

低剂量替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征有效性和安全性的Meta分析

李宇¹,冯晓俊²,张蕾²,樊晖晖¹,史天陆^{2*}

1. 安徽省太和县人民医院 药剂科,安徽 太和 236600; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院) 药学部,合肥 230001

【摘要】目的 系统评价低剂量替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征(ACS)的有效性和安全性。**方法** 系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方等数据库,检索时限均为从建库至2021年5月31日,纳入低剂量替格瑞洛治疗ACS患者的随机对照研究,2名评价者独立筛选、数据提取和质量评价,用相对危险度(RR)作为效应量,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入11篇研究,包括15 462例患者。与氯吡格雷75 mg比较,低剂量替格瑞洛可以降低主要不良心脑血管事件(MACCE)发生率($RR=0.38, 95\%CI: 0.24\sim0.61, I^2=0\%, P<0.001$);与替格瑞洛90 mg比较,低剂量替格瑞洛MACCE发生率($RR=0.99, 95\%CI: 0.88\sim1.11, I^2=0\%, P=0.85$)差异无统计学意义。与氯吡格雷75 mg比较,低剂量替格瑞洛大出血发生率($RR=0.83, 95\%CI: 0.33\sim2.07, I^2=0\%, P=0.68$)和小出血发生率($RR=0.84, 95\%CI: 0.29\sim2.42, I^2=68\%, P=0.74$)差异无统计学意义,增加呼吸困难发生率($RR=8.48, 95\%CI: 1.08\sim66.77, I^2=0\%, P=0.04$);与替格瑞洛90 mg比较,低剂量替格瑞洛大出血发生率($RR=0.85, 95\%CI: 0.67\sim1.08, I^2=38\%, P=0.18$)差异无统计学意义,降低小出血发生率($RR=0.73, 95\%CI: 0.53\sim0.99, I^2=0\%, P=0.04$)和呼吸困难发生率($RR=0.81, 95\%CI: 0.75\sim0.88, I^2=0\%, P<0.001$)。**结论** 低剂量替格瑞洛治疗ACS患者的有效性优于氯吡格雷75 mg,与替格瑞洛90 mg相当;低剂量替格瑞洛的安全性优于替格瑞洛90 mg,但呼吸困难发生率高于氯吡格雷75 mg。

【关键词】 替格瑞洛;低剂量;氯吡格雷;急性冠状动脉综合征;有效性;安全性;Meta分析

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)07-0068-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.012

Efficacy and safety of low-dose Ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome: a Meta-analysis

LI Yu¹, FENG Xiao-jun², ZHANG Lei², FAN Hui-hui¹, SHI Tian-lu^{2*}

1. Department of Pharmacy, Taihe County People's Hospital, Anhui Taihe 236600, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy and safety of low-dose Ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** We searched electronic database such as PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang database from inception to May 31, 2021. Randomized controlled trials of low-dose Ticagrelor in the treatment of ACS were identified. Study screening, data extraction and quality evaluation were performed by two author independently. We used RevMan 5.3 software to calculate the pooling relative ratio (RR) of the endpoints of interest. **Results** A total of 11 studies were included, including 15 462 patients. Compared with Clopidogrel 75 mg, low-dose Ticagrelor could reduce the incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) ($RR=0.38, 95\%CI: 0.24\sim0.61, I^2=0\%, P<0.001$). Compared with Ticagrelor 90 mg, there was no significant difference in the incidence of MACCE ($RR=0.99, 95\%CI: 0.88\sim1.11, I^2=0\%, P=0.85$) with low-dose Ticagrelor. Compared with Clopidogrel 75 mg, there was no significant difference in the incidence of major bleeding ($RR=0.83, 95\%CI: 0.33\sim2.07, I^2=0\%, P=0.68$) and minor bleeding ($RR=0.84, 95\%CI: 0.29\sim2.42, I^2=68\%, P=0.74$) with low-dose Ticagrelor, however low-dose Ticagrelor increased the incidence of dyspnea

*通信作者:史天陆,博士,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:tianlu828@163.com

($RR=8.48$, $95\%CI: 1.08-66.77$, $I^2=0\%$, $P=0.04$). Compared with Ticagrelor 90 mg, there was no significant difference in the incidence of major bleeding ($RR=0.85$, $95\%CI: 0.67-1.08$, $I^2=0\%$, $P=0.18$) with low-dose Ticagrelor. However low-dose Ticagrelor reduced the risk of minor bleeding ($RR=0.73$, $95\%CI: 0.53-0.99$, $I^2=0\%$, $P=0.04$) and dyspnea ($RR=0.81$, $95\%CI: 0.75-0.88$, $I^2=0\%$, $P<0.001$). **Conclusion** The efficacy of low-dose Ticagrelor in the treatment of patients with ACS is superior to Clopidogrel 75 mg and similar with Ticagrelor 90 mg. The safety of low-dose Ticagrelor is better than Ticagrelor 90 mg, but the incidence of dyspnea is higher than Clopidogrel 75 mg.

【Key words】 Ticagrelor; low-dose; Clopidogrel; acute coronary syndrome; efficacy; safety; Meta-analysis

对于急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者,应用双联抗血小板药物治疗以降低血栓风险发生。2021年美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心血管造影和介入学会《冠状动脉血运重建指南》^[1]和2012年加拿大心血管学会《应用抗血小板治疗指南(更新版)》^[2]建议对于ACS患者,如果无禁忌证,推荐替格瑞洛(180 mg 负荷剂量,90 mg 2次/日)联合阿司匹林治疗。一项东亚人群ACS患者的Meta分析结果显示,替格瑞洛90 mg在降低心血管事件方面优于氯吡格雷75 mg,但会增加出血事件和呼吸困难风险发生^[3]。有研究表明,替格瑞洛60 mg和常规剂量氯吡格雷具有相同的血小板抑制作用^[4]。在非ST段抬高的ACS患者中发现,替格瑞洛90 mg和45 mg的药效均显著高于氯吡格雷75 mg^[5]。PEGASUS-54研究^[6]表明,替格瑞洛90 mg和60 mg呼吸困难发生率差异无统计学意义。云礼强等^[7]表明,与替格瑞洛90 mg相比,替格瑞洛45 mg可以降低呼吸困难的发生。基于低剂量替格瑞洛治疗ACS患者有效性和安全性的不确定性,本研究通过Meta分析明确低剂量替格瑞洛治疗ACS患者的有效性和安全性,以期为临床决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方等数据库,纳入低剂量替格瑞洛治疗ACS患者的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),检索时限均为从建库至2021年5月31日。

纳入标准:①研究类型为RCT;②研究对象为ACS患者;③干预措施为试验组采用低剂量替格瑞洛干预,包括替格瑞洛67.5 mg、每日2次,替格瑞洛60 mg、每日2次,替格瑞洛45 mg、每日2次;对照组采用氯

吡格雷75 mg、每日1次,替格瑞洛90 mg、每日2次;④结局指标,有效性指标包括主要不良心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE)发生率(心肌梗死、卒中、非计划血运重建、死亡),安全性指标包括大出血、小出血、呼吸困难发生率。排除标准:①稳定型心绞痛患者;②非RCT;③无法获取所需要的数据;④重复发表的文献;⑤非中、英文文献。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 英文检索词包括low-dose Ticagrelor、half-dose Ticagrelor、lower maintenance dose of Ticagrelor、acute coronary syndrome、ACS、myocardial infarction、non ST segment elevation myocardial infarction、unstable angina、percutaneous coronary intervention、PCI、randomized controlled trial、RCT;中文检索词包括低剂量替格瑞洛、半量替格瑞洛、不同剂量替格瑞洛、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、不稳定型心绞痛、经皮冠状动脉介入治疗、随机对照试验。检索策略采用主题词加自由词相结合的方式。

1.2.2 文献筛选和文献质量评价 由2名评价者独立筛选排除纳入文献,然后提取资料和交叉核对纳入文献。若遇到分歧,需找第3人进行讨论确定。提取资料内容包括第一作者、发表年份、适应证、研究国家、患者例数、干预措施、随访时间、结局指标等;若临床试验资料不完整,尽量联系作者,若联系不到作者排除。由2名研究者依据Cochrane手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评估工具对纳入文献进行偏倚风险评估,并交叉核对结果。

1.3 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析,以MACCE、大出血、小出血和呼吸困难的发生率为统计指标,用

相对危险度(relative risk, *RR*)作为效应量,计算95%可信区间(confidence interval, *CI*)。采用 χ^2 检验和 I^2 检验检测结果的异质性,若不存在异质性或异质性较小($P \geq 0.1, I^2 \leq 50$),用固定效应模型分析;若异质性较大($P < 0.1, I^2 > 50$),则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价

初步检索文献1319篇,去除重复文献196篇;通过阅读文献题目和摘要去除文献913篇;剩余211篇通过阅读全文后排除186篇,再排除对照组为非常规治疗(指氯吡格雷50 mg和氯吡格雷150 mg)4篇、稳定型心绞痛相关文献6篇和低质量文献3篇,最终纳

入符合标准的文献共11篇,共15 462例患者。英文研究4篇,中文研究7篇;观察组为替格瑞洛67.5 mg 1篇,替格瑞洛60 mg 5篇,替格瑞洛45 mg 5篇;随访时间为1~33个月。纳入研究的基本特征见表1。11篇研究中,10篇研究按照随机分组原则设计,但8篇未表明是否采用分配隐藏,9篇未表明是否采用盲法。总体而言,纳入研究的文献质量中等。文献质量评价结果见图1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 主要不良心脑血管事件 共纳入7篇研究^[6-7,10-14],包括15 112例患者。Meta分析结果显示,与氯吡格雷75 mg比较,低剂量替格瑞洛可以降低MACCE发生率($RR=0.38, 95\%CI: 0.24 \sim 0.61, I^2=0\%, P < 0.001$)。与替格瑞洛90 mg比较,低剂量替格瑞洛MACCE发生率差异无统计学意义($RR=0.99, 95\%CI: 0.88 \sim 1.11, I^2=0\%, P=0.85$),见图2。

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	适应证	研究国家	患者例数 (观察组/对照组)	干预措施		随访时间 (月)	结局指标
				观察组	对照组		
Bonaca 2015 ^[6]	MI	美国等31个国家	7045/7050	替格瑞洛60 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次	33	①②③④
云礼强 2018 ^[7]	ACS	中国	36/36	替格瑞洛45 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次	12	①②③④
Choi 2017 ^[8]	PCI术后	韩国	20/20/22*	替格瑞洛45 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次/氯吡格雷75 mg 每日1次	12	②③④
Kubica 2019 ^[9]	MI	波兰	26/26	替格瑞洛60 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次	1.5	③④
Wang 2021 ^[10]	STEMI	中国	31/32	替格瑞洛45 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次	6	①③④
张晓 2018 ^[11]	ACS	中国	37/40	替格瑞洛45 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次	1	①②③④
朱德志 2019 ^[12]	PCI术后	中国	47/50	替格瑞洛67.5 mg 每日2次	氯吡格雷75 mg 每日1次	12	①②③④
赵宏伟 2020 ^[13]	PCI术后	中国	175/182	替格瑞洛60 mg 每日2次	氯吡格雷75 mg 每日1次	12	①②③
李康博 2016 ^[14]	UA	中国	108/132/111*	替格瑞洛45 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次/氯吡格雷75 mg 每日1次	12	①②③
闫兆坤 2019 ^[15]	NSTE-ACS	中国	30/30	替格瑞洛60 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次	3	①③④
王栋 2020 ^[16]	UA	中国	88/88	替格瑞洛60 mg 每日2次	替格瑞洛90 mg 每日2次	6	③④

注:MI表示心肌梗死;ACS表示急性冠状动脉综合征;PCI表示经皮冠状动脉介入术;STEMI表示ST段抬高型心肌梗死;UA表示不稳定型心绞痛;NSTE-ACS表示非ST段抬高急性冠状动脉综合征;①表示主要不良心脑血管事件发生率;②表示大出血发生率;③表示小出血发生率;④表示呼吸困难发生率;*表示替格瑞洛45 mg(观察组)/替格瑞洛90 mg(对照组)/氯吡格雷75 mg(对照组)患者例数

	随机序列生成	分配隐藏	实施者和参与者盲法	结局评估的盲法	结局数据不完整	选择性报告	其他偏倚
Bonaca 2015	+	+	+	+	+	+	?
Choi 2017	?	?	?	+	+	+	?
Kubica 2019	+	+	?	+	+	+	?
Wang 2021	+	?	?	+	+	+	?
云礼强 2018	+	?	?	?	+	+	?
张晓 2018	+	?	?	?	+	+	?
朱德志 2019	+	?	?	?	+	+	?
李康博 2016	+	?	?	?	+	+	?
王栋 2020	+	?	?	?	+	+	?
赵宏伟 2020	+	?	?	?	+	+	?
闫兆坤 2019	+	?	?	?	+	+	?

注: +表示低风险; ?表示不清楚

图1 纳入研究的文献质量评价

2.2.2 大出血 共纳入5篇研究^[6-7,12-14],包括14 824例患者。Meta分析结果显示,与氯吡格雷75 mg比较,低剂量替格瑞洛大出血发生率差异无统计学意义($RR=0.83, 95\%CI: 0.33\sim 2.07, I^2=0\%, P=0.68$)。与替格瑞洛90 mg比较,低剂量替格瑞洛大出血发生率差异无统计学意义($RR=0.85, 95\%CI: 0.67\sim 1.08,$

$I^2=38\%, P=0.18$),见图3。

2.2.3 小出血 共纳入9篇研究^[6-7,9-14,16],包括15 192例患者。Meta分析结果显示,与氯吡格雷75 mg比较,低剂量替格瑞洛小出血发生率差异无统计学意义($RR=0.84, 95\%CI: 0.29\sim 2.42, I^2=68\%, P=0.74$)。与替格瑞洛90 mg比较,低剂量替格瑞洛可以降低小出血发生率($RR=0.73, 95\%CI: 0.53\sim 0.99, I^2=0\%, P=0.04$),见图4。

2.2.4 呼吸困难 共纳入9篇研究^[6-12,15-16],包括14 606例患者。Meta分析结果显示,与氯吡格雷75 mg比较,低剂量替格瑞洛会增加呼吸困难发生率($RR=8.48, 95\%CI: 1.08\sim 66.77, I^2=0\%, P=0.04$)。与替格瑞洛90 mg比较,低剂量替格瑞洛会降低呼吸困难发生率($RR=0.81, 95\%CI: 0.75\sim 0.88, I^2=0\%, P<0.001$),见图5。

2.3 亚组分析

按照替格瑞洛剂量对结局指标的影响进行亚组分析,结果显示,与氯吡格雷75 mg相比,替格瑞洛67.5 mg ($RR=0.38, 95\%CI: 0.15\sim 0.97, P=0.04$)、60 mg ($RR=0.45, 95\%CI: 0.21\sim 0.95, P=0.04$)和45 mg ($RR=0.33, 95\%CI: 0.16\sim 0.70, P=0.004$)可以降低MACCE发生率。与替格瑞洛90 mg相比,替格瑞洛60 mg ($RR=0.82, 95\%CI: 0.76\sim 0.89, I^2=0\%, P<0.001$)和45 mg ($RR=0.35, 95\%CI: 0.14\sim 0.84, I^2=0\%, P=0.02$)可以降低呼吸困难发生率。

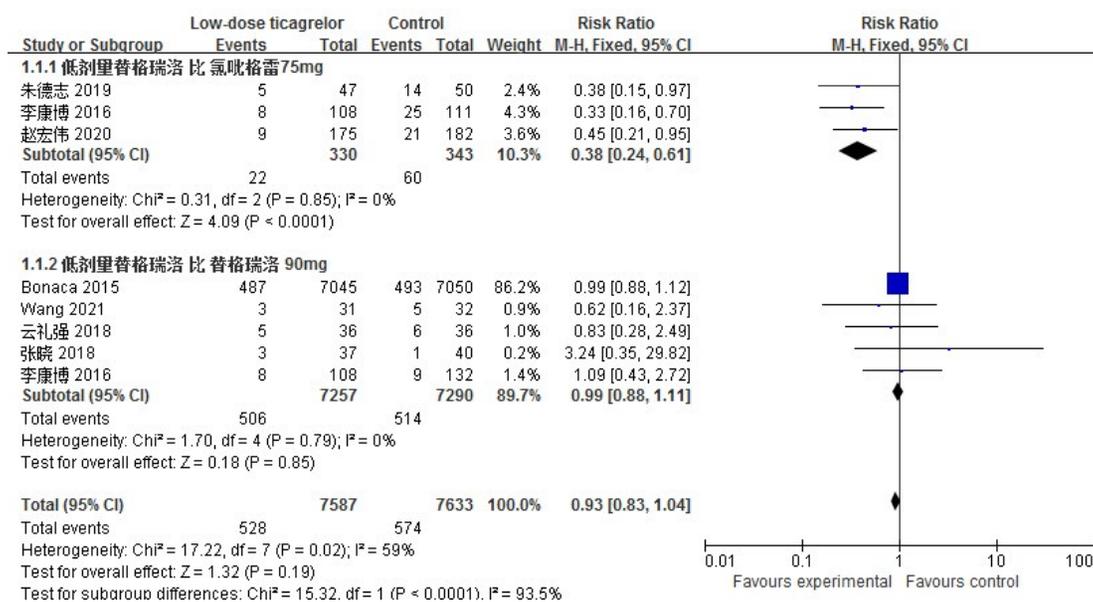


图2 两组患者主要不良心脑血管事件发生率的Meta分析森林图

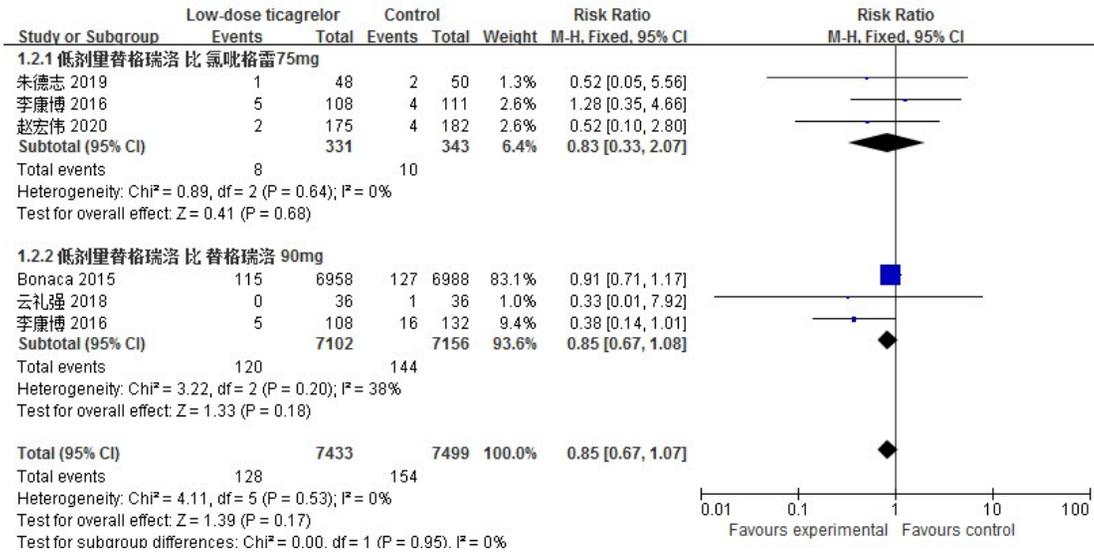


图3 两组患者大出血发生率的Meta分析森林图

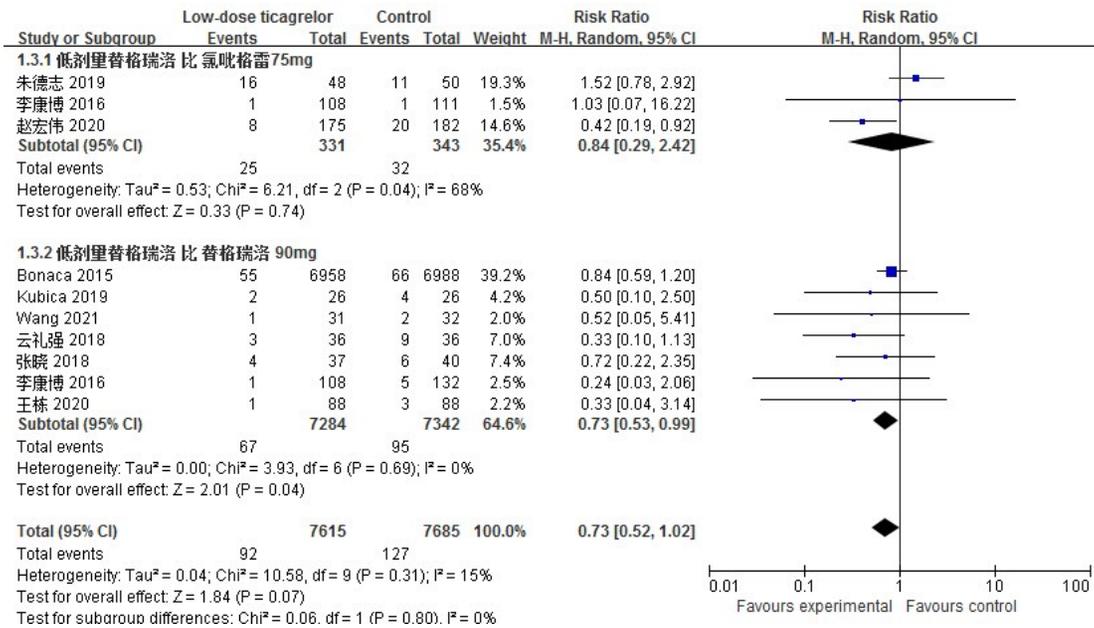


图4 两组患者小出血发生率的Meta分析森林图

3 讨论

2014年欧洲心脏病学会/欧洲胸心外科协会《心肌血运重建指南》^[17]推荐对于无禁忌证、缺血中-高危风险(如肌钙蛋白升高)的患者,建议首选替格瑞洛(负荷剂量180 mg,维持剂量90 mg,每日2次)(推荐等级I,证据水平B)。PLATO研究显示,替格瑞洛90 mg抗血小板效果优于氯吡格雷75 mg,但与氯吡格雷相比,替格瑞洛90 mg引起轻微出血的风险明显升高^[18]。亚洲人群的PHILO研究发现,替格瑞洛可显

著增加ACS患者的总出血事件发生率^[19]。虽然目前研究已证实替格瑞洛抗血小板效果好,但血小板较低活性可能伴随较高的出血风险。PEGASUS-54研究结果显示,替格瑞洛60 mg与90 mg替格瑞洛均能显著降低心肌梗死后1~3年心血管死亡、心肌梗死或卒中的主要终点风险;且替格瑞洛60 mg呼吸困难发生率更少、停药更少,安全性更佳,为患者提供了更好的效益-风险比^[6]。本研究结果显示,低剂量替格瑞洛MACCE发生率低于氯吡格雷75 mg,与替格瑞洛90 mg相当。且低剂量替格瑞洛小出血和呼吸困难

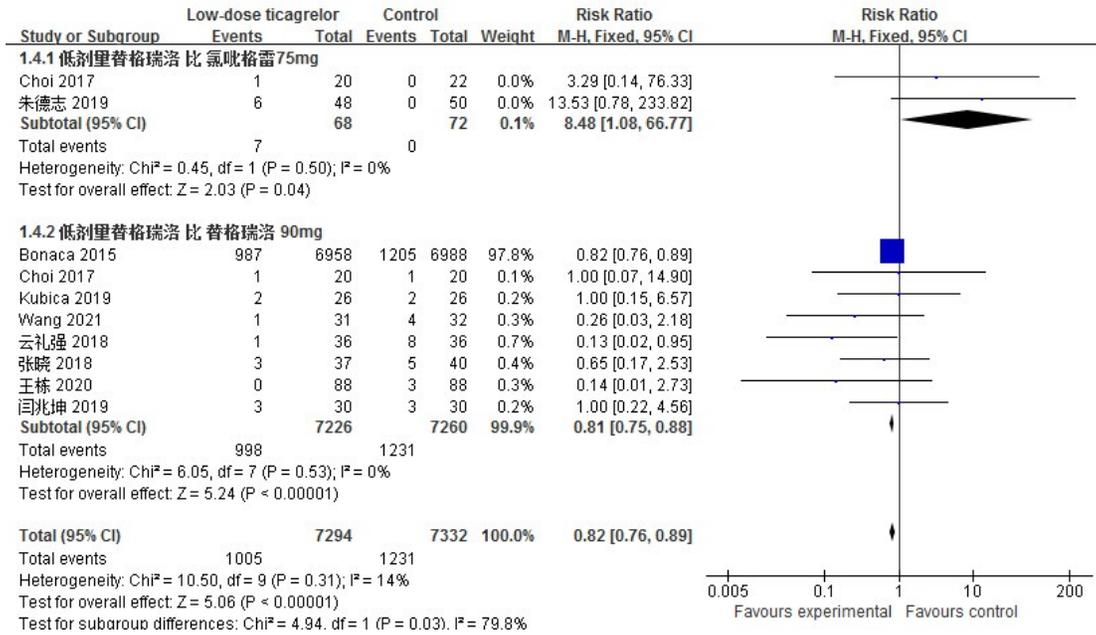


图5 两组患者呼吸困难发生率的Meta分析森林图

发生率低于替格瑞洛 90 mg,但呼吸困难发生率高于氯吡格雷 75 mg。因低剂量替格瑞洛和氯吡格雷比较呼吸困难发生率仅有 2 篇研究报道,纳入的研究较少需多中心、大样本、RCT加以验证。

目前研究认为,引发呼吸困难可能与血浆腺苷水平升高有关^[20],但受限于血浆腺苷水平测定方法的复杂性,对腺苷学说的临床研究结论并不一致。也有研究认为呼吸困难与替格瑞洛血药浓度有关。Storey等^[21]研究结果显示,有呼吸困难患者和无呼吸困难患者血药浓度没有显著差异,但服药后 1 周内出现呼吸困难患者替格瑞洛血药浓度显著高于无呼吸困难患者,提示服药早期出现的呼吸困难可能与替格瑞洛血药浓度有关。另一项研究结果显示,28 例患者中有 3 例出现呼吸困难,有呼吸困难和无呼吸困难患者血浆腺苷水平在各个时间点差异不显著,但有呼吸困难患者替格瑞洛血药浓度是无呼吸困难患者的 2~3 倍,提示呼吸困难可能与替格瑞洛血药浓度有关^[22]。本研究结果显示,与替格瑞洛 90 mg 比较,低剂量替格瑞洛可以降低呼吸困难发生率。

本研究的局限性:①多数研究为小样本单中心研究;②氯吡格雷组未考虑氯吡格雷抵抗问题,未对患者进行细胞色素 P450 2C19(cytochrome P450 2C19, CYP2C19)基因进行检测,在某种程度上可能造成研究结果的偏倚;③各项研究随访时间存在差异;④呼

吸困难缺乏客观评价指标。

综上所述,低剂量替格瑞洛治疗 ACS 患者 MACCE 发生率低于氯吡格雷 75 mg,与替格瑞洛 90 mg 相当。低剂量替格瑞洛呼吸困难和小出血发生率低于替格瑞洛 90 mg,但呼吸困难发生率高于氯吡格雷 75 mg。受纳入研究数量和样本量的限制,还需多中心、大样本、RCT加以验证。

【参考文献】

- [1] Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(2):197-215.
- [2] Tanguay JF, Bell AD, Ackman ML, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(11): 1334-1345.
- [3] Misumida N, Aoi S, Kim SM, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in East Asian patients with acute coronary syndrome: systematic review and Meta-analysis [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2018, 19(6):689-694.
- [4] Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, 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.
- [5] Xue HJ, 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.

- [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] 云礼强, 杨世文, 刘晓峰, 等. 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[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2):181-185.
- [8] Choi KN, Jin HY, Shin HC, 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.
- [9] Kubica J, Adamski P, Buszko K, et al. Platelet inhibition with standard vs. lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA): a randomized, open-label, active-controlled pharmacodynamic and pharmacokinetic study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(3):139-148.
- [10] Wang Y, Jiang Y, Zhi W, et al. Safety and feasibility of low-dose ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(1):123-128.
- [11] 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.
- [12] 朱德志. 不同双抗策略在老年患者冠脉支架植入术后的有效性及安全性研究[D]. 遵义:遵义医科大学, 2019.
- [13] 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.
- [14] 李康博. 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[D]. 唐山:华北理工大学, 2016.
- [15] 闫兆坤. 低剂量替格瑞洛治疗非ST段抬高型ACS患者PCI术后近期疗效与安全性评价[D]. 石家庄:河北医科大学, 2019.
- [16] 王栋, 崔晓冉, 李沛滨, 等. 不同剂量的替格瑞洛治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性比较[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(6):549-553.
- [17] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4):517-592.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Minner SA, Simone P, Chung BB, et al. Successful reversal of bradycardia and dyspnea with aminophylline after ticagrelor load[J]. *J Pharm Pract*, 2018, 31(1):112-114.
- [21] Storey RF, Becker RC, Harrington RA, 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.
- [22] Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ariotti S, et al. Adenosine and ticagrelor plasma levels in patients with and without ticagrelor-related dyspnea[J]. *Circulation*, 2018, 138(6):646-648.

收稿日期:2021-10-21 本文编辑:任洁