

· 论著 ·

应用血栓弹力图评估ACS患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效

王丽丽, 李群, 康林, 李馨, 郭晓宁, 张涛

【摘要】目的 通过血栓弹力图(TEG)检测血小板聚集率,观察接受双联抗血小板药物治疗的急性冠状动脉综合征(ACS)患者应用替格瑞洛或氯吡格雷的抗血小板疗效。**方法** 选取清华大学第一附属医院心脏中心住院的84例急性冠状动脉综合征患者,随机分为两组,氯吡格雷组($n=42$)与替格瑞洛组($n=42$),通过TEG检测方法比较两组患者服用氯吡格雷和替格瑞洛后的血小板抑制率情况。**结果** 氯吡格雷组中11例出现氯吡格雷抵抗,发生率为26.19%,替格瑞洛组中1例患者出现替格瑞洛抵抗,发生率为2.38%,两组发生率的比较差异有统计学意义($\chi^2=9.722, P=0.002$);氯吡格雷组中有1例(2.38%)发生阿司匹林抵抗;替格瑞洛组中有2例(4.76%)发生阿司匹林抵抗,两者发生率比较差异无显著统计学意义($\chi^2=0.346, P=0.557$)。**结论** 接受标准抗血小板治疗的部分急性冠状动脉综合征患者存在抗血小板抵抗,TEG监测结果显示,替格瑞洛的抗血小板聚集效果明显优于氯吡格雷。

【关键词】 血栓弹力图;急性冠状动脉综合征;氯吡格雷;替格瑞洛;药物抵抗

【中图分类号】 R973.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4055(2014)03-0281-04

Thrombelastography for reviewing antiplatelet efficacy of ticagrelor and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome WANG Li-li, LI Qun, KANG Lin, LI Xin, GUO Xiao-ning, ZHANG Tao. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China.

Corresponding author: ZHANG Tao, E-mail: zhangt09@163.com

[Abstract] Objective To observe the antiplatelet efficacy of ticagrelor or clopidogrel in the patients with acute coronary syndrome (ACS) treated with dual antiplatelet drug by using thrombelastography (TEG) for detecting platelet aggregation rate. **Methods** The patients with ACS ($n=84$) were randomly divided into clopidogrel group and ticagrelor group (each $n=42$). The platelet aggregation rate was compared by using TEG between 2 groups after treatment with ticagrelor or clopidogrel. **Results** There were 11 patients (26.19%) had clopidogrel resistance in clopidogrel group, and 1 patient (2.38%) had ticagrelor resistance in ticagrelor group ($\chi^2=9.722, P=0.002$). There was 1 patients (2.38%) had aspirin resistance in clopidogrel group, and 2 patients (4.76%) had aspirin resistance in ticagrelor group ($\chi^2=0.346, P=0.557$). **Conclusion** Some ACS patients treated with standard antiplatelet therapy have antiplatelet resistance, and TEG outcomes show that the antagonizing effect of ticagrelor on platelet aggregation is better than that of clopidogrel.

[Key words] Thrombelastography; Acute coronary syndrome; Clopidogrel; Ticagrelor; Drug resistance

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)包括不稳定性心绞痛(unstable angina, UA)、ST段抬高性心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)和非ST段抬高性心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)。ACS最重要的病理生理机制是动脉粥样硬化斑块破裂引起血栓形成,血小板聚集在ACS的发生、发展中起重要作用。因此,对于ACS患者,无论是否采取经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),双重抗血小板治疗均能使患者获益。CAPRIE、CURE和CREDO研究证明了氯吡格雷治疗缺血性心血管病的有效性、安全性和耐受性^[1]。氯吡格雷与阿司匹林联用已成为ACS

和PCI术后患者的标准抗血小板治疗。然而,有部分患者虽然接受了双重抗血小板药物治疗,仍然再次出现心血管缺血事件,有学者认为部分原因可能是血小板抵抗^[2-5]。PLATO研究是一项头对头比较替格瑞洛与氯吡格雷在ACS中应用的研究,结果表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可显著降低心血管死亡和总病死率^[6]。血栓弹力图(thrombelastography, TEG)可以对血液中的凝血、血小板聚集、纤溶等变化进行全过程动态监测,在冠心病抗栓治疗、评估血小板活性和观察抗血小板聚集效果等方面起到重要的作用^[7,8]。据此,本研究用通过TEG法测定ACS患者分别应用氯吡格雷及替格瑞洛的血小板抑制率,为临床合理应用抗血小板药物提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2012年8月至2013年10月于清华大学第一附属医院心脏中心住院,因ACS行

作者单位: 100016 北京,清华大学第一附属医院心内科

通讯作者: 张涛, E-mail: zhangt09@163.com

doi: 10.3969/j.1674-4055.2014.03.12

PCI术治疗的84例患者(UA 10例, NSTEMI 18例, STEMI 56例)为研究对象。其中男性68例, 女性16例, 平均年龄(60.1±9.2)岁。术前按随机数字表将患者随机分为两组, 氯吡格雷组: 急诊PCI患者术前30 min给予负荷剂量氯吡格雷300 mg(赛诺菲安万特公司)+阿司匹林300 mg(德国拜耳公司), 次日起服用维持剂量氯吡格雷75 mg/d+阿司匹林100 mg/d; 择期PCI患者均给予氯吡格雷75 mg/d+阿司匹林100 mg/d。替格瑞洛组: 急诊PCI患者术前30 min给予负荷剂量替格瑞洛180 mg(倍琳达, 阿斯利康公司)+阿司匹林300 mg(德国拜耳公司), 次日起服用维持剂量替格瑞洛90 mg 2/d+阿司匹林100 mg 1/d, 择期PCI患者均给予替格瑞洛90 mg 2/d+阿司匹林100 mg 1/d。

入选标准: ①年龄18~75岁; ②心功能I~II级; ③近5 d未应用氯吡格雷、替格瑞洛等抗血小板药物; ④未应用华法林等抗凝药物; ⑤所有患者知情同意。

排除标准: ①对阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛有禁忌证; ②血小板大于 $450 \times 10^9/L$ 或小于 $100 \times 10^9/L$; ③各种血液系统疾病、出血性疾病或出血倾向; ④肝功能不全(ALT及AST检测大于正常值2倍); ⑤肾功能不全(血肌酐大于 $221 \mu\text{mol/L}$); ⑥心功能III~IV级; ⑦贫血(血红蛋白低于 100 g/L); ⑧患有严重感染、恶性肿瘤、血液系统疾病及风湿免疫系统疾病。

1.2 研究方法 使用TEG 5000型凝血分析仪(美国Haemoscope公司), 试剂包括高岭土(含1% Kadin液)、激活剂、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP), 均为美国Haemoscope公司的产品。所有患者于PCI术后5 d晨起时空腹抽取静脉血, 置于含3.13%枸橼酸钠和肝素钾的采血管内, 2 h内应用TEG凝血分析仪进行检查。TEG检查中最大幅度MA(maximum clot strength, 最大凝结强度)为描计图上的最大幅度, 表示正在形成的血凝块的最大强度或硬度, 主要受血小板和纤维蛋白原两个因素的影响。根据样本血中加入的激活剂的不同, MA又分为 $\text{MA}_{\text{Thrombin}}$ (凝血酶的MA值)、 MA_{ADP} (ADP的MA值)和 $\text{MA}_{\text{Fibrin}}$ (纤维蛋白的MA值)。 $\text{MA}_{\text{Thrombin}}$ 显示全部的凝血酶和纤维蛋白原, MA_{ADP} 表示部分血小板即未被ADP抑制剂抑制的血小板和全部纤维蛋白原组成的MA, $\text{MA}_{\text{Fibrin}}$ 只表示纤维蛋白原。通过公式: 血小板聚集抑制率(%) = $(\text{MA}_{\text{ADP}} - \text{MA}_{\text{Fibrin}}) / (\text{MA}_{\text{Thrombin}} - \text{MA}_{\text{Fibrin}}) \times 100\%$, 即可计算出患者服用氯吡格雷后的血小

板聚集抑制情况。

检验结果的判定: 通过TEG方法检测氯吡格雷及替格瑞洛的血小板聚集率, 当花生四烯酸(AA)诱导的血小板抑制率 $\leq 50\%$ ^[9], 为阿司匹林抵抗, 以二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率 $< 30\%$ 为氯吡格雷或替格瑞洛抵抗^[10]。

1.3 统计学分析 运用SPSS17.0统计分析软件进行数据统计处理, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较用t检验; 计数资料以百分比表示, 两组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料的比较 氯吡格雷组和替格瑞洛组患者基线临床特征见表1。两组患者基线临床特征, 包括患者的性别、年龄、合并高血压、糖尿病、高脂血症、用药等均无统计学差异(P 均 > 0.05), 两组具有可比性。

表1 氯吡格雷组和替格瑞洛组患者基线临床资料的比较

项目	氯吡格雷组 (n=42)	替格瑞洛组 (n=42)
年龄(岁)	59.1±10.0	62.0±8.2
女性(n,%)	7(16.67)	9(21.42)
吸烟(n,%)	25(59.52)	23(54.76)
家族史(n,%)	13(30.95)	14(33.33)
高血压(n,%)	22(52.38)	23(54.76)
高脂血症(n,%)	27(64.29)	26(61.90)
糖尿病(n,%)	29(69.04)	28(66.67)
ACS分型(n,%)	-	-
UA	6(14.28)	4(9.52)
STEMI	27(64.29)	29(69.05)
NSTEMI	9(21.43)	9(21.43)
药物使用情况(n,%)	-	-
ACEI/ARB	14(33.33)	12(28.57)
β受体阻滞剂	17(40.48)	19(45.23)
CCB	10(23.81)	13(30.95)
PPI	3(7.14)	4(9.52)

注: UA: 不稳定性心绞痛; STEMI: ST段抬高性心肌梗死; NSTEMI: 非ST段抬高性心肌梗死; ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂; CCB: 钙离子通道阻滞剂; PPI: 质子泵抑制剂

2.2 两组抗血小板药物疗效比较 氯吡格雷组42例患者中11例出现氯吡格雷抵抗, 发生率为26.19%; 替格瑞洛组42例患者中1例出现替格瑞洛抵抗, 发生率为2.38%。氯吡格雷组抵抗率和替格瑞洛组抵抗率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=9.722$, $P=0.002$); 氯吡格雷组中有1例(2.38%)发生阿司匹林抵抗; 替格瑞洛组中有2例(4.76%)发生阿司匹林抵抗, 两者发生率比较差异无显著统计学意义($\chi^2=0.346$, $P=0.557$)。

3 讨论

ACS是一组由急性心肌缺血引起的临床综

表2 氯吡格雷组和替格瑞洛组患者抗血小板药物疗效比较 (n, %)

组别	AA诱导的血小板	ADP诱导的血小板
	抑制率 \leq 50%	抑制率 $<$ 30%
氯吡格雷组	1 (2.38)	11 (26.19)
替格瑞洛组	2 (4.76)	1 (2.38)
χ^2 值	0.346	9.722
P值	0.557	0.002

合征,包括STEMI、NSTEMI及UA,占冠心病的50%以上,近年来ACS诊治方法的进步已使整体预后显著改善,其中介入治疗占有极其重要地位。双重抗血小板治疗已成为ACS患者PCI术后常规的治疗方案,但仍有相当一部分患者会复发缺血事件,分析其原因部分可能是患者出现阿司匹林或氯吡格雷抵抗。本研究发现,ACS患者抗血小板治疗后部分患者出现抗血小板药物抵抗,其中氯吡格雷抵抗的发生率为26.19%,替格瑞洛抵抗发生率为2.38%。

一些研究者^[2]将“阿司匹林抵抗”和“氯吡格雷抵抗”称为“抗血小板药物抵抗”,两者的定义是相似的。可仅表现为“阿司匹林抵抗”或“氯吡格雷抵抗”,或二者均存在抵抗^[3]。但是“抗血小板药物抵抗”的定义仍存在争议,一些学者则选择应用“抗血小板药物无反应或低反应”、“抗血小板药物治疗失败”等,但其实质没有明显变化^[2-5]。在不同的研究中采用的标准大都是经验性定义,目前较为广泛使用的定义是通过TEG方法检测阿司匹林及氯吡格雷的血小板聚集率,当花生四烯酸诱导的血小板抑制率 \leq 50%^[9],为阿司匹林抵抗,当二磷酸腺苷诱导的血小板抑制率 $<$ 30%为氯吡格雷或替格瑞洛抵抗^[10]。抗血小板药物抵抗的检测具有重要临床意义:尽管血小板功能检测方法均存在不同程度的缺陷,但是大多数研究确实证实其与预后相关。这样对于临床医生如何权衡抗血小板治疗的利与弊有一定的指导意义,原因在于临床上抗栓或强化抗栓治疗是一把双刃剑,它在降低血栓形成风险的同时也增加了出血的风险。因此通过检测如果能发现抗血小板药物抵抗,那么可及时调整抗血小板治疗方案,从而尽量减少临床缺血事件发生,有助于推动抗血栓个体化治疗的发展。

监测阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗的方法多种多样,但尚无特异的检测方法。目前主要通过血小板功能检测来实现,比如血小板功能分析仪监测、血小板反应指数测定、血栓弹力图等,血栓弹力图现已成为肝脏移植、冠状动脉旁路移植术等围手术期监测凝血功能的重要指标之一。目前国际上已将其广泛用于冠心病的抗栓治疗、评估血小板的活性和抗血小板药物效果等方面^[7,8]。TEG 1948年由Harter发明,近年又进行了改良。

由于TEG能动态评估血小板与凝血级联反应相互作用,以及白细胞、红细胞等细胞成分对血浆因子活动的影响,从而全面地分析血液凝固及溶解的全过程,目前在冠心病抗栓治疗、评估血小板活性和抗血小板效果、以及筛查抗血小板药物抵抗等方面发挥着不可替代的作用。从近年研究看,血栓弹力图技术被视为筛查PCI术后缺血风险的有力手段,能减少PCI术后血栓及出血事件的发病率及病死率^[11,12]。

氯吡格雷抵抗被认为是导致PCI术后支架内血栓再形成以及其他心血管缺血事件的重要原因之一^[13-15]。氯吡格雷是一种前体型药物,需要经过细胞色素P450同工酶的生物转化作用,才具有抗血小板活性。而且氯吡格雷与血小板二磷酸腺苷受体P2Y₁₂的结合不可逆。因此,氯吡格雷具有延时、不同个体治疗效果差异大、易转变为其他活性代谢产物、发生药物间相互作用、出血、血栓和心肌梗死风险增加等缺点。本研究发现氯吡格雷抵抗的发生率为26.19%,与赵黎佳^[16]等观察结果相近,他们发现氯吡格雷抵抗发生率为31.2%。支架术后患者血小板反应性和复发事件研究观察到应用氯吡格雷后血小板聚集率高者6个月内缺血事件发生率高^[17]。替格瑞洛不同于氯吡格雷,其本身已是活性形态,无需肝脏生物转化,所以起效更快,疗效稳定。此外,替格瑞洛与P2Y₁₂是可逆结合,从而降低了出血风险^[6]。在PLATO研究中,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可进一步降低血栓事件复发的风险,可使总病死率显著降低22%^[6,18-20]。而总体出血率,两者相似。本研究中,替格瑞洛抵抗发生率仅为2.38%,较氯吡格雷抵抗发生率降低了23.81%。总结,替格瑞洛是一个很有应用前景的抗血小板药物,为ACS患者尤其是氯吡格雷抵抗的患者提供了更好的选择,它同氯吡格雷、普拉格雷等一起使抗血小板药物个体化治疗成为可能。

本研究应用TEG检测二磷酸腺苷诱导的血小板抑制率,通过比较ACS患者PCI术前、术后分别应用氯吡格雷和替格瑞洛的ADP抑制率,发现替格瑞洛组的抗血小板药物疗效明显优于氯吡格雷。表明根据TEG结果采取个性化抗血小板药物治疗,对减少临床缺血事件的发生可能有一定帮助。本研究存在一定的局限性,样本例数较少,还需要多中心、更多例数的进一步研究,并且需要更长时间随访观察心血管事件的发生率。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Gorog DA,Sweeny JM,Fuster V. Antiplatelet drug resistance.Part 2:

- laboratory resistance to antiplatelet drugs—fact or artifact[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(5):365–73.
- [3] Cattaneo M. Resistance to anti-platelet agents[J]. *Thromb Res*, 2011, 127(Suppl 3):S61–3.
- [4] Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11):1980–7.
- [5] Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects[J]. *Chest*, 1998, 114(5 Suppl):470S–88S.
- [6] 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):1045–57.
- [7] Swallow RA, Agarwala RA, Dawkins KD, et al. Thromboelastography: potential bedside tool to assess the effects of antiplatelet therapy[J]. *Platelets*, 2006, 17(6):385–92.
- [8] Hobson AR, Petley GW, Dawkins KD, et al. A novel fifteen minute test for assessment of individual time-dependent clotting responses to aspirin and clopidogrel using modified thrombelastography[J]. *Platelets*, 2007, 18(7):497–505.
- [9] Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastography platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(9):1705–9.
- [10] Bliden KP, Tantry US, Zaman K, et al. High platelet reactivity is a risk factor for post-discharge ischemic complications following elective coronary stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 47:33A.
- [11] Hobson AR, Agarwala RA, Swallow RA, et al. Thrombelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology[J]. *Platelets*, 2006, 17(8):509–18.
- [12] Priebe MJ. Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy [J]. *Circulation*, 2009, 119(19):2625–32.
- [13] Shim CY, Yoon SJ, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3):351–5.
- [14] Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 59(3):295–302.
- [15] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109(25):3171–5.
- [16] 赵黎佳, 徐晓薇, 杜凤和, 等. 血栓弹力图测定老年急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的临床观察[J]. *医学临床研究*, 2012, 29(10):1889–91.
- [17] Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10):1820–6.
- [18] Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing PCL: is the current antiplatelet therapy adequate[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(6):657–66.
- [19] 高润霖. 替格瑞洛—ACS患者的更好选择[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(1):7–8.
- [20] 李鲁英. Ticagrelor与Clopidogrel在急性冠脉综合征患者临床应用中的比较[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(42):2987.

(收稿日期: 2014-02-18)

(责任编辑: 张灵)

· 循证视窗 ·

80岁后新发高血压或可降低发生痴呆症的风险

2014年阿尔兹海默病协会国际会议公布了一项最新的研究结果: 80岁后的老人新发高血压或许有利于降低罹患痴呆症的风险。

研究发现, 那些介于80岁到90岁之间的高血压患者罹患上痴呆症的风险明显比没有高血压的同龄人低, 而且90岁后新发高血压的患者患上痴呆症的风险甚至更低。

研究报告的作者Maria Corrada博士指出: 对于高龄老年人来说, 或许患上高血压更有利于维持机体整体的认知能力, 因为一定程度的高血压或许有利于维持老化的脑部充足的血流量和氧气。

尽管先前的研究表明步入中年的高血压患者随着进入老年阶段, 痴呆的风险增大, 但也有证据表明这种联系会随着年龄的增加而发生改变。对于高龄老年人来说, 高血压或许可以降低痴呆症的风险。


为了证实这个假说, 研究人员进行了调查研究, 探究高龄老年人发生多病因痴呆症的风险是否因初诊为高血压的年龄不同而不同。

这项研究的调查对象的年龄皆大于90岁, 且登记了高血压史。625名没有罹患痴呆症的参与人员每6个月会被随诊一次, 进行全面的健康评估, 时间最多持续10年之久, 平均每个人的随诊时间为2.8年。在所有参与人员中, 有259名参与者在随访过程中罹患了痴呆症。对于80岁之前患过高血压的人群来说, 患上痴呆症的风险和没有患过高血压的人没有明显区别。但是, 如果他们在80多岁的时候患上了高血压, 这种风险就明显比没得过高血压低。而且在90多岁的时候, 对应的风险会更低。

匹兹堡大学医学院的Klunk博士在精神和神经学方面很有造诣。针对这项研究的结果, 他认为: 一种治疗模式并不适用于所有的高血压患者。随着人们老龄化, 适用于年轻人的理想血压水平120/80 mmHg未必适用于老年人。所以, 我们在降压治疗方面应该谨慎一些, 例如避免突然将血压从150/90 mmHg降到120/80 mmHg。如果某高龄老年人血压水平正常, 也没有必要故意升高血压水平。

(本刊编译)

应用血栓弹力图评估ACS患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效

作者: [王丽丽](#), [李群](#), [康林](#), [李馨](#), [郭晓宁](#), [张涛](#), [WANG Li-li](#), [LI Qun](#), [KANG Lin](#), [LI Xin](#), [GUO Xiao-ning](#), [ZHANG Tao](#)
作者单位: [清华大学第一附属医院心内科, 北京, 100016](#)
刊名: [中国循证心血管医学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine](#)
年, 卷(期): 2014(3)

引用本文格式: [王丽丽](#). [李群](#). [康林](#). [李馨](#). [郭晓宁](#). [张涛](#). [WANG Li-li](#). [LI Qun](#). [KANG Lin](#). [LI Xin](#). [GUO Xiao-ning](#). [ZHANG Tao](#) [应用血栓弹力图评估ACS患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效](#) [期刊论文] - [中国循证心血管医学杂志](#) 2014(3)