠状动脉综合征; 慢性肾功能不全; 老年

[摘要] **目的** 探讨不同剂量替格瑞洛对老年(>70岁)急性冠状动脉综合征(ACS)合并中度肾功能不全(CRI)患者疗效及肾功能的影响。**方法** 将72例老年ACS合并中度CRI患者按照数字表法随机分为全量组(36例)和半量组(36例),在原有冠心病、肾功能不全常规治疗的基础上,全量组采用替格瑞洛全量治疗(180 mg 负荷量后,再以90 mg/次,2次/天);半量组采用替格瑞洛半量治疗(90 mg 负荷量后,再以45 mg/次,2次/天)。于分组治疗前及治疗后1个月、3个月、6个月、12个月分别检测血小板抑制率(PIR)、血清肌酐(Scr)及丙氨酸氨基转移酶(ALT),计算估算的肾小球滤过率(eGFR),观察两组治疗12个月内的缺血事件、出血事件及药物的不良反应。**结果** 治疗1个月、3个月、6个月、12个月后,两组患者PIR、Scr较治疗前呈升高趋势,eGFR较治疗前呈下降趋势。两组患者PIR比较差异无统计学意义($F=3.679, P=0.059$);半量组患者Scr和ALT低于全量组($F=234.288, 19.451, P=0.000, 0.000$),eGFR高于全量组($F=54.521, P=0.000$)。用药12个月内随访:两组缺血事件发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.050, P=0.824$),半量组出血事件发生率和呼吸困难发生率低于全量组($\chi^2=5.188, 5.030, P=0.023, 0.025$)。**结论** 对于老年急性冠状动脉综合征合并中度肾功能不全患者,应用半量与全量替格瑞洛时其PIR无显著差异,疗效相当,但半量替格瑞洛对肾功能及肝功能的影响较小,出血率较低,安全性更好。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effect of different dosages of ticagrelor on the efficacy and renal function in elderly patients with acute coronary syndrome combined with moderate renal insufficiency

YUN Li-Qiang¹, YANG Shi-Wen¹, LIU Xiao-Feng¹, YAO Ying-Fu¹, CUI Shu-Lin²

(1. Internal Medicine 2, the General Hospital of Zhengzhou Coal Industry (Group) Limited Liability Company, Zhengzhou 452370, Henan, China; 2. Department of Clinical Medicine, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, Henan, China)

[KEY WORDS] Ticagrelor; Acute coronary syndrome; Chronic renal insufficiency; Elderly

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of different dosages of ticagrelor on the efficacy and renal function in elderly (>70 years) patients with acute coronary syndrome (ACS) combined with moderate chronic renal insufficiency (CRI).

Methods 72 patients with ACS and CRI were randomly divided into full-dose group (36 cases) and half-dose group (36 cases). On the basis of routine treatment of the coronary heart disease and renal insufficiency, patients in full-dose group were treated with full-dose ticagrelor (loading dose 180 mg, followed by 90 mg/times, 2 times/day); patients in half-dose group were treated with half-dose ticagrelor (loading dose 90 mg, followed by 45 mg/times, 2 times/day). The platelet inhibition rate (PIR), serum creatinine (Scr) and alanine aminotransferase (ALT) were detected and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated in the two groups before treatment, after treatment 1, 3, 6, 12 months, the ischemic events, bleeding events and drug adverse reaction were followed up after treatment within 12 months. **Results**

After treatment for 1 months, 3 months, 6 months and 12 months, the PIR and Scr in the two groups had an increased trend and the eGFR had a decreased trend compared with before treatment. There was no significant difference in PIR between the two groups ($F=3.679, P=0.059$), Scr and ALT in the half-dose group was significantly lower than those in the full-dose group ($F=234.288, 19.451, P=0.000, 0.000$), eGFR in the half-dose group was significantly higher than that in the full-dose group ($F=54.521, P=0.000$). After 12 months of follow-up, there was no significant difference in the

incidence of ischemic events between the two groups ($\chi^2=0.050$, $P=0.824$), incidence of bleeding events and incidence of dyspnea in the half-dose group were lower than those in the full-dose group ($\chi^2=5.188$, 5.030 , $P=0.023$, 0.025).

Conclusion For elderly patients with ACS and moderate renal insufficiency, there is no significant difference in PIR value between half-dose and full-dose of ticagrelor, but the effect of half-dose of ticagrelor on renal function and liver function is less, bleeding rate is low, and safety is better.

随着我国老龄化社会的加快,老年急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)并发性肾功能不全(chronic renal insufficiency, CRI)患者日益增多,高龄及 CRI 已经成为目前公认的 ACS 的高危因素。而 ACS 与 CRI 之间存在密切关联,肾功能越差 ACS 患者冠状动脉病变越严重, CRI 是 ACS 诊断的独立危险因素^[1]。因此,老年 ACS 合并 CRI 患者有着复杂的病理生理状态,机体内凝血与抗凝机制处于不稳定状态,同时存在高凝易发生缺血事件的风险,又存在抗凝时易发生出血事件的风险^[2]。因此,此类患者抗血小板治疗药物种类及剂量的选择成为困扰临床医师的难题。新型血小板 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛的出现解决了这一难题,它比氯吡格雷起效更快,直接抑制血小板聚集作用更强,停药后血小板功能恢复更快,以及不受基因变异的影响等优势^[3],其次,它还具有抗炎并稳定血管内皮的功能^[4],受到国内外临床医生的青睐并得到广泛应用。但替格瑞洛的应用中发现其不良反应:引起肌酐、血尿酸升高、呼吸困难、出血等^[5],因此目前国内抗血小板治疗方案在疗效和安全性方面仍未找到最佳的收益与风险平衡点,尤其是针对老年 ACS 合并 CRI 患者选择个体化的抗血小板治疗方案缺乏循证学依据。本研究旨在对此进行探讨。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 1 月至 2016 年 5 月于本院心内科收治的 70 岁以上的 ACS 合并中度 CRI 患者 72 例。入选标准:①年龄>70 岁;②ACS 诊断均符合《2014 年 AHA/ACC 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合管理指南》^[6]中 ACS 诊断标准,包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),行急诊、择期介入治疗或仅行药物治疗;③慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD) 3 期,肾小球滤过率中度降低,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration

rate, eGFR) 30~59 mL/(min·1.73 m²);④愿意参加本研究并接受随访,签署知情同意书。排除标准:①急性 ST 段抬高型心肌梗死或 NYHA 心功能分级Ⅳ级,不能平卧 24 h 以上;②伴有血液系统疾病或凝血功能障碍、中重度贫血或血小板计数<100×10⁹/L;③有出血倾向;尚未控制的高血压(收缩压>180 mmHg 或舒张压>110 mmHg),既往有脑出血、大面积脑梗死、消化性溃疡、主动脉夹层等病史,近 30 天内胃肠道出血、严重创伤或接受大手术等;④CKD 1、2 期或 4 期, eGFR<30 mL/(min·1.73 m²),或单侧肾动脉狭窄>70%、双侧肾动脉狭窄>50%;⑤中重度肝功能不全、支气管哮喘、严重窦性心动过缓(心率<50 次/分)、恶性肿瘤或多脏器功能衰竭、自身免疫性疾病、妊娠哺乳期妇女、精神异常;⑥对替格瑞洛过敏。本研究开始前经过本院伦理委员会审查批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者入选后依据病情需要给予 ACS 常规治疗,包括经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)及保守治疗,均给予他汀类药物、扩张冠状动脉、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、β受体阻滞剂、低分子肝素等。两组中 50 例成功施行 PCI,应用国产 Firebird 雷帕霉素药物洗脱支架(上海微创医疗器械有限公司生产),达到术后血管开通且残余狭窄<20%。在常规治疗基础上:①全量组 36 例,采用替格瑞洛(倍林达,瑞典阿斯利康制药有限公司生产,国药准字 J20130020)治疗,首剂 180 mg 负荷量后,再以 90 mg/次,2 次/天;②半量组 36 例,采用替格瑞洛(生产厂家同上)治疗,首剂 90 mg 负荷量后,再以 45 mg/次,2 次/天。两组患者均连续治疗 12 个月。

1.3 监测指标及方法

于治疗前及治疗后 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月分别检测下列指标:①血小板抑制率(platelet inhibition rate, PIR):采集患者晨起空腹静脉血 3 mL, 2 h 内应用 GE5000 型血栓弹力图凝血分析仪(美国 Hemoscope 公司生产)检测各通道最大幅度(maximum

amplitude,MA),主要包括二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)诱导的血凝块强度(MA_{ADP})、纤维蛋白原被激活后的血凝块强度(MA_{fibrin})、凝血酶诱导的血凝块强度(MA_{thrombin})。通过计算机软件根据公式计算:血小板聚集率(%)=(MA_{ADP}-MA_{fibrin})/(MA_{thrombin}-MA_{fibrin})×100%,PIR=1-血小板聚集率(%);②血清肌酐(serum creatinine,Scr)及丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT):清晨空腹状态采集静脉血,以3000 r/min离心15 min,分离血清,Scr采用乳胶颗粒免疫比浊法,ALT采用赖氏比色法,应用贝克曼库尔特AU-2700全自动生化分析仪测定;③eGFR:采用美国慢性肾脏病流行病学协作组2009年开发的CKD-EPI肌酐公式^[7]计算;④安全性指标:监测所有患者生命体征、心电图、血尿常规、肝肾功能等指标,记录患者用药过程中出现的不良反应。

1.4 缺血事件、出血事件及呼吸困难发生率

所有患者随访记录治疗后12个月内的缺血事件(不稳定型心绞痛、再发急性心肌梗死、心力衰竭、缺血性脑卒中、心源性猝死)和出血事件(主要出血、次要出血、轻微出血)。出血事件包括穿刺部位有无血肿、大片瘀斑,有无消化道大出血,有无牙龈、皮肤粘膜出血。出血判定标准^[8]:①主要出血:致命性颅内出血,血红蛋白下降≥50 g/L或输血≥4 U,需要升压药物或手术治疗的低血压;伴心脏压塞的心包内出血;低血容量性休克。其他主要出血:显著的功能丧失,如眼内出血伴永久性失明,输血2~3 U或血红蛋白下降30~50 g/L;②次要出血:临床可见的出血(包括影像学),伴血红蛋白水平下降30~50 g/L;需要药物干预或治疗;③轻微出血:临床可见的出血(包括影像学),伴血红蛋白水平下降<30 g/L,不需要干预的其他出血,如瘀斑、牙龈出血及注射部位渗血等。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,统计数据采用正态分布检验,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间的比较采用独立样本 t 检验,非正态分布计量资料采用秩和检验;两组间在不同时间点重复测量数据的比较采用重复测量方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及治疗情况

两组患者的性别、年龄、体重指数(body mass index,BMI)、ACS分型、冠心病病程、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、血小板计数(platelet count,PLT)、既往史、PCI人数、冠状动脉病变特征及入院后用药等基线资料比较差异均无统计学意义,具有可比性($P>0.05$;表1)。

表 1. 两组患者的基线资料和治疗情况比较
Table 1. Comparison of baseline data and treatment in patients between the two groups

项 目	全量组 (n=36)	半量组 (n=36)	P
男性[例(%)]	23(63.9)	21(58.3)	0.629
年龄(岁)	76.6±3.0	76.3±2.6	0.619
BMI(kg/m ²)	24.0±2.0	23.6±1.8	0.351
ACS分型[例(%)]			
STEMI	14(38.9)	16(44.4)	0.633
NSTEMI	9(25.0)	10(27.8)	0.789
UAP	13(36.1)	10(27.8)	0.448
冠心病病程(年)	4.1±0.8	4.0±1.1	0.634
LVEF(%)	47.8±3.6	48.0±2.6	0.806
PLT(×10 ⁹ /L)	135.6±12.4	134.8±10.7	0.776
既往史[例(%)]			
高血压	22(61.1)	24(66.7)	0.624
糖尿病	13(36.1)	11(30.6)	0.617
高脂血症	23(63.9)	25(69.4)	0.617
吸烟史	19(52.8)	17(47.2)	0.637
PCI[例(%)]	26(72.2)	24(66.7)	0.609
冠状动脉病变特征[例(%)]			
单支病变	15(41.7)	17(47.2)	0.635
双支病变	13(36.1)	9(25.0)	0.306
三支病变	8(22.2)	10(27.8)	0.586
前降支	25(69.4)	23(63.9)	0.617
回旋支	2(5.6)	3(8.3)	1
右冠状动脉	10(27.8)	11(30.6)	0.795
左主干	2(5.6)	3(8.3)	1
入院后用药[例(%)]			
缬沙坦	16(44.4)	19(52.8)	0.479
氨氯地平	8(22.2)	6(16.7)	0.551
美托洛尔	10(27.8)	6(16.7)	0.257
氢氯噻嗪	4(11.1)	5(13.9)	1
螺内酯	5(13.9)	6(16.7)	0.743
胰岛素	8(22.2)	10(27.8)	0.586
吡格列酮	7(19.4)	5(13.9)	0.527
二甲双胍	3(8.3)	2(5.6)	1

2.2 疗程完成情况

全量组36例中有2例因不能耐受呼吸困难停药,1例死于脑出血,最终完成疗程33例;半量组36例中有1例因交通事故死亡,最终完成疗程35例。

2.3 两组PIR、Scr、eGFR及ALT比较

治疗前两组患者的PIR、Scr、eGFR及ALT比较差异无统计学意义,具有可比性($t=-0.989,1.264$ 、

-0.557、0.364, $P=0.826$ 、 0.211 、 0.579 、 0.717)。治疗1个月、3个月、6个月、12个月后,两组患者PIR先升高后缓降,Scr呈缓升趋势,eGFR呈下降趋势。半量组Scr和ALT低于全量组($P=0.000$),eGFR高于全量组($P=0.000$)。两组患者PIR比较差异无统计学意义($P=0.059$;表2)。

表 2. 两组治疗前后PIR、Scr、eGFR及ALT比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2. Comparison of PIR, Scr, eGFR and ALT before and after treatment between the two groups($\bar{x}\pm s$)

指 标	分组	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
PIR(%)	全量组	33	13.9±3.9	84.0±9.0	82.7±7.9	81.0±7.1	80.6±6.8
	半量组	35	14.9±4.6	82.4±8.3	80.5±5.7	78.2±6.7	76.5±7.8
	<i>F</i>				3.679		
Scr(μmol/L)	全量组	33	136.4±5.6	145.9±7.3	153.0±9.0	157.9±6.3	158.4±9.5
	半量组	35	134.6±6.1	135.9±5.5	138.4±7.6	138.3±6.5	140.0±6.0
	<i>F</i>				234.288		
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	全量组	33	60.6±5.0	57.3±6.1	50.7±6.9	48.9±5.2	44.5±5.2
	半量组	35	61.3±5.6	57.8±5.5	55.9±5.2	54.4±5.3	53.7±5.8
	<i>F</i>				54.521		
ALT(U/L)	全量组	33	26.8±5.3	26.7±6.2	27.8±5.0	30.4±6.6	33.3±6.0
	半量组	35	26.3±6.1	26.6±4.9	26.1±5.4	26.7±3.8	27.3±5.8
	<i>F</i>				19.451		
	<i>P</i>				0.000		

2.4 缺血事件、出血事件及呼吸困难发生情况

用药12个月内随访:全量组发生不稳定型心绞痛3例,再发急性心肌梗死1例,心力衰竭1例,累计缺血事件5例(15.2%);半量组发生不稳定型心绞痛4例,再发急性心肌梗死1例,缺血性脑卒中1例,累计缺血事件6例(17.1%);两组均未发生心源性猝死;两组缺血事件发生率比较差异无统计学意义($P=0.824$)。全量组发生主要出血(颅内出血)1例,未发生次要出血,发生轻微出血9例(眼结膜出血1例、鼻腔出血3例、牙龈出血2例、皮肤瘀点3例),累计出血事件10例(30.3%);半量组未发生主要出血及次要出血,发生轻微出血3例(鼻腔出血1例、皮肤瘀点1例,注射部位渗血1例),经对症治疗后出血停止,累计出血事件3例(8.6%);半量组出血事件发生率低于全量组($P=0.023$)。全量组发生呼吸困难8例(24.2%),其中2例胸闷较重,因不能耐受而停药,余下6例较轻,持续时间较短,1~3天后缓解,未影响继续用药;半量组发生一过性呼吸困难1例(2.9%),症状较轻,未影响继续用药;半量组呼吸困难发生率低于全量组($P=0.025$)。

3 讨 论

ACS是由于冠状动脉粥样硬化不稳定性斑块继发病理改变,如斑块糜烂、斑块内出血或斑块纤维帽破裂,引起冠状动脉内血栓形成,造成管腔完

全或不完全闭塞,导致心绞痛、心肌梗死、心律失常、心衰、休克甚至死亡,病死率高^[9]。由于血栓形成是ACS的主要发病机制,因此抗血小板治疗成为ACS治疗的重要基石^[10]。目前阿司匹林和P2Y₁₂受体拮抗剂的双联抗血小板治疗已成为抗血小板治疗的标准方案。替格瑞洛作为一种新型环戊基三唑嘧啶类的血小板ADP受体抑制剂,可逆性地与P2Y₁₂受体结合,无需经肝代谢激活直接起效,药物本身和其代谢产物均具有活性,因此其起效更快、作用更强、患者个体间差异小、停药后恢复快^[11]。其疗效已得到许多临床验证,近年来被国内外指南一致推荐为ACS的一线抗血小板药物。但在替格瑞洛的临床应用中发现了一系列不良反应如呼吸困难、出血、血肌酐升高、血尿酸升高,PLATO研究也证实替格瑞洛的肾脏不良反应略高于氯吡格雷。

老年和肾功能不全与患者的临床预后密切相关,已被公认为ACS患者重要的高危因素^[12]。究其原因,首先,老年人肾脏血液灌注减少,部分皮质肾小球缺血功能丧失,剩余肾小球又出现一定程度的硬化,加之老化衰退,及其他基础疾病的多发,导致老年人肾脏损伤的风险增高,更易发肾功能不全。老年人一旦发生肾功能不全,不但容易合并心血管“传统”因素,而且容易合并“非传统”因素。其次,老年肾功能不全患者机体常处于高氧化应激状态,导致氧自由基生成,损害线粒体,进而造成内皮

细胞功能不全,导致缺血性事件的发生率增高。另外,由于老年人抗凝药物排泄能力下降造成抗凝药物蓄积出现效应,加上肾功能不全本身凝血功能障碍,引起出血风险增加^[13]。

替格瑞洛主要经过肝脏 CYP3A4 和 CYP3A5 系统代谢,经肾脏排出量较少,肾脏肌酐清除率下降对替格瑞洛的代谢无明显影响,故有人认为对于轻中度肾功能不全的患者不需要调整剂量^[14]。Teng 等^[15]研究显示,对服用替格瑞洛的 ACS 老年患者(年龄>75 岁)和年轻患者(年龄<45 岁)进行检测,替格瑞洛原药及代谢产物 AR-C124910XX 的曲线下面积(AUC)和 C_{max} 约增加 20%,故认为无需考虑患者的年龄调整给药剂量。但该文结果与本研究略有差异。随访 12 个月内,在临床疗效方面,两种剂量的 PIR 及缺血事件发生率无显著差异。在安全性方面,半量组患者的 Scr 和 ALT 水平、出血事件发生率及呼吸困难发生率低于全量组。说明对于老年 ACS 合并中度肾功能不全患者,应用半量替格瑞洛可以在保证抗血小板凝集疗效的前提下减轻其不良反应及对肝肾功能的影响。本研究中老年 ACS 合并中度肾功能不全患者不良反应的发生率还是与给药剂量有关,分析其原因:一是可能与老年人各个脏器功能存在不同程度的衰退及对药物的敏感性增高有关;二是替格瑞洛不良反应的产生可能不是由替格瑞洛原药及代谢产物直接引起的,而是与体内腺苷代谢改变有关。因为替格瑞洛可通过抑制腺苷转运体 1 升高血浆中腺苷的水平,增强腺苷介导的生物学作用^[16],还可通过促进三磷酸腺苷释放以及通过平衡型腺苷转运体 1 通道抑制红细胞腺苷再摄取而引起循环中腺苷浓度升高^[17]。其导致呼吸困难的机制尚不清楚,目前普遍认为其类似腺苷三磷酸物,刺激支气管,从而导致呼吸系统不良应激及收缩支气管而引起呼吸困难。腺苷水平升高还可降低入球小动脉压力,从而降低肾小球滤过压改变肾血流动力学导致肌酐升高。在替格瑞洛治疗早期,嘌呤(腺苷)代谢产物—尿酸升高也可能升高肌酐^[5]。

总之,对于老年 ACS 合并中度肾功能不全患者,应用半量替格瑞洛其抗血小板聚集的效果及降低缺血事件发生率与全量替格瑞洛无显著差异,但半量替格瑞洛治疗其 Scr 水平及出血事件发生率较低,安全性更好,得到最大化获益和最小风险。本研究样本含量较小,观察疗程较短,观察的年龄范围较宽,探索我国老年或高龄患者是否可从更低的剂量中获益,更科学的循证学依据需要多中心更大样本的临床随机对照研究。

[参考文献]

- [1] 金露萍, 黄淑田, 王瑞英, 等. 肾功能与冠状动脉病变程度及 PCI 术患者预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(9): 937-941.
 - [2] 张亮, 袁铭, 曹丰. 半量替格瑞洛对高龄急性冠脉综合征并发慢性肾功能不全患者的疗效及安全性[J]. 心脏杂志, 2017, 29(3): 300-303.
 - [3] 丁玲岩, 马志芳. P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛的临床应用[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(1): 35-38.
 - [4] 魏鹏, 杨向军, 付强, 等. 替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 hs-CRP 和 ESM-1 水平的影响及短期预后观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(3): 264-268.
 - [5] 张士庆, 朱永宏. 替格瑞洛引起肌酐升高机制的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(7): 718-719.
 - [6] 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]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(24): e139-228.
 - [7] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
 - [8] James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. Am Heart J, 2009, 157(4): 599-605.
 - [9] Turner RM, Yin P, Hanson A, et al. Investigating the prevalence, predictors, and prognosis of suboptimal statin use early after a non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(1): 204-214.
 - [10] Sinnaeve PR, Desmet W, Descamps O, et al. One-year and longer dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a Belgian position paper[J]. Acta Cardiol, 2017, 72(1): 19-27.
 - [11] 刘娱, 王蒙蒙, 卜丽梅. 新型抗血小板药物替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1797-799.
 - [12] 陈鹏, 马云飞, 尉海涛, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病合并慢性肾功能不全的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 2037-039.
 - [13] 沈鑫, 敖强国, 程庆砾, 等. 慢性肾脏病 5 期高龄男性患者出血危险因素及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(18): 1420-424.
 - [14] Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(9): 1388-398.
 - [15] Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of age and gender on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single ticagrelor dose in healthy individuals[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(8): 1175-182.
 - [16] 杨影红, 孙鑫, 田野. 替格瑞洛增强腺苷生物学效应的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(2): 22-124.
 - [17] 李丹丹, 李虹伟, 沈素. 替格瑞洛致呼吸困难机制研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(4): 282-285.
- (此文编辑 文玉珊)