

比伐卢定对比肝素加血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂在 PCI 治疗中的安全性与有效性*

江龙² 程晓曙¹ 杨人强¹ 吴清华¹ 吴延庆¹ 洪葵¹ 詹锐² 樊瀛丽² 胡利娟²

[摘要] **目的:**在接受经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的冠心病患者中,比较使用比伐卢定与使用肝素加血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(GPI)的疗效和安全性,并进行系统评价。**方法:**检索 MEDLINE、EMBASE、PubMed、ScienceDirect 数据库、中国生物医学文献数据库和 Cochrane 图书馆中 2000-01-2012-12 公开发表的国内外文献,收集在接受 PCI 的冠心病患者中比较比伐卢定对比肝素加 GPI 的随机对照试验资料。按 Cochrane 系统评价方法,由 2 名评价者独立评价所纳入研究的文献质量,提取有效数据后,分为近期随访(≤ 30 d)及长期随访(> 30 d)两个亚组进行分析,采用 RevMan 5.1 软件进行荟萃分析。**结果:**纳入 10 项随机临床试验共计 21 699 例患者,其中比伐卢定组 10 736 例(49.5%),肝素加 GPI 组 10 963 例(50.5%)。近期随访分析显示:与肝素加 GPI 组相比,比伐卢定组网状心血管不良事件的发生率较低($P=0.004$);主要出血及轻微出血均显著减少(均 $P<0.000 01$)。长期随访分析显示:比伐卢定组具有较低的死亡率($P=0.02$);主要出血及轻微出血方面均优于对照组(P 分别为 $<0.000 01$ 和 0.008);比伐卢定组靶血管再次血运重建率高于对照组($P=0.02$),且总体血运重建也有增高的趋势($P=0.07$)。其余主要不良心血管事件、再发心肌梗死、短期死亡率两组间均无明显差异。**结论:**在接受 PCI 治疗的患者中,相比于肝素加 GPI,比伐卢定具有显著的低出血风险及死亡率,且不增加主要不良心血管事件、再发心肌梗死率及总体血运重建率,但有相对较高的靶血管再次血运重建率。

[关键词] 冠心病;经皮冠状动脉介入;比伐卢定;肝素;血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.014

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein II b/III a inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis

JIANG Long¹ CHENG Xiaoshu¹ YANG Renqiang¹ WU Qinghua¹ WU Yanqing¹
HONG Kui¹ ZHAN Rui² FAN Yingli² HU Lijuan²

(¹Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ²Medical college of Nanchang University)

Corresponding author: CHENG Xiaoshu, E-mail: xiaoshumenfan@126.com

Abstract Objective: To perform an up-to-date meta-analysis of randomized trials on the effectiveness and safety of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein II b/III a inhibitors (GPI) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** We searched the MEDLINE, EMBASE, PubMed, ScienceDirect, CBM databases and the Cochrane Library to identify all randomized trials published from January 2000 to December 2011 that compared of bivalirudin versus heparin plus GPI in patients undergoing PCI. According to the Cochrane Handbook for systematic reviews, quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently. Two subgroups were chose to analysis; short-term follow up (≤ 30 days) and long-term follow up (> 30 days). All data were analyzed by using Review Manager 5.1. **Result:** We included a total of ten randomized trials enrolling 21 699 patients, who were randomized to bivalirudin group ($n=10 736$, 49.5%) and heparin plus glycoprotein II b/III a inhibitors group ($n=10 963$, 50.5%). The short-term subgroup analysis showed, compared with heparin plus GPI, anticoagulation with bivalirudin have a significantly lower rates of net clinical adverse events ($P=0.004$) and major bleeding ($P<0.000 01$), as well as minor bleeding ($P<0.000 01$). The long-term subgroup analysis found that Bivalirudin resulted in a lower rates of death ($P=0.02$) and major bleeding, as well as minor bleeding ($P<0.000 01$, $P=0.008$, respectively). Bivalirudin administration resulted in a higher incidence of target vessel revascularization ($P=0.02$) and a high trend in individual definition of revascularization ($P=0.07$). There was no difference in major adverse cardiovascular events, myocardial reinfarction, or short-term

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81160027);国家十二五科技支撑计划(No:2013BAI05B10)

¹ 南昌大学第二附属医院心内科 江西省分子医学重点实验室(南昌,330006)

² 南昌大学医学院

通信作者:程晓曙, E-mail: xiaoshumenfan@126.com

death event. **Conclusion**: Compared with using heparin plus GPI during the PCI procedure, anticoagulation with bivalirudin results in significantly lower rates of bleeding, long-term mortality and short-term net clinical adverse events. There is a higher long-term risk of target vessel revascularization in the group of using bivalirudin, but there are no different in MACE, MI, and total vessel revascularization events between the two groups.

Key words coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; bivalirudin; heparin; glycoprotein II b/III a inhibitors

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是治疗冠心病的重要方法之一,可明显改善症状,减少再次住院率,挽救心功能,改善预后。但也可出现包括支架内血栓形成、支架内再狭窄及出血等并发症增高的重要因素。其中,出血为患者死亡的强有力独立预测因子。为提高PCI的治疗效果,传统的抗血小板及抗凝药如阿司匹林、肝素类、血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(GPI)等,均被用来研究其预防PCI术后并发症的有效性及其安全性。不管是肝素还是GPI,亦或两者相加,在PCI之前或之后使用虽然可以减少患者缺血相关症状及死亡率,但仍可伴发较高的出血风险。比伐卢定作为直接的凝血酶抑制剂,已被证实其临床应用的安全性,且与肝素相比能显著减少PCI术后的出血风险。目前有多项随机化试验^[1-8]对比了比伐卢定和肝素加GPI在PCI治疗中的有效性及安全性,但得出了不同的结果。我们就此进行Meta分析,以评估在接受PCI治疗的冠心病患者中使用比伐卢定与使用肝素加GPI的疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 文献检索

在Cochrane数字图书馆、MEDLINE、EMBASE、PubMed、ScienceDirect数据库、中国生物医学文献数据库中检索2000-01-2012-12公开发表的国内外临床随机对照试验。英文检索词包括:“percutaneous coronary intervention”,“bivalirudin”,“heparin”,“enoxaparin”,“glycoprotein II b/III a inhibitor”,“abciximab”,“tirofiban”,“eptifibatide”,“acute myocardial infarction” and “coronary heart disease”。中文检索词包括:经皮冠状动脉介入、比伐卢定、肝素、依诺肝素、GPI、阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽和冠心病。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①纳入文献研究均为随机对照研究;②研究内容为在接受PCI治疗的冠心病患者中使用比伐卢定与使用肝素加GPI的疗效和安全性的比较;③结果必须含有死亡、心肌梗死、再次血运重建及出血;④随访时间至少在PCI术后的48h。排除标准:①原始设计不严谨的文献;②非随机化临床试验、动物实验及非原始文献;③缺乏原始数据或数据不全的文献。

1.3 文献质量评价

采用Jadad量表质量评价标准对随机方法、盲

法、随访情况进行评价:1~2分为低质量,3~5分为高质量。评价标准为:①随机序列的产生:恰当(2分)、不清楚(1分)、不恰当(0分);②实施盲法:恰当(2分)、不清楚(1分)、不恰当(0分);③退出或失访:描述充分(1分)、未描述(0分)。

1.4 结局指标

主要终点事件为主要心血管不良事件(MACE),包括死亡、心肌梗死及再次血运重建和网状心血管不良事件(MACE及出血事件);次要终点事件为死亡、心肌梗死、再次血运重建和主要出血事件。出血事件包括主要出血事件及轻微出血事件,再次血运重建包括总体再次血运重建和靶血管再次血运重建。

1.5 资料提取

2名评价员独立通过浏览题目及摘要选择相关文献进行初筛,对初筛纳入文献,阅读全文进行复筛,根据上述纳入标准对文献的研究设计、患者、干预措施及观察结果进行评价,后交叉核对。如遇不一致通过讨论解决。

1.6 统计学处理

用Excel建立文献原始数据库,采用RevMan 5.1软件进行荟萃分析。计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)作为效应量;计量资料采用加权均数差(MD)作为效应量。以各效应量及其95%CI表示结果。先对纳入研究进行临床异质性检验(Q检验),如果研究之间无异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),则选择固定效应模型进行荟萃分析;反之,各研究间存在异质性,分析产生异质性的原因,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,并采用随机效应模型进行分析。两组异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。以漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

检索到111篇潜在相关的英文文献,经阅读文章题目和摘要并按纳入和排除标准,最终纳入10项研究共计21699例患者^[1-10],其中比伐卢定组10736例,肝素加GPI组10963例。临床随访括PCI术后48h~3年,除ACUITY研究^[5-6],PCI术后双联抗血小板治疗持续服用30d~6个月。4篇文献^[1-3,7]进行择期PCI,并排除了急性心肌梗死患者,4篇文献^[4-6,10]入选非ST段抬高性急性冠状动脉综合症的患者,两篇文献^[8-9]则选择的是急性ST

表 1 试验组/对照组患者的基本特征

Table 1 Basic data about research

研究	年份	年龄/岁	男性	吸烟	糖尿病	高血压	既往史		
							心肌梗死史	PCI史	CABG史
CACHET ^[1]	2002	65/62	73/77	NA	NA	NA	NA	NA	NA
REPLACE-2 ^[2]	2003	63/63	75/74	27/26	28/26	66/68	37/37	35/35	18/19
REPLACE-2 ^[3]	2004	63/63	75/74	NA	28/26	NA	37/37	NA	18/19
PROTECT-TIMI-30 ^[4]	2006	60/60	68/66	36/38	44/37	66/66	20/22	24/25	7/7
ACUITY ^[5]	2006	63/63	69/71	29/29	28/28	67/67	32/32	40/39	18/18
ACUITY ^[6]	2008	63/63	73/73	31/31	28/28	66/66	31/30	40/39	18/17
Tavano et al ^[7]	2009	65/66	66/64	20/21	50/50	75/78	45/45	28/24	7/9
HORIZONS-AMI ^[8]	2008	60/61	77/76	47/45	16/17	52/55	10/11	11/11	3/3
HORIZONS-AMI ^[9]	2011	60/61	77/76	47/45	16/17	52/55	10/11	NA	NA
ISAR-REACT 4 ^[10]	2011	68/68	77/77	23/25	28/30	85/87	19/22	31/34	10/11

段抬高性心肌梗死患者。各个研究的结局指标大致相同,但是1篇文献^[3]在随访6个月时没有主要出血事件发生,两篇文献^[1,5]缺少再次血运重建的数据结果。各研究的基本特征见表1,森林图显示无发表偏倚。

2.2 质量评价

10项研究均采用了随机化方法,其中3篇^[2-3,10]为随机、双盲试验,7篇^[1,4-9]为随机开放性试验,采用Jadad量表显示所纳入的研究均为高质量的研究。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 MACE 对8项研究随访日期分为短期(≤ 30 d)和长期(> 30 d)两个亚组进行分析。在短期随访的5个试验中,比伐卢定组发生MACE的人数有804例,肝素加GPI组有760例。两组间MACE无显著差异($RR = 1.06, 95\%CI: 0.96 \sim 1.16, P = 0.26$);长期随访的3个试验中,比伐卢定组MACE发生率为18.7%,对照组为17.5%,两组间差异无统计学意义($RR = 1.07, 95\%CI: 0.99 \sim 1.16, P = 0.10$)。

2.3.2 网状心血管不良事件 6项研究报道了网状心血管不良事件,其中5项研究显示比伐卢定组发生率为10.2%,对照组发生率为11.9%,两组差异有统计学意义($RR = 0.85, 95\%CI: 0.75 \sim 0.95, P = 0.004$)。由于只有1项研究报道了网状心血管不良事件长期随访的结果,故不能判断比伐卢定的应用能否减少长期网状心血管不良事件。

2.3.3 术后再次心肌梗死发生率 7项研究报道了短期再次心肌梗死发生情况,结果显示比伐卢定组术后有629例发生心肌梗死,肝素加GPI组有603例,两组差异无统计学意义($RR = 1.07, 95\%CI: 0.96 \sim 1.20, P = 0.19$)。3项研究报道了长期再次心肌梗死发生情况,结果显示比伐卢定组术后心肌梗死发生率为8.0%,对照组发生率为7.5%,两组间差异无统计学意义($RR = 1.02, 95\%CI:$

$0.82 \sim 1.28, P = 0.84$)。

2.3.4 出血事件 由于1项研究未给出出血事件的数据,故共纳入9项研究共21699例,其中7项研究报道短期出血事件,结果显示比伐卢定组发生主要出血事件320例,对照组579例,两组差异有统计学意义($RR = 0.55, 95\%CI: 0.48 \sim 0.63, P < 0.00001$);2项研究报道的长期出血事件的统计分析也显示,比伐卢定组主要出血事件明显低于对照组($RR = 0.61, 95\%CI: 0.52 \sim 0.72, P < 0.00001$)。对于轻微出血事件,无论是短期还是长期随访,比伐卢定组的事件发生率均明显低于对照组($P < 0.00001$ 或 $= 0.008$)。

2.3.5 死亡率 所纳入的10项研究均包含了死亡率。短期随访比伐卢定组死亡133例,对照组死亡142例,两组死亡率相似($RR = 0.92, 95\%CI: 0.62 \sim 1.35, P = 0.66$);长期随访中,比伐卢定组死亡210例,对照组256例,比伐卢定组的死亡风险要明显低于对照组($RR = 0.81, 95\%CI: 0.68 \sim 0.97, P = 0.02$)。

2.3.6 再次血运重建率 仅5项研究报道了靶血管再次血运重建情况,报道了短期随访结果的3项研究中比伐卢定组再次血运重建93例,对照组84例,两组间差异无统计学意义($95\%CI: 0.82 \sim 1.48, P = 0.50$),但2项报道长期随访结果的研究显示,靶血管再次血运重建比伐卢定组要明显高于对照组($RR = 1.16, 95\%CI: 1.03 \sim 1.31, P = 0.02$)。7项报道了总体再次血运重建率的研究结果显示,长期随访比伐卢定组总体再次血运重建率有增高的趋势($P = 0.07$)。

3 讨论

本系统评价共纳入10项研究共计21699例患者,荟萃分析显示,在接受PCI的冠心病患者中,比伐卢定组对比肝素加GPI组在MACE、再发心肌梗死以及再次血运重建方面,两组无明显差异。但在主要出血方面,比伐卢定组要显著低于肝素加

GPI组;而在死亡率方面,虽然短期的死亡率两组无差别,但是在随访30d后的亚组分析显示,比伐卢定组的死亡率要明显低于肝素加GPI组。在靶血管再次血运重建方面,比伐卢定组显示出较高的发生风险。

PCI术后出血并发症的防治越来越受到重视,最近指南推荐在PCI术后应用更为精确的BARC出血标准,旨在规范临床研究对出血终点事件的评价^[11]。在纳入的研究中,大部分的主要出血事件的定义是根据TIMI出血分级,故各研究之间不存在选择偏倚。本荟萃分析与以往的荟萃分析结果显示,比伐卢定组具有比较低的出血风险。由于出血事件的发生往往是PCI术后高死亡率的强有力的独立预测因子,比伐卢定组出血率明显低于肝素加GPI组,可以理解为随着时间的延长,比伐卢定仍具有改善死亡率的趋势。但是,随着支架升级及技术上升以及规范的抗栓药物的使用,比伐卢定在出血事件方面的获益受到了挑战:①系统评价显示,在PCI患者中,口服600mg氯吡格雷相比于300mg氯吡格雷能够显著降低30dMACE发生率,而不增加出血风险^[12]。指南^[13]建议PCI术前口服600mg氯吡格雷,而目前纳入的研究中均只用了300mg氯吡格雷;②所纳入的大部分研究进行PCI的方法是通过股动脉途径实施的,而经股动脉途径所产生的出血风险是明显高于经桡动脉途径的^[14]。最近一项研究采用经桡动脉的方法进行PCI术,30d的结果表明其在主要出血方面比伐卢定与肝素加GPI的效果相似^[15]。

多项研究已证实出血率与死亡率有关,总的机制可能包括以下几个方面:①容量不足直接导致低血压、心肌缺血、心律失常、心力衰竭和休克;②致命的出血,比如颅内出血;③中老年人输血可能会延长全身血管收缩、炎症和凋亡等不良结果;④为延长生存率,通常认为大出血后必须停用其他药物(如 β 受体阻滞剂、ACEI、CCB等),而由于怕再出血或症状的反复发作,这些药物均不会被再次使用,这些情况都会影响患者预后^[16]。在纳入的文献^[3,9]及本篇荟萃分析也显示,比伐卢定组在长期随访的亚组中有较低的死亡率($P=0.02$)。

虽然在MACE、心肌梗死以及总体血管再次血运重建率方面,比伐卢定与肝素加GPI组无明显差异,但本研究中比伐卢定拥有更少的短期网状心血管不良事件的发生率及更高的长期靶血管再次血运重建率。我们推测可能的原因有以下几个方面:①比伐卢定的半衰期很短,如果在术后立即停用,可能导致急性缺血事件的发生,如在HORIZONS-AMI试验^[8]显示比伐卢定组的24h内的急性支架内血栓形成明显高于对照组;②比伐卢定低的出血风险可能平衡了其短期的缺血事件的发生;③尽管

REPLACE-2试验所显示比伐卢定高的再次血运重建率是由于误差造成的,但是比伐卢定长期的缺血风险仍然可能导致高的长期靶血管再次血运重建率;④不同类型的患者,如STEMI和NSTEMI患者,其预后结局可能存在差异。

作为一个直接血栓抑制剂,比伐卢定不仅拥有抗血栓的作用,其生理学作用还包括减少血小板和单核细胞的活性^[17],抑制胶原蛋白所介导的血小板和血栓聚集等^[18]。这些生理学作用似乎支持比伐卢定具有抗血小板作用,但在我们的荟萃分析中,比伐卢定具有较高的靶血管再次血运重建风险。因此,一些研究者设计了不同的方法来平衡比伐卢定潜在的缺血风险,包括延长比伐卢定的静滴时间^[19]以及在术中增加GPI^[20]。但是,这些策略的有效性安全性仍然需要今后的随机对照试验证实。另外,最近有研究报道,在非ST段抬高性心肌梗死的患者中,相对于肝素加GPI,比伐卢定在血小板高反应性(HPR)人群中的有效性终点事件明显高于无血小板高反应性人群^[21]。因此,比伐卢定仍有许多疑问有待更多的临床试验证实,更重要的是其是否适合国人使用,期待由沈阳军区总院牵头的“十二五”国家科技支撑计划项目“比伐卢定用于急性心肌梗死直接PCI患者随机、单盲、阳性药物平行对照临床试验”能给出良好的答案。

本篇荟萃分析同时也包括了以下不足之处:①各研究设计不完全一样,一些研究是开放标签的随机研究,导致可能存在偏倚;②部分研究如CACHET试验、REPLACE-2试验等在比伐卢定组中联合使用了GPI,这可能会影响部分临床结果;③部分长期结果虽然入选例数不少,但仅有2~3项研究,结果仅供参考。综上所述,本篇Meta分析显示,接受PCI治疗的冠心病患者,与术前使用肝素加GPI相比,比伐卢定虽然有增加靶血管再次血运重建的风险,但具有低出血风险,而且长期随访(>30d)中还能进一步降低患者死亡风险。

参考文献

- [1] LINCOFF A M, KLEIMAN N S, KANDACE-MARCHANT K, et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: Results of the Comparison of abciximab complications with hirulog for ischemic events trial (CACHET)[J]. *Am Heart J*, 2002, 143: 847-853.
- [2] LINCOFF A M, BITTL J A, HARRINGTON R A, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 289: 853-863.
- [3] LINCOFF A M, KLEIMAN N S, KERIYAKES D J,

- et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein II b/III a blockade vs heparin and planned glycoprotein II b/III a blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial[J]. *JAMA*,2004,292:696-703.
- [4] GIBSON C M, MORROW D A, MURPHY S A, et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,47:2364-2373.
- [5] STONE G W, MCLAURIN B T, COX D A, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*,2006,355:2203-2216.
- [6] WHITE H D, OHMAN E M, LINCOFF A M, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,2008,52:807-814.
- [7] TAVANO D, VISCONTI G, D'ANDREA D, et al. Comparison of bivalirudin monotherapy versus unfractionated heparin plus tirofiban in patients with diabetes mellitus undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 1222 - 1228.
- [8] STONE G W, WITZENBICHLER B, GUAGLIUMI G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*,2008,358:2218-2230.
- [9] STONE G W, WITZENBICHLER B, GUAQLIUMI G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction(HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2011,377:2193-2204.
- [10] KASTRATI A, NEUMANN F J, SCHULZ S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2011,365:1980-1999.
- [11] MEHRAN R, RAO S V, BHATT D L, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium [J]. *Circulation*, 2011, 123: 2736 - 2747.
- [12] SILLER-MATULA J M, HUBER K, CHRIST G, et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*,2011,97:98-105.
- [13] O'GARA P T, KUSHNER F G, ASCHEIM D D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,61:e78-140.
- [14] ROMAGNOLI E, BIONDI-ZOCCAI G, SCIAHBASI A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial versus femoral randomized investigation in ST-elevation acute coronary syndrome) study[J]. *J Am Coll Cardiol*,2012, 60:2481-2489.
- [15] MOODY W E, CHUE C D, LUDMAN P F, et al. Bleeding outcomes after routine trans-radial primary angioplasty for acute myocardial infarction using eptifibatid and unfractionated heparin: A single-center experience following the HORIZONS-AMI trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012 [Epub ahead of print].
- [16] PHAM P A, PHAM P T, PHAM P C, et al. Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention[J]. *Vasc Health Risk Manag*,2011,7:551-567.
- [17] BUSCH G, STEPPICH B, SIBBING D, et al. Bivalirudin reduces platelet and monocyte activation after elective percutaneous coronary intervention [J]. *Thromb Haemost*,2009,101:340-344.
- [18] KIMMELSTIEL C, ZHANG P, KAPUR N K, et al. Bivalirudin is a dual inhibitor of thrombin and collagen-depent platelet activation in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*,2011,4:171-179.
- [19] CORTESE B, LIMBRUNO U, SEVERI S, et al. Effect of prolonged bivalirudin infusion on ST-segment resolution following primary percutaneous coronary intervention (from the PROBI VIRI 2 study) [J]. *Am J Cardiol*,2011,108:1220-1224.
- [20] DESHPANDE NV, PRATITI R, ADMANE P, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with glycoprotein IIb/IIIa for high-risk percutaneous coronary intervention[J]. *Indian Heart J*,2012,64:444-448.
- [21] SIBBING D, BERNLOCHNER I, SCHULZ S, et al. Prognosticvalue of a high on-clopidogrel treatment platelet reactivity in bivalirudin versus abciximab treated non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. ISAR-REACT 4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-4) platelet substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*,2012,60:369-377.