

· 临床研究 ·

老年不稳定型心绞痛患者介入治疗中比伐卢定的安全性及有效性

石燕昆, 杨丽霞*, 齐 峰, 樊 君, 保春萍, 张 维, 郭瑞威

(成都军区昆明总医院心血管内科, 昆明 650032)

【摘要】目的 探讨老年不稳定型心绞痛患者择期行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)时应用比伐卢定的有效性与安全性。**方法** 2010年11月至2013年3月拟择期行PCI治疗的60~75岁老年不稳定型心绞痛患者90例。比伐卢定组(47例)PCI术前静脉注射比伐卢定0.75mg/kg作为负荷剂量, 5min后检测活化凝血时间(ACT), 若ACT小于225s, 再静脉注射比伐卢定0.3mg/kg, 术中静脉滴注1.75mg/(kg·h)至手术结束。普通肝素组(43例)术前静脉注射普通肝素钠100U/kg, 5min后检测ACT, 若ACT小于225s, 再静脉注射肝素钠3000U(若1h后手术仍未结束, 再静脉注射肝素钠1000U)。主要安全性及有效性指标为两组患者PCI术后30d内出血事件发生率、主要心脏不良事件(MACE)发生率及术中使用的ACT达标情况监测。**结果** 比伐卢定组与普通肝素组比较, PCI术后30d内出血率与MACE发生率差异无统计学意义($P > 0.05$), 有效性指标与普通肝素组一致。**结论** 比伐卢定在老年不稳定型心绞痛患者PCI术中的使用是安全有效的。

【关键词】 不稳定型心绞痛; 血管成形术; 经皮冠状动脉介入治疗; 比伐卢定; 肝素钠

【中图分类号】 R592; R541

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00106

Safety and efficiency of bivalirudin for elderly unstable angina patients during percutaneous coronary intervention

SHI Yan-Kun, YANG Li-Xia*, QI Feng, FAN Jun, BAO Chun-Ping, ZHANG Wei, GUO Rui-Wei

(Department of Cardiology, Kunming General Hospital, Chengdu Military Command, Kunming 600032, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of bivalirudin in selective percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients with unstable angina. **Methods** A total of 90 elderly unstable angina patients with age ranging from 60 to 75 years who received PCI in our hospital from November 2010 to March 2013 were enrolled in this study. They were prospectively divided into two matched groups: bivalirudin group ($n = 47$) and heparin sodium group (control, $n = 43$). The patients from bivalirudin group were designed to receive 0.75mg/kg of bivalirudin as loading dose before PCI, then followed by another injection of 0.3mg/kg if activated coagulation time (ACT) shorter than 225 sec five minutes later, and an intravenous injection of 1.75mg/(kg·h) till the end of operation. While, the patients from heparin sodium group had heparin sodium 100U/kg instead of bivalirudin, then another injection of 3000U for shorter ACT, and the other injection of 1000U if the operation did not end within one hour. The safety and efficacy outcome were evaluated by bleeding events and major adverse cardiac events (MACE) in 30d after PCI and ACT during PCI. **Results** There was no significant difference in the bleeding events and MACE in 30d between the two groups ($P > 0.05$). The efficiency was similar in the two groups. **Conclusion** Bivalirudin is safe and efficient in selective PCI of senile patients with unstable angina.

【Key words】 unstable angina; angioplasty; percutaneous coronary intervention; bivalirudin; heparin sodium

随着人口老龄化时代的到来, 血栓性疾病的发生率不断上升, 抗凝药物市场迅速扩容, FDA于2000年12月批准Medicines公司的比伐卢定(bivalirudin)在美国上市, 该药有许多优点: 特异性地直接抑制凝血酶活性, 有较强专一性; 半衰期短, 抗凝效果可以预测; 轻度肾损害不必调整治疗方案^[1]。故该药一经出现便在心血管领域引起了

广泛的兴趣, 但目前为止, 在年龄大于60岁的老年不稳定型心绞痛人群中经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)应用的有效性及其安全性如何, 国内外研究报道较少。远大制药(中国有限公司)研制的注射用比伐卢定, 经国家食品药品监督管理局批准同意进行临床试验研究。成都军区昆明总医院进行了比伐卢定用于老

年不稳定型心绞痛患者PCI术中抗凝的临床试验,以评价注射用比伐卢定用于老年不稳定型心绞痛患者PCI术抗凝的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

2010年11月至2013年3月拟择期行PCI治疗的60~75岁老年不稳定型心绞痛患者90例。入选标准:年龄60~75周岁,性别不限;冠状动脉造影适合有PCI指征患者;左室射血分数(left ventricular ejection fraction) $\geq 50\%$;试验方案经医院伦理委员会同意,获得本人签署的知情同意书。排除标准:近24h内曾溶栓治疗,或同时使用溶栓药物;PCI术前4h内静脉注射过普通肝素或12h内皮下注射过低分子肝素及使用过血小板Ⅱb/Ⅲa拮抗剂治疗;近1个月内有出血史、脑卒中史、近6周内手术史、凝血功能障碍者;比伐卢定或肝素过敏者;肝功能异常(丙氨酸氨基转移酶大于正常值2倍)、肾功能衰竭(血清肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$)及肾脏透析依赖者。

1.2 给药方法

比伐卢定组(47例)PCI术前静脉注射比伐卢定0.75mg/kg作为负荷剂量,5min后检测活化凝血时间(activated coagulation time, ACT),若ACT小于225s,再静脉注射比伐卢定0.3mg/kg,术中静脉滴注1.75mg/(kg·h)至手术结束,若临床需要,PCI术后继续静脉滴注1.75mg/(kg·h)不超过4h。普通肝素组(43例)术前静脉注射肝素钠100U/kg,5min后检测ACT,若ACT小于225s,再静脉注射肝素钠3000U(若1h后手术仍未结束,再静脉追加肝素钠1000U)。两组患者术后均按常规低分子肝素皮下注射1次/12h,连续3d。

1.3 疗效评价

主要疗效指标:首次给药后5min的ACT达标率;Hemochron法测得ACT达到225~350s。次要疗效指标:首次给药后30min的ACT达标率。

1.4 安全性评价

住院期间及术后30d内出血事件发生率,术后30d主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率(死亡、非致死性急性心肌梗死、急诊靶血管重建)。

1.5 统计学处理

使用SPSS15.0软件进行统计学分析。数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料进行组间t

检验,相关分析采用直线相关。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者基线资料

本研究中两组患者给药前在年龄、体格检查项目(身高、体质量、心率、血压)、LVEF的组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

表1 两组患者基线资料
Table 1 General data of all subjects ($\bar{x} \pm s$)

参数	比伐卢定组($n = 47$)	普通肝素组($n = 43$)
年龄(岁)	67.7 $\pm$ 7.5	68.1 $\pm$ 7.9
身高(cm)	162.0 $\pm$ 6.8	163.0 $\pm$ 7.2
体质量(kg)	66.0 $\pm$ 6.5	64.6 $\pm$ 6.5
心率(次/min)	74.0 $\pm$ 7.6	75.0 $\pm$ 6.8
血压(mmHg)	146.0 $\pm$ 6.3	147.0 $\pm$ 7.6
LVEF(%)	53.0 $\pm$ 5.9	52.0 $\pm$ 5.8

LVEF: 左室射血分数。1mmHg = 0.133kPa

2.2 药物有效性评价

手术期间比伐卢定组和普通肝素组用药后5min,比伐卢定组ACT值为(303.63 $\pm$ 72.35)s,普通肝素组为(318.44 $\pm$ 102.37)s;用药后30min,比伐卢定组ACT值为(294.45 $\pm$ 83.37)s,普通肝素组为(287.13 $\pm$ 73.67)s。两组在首次给药后5min ACT达标率比伐卢定组为77.83%,普通肝素组为74.27%,两组在用药后30min ACT达标率比伐卢定组为74.68%,普通肝素组为74.78%,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。可以看出,注射用比伐卢定和肝素钠注射液在PCI术中的抗凝效果基本一致。

2.3 出血及MACE发生情况

本研究中,PCI术后30d内出血事件发生率很低,比伐卢定组发生1例与药物可能不相关的穿刺部位皮下淤血事件(主要的出血事件包括重要脏器的出血、穿刺部位渗血、淤血),在本研究中两组间均未发生MACE。

3 讨论

普通肝素在临床上应用已有数十年,目前在PCI术中已作为常规抗凝药物使用^[2],它主要通过和抗凝血酶Ⅲ以1:1结合后激活抗凝血酶Ⅲ,从而抑制凝血酶和凝血因子Xa结合效应发挥抗凝作用。但是,长期大量的研究发现,从药理机制方面考虑,普通肝素存在一些明显的缺陷,如:对结合于纤维

蛋白上的凝血酶或纤维蛋白降解产物及结合于血小板上的因子Xa因子无抑制作用；肝素诱导的血小板减少症发生率高，增加了血栓事件的风险；与诸多血浆蛋白呈非特异性结合，抗凝效应不稳定，个体差异较大^[3,4]。比伐卢定是近年来新出现的直接凝血酶抑制剂，有效成分为水蛭素衍生物片段，是人工合成的含20个氨基酸的多肽^[5]，近年来诸多国际研究表明，比伐卢定对凝血酶具有高度选择性，且无需辅助因子，可有效对抗血循环中以及和血凝块结合的凝血酶，并抑制所有凝血酶催化或诱导的反应，包括纤维蛋白形成凝血因子V，VIII，XIII激活及蛋白酶激活受体介导的血小板激活，并且，比伐卢定与凝血酶的作用可逆、持续时间短，效果及安全性更高，国内外已广泛应用于急性冠脉综合征急诊及择期PCI中的抗凝治疗^[6-9]。本研究两组患者在PCI术中的抗凝效果基本一致，说明比伐卢定在老年不稳定型心绞痛患者PCI术中的应用效果是肯定的。

另外，目前抗凝治疗中的出血风险已经受到高度重视^[10,11]，本研究中，比伐卢定组发生1例与药物可能不相关的穿刺部位皮下淤血事件（主要的出血事件包括重要脏器的出血、穿刺部位渗血、淤血），两组间均未发生MACE。血浆中多种凝血因子在肝合成，老年人随着增龄肝血流量减少，代谢合成能力减退，凝血因子的合成减少、质量下降都会不同程度地引起凝血功能的紊乱；血小板来源于骨髓成熟的巨核细胞，受血小板生成素调节，不仅在初级止血中起重要作用，而且与凝血因子之间有密切关系，老年人骨髓造血功能下降引起血小板数量及质量的下降，导致出血的风险增加。新药比伐卢定良好的安全性和耐受性与其作用机制及代谢方式有关。比伐卢定可与凝血酶催化位点发生特异性结合，从而直接抑制凝血酶的活性，一旦结合，凝血酶就断开比伐卢定氨基端的Pro-Arg键，没有了氨基端与底物识别位点结合的羧基端对凝血酶的抑制力大大降低，从而其抗凝作用消失，但其与凝血酶的作用是可逆的，且作用时间较短，肾功能正常个体半衰期仅为25min，引起凝血功能紊乱的可能性不大^[12,13]，老年人，如果肾功能正常，可以很快从体内消除，但合并重度肾功能不全，依赖透析者不宜使用。另外，作为新型的直接凝血酶抑制剂，比伐卢定不与血小板因子4（platelet factor 4, PF4）结合，其抗凝活性不受血小板释放的PF4影响，不会引起抗体介导的血小板减少症，而肝素引起的血小板减少症在老龄患者中更容易发生^[14,15]，所以，比伐卢定在此类患者中具有更好的临床应用价值。

综上所述，本研究的初步结果显示，比伐卢定

可安全有效地用于择期接受PCI治疗的老年不稳定型心绞痛患者，但本研究由于样本例数偏少，尚有待于扩大样本进一步研究。

【参考文献】

- [1] 朱春燕, 郭瑞臣, 郭新庆. 抗凝药比伐卢定的研究进展[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2010, 22(2): 74-76.
- [2] Doll JA, Nikolsky E, Stone GW, *et al.* Outcomes of patients with coronary artery perforation complicating percutaneous coronary intervention and correlations with the type of adjunctive antithrombotic therapy: pooled analysis from REPLACE-2, ACUITY, and HORIZONS-AMI trials[J]. J Interv Cardiol, 2009, 22(5): 453-459.
- [3] Bates SM. Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin[J]. Am J Cardiol, 1998, 82(8): 12-18.
- [4] Kleiman NS, Klem J, Fernandes LS, *et al.* Pharmacodynamic profile of the direct thrombin antagonist bivalirudin given in combination with the glycoprotein II b/III a antagonist eptifibatide[J]. Am Heart J, 2002, 143(4): 585-593.
- [5] 权菊香, 王燕龙. 直接凝血酶抑制剂比伐卢定的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(3): 231-233.
- [6] White HD. Pharmacological and clinical profile of bivalirudin in the treatment of patients with acute coronary syndrome[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(5): 529-538.
- [7] 池卫峰. 2011年ESC非ST段抬高急性冠脉综合征管理指南之抗凝治疗解读[R]. 中国医学论坛报, 2011-09-29 (C8).
- [8] 黄 颢, 钱海燕, 李志忠, 等. 国产比伐卢定对急性冠状动脉综合征患者介入术中凝血功能的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2012, 31(5): 545-547.
- [9] Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, *et al.* Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2006, 355(21): 2203-2216.
- [10] 郭静莹, 刘 健. 抗凝治疗出血与缺血的平衡[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(1): 1-3.
- [11] 周玉杰, 闫振纲. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期抗凝新视点[J]. 心肺血管病杂志, 2008, 27(1): 52-54.
- [12] Yavin YY, Wolozinsky M, Cohen AT. New antithrombotics in the prevention of thromboembolic disease[J]. Eur J Intern Med, 2005, 16(4): 257-266.
- [13] West N. Bivalirudin: role in current percutaneous coronary intervention practice[J]. Br J Hosp Med(Lond), 2005, 66(12): 687-689.
- [14] Augoustides JG. Update in hematology: heparin-induced thrombocytopenia and bivalirudin[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(2): 371-375.
- [15] Prechel M, Walenga JM. The laboratory diagnosis and clinical management of patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. Semin Thromb Hemost, 2008, 34(1): 86-96.

（编辑：王雪萍）