磺达肝癸钠治疗非 ST 段抬高型心肌梗死的合理疗程探讨

徐颖杰，王　寅*
（上海交通大学医学院附属同仁医院心内科，上海 200050）

摘要：目的 观察不同疗程磺达肝癸钠治疗非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 的有效性和安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照研究，入选收住我院心内科确诊的 NSTEMI 患者共 221 例，随机分为短疗程组 (110 例) 和长疗程组 (111 例)，两组均给予常规基础药物治疗。短疗程组给予磺达肝癸钠一日 2.5 mg，持续 3 d ；长疗程组给予磺达肝癸钠一日 2.5 mg，持续 7 d。观察治疗 30 d 内两组主要不良心血管事件的发生情况，包括心源性死亡、非致死性再次心肌梗死、靶器官再次血运重建及再发心绞痛例数，同时统计两组出血发生率及治疗前后血小板计数。**结果** 两组心源性死亡、非致死性再次心肌梗死、靶器官再次血运重建及再发心绞痛发生率比较，组间差异无统计学意义 (P>0.05)。两组治疗前后血小板计数比较，差异无统计学意义 (P>0.05)。两组均无严重出血事件发生，但短疗程组出血发生率明显低于长疗程组 (P<0.05)。**结论** 磺达肝癸钠治疗 NSTEMI，3 d 疗程的有效性不劣于 7 d 疗程。同时，短疗程组的出血事件较长疗程组少，安全性更高。

关键词：非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) ；磺达肝癸钠 ；应用评价
中图分类号：R973^{+}.2；R542.2^{+}2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2015)12-0846-04
DOI：10.13683/j.wph.2015.12.011

Reasonable treatment course of fondaparinux for non-ST-segment elevation myocardial infarction

XU Ying-jie, WANG Yin*
(*Department of Cardiology Tong Ren Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200050, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the reasonable treatment course of fordaparinux in non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). ***Methods*** A total of 221 patients with NSTEMI were randomly divided into short course group (medication for 3 days) and long course group (medication for 7 days). Besides the basic treatment, the short course group's patients(n=110)received fondaparinux 2.5 mg/d for 3 days. The long course group's patients(n=111)received fondaparinux 2.5mg/d for 7 days. The cardiovascular events and bleeding incidences during 30 days of treatment was observed. ***Results*** The number of patients with primary-outcome events was similar in both two groups[7 with short course group (6.4%) *vs* 5 with long course group(4.5%), P>0.05]. The minor bleeding incidence in short course group was obviously lower than that in long course group(2.7% *vs* 11.7%, P<0.05). ***Conclusion*** In treating NSTEMI, the efficacy of 3 days course with fondaparinux is not inferior to that of 7 days course, and the short course treatment displays more security than the long course.

Key words: non-ST-segment elevation myocardial infarction(NSTEMI); fordaparinux; application evaluate

近年来，冠心病发病率及死亡率逐年升高。非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 与 ST 段抬高型心肌梗死相比，住院病死率和远期预后并无显著差异，同时 NSTEMI 较 ST 段抬高型心肌梗死临床谱更宽。NSTEMI 发病急、病情危重、猝不及防，易导致猝死 [1]。抗栓治疗和血运重建等综合治疗可降低 NSTEMI 患者的死亡率，其中抗凝治疗具有重要作用 [2]。

新型抗凝药物Ⅹ a 选择性抑制剂 —— 磺达肝癸

收稿日期：2015-01-14；**修回日期：**2015-07-22
作者简介：徐颖杰，主治医师，长期在心内科重症监护室工作，擅长诊治各类常见心血管疾病，对急性冠脉综合征等心血管急危重症诊治经验丰富。
通信作者：王　寅，副主任医师，从事心血管工作10余年，对冠心病、高血压、心律失常、心力衰竭等心血管内科疾病诊治经验丰富，尤其擅长心血管介入治疗工作。

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

钠具有强大的抗凝效果且出血风险较小[3]。美国心脏病学会（ACC）/美国心脏协会（AHA）及欧洲心脏病协会（ESC）指南均建议，无论保守或介入治疗的急性冠脉综合征（ACS）患者，磺达肝癸钠有效性和安全性佳，可优先选用；并强调出血高风险患者优先选择磺达肝癸钠[4-5]。然而，由于OASIS-5研究的疗程未超过8 d，现有指南和共识均建议治疗时间不超过8 d，但并未给出合适疗程[6]。因此，探讨其治疗NSTEMI的合理疗程对于保证疗效的前提下减少出血事件、获得最佳经济效益具有重要意义。本研究旨在探讨磺达肝癸钠在我国NSTEMI患者中抗凝治疗的合理疗程。

1 资料与方法

1.1 病例选择

采用前瞻性随机对照研究，入选2011年3月至2013年11月收住我院心内科确诊的NSTEMI患者共221例；诊断符合ACC/AHA关于NSTEMI的标准。排除标准：年龄>80岁，肌酐清除率<30 ml/min，活动性溃疡，活动性出血，细菌性心内膜炎，未控制的高血压（收缩压>180 mmHg或舒张压>110 mmHg），在过去3个月内有脑卒中病史、糖尿病视网膜病变，血小板计数（PLT）<100×10^9/L，严重贫血，有肝素过敏史或因肝素引起血小板减少症（HIT）病史。

1.2 药品

磺达肝癸钠，商品名：安卓，葛兰素史克（中国）投资有限公司生产，生产批号：0315A，0328，6074，6078，6093，6094，包装规格为0.5 ml：2.5 mg。

1.3 方法

患者按随机原则分为短疗程组（n=110）和长疗程组（n=111）。两组均给予硝酸酯类药物、β受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素受体阻断剂（ARB）、他汀类药物以及氯吡格雷或阿司匹林肠溶制剂等常规基础药物治疗。两组均给予磺达肝癸钠皮下注射（脐旁）治疗，其中短疗程组一日2.5 mg，持续3 d；长疗程组一日2.5 mg，持续7 d。

1.4 观察指标

统计治疗后30 d内两组心脏事件的发生情况，包括心源性死亡、再发心绞痛、非致死性再次心肌梗死、靶器官再次血运重建等主要不良心脏事件（MACE）发生情况。同时统计两组发生出血的例数及治疗前后血小板计数。

1.5 统计学处理

使用SPSS17.0统计软件分析，计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用t检验；两组率的比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者年龄、性别、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、Killip分级和接受再灌注治疗等组间差异无统计学意义（P>0.05，表1），具有可比性。

2.2 30 d内心脏事件发生情况

表2显示，30 d内发生心源性死亡、再发心绞痛、非致死性再次心肌梗死及靶器官再次血运重建病例数，短疗程组与长疗程组相比，组间差异无统计学意义（P>0.05）。

2.3 发生出血病例数及治疗前后PLT比较

短疗程组出血事件共3例，1例为泌尿道出血，2例为牙龈出血；长疗程组出血事件共13例，4例为皮下出血，3例为泌尿道出血，2例为消化道出血，

表1 两组患者基线资料比较

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	高血压/例	糖尿病/例	吸烟史/例	Killip分级(1/2/3)/例	再灌注治疗/例
短疗程组(n=110)	72/38	68.77±9.449	92	45	43	75/26/9	34
长疗程组(n=111)	67/44	69.86±8.847	84	50	41	83/22/6	44

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 患者 30 d 内心脏事件发生情况比较（单位：例）

组别	心源性死亡	心绞痛	非致死性再次心梗	再次血运重建	MACE
短疗程组(n=110)	4(3.6%)	29(26.4%)	2(1.8%)	1(0.9%)	7(6.4%)
长疗程组(n=111)	3(2.7%)	25(22.5%)	1(0.9%)	1(0.9%)	5(4.5%)

1 例为呼吸道出血，1 例为牙龈出血，1 例同时发生牙龈及泌尿道出血，1 例同时发生牙龈及呼吸道出血。两组均无严重出血事件发生。表 3 显示，两组出血情况比较组间差异具有统计学意义 (P<0.05)，短疗程组出血发生率明显低于长疗程组；治疗前后 PLT 比较，两组差异无统计学意义 (P>0.05)。

表 3 30 d 内出血发生率及治疗前后 PLT 比较

组别	出血[例(%)]	血小板计数(×10^9)	
		治疗前	治疗后
短疗程组(n=110)	3(2.7)*	198.72±51.417	205.76±56.868
长疗程组(n=111)	13(11.7)	208.35±89.922	217.86±100.682

与长疗程组相比，*P<0.05

3 讨论

ACS 患者中大约 70% 存在斑块破裂或伴血小板聚集形成白色血栓致冠状动脉不完全阻塞，临床表现不稳定型心绞痛及急性 NSTEMI[7]。因 NSTEMI 患者冠状动脉内血栓成分主要是血小板为主的白色血栓，临床溶栓治疗无效，可通过抗血小板聚集和抗凝治疗阻断血小板进一步聚集及阻断其诱发的凝血瀑布进而阻止红色血栓形成，因此抗血小板聚集和抗凝治疗成为 NSTEMI 患者急性期最重要的治疗措施 [2]。

磺达肝癸钠是一种人工合成的戊糖钠的甲基衍生物，是高选择性 X a 因子抑制剂。由于化学结构及抑制 X a 因子作用靶点明确，具有低变异性和高再生性的线性药物动力学特征，因而具有可预测的剂量效应，绝对生物利用度接近 100 %；皮下注射后能够快速、完全被吸收，迅速起效，半衰期为 15 ～ 17 h；没有剂量依赖性，一日给药 1 次作用可维持 24 h。磺达肝癸钠主要以原形通过肾脏排泄，只抑制游离的 X a 因子，所以不延长 PT 和 APTT，不需监测。另外，磺达肝癸钠不抑制细胞色素 P450 同工酶，口服华法林、阿司匹林和地高辛等药物时不会影响其药动学参数 [8]。鉴于磺达肝癸钠在抗凝治疗中的诸多优势，2007 年 ACC/AHA 和 ESC 先后在更新的 NSTE—ACS 指南中推荐使用磺达肝癸钠 [4-5]。《选择性 Xa 因子抑制剂 - 磺达肝癸钠急性冠脉综合征临床应用中国专家共识》也明确了磺达肝癸钠对我国急性冠脉综合征患者抗凝治疗的优越地位 [9]。

然而，当越来越多的循证证据证明抗栓治疗可极大改善 NSTEMI 患者预后的同时，临床也应注意患者出血风险的相应增加。2007 年 ESC 指南明确指出在急性心肌梗死治疗中减少出血和治疗缺血同等重要 [10]。大量研究表明，发生出血事件的心肌梗死患者预后明显差于未发生出血事件者 [6,11]。因此，确定合理的抗凝时间对于减少患者出血事件，改善预后具有非常重要的意义。

本研究结果显示，NSTEMI 患者接受磺达肝癸钠抗凝治疗 3 d 与 7 d 比较，两者发生心源性死亡、再发心绞痛、非致死性再次心肌梗死及靶器官再次血运重建，两者差异无统计学意义 (P>0.05)；同时，短疗程组发生出血事件例数明显少于长疗程组，差异具有统计学意义 (P<0.05)。表明磺达肝癸钠治疗急性 NSTEMI 患者，抗凝治疗 3 d 的疗效不劣于 7 d，而出血风险明显小于抗凝治疗 7 d；这对于减轻患者出血风险，改善患者预后，减少患者治疗费用，节约社会医疗资源具有积极的作用。在临床上，对于出血风险较大的患者，可选择磺达肝癸钠抗凝治疗 3 d，在减少治疗费用的同时，也有助于减少出血事件的发生。

4 结论

磺达肝癸钠治疗急性 NSTEMI，3 d 疗程的有效性不劣于 7 d 疗程，出血事件较少，安全性更高，值

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

得临床推广应用。

参考文献：

[1] 沈洪．心血管急症早期目标性救治 [J]. 中国危重病急救医学，2010, 22(2): 69-70.

[2] 中华医学会心血管病学分会、中华心血管杂志编辑委员会．不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志，2000, 28(6): 409-412.

[3] 侯小路，王方，白秀萍．磺达肝癸钠用于治疗非ST段抬高急性冠脉综合征的临床观察 [J]. 血栓与止血学，2010, 16(5): 219-221.

[4] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al*. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardlol, 2007, 50: el-e157.

[5] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-1660.

[6] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavieius S, *et al*. Comparison of fondaparinux and enoxaparln in ecute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2006, 354(14): 1464-1476.

[7] Piccini JP, Hranitzky P. Diagnostic monitoring stategies in heart failure management[J]. Am Heart J, 2007, 153(4 Suppl): 12-17.

[8] 宋莉，颜红兵．磺达肝癸钠在急性冠状动脉综合征治疗中的应用 [J]. 中华心血管病杂志，20l0, 38(5): 472-474.

[9] 急性冠脉综合征患者抗凝治疗策略亟待优化 [J]. 实用心脑肺血管病杂志，2010, 18(1): 87.

[10] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-1660.

[11] Moscuccia M, Fox KAA, Christopher P, *et al*. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the global registry of acute coronary events[J]. Eur Heart J, 2003, 24(20): 1815-1823.

（责任编辑：赵绪韬）

热烈祝贺我刊论文入选“2014年中国药学会药学期刊优秀论文奖”

近日，2014年中国药学会药学期刊优秀论文奖评选结果揭晓，我刊2011年第4期刊出的同济大学附属同济医院陆峥主任撰写的《失眠症的诊断和药物治疗现状》入选研究类论文优秀论文奖。

失眠症是最常见的夜间睡眠障碍，作为一种原发或继发状态，它既是一种症状也是一种疾病。失眠可导致患者日间功能缺陷，显著降低生活质量，给个人和社会带来严重的负面影响。通常而言，目前，促睡眠药物依然是失眠症治疗的主要方案，主要以GABA、5-羟色胺(5-HT)和组胺等神经递质和神经肽为靶点调节上述平衡状态。

随着对影响睡眠-觉醒状态多途径的认识深入，作用于新靶点的睡眠药物的研究迅速展开。虽然新型药物的特征远远超过目前失眠症的治疗方案，但目前针对失眠症的治疗仍驻留在$GABA_A$受体激动上。尽管某些新型药物的研究已进入Ⅱ或Ⅲ期临床，但离广泛应用尚有一段距离。随着新靶点得到关注并有大量新药展开研究，失眠症的联合用药可能成为现实，尤其是继发性失眠或合并其他疾病的特殊人群。在对失眠症治疗的探索中，有意义的全面的结局评估应受到重视。另外，认知行为治疗在失眠症中具有广泛认同的效果，在整体治疗方案中这些非药物治疗不容忽视。

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net