

## 口服抗凝药在高缺血风险ST段抬高型心肌梗死治疗中的应用展望

段经纬<sup>1</sup>, 彭瑜<sup>2</sup>, 罗功名<sup>1</sup>, 张钺<sup>2\*</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 心脏中心, 兰州 730000

**【摘要】**经皮冠状动脉介入(PCI)技术的开展极大地降低了ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的死亡率。尽管口服抗凝药(OACs)在合并房颤的STEMI患者中的应用已经得到了广泛的认可,而对于存在前壁心肌梗死、室壁瘤形成、左室血栓形成、严重的室壁运动障碍等其他相关高缺血风险的STEMI患者是否应预防性地联用OACs在临床上目前尚有争议。本文汇总相关文献,对上述问题进行综述,以期为临床提供参考。

**【关键词】**ST段抬高型心肌梗死;高缺血风险;口服抗凝药;出血性事件

**【中图分类号】**R973.2

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1672-3384(2021)02-0006-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.002

### Applicating of oral anticoagulants for stemi patients with high-risk ischemia

DUAN Jing-wei<sup>1</sup>, PENG Yu<sup>2</sup>, LUO Gong-ming<sup>1</sup>, ZHANG Zheng<sup>2\*</sup>

1. the First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Heart Center, Lanzhou University First Hospital, Lanzhou 730000, China

**【Abstract】** Percutaneous coronary intervention (PCI) technology has greatly reduce the mortality rate of patients with ST elevation myocardial infarction(STEMI). Although oral anticoagulants (OACs) have been widely recognized in STEMI patients with atrial fibrillation, it is still controversial whether prophylactic combination of oacs should be used in STEMI patients with high risk of ischemia such as anterior myocardial infarction, aneurysm formation, left ventricular thrombosis, severe wall motion disorders, etc. This paper summarizes the relevant literature and summarizes the above problems in order to provide reference for clinical practice.

**【Key words】** ST segment elevation myocardial infarction; high-risk ischemia; oral anticoagulants; bleeding events

急性ST段抬高型心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的一种特殊类型。STEMI的再灌注治疗主要有经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)及静脉溶栓。2018年我国PCI数量已经达到91.53万例,PCI患者的死亡率已降至0.26%,其中STEMI患者直接PCI比例已达到42.2%<sup>[1]</sup>。PCI的开展虽然降低了STEMI患者的死亡率<sup>[2-3]</sup>,但STEMI后的体循环栓塞等相关缺血性事件仍备受关注。为预防高缺血风险的STEMI患者缺血性事件的发生,联用口服抗凝药(oral anticoagulants, OACs)一直是争议的焦点。本文就

OACs在前壁心肌梗死、室壁瘤形成、左室血栓形成、严重的室壁运动障碍等高缺血风险的STEMI患者的临床应用进行综述。

### 1 急性心肌梗死的发生机制

冠状动脉粥样硬化是急性心肌梗死发生的主要病理学基础,常在情绪激动、寒冷刺激、应激状态等相关诱因的刺激下,斑块内营养血管破裂,诱发与正常管壁交界处的斑块破裂。从而促使红细胞聚集形成血栓,导致管腔发生狭窄甚至闭塞<sup>[4]</sup>。在缺乏有效的侧枝循环的情况下冠状动脉阻塞超过15~30 min后

\*通信作者:张钺, E-mail: zhangccu@163.com

相应区域的心肌细胞就开始发生不可逆的坏死<sup>[5]</sup>。

## 2 口服抗凝药在ST段抬高型心肌梗死患者中的应用基础

STEMI的治疗目前基于2018年欧洲心脏病协会/欧洲心胸外科协会修订的双联抗血小板(dual antiplatelet therapy, DAPT)治疗方案<sup>[6]</sup>应用阿司匹林联合P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂,其中对合并房颤的患者应根据CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分决定是否接受OACs治疗<sup>[7]</sup>。而存在其他高缺血风险的STEMI患者是否应在DAPT的基础上联用OACs来预防缺血性事件的发生目前仍存在争议。中国《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》并未对此进行说明,仅对于需长期OACs治疗的患者发生STEMI后抗凝问题进行说明<sup>[4]</sup>。1993年一项荟萃分析<sup>[8]</sup>指出,前壁心肌梗死以及左室血栓形成(left ventricular thrombus formation, LVTF)的患者发生栓塞事件的风险是正常人的5.5倍,该分析也指出对于应用OACs治疗的前壁心肌梗死患者附壁血栓的发生风险降低了68%。同时Robinson等<sup>[9]</sup>的一项荟萃分析指出STEMI后LVTF的发生率为2%~34%,并指出前壁心肌梗死可能是促进LVTF形成的主要因素。对于高缺血风险如前壁心肌梗死、室壁瘤形成、LVTF等的STEMI患者在DAPT的基础上联用OACs可以减少缺血性事件的发生。目前临床上常用的OACs包括维生素K拮抗剂以及新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants, NOACs)[直接凝血酶(IIa因子)抑制剂和凝血因子 $\chi$ a抑制剂],OACs通过影响凝血过程中一组或某一特定凝血因子发挥抗凝作用。

## 3 口服抗凝药在高缺血风险的急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗中的应用

2013年美国心脏协会在其指南中指出对于合并前壁心尖部运动障碍的STEMI应使用OACs预防LVTF<sup>[10]</sup>,2014年美国心脏协会/美国卒中协会联合发布指南再次指出对于合并心尖部运动功能障碍的STEMI和缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemia attack, TIA)的患者建议使用3个月的OACs来预防缺血性事件的发生<sup>[11]</sup>。对于LVTF患者为预防

全身栓塞事件的发生,2013年美国心脏协会以及2014年美国心脏协会/美国卒中协会指南中均指出应在DATP的基础上联用3个月OACs<sup>[10-11]</sup>。2017年欧洲心脏病协会所发布的STEMI指南推荐对于LVTF的STEMI患者应联用6个月OACs<sup>[12]</sup>。2018年欧洲心脏病协会同样指出对于PCI术后的患者,阿司匹林联合OACs在预防支架内血栓上优于DAPT<sup>[6]</sup>。

### 3.1 维生素K拮抗剂

维生素K拮抗剂是目前临床上应用最广泛的OACs,华法林是主要代表药物之一,其主要通过拮抗维生素K-环氧化物酶从而抑制肝脏合成维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X,从而发挥抗凝作用<sup>[13]</sup>。2018年欧洲心脏病协会指出,对于应用华法林的患者将国际标准化比值维持在2~3可以在不明显增加出血风险的情况下达到最佳的抗凝效果<sup>[14]</sup>。

由于华法林的历史地位,其首先被应用于高缺血风险的STEMI患者。Acharya等<sup>[15]</sup>的一项纳入555例STEMI试验指出在DAPT基础上联用华法林,出血及卒中事件的发生率明显高于仅用DAPT。Le May等<sup>[16]</sup>的一项纳入460例心尖部运动功能障碍的前壁心肌梗死患者的观察性研究指出,180d随访后发现,在DAPT的基础上联用华法林在包括全因死亡、卒中、再梗死以及主要出血的复合终点事件的发生率上明显高于单用DAPT组(15% vs. 5%),其中华法林组在死亡率(5% vs. 2%)、卒中(3% vs. 0.3%)以及主要出血事件(9% vs. 2%)的发生率上均高于对照组。同样结果发生在Shavadia等<sup>[17]</sup>的一项观察性研究中,随访1年后发现左室运动功能障碍的STEMI患者预防性联用华法林较DAPT组并没有明显的减少LVTF的发生率,同时在华法林组中缺血性复合重点事件(卒中、TIA、系统性血栓以及全因死亡)的发生率并没有被降低,相反却显著增加主要出血事件的发生。此外一项二次分析中<sup>[18]</sup>也指出华法林组较DAPT组在短期及长期的缺血性终点事件的发生上并没有明显差异,相反联合华法林组明显增加了院内主要出血性事件的发生(2.5% vs. 1.2%, OR=2.17, 95%CI: 0.43~10.96)。最后一项关于在前壁心肌梗死患者中预防性联用华法林的荟萃分析<sup>[19]</sup>也得出了相同的结论,分析发现联用华法林并没有明显改善卒中以及死亡的发生,而在主要出血事件的发生上华法林组却

明显高于对照组(17.1% vs. 6.5%,  $P < 0.001$ )。在高缺血风险的STEMI患者中预防性联用华法林从理论上讲可以减少卒中等缺血性事件的发生,但是大量的试验表明联用华法林似乎并不能减少缺血性事件,反而会增加出血的风险。因此华法林在高缺血风险的STEMI患者中的应用需慎重考虑。

### 3.2 直接凝血酶抑制剂

达比加群酯(dabigatran etexilate)作为一种可逆性直接凝血酶抑制剂,因其可以直接抑制凝血因子IIa,故可以有效阻断内、外源凝血途径的共同通路<sup>[20]</sup>。Uchino等<sup>[21]</sup>的一项纳入20000例患者的荟萃分析表明,达比加群酯组发生ACS事件较对照组(华法林、依诺肝素或安慰剂)更高(1.19% vs. 0.79%,  $OR = 1.33$ , 95%  $CI$ : 1.03 ~ 1.71,  $P = 0.03$ )。同时Baduashvivi等<sup>[22]</sup>的一项试验,将其分为华法林、阿司匹林以及P2Y12受体拮抗剂的对照组,以及达比加群酯(110 mg或150 mg)联合P2Y12受体拮抗剂的试验组,在主要不良事件的发生率上试验组明显低于对照组(15.4% vs. 26.9%,  $P < 0.001$ );试验组较对照组在复合终点发生率上差异无明显统计学意义(13.7% vs. 13.4%,  $P = 0.005$ ),同时试验组在非主要出血事件发生率上明显低于对照组(15% vs. 27%)。该试验表明在预防缺血性事件上达比加群酯并不劣于华法林且非主要出血事件的发生明显降低。尽管达比加群酯在安全性可能优于华法林,但Oldgren等<sup>[23]</sup>的一项基于DAPT的试验,将患者随机分为达比加群酯50、75、110和150 mg组(试验组)与安慰剂组,在包括心血管源性死亡、非致命性心肌梗死及缺血性卒中的复合终点的发生率上试验组(4.6%、4.9%、3%和3.5%)与安慰剂组(3.8%)相比并没有明显的统计学差异,相反更有可能引起出血事件。上述试验表明,达比加群酯在出血性事件的发生上似乎低于华法林,而在预防缺血性事件的有效性上仍缺少相关证据,因此在临床应用中受到一定限制。

### 3.3 凝血因子Xa抑制剂

凝血因子Xa是内、外源性凝血途径的交叉点,目前临床上主要有利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲沙班、darexaban(YM150)以及TAK-442等,均选择性可逆地抑制凝血因子Xa的活性。Alexander等<sup>[24]</sup>的一项试验表明,包括心血管源性死亡、心肌梗死以

及缺血性卒在内的主要终点事件在阿哌沙班组和对照组之间差异并无统计学意义(7.5% vs. 7.9%,  $P = 0.51$ ),在出血事件的发生上阿哌沙班组明显高于安慰剂组(1.3% vs. 0.5%,  $P = 0.001$ ),因此联用阿哌沙班并没有明显地减少缺血性事件的发生,反而增加了主要出血事件发生。尽管如此,其有效性及出血风险较华法林却有明显的改善<sup>[25]</sup>。同时在APPRAISE试验<sup>[26]</sup>中发现联用阿哌沙班表现出剂量相关的出血风险以及预防缺血性事件的有效性;同时该试验也指出阿哌沙班联合单一抗血小板药物时可以明显降低其出血风险。最近一项剂量相关的试验似乎改善了凝血因子Xa抑制剂在高缺血风险STEMI患者中应用的局限性,Mega等<sup>[27]</sup>的一项基于单一抗血小板药物的试验分为利伐沙班2.5 mg组、5 mg组和安慰剂对照组,该试验表明联用利伐沙班2.5 mg较对照组虽然降低包括心血管源性死亡、心肌梗死及卒中的发生率( $P = 0.02$ ),但利伐沙班2.5 mg组较安慰剂对照组增加了主要出血事件的发生(2.2% vs. 0.6%,  $P < 0.001$ )。Goldstein等<sup>[28]</sup>的一项基于DAPT治疗的随机对照试验也得出了相似的结论,在6个月随访结束后对比TAK-442组与安慰剂组时,发现TAK-442并不能降低MACE事件(心血管源性死亡、非致命性卒中以及需要住院的缺血性心脏病)的发生(4.4% vs. 4.8%,  $P = 0.27$ );而再对比2组出血风险时发现,虽然TAK-442较安慰剂组增加了次要出血事件风险(2.1% vs. 0.9%,  $P = 0.025$ ),却没有明显增加心肌梗死溶栓(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)主要出血风险(0.9% vs. 0.5%,  $P = 0.47$ );同时该试验也指出,出血风险的发生与TAK-442之间不存在剂量依赖关系。在RUBY-1试验<sup>[29]</sup>中,darexaban较安慰剂不仅增加了出血的风险,而且增加了全因死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中以及严重缺血事件的发生(6.5% vs. 5.2%)。在GEMINI-ACS研究<sup>[30]</sup>中还发现利伐沙班2.5 mg bid联合P2Y12抑制剂在ACS患者中出血风险与DAPT组相同。另外OACs在预防存在高缺血性卒中风险住院患者中也展现出了明显的优势,Gibson等<sup>[31]</sup>的一项试验对比贝曲沙班与对照组(依诺肝素)预防缺血性卒中的有效性。该研究分析结果显示,全因卒中以及缺血性卒中的发生率贝曲沙班组均低于对照组(0.54%

vs. 0.97%, 0.48% vs. 0.91%);而对于存在高卒中风险的患者,贝曲沙班组的全因卒中及缺血性卒中的发生率明显低于对照组(0.72% vs. 1.48%, 0.63% vs. 1.38%)。这表明贝曲沙班较依诺肝素可以显著地降低全因卒中及缺血性卒中的发生。基于目前的临床试验证据,虽然凝血因子Xa抑制剂较安慰剂可以一定程度降低相关缺血性事件发生风险,但是所有的试验均指出凝血因子Xa抑制剂明显增加出血事件的风险。同时,相关试验也表明凝血因子Xa抑制剂明显存在肝功能损伤的潜在风险,其较安慰剂会引起谷草转氨酶/谷丙转氨酶以及总胆红素水平的异常升高。

#### 4 OACs在高缺血风险的STEMI患者治疗中应用的优势与不足

虽然PCI降低了STEMI患者的死亡率,但是STEMI后缺血性事件的预防成为目前临床医生关注的焦点。华法林作为传统的OACs具有抗凝作用强、价格低廉的优点,成为临床广泛使用的主要原因;但其引起相关出血风险较NOACs高,抗凝效果不稳定,需定期检测国际标准化比值,成为对华法林的重要诟病;相对华法林而言,NOACs具有独特的优势,如抗凝作用稳定,无需检测国际标准化比值以及相对出血风险低等优势。相关的临床试验也证明了其可以更有效地预防缺血性事件。目前在高缺血风险的STEMI患者联用OACs应权衡出血风险及抗凝受益,相关的HAS-BLED评分、ORBIT评分以及CHA2DS2-VASc评分等可以为医生在合并房颤的高缺血风险患者应用OACs之前提供一个较为客观的风险评估<sup>[32-33]</sup>。目前尚无有关其他高缺血因素的风险评估标准。尽管有试验表明,联用NOACs可以一定程度降低STEMI后缺血性事件的发生风险,但目前的试验一致表明:联用NOACs显著增加出血风险。同时多个剂量相关试验也表明出血风险的增加并非剂量依赖关系。但目前大多数试验没有考虑患者是否存在其他高缺血风险,所以并不能完全否定联用OACs的抗栓方案。目前根据指南推荐,仅在合并房颤的STEMI患者联用OACs,其收益远大于出血风险的威胁。尽管早期的指南推荐在LVTF的患者中联用OACs且该推荐目前

也得到广泛的临床认可,但前壁心肌梗死、室壁瘤形成、严重的室壁运动障碍等因素作为形成LVTF的重要危险因素是否应联用OACs来预防缺血性事件的发生,目前仍缺乏相关的试验证据。

综上所述,OACs在合并心房颤动的STEMI患者中的应用已经受到了广泛的临床认可。最近OACs首次被欧洲心脏病协会推荐应用于存在高缺血风险的慢性冠脉综合征患者<sup>[34]</sup>。虽然联用华法林在高缺血风险STEMI患者中预防缺血性事件的试验并不被支持,但凝血因子Xa拮抗剂较其他OACs在减少缺血性事件及相对出血风险上较华法林存在明显优势。但目前仍然缺乏有效的临床证据支持凝血因子Xa拮抗剂在房颤以外的其他高缺血STEMI患者中的安全性和有效性。似乎潜在的预防缺血性事件的临床获益并不能促使临床医生对所有STEMI患者联用OACs。因此在今后的临床研究中尽可能多地识别STEMI患者潜在的高缺血风险因素,才能使得STEMI患者获益最大化。此外,可根据HAS-BLED或CRUSADE出血风险评估系统有效地识别高出血风险患者,从而降低联合OACs治疗的出血风险。

#### 【参考文献】

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome [J]. Ann Transl Med, 2016,4(13):256.
- [3] Hansson G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. New Engl J Med, 2005,352(16):1685-1695.
- [4] Glass C K, Witztum J L. Atherosclerosis: the road ahead [J]. Cell, 2001,104(4):503-516.
- [5] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction inpatients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2008,29(23):2909-2945.
- [6] Valgimigli M, Bueno H, Byrne R A, 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.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.

- [8] Vaitkus P T, Barnathan E S. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a Meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4): 1004-1009.
- [9] Robinson A A, Jain A, Gentry M, et al. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 554-559.
- [10] 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(4): 78-140.
- [11] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [12] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(12): 1082.
- [13] Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(5): 509-511.
- [14] Steffel J, Verhamme P, Potpara T S, 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.
- [15] Acharya S, Wells G, Dick A, et al. Warfarin prescription following st-elevation myocardial infarction: need for a change? [J]. *Canadian Cardiol*, 2013, 29(10): 298-299.
- [16] Le May M R, Acharya S, Wells G A, et al. Prophylactic warfarin therapy after primary percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(1): 155-162.
- [17] Shavadia J S, Youngson E, Baaney K R, et al. Outcomes and Prognostic Impact of Prophylactic Oral Anticoagulation in Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients With Left Ventricular Dysfunction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e0006054.
- [18] Nikolsky E, Mehran R, Dangas G D, et al. Outcomes of patients treated with triple antithrombotic therapy after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [from the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI) trial][J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(6): 831-838.
- [19] Moulson N, LaHaye S A, Bertrand O F, et al. Prophylactic warfarin post anterior ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(8): 559-564.
- [20] Eriksson B I, Smith H, Yasothan U, et al. Dabigatran etexilate [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(7): 557-558.
- [21] Uchino K, Hernandez A V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(5): 397-402.
- [22] Baduashvili A, Evans A T. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 485.
- [23] Oldgren J, Budaj A, Granger C B, 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.
- [24] Alexander J H, Lopes R D, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 699-708.
- [25] Granger C B, Alexander J H, McMurray J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [26] Alexander J H, Becker R C, Bhatt D L, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor X a inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the apixaban for prevention of acute ischemic and safety events (APPRAISE) trial [J]. *Circulation*, 2009, 119(22): 2877-2885.
- [27] Mega J L, Braunwald E, Murphy S A, et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (anti-Xatherapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction-51) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(18): 1853-1859.
- [28] Goldstein S, Bates E R, Bhatt D L, et al. Phase 2 study of TAK-442, an oral factor X a inhibitor, in patients following acute coronary syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(6): 1141-1152.
- [29] Steg P G, Mehta S R, Jukema J W, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor X a inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome [J]. *European Heart J*, 2011, 20(32): 2541-2554.
- [30] Ohman E M, Roe M T, Steg P G, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10081): 1799-1808.
- [31] Gibson C M, Chi G, Halaby R, et al. Extended-duration bexetoraban reduces the risk of stroke versus standard-dose enoxaparin among hospitalized medically ill patients [J]. *Circulation*, 2017, 135(7): 648-655.
- [32] Senoo K, Lip G Y. Predictive abilities of the HAS-BLED and ORBIT bleeding risk scores in non-warfarin anticoagulated atrial fibrillation patients: an ancillary analysis from the AMA-DEUS trial [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 379-382.
- [33] Rozenbaum Z, Elis A, Shuvy M, et al. CHA2DS2-VASc score and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 36: 57-61.
- [34] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.

收稿日期: 2020-03-30 本文编辑: 杨昕