

## 冠心病研究

国产比伐卢定用于急性 ST 段抬高型心肌梗死患者  
急诊介入治疗术中的临床研究

孙婧, 田军, 刘军翔, 杨国红, 李东霞, 赵季红, 周欣, 姜铁民, 李玉明

## 摘要

目的: 探讨国产注射用比伐卢定对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者急诊介入治疗 (PCI) 术中凝血功能的影响及安全性评价。

方法: 随机选择 75 例 STEMI 行急诊 PCI 的患者, 术中用普通肝素 (肝素组,  $n=35$ ) 或国产注射用比伐卢定 (比伐卢定组,  $n=40$ ) 抗凝。分别于 PCI 术前、用药后 5 min、术后即刻、停药后 30 min、1h、2 h 检测激活全血凝固时间 (ACT)。用药前、用药结束后 6、24、72 h 静脉采血, 检测凝血功能四项指标即活化部分凝血酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT) 和纤维蛋白原 (FIB)。

结果: 比伐卢定组用药后 5 min 测定的 ACT 均能达到 PCI 手术所要求的  $ACT > 225$  s, 而肝素组有 1 例患者未能达到要求需要追加剂量。PCI 术中两组均能维持  $ACT > 225$  s。停药后, 比伐卢定组较肝素组 ACT 降低, 停药 30 min、1 h、2 h 的 ACT 值比伐卢定组均低于肝素组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。比伐卢定组与肝素组比较, 术后凝血功能四项指标、PCI 术后 30 d 无心脏事件生存率差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), PCI 术后 24 h 内轻度出血的发生率降低 (0 vs 11.43%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

结论: 与常规肝素抗凝相比, 国产注射用比伐卢定作为抗凝剂应用于 STEMI 患者急诊介入治疗中, 起效更快, 效果更强, 而且半衰期更短, 提示国产比伐卢定可以安全有效地应用于急诊 PCI 术中的抗凝治疗。

关键词 比伐卢定; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

**Clinical Effect of Domestic Bivalirudin During Emergent Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction**

SUN Jing, TIAN Jun, LIU Jun-xiang, YANG Guo-hong, LI Dong-xia, ZHAO Ji-hong, ZHOU Xin, JIANG Tie-min, LI Yu-ming.

Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin (300070), China

Corresponding Author: TIAN Jun, Email: tianjun66@126.com

## Abstract

Objective: To evaluate the safety and anticoagulant efficacy of domestic bivalirudin injection during emergent percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: A total of 75 STEMI patients were randomly divided into 2 groups according to anticoagulant used in emergent PCI procedure. Bivalirudin group, the patients received intravenous domestic bivalirudin,  $n=40$  and Heparin group,  $n=35$ . The activated clotting time (ACT) was tested at pre-PCI, 5 minutes after medication, immediately after PCI, 30 minutes, 1 hour and 2 hours after medication respectively. The activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) level were measured at before medication and 6, 24, 72 hours after medication.

Results: All patients in Bivalirudin group had  $ACT > 225$  s at 5 min after medication as PCI requirement, while 1 patient in Heparin group could not reach the requirement and the extra dose was added. Both groups maintained  $ACT > 225$  s during PCI procedure. Bivalirudin group had the lower ACT levels than those in Heparin group at 30 min, 1- and 2-hour after the medication,  $P < 0.05$ . The post-PCI levels of APTT, PT, TT and FIB were similar between 2 groups, all  $P > 0.05$ . The no-cardiac event surviving rate at 30 days after PCI in Bivalirudin group and in Heparin group were

作者单位: 300070 天津市, 天津医科大学研究生院(孙婧); 武警后勤学院附属医院 心脏内科(孙婧、田军、刘军翔、杨国红、李东霞、赵季红、周欣、姜铁民、李玉明)

作者简介: 孙婧 主治医师 博士研究生 主要从事冠心病基础与临床研究 Email: sunjing060601@163.com 通讯作者: 田军 Email: tianjun66@126.com  
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2014) 07-0497-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2014.07.005

similar  $P>0.05$  and the mild bleeding at 24 hours after PCI in Bivalirudin group was lower (0 vs 11.43)%,  $P<0.05$ .

Conclusion: Compared with heparin, domestic bivalirudin may take faster effect, with shorter half-life period for anticoagulation during emergent PCI procedure in STEMI patients.

**Key words** Bivalirudin; Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention

(Chinese Circulation Journal, 2014,29:497.)

比伐卢定 (bivalirudin) 是 2000-12 由美国食品与药品监督管理局 (FDA) 批准上市直接凝血酶抑制剂之一, 是一种合成的含 20 肽的凝血酶直接、特异、可逆抑制剂, 通过直接与凝血酶结合, 阻断凝血酶与底物的结合发挥作用。目前, 比伐卢定在国外已经广泛应用于急性冠状动脉 (冠脉) 综合征患者急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术中和术中抗凝治疗<sup>[1,2]</sup>, 并已逐渐应用于择期 PCI 的术中抗凝治疗<sup>[3]</sup>。与普通肝素相比, 其抗凝疗效即预防缺血性事件相当, 但其最大的优势在于出血副作用较少<sup>[4,5]</sup>。但国内相关研究较匮乏。本文报道国产注射用比伐卢定对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者急诊介入治疗术中凝血功能的影响及安全性的评价。

## 1 对象和方法

研究对象: 选取 2013-01 至 2014-01 我院收治的 STEMI 行急诊 PCI 患者 75 例, 男 41 例, 女 34 例。入选标准: ①年龄 18~70 岁, 性别不限; ② STEMI 符合行急诊介入治疗条件者。排除标准: ①年龄 > 70 岁或 < 18 岁; ② PCI 前 4 h 内静脉注射过普通肝素、12 h 内皮下注射过低分子肝素者或长期服用华法林治疗者; ③ PCI 前 12 h 内进行溶栓治疗者; ④ 有出血倾向, 包括 3 个月内消化道出血、6 个月内脑出血和 3 个月内脑梗死病史不宜行 PCI 术者; ⑤ 严重粒细胞和血小板缺乏不宜行 PCI 术者或有肝素诱导的血小板减少症病史者; ⑥ 严重高血压 (血压 > 180/110 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) 且目前没有控制者; ⑦ 肝肾功能指标高于正常值上限的 1~5 倍者 (由心肌梗死所致的肝功能指标升高除外); ⑧ 近 1 个月内有深部穿刺及大手术病史者; ⑨ 有肝素类或生物制品过敏史者; ⑩ 孕妇、哺乳期或有生育计划的女性患者。所有入选者均签署知情同意书。

研究方法: 采用随机数字法将入选病例随机分为肝素组 ( $n=35$ ), 比伐卢定组 ( $n=40$ )。肝素组在 PCI 前静脉注射肝素钙 (天津生物化学制药公司

生产, 规格: 10 000U/支) 130 U/kg, 根据静脉注射 5 min 后监测激活全血凝固时间 (ACT) 的结果, 若 ACT < 225 s, 应再静脉注射肝素钙 3 000 U, 若手术时间超过 1 h, 则追加肝素钙 1 000 U。比伐卢定组在 PCI 前静脉注射国产比伐卢定 (由信立泰公司提供, 规格: 25 mg/瓶)。0.75 mg/kg 作为负荷剂量, 立即持续静脉注射 1.75 mg/(kg·h) 至手术完, 根据静脉注射 5 min 后检测激活的 ACT 结果, 若 ACT < 225 s, 则需再静脉注射比伐卢定 0.3 mg/kg。

合并用药: ①两组患者拔管后 4 h, 均常规使用皮下注射低分子肝素, 连续 5 d; ②两组患者术前至少给予氯吡格雷 300 mg/d 及阿司匹林 300 mg/d, PCI 术后需常规服用阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 最少 30 d。

疗效评价指标: ①抗凝疗效: 以导管室测定的 ACT 为衡量抗凝效果的标准, 采用凝血功能测试仪 (Medtronic, USA) 测定 ACT, 分别在 PCI 前、注射比伐卢定或肝素后 5 min、术后即刻、停药后 30 min、1 h、2 h 各检测一次, 要求术中 ACT  $\geq$  225 s。分别在术前、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)。② PCI 成功率定义为冠脉造影证实靶病变残余狭窄小于 20% 且术后 24 h 内无严重冠脉事件 (死亡、急性心肌梗死、冠脉穿孔、心包填塞、无再流现象、分支闭塞、紧急外科冠脉旁路移植术)。③ PCI 术后 30 d 无心脏事件 (死亡、心肌梗死、靶血管血运重建) 生存率。

安全性评价指标: 出血: 参照比伐卢定在国外的上市研究 REPLACE-2 的出血判断标准<sup>[6]</sup>, 将出血分为术后 24 h 内和 30 d 内严重或轻度出血, 严重出血定义为: 大量出血或出血危及生命, 如颅内出血、腹膜后出血, 或出血使血红蛋白下降大于 30 g/L (或红细胞压积下降幅度大于 10%), 或必须输血 2 单位以上。轻度出血定义为: 明显的出血 (如肉眼血尿、呕吐鲜红色血液或呕吐物为咖啡色且隐血试验阳性、黑便且隐血试验阳性、穿刺部位血肿) 并引起血红蛋白下降幅度介于 20~30 g/L (或红细胞压积下

降幅度小于10%)。

统计学方法:所有数据经SPSS 14.0统计软件处理,计量资料以均数±标准差表示。两组间比较采用t检验,率的比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者基线资料的比较:两组患者年龄、性别、体重、APTT、TT、PT、FIB、血小板计数等,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。表1

表1 两组患者基线资料的比较( $\bar{x}\pm s$ )

	肝素组(n=35)	比伐卢定组(n=40)
年龄(岁)	61.24±4.57	63.26±5.34
男性[例(%)]	19(54.3)	22(55.0)
体重(kg)	67.41±8.67	67.12±9.71
高血压[例(%)]	26(74.3)	28(70.0)
糖尿病[例(%)]	8(22.9)	9(22.7)
脑血管病[例(%)]	4(11.4)	5(12.5)
术前活化部分凝血时间(s)	26.43±4.12	26.17±3.28
术前凝血酶时间(s)	18.13±1.68	18.74±2.39
术前凝血酶原时间(s)	10.74±0.86	10.93±0.71
术前纤维蛋白原(s)	2.57±0.61	2.64±0.76
血小板计数( $\times 10^9$ )	190±40	205±50
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	104.51±14.26	109.34±12.74

两组患者不同时间点的ACT变化的比较:用药后5 min测定的ACT:比伐卢定组40例患者ACT均>225 s;肝素组有34例患者ACT>225 s,肝素组有1例患者未能达到要求需要追加剂量。PCI术中两组均能维持ACT>225 s。停药30 min、1 h、2 h,比伐卢定组较肝素组的ACT均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。图1

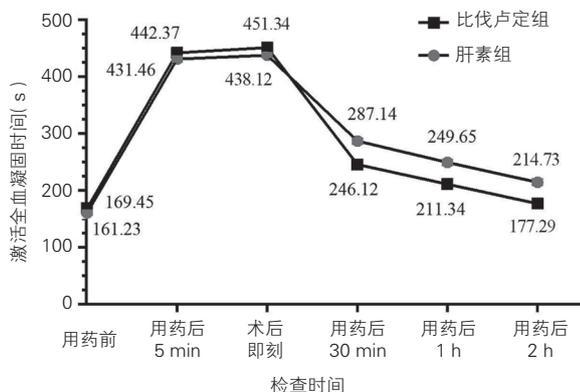


图1 两组患者不同时间点抗凝结果比较

两组患者术后凝血四项比较:监测两组术后凝血四项比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。表2

表2 两组患者术后凝血四项比较( $s, \bar{x}\pm s$ )

	肝素组(n=35)	比伐卢定组(n=40)	P值
术后6 h			
活化部分凝血酶时间	33.61±8.42	30.84±4.83	0.08
凝血酶原时间	11.42±0.68	11.29±0.74	0.433
凝血酶时间	34.45±6.36	32.73±4.69	0.183
纤维蛋白原	2.38±0.59	2.46±0.51	0.531
术后24 h			
活化部分凝血酶时间	26.45±2.94	26.41±2.34	0.819
凝血酶原时间	11.14±0.64	11.09±0.73	0.755
凝血酶时间	19.53±2.31	20.14±2.47	0.275
纤维蛋白原	2.51±0.65	2.63±0.69	0.443
术后72 h			
活化部分凝血酶时间	27.12±3.95	26.84±3.18	0.735
凝血酶原时间	10.52±0.65	10.44±0.67	0.603
凝血酶时间	19.47±2.34	19.24±2.36	0.674
纤维蛋白原	2.64±0.61	2.83±0.72	0.225

两组患者PCI手术成功率及术后30 d无心脏事件生存率情况:比伐卢定组和肝素组PCI手术成功率均为100%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。比伐卢定组和肝素组PCI术后30 d无心脏事件生存率分别为100%和99.3%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。肝素组有1例患者围手术期发生猝死。

两组患者PCI术后24h内出血情况:比伐卢定组轻度出血的发生率[0(0例)]比肝素组轻度出血的发生率[11.43%(4例)]低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肝素组有2例严重消化道出血,比伐卢定组无严重出血。

## 3 讨论

PCI开通心肌梗死相关冠脉(IRA)是治疗STEMI的有效治疗方法<sup>[1]</sup>。比伐卢定是用于PCI术中的一种抗凝药物,主要通过抑制IIa因子而发挥抗凝效果,由于其半衰期短,停药后抗凝作用很快消失,特别适用于各种需要短期高强度抗凝治疗的患者<sup>[2-7]</sup>。近年来国内外针对比伐卢定的抗凝作用先后完成一系列临床试验,如HORIZONS、REPLACE-2、ACUITY、PROTECT-TIMI-30等,证明该药可安全有效地用于经皮冠脉介入治疗、不稳定型心绞痛、心肌梗死溶栓辅助治疗,外周血管介入治疗、心肺移植手术及肾功能不全患者抗栓治疗<sup>[8-12]</sup>。本研究以接受急诊PCI的STEMI患者为研究对象,对比国产比伐卢定和肝素在急诊PCI术中的抗凝效果和对临床终点事件的影响,结果显示:国产比伐卢定在维持急诊PCI术中ACT在有效抗凝治疗范围内、保证手术成功率及30d无心脏事件生存率方面与肝素疗效相当,但出血发生率

显著低于肝素, 与国外类似研究的结论一致<sup>[5, 6, 13]</sup>。初步显示国产比伐卢定可以安全有效地应用于急诊 PCI 术中的抗凝治疗。分析比伐卢定减少出血事件的可能机制, ① 抗凝作用可逆而短暂, 既可灭活与纤维蛋白结合的凝血酶, 也可灭活血中游离的凝血酶, 正如本研究结果显示停止用药后比伐卢定组的 ACT 恢复得比肝素组更快。② 直接抑制凝血酶, 不受血小板释放的代谢产物的影响。③ 比伐卢定不与血浆蛋白结合, 抗凝效果个体之间差异较小。④ 不引起抗体介导的血小板减少症。在缺血事件风险大致相当的情况下, 出血事件减少意味着改善预后、死亡率降低。特别是对于出血风险相对高的患者选择比伐卢定可能具有更大的优势, 如发生出血, 停药后凝血功能恢复的更快, 更安全。

总之, 本研究结果表明国产比伐卢定具有起效快、抗凝作用强, 半衰期短, 安全性高等优点, 能满足急诊 PCI 围手术期的抗凝要求。因本研究尚在起步阶段, 病例数不多, 观察时间短, 有待今后进一步大规模临床研究。

### 参考文献

- [1] 高立建, 陈纪林. 急性冠脉综合征介入治疗最新进展. 中国循环杂志, 2013, 28: 3-5.
- [2] Stone GW, White HD, Ohman EM, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy trial (ACUITY). *Lancet*, 2007, 369: 907-919.
- [3] Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin During primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2218-2230.
- [4] Schulz S, Mehilli J, Ndrepepa G, et al. Bivalirudin VS unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with stable and unstable angina pectoris: 1-year results of the ISAR-REACT3 trial. *Eur Heart J*, 2010, 31: 582-587.
- [5] 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). *Am Heart J*, 2002, 143: 847-853.
- [6] Aoki J, Lansky AJ, Mehran R, et al. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation*, 2009, 119: 687-689.
- [7] Lincoff AM, Bittl JA, Harrington PA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa a blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa a blockade during percutaneous coronary intervention; REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*, 2003, 289: 853-863.
- [8] Goto K, Lansky AJ, Fahy M, et al. Predictors of outcomes in medically treated patients with acute coronary syndromes after angiographic triage: an acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) substudy. *Circulation*, 2010, 121: 853-862.
- [9] Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation*, 2007, 116: 552-560.
- [10] 王建斌, 杨丽, 王立新, 等. 比伐卢定在冠状动脉介入治疗中的临床研究进展. 中国循环杂志, 2013, 28: 156-157.
- [11] 比伐卢定多中心临床研究协作组. 国产比伐卢定用于冠状动脉介入治疗术中抗凝的疗效和安全性评价. 中国循环杂志, 2011, 26: 331-333.
- [12] 马岚, 姚义安, 李继敏, 等. 国产注射用比伐卢定对冠状动脉介入治疗患者凝血功能的影响. 中国心血管杂志, 2012, 17: 189-192.
- [13] Rassen JA, Mittleman MA, Glynn RJ, et al. Safety and effectiveness of Bivalirudin in routine care of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2010, 31: 561-572.

(收稿日期: 2013-11-11)  
(助理编辑: 曹洪红)

### 读者·作者·编者

## 欢迎关注《中国循环杂志》微信和微博

《中国循环杂志》是一本有着近 30 年历史的, 以专业、严谨、务实态度, 刊登高质量、高水准学术论文的学术期刊。

《中国循环杂志》是一个标记中国心血管病研究进展的符号, 一个让医者捕捉更多心血管专业信息的平台。

与时俱进, 也是一本有品质的学术期刊所必备的特征之一。随着互联网在媒介传播领域的渗透, 当前已是一个信息大爆炸的时代, 微信和微博等各种新颖、快速、高效的信息传播手段席卷而来。为了不让发表在《中国循环杂志》上的优秀论文束之高阁、尘封暗室, 让更多的医生了解全球心血管领域的最新进展, 杂志的官方新浪微博(中国循环杂志官方微博 V)、官方微信(微信号: zhongguoxunhuanzazhi)也陆续上线。

学术应该是透亮的, 像阳光那样, 照亮大多数人的生活。希望广大医生和科研工作者关注《中国循环杂志》的微博和微信, 共同努力推动中国的学术发展, 改善公众健康。



官方微信



官方微博