

## ·指南与共识·

# 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识

中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会 中国医师协会心血管内科医师分会冠心病与动脉粥样硬化专业委员会 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者: 韩雅玲, Email: hanyaling@263.net; 袁祖贻, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn;  
杨跃进, Email: yangyjfw@126.com

**【摘要】** 在阿司匹林基础上加用一种血小板P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂的双联抗血小板治疗(DAPT)是预防冠心病患者心脏及全身缺血事件的基石。近年来,随着药物洗脱支架的更新迭代、强效P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂的推广应用、其他合并用药策略的不断更新,临床DAPT可选策略和决策依据有较大变化。鉴于DAPT在冠心病治疗中的重要价值,中华医学会心血管病学分会组织中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组及介入心脏病学组、中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会及冠心病与动脉粥样硬化专业委员会对最新研究证据进行同行评议,参考最新国外指南,结合中国冠心病的防治策略与实践需求,制定中国首部《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》,旨在规范DAPT在冠心病中的应用,提高冠心病患者抗栓治疗的临床获益,减轻其疾病与社会负担。

**【关键词】** 冠心病; 血小板抑制; 药物治疗; 经皮冠状动脉腔内成形术

基金项目: 中华国际医学交流基金会公益基金(Z-2019-42-1909)

**Chinese Society of Cardiology and Chinese College of Cardiovascular Physicians Expert Consensus statement on dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease**

*Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Working Group of Chinese Society of Cardiology, Interventional Cardiology Working Group of Chinese Society of Cardiology, Specialty Committee on Prevention and Treatment of Thrombosis of Chinese College of Cardiovascular Physicians, Specialty Committee on Coronary Artery Disease and Atherosclerosis of Chinese College of Cardiovascular Physicians, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology*

*Corresponding author: Han Yaling, Email: hanyaling@263.net; Yuan Zuyi, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn; Yang Yuejin, Email: yangyjfw@126.com*

大量临床研究证实,在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和/或接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)的人群中应用双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT),较阿司匹林单药治疗可显著减少缺血事件,如心血管病死亡、心肌

梗死、缺血性卒中、支架内血栓等。我国PCI技术发展迅猛,年PCI例数已接近100万例,接受DAPT的患者数量也随之快速增长。

既往国内已有多部冠心病相关指南介绍了不同人群中DAPT的应用策略。近年来,随着药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)的更新迭代、强效P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂的推广应用及其他合并用药策略

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210125-00088

收稿日期 2021-01-25 本文编辑 范姝婕

引用本文: 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(5): 432-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210125-00088.



的不断更新,DAPT在药物选择、用药时机和最佳疗程等方面与经典方案相比又有了许多新的选择,并积累了较多的临床证据。鉴于DAPT在冠心病治疗中的重要价值,中华医学会心血管病学分会组织中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组及介入心脏病学组、中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会及冠心病与动脉粥样硬化专业委员会,对最新研究证据进行同行评议,并参考最新国外指南,结合中国冠心病的防治策略与实践需求,制定了中国首部《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》,旨在规范DAPT在冠心病中的应用,在尽可能减少缺血相关事件的同时,降低出血风险,提高临床净获益,进而改善冠心病患者二级预防效果,减轻疾病与社会负担。推荐等级及证据水平说明分别见表1和2。

**表1** 《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》中的推荐强度分级

推荐级别	定义	推荐用语
I	有证据证明和已达成共识该治疗或操作有益、有用、有效	推荐/建议
II	对于该治疗或操作的有用/有效性存在矛盾的证据或意见分歧	
II a	支持有用/有效性的证据/意见权重高	应考虑
II b	支持有用/有效性的证据/意见较欠缺	可考虑
III	有证据证明和已达成共识该治疗或操作无用/无效,并且在某些情况下是有害的	不推荐

**表2** 《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》中的证据质量分级

证据级别	定义
A	数据来源于多项随机临床试验或其荟萃分析
B	数据来源于一项随机临床试验或大型非随机研究
C	专家意见共识和/或小型研究、回顾性研究、登记研究

## 第一部分:DAPT策略

### 一、DAPT方案概述

血小板的激活与聚集在动脉粥样硬化血栓形成的发生发展过程中具有重要作用<sup>[1]</sup>,因此抗血小板是治疗冠心病的关键。

血小板环氧化酶(COX)-1抑制剂:阿司匹林通过不可逆地抑制COX-1从而阻止血栓素A2的合成及释放,抑制血小板聚集;吲哚布芬可逆性地抑制COX-1,对前列腺素抑制率较低,胃肠道反应较小、

出血风险较低,可考虑作为出血及胃溃疡风险高等阿司匹林不耐受患者的替代治疗。

P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂:二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)是血小板活化与聚集过程中的重要激动剂,P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂能够阻碍ADP与血小板表面受体结合,有效地减弱ADP的级联反应,降低血小板聚集效应<sup>[2]</sup>。目前国内常用的P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂主要为氯吡格雷和替格瑞洛。

氯吡格雷为前体药物,经肝脏细胞色素P450酶代谢活化后,与P2Y<sub>12</sub>受体不可逆地结合,减少ADP介导的血小板激活和聚集。负荷剂量需6~8 h达到最大抑制效果(600 mg负荷量于2~6 h起效)<sup>[3]</sup>,半衰期为6 h<sup>[4]</sup>。氯吡格雷联合阿司匹林较单独使用阿司匹林显著减少急性心肌梗死患者的不良心血管事件,且大出血事件发生率无明显增加<sup>[5~7]</sup>。但氯吡格雷抗血小板疗效的个体差异较大,部分患者表现出低反应或无反应(即氯吡格雷抵抗),该现象受细胞色素P450酶基因(如CYP2C19)多态性影响<sup>[8]</sup>。氯吡格雷抵抗的患者服用常规剂量氯吡格雷无法达到预期的血小板抑制效果,与缺血事件风险增高相关<sup>[9]</sup>。

替格瑞洛是一种能够与P2Y<sub>12</sub>受体可逆性结合的活性药,与氯吡格雷相比作用更强、起效更快。负荷剂量(180 mg)可在30 min内发挥显著的抗血小板作用<sup>[3]</sup>,半衰期约7 h<sup>[4]</sup>;疗效不受CYP2C19基因多态性的影响<sup>[10]</sup>。研究显示CYP2C19功能缺失等位基因携带者应用替格瑞洛在预防缺血终点事件方面比氯吡格雷更有效,且两组大出血发生率相似<sup>[11]</sup>。PLATO研究纳入来自多中心的多种临床类型的ACS患者(n=18 624),对替格瑞洛或氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗进行了比较,发现替格瑞洛较氯吡格雷能进一步改善ACS患者的预后,显著降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率(9.8%比11.7%,HR=0.84,P<0.001),且安全性良好,不增加PLATO定义的主要出血风险<sup>[12]</sup>。替格瑞洛的主要副作用包括呼吸困难、心动过缓、血清肌酐和尿酸水平升高,可能与其抑制红细胞对腺苷的摄取有关。上述副作用不致引起严重的临床后果,但对治疗依从性有一定影响。来自我国的经验表明,在出血风险较高的特殊人群中,采用<90 mg每天2次(bid)的小剂量替格瑞洛方案可能具有较好的效益-风险比<sup>[13]</sup>,但还需更多临床证据。

### 二、DAPT实施中的缺血与出血风险评估

在决定DAPT策略前,应充分权衡缺血和出血风险,以利于正确选择治疗策略,使患者获益最大化。

1. 临床缺血与出血危险因素:临床常见的高缺血风险因素包括:既往心肌梗死或卒中史、心电图ST段压低、高龄、肾功能不全、糖尿病、贫血、左心室功能障碍、冠状动脉多支病变、复杂冠状动脉PCI(如左主干、分叉、慢性完全闭塞、弥漫性长病变、仅存冠状动脉)等。高出血风险因素包括:高龄、女性、肾功能不全、慢性心力衰竭、血小板减少或抗血小板治疗后抑制过度、贫血、低体重指数、合用口服抗凝药(oral anticoagulants, OAC)等。以上可供临床初步判断缺血和出血风险<sup>[14]</sup>。

2020年欧洲心脏病协会(ESC)发布的非ST段抬高急性冠状动脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, NSTE-ACS)指南,总结了评估PCI患者血栓事件风险的临床因素,可供选择DAPT决策参考(表3)<sup>[15]</sup>。

近年学术研究联合会高出血风险工作组(ARC-HBR)通过回顾文献,提出判断PCI后高出血风险的14条主要标准和6条次要标准(表4)<sup>[16]</sup>,其中符合1条主要标准或至少2条次要标准者定义为高出血风险PCI患者[1年出血学术研究联合会(BARC)定义的3~5型大出血风险≥4%或颅内出血风险≥1%],可供临床决策参考。

2. 缺血与出血风险评分:临床已有较多评分系统或标准用于区分患者的缺血或出血风险,如GRACE评分、CRUSADE评分、PARIS评分、OPT-CAD评分、ARC-HBR标准等,但上述评分或标准在指导DAPT疗程制定方面的价值尚未证实。专门用于指导DAPT疗程制定的风险评分的应用应当优先于其他风险评分,如PRECISE-DAPT评分和DAPT评分(表5和6)。

(1)PRECISE-DAPT评分:PRECISE-DAPT协作组研究纳入14 963例接受PCI的冠心病患者,并生

成了用于评估DAPT患者院外出血风险的PRECISE-DAPT评分<sup>[17]</sup>,该评分的有效性在10 081例随机接受不同疗程DAPT的患者中进行了评估。对于PRECISE-DAPT评分≥25分的患者,建议选择3~6个月的DAPT以降低出血风险,而评分<25分的患者,建议选择标准或延长的DAPT(12~24个月)疗程。该建议不增加出血风险且明显降低了缺血复合终点事件(定义为支架血栓形成、卒中、靶血管血运重建)<sup>[18]</sup>。

(2)DAPT评分:DAPT评分在DAPT研究人群( $n=11\,648$ )中开发,并在PROTECT研究队列( $n=8\,136$ )中初步验证<sup>[19]</sup>。DAPT研究纳入行DES-PCI并接受DAPT 12个月后未发生缺血、出血事件的冠心病患者,随机接受阿司匹林联合安慰剂或延长DAPT至术后30个月。结果显示,对于评分≥2分的患者(50.8%),延长DAPT带来的缺血减少获益(心肌梗死或支架血栓形成绝对风险降低)是出血风险(中重度出血绝对风险增加)的8.2倍;而评分<2分的患者(49.2%),延长DAPT带来的出血风险是缺血减少获益的2.4倍。同样,在验证队列中,与得分较低的患者相比,得分较高的患者缺血风险显著增加,出血风险无明显差异。因此,对于DAPT评分≥2分的患者,可考虑延长DAPT疗程<sup>[20]</sup>。

3. 血小板功能检测:接受P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂治疗时的血小板反应性对缺血和出血事件有中等程度的预测价值<sup>[21]</sup>。早期ARCTIC、GRAVITAS等随机对照研究(randomized controlled study, RCT)表明,血小板功能指导的DAPT升阶方案与标准氯吡格雷DAPT方案相比,对减少缺血事件并无助益<sup>[22~23]</sup>。近年发表的TROPICAL-ACS纳入2 610例行PCI术的高危ACS患者,比较普拉格雷降阶为氯吡格雷治疗与长期普拉格雷治疗<sup>[24]</sup>,降阶组根据血小板功能检测结果决定是否从氯吡格雷换回普拉格雷,以确保试验组中所有ACS患者都得到充分的血小板抑制。结果显示两组患者12个月内缺血、

表3 PCI患者中高危血栓事件风险评估<sup>[15]</sup>

风险分层	标准	风险增强因素	手术因素
高血栓风险	复杂冠心病且风险增强因素或手术因素满足至少一条标准	①需要药物治疗的糖尿病;②反复心肌梗死史;③多支血管冠心病;④多血管疾病(冠心病+PAD);⑤早发(<45岁)或快速进展(2年内出现新病变)冠心病;⑥伴有的全身性炎症性疾病(如人类免疫缺陷病毒、系统性红斑狼疮、慢性关节炎);⑦CKD,且eGFR为15~59 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup>	①至少置入3枚支架;②至少治疗3处病变;③支架总长度>60 mm
中血栓风险	非复杂冠心病且满足风险增强因素至少一条标准	①需要药物治疗的糖尿病;②反复心肌梗死史;③多血管疾病(冠心病+PAD);④CKD,且eGFR为15~59 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup>	

注:PCI为经皮冠状动脉介入治疗,PAD为外周动脉疾病,CKD为慢性肾脏疾病,eGFR为估算的肾小球滤过率;复杂冠心病由医生自己判断

表 4 ARC-HBR 定义的 PCI 高出血风险标准<sup>[16]</sup>

主要标准	次要标准
预期长期使用 OAC	年龄≥75岁
严重或终末期慢性肾病(eGFR<30 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )	中度慢性肾病(eGFR 30~59 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )
血红蛋白<110 g/L	男性血红蛋白 110~129 g/L, 女性血红蛋白 110~119 g/L
6个月内发生过需要住院或输血治疗的自发性出血,或任意时间的复发出血	过去 12 个月内需要住院或输血的自发性出血,但未达到主要标准
中重度基线血小板减少(血小板计数<100×10 <sup>9</sup> /L)	长期使用非甾体抗炎药或类固醇
慢性出血倾向	任何时间发生的缺血性卒中,未达到主要标准
肝硬化伴门静脉高压	
12个月内诊断和/或需要治疗的恶性肿瘤(除外非黑色素瘤皮肤癌)	
①既往自发性颅内出血(任何时间);②既往 12 个月内的创伤性颅内出血;③存在脑血管畸形; ④6 个月内的中重度缺血性卒中	
接受 DAPT 期间不能延期的大手术	
PCI 术前 30 d 内进行过大手术或遭受大的创伤	

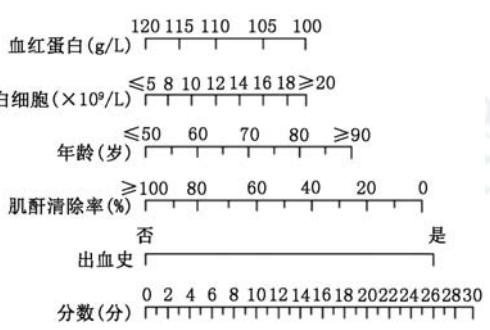
注:ARC-HBR 为学术研究联合会高出血风险工作组,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,OAC 为口服抗凝药,eGFR 为估算的肾小球滤过率,DAPT 为双联抗血小板治疗

出血事件发生风险无显著差异。

4.CYP2C19 基因分型检测:TAILOR-PCI 研究对 CYP2C19 基因型指导抗血小板治疗进行探索,传统治疗组常规接受氯吡格雷 75 mg 每天 1 次(qd)治疗并在术后 12 个月时进行基因检测,基因指导治疗组则先进行基因检测后根据结果接受 DAPT,即 CYP2C19 功能缺失等位基因携带患者接受替格瑞洛治疗,否则接受氯吡格雷;初步结果分析表明相较于 PCI 术后传统的氯吡格雷治疗,基因指导下个体化 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂治疗方案并不能显著降低冠心病患者 PCI 术后 1 年的缺血风险<sup>[25]</sup>。Popular Genetics 研究入选接受直接 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者,随机接受基于强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂的 DAPT 或 CYP2C19 基因分型检测指导的降阶 DAPT(快代谢者强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂降级为氯吡格雷),结果表明,两组主要终点(12 个月全因死亡、心肌梗死、支架内血栓、卒中及 PLATO 研究定义主要出血的复合事件)发生率差异无统计学意义(5.1% 比 5.9%, P=0.40),但基因指导治疗组患者主要出血发生率低于对照组(9.8% 比 12.5%, P=0.04)<sup>[26]</sup>。

目前证据尚不支持常规进行血小板功能和基

表 5 用于 DAPT 持续时间决策的风险评分<sup>[17-18]</sup>

项目	PRECISE-DAPT 评分	DAPT 评分
使用时间	放置冠状动脉支架时	术后 12 个月且无不良事件发生时
DAPT 持续时间策略评估	短期 DAPT(3~6 个月)比标准/长期 DAPT(12~24 个月)	标准 DAPT(12 个月)比长期 DAPT(30 个月)
分数计算 <sup>a</sup>		年龄(岁) ≥75 -2 分 65~75 -1 分 <65 0 分 吸烟 +1 分 糖尿病 +1 分 就诊时心肌梗死 +1 分 PCI 史或心肌梗死史 +1 分 紫杉醇洗脱支架 +1 分 冠状动脉支架直径<3 mm +1 分 CHF 或 LVEF<30% +2 分 静脉置入支架 +2 分 -2~10
分数范围(分)	0~100	
建议决策限制	分数≥25 分→短期 DAPT 分数<25 分→标准/长期 DAPT	分数≥2 分→长期 DAPT 分数<2 分→标准 DAPT
计算器地址	www.precisedapscore.com	tools.acc.org/DAPTriskapp/

注:DAPT 为双联抗血小板治疗,PRECISE-DAPT 为接受冠状动脉支架置入术及后续双联抗血小板治疗的患者的出血并发症预测,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,CHF 为充血性心力衰竭,LVEF 为左心室射血分数;<sup>a</sup>对于 PRECISE-DAPT 评分,使用评分列线图:标记患者对于评分表中 5 个临床变量的相应评价,并画一条竖线至“分数”轴,以确定各临床变量的分数,然后计算各临床变量获得的分数之和,得出总分。对于 DAPT 评分,计算各评价的正分数之和,并减去年龄的相应分数,即为总分

**表6 指导DAPT疗程制定的风险评分使用建议**

建议	推荐级别	证据水平
对于接受PCI的患者,若PRECISE-DAPT评分≥25分,可考虑短期DAPT(3~6个月);评分<25分,考虑标准DAPT(12个月)或长期DAPT(12~24个月) <sup>[17~18]</sup>	II b	A
对于PCI术后DAPT 12个月内未发生任何事件的患者,若DAPT评分≥2分,可考虑延长DAPT(至30个月);评分<2分,考虑标准疗程DAPT(12个月) <sup>[19~20]</sup>	II b	A

注:DAPT为双联抗血小板治疗,PCI为经皮冠状动脉介入治疗

因分型检测以指导抗血小板策略选择。但是在特定的情况下,比如具备高缺血风险因素(如ACS、多支弥漫病变合并糖尿病、≥3个支架置入、分叉病变置入2个支架、支架总长度>60 mm、慢性完全闭塞病变PCI、既往足够抗血小板治疗下出现支架内血栓)的患者可以进行血小板功能指导的DAPT升阶治疗。高出血风险患者(如既往大出血和/或既往出血性卒中、贫血、双通路抗栓治疗过程中出现临床有意义的出血)可以进行血小板功能和基因分型检测指导的DAPT降阶治疗<sup>[27]</sup>,降阶治疗的推荐见表7<sup>[24, 26, 28]</sup>。

**表7 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂降阶治疗推荐**

建议	推荐级别	证据水平
需要进行P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂降阶治疗(从替格瑞洛转换至氯吡格雷)时,可依据临床判断进行,也可在血小板功能测定或CYP2C19基因分型检测的指导下进行 <sup>[24, 26, 28]</sup>	II b	A

### 三、DAPT期间减少出血的关键措施

PCI术后出血事件与死亡率增加独立相关<sup>[29]</sup>,出血已成为ACS患者重要的预后指标,减少出血事件成为进一步提高抗血小板治疗效果的主要目标。为了在保证抗缺血疗效的基础上尽最大可能减少出血事件,应注意以下几个方面。

1. 血管入路:MATRIX试验是迄今为止规模最大( $n=8\,404$ )的关于介入部位选择的临床研究<sup>[30]</sup>,通过比较发现,桡动脉入路组30 d内MACE(定义为心血管性死亡、心肌梗死和卒中)和术后严重出血事件发生率均低于股动脉入路组;且全因死亡率、手术部位需外科修复及输血的发生率也降低。一项中国的大型回顾性研究也表明,桡动脉入路治疗患者的MACE发生率较低、出血并发症较少、住院时间较短,且住院花费较低<sup>[31]</sup>。

2. 阿司匹林剂量:无论是单独使用阿司匹林治疗还是联合氯吡格雷使用,与高剂量相比,低剂量阿司匹林(<100 mg/d)都可降低大出血和总出血的

发生率<sup>[32~37]</sup>。此外,高剂量阿司匹林( $\geq 300$  mg/d)可增加替格瑞洛的出血发生率<sup>[38]</sup>。

中国的TIFU研究是一项非干预性观察性队列研究,比较了不同低剂量阿司匹林联合替格瑞洛治疗冠心病患者( $n=1\,066$ )的缺血和出血风险<sup>[39]</sup>。结果显示50 mg阿司匹林较75~100 mg阿司匹林并不增加患者的MACE风险,并能降低BARC定义的出血风险( $OR=0.605, P=0.001$ )及替格瑞洛停药率( $OR=0.459, P=0.002$ );因此对于部分冠心病患者,低于常规剂量的阿司匹林(如50 mg/d)也可纳入DAPT剂量选择的考虑范围。

3. 应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI):上消化道出血是长期抗血小板治疗过程中最常见的出血并发症<sup>[40]</sup>。使用PPI可减轻阿司匹林治疗患者的消化道损伤,并预防出血及复发出血<sup>[41]</sup>;在使用氯吡格雷DAPT的患者中,预防性使用PPI也可降低上消化道出血的发生率<sup>[42]</sup>。部分PPI通过CYP2C19竞争性抑制氯吡格雷的抗血小板作用,可能影响其临床疗效,因此与氯吡格雷联用时,推荐使用受CYP2C19影响较小的PPI(如泮托拉唑、雷贝拉唑等),不建议氯吡格雷与奥美拉唑或埃索美拉唑同时使用。

对以上减少出血风险的措施推荐见表8<sup>[30~35, 40, 42~45]</sup>。

**表8 DAPT期间减少出血风险的措施推荐**

建议	推荐级别	证据水平
建议在配备桡动脉径路手术专家的情况下,优先选择桡动脉入路进行冠状动脉造影和PCI <sup>[30~31, 43]</sup>	I	A
建议接受DAPT的患者使用阿司匹林的剂量范围为75~100 mg/d <sup>[32~35, 44]</sup>	I	A
建议在DAPT基础上联合使用PPI <sup>[40, 42, 45]</sup>	I	B

注:DAPT为双联抗血小板治疗,PCI为经皮冠状动脉介入治疗,PPI为质子泵抑制剂

### 四、DAPT疗程及单联抗血小板治疗

1. 停用P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂(阿司匹林单药治疗):

(1)1年以内的短期DAPT:大量研究对短期DAPT(1年以内,3或6个月)和长期DAPT( $\geq 12$ 个月)在冠心病患者中的临床获益进行了比较(表9)<sup>[46~55]</sup>,虽然短期DAPT与长期DAPT相比在降低总的缺血风险上达到了非劣效性结果,但SMART-DATe研究显示6个月DAPT增加心肌梗死事件发生率(1.8%比0.8%, $HR=2.41, P=0.02$ )及支

表9 探讨冠心病患者中 DAPT 疗程的临床 RCT

研究名称(发表年份)	研究人群	DAPT 时长(月)	主要结论
PRODIGY(2012) <sup>[46]</sup>	SCAD 和/或 ACS 患者,接受 PCI( $n=2\ 013$ )	6 比 24	24 个月 DAPT 增加出血风险
EXCELLENT(2012) <sup>[47]</sup>	接受 PCI 的冠心病患者( $n=1\ 443$ )	6 比 12	6 个月 DAPT 较 12 个月 DAPT 未增加缺血事件
RESET(2012) <sup>[48]</sup>	心绞痛和/或 ACS 患者,接受 PCI( $n=2\ 117$ )	3 比 12	非高缺血风险患者中,3 个月 DAPT 不劣于 12 个月 DAPT
OPTIMIZE(2013) <sup>[49]</sup>	稳定型心绞痛和/或无症状性心肌缺血和/或低风险 ACS 患者,接受 PCI( $n=3\ 119$ )	3 比 12	SCAD 或低风险 ACS 患者中,3 个月 DAPT 不劣于 12 个月 DAPT
SECURITY(2014) <sup>[50]</sup>	心绞痛(包括稳定型和 UA)和/或无症状性心肌缺血患者( $n=1\ 399$ ),接受 PCI	6 比 12	低风险人群中,6 个月 DAPT 不劣于 12 个月 DAPT
DAPT(2014) <sup>[51]</sup>	接受 DES 置入的冠心病患者( $n=9\ 961$ )	12 比 30	30 个月 DAPT 减少支架内血栓和主要不良心脑血管事件风险,但增加主要出血风险
ISAR-SAFE(2015) <sup>[52]</sup>	冠心病患者(包括 ACS),接受 PCI( $n=4\ 005$ )	6 比 12	6 个月 DAPT 与 12 个月 DAPT 在临床净获益上无差异
IVUS-XPL(2016) <sup>[53]</sup>	冠心病患者(典型胸痛或心肌梗死),接受 PCI( $n=1\ 400$ )	6 比 12	6 个月 DAPT 较 12 个月 DAPT 未增加缺血或出血事件发生率
I-LOVE-IT(2018) <sup>[54]</sup>	SCAD 和/或 ACS,接受 PCI( $n=1\ 829$ )	6 比 12	6 个月 DAPT 非劣于 12 个月 DAPT
SMART-DATE(2018) <sup>[55]</sup>	ACS 患者,接受 PCI( $n=2\ 712$ )	6 比 12	6 个月 DAPT 较 12 个月 DAPT 增加了心肌梗死的风险

注:DAPT 为双联抗血小板治疗,RCT 为随机对照研究,SCAD 为稳定性冠心病,ACS 为急性冠状动脉综合征,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,UA 为不稳定型心绞痛,DES 为药物洗脱支架

架血栓形成率(1.1 比 0.7%, $HR=1.50, P=0.32$ )<sup>[55]</sup>;而 PRODIGY 研究则表明 24 个月 DAPT 较 6 个月 DAPT 增加出血风险<sup>[46]</sup>。低缺血风险患者中,3 个月 DAPT 不劣于 12 个月 DAPT<sup>[48-49]</sup>;且高出血风险患者中长期 DAPT 会使主要出血风险增高 3 倍,红细胞输注风险增高 5 倍<sup>[56]</sup>。因此,高出血风险的冠心病患者可考虑缩短 DAPT 疗程<sup>[57]</sup>。

(2)12 个月以上的延长 DAPT 策略:DAPT 研究纳入 11 648 例 PCI 术后 DAPT 12 个月且无缺血、出血发生的冠心病患者,随机接受阿司匹林联合安慰剂治疗或继续噻吩并吡啶类 DAPT 18 个月,显示 30 个月 DAPT 较 12 个月 DAPT 降低支架血栓形成(0.4% 比 1.4%, $P<0.001$ )和主要心脑血管不良事件(major adverse cardiac and cerebral vascular events, MACCE)(4.3% 比 5.9%, $P<0.001$ ),但是这种缺血获益会被增加的出血风险部分抵消(2.5% 比 1.6%, $P<0.001$ ),延长 DAPT 方案使总体死亡率呈边缘性增加(2.0% 比 1.5%, $HR=1.36, P=0.05$ ),使无心肌梗死史患者的总死亡率增加(2.1% 比 1.5%, $HR=1.43, P=0.04$ )<sup>[51]</sup>。PEGASUS-TIMI 54 研究纳入 21 162 例既往 1~3 年有心肌梗死史且存在≥1 项高危缺血因素的冠心病患者,中位随访 33 个月,发现替格瑞洛(90 或 60 mg bid)联合阿司匹林双抗治疗与阿司匹林单药相比降低了 3 年内 MACE,且致命性出血和非致命性颅内出血发生率差异无统计学意义,提示对于缺血风险高且出血风险低的患者,应考虑延长 DAPT<sup>[58]</sup>。

PCI 类型对 DAPT 的影响:延长 DAPT 持续时间的获益因支架类型的不同而不同,且第一代和新一代 DES 之间也存在差异<sup>[59]</sup>。近年来 DES 的广泛应用降低了 PCI 术后长期不良事件发生率,无论 DAPT 疗程如何,DES 在接受 PCI 的冠心病患者中的应用均优于裸金属支架<sup>[60-63]</sup>。生物可吸收支架(bioresorbable vascular scaffold, BRS)的早期 RCT 及最新荟萃分析显示,与 DES 相比,随访 1~3 年内 BRS 的器械相关不良事件发生率及支架血栓形成率增加<sup>[64-66]</sup>;而来自中国的 NeoVas 研究和 ABSORB China 研究则未发现这一现象<sup>[67-68]</sup>。目前还没有针对药物涂层球囊治疗或 BRS 置入后 DAPT 最佳持续时间的临床研究;在支架内再狭窄治疗患者中,研究药物涂层球囊治疗效果的大规模随机试验推荐 DAPT 疗程在 3~6 个月之间<sup>[69-71]</sup>;在对聚乳酸材料为基础的 BRS 治疗患者进行的最大规模 RCT 中,推荐 DAPT 至少 12 个月<sup>[72]</sup>。

2. 停用阿司匹林(P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗):以往临床研究及临床实践中,患者在 DAPT 疗程结束后均停用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂而保留阿司匹林单药长期治疗(表 9)。但阿司匹林可引起严重的上消化道黏膜损伤<sup>[73]</sup>,并且在预防缺血事件方面不如 DAPT。因此,近年来许多大型 RCT 对 DAPT 后转为长期 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗的有效性及安全性进行了探索(表 10)<sup>[28, 74-78]</sup>。迄今为止,多数研究证实短期 DAPT 后降阶至 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗较长期 DAPT 能够降低冠心病患者的出血风

表 10 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂单药治疗相关大型 RCT

研究名称 (发表年份)	纳入人群	治疗方案(试验组比对照组)	主要结果(试验组比对照组)
GLOBAL LEADERS (2018) <sup>[74]</sup>	15 968 例年龄≥18岁且有PCI指征的冠心病患者 <sup>a</sup>	阿司匹林 75~100 mg/d 联合替格瑞洛 90 mg bid 治疗后 1 个月, 随机接受替格瑞洛 90 mg bid 单药治疗 23 个月; 12 个月 DAPT 联合阿司匹林单药治疗 12 个月	主要终点事件(2年内全因死亡或新发 Q 波心肌梗死): 3.81% 比 4.37%, RR=0.87, 95% CI 0.75~1.01, P=0.073; 明确的支架血栓形成率和 BARC 3、5 级出血事件发生率差异均无统计学意义
TWILIGHT (2019) <sup>[75]</sup>	9 006 例伴高危(缺血或出血风险)并接受 DES-PCI 的冠心病患者 <sup>b</sup>	PCI 术后阿司匹林联合替格瑞洛 DAPT 3 个月, 如无大出血或缺血事件发生则在替格瑞洛继续治疗基础上随机接受安慰剂; 阿司匹林治疗 12 个月	主要终点事件(BARC 2、3、5 级出血): 4.0% 比 7.1%, HR=0.56, 95% CI 0.45~0.68, P<0.001; 全因死亡、非致死性心肌梗死及卒中的发生率差异无统计学意义(均为 3.9%)
SMART-CHOICE (2019) <sup>[76]</sup>	2 993 例年龄≥20岁且接受 PCI 的 ACS 患者(韩国) <sup>c</sup>	PCI 术后阿司匹林 100 mg/d 联合一种 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂治疗(氯吡格雷/替格瑞洛/普拉格雷)后 3 个月, 随机停用阿司匹林; 继续 DAPT	12 个月后主要终点事件(MACCE, 即全因死亡、心肌梗死或卒中): 2.9% 比 2.5%, 非劣效 P=0.007; BARC 2~5 级出血发生率: 2.0% 比 3.4%, HR=0.58, P=0.02
STOPDAPT-2 (2019) <sup>[77]</sup>	3 045 例接受 PCI 的低危冠心病患者(日本) <sup>d</sup>	PCI 术后随机接受阿司匹林联合氯吡格雷治疗 1 个月联合氯吡格雷单药治疗; DAPT 12 个月	12 个月后主要终点(心血管事件+出血事件): 2.36% 比 3.70%, HR=0.64, 非劣效 P<0.001
TICO (2020) <sup>[28, 78]</sup>	3 056 例年龄≥20岁并接受 PCI 的冠心病患者(韩国) <sup>e</sup>	PCI 术后随机接受 3 个月 DAPT 联合替格瑞洛单药治疗; 12 个月 DAPT(替格瑞洛联合阿司匹林)	主要终点[1 年净不良临床事件, 即 TIMI 大出血联合 MACCE 事件(包括全因死亡、心肌梗死、支架血栓形成、卒中或靶血管血运重建)]: 3.9% 比 5.9%, HR=0.66, P=0.01; 大出血率: 1.7% 比 3.0%, HR=0.56, P=0.02

注: RCT 为随机对照研究, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, DES 为药物洗脱支架, bid 为每天 2 次, DAPT 为双联抗血小板治疗, BARC 为出血学术研究联合会, MACCE 为主要不良心脑血管事件, TIMI 为心肌梗死溶栓治疗;<sup>a</sup>排除药物禁忌或服用有相互作用药物的患者, 以及 24 h 内溶栓、服用口服抗凝药、大出血或颅内出血史、30 d 内卒中史、既往支架血栓形成史、12 个月内计划行冠状动脉旁路移植术、严重肝损害等其他条件不合格患者;<sup>b</sup>具有以下至少一个高危因素: 年龄≥65 岁、女性、肌钙蛋白阳性急性冠状动脉综合征、确诊的血管性疾病、接受药物治疗的糖尿病、慢性肾功能不全[估算的肾小球滤过率(eGFR)<60 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>]、血管造影高危特征(如多支冠状动脉病变、靶病变总支架长度>30 mm、血栓性靶病变、需要 2 个支架的分支病变、左主干或左前降支近端病变、需要进行粥样斑块切除术的钙化靶病变); 排除 ST 段抬高型心肌梗死、心原性休克、服用口服抗凝药或药物禁忌患者;<sup>c</sup>排除药物禁忌患者、血流动力学不稳定或心原性休克、活动性病理性出血、12 个月内有 DES 置入史及预期寿命少于 2 年等其他条件不合格的患者;<sup>d</sup>纳入患者的 PCI 支架类型为钴铬依维莫司洗脱支架(CoCr-EES, 该支架术后血栓形成率较低)且住院期间除围术期心肌梗死外无其他并发症; 排除药物禁忌、服用口服抗凝药、颅内出血史、氯吡格雷抵抗患者;<sup>e</sup>纳入患者的 PCI 支架类型为生物可吸收聚合物西罗莫司洗脱支架; 排除年龄>80 岁、出血风险高(如出血性卒中史、1 年内缺血性卒中史、6 个月内脑创伤或手术、6 周内活动性出血、贫血等)、合并服用口服抗凝药、肝功能不全等其他条件不合格患者

险, 同时不增加缺血事件发生率。最近纳入 40 621 例患者的荟萃分析也表明, 在 ACS 或 PCI 后接受 DAPT 的患者中, 早期阿司匹林停药后单用 P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂相比继续 DAPT 可降低出血风险, 大出血(2.2% 比 2.8%, P=0.002) 和所有出血(7.4% 比 9.9%, P<0.0001)发生率在阿司匹林早期停药组均明显减少, 且对缺血风险和死亡率无明显不良影响<sup>[79]</sup>。一项中国的前瞻性 RCT 亚组分析(n=231)表明 CABG 后 1 年, 替格瑞洛联合阿司匹林及阿司匹林单药治疗的冠心病患者相比替格瑞洛单药治疗的患者更容易出现严重的上消化道黏膜病变(13.6% 比 14.3% 比 8.8%)<sup>[80]</sup>。因此, 对于需要进行抗血小板治疗但出血风险高(尤其是胃肠道出血)或者有阿司匹林禁忌的患者, 可考虑长期应用 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂单药治疗。

## 五、P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂之间的转换

1. 氯吡格雷转换为替格瑞洛: 由于血栓形成风险在 ACS 或 PCI 术后的最初几周最高, 因此 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂转换的时机具有重要意义<sup>[81]</sup>。2017 年 ESC 发布的 DAPT 指南将住院期间的 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂转换定义为 ACS 急性期内的转换<sup>[82]</sup>。PLATO 研究中, 约 50% 被随机分配到替格瑞洛组的患者曾接受过氯吡格雷治疗, 但替格瑞洛的疗效和安全性不受氯吡格雷服用史的影响<sup>[12]</sup>; 因此对于需要转换为替格瑞洛的 ACS 急性期患者, 无需考虑原有抗血小板治疗方案, 可即刻给予负荷剂量 180 mg, 继以维持剂量 90 mg bid 治疗。

PEGASUS-TIMI 54 研究中约 1/3 的患者在随机化时正在服用 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂(大多为氯吡格雷), 且治疗直接从维持剂量开始, 未启用负荷剂量<sup>[58]</sup>, 提示在稳定型冠心病或慢性期 ACS 患者中由氯吡格雷 75 mg qd 转换为替格瑞洛 90 mg bid 或

60 mg bid 时, 无需给予替格瑞洛负荷剂量。

2. 替格瑞洛转换为氯吡格雷: 在充分权衡患者的出血和缺血风险后, 将替格瑞洛降级为氯吡格雷可能是合理的策略, 尤其对于急性期后稳定的患者。TOPIC 研究入选 646 例接受 PCI 的 ACS 患者, 经替格瑞洛或普拉格雷联合阿司匹林治疗 1 个月后随机转换为氯吡格雷联合阿司匹林(转换后未予氯吡格雷负荷量), 与维持原治疗方案相比, 可降低患者的出血并发症发生率且两组的缺血事件发生风险差异无统计学意义<sup>[83]</sup>。SWAP-4 研究数据提示从替格瑞洛转换为氯吡格雷之后会出现血小板高反应性, 在转换时先使用氯吡格雷负荷剂量(600 mg)可以减轻血小板高反应性<sup>[84]</sup>。考虑到替格瑞洛的半衰期及新的血小板释放入血所需时间, 建议在替格瑞洛末次给药 24 h 后给予氯吡格雷负荷剂量 300~600 mg<sup>[81]</sup>。替格瑞洛与氯吡格雷之间的相互转换建议见图 1。

## 第二部分: 慢性冠状动脉综合征(chronic coronary syndromes, CCS)患者的抗血小板治疗

冠心病是一个长期的过程, 除了以血栓事件为主要临床表现的急性期之外, 冠心病进展过程中的其他阶段均可视为 CCS, 存在稳定型心绞痛和/或憋气症状的可疑冠心病患者、ACS 发作后无症状或症状稳定或近期血运重建的患者、确诊冠心病或血运重建>1 年后的患者等都属于 CCS。在 CCS 管理的整个过程中均应强调危险因素控制、生活方式调整、二级预防药物治疗及必要的血运重建, 而抗血小板治疗是 CCS 患者二级预防的基石之一, 在预防缺血性事件中起着重要作用。对于有 ACS 发作史的患者, 本共识将 ACS 后稳定 1 年以上定义为 CCS, 1 年以内 ACS 患者的 DAPT 策略请参见“第三部分: ACS 患者抗血小板治疗”。



bid 为每天 2 次; 绿色箭头为 I 类推荐, 黄色箭头为 IIb 类推荐

图 1 冠心病患者中替格瑞洛与氯吡格雷间的相互转换

1.CCS 患者的抗栓治疗原则: 阿司匹林对动脉粥样硬化血栓事件风险升高的心血管疾病患者具有保护作用<sup>[32, 85]</sup>; SCAD 患者中, 阿司匹林(75 mg qd)较安慰剂降低约 34% 的心肌梗死及猝死发生率<sup>[86]</sup>。荟萃分析显示, 单用阿司匹林或氯吡格雷治疗的 SCAD 患者在全因死亡、MACE 和≥3 级 BARC 出血事件的发生率上差异均无统计学意义<sup>[87]</sup>。另有既往研究表明, 氯吡格雷较阿司匹林降低了 8.7% 的缺血事件相对风险<sup>[88]</sup>。

CHARISMA 研究纳入了 15 603 例有稳定血管疾病或有动脉粥样硬化血栓形成风险的患者, 结果表明氯吡格雷联合阿司匹林在降低缺血风险方面并不比阿司匹林单独治疗有效; 因此不推荐 DAPT 用于单纯药物治疗(无 PCI 病史)且无心肌梗死病史的 SCAD 患者<sup>[89]</sup>。

DAPT 研究表明, 接受 PCI 的患者延长 DAPT 超过 12 个月可降低缺血事件发生率和支架血栓形成风险, 但对死亡率无益处, 并以增加出血为代价; 延长 DAPT 的临床获益在心肌梗死患者中更显著<sup>[90]</sup>。

PEGASUS-TIMI 54 研究纳入 21 162 例既往 1~3 年有心肌梗死病史且存在≥1 项动脉粥样硬化性血栓危险因素[年龄≥50 岁且至少具有以下 1 项危险因素: 年龄≥65 岁、需要药物治疗的糖尿病、二次及以上自发性心肌梗死病史、多支冠状动脉病变、慢性肾功能不全( $eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ )]的冠心病患者, 随机接受不同剂量替格瑞洛(90 或 60 mg bid)联合阿司匹林、阿司匹林单独治疗及安慰剂治疗, 中位随访 33 个月。结果显示, 基于替格瑞洛的 DAPT 均可降低 3 年内 MACE, 虽然心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)分级主要出血发生率较阿司匹林组增加, 但致命性出血和非致命性颅内出血发生率相比安慰剂组差异无统计学意义且总体较低(3 年<1%)<sup>[58]</sup>。研究结果不受基线冠状动脉支架置入史影响<sup>[91]</sup>, 且

替格瑞洛60 mg组较90 mg组在风险-获益方面表现更好。因此,心肌梗死病史1年以上且伴高缺血风险的患者建议延长使用DAPT(替格瑞洛60 mg bid联合阿司匹林),最长至36个月。

COMPASS研究入选27 395例稳定性动脉粥样硬化性血管疾病患者,随机接受利伐沙班(2.5 mg bid)联合阿司匹林(100 mg/d)、利伐沙班(5 mg bid)或阿司匹林(100 mg)长期治疗,中位随访时间23个月。结果表明,利伐沙班联合阿司匹林组主要终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)风险显著低于阿司匹林单药治疗组(4.1%比5.4%, $P<0.001$ ),主要出血事件风险增加(3.1%比1.9%, $P<0.001$ ),但两组颅内或致命性出血风险差异无统计学意义<sup>[92]</sup>。

对CCS患者DAPT的应用建议见表11<sup>[32, 57-58, 86, 88]</sup>。

表11 CCS患者的抗血小板治疗建议

建议	推荐级别	证据水平
建议所有CCS患者每日服用阿司匹林75~100 mg <sup>[32, 86]</sup>	I	A
若不能耐受阿司匹林,建议每日服用P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂 <sup>[88]</sup>	I	B
对于高缺血风险且无高出血风险的患者 <sup>a</sup> ,应考虑阿司匹林联合第二种抗栓药进行长期二级预防 <sup>[57-58]</sup>	IIa	A
对于至少具有一项中度缺血风险且无高出血风险的患者 <sup>a</sup> ,可考虑阿司匹林联合第二种抗栓药进行长期二级预防 <sup>[57-58]</sup>	IIb	A

注:CCS为慢性冠状动脉综合征;<sup>a</sup>缺血和出血风险评估参考表3和4

## 二、CCS接受PCI患者的DAPT

无血运重建史的CCS患者接受冠状动脉造影或PCI术前启用P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂时机的相关证据有限。既往研究表明,在冠状动脉造影后PCI术前使用氯吡格雷治疗相较于冠状动脉造影前使用是安全的<sup>[93]</sup>。另有药物动力学研究支持替格瑞洛在计划行择期PCI且支架血栓形成风险高的CCS患者中应用,术前2 h给予负荷剂量的替格瑞洛能够有效抑制血小板活性<sup>[94]</sup>,但其相较氯吡格雷术前应用的有效性及安全性仍在探索中。

前述探讨DAPT疗程的部分研究肯定了氯吡格雷联合阿司匹林治疗在CCS患者中的疗效<sup>[47, 52-56, 95]</sup>,推荐氯吡格雷联合阿司匹林作为大部分CCS接受PCI患者的治疗策略。替格瑞洛在CCS患者中应用的药代动力学研究显示<sup>[3]</sup>,与高负荷剂量氯吡格雷相比,替格瑞洛具有更快、更强的血小

板抑制作用,因此,对于某些需要从更强的抗血小板治疗中获益的CCS患者,例如复杂PCI患者(左主干置入支架、慢性完全闭塞病变、分叉病变)或氯吡格雷治疗时发生过支架内血栓形成的患者<sup>[96]</sup>,可考虑使用替格瑞洛联合阿司匹林治疗。接受PCI的CCS患者的抗血小板治疗建议见表12<sup>[5, 32, 85, 97-98]</sup>。

表12 接受PCI的CCS患者的抗血小板用药建议

建议	推荐级别	证据水平
择期支架置入术前需要服用阿司匹林 <sup>[32, 85, 97]</sup>	I	A
推荐在冠状动脉支架置入的CCS患者中使用阿司匹林联合氯吡格雷(负荷剂量300~600 mg,维持剂量75 mg qd) <sup>[5, 98]</sup> ;对于规律服用氯吡格雷5 d以上的CCS患者,择期PCI术前可不服用氯吡格雷负荷量	I	A
替格瑞洛可考虑用于择期PCI的特定高风险患者(如支架内血栓史、左主干支架置入、慢性完全闭塞病变或分叉病变)	IIb	C

注:PCI为经皮冠状动脉介入治疗,CCS为慢性冠状动脉综合征,qd为每天1次

目前缺乏专门探讨CCS患者PCI术后DAPT治疗时长的临床研究,因此推荐意见基于表6中RCT的SCAD亚组分析:多个比较DAPT疗程的RCT均表明6个月DAPT不劣于12个月DAPT<sup>[53, 55-56]</sup>,且主要研究终点在患者临床类型方面(ACS或CCS)无明显差异<sup>[52, 54]</sup>。多项荟萃分析也表明长期DAPT较短期DAPT对冠心病患者的生存获益并没有优势<sup>[51, 99-101]</sup>。并且,考虑到CCS患者30 d内死亡率和支架血栓形成率较ACS患者低<sup>[102]</sup>,因此推荐CCS患者PCI术后DAPT疗程为6个月。

然而,6个月DAPT并不适用于所有CCS患者,应基于患者的个人风险状况,酌情调整DAPT的治疗持续时间,对于高缺血风险且出血风险低的CCS患者可考虑延长DAPT疗程<sup>[99-100]</sup>;对于高出血风险的CCS患者应考虑缩短PCI术后DAPT疗程至1~3个月<sup>[51]</sup>。荟萃分析表明,<3个月的DAPT可降低30%的出血风险<sup>[103]</sup>。

前文所述支持P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂单药治疗的相关研究中纳入不少CCS患者。GLOBAL LEADERS研究(53%为CCS患者)证实了1个月DAPT后替格瑞洛单药治疗与标准双抗治疗相比疗效和安全性均无差异<sup>[76]</sup>。TWILIGHT研究(33%为CCS患者)显示PCI患者3个月DAPT后替格瑞洛单药治疗与标准双抗治疗相比,可大幅减少出血风险,同时不影响缺血获益<sup>[77]</sup>。STOPDAPT-2研究中62%为SCAD患者( $n=1\ 861$ )<sup>[79]</sup>,SMART-CHOICE研究中

41.8% 为 SCAD 患者( $n=1\,250$ )<sup>[78]</sup>, 均证实 1~3 个月 DAPT 后改为单用 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂 12 个月, 与 DAPT 应用 12 个月组相比可减少出血发生率, 且抗缺血效果无差异。

THEMIS 研究( $n=19\,271$ )显示在合并 2 型糖尿病的冠心病患者中, 平均 40 个月的随访后, 相比阿司匹林单药治疗, 阿司匹林联合小剂量替格瑞洛(60 mg bid)组缺血性心血管事件发生率降低(7.7% 比 8.5%,  $HR=0.90$ ), 代价是主要出血风险增加<sup>[104]</sup>; 但在有 PCI 史的患者中, 替格瑞洛组临床净获益较无 PCI 病史的患者更明显(7.3% 比 8.6%,  $HR=0.85$ )<sup>[105]</sup>。CCS 接受 PCI 患者的 DAPT 疗程建议见表 13<sup>[47-49, 52-56, 69-71]</sup>。

表 13 接受 PCI 的 CCS 患者 DAPT 疗程建议

建议	推荐级别	证据水平
DES 置入后接受 6 个月 DAPT <sup>[47, 52-56]</sup>	I	B
经药物涂层球囊治疗的 CCS 患者, 考虑 1~3 个月 DAPT <sup>[69-71]</sup> , 其后改为小剂量阿司匹林长期服用	II a	B
在接受 BRS 治疗的 CCS 患者中, 应考虑 DAPT 至少 12 个月	II a	C
对于出血风险较高(如 PRECISE-DAPT ≥ 25 分或符合 ARC-HBR 定义)的 CCS 患者, 应考虑 3 个月的 DAPT <sup>[48-49]</sup>	II a	B
对于进行 3 个月 DAPT 可能会引起安全性问题的 CCS 患者, 可考虑 1 个月的 DAPT	II b	C
对于行 PCI 置入新一代 DES 后的缺血高危 CCS 患者, 可考虑 1~3 个月 DAPT 后使用 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂(替格瑞洛或氯吡格雷)单药治疗 <sup>[72-79]</sup>	II a	A
CCS 能耐受 DAPT 且无出血并发症, 如出血风险低而血栓风险高, 可考虑 DAPT(氯吡格雷+阿司匹林)>6 个月而≤30 个月 <sup>[57, 59, 99-100]</sup>	II b	A
对于无高出血风险、无心肌梗死或卒中病史, 接受过 PCI 的冠心病合并 2 型糖尿病患者, 可考虑阿司匹林联合替格瑞洛 60 mg bid 长期治疗 <sup>[104-105]</sup>	II a	B

注:PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, CCS 为慢性冠状动脉综合征, DAPT 为双联抗血小板治疗, DES 为药物洗脱支架, BRS 为生物可吸收支架, ARC-HBR 为学术研究联合会高出血风险工作组, bid 为每天 2 次

### 第三部分:ACS 患者的 DAPT

ACS 指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征, 涵盖了 STEMI、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定型心绞痛(unstability angina pectoris, UA), 其中 NSTEMI 与 UA 合称 NSTE-ACS。抗血小板、抗缺血治疗等是 ACS 患者的基本治疗。

#### 一、非血运重建 ACS 患者的 DAPT

关于 ACS 患者的 DAPT, 既往已有大量研究对其进行探讨, 但大多集中于 PCI 术后患者, 对于

非血运重建的 ACS 患者, 相关的 RCT 证据并不多。CURE 研究中, 82% 的患者无基线血运重建史, 约 64% 的患者研究期间未进行血运重建, 研究结果显示阿司匹林联合氯吡格雷治疗较阿司匹林单独治疗的患者 MACE 发生率低(9.3% 比 11.4%,  $RR=0.80$ )<sup>[5]</sup>。PLATO 研究的 3 948 例未接受血运重建的患者中, 替格瑞洛疗效同样优于氯吡格雷<sup>[106]</sup>。PEGASUS-TIMI 54 无支架置入亚组分析强调了 DAPT 在预防自发性动脉粥样硬化血栓事件方面的益处, 并表明即使患者未接受支架置入术治疗, 也可以考虑在有既往心肌梗死的高危患者中长期使用替格瑞洛<sup>[91]</sup>。因此, 无论 ACS 患者是否有血运重建史, 其接受长期 DAPT 的获益是一致的<sup>[5, 107]</sup>。最新一项纳入 46 346 例单纯接受药物治疗的 ACS 患者的荟萃分析表明, 替格瑞洛较氯吡格雷能降低缺血风险( $HR=0.90, 95\% CI 0.82\sim 0.98, P=0.018$ ), 且不增加主要出血事件<sup>[108]</sup>。目前尚缺乏单纯药物治疗的 ACS 患者中 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂单独使用的临床证据, 难以形成有力推荐。对非血运重建 ACS 患者的 DAPT 推荐建议见表 14<sup>[5, 12, 91]</sup>。

表 14 非血运重建 ACS 患者的 DAPT 建议

建议	推荐级别	证据水平
对于未计划血运重建治疗且无高出血风险的患者, 可予 P2Y <sub>12</sub> 负荷量预治疗	II b	C
在接受单纯药物治疗的 ACS 患者中, 建议 DAPT 至少 12 个月 <sup>[5, 12]</sup>	I	
P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂建议使用替格瑞洛, 而非氯吡格雷, 除非出血风险大于潜在缺血获益 <sup>[12, 108]</sup>	I	B
在经药物治疗且处于高出血风险(如 PRECISE-DAPT ≥ 25 分或符合 ARC-HBR 标准)的 ACS 患者中, 应予至少 1 个月的 DAPT	II a	C
对于既往有心肌梗死史且存在高缺血风险的患者, 若 12 个月内耐受 DAPT 且无出血并发症, 可考虑在阿司匹林基础上给予替格瑞洛 60 mg bid 的延长 DAPT 方案, 最长可达 36 个月 <sup>[91]</sup>	II b	B

注:ACS 为急性冠状动脉综合征, DAPT 为双联抗血小板治疗, ARC-HBR 为学术研究联合会高出血风险工作组, bid 为每天 2 次

#### 二、接受 PCI 的 ACS 患者的 DAPT

多个 RCT 及非随机研究均证实了 ACS 患者 PCI 术前使用氯吡格雷的安全性及临床获益<sup>[98, 109-110]</sup>, 术前负荷剂量 600 mg 氯吡格雷与 300 mg 相比可降低患者术后冠状动脉事件<sup>[111-112]</sup>。PLATO 研究侵人性治疗亚组( $n=13\,408$ , 占 72.0%)中, 所有患者在接受 PCI 前均服用了替格瑞洛或氯吡格雷, 最终替格瑞洛组术后 1 年的 MACE 发生率低于氯吡格雷组(9.0% 比 10.7%,  $HR=0.84, P=0.002$ )<sup>[5]</sup>, 且主要出血风险无差异<sup>[113]</sup>。另有

ATLANTIC 研究表明院前启用替格瑞洛较院内启用降低术后 24 h 和 30 d 内支架血栓形成发生率(0 比 0.8%, 0.2% 比 1.2%)<sup>[114]</sup>。因此,术前短时间内需要使用 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂预治疗时,应选用起效迅速、作用较强的 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂<sup>[115]</sup>。

目前对 NSTE-ACS 患者是否接受 P2Y<sub>12</sub>抑制剂预治疗(指接受冠状动脉造影前且冠状动脉解剖未知时给予的治疗)还存在较大争议。ACCOAST 随机对照研究及近期一项真实世界研究表明,接受 PCI 的 NSTE-ACS 患者中,使用 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂预治疗不但没有改善临床结局,反而增加出血风险<sup>[116-117]</sup>。此外,常规 P2Y<sub>12</sub>抑制剂预治疗不利于合并主动脉夹层、颅内出血并发症的患者,对于可能行紧急 CABG 手术的患者,也可能导致其手术延迟或增加出血风险。基于上述证据,考虑到新型 P2Y<sub>12</sub>抑制剂可在诊断性冠状动脉造影后给药且起效迅速,欧美指南不推荐在拟行紧急 PCI 且冠状动脉解剖未明确的患者中给予 P2Y<sub>12</sub>抑制剂预治疗。但考虑到目前缺乏中国相关证据,并且中国 NSTE-ACS 患者接受 CABG 几率较少,故建议结合患者缺血急缓程度,在排除主动脉夹层/脑出血等合并疾病后,对低危出血风险患者可以考虑尽早给予替格瑞洛预治疗。

PLATO 研究侵入性治疗亚组分析显示<sup>[113]</sup>,与氯吡格雷相比,围术期替格瑞洛治疗患者的 MACE 发生率更低,支架内血栓形成率也更低,而出血风险无明显差异;并且无论是否携带 CYP2C19 功能缺失等位基因,替格瑞洛在 ACS 患者中的疗效均优于氯吡格雷<sup>[118]</sup>。近年来,替格瑞洛在中国 ACS 患者中应用的有效性及安全性也得到了充分的验证。如多中心注册性的大禹研究( $n=2\,001$ )表明应用替格瑞洛联合阿司匹林治疗的 ACS 患者 1 年主要出血事件及 MACE 发生率均较低<sup>[119]</sup>。多中心注册性的应龙研究( $n=1\,041$ )也肯定了替格瑞洛在中国 ACS 患者中的临床获益及安全性<sup>[120]</sup>。一项真实世界研究( $n=27\,339$ )比较了替格瑞洛和氯吡格雷在急性心肌梗死患者中的临床疗效,结果表明替格瑞洛较氯吡格雷降低缺血事件发生风险,且不会增加大出血的发生率<sup>[121]</sup>。另有我国大规模注册研究显示,在低出血风险患者中,替格瑞洛较氯吡格雷显著降低缺血事件发生率<sup>[122]</sup>。

接受 PCI 的 ACS 患者抗血小板药物治疗建议见表 15<sup>[12, 111, 123]</sup>。

12 个月疗程的 DAPT 近十余年以来一直都是

表 15 ACS 接受 PCI 患者抗血小板治疗建议

建议	推荐级别	证据水平
所有 ACS 患者在 PCI 术前均推荐使用阿司匹林 150~300 mg 负荷剂量联合 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂(首选替格瑞洛,若无法提供或有禁忌证则选氯吡格雷)负荷剂量进行预治疗 <sup>[12, 111]</sup>	I	A
对于接受 PCI 的 ACS 患者,若无禁忌证或高出血风险,推荐在阿司匹林基础上加用一种 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂治疗至少 12 个月,可选方案如下 <sup>[12, 123]</sup>	I	A
不论计划治疗策略如何(侵入性或保守性),均推荐替格瑞洛(负荷剂量 180 mg, 维持剂量 90 mg bid) <sup>[12]</sup>	I	B
当替格瑞洛不可及、无法耐受或有禁忌证时,可使用氯吡格雷(负荷剂量 300~600 mg, 维持剂量 75 mg qd) <sup>[123]</sup>	I	C
对于 ACS 患者,无论初始治疗策略如何,建议在阿司匹林基础上使用替格瑞洛(180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg bid),包括氯吡格雷预处理的患者(在开始使用替格瑞洛时应停用),除非有禁忌证 <sup>[12]</sup>	I	B

注:ACS 为急性冠状动脉综合征,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,bid 为每天 2 次

ACS 患者 PCI 术后标准抗血小板治疗的疗程,2017 年 ESC DAPT 指南及 2018 年 ESC 血运重建指南均推荐 ACS 患者 PCI 术后使用阿司匹林联合一种 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂治疗至少 12 个月<sup>[82, 96]</sup>。但不同患者的具体疗程应根据其缺血、出血风险评分进行个体化调整<sup>[17, 57, 124-125]</sup>,具体可参考表 6 和 16。

TWILIGHT 研究 ACS 亚组( $n=5\,739$ )分析表明,

表 16 接受 PCI 的 ACS 患者术后 DAPT 疗程建议

建议	推荐级别	证据水平
ACS 患者行 PCI 术后,应在阿司匹林基础上加用一种 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂治疗 12 个月,除非出血风险过高(如 PRECISE-DAPT $\geq 25$ 分或符合 ARC-HBR 标准) <sup>[5, 12, 46]</sup>	I	A
在高出血风险(如 PRECISE-DAPT $\geq 25$ 分或符合 ARC-HBR 标准)的支架置入后 ACS 患者中,应考虑 3~6 个月后停用 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂治疗 <sup>[17, 50-51]</sup>	II a	B
对于行支架置入术并接受 DAPT 的 ACS 患者,应权衡缺血和出血风险,考虑在 3~6 个月后停用阿司匹林,保留 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂单药治疗 <sup>[46, 77-78]</sup>	II a	A
对于 PCI 后耐受 DAPT 且无出血并发症的 ACS 患者,可考虑 $>12$ 个月的 DAPT 治疗 <sup>[57, 124]</sup>	II b	A
存在高缺血风险的心肌梗死患者,若可耐受 DAPT 且无出血并发症,推荐替格瑞洛 60 mg bid 联合阿司匹林用于 12 个月以上长期治疗 <sup>[58, 125]</sup>	II b	B
对于使用 BRS 治疗的 ACS 患者,应考虑使用 DAPT 至少 12 个月 <sup>[82]</sup>	II a	C
对于排除心肌梗死或卒中病史,接受过 PCI 的 ACS 合并 2 型糖尿病患者,可考虑阿司匹林联合替格瑞洛 60 mg bid 长期治疗 <sup>[104-105]</sup>	II a	B

注:PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,ACS 为急性冠状动脉综合征,DAPT 为双联抗血小板治疗,ARC-HBR 为学术研究联合会高出出血风险工作组,BRS 为生物可吸收支架,bid 为每天 2 次

对于接受 PCI-DES 治疗的高危 NSTE-ACS 患者,术后 3 个月替格瑞洛联合阿司匹林治疗后,长期(1 年)使用替格瑞洛单药治疗可降低大出血发生率,且不增加缺血事件风险<sup>[126]</sup>;TWILIGHT 的中国亚组( $n=1\ 169$ )、复杂病变 PCI 亚组( $n=2\ 342$ )和糖尿病亚组( $n=2\ 620$ )数据分析均得到了一致的结果<sup>[127-129]</sup>。TICO 研究共纳入 3 056 例 ACS 患者(包括 STEMI 患者),随机接受 3 个月替格瑞洛联合阿司匹林治疗后转换为 9 个月替格瑞洛单药治疗或继续 DAPT 12 个月,结果显示替格瑞洛单药治疗组 1 年净不良临床事件(死亡、心肌梗死、支架血栓形成、卒中或靶血管血运重建和大出血)发生率低于 DAPT 组(3.9% 比 5.9%,  $HR=0.66$ ,  $P=0.014$ ),这种差异主要归因于替格瑞洛单药治疗组大出血风险降低,而两组其他 MACCE 发生率相似<sup>[28]</sup>。因此,替格瑞洛单药长期治疗对 ACS 患者可能是一种新的合理的选择。

本共识同意 2020 年 ESC 指南的观点:在所有 ACS 患者中均应采用 DAPT,而与血运重建策略无关;这也适用于接受 CABG 和其他心脏外科手术的患者<sup>[82]</sup>。CURE、PLATO 等关键性临床研究的 CABG 亚组分析结果表明,无论患者行 PCI 还是 CABG 治疗,DAPT 对 ACS 患者的疗效是一致的<sup>[130]</sup>。因此,建议在 CABG 术后认为安全的情况下尽快重新启动 DAPT,需服用 OAC 的患者除外(目前尚无 CABG 术后三联抗栓治疗的安全性数据)。对于冠状动脉支架置入术后正在接受 DAPT、计划接受 CABG 的患者,建议心脏内外科联合评估个体出血和缺血风险,并指导 CABG 的时间安排以及抗栓治疗。紧急 CABG 无需考虑抗血小板治疗方案;若行非紧急 CABG,建议在整个围手术期间继续以较低的日剂量方案进行阿司匹林治疗,至少在术前 3 d 停用替格瑞洛、5 d 停用氯吡格雷<sup>[131-133]</sup>。CABG 后恢复 DAPT 的最佳时机尚不清楚,但在近期未置入支架的患者中,CABG 术后 24~96 h 内重启 DAPT 是合理的<sup>[82]</sup>。

### 三、溶栓治疗的 STEMI 患者的 DAPT

抗凝、抗血小板治疗是溶栓的基础,特别是应用第三代特异性纤溶酶原激活物溶栓时应在有效的抗凝、抗血小板治疗基础上进行,溶栓后应继续坚持 DAPT。在阿司匹林和溶栓治疗基础上联合氯吡格雷可显著增加梗死相关血管的再通率并降低 MACE 风险<sup>[6]</sup>;溶栓患者(包括 $>70$ 岁)接受阿司匹林联合氯吡格雷治疗后生存获益较阿司匹林单药

治疗明显改善,且出血风险未增加<sup>[7]</sup>。TREAT 研究纳入 3 799 例年龄 $<75$ 岁的接受溶栓治疗的 STEMI 患者,在静脉溶栓后 24 h 内随机接受替格瑞洛 180 mg 或氯吡格雷 300 mg 负荷剂量后分别以常规维持剂量继续治疗,结果表明 30 d 内替格瑞洛组患者大出血发生风险非劣于氯吡格雷组<sup>[134]</sup>;12 个月结果表明,替格瑞洛与氯吡格雷相比并未减少心血管缺血事件,两组 TIMI 主要出血事件发生率也无显著差异<sup>[135]</sup>。STEMI 接受溶栓治疗患者的 DAPT 建议见表 17<sup>[6-7, 134-135]</sup>。

表 17 溶栓治疗的 STEMI 患者的 DAPT 建议

建议	推荐级别	证据水平
STEMI 静脉溶栓患者,如年龄 $<75$ 岁,建议在阿司匹林基础上给予氯吡格雷(300 mg 负荷剂量,维持剂量 75 mg qd) <sup>[6-7]</sup> ,维持 12 个月;如年龄 $\geq 75$ 岁,则使用氯吡格雷首次剂量 75 mg,并维持 75 mg qd 治疗 12 个月 <sup>[6-7]</sup>	I	A
年龄 $<75$ 岁的 STEMI 静脉溶栓患者,如缺血风险较高或后续拟行 PCI,可考虑在溶栓 48 h 后在阿司匹林基础上给予替格瑞洛(180 mg 负荷剂量,维持剂量 90 mg bid) <sup>[134-135]</sup>	II b	B

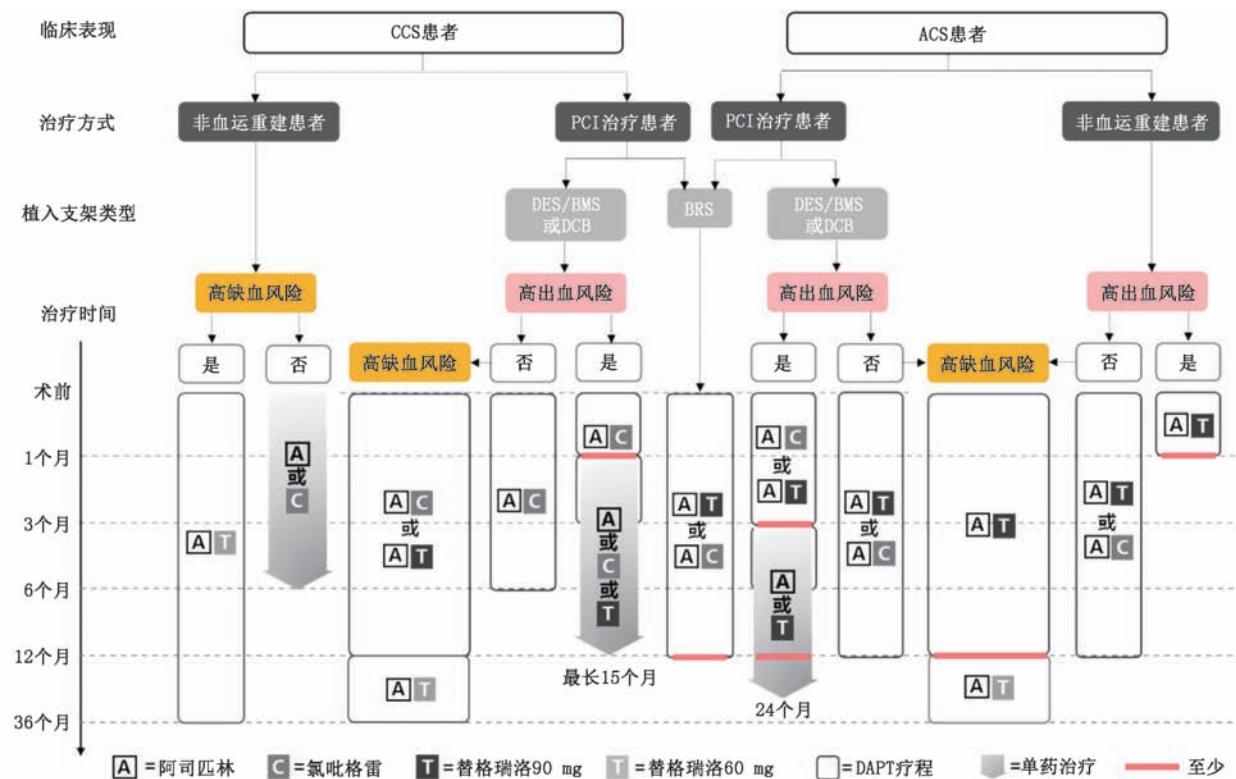
注:STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死,DAPT 为双联抗血小板治疗,qd 为每天 1 次,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗,bid 为每天 2 次

对于心内科冠心病患者,抗血小板治疗方案的制定及调整应考虑到患者的疾病表现、治疗方式、缺血出血风险等多种因素,实施个体化治疗,并在保证有效减少患者缺血事件发生的同时尽量降低出血风险。具体实施 DAPT 的流程图可参考图 2。

### 第四部分:非心脏外科手术期间的 DAPT

既往研究表明,正在接受 DAPT 的患者进行非紧急心脏手术,大多数临床情况下继续使用阿司匹林提供的益处大于出血风险<sup>[136-137]</sup>,如需进行颅内手术、经尿道前列腺切除术、眼内手术和其他出血风险极高的外科手术<sup>[138]</sup>,术前至少 3 d 应停用替格瑞洛,至少 5 d 停用氯吡格雷。尽管这些数据来自接受心脏手术的患者,但考虑到相同的药效学和药代动力学以及非心脏手术的出血风险通常低于心脏外科手术,因此可以将这些结果合理地扩展至非心脏手术人群。

对于 PCI 后需要行择期非心脏外科手术的患者,推荐将手术延期至 DAPT 疗程结束之后,因为有证据表明手术会增加缺血事件风险<sup>[139]</sup>。一般需要延期至 PCI 术后 6 个月,但根据临床实际情况,也可在多学科团队的支持下在第 3~6 个月之间进行外科手术<sup>[136-137, 140]</sup>。与非缺血性心脏病患



CCS为慢性冠状动脉综合征,ACS为急性冠状动脉综合征,PCI为经皮冠状动脉介入治疗,DES为药物洗脱支架,BMS为裸金属支架,DCB为药物涂层球囊,BRS为生物可吸收支架

图2 心内科冠心病患者的双联抗血小板治疗实施流程图

者相比,PCI患者发生外科手术相关心肌梗死和心性死亡的总体风险升高;且这种差异明显受手术时间的影响,主要表现在PCI术后第1个月内进行外科手术的患者中<sup>[141]</sup>。因此,如情况允许,择期非心脏外科手术应延迟至PCI术1个月以后实施。

非心脏手术期间的DAPT建议见表18<sup>[131-133, 139-146]</sup>。

表18 非心脏手术期间的DAPT建议

建议	推荐级别	证据水平
择期外科手术前,应由内外科专家组成的多学科专家小组评估患者的DAPT指征	IIa	C
如出血风险较低,建议围手术期继续服用阿司匹林,外科手术后尽快恢复PCI后的抗血小板治疗 <sup>[142-145]</sup>	I	B
对于替格瑞洛治疗的患者,应考虑至少在术前3 d停用;对于氯吡格雷治疗的患者,至少术前5 d停用 <sup>[131-133]</sup>	IIa	B
冠状动脉支架置入术后,无论何种支架类型,如果能在整个围手术期维持阿司匹林治疗,可考虑在支架置入1个月后进行需停用P2Y <sub>12</sub> 抑制剂的择期外科手术 <sup>[141, 146]</sup>	IIa	B
对于近期有心肌梗死或其他需要DAPT的高缺血风险患者,择期外科手术可推迟至最多6个月以后 <sup>[139-140]</sup>	IIb	C

注:DAPT为双联抗血小板治疗,PCI为经皮冠状动脉介入治疗

## 第五部分:接受OAC治疗的非瓣膜心房颤动(房颤)患者的DAPT应用

因非瓣膜房颤等需应用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)或非维生素K拮抗剂口服抗凝药(non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC)的患者接受PCI后仍需要进一步接受DAPT<sup>[147]</sup>;然而,与OAC单独治疗相比,DAPT联合OAC抗栓治疗导致出血并发症的风险增加了2~3倍<sup>[148-151]</sup>。对于这类患者,建议使用评分工具评估出血风险(如CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc和GRACE评分等),并尽量缩短三联抗栓的疗程或改为双联抗栓。如果使用三联抗栓,应努力将治疗持续时间缩减到4~6周,因为该时期是支架血栓形成风险最大的时期,尤其是ACS患者(如STEMI患者)<sup>[152]</sup>。大量RCT均表明OAC联合P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂双联抗栓治疗在降低缺血风险方面不劣于OAC联合DAPT三联抗栓,同时显著降低出血风险;并且NOAC在降低出血风险方面优于VKA(华法林),见表19<sup>[153-157]</sup>。较多RCT证据表明,与预防房颤栓塞剂量的VKA或NOAC合用时,P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂首选氯吡格雷是合理的。在高缺血/血栓风险(如

表 19 近年有关接受长期 OAC 治疗患者抗栓方案的临床研究

研究名称(发表年份)	患者人群	比较方案	主要结论
WOEST(2013) <sup>[153]</sup>	573 例接受 OAC 治疗且行 PCI 的患者	①OAC 联合氯吡格雷及阿司匹林。SCAD 患者中抗血小板治疗至少 1 个月, 至多 1 年; ACS 患者中氯吡格雷至少治疗 1 年, 具体药物疗程由医生权衡后决定	双联抗栓可减少出血并发症(19.4% 比 44.4%, HR=0.36, 95% CI 0.26~0.50, P<0.0001), 且不会增加血栓事件发生率
PIONEER AF-PCI(2016) <sup>[154]</sup>	2 124 例合并房颤的 PCI 患者	①利伐沙班(15 mg qd)联合氯吡格雷治疗 12 个月; ②利伐沙班(2.5 mg bid)联合 DAPT 治疗 1、6 或 12 个月(由临床医生决定); ③VKA 联合 DAPT 治疗 1、6 或 12 个月	两个利伐沙班组临床显著性出血发生率均低于标准三联抗栓组(16.8% 比 18.0% 比 26.7%; HR 分别为 0.59 和 0.63); 3 组中心性死亡率相似
RE-DUAL PCI(2017) <sup>[155]</sup>	2 725 例接受 PCI 的非瓣膜病房颤患者	①达比加群(100 mg bid)联合 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂; ②达比加群(150 mg bid)联合 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂; ③华法林联合 DAPT。裸金属支架患者 1 个月后停用阿司匹林, DES 患者 3 个月后停用阿司匹林, 其他药物治疗至少 12 个月	双联抗栓在降低缺血风险方面不劣于三联抗栓, 且出血风险低于三联抗栓组(15.4% 比 26.9%, HR=0.52, 95% CI 0.42~0.63, P<0.0001)
ENTRUST-AF PCI(2019) <sup>[156]</sup>	1 506 例接受 PCI 的房颤患者	①依度沙班(60 mg qd)联合 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂; ②VKA 联合 DAPT。阿司匹林治疗 1~12 个月(医生权衡), 其余药物治疗 12 个月	双联抗栓在出血方面非劣于三联抗栓(17% 比 20%, HR=0.83, 95% CI 0.65~1.05, 非劣效 P=0.001), 在缺血事件方面差异无统计学意义
AUGUSTUS(2019) <sup>[157]</sup>	4 614 例近期 ACS 或 PCI 史并接受 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂(92.6% 的患者选择氯吡格雷)治疗的房颤患者	阿哌沙班(根据患者情况给予 5 mg 或 2 mg bid)或 VKA 联合阿司匹林或安慰剂(2×2 析因分析设计, 4 组)治疗 6 个月	P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂基础上使用阿哌沙班优于使用 VKA 的双联抗栓及联合阿司匹林的三联抗栓

注: OAC 为口服抗凝药, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, 房颤为心房颤动, ACS 为急性冠状动脉综合征, SCAD 为稳定性冠心病, qd 为每天 1 次, bid 为每天 2 次, DAPT 为双联抗血小板治疗, VKA 为维生素 K 抗凝剂, DES 为药物洗脱支架

ACS 患者、重要部位如左主干 PCI、复杂病变如慢性完全闭塞病变 PCI、氯吡格雷应用下发生过支架内血栓)和低出血风险的患者中, 替格瑞洛(180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg bid)联合 NOAC 的双联治疗是合理的选择。如果选用替格瑞洛, 则不应同时给予阿司匹林(避免三联治疗), 可参考 RE-DUAL PCI(12% 患者应用替格瑞洛联合达比加群)研究中的治疗方案<sup>[155]</sup>。2020 年 ESC 房颤指南建议, 对于伴有 ACS 并行非复杂 PCI 的房颤患者, 若支架血栓风险较低或出血风险高于缺血风险, 应在 1 周内停用阿司匹林并继续(N)OAC 联合一种 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂治疗最多 12 个月, 同样情况下的 CCS 患者则双联抗栓最多至 6 个月; 若缺血风险超过出血风险, 可考虑延长三联抗栓(阿司匹林+氯吡格雷+OAC), 但不应超过 1 个月。

对合并应用 OAC 患者的 DAPT 建议详见表 20<sup>[158~160]</sup>。

## 第六部分:DAPT 中的出血管理

### 一、抗血小板药物致出血后的 DAPT 方案管理

对于抗血小板治疗中发生出血的患者, 应权衡患者的出血和缺血风险, 并重新评估 DAPT 的类型、剂量和持续时间, 采取相关治疗措施或调整

DAPT 方案, 包括缩短 DAPT 时长或使用单一抗血小板药物治疗, 优先选择 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂(尤其是上消化道出血患者), 以及将强效 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂改成氯吡格雷。

一旦病情稳定后, 在确保安全的情况下应尽快恢复抗血小板治疗, 一般 3~5 d 后恢复 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂, 5~7 d 后恢复阿司匹林<sup>[161~162]</sup>; 若 ACS 患者血小板计数低于  $30 \times 10^9/L$ , 不建议继续抗血小板治疗, 应该积极纠正原发疾病后再评估抗血小板治疗的疗效和安全性。

对于血栓形成风险高或极高的患者(如 ACS 或置入支架后 30 d 内)发生出血时, 建议继续使用低剂量的阿司匹林维持抗栓, 待出血稳定后再重新加用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂; 对于中等血栓形成风险的患者(如 ACS 或新一代 DES-PCI 术后 1~12 个月), 建议控制出血后尽快(最好 3 d 内)重新给予低剂量阿司匹林, 权衡缺血出血风险后再重启 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂。

行 PCI 及接受 DAPT 的患者, 如术后 3 个月内发生出血, 建议出血停止后重启 DAPT 疗程不超过 3 个月, 其后改为单一抗血小板药物; 如术后 3 个月以上发生出血, 建议降低抗栓强度, 给予一种抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)<sup>[163]</sup>。

### 二、抗血小板药物治疗过程中出血的处理措施

表20 非瓣膜房颤接受口服抗凝药治疗患者的DAPT建议

建议	推荐级别	证据水平
与OAC合用时,P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂选择氯吡格雷是合理的	I	A
建议接受冠状动脉支架置入的患者在围手术期给予阿司匹林和P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂治疗	I	A
对于卒中风险高(CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分男性≥1分,女性≥2分)的房颤患者,在冠状动脉支架置入术后应考虑为期1周(或住院期内)的阿司匹林、P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂和(N)OAC三联治疗(不考虑所用支架类型),其后更改为(N)OAC加上单一抗血小板药物治疗(最好为氯吡格雷) <sup>[158]</sup>	I	A
支架血栓高风险患者,可考虑采用NOAC+替格瑞洛双联治疗替代阿司匹林+氯吡格雷+(N)OAC三联治疗 <sup>[159]</sup>	II a	C
因ACS或其他解剖/手术特征而处于高缺血风险(大于出血风险)的患者,应考虑阿司匹林、P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂和(N)OAC三联抗栓治疗超过1周并达1个月 <sup>[158]</sup>	II a	C
在经(N)OAC治疗的患者中,应在12个月时考虑终止抗血小板治疗 <sup>[160]</sup> ,长期应用(N)OAC单药治疗	I	B

注:房颤为心房颤动,DAPT为双联抗血小板治疗,OAC为口服抗凝药,NOAC非维生素K拮抗剂口服抗凝药,ACS为急性冠脉综合征

对于抗血小板药物治疗过程中的出血,应在充分评估出血和缺血风险的基础上进行治疗决策,见图3<sup>[82]</sup>。临幊上出血事件虽不少见,但大多数为无需医疗干预的小出血,严重出血事件发生比例并不高,因此,目前尚无关于出血处理的RCT,大多根据医生的个人经验来执行。此图为参考流程,实际工作中建议根据患者的具体情况加以判断和决策。

## 总 结

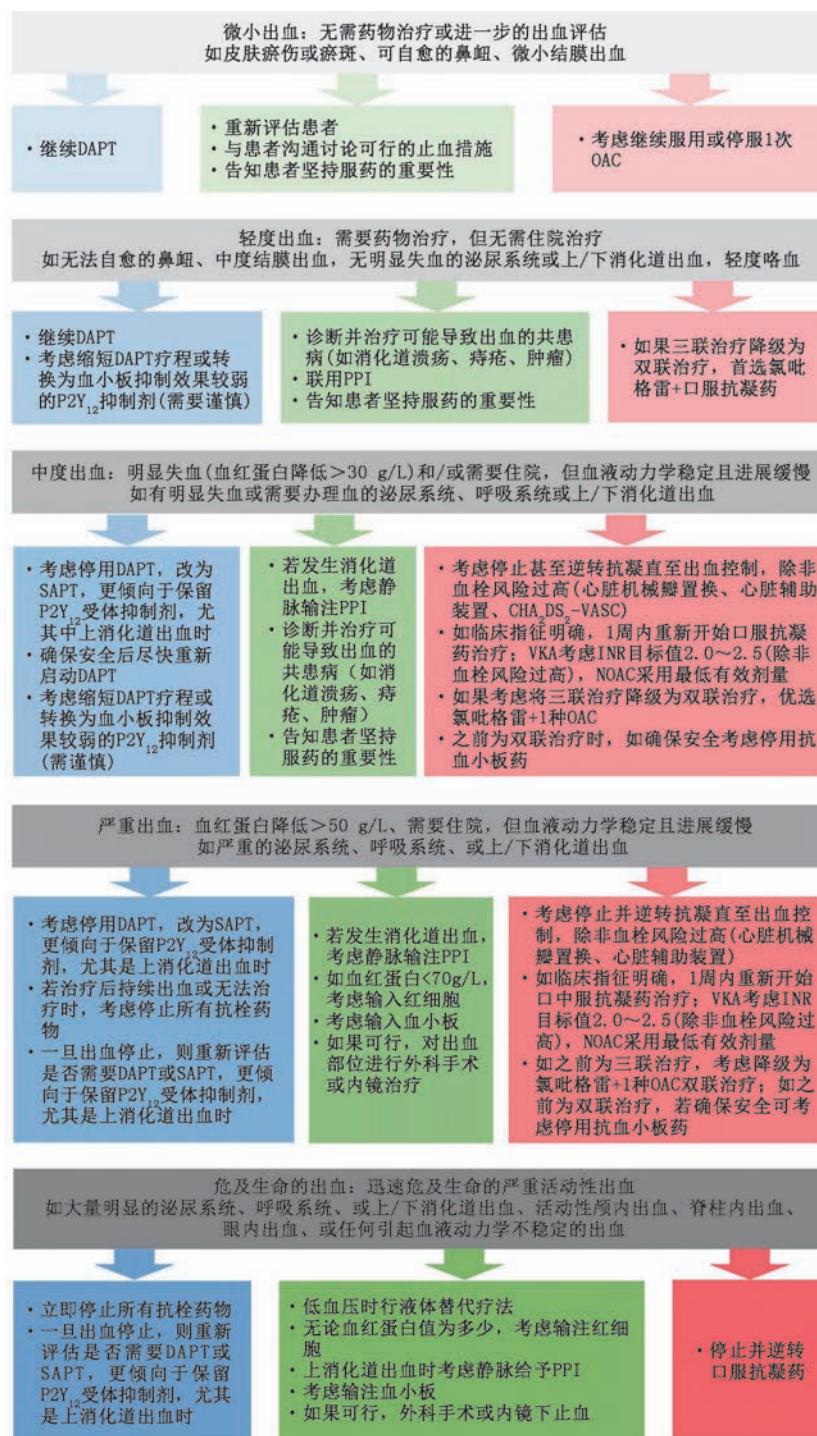
安全、有效地运用DAPT方案的关键在于对患者出血及缺血风险的准确评估、P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂应用适应证、药物种类和剂量的选择、DAPT持续时间的决策、对特殊人群身体状况的权衡以及发生出血并发症时及时有效的处理。希望临床医生能够以本共识为参考,结合患者个体的具体情况,正确使用DAPT,使患者获益最大化,出血风险最小化。

执笔:李毅(解放军北部战区总医院),韩雅玲(解放军北部战区总医院)

核心专家(按姓氏拼音排序):陈纪言(广东省人民医院),丛洪良(天津市胸科医院),高润霖(中国医学科学院阜外医院),高炜(北京大学第三医院),韩雅玲(解放军北部战区总医院),曲鹏(大连医科大学附属第二医院),孙艺红(中日友好医院),王祖禄(解放军北部战区总医院),杨跃进(中国医学科学院阜外医院),袁晋青(中国医学科学院阜外医院),袁祖贻(西安交通大学第一附属医院),周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院)

专家组(按姓氏拼音排序):陈纪言(广东省人民医院);陈少伯(武警后勤学院附属医院);陈绍良(南京市第一医院);陈文强(山东大学齐鲁医院);陈玉国(山东大学齐鲁医院);程标(四川省人民医院);程翔(华中科技大学同济医学院附属协和医院);丛洪良(天津市胸科医院);崔鸣(北京大学第三医院);丁世芳(解放军中部战区总医院);窦克非(中国医学

科学院阜外医院);冯颖青(广东省人民医院);付乃宽(天津市胸科医院);高传玉(阜外华中心血管病医院);高润霖(中国医学科学院阜外医院);高炜(北京大学第三医院);郭丽君(北京大学第三医院);郭小梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院);韩薇(哈尔滨医科大学附属第一医院);韩雅玲(解放军北部战区总医院);侯静波(哈尔滨医科大学附属第二医院);侯玉清(南方医科大学附属南方医院);季福绥(北京医院);贾大林(中国医科大学附属第一医院);江洪(武汉大学人民医院);江力勤(嘉兴学院附属第二医院);黎辉(大庆油田总医院);李春坚(南京医科大学第一附属医院);李丽(暨南大学医学院第四附属医院);李潞(沈阳医学院附属第二医院);李攀(海军军医大学附属长海医院);李晓东(中国医科大学附属盛京医院);李妍(空军军医大学附属唐都医院);李毅(解放军北部战区总医院);李拥军(河北医科大学第二医院);李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院);李宗庄(贵州省人民医院);梁春(海军军医大学附属长征医院);刘海伟(解放军北部战区总医院);刘健(北京大学人民医院);刘俊明(新疆生产建设兵团医院);刘巍(首都医科大学附属北京安贞医院);刘震宇(中国医学科学院北京协和医院);齐晓勇(河北省人民医院);钱菊英(复旦大学医学院附属中山医院);曲鹏(大连医科大学附属第二医院);沈成兴(上海交通大学附属第六人民医院);沈珠军(中国医学科学院北京协和医院);史冬梅(首都医科大学附属北京安贞医院);史旭波(首都医科大学北京同仁医院);苏国海(济南市中心医院);孙艺红(中日友好医院);唐熠达(北京大学第三医院);陶剑虹(四川省人民医院);田野(哈尔滨医科大学附属第一医院);佟倩(吉林大学白求恩第一医院);王耿(解放军北部战区总医院);王建昌(解放军空军特色医学中心);王乐丰(首都医科大学北京朝阳医院);王连生(南京医科大学第一附属医院);王守力(解放军战略支援部队特色医学中心);王效增(解放军北部战区总医院);王焱(厦门大学附属心血管病医院);王禹(解放军总医院第一医学中心);王祖禄(解放军北部战区总医院);吴强(贵州省人民医院);吴延庆(南昌大学第二附属医院);吴永健(中国医学科学院阜外医院);邢磊(哈尔滨医科大学第二附属医院);许俊堂(北京大学人民医院);颜红兵(中国医学科学院阜外



DAPT为双联抗血小板治疗，OAC为口服抗凝药，PPI为质子泵抑制剂，SAPT为单一抗血小板药物治疗，VKA为维生素K拮抗剂，INR为国际标准化比值，NOAC为维生素K拮抗剂口服抗凝药

图3 合用或未合用OAC患者接受DAPT治疗期间发生出血的推荐处理措施

医院)；杨丽霞(解放军联勤保障部队第九二〇医院)；杨清(天津医科大学总医院)；杨树森(哈尔滨医科大学附属第一医院)；杨伟宪(中国医学科学院阜外医院)；杨毅宁(新疆医科大学第一附属医院)；杨跃进(中国医学科学院阜外医院)；袁晋青(中国医学科学院阜外医院)；袁祖贻(西安交通大学第一附属医院)；苑海涛(山东省立医院)；曾和松(华中

科技大学同济医学院附属同济医院)；张波(大连医科大学附属第一医院)；张军(沧州市中心医院)；张俊杰(南京市第一医院)；张奇(同济大学附属东方医院)；张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院)；张抒扬(中国医学科学院北京协和医院)；张文琪(吉林大学中日联谊医院)；张育民(长沙市第三医院)；张征(兰州大学第一医院)；赵晓辉(陆军军医大学第二附属医院)；钟诗龙(广东省人民医院)；钟一鸣(赣南医学院第一附属医院)；周斌全(浙江大学附属邵逸夫医院)；周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院)；朱建华(浙江大学医学院附属第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis [J]. N Engl J Med, 2007, 357(24): 2482-2494. DOI: 10.1056/NEJMra071014.
- [2] Warner TD, Nylander S, Whatling C. Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(4): 619-633. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03943.x.
- [3] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study [J]. Circulation, 2009, 120(25): 2577-2585. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.
- [4] Ferri N, Corsini A, Bellotta S. Pharmacology of the new P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties [J]. Drugs, 2013, 73(15): 1681-1709. DOI: 10.1007/s40265-013-0126-z.
- [5] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. N Engl J Med, 2001, 345(7): 494-502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.

- [6] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1179-1189. DOI: 10.1056/NEJMoa050522.
- [7] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45, 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9497): 1607-1621. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- [8] Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et al. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(12): 1132-1137. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.092.
- [9] Cairns JA, Eikelboom J. Clopidogrel resistance: more grist for the mill[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(20): 1935-1937. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.051.
- [10] Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1852-1856. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.058.
- [11] Xi Z, Zhou Y, Zhao Y, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with two CYP2C19 loss-of-function alleles undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(2): 179-188. DOI: 10.1007/s10557-020-06956-4.
- [12] 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.
- [13] Shi J, He M, Wang W, et al. Efficacy and safety of different ticagrelor regimens versus clopidogrel in patients with coronary artery disease: a retrospective multicenter study (SUPERIOR) [J]. *Platelets*, 2021, 32(1): 120-129. DOI: 10.1080/09537104.2020.1732328.
- [14] Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24): 2261-2273. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.101.
- [15] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- [16] Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2019, 140(3): 240-261. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167.
- [17] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- [18] Choi KH, Song YB, Lee JM, et al. Clinical usefulness of PRECISE-DAPT score for predicting bleeding events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis from the SMART-DAPT randomized trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(5): e008530. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008530.
- [19] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.3775.
- [20] Piccolo R, Gargiulo G, Franzone A, et al. Use of the dual-antiplatelet therapy score to guide treatment duration after percutaneous coronary intervention[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(1): 17-25. DOI: 10.7326/M16-2389.
- [21] Storey RF. More transparency for a therapeutic window in platelet P2Y12 inhibition? [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(27): 1714-1717. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv137.
- [22] Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2100-2109.
- [23] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1097-1105. DOI: 10.1001/jama.2011.290.
- [24] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
- [25] Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral p2y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 761-771. DOI: 10.1001/jama.2020.12443.
- [26] Claassens D, Vos G, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y(12) inhibitors in primary PCI[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1621-1631. DOI: 10.1056/NEJMoa1907096.
- [27] Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y(12) receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(16): 1521-1537. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- [28] Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(23): 2407-2416. DOI: 10.1001/jama.2020.7580.
- [29] Chhatriwala AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention[J]. *JAMA*, 2013, 309(10): 1022-1029. DOI: 10.1001/jama.2013.1556.
- [30] Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus

- femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial[J]. Lancet, 2015, 385(9986): 2465-2476. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
- [31] Jin C, Li W, Qiao SB, et al. Costs and Benefits associated with transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in China[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(4):e002684. DOI: 10.1161/JAHA.115.002684.
- [32] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329): 71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- [33] Lorenz RL, Schacky CV, Weber M, et al. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation[J]. Lancet, 1984, 1(8389): 1261-1264. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)92446-2.
- [34] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study[J]. Circulation, 2003, 108(14): 1682-1687. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB.
- [35] Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(6): 379-386. DOI: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00006.
- [36] Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study [J]. Eur Heart J, 2009, 30(8): 900-907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn417.
- [37] Xian Y, Wang TY, McCoy LA, et al. Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction: insights from the treatment with ADP receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRANSLATE-ACS) Study[J]. Circulation, 2015, 132(3): 174-181. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014992.
- [38] Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. Circulation, 2011, 124(5): 544-554. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498.
- [39] Li J, Sheng Z, Tan Y, et al. Combined with ticagrelor, 50 mg aspirin daily can reduce bleeding events without increasing ischemic risk compared with 75-100 mg aspirin daily in coronary artery disease patients: insights from the TIFU (ticagrelor in Fuwai hospital) study[J]. Platelets, 2020, 31(6): 788-794. DOI: 10.1080/09537104.2019.1680825.
- [40] Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy [J]. Eur Heart J, 2013, 34(23): 1708-1713, 1713a-1713b. DOI: 10.1093/euroheartj/eht042.
- [41] Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use[J]. N Engl J Med, 2002, 346(26): 2033-2038. DOI: 10.1056/NEJMoa012877.
- [42] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1909-1917. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964.
- [43] Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial[J]. Lancet, 2011, 377(9775): 1409-1420. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60404-2.
- [44] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial[J]. Lancet, 2010, 376(9748): 1233-1243. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
- [45] Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, et al. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2016, 2(1): 13-19. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv036.
- [46] Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial[J]. Circulation, 2012, 125(16): 2015-2026. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589.
- [47] Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study[J]. Circulation, 2012, 125(3): 505-513. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022.
- [48] Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation) [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(15): 1340-1348. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.043.
- [49] Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial[J]. JAMA, 2013, 310(23): 2510-2522. DOI: 10.1001/jama.2013.282183.
- [50] Colombo A, Chieffo A, Frascheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(20): 2086-2097. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.008.
- [51] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2155-2166. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312.
- [52] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu523.
- [53] Hong SJ, Shin DH, Kim JS, et al. 6-Month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(14): 1438-1446. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.04.036.
- [54] Han Y, Xu B, Xu K, et al. Six Versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(2): e003145. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145.
- [55] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1274-1284. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30493-8.
- [56] Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, et al. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(12): e002524. DOI: 10.1161/JAHA.115.002524.
- [57] Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(14): 1034-1043. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw627.
- [58] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
- [59] Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1298-1310. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.039.
- [60] Valgimigli M, Sabaté M, Kaiser C, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 349: g6427. DOI: 10.1136/bmj.g6427.
- [61] Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(8): 805-815. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.053.
- [62] Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21): 2038-2047. DOI: 10.1056/NEJMoa1503943.
- [63] Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13): 1242-1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991.
- [64] Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, et al. 2-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy[J]. *Lancet*, 2017, 390(10096): 760-772. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31470-8.
- [65] D'ascenzo F, Ascenzo F, Iannaccone M, et al. Impact of design of coronary stents and length of dual antiplatelet therapies on ischaemic and bleeding events: a network meta-analysis of 64 randomized controlled trials and 102 735 patients[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(42): 3160-3172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx437.
- [66] Stone GW, Kimura T, Gao R, et al. Time-varying outcomes with the absorb bioresorbable vascular scaffold during 5-year follow-up: a systematic meta-analysis and individual patient data pooled study[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(12): 1261-1269. DOI: 10.1001/jamocardio.2019.4101.
- [67] Han Y, Xu B, Fu G, et al. A randomized trial comparing the neovas sirolimus-eluting bioresorbable scaffold and metallic everolimus-eluting stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(3): 260-272. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.09.037.
- [68] Gao R, Yang Y, Han Y, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(21): 2298-2309. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.054.
- [69] Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 461-467. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3.
- [70] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (restenosis intra-stent of bare metal stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14): 1378-1386. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.006.
- [71] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(1): 23-33. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.063.
- [72] Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1905-1915. DOI: 10.1056/NEJMoa1509038.
- [73] Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(7): 385-394. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.97.
- [74] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0.
- [75] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1908419.
- [76] 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. DOI: 10.1001/jama.2019.8146.
- [77] 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. DOI: 10.1001/jama.2019.8145.
- [78] Kim C, Hong SJ, Shin DH, et al. Randomized evaluation of ticagrelor monotherapy after 3-month dual-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with new-generation sirolimus-eluting stents: TICO trial rationale and design[J]. Am Heart J, 2019, 212: 45-52. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.015.
- [79] Guedeney P, Mesnier J, Sorrentino S, et al. Early aspirin discontinuation following acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Med, 2020, 9(3):680. DOI: 10.3390/jcm9030680.
- [80] Tang C, Zhu Y, Yang X, et al. Upper gastrointestinal mucosal injury associated with ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone at 1-year after coronary artery bypass grafting[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(10): 1720-1730. DOI: 10.1111/jgh.15030.
- [81] Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y(12) receptor-inhibiting therapies[J]. Circulation, 2017, 136(20): 1955-1975. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
- [82] 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/exh419.
- [83] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/exh175.
- [84] Franchi F, Rollini F, Rivas Rios J, et al. Pharmacodynamic effects of switching from ticagrelor to clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of the SWAP-4 Study[J]. Circulation, 2018, 137(23): 2450-2462. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033983.
- [85] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1849-1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- [86] Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group[J]. Lancet, 1992, 340(8833): 1421-1425. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92619-q.
- [87] Yuan J, Xu GM, Ding J. Aspirin versus clopidogrel monotherapy for the treatment of patients with stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2019, 36(8): 2062-2071. DOI: 10.1007/s12325-019-01004-6.
- [88] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [J]. Lancet, 1996, 348(9038): 1329-1339. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
- [89] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1706-1717. DOI: 10.1056/NEJMoa060989.
- [90] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.003.
- [91] Furtado R, Nicolau JC, Magnani G, et al. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54[J]. Eur Heart J, 2020, 41(17): 1625-1632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz821.
- [92] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1319-1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
- [93] Widimsky P, Motovská Z, Simek S, et al. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8[J]. Eur Heart J, 2008, 29(12): 1495-1503. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn169.
- [94] Orme RC, Parker W, 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034790.
- [95] Didier R, Morice MC, Barragan P, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: final results of the ITALIC trial (Is there a life for DES after discontinuation of clopidogrel) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(12): 1202-1210. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.03.049.
- [96] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- [97] AT Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration[J]. BMJ, 1994,

- [98] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(19): 2411-2420. DOI: 10.1001/jama.288.19.2411.
- [99] Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9985): 2371-2382. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60263-X.
- [100] Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2015, 350:h1618. DOI: 10.1136/bmj.h1618.
- [101] Yin SH, Xu P, Wang B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2019, 365: l2222. DOI: 10.1136/bmj.l2222.
- [102] Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2016, 175: 56-65. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.01.021.
- [103] 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;2. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa001.
- [104] Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 1309-1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1908077.
- [105] Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2.
- [106] James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. *BMJ*, 2011, 342: d3527. DOI: 10.1136/bmj.d3527.
- [107] Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(31): 2083-2093. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu160.
- [108] Ma S, Li Z, Yu P, et al. Efficacy and safety of potent oral P2Y (12) inhibitors in medically managed ACS patients: a meta-analysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(2): 199-208. DOI: 10.1007/s10557-020-06940-y.
- [109] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(7): 550-557. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.067.
- [110] Zeymer U, Arntz HR, Mark B, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(4): 305-312. DOI: 10.1007/s00392-011-0393-1.
- [111] Bellemain-Appaix A, O'connor SA, Connor SA, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2507-2516. DOI: 10.1001/jama.2012.50788.
- [112] 韩雅玲, 王守力, 李毅, 等. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉支架术前高负荷量氯吡格雷预治疗近期疗效[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2005, 13(1): 9-12. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2005.01.003.
- [113] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9711): 283-293. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7.
- [114] Montalescot G, Van'T Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1016-1027. DOI: 10.1056/NEJMoa1407024.
- [115] Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(16): 1284-1295. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv717.
- [116] Dworeck C, Redfors B, Angerås O, et al. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-st-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2018735. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18735.
- [117] Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(11): 999-1010. DOI: 10.1056/NEJMoa1308075.
- [118] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749): 1320-1328. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
- [119] Gao R, Wu Y, Liu H, et al. Safety and incidence of cardiovascular events in chinese patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor: the 12-Month, phase IV, multicenter, single-arm DAYU study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(1): 47-56. DOI: 10.1007/s10557-018-6772-3.
- [120] Du X, Zheng Y, Yang P, et al. YINGLONG: A multicenter, prospective, non-interventional study evaluating the safety and tolerability of ticagrelor in Chinese patients

- with acute coronary syndrome[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(7): 1595-1605. DOI: 10.1007/s12325-019-00972-z.
- [121] Lee CH, Cheng CL, Kao Yang YH, 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. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0632.
- [122] Wang HY, Li Y, Xu XM, 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. DOI: 10.4103/0366-6999.239306.
- [123] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9281): 527-533. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05701-4.
- [124] Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(14): 1133-1142. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv531.
- [125] Costa F, Adamo M, Ariotti S, et al. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: drug-specific or a class-effect? A meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 179-181. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.058.
- [126] Gurbel P, Hamm CW, Henry T, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37): 3533-3545. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa670.
- [127] Dangas G, Baber U, Sharma S, et al. Ticagrelor with or without aspirin after complex PCI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19): 2414-2424. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.011.
- [128] Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19): 2403-2413. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.008.
- [129] Mehran R. Ticagrelor with or without aspirin in Chinese patients undergoing PCI[EB/OL]. (2020-07-27). <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2020/Hot-line-on-PCI-high-bleeding-risk-and-DAPT-part-2>.
- [130] Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) Trial[J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1202-1208. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B.
- [131] Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(2): 189-197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv381.
- [132] Tomšič A, Schotborgh MA, Manshanden JS, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(5): 849-856. DOI: 10.1093/ejcts/ezw149.
- [133] Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, et al. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(8): 921-928. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.3028.
- [134] Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with st-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(5): 391-399. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0612.
- [135] Berwanger O, Lopes RD, Moia D, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with stemi treated with fibrinolysis: TREAT trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22): 2819-2828. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.011.
- [136] Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis[J]. *J Intern Med*, 2005, 257(5): 399-414. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x.
- [137] Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2004, 17(1): 21-27. DOI: 10.1023/B:THRO.0000036025.07348.f1.
- [138] Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(5): 1761-1781. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.086.
- [139] Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents[J]. *JAMA*, 2013, 310(14): 1462-1472. DOI: 10.1001/jama.2013.278787.
- [140] Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9906): 1714-1722. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
- [141] Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(24): 2622-2632. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.967.
- [142] Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(2): 131-142. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.017.
- [143] Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(5): 1288-1294. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00521-0.
- [144] Dimitrova G, Tulman DB, Bergese SD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with

- drug-eluting stents[J]. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth, 2012, 4(3): 153-167.
- [145] 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.
- [146] Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study[J]. Ann Surg, 2016, 263(5): 924-930. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001246.
- [147] Gao XF, Chen Y, Fan ZG, et al. Antithrombotic regimens for patients taking oral anticoagulation after coronary intervention: a meta-analysis of 16 clinical trials and 9,185 patients[J]. Clin Cardiol, 2015, 38(8): 499-509. DOI: 10.1002/clc.22411.
- [148] Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data[J]. Lancet, 2009, 374(9706): 1967-1974. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
- [149] Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation [J]. Arch Intern Med, 2010, 170(16): 1433-1441. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271.
- [150] Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial[J]. Circulation, 2013, 127(5): 634-640. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
- [151] Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial[J]. Eur Heart J, 2011, 32(22): 2781-2789. DOI: 10.1093/euroheartj/ehr113.
- [152] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons[J]. Circulation, 2019, 140(2): e125-125e151. DOI: 10.1161/CIR.000000000000665.
- [153] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2013, 381(9872): 1107-1115. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- [154] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. N Engl J Med, 2016, 375(25): 2423-2434. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594.
- [155] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after pci in atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2017, 377(16): 1513-1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454.
- [156] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. Lancet, 2019, 394(10206): 1335-1343. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
- [157] Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2019, 380(16): 1509-1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
- [158] Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(16): 1619-1629. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.
- [159] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2018, 39(16): 1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- [160] Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study[J]. Circulation, 2014, 129(15): 1577-1585. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834.
- [161] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(4): 255-266. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0253-3758.2018.04.003.
- [162] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012 更新版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(3): 264-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.03.027.
- [163] Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(19): 1455-1462. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw454.