

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220207.1713.002.html\(2022-02-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220207.1713.002.html(2022-02-08))

比伐芦定与肝素对经皮冠状动脉介入急性心肌梗死患者抗凝效果的比较*

黎宗宝¹,唐林²,白瑞娜³

(1. 海南省人民医院急救中心,海口 570311;2. 海南省人民医院中医科,海口 570311;

3. 中国中医科学院西苑医院心血管内科,北京 100091)

[摘要] **目的** 分析急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后使用比伐芦定与肝素的临床效果。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于海南省人民医院急救中心就诊并接受 PCI 治疗的 160 例 AMI 患者的临床资料,其中 80 例患者在 PCI 后接受比伐芦定治疗(比伐芦定组),80 例患者在 PCI 后接受肝素治疗(肝素组),比较不同治疗方法对患者凝血功能、心功能[左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVED)、左室射血分数(LVEF)]的影响,并比较 PCI 后 30 d 内主要不良心血管事件(MACE)、出血及支架内血栓形成的发生率,以及不良反应发生情况。**结果** 比伐芦定组 PCI 后 1、4 h 激活全血凝固时间(ACT)明显短于肝素组($P < 0.05$);比伐芦定组 PCI 后 7 d LVED、LVESD 均低于肝素组,LVEF 高于肝素组($P < 0.05$);与肝素组相比,比伐芦定组 PCI 后 30 d 内 MACE 发生率(8.75% vs. 20.00%)、出血发生率(5.00% vs. 16.25%)和不良反应发生率(11.25% vs. 32.50%)均明显降低($P < 0.05$);比伐芦定组支架内血栓形成率低于肝素组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 比伐芦定能够明显改善 AMI 患者 PCI 后的凝血功能和心功能,且具有较好的安全性。

[关键词] 急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;比伐芦定;肝素;抗凝;临床疗效

[中图分类号] R542.2+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0569-05

Comparison of anticoagulant effects of bivalirudin and heparin on patients with acute myocardial infarction during percutaneous coronary intervention*

LI Zongbao¹,TANG Lin²,BAI Ruina³

(1. Emergency Center, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan

570311, China; 3. Department of Cardiology, Xi Yuan Hospital of CACMS, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of bivalirudin and heparin on patients with acute myocardial infarction (AMI) during percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of 160 AMI patients who received PCI in the Emergency Center of Hainan Provincial People's Hospital from January 2018 to January 2020, including 80 patients who received bivalirudin+PCI (the bivalirudin group) and 80 patients who received heparin+PCI (the heparin group). The effects of different treatment methods on coagulation function and cardiac function [left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVED), left ventricular ejection fraction (LVEF)] in patients with AMI were compared. The incidences of major adverse cardiac events (MACE), bleeding and stent thrombosis within 30 days after PCI, and adverse reactions between the two groups were compared. **Results** The activated coagulation time of whole blood (ACT) at 1 and 4 hours after PCI in the bivalirudin group was significantly lower than that in the heparin group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The LVED and LVESD at 7 days after PCI in the bivalirudin group were lower than those in the heparin group, and the LVEF was higher than that in the heparin group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidences of MACE (8.75% vs. 20.00%) and bleeding (5.00% vs. 16.25%) within 30 days after PCI, and the incidence of adverse reactions (11.25% vs. 32.50%) in the bivalirudin group were significantly lower than those in the heparin group ($P < 0.05$). The rate of stent thrombosis in the bivalirudin group was lower than that in the heparin group, but no statistically significant difference was found

($P > 0.05$). **Conclusion** Bivalirudin can significantly improve coagulation function and cardiac function of AMI patients after PCI, with good safety.

[Key words] acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; bivalirudin; heparin; anti-coagulation; clinical outcome

经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)再灌注的首选方法。据研究报道,STEMI 患者接受 PCI 治疗后需要进行迅速、有效的抗凝治疗,因为再灌注通常需要在 90 min 内尽快完成^[1]。多项研究证实,在 PCI 过程中应用抗血小板和抗凝药物可有效预防 PCI 后的支架血栓形成和再梗死等不良缺血性事件的发生,明显降低围手术期不良反应发生率^[2-4]。但是,由于出血并发症的发生与术后死亡率关系密切,临床医生必须慎重权衡抗凝药物的效果和用药后发生出血的风险^[5]。美国和欧洲的循证治疗指南推荐行 PCI 的急性心肌梗死(AMI)患者应用比伐芦定或普通肝素(UFH)进行抗凝治疗^[6]。UFH 作为间接凝血酶抑制剂,通过与纤维蛋白结合的凝血酶相互作用来发挥抗凝作用,而比伐芦定则直接与凝血酶结合进而抑制凝血酶活性^[7]。越来越多的证据显示,比伐芦定的维持抗缺血作用和降低出血风险的效果优于 UFH^[8]。但是,近年来部分研究发现,AMI 患者接受 PCI 治疗时,单用比伐芦定与 UFH 相比并无明显的疗效优势,反而会增加急性支架内血栓的发生风险^[9]。基于此,本研究通过回顾性分析 160 例接受 PCI 治疗的患者临床资料,比较 AMI 患者 PCI 后接受比伐芦定和肝素的治疗效果和安全性,以期接受 PCI 的 AMI 患者提供更好的抗凝方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于海南省人民医院急救中心就诊的 160 例行 PCI 的 AMI 患者作为研究对象,按照治疗方法分为比伐芦定组和肝素组,各 80 例。160 例患者中男 92 例,年龄 38~65 岁;女 68 例,年龄 48~68 岁。入选标准:(1)病例资料完整;(2)符合 AMI 的诊断;(3)PCI 中至少成功置入 1 枚支架;(4)PCI 中接受比伐芦定或肝素治疗。排除标准:(1)病例资料不全者;(2)凝血功能障碍者;(3)合并肝脏、肾脏或其他系统严重器质性病变者;(4)对治疗所用药物过敏者;(5)PCI 中接受比伐芦定和肝素以外的抗凝药物,或同时使用比伐芦定和肝素者。本研究经海南省人民医院伦理委员会审核通过,所有受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗

160 例患者术后均给予阿司匹林(沈阳奥吉娜药业有限公司,片剂,每片 100 mg,批号:国药准字

H20065051,每次 100 mg,1 次/晚)和硫酸氢氯吡格雷(浙江乐普药业股份有限公司,片剂,每片 25 mg,批号:国药准字 H20123115,每次 75 mg,1 次/天)口服,至少规律服用 1 年,阿司匹林长期服用。同时,根据患者具体病情给予调脂、降压、舒张血管、营养心肌等冠心病二级预防用药。

1.2.2 肝素组

确诊 AMI 后立即给予肝素钠注射液(天津生物化学制药有限公司,2 mL:12 500 U,批号:国药准字 H12020505),80~100 U/kg 静脉注射,用药 5 min 后检测激活全血凝固时间(ACT),若 $ACT < 200$ s,则继续给予 20 U/kg 肝素钠注射液静脉注射。

1.2.3 比伐芦定组

PCI 前给予比伐芦定(江苏豪森药业集团有限公司,0.25 g,批号:国药准字 H20140057),0.75 mg/kg 静脉注射,用药 5 min 后检测 ACT,若 $ACT < 225$ s,则继续给予比伐芦定 0.30 mg/kg 静脉注射。同时,在手术过程中以 $1.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度持续静脉滴注比伐芦定直至手术结束,术后以此剂量继续维持治疗至少半小时。

1.3 观察指标

(1)检测两组患者 PCI 前及 PCI 后 4、24 h 血小板计数,PCI 前及 PCI 后 1、4、24 h 的 ATC。(2)利用超声心动图检测患者 PCI 前及 PCI 后 7 d 的左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVED)和左室射血分数(LVEF)变化。(3)出院后所有患者行电话随访,1 次/周,并要求患者每月来院复查,随访时间为 6 个月。统计两组患者 PCI 后 30 d 内主要不良心血管事件(MACE)、出血和支架内血栓发生率。(4)观察两组患者荨麻疹、血小板减少、黏膜出血和牙龈出血等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

所有数据使用 SPSS23.0 进行统计分析,计数资料采用例数或百分比表示,通过 χ^2 检验进行两组间比较;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,通过独立样本 t 检验进行两组间比较;组内不同时间各指标的比较采用重复测量分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般临床资料比较

两组患者年龄、性别、体重指数(BMI)、冠心病史、高血压史、高脂血症史、糖尿病史、吸烟史、心肌梗死(MI)史和 PCI 史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血小板计数和凝血功能的变化

PCI前两组患者血小板计数和ATC无明显差异($P>0.05$);与肝素组相比,PCI后1、4h比伐芦定组患者ACT明显降低($P<0.05$);PCI后24h两组患者ACT无明显差异($P>0.05$)。除肝素组PCI后24h,两组患者PCI后其余各时间点血小板计数、ACT与同组PCI前比较均有明显差异($P<0.05$),见表2。

表1 两组患者的一般临床资料比较($n=80$)

一般资料	肝素组	比伐芦定组	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.62±9.74	58.83±9.52	0.098	0.923
男性[$n(\%)$]	44(55.00)	48(60.00)	0.205	0.651
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.82±5.16	25.01±4.87	0.169	0.866
既往史[$n(\%)$]				
冠心病	20(25.00)	24(30.00)	0.251	0.617
高血压	42(52.50)	38(47.50)	0.400	0.655
高脂血症	10(12.50)	12(15.00)	0.105	0.745
糖尿病	12(15.00)	14(17.50)	0.918	0.762
吸烟	26(32.50)	30(37.50)	0.220	0.639
MI	2(2.50)	6(7.50)	1.053	0.305
PCI	4(5.00)	10(12.50)	1.409	0.235

2.3 两组患者治疗前后心功能的变化情况

PCI后7d,比伐芦定组患者LVED、LVESD均低于肝素组,LVEF高于肝素组,差异有统计学意义

表3 两组患者治疗前后心功能变化比较($n=80,\bar{x}\pm s$)

组别	LVED(mm)		LVESD(mm)		LVEF(%)	
	PCI前	PCI后7d	PCI前	PCI后7d	PCI前	PCI后7d
肝素组	58.32±4.16	56.27±4.52 ^a	48.84±3.75	45.63±4.15 ^a	43.57±5.12	46.24±3.57 ^a
比伐芦定组	59.18±4.53	51.64±4.17 ^a	49.15±3.89	42.54±3.87 ^a	44.25±4.87	50.32±3.43 ^a
t	1.251	6.734	0.363	3.444	0.609	5.212
P	0.213	<0.001	0.718	<0.001	0.545	<0.001

^a: $P<0.05$,与同组PCI前相比。

表4 两组患者PCI后30d内MACE、出血发生率及支架内血栓形成率比较[$n=80,n(\%)$]

组别	MACE				出血事件			支架内血栓形成
	再次AMI	急性心力衰竭	心绞痛发作	心源性猝死	非活动性出血	活动性出血	重度出血	
肝素组	4(5.00)	4(5.00)	4(5.00)	4(5.00)	9(11.25)	4(5.00)	0	1(1.25)
比伐芦定组	2(2.50)	3(3.75)	1(1.25)	1(1.25)	2(2.50)	2(2.50)	0	6(7.50)

2.5 两组患者不良反应发生情况

肝素组患者总不良反应发生率为32.50%(26/80),比伐芦定组为11.25%(9/80),差异有统计学意义($\chi^2=10.569,P=0.001$);进一步分析表明,比伐芦定组患者血小板减少发生率明显低于肝素组($P<0.05$),两组患者荨麻疹、黏膜出血和牙龈出血的发生率无明显差异(均 $P>0.05$),见表5。

($P<0.05$);与同组PCI前比较,两组患者PCI后7dLVED、LVESD明显减小,LVEF明显升高($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者PCI后30d内MACE发生情况

比伐芦定组MACE发生率[8.75%(7/80)]低于肝素组[20.00%(16/80)],出血发生率[5.00%(4/80)]亦低于肝素组[16.25%(13/80)],差异均有统计学意义($\chi^2=4.113,5.331,P=0.043,0.021$);比伐芦定组患者支架内血栓形成率高于肝素组,差异无统计学意义($\chi^2=3.735,P=0.053$),见表4。

表2 两组患者治疗前后血小板和凝血功能比较($n=80,\bar{x}\pm s$)

指标	肝素组	比伐芦定组	t	P
血小板计数($\times 10^9/L$)				
PCI前	203±9	201±8	1.050	0.297
PCI后4h	193±7 ^a	192±6 ^a	0.686	0.495
PCI后24h	201±10	198±9 ^a	1.627	0.108
ACT(s)				
PCI前	146.32±42.56	147.42±43.68	0.114	0.910
PCI后1h	276.73±32.85 ^a	153.21±31.67 ^a	17.120	<0.001
PCI后4h	209.43±38.63 ^a	142.72±33.15 ^a	8.288	<0.001
PCI后24h	140.37±36.21 ^a	144.15±38.54 ^a	0.452	0.653

^a: $P<0.05$,与同组术前比较。

表5 两组患者不良反应发生率比较[$n=80,n(\%)$]

组别	荨麻疹	血小板减少	黏膜出血	牙龈出血
肝素组	5(6.25)	10(18.75)	4(5.00)	7(10.00)
比伐芦定组	1(1.25)	2(2.50)	2(2.50)	4(5.00)
χ^2	2.770	5.766	0.346	0.879
P	0.096	0.016	0.556	0.349

3 讨 论

目前,由于临床医生和地区偏好,对接受 PCI 的 AMI 患者采用的抗凝策略存在很大差异^[10-12]。出血并发症在接受 PCI 的 AMI 患者中很常见,且女性出血风险是男性的两倍^[13]。与 UFH 和常规使用血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂(glycoprotein II b/III a receptor inhibitors, GPI)相比,单用比伐芦定可显著降低心肌梗死(MI)患者的出血风险并改善其预后^[14]。但是,与 UFH 单药治疗和 GPI 紧急应用相比,比伐芦定在减少出血并发症方面的优势一直备受争议^[15]。因此本研究致力于比较比伐芦定与 UFH 单药治疗在接受 PCI 的 AMI 患者中的疗效和安全性。

在 PCI 治疗过程中,肝素或直接凝血酶抑制剂比伐芦定是最常用的抗凝药物。据研究报道,一项关于 AMI 的多中心协调血管重建和支架治疗的试验发现,与肝素加 GPI 相比,PCI 后输注比伐芦定的程序性抗凝可减少 30 d,明显降低大出血和不良反应的发生率,但急性(<24 h)支架血栓形成率升高^[16-17]。与单独应用肝素相比,比伐芦定治疗组患者的 30 d 内主要死亡或大出血事件的发生率明显降低,增加了急性支架血栓发生率^[18]。在 STEMI 患者中,与单纯肝素或肝素加 GPI 相比,比伐芦定可降低出血和获得性血小板减少症的发生率,但提高了急性支架血栓形成率或主要不良心脑血管事件的发生风险^[19]。以上多项研究均表明,比伐芦定不仅可以维持抗缺血疗效,还能够降低出血风险,具有较好的临床效果。但是,随着经桡动脉介入技术的成熟,复杂 PCI 技术的开展和新型抗凝药物的应用,比伐芦定的疗效和安全性还需要进一步的临床观察。本研究结果发现,治疗前后,两组患者的血小板计数无明显差异,两组患者 PCI 前 ACT 无明显差异,PCI 后 1、4 h 比伐芦定组患者的 ACT 明显降低;PCI 后 24 h,两组患者 ACT 无明显差异。

比伐芦定是一种直接且特异的凝血酶抑制剂,可用于 AMI 患者 PCI 治疗^[20-21],它与可溶性(游离)凝血酶结合,增强凝血酶对血小板的抑制作用,进而减少血小板聚集^[21-22]。然而,尽管比伐芦定在理论上比 UFH 有优势,但其与急性(<24 h)支架血栓形成的风险增加有关,是近年来急诊 PCI 围手术期应用比伐芦定的争议焦点^[23]。有证据显示,比伐芦定的应用可以降低行 PCI 治疗的 AMI 患者出血风险和死亡率,但是术后 4 h 内的支架内血栓发生率升高^[24]。还有研究证实,PCI 中应用单药比伐芦定和肝素的支架内血栓发生率无明显差异^[25]。本研究统计两组患者 PCI 后 30 d 内 MACE、出血和支架内血栓发生情况,结果显示,比伐芦定组患者 MACE 发生率(8.75% vs. 20.00%)、出血发生率(5.00% vs. 16.25%)明显低于肝素组。此外,肝素组患者总不良反应发生率明显高于比伐芦定组(32.50% vs. 11.25%),进一步分析表明,比伐芦定组患者血小板减少发生率明显低于肝素组,但两组患者荨麻疹、黏膜出血和牙龈出血发生率无明显差异。

综上所述,比伐芦定能够显著改善 AMI 患者 PCI 后的凝血功能和心功能,且 MACE 和出血发生率较低,具有较好的安全性和临床疗效。

参考文献

- [1] KHAN M, ILYAS M, CHEEMA F, et al. Management of patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(15): 1837.
- [2] EL NASASRA A, ZEYMER U. Current clinical management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2021, 19(1): 41-46.
- [3] WADA H, OGITA M, SUWA S, et al. Guideline adherence and long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction; a Japanese registry of acute myocardial infarction diagnosed by universal definition (J-MINUTE) substudy [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020, 9(8): 939-947.
- [4] PEKSA J W, STORMAN D, JANKOWSKI P, et al. Mortality in patients after acute myocardial infarction managed by cardiologists and primary care physicians; a systematic review [J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(10): 860-867.
- [5] JONES D A, WRIGHT P, ALIZADEH M A, et al. The use of novel oral anti-coagulant's (NOAC) compared to Vitamin K antagonists (Warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial (AMI) [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(5): 398-404.
- [6] CENTURIÓN O A. Heparin versus bivalirudin in acute myocardial infarction: unfractionated heparin monotherapy elevated to primary treatment in contemporary percutaneous coronary intervention [J]. Open Cardiovasc Med J, 2016, 10: 122-129.
- [7] DANGAS G D, SCHOOS M M, STEG P G, et al. Early stent thrombosis and mortality after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of 2 randomized trials [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(5): e003272.
- [8] ERLINGE D, KOUL S, OMEROVIC E, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2019, 8(6): 492-501.
- [9] FAULKENBERG K D, BEAVERS J C, FINKS S W. Heparin versus bivalirudin monotherapy in the setting of primary percutaneous coronary

- intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(2):141-151.
- [10] FRERE C, LAINE M, LEMESLE G, et al. Antithrombotic efficacy of bivalirudin compared to unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome[J]. *Platelets*, 2019, 30(1):105-111.
- [11] GIUSTINO G, MEHRAN R, BANSILAL S, et al. Safety and efficacy of bivalirudin in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: from the REPLACE-2, ACUITY and HORIZONS-AMI trials[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(1):6-16.
- [12] VENETSANOS D, SEDERHOLM LAWESSON S, FRÖBERT O, et al. Sex-related response to bivalirudin and unfractionated heparin in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the VALIDATE-SWEDEHEART trial[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2019, 8(6):502-509.
- [13] HASUN M, DÖRLER J, EDLINGER M, et al. In-hospital outcome comparing bivalirudin to heparin in real-world primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(12):2135-2140.
- [14] JOVIN I S, SHAH R M, PATEL D B, et al. Outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction via radial access anticoagulated with bivalirudin versus heparin: a report from the national cardiovascular data registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(11):1102-1111.
- [15] LAINE M, FRERE C, CUISSET T, et al. Potential mechanism of acute stent thrombosis with bivalirudin following percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:496-500.
- [16] LIANG Z, LI Y, WANG J, et al. The safety and effectiveness of bivalirudin in female patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: a subgroup analysis of the BRIGHT trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87(Suppl 1):S608-615.
- [17] LIPINSKI M J, LEE R C, GAGLIA M A J R, et al. Comparison of heparin, bivalirudin, and different glycoprotein II b/III a inhibitor regimens for anticoagulation during percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2016, 17(8):535-545.
- [18] GARCIA-GARCIA H M, ADAMO M, SOUD M, et al. Assessment of residual thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing bivalirudin versus unfractionated heparin infusion: the MATRIX (minimizing adverse hemorrhagic events by transradial access site and angioX) OCT study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(6):1156-1171.
- [19] NÜHRENBERG T G, HOCHHOLZER W, MAS HAYEKHI K, et al. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(9):807-815.
- [20] CHEN H, YU X, KONG X, et al. Efficacy and safety of bivalirudin application during primary percutaneous coronary intervention in older patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int Med Res*, 2020, 48(9):300060520947942.
- [21] QADERDAN K, VOS G A, MCANDREW T, et al. Outcomes in elderly and young patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with bivalirudin versus heparin: pooled analysis from the EUROMAX and HORIZONS-AMI trials[J]. *Am Heart J*, 2017, 194:73-82.
- [22] RASHID M K, SINGH K, BERNICK J, et al. Periprocedural bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention following fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Invasive Cardiol*, 2019, 31(12):E387-391.
- [23] REHMANI A, JUDKINS C, WHELAN A, et al. Comparison of safety and efficacy of unfractionated heparin versus bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(12):1277-1281.
- [24] BAVISHI C, ABBOTT J D. Anticoagulation in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2021, 10(3):307-316.
- [25] HAN Y, GUO J, ZHENG Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13):1336-1346.