

# PCI 术后标准双联抗血小板治疗不耐受的处理策略

王云云<sup>1</sup> 乌云其达木改<sup>1</sup> 周强<sup>1</sup>

**[摘要]** 双联抗血小板治疗(DAPT)是目前冠心病患者行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的基础治疗,是减少包括支架内血栓形成在内的心血管缺血事件的关键。阿司匹林和一种 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂联用在稳定性冠心病(SCAD)患者 PCI 术后维持 6 个月,急性冠状动脉综合征(ACS)维持 12 个月是目前的标准 DAPT 策略,但在临床实践过程中,部分患者因出现胃肠道不适、出血、呼吸困难等不良反应不能耐受标准 DAPT,导致自行停药,增加心血管不良事件发生风险。现结合临床实践及证据对 PCI 术后标准 DAPT 不耐受的处理策略进行综述。

**[关键词]** 经皮冠状动脉介入治疗;双联抗血小板治疗;阿司匹林;P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.004

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Strategies for intolerance of standard dual antiplatelet therapy after PCI

WANG Yunyun Wuyunqidamugai ZHOU Qiang

(Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: ZHOU Qiang, E-mail: thisiszhou@163.com

**Summary** Dual antiplatelet therapy(DAPT)is the basic therapy for patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), which is the key to reducing cardiovascular ischemic events including stent thrombosis. DAPT is the standard of care consisting of aspirin and a P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor for 6 months in stable coronary artery disease (SCAD) and 12 months in acute coronary syndromes (ACS). However, in the clinical practice, some patients cannot tolerate standard DAPT because of gastrointestinal discomfort, bleeding, dyspnea and other adverse reactions, which leads to self-discontinuation of the drug and increasing the risk of cardiovascular adverse events. This article will review the strategies for intolerance of standard DAPT after PCI based on clinical practice and evidence.

**Key words** percutaneous coronary intervention; dual antiplatelet therapy; aspirin; P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)目的是减少支架内血栓形成,并预防支架外冠状动脉(冠脉)粥样硬化性血栓事件的发生。1998年 STARS 研究证实,阿司匹林联合 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂优于阿司匹林单用或阿司匹林联合抗凝药<sup>[1]</sup>,阿司匹林和 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂联用的 DAPT 成为 PCI 术后的标准治疗。随后,CURE 和 CREDO 研究奠定了阿司匹林和氯吡格雷联用的治疗基础,PLATO 和 TRITON 研究分别奠定了强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂替格瑞洛和普拉格雷在急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)中的地位,并逐渐明确了 DAPT 时程。目前 PCI 术后阿司匹林和一种 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂联用在稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)维持 6 个月,ACS 维持 12 个月是标准化的 DAPT 初始策略<sup>[2-3]</sup>。

但在接受标准 DAPT 时,部分患者可能对阿司匹林和(或)最初选择的 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂不耐

受,出现胃肠道不适、出血、呼吸困难等不良反应而自行停药,此时如何改善患者治疗依从性,降低心血管不良事件发生风险,给予其规范化、个体化的最佳抗血小板治疗策略是重要的临床问题和难点。本综述将结合现有的临床实践及证据,围绕 PCI 术后标准 DAPT 不耐受的处理策略进行讨论,为临床决策提供指导。

### 1 PCI 术后阿司匹林不耐受的处理策略

阿司匹林是 DAPT 的基础药物,其发挥抗血小板作用的同时能通过直接和间接作用损伤胃黏膜。胃肠道不适和消化道出血是阿司匹林最常见的不良反应,极少数可发生过敏反应,如哮喘。在日本,一项涉及 947 例患者的研究发现,服用阿司匹林的患者中有 271 例(30.6%)表现出阿司匹林不耐受,主要表现为严重的胃肠道反应(82.0%)<sup>[4]</sup>。临床上对于 PCI 术后阿司匹林不耐受的患者,经验性的处理策略是选择 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗或应用某种抗血小板药物替代阿司匹林。

#### 1.1 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗

关于 PCI 术后阿司匹林不耐受的处理策略,2020 年日本指南指出可考虑 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科(武汉,430030)

通信作者:周强, E-mail: thisiszhou@163.com

药治疗<sup>[5]</sup>。近年来,尝试 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗的研究得到广泛开展。STOPDAPT-2 研究显示,在心血管终点上(心血管死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓的复合终点),1 个月 DAPT 后氯吡格雷单药治疗不劣于 12 个月标准 DAPT(1.96% : 2.51%,非劣效性  $P=0.005$ ),且出血事件显著减少<sup>[6]</sup>。另一项 3 个月 DAPT 后氯吡格雷单药治疗的研究,即 SMART-CHOICE 研究,也得出相似的结论<sup>[7]</sup>。上述两项研究的研究对象为东亚人群,提示氯吡格雷单药治疗可作为 PCI 术后低中危缺血患者阿司匹林不耐受的处理策略。

GLOBAL LEADERS 研究是首个 PCI 术后早期替格瑞洛单药治疗的研究,结果显示,与 23 个月标准 DAPT 相比,1 个月 DAPT 后替格瑞洛单药治疗有降低主要终点(全因死亡、非致死性心梗的复合终点)的趋势,但未达到预期的优效性结果<sup>[8]</sup>。纳入来自全球 9006 例具有高危缺血风险患者的 TWILIGHT 研究显示,与 12 个月标准 DAPT 相比,3 个月 DAPT 后替格瑞洛单药治疗显著降低了 BARC 2、3 和 5 型出血风险(4.0% : 7.1%,  $P<0.001$ ),且不影响缺血获益<sup>[9]</sup>,进一步证实 PCI 术后患者替格瑞洛单药治疗的有效性及其安全性。Chen 等<sup>[10]</sup>发现在 PCI 术后阿司匹林不耐受早期停用的 ACS 患者中,替格瑞洛较氯吡格雷单药治疗能更显著地降低 12 个月内心血管不良事件风险,主要出血风险相当。根据目前的证据,PCI 术后阿司匹林不耐受予以 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂特别是替格瑞洛单药治疗是可行的,然而该结论尚需进一步研究来证实。

## 1.2 阿司匹林替代治疗

虽然目前指南未推荐,但在中国,西洛他唑替代阿司匹林被广泛应用于阿司匹林不耐受的患者。研究表明,西洛他唑具有抗粥样硬化、抗栓、防止支架术后狭窄等作用,且不增加出血风险<sup>[11]</sup>。Xue 等<sup>[12]</sup>回顾了 613 例 PCI 术后中国患者,有 205 例(33.4%)由于阿司匹林不耐受接受了西洛他唑替代治疗,包括胃肠道不耐受(82.4%)、过敏(6.8%),分析了西洛他唑替代阿司匹林联合氯吡格雷治疗相较于标准 DAPT 的疗效及安全性,随访 12 个月的结果显示两组之间主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)差异无统计学意义,西洛他唑组出血事件发生率较低(0.49% : 2.7%,  $P=0.063$ )。Dai 等<sup>[13]</sup>招募了 918 例因阿司匹林不耐受而接受西洛他唑替代治疗的患者,与 918 例接受标准 DAPT 的患者匹配,经过 15 个月的前瞻性随访,西洛他唑组的 MACCE 风险较低(5.1% : 7.6%,  $P=0.036$ ),两组发生大出血事件的风险相当( $P=0.364$ )。在阿司匹林不耐受的 PCI 术后患者中,西洛他唑耐受良

好且有效,可作为替代阿司匹林的良好选择,但仍需要进行大规模的随机试验以进一步证实其疗效和安全性。

另一种可选择的替代药物是吡哌布芬,其抗血小板机制与阿司匹林相似,具有更强的抗血小板作用,胃肠道不良反应较少<sup>[14]</sup>,且与过敏反应无关,具有较好的耐受性。针对胃肠道不良反应,罗红雷等<sup>[15]</sup>对 1 例服用阿司匹林致胃炎伴糜烂加重的冠心病患者进行吡哌布芬替代治疗,其胃肠道不适症状明显改善。刘怡等<sup>[16]</sup>将 90 例 ACS 患者随机分为吡哌布芬或阿司匹林联合替格瑞洛治疗两组,随访 6 个月结果显示,在临床疗效方面两组相当,但吡哌布芬组发生胃肠道反应(26.7% : 40.0%)和出血事件(13.3% : 20%)较少。临床上对于阿司匹林不耐受的患者,除了可选择西洛他唑,吡哌布芬也可作为替代的潜在选择,当然还需要大样本、多中心的研究提供更可靠的证据,临床工作者需要根据患者的临床情况酌情选择治疗。

## 2 PCI 术后 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂不耐受的处理策略

P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂是 DAPT 的关键部分,目前可用的口服型药物有氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷,其中普拉格雷目前在国内应用较少。替格瑞洛作为新型的 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂,与氯吡格雷相比,具有直接作用、可逆结合的特点,能更快速、强效地抑制血小板<sup>[17]</sup>。PLATO 研究显示,ACS 患者 DAPT 治疗 12 个月,替格瑞洛较氯吡格雷显著降低了 MACE 的发生率(9.8% : 11.7%,  $P<0.001$ ),且不增加主要出血风险(危及生命的、需要输血的或导致临床上严重残疾的出血)<sup>[18]</sup>。指南因证据而更新,目前 ACS 患者 PCI 术后优选替格瑞洛,且推荐 90 mg 2 次/d 作为替格瑞洛的标准应用策略<sup>[2-3]</sup>。

然而,主要针对东亚人群的 PHILO 研究发现,与氯吡格雷相比,替格瑞洛降低 MACCE 的疗效并不十分明显( $P>0.05$ ),且总体出血事件的发生率显著增加(10.3% : 6.8%,  $P<0.05$ )<sup>[19]</sup>。越来越多的数据表明,东亚人 PCI 术后缺血事件的发生率与白人相似,甚至更低,但出血风险更高<sup>[20]</sup>。另外替格瑞洛可引起呼吸困难、心动过缓、心室停顿等不良反应,其机制可能与替格瑞洛通过抑制 NT1 通道抑制红细胞摄取腺苷有关<sup>[21]</sup>。荟萃分析显示,替格瑞洛过早停药的发生率约为 25%,出血和呼吸困难等不良反应是其主要原因<sup>[22]</sup>。临床中对于替格瑞洛不耐受的患者,常应用转换为氯吡格雷或低剂量替格瑞洛的处理策略。

### 2.1 降阶治疗:强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂转换为氯吡格雷

有研究表明,PCI 术后患者最初选择的 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂中 45.8% 是合适的,47.2% 不太合适,

6.6%不合适(根据 GRAPE 研究中合适 P2Y12 受体抑制剂治疗的定义)<sup>[23]</sup>。不同的 P2Y12 受体抑制剂的可用性使得可以根据特定的临床情况进行药物之间的转换。降阶治疗是指南推荐的针对 P2Y12 受体抑制剂不耐受患者实施的策略,主要是指从相对强效的 P2Y12 受体抑制剂转换为氯吡格雷<sup>[3]</sup>。

在临床实践中,初始接受替格瑞洛治疗的患者中,一部分会因出血、呼吸困难和经济负担等原因,将替格瑞洛转换为氯吡格雷,荟萃分析显示其平均发生率为 19%<sup>[24]</sup>。TOPIC 和 TROPICAL-ACS 试验,分别评估了 ACS 患者 PCI 术后 4 周和 2 周时将强效 P2Y12 受体抑制剂转换为氯吡格雷的疗效与安全性,结果显示两种降阶治疗策略均未增加缺血风险,且 TOPIC 试验中与连续替格瑞洛或普拉格雷治疗相比,转换为氯吡格雷与出血并发症减少相关(14.9% : 4.0%,  $P < 0.01$ )<sup>[25-26]</sup>。另外 PRAGUE-18 试验也体现了相似的结论,在该试验中出于经济动机,出院后将替格瑞洛或普拉格雷转换为氯吡格雷不会导致更多的缺血事件<sup>[27]</sup>。上述研究提示替格瑞洛转换为氯吡格雷治疗是安全可行的,但由于入选多为中、低危 ACS 患者,其适用人群、转换时机、标准等还需要进一步研究。

## 2.2 应用低剂量替格瑞洛

临床上对于具有高出血风险但同时具有较高缺血风险(如老年、肾功能不全等)以及存在呼吸困难等不耐受的患者,应用低剂量替格瑞洛是一种可能的处理策略。PEGASUS-TIMI 54 研究发现,与标准剂量替格瑞洛相比,低剂量替格瑞洛(60 mg, 2 次/d)同样能显著降低缺血事件发生风险,且减少了出血和呼吸困难不良反应<sup>[28]</sup>,但适应证局限于既往 1~3 年前患心肌梗死的高缺血风险患者。近期的 ELECTRA 研究,纳入了心肌梗死后 1 个月的患者,药动学和药效学结果表明,低剂量替格瑞洛(60 mg, 2 次/d)可提供与标准剂量替格瑞洛相当的抗血小板作用<sup>[29]</sup>,为心肌梗死早期应用低剂量替格瑞洛提供了可行性证据,但仍需更多的研究来证实低剂量替格瑞洛的有效性和安全性。

## 3 DAPT 时程个体化

对比单药治疗来说,DAPT 治疗与临床不耐受相关性较高。国内外指南虽肯定了 12 个月 DAPT 时程对预防支架内血栓及 MACE 发生的价值,由于多项关于 DAPT 时程的研究结果不尽一致,DAPT 最佳时程尚存在争议。第一代药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)引起的晚期血栓形成所带来的恐慌刺激了随机试验的发展,普遍支持延长 DAPT 时程。

PEGASUS-TIMI54 研究和 DAPT 亚组试验表明,在高缺血风险的患者中(如既往心肌梗死),

延长 DAPT 时程可显著减少缺血事件发生,但增加了出血风险<sup>[28,30]</sup>。随着以依维莫司等为药物涂层的新一代 DES 成为临床主流,其生物相容性更佳,可早期支架内皮化,远优于初代支架,具有较低的支架再狭窄率及支架内血栓风险<sup>[31]</sup>,延长 DAPT 时程的出血风险受到重视,重点转向缩短 DAPT 时程<sup>[32]</sup>。

ISAR-SAFE 和 PRECISE DAPT 研究支持将较高出血风险患者 PCI 术后 DAPT 时程缩短至 6 个月<sup>[33-34]</sup>。这些试验设计基于大出血所致死亡风险甚至可能高于再发心肌梗死。2020 年的一项荟萃分析,探讨了使用新一代 DES 植入的患者极短(1 或 3 个月)与标准(12 个月)DAPT 的安全性和有效性,发现极短 DAPT 与标准 DAPT 相比,在 MACE 事件方面并无显著差异,极短 DAPT 与大出血发生率降低相关( $P < 0.05$ )<sup>[35]</sup>。这项荟萃分析表明,对于接受新一代 DES 的患者,某些特殊情况下极短 DAPT 也是可行的选择。目前指南建议个体化地决定 DAPT 时程<sup>[2]</sup>。确定 DAPT 时程需考虑多方面因素,包括患者临床特征、病变性质及支架类型等,如合并糖尿病、近期心肌梗死的患者可能更适合长期 DAPT,不同 DES 类型影响 DAPT 时程等。个体化 DAPT 时程的确定需要权衡缺血和出血风险,需要动态评估与调整。目前临床上有多项评分方法可供选择用于患者的评估,例如 DAPT 评分可用于 DAPT 治疗 12 个月后延长时程风险的评估<sup>[36]</sup>,PRECISE-DAPT 评分可用于 DAPT 治疗期间院外出血风险的评估<sup>[34]</sup>。

## 4 结语

PCI 术后阿司匹林和一种 P2Y12 受体抑制剂联用,在 SCAD 维持 6 个月,ACS 维持 12 个月的 DAPT 策略是目前标准化的初始策略。但心血管疾病复杂多样,不同患者的临床特征及缺血风险各不相同,且对抗血小板药物的反应存在个体差异,因此标准 DAPT 策略并不适用于所有患者。随着抗血小板药物的更新和丰富,新一代冠脉支架在临床的应用,使得标准 DAPT 不耐受的 PCI 术后患者可根据特定的临床情况进行抗血小板药物之间的替代与转换、缩短 DAPT 时程等个体化的处理策略。临床上对阿司匹林不耐受的患者,可选择 P2Y12 受体抑制剂单药治疗或替代的处理策略,对强效 P2Y12 受体抑制剂不耐受的患者,可选择转换为氯吡格雷或低剂量应用的处理策略。在当代 PCI 的大多数情况下,短期 DAPT 是可行的,临床中需要动态评估缺血和出血风险,个体化决定 DAPT 时程。如何选择最佳的抗血小板治疗策略,使患者获益最大化/风险最小化,仍需我们进行不断探索。

## 参考文献

- [1] Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(23):1665-1671.
- [2] 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.
- [3] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2):87-165.
- [4] Tournioj E, Peters RJ, Langenberg M, et al. The prevalence of intolerance for low-dose acetylsalicylic acid in the secondary prevention of atherothrombosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 37(5):597-603.
- [5] Nakamura M, Kimura K, Kimura T, et al. JCS 2020 Guideline Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Artery Disease[J]. *Circ J*, 2020, 84(5):831-865.
- [6] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(24):2414-2427.
- [7] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(24):2428-2437.
- [8] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent; a multicentre, open-label, randomised superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151):940-949.
- [9] Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2032-2042.
- [10] Chen PW, Feng WH, Ho MY, et al. P2Y12 Inhibitor Monotherapy with Clopidogrel Versus Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6).
- [11] de Donato G, Setacci F, Mele M, et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol[J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 41:300-307.
- [12] Xue Y, Feng ZW, Li XY, et al. The efficacy and safety of cilostazol as an alternative to aspirin in Chinese patients with aspirin intolerance after coronary stent implantation: a combined clinical study and computational system pharmacology analysis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(2):205-212.
- [13] Dai C, Chen Z, Fu J, et al. Cilostazol for Chinese Patients with Aspirin Intolerance after Coronary Drug-Eluting Stent Implantation[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(5):857-865.
- [14] Lee JY, Sung KC, Choi HI. Comparison of aspirin and indobufen in healthy volunteers[J]. *Platelets*, 2016, 27(2):105-109.
- [15] 罗东雷, 郭靖涛, 王文静. 冠心病患者服用阿司匹林致胃炎伴糜烂加重换用吲哚布芬 1 例[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(6):752-753.
- [16] 刘怡, 姜红菊. 吲哚布芬与阿司匹林治疗急性冠脉综合征的疗效比较[J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(7):616-618.
- [17] Kubisa MJ, Jezewski MP, Gasecka A, et al. Ticagrelor-toward more efficient platelet inhibition and beyond[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14:129-140.
- [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] Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(10):597-606.
- [21] Krakowiak A, Kuleta J, Plech I, et al. Ticagrelor-Related Severe Dyspnoea: Mechanisms, Characteristic Features, Differential Diagnosis and Treatment[J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2020, 13:1179547620956634.
- [22] Arora S, Shemisa K, Vaduganathan M, et al. Premature ticagrelor discontinuation in secondary prevention of atherosclerotic CVD: JACC Review Topic of the Week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(19):2454-2464.
- [23] Schiele F, Puymirat E, Bonello L, et al. Switching between thienopyridines in patients with acute myocardial infarction and quality of care[J]. *Open Heart*, 2016, 3(1):e000384.
- [24] Angiolillo DJ, Patti G, Chan KT, et al. De-escalation from ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis

- [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(1):1-10.
- [25] Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(41):3070-3078.
- [26] Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10104):1747-1757.
- [27] Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. 1-Year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(4):371-381.
- [28] 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):1791-800.
- [29] 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.
- [30] Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(20):2211-2221.
- [31] Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Lancet*, 2019, 393(10190):2503-2510.
- [32] Moon JY, Franchi F, Rollini F, et al. Evolution of Coronary Stent Technology and Implications for Duration of Dual Antiplatelet Therapy [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 60(4-5):478-490.
- [33] Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(20):1252-1263.
- [34] Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials [J]. *Lancet*, 2017, 389(10073):1025-1034.
- [35] Benenati S, Galli M, De Marzo V, et al. Very short vs. long dual antiplatelet therapy after second generation drug-eluting stents in 35,785 patients undergoing percutaneous coronary interventions: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020.
- [36] Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention [J]. *JAMA*, 2016, 315(16):1735-1749.

(收稿日期:2020-09-21;修回日期:2020-12-01)