

· 临床研究 ·

比伐卢定和肝素在高危急性冠脉综合征患者 PCI 中的应用对比

刘育慧, 任志学, 张淑兰, 郑立平, 王世荣, 王刚, 耿清峰, 曹淑玲, 尹淑利, 安丽伟
河北省第七人民医院心内科, 河北 定州 073000

摘要: **目的** 观察比伐卢定和肝素用于高危急性冠脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入(PCI)治疗中的疗效。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 6 月收治的 ACS 行 PCI 治疗的患者 85 例,随机分为两组,其中比伐卢定组 41 例,肝素组 44 例。比伐卢定组患者首剂静脉注射 0.75 mg/kg 的比伐卢定,之后以 1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹维持静脉滴注至手术结束后;肝素组患者首剂静脉注射 100 IU/kg 的肝素,之后继续推注,以维持活化全血凝固时间(ACT)在 225~300 s 范围内。观察记录两组主要不良心脑血管事件(MACCE)的发生率以及两种药物的抗凝效果。**结果** 在 MACCE(包括全因死亡、心源性死亡、再次心肌梗死、靶血管血运重建及脑卒中)、支架内血栓及出血学术研究会出血分级标准(BARC)3-5 级出血事件发生率比较,两组无统计学差异($P > 0.05$);在总出血及 BARC2-5 型出血事件中,比伐卢定组的发生率有较肝素组降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);在 PCI 术前及术中,两组的 ACT 相当($P > 0.05$),但在停药后 30 min、1 h、2 h,比伐卢定的 ACT 明显低于肝素($P < 0.05$)。**结论** 在实施 PCI 的高危 ACS 患者中,与使用肝素比较,比伐卢定可有效抗凝,不增加 30 d 的 MACCE 发生率,能否有效降低出血事件发生率有待扩大样本量进一步研究。

关键词: 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入; 比伐卢定; 肝素; 抗凝; 主要不良心脑血管事件; 出血

中图分类号: R 543.3¹ **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)10-1349-04

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的一种严重类型,其发病机制主要与冠状动脉粥样斑块的形成与破裂相关,包括不稳定心绞痛(UA)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)及非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)三种类型^[1-2],具有并发症多、病死率高等特点^[3-4]。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗可以打通心肌梗死的相关血管,恢复心肌血流灌注,改善预后,因而被广泛应用于 ACS 患者的治疗^[5]。合理的抗血小板及抗凝治疗对提高 PCI 成功率、减少血栓形成等都具有重要作用^[6]。肝素作为典型的抗凝药物之一,被广泛应用于心脏导管检查、血液透析及血栓栓塞性疾病等的治疗,但其不能抑制与血栓结合的凝血酶的作用,因此,需通过检测患者的活化全血凝固时间(ACT)来评价其抗凝效果^[7]。比伐卢定作为新型抗凝药物之一,主要用于成人择期、急诊 PCI 及肝素诱导的血小板减少症等临床治疗,具有直接、可逆及特异的抗凝特征^[8-9]。

本研究分析 85 例行 PCI 治疗的 ACS 患者的临床数据,观察术后 30 d 内主要不良心脑血管事件

(MACCE)的发生率及 ACT 情况,进而比较在 PCI 中分别使用比伐卢定和肝素的安全性及疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 1 月至 2016 年 6 月我院收治的 ACS 行 PCI 治疗的患者 85 例,随机分为两组,其中比伐卢定组 41 例,肝素组 44 例。记录并比较患者的临床数据,包括年龄、性别、冠心病危险因素(糖尿病、高血压、高血脂、血管病变情况等)以及空腹血液化验指标(血糖、胆固醇、肌酐、血小板计数等)。其中男 69 例(81.18%),女 16 例(18.82%);年龄 35~84 岁,平均 62.7 岁;有糖尿病史 15 例(17.65%),有高血压史 43 例(50.59%),有高血脂血症史 33 例(38.82%)。

1.2 纳入标准和排除标准 **纳入标准:** 年龄 18 岁以上,经冠状动脉造影证实冠脉病变严重且行 PCI 治疗的患者。**排除标准:** 临床资料不完善;有肝素导致的获得性血小板减少症病史;PCI 术前确诊为恶性肿瘤;PCI 术中比伐卢定或者肝素与血小板糖膜蛋白 GP II b/III a 受体拮抗剂(GPI)联用的患者;其他导致患者不适合进行 PCI 治疗或者可能影响本研究继续进行的条件。

1.3 观察指标 (1)安全性评价指标:随访患者在

PCI 术后的状况,并统计其在 30 d 内发生的 MACCE,包括全因死亡、再次心肌梗死、靶血管血运重建以及卒中。根据美国出血学术研究会出血分级标准(BARC)^[10]的相关规定来评定出血程度,从而比较住院期间两组患者的出血情况。另外,将 30 d 内获得性血小板减少症(与基线比较,血小板下降幅度 > 50%)以及支架内血栓^[11]作为安全性效价指标。(2)抗凝效果衡量标准:分别在术前及术后 6、24、72 h 检测活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)和纤维蛋白原(FIB);采用凝血功能测试仪(Medtronic, USA)测定 ACT,分别在 PCI 术前、注射比伐卢定或肝素后 5 min、术后即刻及停药后 30 min、1 h、2 h 各检测 1 次,要求术中 ACT ≥ 225 s^[12]。

1.4 比伐卢定和肝素的使用方法及用量 比伐卢定组患者首剂静脉注射比伐卢定 0.75 mg/kg,之后以 1.75 mg · kg⁻¹ · h⁻¹维持静脉滴注至手术结束,术后均按照 1.75 mg · kg⁻¹ · h⁻¹的剂量维持静脉滴注至少 30 min,具体持续时间根据患者的实际临床情况而定,但一般不超过 4 h。肝素组患者,首剂静脉注射普通肝素 100 IU/kg,之后继续推注,以维持 ACT 在 225 ~ 300 s 范围内。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件对所获得的数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 *t* 检验和重复测量资料的方差分析;计数资料以频数(%)表示,采用 χ^2 检验及校正 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 比伐卢定组和肝素组临床资料的比较 (1)一般资料:两组患者性别、年龄、体重、糖尿病史、高血压病史、高脂血症病史、既往心梗史、PCI 史、脑卒中病史、吸烟史、贫血、GRACE 评分、GRUSADE 出血评分、症状发作至医院时间比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。(2)PCI 治疗相关资料:两组患者接受治疗及介入手术的基本资料,包括手术入路、多支血管病变、首诊至球囊扩张时间、靶血管血运重建策略、血栓抽吸、PCI 术前及术后的 TIMI 血流分级情况比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。随访期间,患者的依从性良好。比伐卢定组患者,术后均按照 1.75 mg · kg⁻¹ · h⁻¹持续静脉滴注,持续滴注的平均时间为 190 min。

2.2 比伐卢定组和肝素组治疗的安全性比较 本研究中 85 例患者均顺利完成 30 d 的随访。随访期间,比伐卢定组患者 1 例(2.44%)和肝素组患者 4 例

(9.09%)发生 MACCE,差异无统计学意义($P > 0.05$)。比伐卢定组植入支架 39 例中未发生支架内血栓,肝素组植入支架 40 例中发生 1 例(2.27%),且表现为亚急性。与肝素相比,比伐卢定的使用有降低出血事件发生率的趋势,但差异无统计学意义(2.44% vs 9.09%, $P > 0.05$)。其中需医疗干预的出血事件,即 BRAC 2-5 级出血事件中,比伐卢定组发生 1 例,肝素组发生 3 例;比伐卢定组未出现 BRAC 3-5 级出血事件,肝素组则有 1 例。见表 3。

表 1 两组临床资料比较 例(%)

项目	比伐卢定组 (n=41)	肝素组 (n=44)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.62 ± 8.97	56.91 ± 10.42	> 0.05
男性	36(87.80)	33(75.00)	> 0.05
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	72.67 ± 9.10	76.92 ± 10.34	> 0.05
相关病史			
糖尿病	6(14.63)	9(20.45)	> 0.05
高血压	21(52.22)	22(50.00)	> 0.05
高血脂	16(39.02)	17(38.64)	> 0.05
陈旧心梗	4(9.76)	4(9.09)	> 0.05
PCI	4(9.76)	3(6.82)	> 0.05
脑卒中	0	0	
吸烟	28(69.29)	30(68.18)	> 0.05
贫血	2(4.88)	3(6.82)	> 0.05
GRACE 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	149.27 ± 29.30	150.39 ± 31.07	> 0.05
GRUSADE 出血评分(分, $\bar{x} \pm s$)	23.27 ± 11.25	22.96 ± 11.73	> 0.05
中等或高危出血(>30分)	11(26.83)	10(22.73)	> 0.05
病症发作至医院时间 [h, M(P25, P75)]	6.02(3.0, 8.0)	5.79(3.0, 7.5)	> 0.05

表 2 两组接受治疗及介入手术资料比较 例(%)

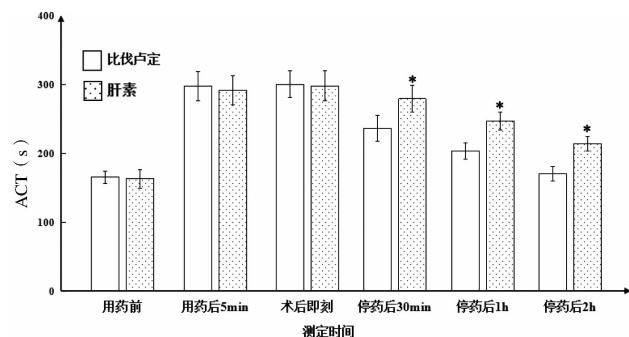
项目	比伐卢定组 (n=41)	肝素组 (n=44)	P 值
研究用药			
比伐卢定	41(100)	0	
肝素	0	44(100)	
首诊至球囊充盈时间(min, $\bar{x} \pm s$)	98.17 ± 59.06	110.25 ± 62.29	> 0.05
手术入路			
经桡动脉	35(85.37)	36(81.82)	> 0.05
经股动脉	6(14.63)	8(18.18)	
多支血管病变	25(60.98)	28(63.64)	> 0.05
靶血管血运重建策略			
冠脉旁路移植术	0	0	
冠脉介入治疗	2(4.88)	2(4.55)	> 0.05
单纯球囊扩张术	0	2(4.55)	
支架植入术	39(95.12)	40(90.91)	
血栓抽吸	12(29.27)	11(25.00)	
TIMI 血流			
PCI 术前			
0/1 级	33(80.49)	34(77.27)	
2 级	5(12.20)	6(13.64)	> 0.05
3 级	3(7.32)	4(9.09)	
PCI 术后			
0/1 级	0	2(4.54)	
2 级	2(4.88)	3(6.82)	> 0.05
3 级	39(95.12)	39(88.64)	

表 3 两组 30 d 的临床事件比较 例(%)

事件	比伐卢定组 (n=41)	肝素组 (n=44)	P 值
MACCE	1(2.44)	4(9.09)	>0.05
全因死亡	0	1(2.27)	
心源性死亡	0	0	
再次心肌梗死	0	1(2.27)	
脑卒中	0	0	
靶血管血运重建	1(2.44)	2(4.55)	
总出血	1(2.44)	4(9.09)	>0.05
BRAC 2-5 级	1(2.44)	3(6.82)	
BRAC 3-5 级	0	1(2.27)	
获得性血小板减少症	0	1(2.27)	>0.05
支架内血栓	0	1(2.27)	>0.05
急性(<24 h)	0	0	
亚急性(1~30 d)	0	1(2.27)	

表 4 两组术前、术后凝血四项比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	比伐卢定组 (n=41)	肝素组 (n=44)	P 值
术前			
活化部分凝血酶时间(s)	26.17 ± 14.06	25.25 ± 13.29	0.067
凝血酶原时间(s)	10.73 ± 0.95	11.05 ± 0.93	0.114
凝血酶时间(s)	19.06 ± 2.06	18.69 ± 1.98	0.092
纤维蛋白原(g/L)	2.86 ± 0.51	2.79 ± 0.49	0.105
术后 6 h			
活化部分凝血酶时间(s)	30.26 ± 6.59	34.01 ± 6.72	0.060
凝血酶原时间(s)	11.42 ± 0.66	11.05 ± 1.03	0.274
凝血酶时间(s)	33.72 ± 6.49	34.54 ± 4.56	0.138
纤维蛋白原(g/L)	2.83 ± 0.95	3.26 ± 1.10	0.315
术后 24 h			
活化部分凝血酶时间(s)	21.46 ± 2.09	24.58 ± 2.34	0.891
凝血酶原时间(s)	10.91 ± 0.37	11.64 ± 0.49	0.575
凝血酶时间(s)	20.04 ± 2.73	21.12 ± 1.93	0.254
纤维蛋白原(g/L)	2.36 ± 0.65	2.51 ± 0.59	0.334
术后 72 h			
活化部分凝血酶时间(s)	28.06 ± 3.81	27.92 ± 3.95	0.573
凝血酶原时间(s)	10.67 ± 1.04	11.05 ± 0.99	0.630
凝血酶时间(s)	17.97 ± 0.86	17.49 ± 0.90	0.467
纤维蛋白原(g/L)	2.46 ± 0.71	2.73 ± 0.92	0.251



注: 比伐卢定组 41 例, 肝素组 44 例; 与比伐卢定比较, * $P < 0.05$ 。

图 1 两组不同时点 ACT 比较

2.3 比伐卢定组和肝素组抗凝效果比较 两组患者的凝血四项 (APTT、TT、PT、FIB) 无论是术前还是术后 6、24、72 h 比较均无统计学差异 (P 均 > 0.05)。见表 4。两组 ACT 水平变化情况可见, 两组用药前、

用药后 5 min 及术后即刻的 ACT 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 但停药后 30 min、1 h 及 2 h 比伐卢定组 ACT 测值低于肝素组 (P 均 < 0.05)。在整个 PCI 手术过程中, 两组的 ACT 均 > 225 s。见图 1。

3 讨论

ACS 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征, 心肌梗死后, 及时通过心肌血运重建治疗, 并保证持续、有效的心肌水平再灌注治疗, 有可能缩小心肌梗死面积、挽救心室功能、降低病死率, 并改善患者的预后^[13]。目前, 心肌血运重建治疗的最主要方法有冠状动脉旁路移植术、PCI 及二者相结合的杂交手术治疗; 近年来随着新技术的不断出现, 尤其是新型支架及新型抗血小板药物的应用, PCI 的适应证不断扩展, PCI 已成为目前公认的、能尽早实现血管再灌注的有效手段^[5]。但在 PCI 的操作过程中会不可避免的引起额外的动脉斑块破裂或血管壁的损伤, 触发凝血瀑布、激活血小板, 导致血栓的形成, 引起血管急性闭塞或远端小血管的栓塞。所以, PCI 围手术期以及 PCI 术后的抗凝、抗血小板治疗措施对于提高 PCI 手术的成功率起着重要作用^[14]。

欧洲心脏协会在 STEMI 治疗指南及中国 PCI 指南均指出, 比伐卢定可用作抗凝药物^[15-16], 其可通过游离型或结合型凝血酶原的催化位点及底物识别位点来抑制凝血酶的活性, 能够克服肝素、水蛭素等抗凝剂治疗窗窄、诱导血小板减少症及出血发生率高的局限性^[17]。

肝素是通过与抗凝血酶结合来发挥抗凝作用^[18]。HORIZONS-AMI 多中心研究表明, 与肝素联用 GPI 相比, 比伐卢定(无术后延长注射)能够减少 30 d 内的主要出血事件以及净临床不良事件, 但会增高急性 (< 24 h) 支架血栓的发生率^[19]。另外, 与肝素联用或不联用 GPI 相比, 比伐卢定会增加急性支架内血栓的发生, 但对亚急性支架内血栓、全因死亡、再梗死和靶血管血运重建则没有影响^[20]; 且比伐卢定能够显著减少出血的发生, 降低心源性死亡^[21]。但在 ACS 患者中比伐卢定联合 GPI 与肝素联合 GPI 所导致的出血发生率相似^[22]。

本研究所有入选患者中只有肝素组 1 例发生血小板减少症, 在 MACCE (包括全因死亡、心源性死亡、再次心肌梗死、靶血管血运重建及脑卒中)、支架内血栓及出血事件的发生率方面, 比伐卢定及肝素两组无统计学差异, 这可能与样本数量不足有关。在抗凝效果方面, 从 PCI 术前及术后四项凝血项目看, 比

伐卢定与肝素的抗凝效果相当;从 ACT 测值看,用药前、用药后 5 min 及术后即刻三个时间点上,二者仍无差异;但在停药后 30 min、1 h、2 h,比伐卢定组 ACT 测值低于肝素组,这与比伐卢定主要是在术中发挥抗凝作用,术后作用消失得快,从而减少出血的作用机制相符。

综上所述,在高危 ACS 患者 PCI 术中,与使用肝素相比,比伐卢定组能有效抗凝,不增加 30 d 的 MACCE 事件发生率,能否有效降低出血事件发生率有待扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012, 13(3): 171 - 228.
- [2] Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(22): 2435 - 2445.
- [3] Perers E, Caidahl K, Herlitz J, et al. Treatment and short-term outcome in women and men with acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 103(2): 120 - 127.
- [4] Galla JM, Whitlow PL. Coronary chronic total occlusion [J]. *Cardiol Clin*, 2010, 28(1): 71 - 79.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382 - 400.
- [6] Weitz JI, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(2): 385 - 391.
- [7] 黄全跃,赵水平. 抗凝和抗血小板制剂在急性冠状动脉综合征中的应用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2004, 20(2): 121 - 123.
- [8] 杨丽,王建斌. 抗凝药比伐卢定在冠状动脉介入领域中的应用进展 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 4(12): 76 - 80.
- [9] Pieri M, Agracheva N, Bonaveglia E, et al. Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation: a case-control study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(1): 30 - 34.
- [10] Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(5): 819 - 829.
- [11] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Academic research consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions [J]. *Circulation*, 2007, 115(17): 2344 - 2351.
- [12] Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-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(5): 847 - 853.
- [13] 高立建,陈纪林. 急性冠状动脉综合征介入治疗最新进展 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(1): 3 - 5.
- [14] Hawkins BM, McCoy LA, Neely ML, et al. Impact of academic year timing on percutaneous coronary intervention outcomes at training institutions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(10): 1025 - 1026.
- [15] Spanish society of cardiology working group on the clinical practice guidelines for ST-elevation acute coronary syndrome. Comments on the ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2013, 66(1): 5 - 11.
- [16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本) [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4): 271 - 277.
- [17] Wayangankar SA, Abu-Fadel MS, Aronow HD, et al. Hemorrhagic and ischemic outcomes after bivalirudin versus unfractionated heparin during carotid artery stenting: a propensity score analysis from the NCDR [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(2): 131 - 138.
- [18] 蒙碧波,吕传柱,蒋宜颖. 直接凝血酶抑制剂及其在心血管疾病中的应用 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2006, 4(1): 72 - 75.
- [19] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(21): 2218 - 2230.
- [20] Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(23): 2207 - 2217.
- [21] Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein II b/III a inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: an updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(3): 253 - 262.
- [22] Bertrand OF, Jolly SS, Rao SV, et al. Meta-analysis comparing bivalirudin versus heparin monotherapy on ischemic and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention. [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(4): 599 - 606.

收稿日期:2017-04-07 修回日期:2017-06-02 编辑:王国品