·临床研究·

老年急性冠脉综合征或经皮冠状动脉介入术后患者应用替格瑞洛早期停药对临床转归的影响

刘军[1,2],王绪云[1,2],都日娜[1,2],席少枝[1,2],秦留安[1,2],刘佳[1,2],尹彤[1,2*]
([1]解放军总医院心血管内科,[2]国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨≥75岁急性冠脉综合征(ACS)或经皮冠状动脉介入(PCI)支架植入术后患者应用替格瑞洛早期停药对临床转归的影响。**方法** 连续募集2014年1月至2016年5月在解放军总医院心血管内科住院期间接受替格瑞洛联合阿司匹林双联抗血小板治疗的≥75岁ACS或PCI支架植入术后患者。分析患者早期(服用3个月内)替格瑞洛停用发生情况、停药原因及停药对患者1年内发生主要缺血终点事件(心源性死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、紧急血运重建、早期支架内血栓形成、晚期支架内血栓形成)及主要出血终点事件(出血学术研究联合会≥3型)的影响。**结果** 本研究共募集190例符合入选标准的病例,年龄(78.7±3.6)岁,其中65例(占34.2%)患者早期停用替格瑞洛。早期停药患者1年内主要缺血终点事件的发生率显著高于持续替格瑞洛治疗患者(13.8% *vs* 5.7%;*HR*=3.57,95% *CI* 1.15~11.09;*P*=0.03)。1年内主要出血终点事件在早期停药患者与持续替格瑞洛治疗患者之间差异无统计学意义(1.5% *vs* 2.4%;*HR*=0.57,95% *CI* 0.05~6.00;*P*=0.64)。**结论** 老年(≥75岁)ACS或PCI术后患者早期(3个月内)停用替格瑞洛可能增加主要缺血事件发生风险。

【关键词】 老年人;急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入;替格瑞洛;停药
【中图分类号】 R592; R543.3 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.186

Impact of early ticagrelor discontinuation on clinical outcomes in the elderly patients with acute coronary syndrome or after percutaneous coronary intervention

LIU Jun[1,2], WANG Xu-Yun[1,2], DU Ri-Na[1,2], XI Shao-Zhi[1,2], Qin Liu-An[1,2], LIU Jia[1,2], YIN Tong[1,2*]
([1]Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, [2]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** The present study aimed to investigate the impact of early ticagrelor discontinuation (ETD) on clinical outcomes in the elderly patients (≥75) with acute coronary syndrome (ACS) or after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Recruited in the study were consecutive patients with ACS or after PCI treated with ticagrelor and aspirin in the Department of Cardiology of the Chinese PLA General Hospital from January 2014 to May 2016. The incidence and the reasons for ETD were recorded. Analysis was made of ETD (with 3 months of use), its reasons, and its influence on major ischemic events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, emergency revascularization, early stent thrombosis, late stent thrombosis) and major bleeding events [Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ≥ type 3] during a 1-year period. **Results** A total of 190 eligible elderly patients were recruited [age (78.7±3.6) years], of whom 65 (34.2%) discontinued ticagrelor early. Within a 12-month follow-up, the incidence of major ischemic events was significantly higher in the ETD patients than in those with continued ticagrelor treatment (13.8% *vs* 5.7%; *HR*=3.57, 95% *CI* 1.15–11.09; *P*=0.03). No significant difference was found for the major bleeding events (1.5% *vs* 2.4%; *HR*=0.57, 95% *CI* 0.05–6.00; *P*=0.64). **Conclusion** ETD within 3 months of medication in the elderly patients (≥75) with ACS or after PCI might increase the risk of major ischemic events.

【**Key words**】 aged; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; ticagrelor; drug discontinuation
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870262), *the Open Projects of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases* (NCRCG-PLAGH-2017002), *and the Key Research Project of Chinese Military Logistics* (BWS17J026).

Corresponding author: *YIN Tong*, *E-mail*: *yintong2000@yahoo.com*

收稿日期:2018-09-17;**修回日期**:2018-10-08
基金项目:国家自然科学基金面上项目(81870262);国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2017002);军委后勤保障部卫生局重点项目(BWS17J026)
通信作者:尹彤,E-mail:yintong2000@yahoo.com

随着社会老龄化，老年人群急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）的发病率呈上升趋势[1]，其中约一半以上急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）的患者年龄≥75岁[2]。P2Y12受体拮抗剂联合阿司匹林的双联抗血小板治疗是ACS或经皮冠脉动脉介入（undergoing percutaneous coronary intervention，PCI）术后患者预防血栓事件的重要措施[3]，但抗血小板药物不足或者过量会增加患者心血管缺血或出血事件的发生率。年龄既是心血管缺血事件又是出血事件发生的独立危险因素，因此，老年ACS或PCI术后患者选择何种抗血小板治疗策略及使用时长为多久较为安全仍不清楚。替格瑞洛作为新型口服抗血小板药物能够显著降低患者主要不良心血管事件和死亡率，并且较氯吡格雷作用更强，药效更持久[4]，已被纳入国内及国外最新ACS或PCI术后患者抗栓治疗指南中[3,5]。由于替格瑞洛存在出血和呼吸困难的副作用，因此临床实践中常常发生替格瑞洛停药或者换药的现象。在老年ACS或PCI术后患者中，替格瑞洛用药现状及安全性评价资料尚且缺乏。鉴于此，本研究的主要目的在于：在老年ACS或PCI术后患者中，分析替格瑞洛早期停药对临床转归的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续募集2014年1月至2016年5月在解放军总医院心血管内科住院并接受常规替格瑞洛联合阿司匹林双联抗血小板治疗的≥75岁的ACS或PCI支架植入术后患者。排除标准：（1）存在替格瑞洛治疗禁忌证；（2）心脏停搏病史；（3）严重呼吸困难病史；（4）活动性出血、既往大出血史或近期颅内出血；（5）血小板低于$100\times10^5/\mu l$，近期严重感染及严重肝肾功能不全。对于接受冠状动脉药物涂层支架植入或者AMI的患者，负荷剂量给予180 mg替格瑞洛和300 mg阿司匹林，稳定剂量给予90 mg、2次/d的替格瑞洛和100 mg、1次/d的阿司匹林双联抗血小板治疗；对于非PCI或者非AMI的患者，稳定者给予90 mg、2次/d的替格瑞洛，100 mg、1次/d的阿司匹林双联抗血小板治疗。本研究符合赫尔辛基宣言，并通过了解放军总医院医学伦理委员会的论证和批准，所有入选患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

收集所有入选患者临床基线资料，包括人口统计学、心血管危险因素、相关疾病史、诊断分类、实验室检查、合并用药等情况。对所有入选患者自服用替格瑞洛起进行为期12个月的随访，记录患者停用替格瑞洛的时间和原因，观察随访期间3个月内替格瑞洛停药和未停药患者心血管缺血和出血终点事件发生的差异。

主要缺血终点事件包括：心源性死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、紧急血运重建和支架内血栓形成。次要缺血终点事件包括：非紧急血运重建、与植入支架冠状动脉无关的缺血事件、心绞痛和心电图缺血表现、因复发心肌缺血或心绞痛再入院、频发心绞痛。出血终点事件的判定标准参照出血学术研究联合会（Bleeding Academic Research Consortium，BARC）制定的心血管出血定义[6]：主要出血终点事件为BARC≥3型，除外BARC 4型（发生和冠状动脉旁路移植术有关联的出血）；次要出血终点事件为BARC≥2型出血事件。联合终点事件包括上述所有缺血及出血事件。上述随访均由专门经过培训的医师在门诊或经电话完成，缺血和出血终点事件的判断由我科临床药物试验中心终点事件判断专家组确定。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验或单因素ANOVA分析。计数资料以例数（百分率）表示，组间比较采用χ^2检验。运用多因素logistic回归分析，检测患者3个月内替格瑞洛停药组与持续用药组间临床终点事件的差异，校正因素包括：年龄、肌酐、替罗非班、PCI术、AMI、糖尿病等。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

本研究共连续募集了190例符合入选标准的服用替格瑞洛的ACS或PCI支架植入术后患者。入选患者中，男女比例为1.8∶1（男性122例，女性68例），年龄（78.7±3.6）岁，不稳定型心绞痛患者133例（占70.0%），非ST段抬高型心肌梗死患者16例（占8.4%），ST段抬高型心肌梗死患者19例（占10.0%），接受PCI支架植入者128例（占67.4%）。患者基线信息详见表1，与3个月内停用替格瑞洛的患者相比，持续应用替格瑞洛至少3个月患者糖尿病的发病比例较高（43.1% *vs* 28.8%，$P=0.048$），而替罗非班的使用比例较低（32.3% *vs* 48.8%，$P=0.03$），其他基线特征在2组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表1 基线资料

Table 1 Baseline data of all subjects

Item	Total (n=190)	Patients with ticagrelor treatment at least 3 months (n=125)	Patients with ETD within 3 months (n=65)
Male[n(%)]	122(64.2)	77(61.6)	45(69.2)
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	78.7±3.6	78.7±3.6	78.7±3.6
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	24.48±3.47	24.56±3.26	24.08±3.24
Cardiovascular risk factors[n(%)]			
Current smoking	54(28.4)	30(24.0)	41(63.1)
Hypertension	132(69.5)	90(72.0)	42(64.6)
Diabetes	64(33.7)	36(28.8)	28(43.1)*
Chronic renal failure	21(11.1)	17(13.6)	4(6.2)
Other medical histories[n(%)]			
Prior MI	43(22.6)	29(23.2)	14(21.5)
Prior CABG	2(1.1)	0(0.0)	2(3.1)
Prior PCI	49(25.8)	30(24.0)	19(29.2)
Final diagnosis of included patients[n(%)]			
SCAD	7(3.7)	4(3.2)	3(4.6)
Unstable angina	133(70.0)	87(69.6)	46(70.8)
Non-ST-elevation MI	16(8.4)	12(9.6)	4(6.2)
ST-elevation MI	19(10.0)	13(10.4)	6(9.2)
PCI	128(67.4)	89(71.2)	39(60.0)
Laboratory examination($\bar{x}\pm s$)			
LVEF(%)	57.08±8.27	56.86±8.00	56.95±8.84
Platelet count($\times10^5$/μl)	209.75±62.90	209.00±59.30	217.78±71.58
Creatinine(μmol/L)	96.85±38.83	97.37±41.78	95.02±31.31
Antithrombotic treatment in hospital[n(%)]			
Aspirin	189(99.5)	125(100.0)	64(98.5)
Heparin	144(75.8)	99(79.2)	45(69.2)
Tirofiban	82(43.2)	61(48.8)	21(32.3)*
Other medication administrated in hospital[n(%)]			
CCBs	77(40.5)	51(40.8)	26(40.0)
PPI	97(51.1)	64(51.2)	33(50.8)
Beta blockers	145(76.3)	98(78.4)	47(72.3)
Statins	178(93.7)	118(94.4)	60(92.3)
ACEI	32(16.8)	24(19.2)	8(12.3)
ARBs	40(21.1)	25(20.0)	15(23.1)

ETD: early ticagrelor discontinuation; BMI: body mass index; MI: myocardiac infarction; CABG: coronary artery bypass grafting; PCI: percutaneous coronary intervention; SCAD: stable coronary artery disease; STEMI: ST-segment-elevation myocardial infarction; LVEF: left ventricular ejection fraction; CCBs: calcium channel blockers; PPI: proton pump inhibitor; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers. Compared with ticagrelor treatment at least 3 months group, *$P<0.05$

2.2 3个月内替格瑞洛停药的发生情况及原因

总计65例(占34.2%)患者在3个月内停用替格瑞洛,其中住院期间停药27例(占41.5%),出院后第1个月内停药15例(占23.1%),第2个月内停药19例(占29.2%),第3个月内停药4例(占6.2%)。3个月内停用替格瑞洛的患者中,不稳定型心绞痛患者46例(占70.8%),ST段抬高型心肌梗死患者6例(占9.2%),非ST段抬高型心肌梗死患者4例(占6.2%),行PCI术支架植入患者为39例(占60.0%)。停用替格瑞洛后,48例(占73.8%)换为氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗,6例(占9.3%)换为单独阿司匹林抗血小板治疗,3例(占4.6%)未接受抗栓药治疗,8例(占12.3%)失访。

27例院内停药原因包括:冠状动脉未见明显狭窄(12例,占44.4%)、呼吸困难(3例,占11.1%)、出血(3例,占11.1%)、死亡(3例,占11.1%)、经济原因(3例,占11.1%)、非复杂PCI术(1例,占3.7%)、冠状动脉旁路移植手术(1例,占3.7%),原因不明者1例(占3.7%)。38例院外停药原因包括:当地无法

购药(12例,占31.6%)、出血(7例,占18.4%)、经济原因(5例,占13.2%)、呼吸困难(3例,占7.9%)、死亡(1例,占2.6%)、行非复杂病变PCI术(1例,占2.6%),原因不明者9例(占23.7%)。

2.3 12个月随访期内终点事件分析

经logistic回归分析发现,3个月内停用替格瑞洛患者发生主要缺血终点事件比例明显高于持续替格瑞洛治疗患者(13.8% *vs* 5.7%;*HR* = 3.57,95% *CI* 1.15~11.09;*P* = 0.03)。2组次要缺血事件的发生风险无明显差异(20.0% *vs* 19.2%;*HR* = 1.13,95% *CI* 0.50~2.51;*P* = 0.76)。2组在12个月随访期内的BARC≥2型出血事件(12.3% *vs* 12.0%;*HR* = 1.19,95% *CI* 0.45~3.13;*P* = 0.71)和BARC≥3型出血事件的发生情况(1.5% *vs* 2.4%;*HR* = 0.57,95% *CI* 0.05~6.00;*P* = 0.64)差异均无统计学意义(表2)。

3 讨 论

本研究分析了≥75岁ACS或PCI术后患者3个月内停用替格瑞洛的原因及停药对12个月内临床转归的影响。目前国内外尚缺乏关于老年人替格瑞洛停药发生率的数据研究,本研究发现,老年ACS或PCI支架植入术后患者3个月内替格瑞洛停药发生率为34.2%。而前期国外研究报道的ACS患者PCI术后1个月内停用替格瑞洛的发生率为16.7%[7],住院期间替格瑞洛停药率约为5.0%~13.6%[8-10],明显低于本研究。其原因考虑与不同研究纳入的人群和观察时间不同有关,本研究的主要研究对象为≥75岁的相对高龄的老年患者,由于高龄是出血的独立危险因素,因此,强效抗栓药替格瑞洛的停药发生率可能更高。本研究发现,老年患者3个月内停用药物的最主要原因为患者发生出血和呼吸困难并发症,其次为当地无法购买药物。国内外其他研究报道的患者院外停用替格瑞洛的主要原因同样包括出血和呼吸困难等不良副作用[8-11]及经济原因。老年患者出血和呼吸困难的发生率均高于非老年患者[12],因此,在老年患者中替格瑞洛的停药发生率更高。尽管替格瑞洛于2012年在中国获批并开始应用于临床,但与西方国家相比,替格瑞洛应用时间尚短,因此,在欠发达地区可能存在难以购买到该药的问题,随着替格瑞洛进入医保行列,上述停药原因将会有所降低。

本研究对190例入选患者进行了为期12个月的临床随访发现,3个月内停用替格瑞洛组主要缺血事件的发生风险是持续服药组的2.4倍。PLATO研究显示[4],ACS患者应用替格瑞洛治疗能够明显降低死亡及其他心血管不良事件风险,并且不增加主要出血风险。本研究结果与PLATO研究结果相一致。前期研究发现,ACS或者PCI术后患者过早停用抗栓药物会增加心血管不良事件风险[12-14],本研究在老年患者中进一步证实了上述发现。最新临床指南推荐,替格瑞洛应优先应用于ACS或复杂血管病变PCI术后等高血栓风险患者[15,16],目前尚缺乏针对老年患者应用替格瑞洛的推荐意见。前期一项荟萃分析发现,与氯吡格雷相比,应用替格瑞洛等新型口服抗血小板药物在老年人群和正常人群中的作用和安全性终点事件无统计学差异[17]。由于高龄是ACS或者PCI术后心血管缺血事件发生的独立危险因素,因此,老年患者过早停用替格瑞洛可能影响其长期获益,增加缺血事件的发生风险。本研究同时发现,持续至少3个月应用替格瑞洛的患者与3个月内停用替格瑞洛的患者相比,出血事件发生风险并未增加。由于替格瑞洛是强效抗血小板药物,临床医师往往更担心老年患者出血事件的发生风险,而容易忽视老年人同样具有高缺血风险的情况,因此在该患者人群中应用替格瑞洛更为谨慎和保守。

由于本研究属于单中心观察性研究,纳入病例数较少,低危缺血风险患者比例较高,且未排除不同替格瑞洛应用时程对老年患者临床转归的影响,因此,本研究的发现有待于在大样本和长期随访的真实世界中进一步证实。

表2 logistic回归分析

Table 2 Logistic regression analysis

Event	ETD within 3 months [*n* = 65, *n*(%)]	Ticagrelor treatment at least 3 months [*n* = 125, *n*(%)]	*HR*	95% *CI*	*P* value
Primary ischemia	9(13.8)	7(5.7)	3.57	1.15-11.09	0.03
Secondary ischemia	13(20.0)	24(19.2)	1.13	0.50-2.51	0.76
BARC≥ type 2	8(12.3)	15(12.0)	1.19	0.45-3.13	0.71
BARC≥ type 3	1(1.5)	3(2.4)	0.57	0.05-6.00	0.64

ETD: early ticagrelor discontinuation; BARC: Bleeding Academic Research Consortium

【参考文献】

[1] Alzuhairi KS, Sogaard P, Ravkilde J, *et al*. Incidence and outcome of first myocardial infarction according to gender and age in Denmark over a 35-year period (1978 – 2012)[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2015, 1(2): 72 – 78. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcv016.

[2] Koukkunen HA-OHOO, Havulinna ASA-OHOO, Lehto S, *et al*. Case fatality of acute coronary events is improving even among elderly patients; the FINAMI study 1995 – 2012[J]. Ann Med, 50(1): 35 – 45. DOI: 10.1080/07853890.2017.1382713.

[3] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, *et al*. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(3): 213 – 260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.

[4] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.

[5] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, *et al*. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 130(25): 2354 – 2394. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000133.

[6] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, *et al*. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23): 2736 – 2747. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

[7] Gaubert M, Laine M, Richard T, *et al*. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients[J]. Int J Cardiol, 2014, 173(1): 120 – 121. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.02.028.

[8] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, *et al*. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome[J]. Am Heart J, 2014, 167(1): 68 – 76. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.010.

[9] Clemmensen P, Grieco N, Ince H, *et al*. MULTInational noninterventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel — the European MULTIPRAC Registry[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015, 4(3): 220 – 229. DOI: 10.1177/2048872614547449.

[10] Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, *et al*. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015, 4(6): 499 – 508. DOI: 10.1177/2048872614564082.

[11] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, *et al*. Prasugrel *versus* clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization[J]. N Engl J Med, 367(14): 1297 – 1309. DOI: 10.1056/NEJMoa1205512.

[12] 王绪云, 席少枝, 刘佳, 等. 冠心病患者替格瑞洛停药原因及停药对临床转归的影响分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(3): 231 – 236. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.03.056.
Wang XY, Xi SZ, Liu J, *et al*. The reasons and impact of ticagrelor withdrawal in patients with coronary artery disease[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(3): 231 – 236. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.03.056.

[13] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, *et al*. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. JAMA, 2005, 293(17): 2126 – 2130. DOI: 10.1001/jama.293.17.2126.

[14] Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, *et al*. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry[J]. Circulation, 2006, 113(24): 2803 – 2809. DOI: 10.1161/circulationaha.106.618066.

[15] 邵春丽, 颜红兵, 乔树宾, 等. 替格瑞洛相关呼吸困难的调查分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(2): 85 – 88. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.02.005.
Shao CL, Yan HB, Qiao SB, *et al*. Investigation on ticagrelor-related dyspnea[J]. Chin J Intervent Cardiol, 2015, 23(2): 85 – 88. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.02.005.

[16] 杨昭毅, 向倩, 周颖, 等. 新型抗血小板药物替格瑞洛临床应用分析[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(2): 235 – 240.
Yang ZY, Xiang Q, Zhou Y, *et al*. Analysis of clinical application of ticagrelor, a new oral antiplatelet drug[J]. Chin J New Drug, 2015, 24(2): 235 – 240.

[17] Tarantini G, Ueshima D, D'Amico G, *et al*. Efficacy and safety of potent platelet P2Y12 receptor inhibitors in elderly *versus* non-elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Am Heart J, 2018, 195: 78 – 85. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.09.012.

（编辑：吕青远）