

房颤合并急性冠脉综合征患者的药物抗栓治疗进展

林美钦^{1,2*}, 钱 皎², 林 薇², 宋洪涛^{1#}(1.南京军区福州总医院药学科,福州 350025;2.第二军医大学长海医院药学部,上海 200433)

中图分类号 R972^{·6} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4164-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.44

摘要 目的:了解房颤(AF)合并急性冠脉综合征(ACS)药物抗栓治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就AF合并ACS的药物抗栓治疗方案进行归纳和总结。结果与结论:AF合并ACS患者的冠脉病变情况、支架类型、再梗死风险、脑卒中风险和出血风险均决定了抗栓治疗策略的选择。现有指南一般推荐AF患者经皮冠状动脉介入治疗术后初期使用三联抗栓治疗,但可能会引起出血并发症的增多,从而引起病死率升高;三联抗栓治疗相比双联抗栓治疗在减少主要不良心脏事件方面并无优势,在充分权衡患者的冠脉病变情况、再梗死风险和支架类型为药物洗脱支架等风险后,可适时转为双联抗栓策略至12个月。双联抗栓治疗的最佳选择为华法林+氯吡格雷,12个月后改为单用华法林抗凝预防AF和脑卒中的发生。新型口服抗凝药在预防非瓣膜性AF患者脑卒中或栓塞事件中的疗效均不劣于华法林,且安全性更高,但其在双联抗栓和三联抗栓方案中的应用并没有减少患者出血风险的作用。AF患者PCI围术期的抗栓暂推荐术后不间断维生素K拮抗药的治疗策略。

关键词 房颤;急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;三联抗栓;双联抗栓;阿司匹林;氯吡格雷

心房颤动(Atrial fibrillation, AF,简称“房颤”)是最常见的持续性心律失常。AF患者的脑卒中风险评估(CHA₂DS₂-VASc)评分 ≥ 2 分时,推荐口服抗凝药(OAC)预防患者脑卒中的发生;发生急性冠脉综合征(ACS)的患者推荐给予抗血小板药物(DAPT)阿司匹林联合氯吡格雷。目前,AF合并ACS患者的抗栓方案选择仍是临床治疗的一项难题。理论上,AF合并ACS需要联合华法林、阿司匹林和氯吡格雷3种抗栓药物,但三联抗栓方案的安全性尚不确定,而双联抗栓方案的药品品种选择、可否联用新型OAC(NOACs)和给药疗程均没有相关指南可供参考。AF患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)围术期抗栓方案的选择也是临床的一项难题。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就AF合并ACS的药物抗栓治疗的研究进行归纳和总结,以期为其临床治疗提供参考。

1 AF合并ACS的药物抗栓治疗指南

2012年,欧洲心脏病学会(ESC)关于AF的治疗指南推荐,择期对患者行PCI治疗后,在短期内应考虑进行三联抗栓治疗[维生素K拮抗药(VKA)+阿司匹林+氯吡格雷],接着给予VKA+氯吡格雷75 mg/d(或阿司匹林75~100 mg/d)+质子泵抑制剂/H₂受体拮抗药/抗酸药保护胃黏膜,进行长期治疗(≤ 1 年)^[1]。AF患者伴发ACS后进行或未进行PCI,均应考虑短期内(3~6个月)给予三联抗栓治疗,低出血风险的患者疗程可以延长,接着给予VKA+氯吡格雷75 mg/d(或阿司匹林75~100 mg/d)+质子泵抑制剂/H₂受体拮抗药/抗酸药保护胃黏膜的长期治疗。2014年,ESC/欧洲心胸外科协会(EACTS)心肌血运重建的指南推荐,对需要给予OAC的患者进行PCI抗栓治疗过程中,以及有明确口服抗凝指征(如AF患者CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 2 分,静脉血栓栓塞、左室血栓或植入机械瓣等)患者,推荐给予OAC+DAPT治疗^[2]。2015年,ESC发布的非ST段抬高型ACS指南中关于非ST段抬高型ACS患者联用DAPT和OAC的若干建议中提到,对于有确切OAC使用指征的患者,建议在抗血小板治疗的基础上添加OAC^[3]。2014年,

美国AF管理治疗指南推荐ACS且CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 2 分的AF患者使用华法林进行抗凝治疗^[4]。2015年,我国关于AF的治疗建议中,对于持续性AF或CHA₂DS₂-VASc评分为高危的患者应评估是否需长期抗凝治疗;PCI术后的ACS合并AF患者,应根据其血栓危险分层评估、出血危险分层评估和支架类型等决定抗栓治疗的策略和时间,并未作更详细的推荐^[5]。

有抗凝指征的ACS患者或PCI术后患者短期内应给予三联抗栓治疗。上述指南中的建议推荐等级均为C级,表明主要源于专家意见而非随机试验的结果,部分指南并未指明三联抗栓治疗的疗程,其主要取决于患者的出血风险评估和支架类型。另外,双联抗栓的具体药物也未作出明确推荐。

2 出血风险

2.1 AF合并ACS患者抗栓治疗的出血风险

需要实施PCI手术的AF患者群体呈现 ≥ 80 岁、并发症多等特征,该人群较少被纳入临床研究。因此,目前的指南是否适用于该群体仍是一个问题。另外,老年AF患者CHA₂DS₂-VASc评分偏高,使用VKA时出血风险较高,尤其是年龄 ≥ 75 岁、女性、肾小球滤过率 < 60 ml/min、合并贫血、PCI术前48 h内应用低分子肝素同时应用血小板糖蛋白(GP) II b/III a受体抑制剂和主动脉内球囊反搏术的患者,该群体患者可能由于表浅或外伤出血而中断抗血小板治疗,导致随后的如支架内血栓形成等血栓事件的发生,不仅要预防大出血事件的发生,对非大出血事件的发生也不能忽略。AF出血评分系统(HAS-BLED)常用于预测OAC治疗下患者的大出血风险,其高危因素包括高血压、脑卒中、肾脏疾病、肝脏疾病、既往大出血史、 ≥ 65 岁、波动的国际标准化比值(INR)、诱发出血药物的应用和饮酒量^[6]。但是,Kiviniemi T等^[7]研究表明,HAS-BLED等出血评分系统对AF患者PCI术后的大出血事件预测并不准确。

2.2 双联抗栓与三联抗栓的出血风险比较

两项大型队列研究比较了双联抗栓与三联抗栓患者的出血风险,结果显示三联抗栓治疗导致患者大出血的风险为10%~15%,是双联抗栓治疗导致大出血风险的2倍,是单用阿司匹林、氯吡格雷和华法林导致大出血风险的3倍^[8-9]。

Hess CN等^[10]多中心、大样本的研究纳入4 959例 ≥ 65 岁

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0591-22859783。E-mail:linmeiqin35@163.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:临床药学、药剂学。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

的AF合并急性心肌梗死并接受PCI的患者,旨在确定老年AF患者急性心肌梗死时PCI术后的抗栓治疗策略,比较三联抗栓和双联抗栓的疗效和安全性,研究的主要有效结局为2年的主要不良心脏事件(MACE),包括死亡、心肌梗死和卒中。结果表明,三联抗栓和双联抗栓治疗中患者MACE的发生率差异无统计学意义($P>0.05$),但三联抗栓治疗的患者早期和长期的出血(包括颅内出血)风险均显著高于同期双联抗栓治疗的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

Washam JB等^[8]纳入14项研究的系统评价比较了ACS且需长期抗凝治疗的患者出院后的双联抗栓与三联抗栓治疗的安全性和有效性,评价的主要有效结局包括1~5年的全因死亡、非致死性心肌梗死、脑卒中和出血事件。结果显示,双联抗栓组和三联抗栓组患者1~5年的全因死亡率和卒中风险,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);三联抗栓组患者出血事件和非致死性心肌梗死的发生率较双联抗栓组患者高,差异有统计学意义($P<0.05$)。可见,需要华法林抗凝的ACS患者,三联抗栓治疗的出血风险较高,临床选择抗栓治疗时需谨慎选择三联抗栓方案。

Chen CF等^[11]的系统评价比较了需给予OAC的患者PCI术后的抗栓治疗策略,纳入23项研究中有OAC指征并行PCI的22 212例患者,主要终点事件包括全因死亡、出血事件、MACE和缺血性脑卒中。结果显示,三联抗栓组患者在降低MACE、脑卒中风险和减少全因死亡率方面比双联抗栓或者OAC+DAPT组有效,差异有统计学意义($P<0.01$)。但是,其亚组分析显示两组患者在MACE、脑卒中和全因死亡率方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$);三联抗栓组患者的出血率明显高于DAPT组,差异有统计学意义($P<0.01$);三联抗栓组患者的出血率高于OAC+DAPT组,但差异无统计学意义($P=0.71$);三联抗栓组和OAC+氯吡格雷组的出血事件、MACE、脑卒中和全因死亡率等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。该研究推荐OAC+氯吡格雷的双联抗栓方案,但仍有待更多的临床研究来加以证明;不推荐三联抗栓方案作为需OAC抗凝治疗患者PCI术后的常规治疗方案。

鉴于三联抗栓的出血风险,双联抗栓显示出一定优势,但选择哪两种药物进行双联抗栓治疗仍不明确。

2.3 VKA与氯吡格雷双联抗栓降低出血风险

三联抗栓治疗患者的出血率高达45%,其输血频率和病死率均增加,三联抗栓策略略缺乏前瞻性研究证据。WOEST研究^[12]首次证明了三联抗栓治疗的出血风险超过治疗获益,并推荐VKA+氯吡格雷为首选的抗栓方案。WOEST研究^[12]为一项随机、开放、意向性的治疗试验,纳入的573例患者服用VKA并接受PCI治疗后,随机分为三联抗栓组(VKA+氯吡格雷+阿司匹林)和双联抗栓组(VKA+氯吡格雷),主要终点事件为大出血,次要终点事件包括心脑血管疾病,如死亡、心肌梗死、卒中、体循环栓塞和支架内血栓等。1年后的结果显示,双联抗栓组患者的主要终点事件发生率(19.4%)明显低于三联抗栓组(44.4%),差异有统计学意义[风险比(HR)=0.36, $P<0.01$];双联抗栓组患者的次要终点事件发生率(11.1%)明显低于三联抗栓组(17.6%)($HR=0.60, P=0.025$)。鉴于此,美国心脏协会(AHA)、美国心脏病学会(ACC)和美国心律学会(HRS)均推荐VKA+氯吡格雷用于预防AF患者PCI术后血栓栓塞事件的发生,推荐等级为B级^[4]。

WOEST研究^[12]也存在一定的局限性,纳入的573例患者中AF患者仅占70%;大出血的发生率在两组患者间无明显差异,小出血的发生率在两组患者间差异有统计学意义,其导致

停药而引起血栓的发生也不容忽视;质子泵抑制剂的使用率仅占37%,桡动脉入路仅占26%,金属裸支架的使用率仅占31%等,均不符合目前相关指南的要求,结果不能完全说明双联抗栓组患者次要终点事件的非劣性。

AFCAS研究^[13]证实了在AF患者PCI术后给予VKA联合氯吡格雷的有效性和安全性。纳入975例患者分为VKA+阿司匹林+氯吡格雷的三联抗栓组、阿司匹林+氯吡格雷的双联抗栓组和VKA+氯吡格雷的双联抗栓组,疗程均为1年。结果显示,3组患者的主要心血管事件和出血事件的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。陆文彬等^[14]的回顾性研究纳入了行PCI的AF患者228例,三联抗栓组患者给药方案为VKA+阿司匹林+氯吡格雷($n=120$),双联抗栓组患者给药方案为VKA+氯吡格雷($n=108$)。给药1~89 d,三联抗栓组患者总出血事件发生率显著高于双联抗栓组(18.3% vs. 6.5%, $P=0.007$),HAS-BLED高分值和三支血管病变均与患者的早期出血事件显著相关;给药90~360 d,三联抗栓组患者总出血事件发生率仍显著高于双联抗栓组(24.2% vs. 11.1%, $P=0.010$);两组患者主要心血管事件的发生率比较,差异无统计学意义($P=0.474$)。

可见,AF患者PCI术后三联抗栓治疗的效果并不优于双联抗栓,但却增加了患者出血的风险,VKA联合氯吡格雷的双联抗栓方案显示出良好的安全性和有效性。因此,对于长期口服VKA的患者在PCI术后给予VKA联合氯吡格雷是合理的选择。

2.4 三联抗栓治疗的疗程与出血风险

PCI术后发生支架内血栓的风险大,且出血风险会随着抗凝治疗时间的延长和强度的增大而升高。ISAR-TRIPLE研究^[15]比较了华法林+阿司匹林+氯吡格雷给药6周和6个月的疗效和安全性,研究的主要终点指标为MACE和重大出血事件,次要终点指标为心源性死亡、心梗、支架内血栓形成或缺血性脑卒中。结果显示,在第9个月时,6周组和6个月组患者的主要终点事件发生率分别为9.8%、8.8%,次要终点事件的发生率分别为4.0%、4.3%,差异无统计学意义($P>0.05$)。可见,增加三联抗栓的疗程并不能较大程度降低患者的血栓风险。

ESC/EACTS的指南推荐,对于CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 2 分、HAS-BLED评分 ≤ 2 分的稳定型冠脉综合征合并AF患者,需要服用OAC且HAS-BLED ≥ 3 分的患者,以OAC+阿司匹林(75~100 mg/d)+氯吡格雷75 mg/d为起始的三联抗栓方案至少应持续1个月,之后给予NOACs+阿司匹林(75~100 mg/d)/氯吡格雷75 mg/d的双联抗栓方案持续至12个月;对于HAS-BLED评分 ≤ 2 分的ACS合并AF患者,以NOACs+阿司匹林(75~100 mg/d)+氯吡格雷75 mg/d为起始的三联抗栓方案应持续6个月(不考虑支架类型),之后给予NOACs+阿司匹林(75~100 mg/d)/氯吡格雷75 mg/d的双联抗栓方案持续至12个月^[2]。我国的指南推荐,对于CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 1 分、HAS-BLED评分 ≤ 2 分的ACS患者应选择三联抗栓方案治疗6个月,然后给予华法林单用或联用氯吡格雷至12个月;HAS-BLED评分 ≥ 3 分的ACS患者,可给予华法林联合氯吡格雷的双联抗栓方案或三联抗栓方案治疗4周,然后给予华法林单用或联用氯吡格雷至12个月;尽量避免应用药物洗脱支架(DES),减少三联抗栓方案治疗的疗程^[5]。

对于需要长期抗凝的ACS患者,支架术后的抗栓治疗不仅要预防支架血栓发生,还要兼顾减少出血事件的发生。对于ACS和使用DES的患者,临床更关注晚期支架血栓形成的缺血事件,而对出血事件的关注较少。由于出血并发症后果

严重,临床可通过一些措施在一定程度上预防和避免出血,除了选择合适的抗栓药物、避免不同抗栓药物的交叉应用、选择适宜的三联抗栓疗程和有效的INR值(2.0~2.5)外,准确的风险评估、桡动脉入路、小号鞘管的使用并尽早拔鞘、选择适宜的支架类型、尽量避免主动脉内球囊反搏术、GP II b/III a受体抑制剂和围术期桥接的应用等均可降低出血的风险。

3 NOACs

多项大规模的前瞻性、随机、对照试验证实了NOACs在预防非瓣膜性AF患者脑卒中或栓塞事件中的疗效均不劣于华法林,且安全性更高^[16-18],但NOACs是否适用于AF合并ACS或PCI术后患者,以及除利伐沙班外其他的NOACs的相关研究报道并不多。

Oldgren J等^[19]的研究纳入30 866例ACS患者,MACE包括心肌梗死、脑卒中和死亡等。结果显示,NOACs+阿司匹林与单用阿司匹林相比,患者的MACE发生率降低,但出血率升高;NOACs+阿司匹林+氯吡格雷三联抗栓组与阿司匹林+氯吡格雷双联抗栓组相比,MACE发生率略降低,但出血率却升高2倍,该三联抗栓方案有增加出血风险的可能。NOACs是否能代替华法林用于AF合并ACS患者的抗栓治疗,仍缺乏大型研究的支持。Gibson CM等^[20]的研究为首个比较NOACs和华法林用于非瓣膜AF患者PCI术后出血风险的随机试验,纳入2 100例患者,分别给予利伐沙班(15 mg, qd)+氯吡格雷(75 mg)、利伐沙班(2.5 mg, bid)+DAPT、VKA(qd)+DAPT,随访1年,主要评价患者的出血事件,但研究结果还未见报道。

4 围术期抗栓策略

临床面临的另一项难题是围术期抗栓策略。术前中断VKA,患者存在较高的栓塞风险,而肝素或低分子肝素的桥接使患者的出血风险增加,PCI术后INR达标前抗栓药物OAC、氯吡格雷、阿司匹林和肝素的短期联用使出血风险更高。PCI术后重新启动VKA时,蛋白C和蛋白S的合成受抑制易引起过渡期血栓。ESC的指南推荐AF患者PCI术后不间断VKA的治疗策略^[9],其证据来源于AFCAS研究^[21]和WOEST研究^[22]的亚组分析,均显示AF患者PCI术后不间断VKA的治疗策略和肝素桥接抗凝治疗相比,并未增加患者的出血风险和血栓发生率。

桡动脉入路能够降低患者出血率和病死率,尤其是对于ST段抬高型心肌梗死患者。PCI术中常规静脉注射肝素也增加了患者的出血风险,这可能也是WOEST研究^[22]中患者出血率较高的原因。AFACS研究^[21]中不间断VKA治疗组患者有48%在PCI术中接受了肝素或低分子肝素治疗。目前,对INR达标且近期需要进行PCI的AF患者,术中静脉注射肝素是否必要,以及肝素的最佳剂量,临床尚不清楚。

5 结语

AF合并ACS患者的冠脉病变情况、支架类型、再梗死风险、脑卒中风险和出血风险均决定了抗栓治疗策略的选择。现有指南一般推荐AF患者PCI术后初期使用三联抗栓治疗,但可能会引起出血并发症的增多,从而引起病死率升高;三联抗栓治疗相比双联抗栓治疗在减少MACE方面并无优势,在充分权衡患者的冠脉病变情况、再梗风险和支架类型为药物洗脱支架等风险后,可适时转为双联抗栓策略至12个月。双联抗栓治疗的最佳选择为华法林+氯吡格雷,12个月后改为单用华法林抗凝预防AF和脑卒中的发生。NOACs在预防非瓣膜性AF患者脑卒中或栓塞事件中的疗效均不劣于华法林,且安全性更高,但其在双联抗栓和三联抗栓方案中的应用并没

有减少患者出血风险的作用。AF患者PCI围术期的抗栓暂推荐术后不间断VKA的治疗策略。AF合并ACS患者的抗栓药物治疗方案的选择,栓塞与出血的风险权衡,将是该领域短期内仍将继续的研究方向。

参考文献

- [1] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2012, 14(10):1 385.
- [2] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4):517.
- [3] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267.
- [4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21):1.
- [5] 黄从新,张澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议:2015[J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(5):321.
- [6] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2):173.
- [7] Kiviniemi T, Puurunen M, Schlitt A, et al. Performance of bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(12):1 995.
- [8] Washam JB, Dolor RJ, Jones WS, et al. Dual antiplatelet therapy with or without oral anticoagulation in the postdischarge management of acute coronary syndrome patients with an indication for long term anticoagulation: a systematic review[J]. *J Thromb Thrombolys*, 2014, 38(3):285.
- [9] 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(9 706):1 967.

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗更年期血管舒缩功能失调的研究进展

李应霞^{1*}, 张艳², 胡春蓉^{2#} (1.重庆市第九人民医院药剂科, 重庆 400700; 2.重庆市第九人民医院身心疾病科, 重庆 400700)

中图分类号 R749.92 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4167-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.45

摘要 目的:了解选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗更年期血管舒缩功能失调的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就SSRIs治疗更年期血管舒缩功能失调的研究进行归纳和总结。结果与结论:更年期血管舒缩功能失调的发生机制可能与下丘脑体温调节中枢对体温的调节有关,其调节功能的失调涉及去甲肾上腺素、5-羟色胺和促性腺激素释放激素等多种神经递质和雌激素对体温调节神经元的共同影响。常用的SSRIs中,舍曲林致不良反应的发生率较高,西酞普兰和艾司西酞普兰的耐受性最好,帕罗西汀、西酞普兰和艾司西酞普兰对更年期血管舒缩功能失调患者的潮热症状控制较好,可作为改善其症状的一线药物,氟西汀和舍曲林可作为二线药物。SSRIs通常在1~2周显示出疗效,治疗更年期血管舒缩功能失调症状改善较快,若患者给药几天后症状无明显缓解,可考虑更换其他SSRIs。SSRIs有良好的耐受性,在治疗更年期血管舒缩功能失调中表现出较激素替代疗法明显的优势。

关键词 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;更年期综合征;血管舒缩功能失调;潮热

更年期综合征是由于卵巢卵泡数减少致其功能衰退或丧失,引起机体内分泌失调、免疫力低下和植物神经紊乱的症候群,可导致机体多个系统的病理变化,造成睡眠节律紊乱、情

绪激惹、抑郁和心悸^[1]。更年期综合征引起的血管舒缩功能失调表现为潮热、出汗和手足发冷等,通常潮热症状持续4~5年可自行缓解,约10%~15%的患者持续达7年以上^[2-4]。更年

- [10] Hess CN, Peterson ED, Peng SA, *et al.* Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(6):616.
- [11] Chen CF, Chen B, Zhu J, *et al.* Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients requiring oral anticoagulant treatment[J]. *Herz*, 2015, 40(8):1 070.
- [12] 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(9 872):1 107.
- [13] Rubboli A, Schlitt A, Kiviniemi T, *et al.* One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS registry[J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(6):357.
- [14] 陆文彬, 陈立娟, 鞠成伟, 等. 心房颤动患者冠状动脉支架置入术后三联抗栓对比二联抗栓治疗的安全性和疗效分析[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(2):98.
- [15] 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):1 619.
- [16] Hart RG, Diener HC, Yang S, *et al.* Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial[J]. *Stroke*, 2012, 43(6):1 511.
- [17] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883.
- [18] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981.
- [19] Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, *et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(22):1 670.
- [20] Gibson CM, Mehran R, Bode C, *et al.* An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI) [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(4):472.
- [21] Lahtela H, Rubboli A, Schlitt A, *et al.* Heparin bridging vs. uninterrupted oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting[J]. *Circ J*, 2012, 76(6):1 363.
- [22] Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, *et al.* Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial[J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(4):381.

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-68207249。E-mail:437937961@qq.com

#通信作者:主任医师。研究方向:中西医结合,风湿免疫。电话:023-68864991。E-mail:723356650@qq.com

(收稿日期:2016-03-23 修回日期:2016-06-27)

(编辑:陶婷婷)