

## · 论著 ·

# 磺达肝癸钠联合替罗非班在复杂冠状动脉介入治疗的应用

李牧蔚 赵香梅 饶立新 陈岩 朱中玉 高传玉

**【摘要】 目的** 观察磺达肝癸钠联合替罗非班对择期行复杂经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者的疗效及安全性。**方法** 389例不稳定型心绞痛(UA)择期行复杂PCI手术患者,术前分别皮下注射磺达肝癸钠(192例)或依诺肝素(197例),术后联合应用盐酸替罗非班,观察术后2、4周的出血、血栓及主要不良心脏事件(MACE)的发生率。**结果** 磺达肝癸钠与依诺肝素抗凝疗效相似,术后未见重度出血发生,轻度及微量出血发生率(0比1.5%及18.2%比34.5%, $P$ 值=0.04和<0.001),术后2、4周MACE发生率差异无统计学意义(术后死亡、再发心肌梗死、顽固性心肌缺血、靶血管重建术发生率分别0.5%比0.5%、0.5%比1.0%、1.6%比1.0%、2.1%比1.5%;2周时0比0、1.0%比0.5%、1.0%比1.5%、0.5%比1.0%;4周时0.5%比0.5%、0.5%比0.5%、2.6%比2.0%、0比0.5%; $P$ 值均>0.05)。**结论** 磺达肝癸钠联合替罗非班对择期行复杂PCI患者的疗效与依诺肝素联合替罗非班相当,不良事件发生率,较安全。

**【关键词】** 血管成形术,经腔,经皮冠状动脉; 抗凝药

**The clinical efficacy and safety of fondaparinux combined with tirofiban hydrochloride in patients with acute coronary syndrome undergoing complex percutaneous coronary intervention** LI Mu-wei, ZHAO Xiang-mei, RAO Li-xin, CHEN Yan, ZHU Zhong-yu, GAO Chuan-yu\*. \*Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China  
Corresponding author: GAO Chuan-yu, Email: gaoxy2000@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy and safety of fondaparinux combined with tirofiban in patients with high risk unstable angina (UA) undergoing complex percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 389 patients were enrolled and randomized into two groups receiving either fondaparinux with tirofiban or enoxaparin with tirofiban. Bleeding, thrombosis and main adverse cardiovascular events (MACE) were compared between the two groups during hospitalization, at week 2 and week 4 after discharge. **Results** No severe bleeding was observed during hospitalization in the both groups, while lower rate of mild and minor bleeding was shown in the fondaparinux group (0 vs 1.5% and 18.2% vs 34.5%,  $P=0.04$  and  $P<0.001$  respectively). No difference was found between the two groups in the rate of MACE during hospitalization, at week 2 and week 4 weeks after discharge. The rates of death, recurrent myocardial infarction, refractory myocardial ischemia and target vessel revascularization were 0.5% vs 1.0%, 0.5% vs 1.0%, 1.6% vs 1.0% and 2.1% vs 1.5% during hospitalization; 0 vs 0, 1.0% vs 0.5%, 1.0% vs 1.5%, 0.5% vs 1.0% at week 2 after discharge; 0.5% vs 0.5%, 0.5% vs 0.5%, 2.6% vs 2.0%, 0 vs 0.5% at week 4 after discharge (all  $P$  values > 0.05). **Conclusion** The combination therapy of fondaparinux and tirofiban is of good safety and efficacy in high risk UA patients undergoing complex PCI.

**【Key words】** Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Anticoagulants

随着介入技术的提高,对复杂冠状动脉(冠脉)病变如左主干病变、分叉病变、冠脉慢性完全闭塞等

复杂病变进行经皮冠脉介入治疗(PCI)越来越多。复杂PCI手术患者的抗凝治疗要求较高,围手术期抗凝治疗不充分会引起急性及亚急性血栓而引起急性心肌梗死、猝死等急性突发事件<sup>[1-3]</sup>。而强化抗凝剂的应用又能引起出血并发症,甚至造成严重后果<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨合理应用抗凝药物,减少出血及血栓并发症的治疗方案。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.12.010

基金项目:河南省卫生厅科学创新工程项目(201003094)

作者单位:450003 郑州,河南省人民医院心内科

通信作者:高传玉,Email:gaoxy2000@yahoo.com.cn

## 资料与方法

### 一、一般资料

收集 2011 年 1 月至 2013 年 1 月河南省人民医院心内科 1670 例不稳定性心绞痛(UA)行 PCI 的患者。其中,经危险分层为中高危择期行复杂 PCI 的患者 389 例纳入本研究,男 292 例,女 97 例,年龄 30~78(60±11)岁。

1. 入选标准及有关定义:(1)年龄 18~80 岁;(2)发作性胸痛及其典型的 ST-T 改变;(3)药物不能控制的心绞痛;(4)肌钙蛋白(cTn) I 阴性(<0.04 μg/L);(5)多排 CT 示冠脉明显病变者,符合以上标准同时行复杂 PCI 术。中高危 UA 定义:(1)复发心绞痛;(2)6 个月内曾做过 PCI 或心脏冠脉旁路移植术(CABG);(3)冠脉造影显示严重狭窄病变在主干、前 3 叉、前降支近段累及分支、双支或 3 支病变。复杂 PCI 定义:主干病变、真分叉病变、钙化弯曲病变、3 个支架以上病变、2 支血管病变同时行 PCI 术。

2. 排除标准:(1)难以控制的高血压[>180/110 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)];(2)近期(<6 个月)重大手术、外伤、出血及脑血管病史;(3)3 个月内消化道出血病史;(4)严重肝肾疾病及感染者;(5)凝血障碍、血小板减少及严重贫血。

### 二、方法

1. 分组:389 例患者随机分为磺达肝癸钠组和依诺肝素组,磺达肝癸钠组 192 例;依诺肝素 197 例,PCI 术后即刻应用替罗非班。

2. 用药方案:两组均根据病情常规使用他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂、β 受体阻滞剂和硝酸酯类药物,并在双联抗血小板基础上,术前应用磺达肝癸钠(2.5 mg/d,皮下注射)或依诺肝素(60 mg 2 次/d,皮下注射)共 2 d;术前停磺达肝癸钠或依诺肝素 12 h 后行 PCI,术中应用普通肝素(1000 U/kg);术后即刻给予盐酸替罗非班(欣维宁 0.15 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,静脉注射,36 h);术后 6 h 继续应用磺达肝癸钠或依诺肝素共 3 d。

3. 观察指标:主要不良心脏事件(MACE)发生率:(1)死亡;(2)再发心肌梗死:再发胸痛持续时间>30 min,新出现的 Q 波(≥2 个导联,>0.03 s),肌酸激酶同工酶(CK-MB)或 cTnI>正常上限 3 倍;(3)再发心肌缺血:休息或轻微活动发生心绞痛,心电图呈缺血性改变;(4)靶血管重建术:再次行 PCI 或 CABG。

出血并发症:采用 TIMI 分级标准:(1)大量出血:颅内出血或明显出血,血红蛋白(Hb)降低≥50 g/L;(2)小出血:血尿、呕血,可察觉出血(Hb 30~40 g/L);未察觉出血使 Hb 降低 40~50 g/L;(3)轻微出血:可察觉出血使 Hb 降低≤30 g/L,如:牙龈出血、皮下出血等。

血栓并发症:急性及亚急性心肌梗死、急性脑血栓形成、肺及外周血管血栓或栓塞事件。

4. 统计学方法:应用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$ ,组间比较应用 *t* 检验;计数资料以百分数表示,组间比较应用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 临床资料和介入治疗情况:两组患者基础临床情况及各项指标及介入治疗情况比较,两组间差异无统计学意义(表 1,2,*P*>0.05)。

表 1 两组患者临床基本资料

临床资料	磺达肝癸钠组	依诺肝素组	<i>P</i> 值
例数(男/女)	192(148/44)	197(145/52)	0.42
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	60.1±11.1	59.8±11.4	0.79
既往心肌梗死病史[例(%)]	27(14.1)	33(16.8)	0.64
既往 CABG 或 PCI[例(%)]	18(0.94)	12(0.61)	0.37
吸烟史[例(%)]	132(68.8)	129(60.91)	0.49
高血压病史[例(%)]	128(66.7)	131(66.5)	0.97
糖尿病史[例(%)]	71(37.0)	77(39.1)	0.96
服药情况[例(%)]			
阿司匹林	188(97.9)	194(98.5)	0.68
氯吡格雷	192(100.0)	197(100.0)	>0.05
β 受体阻滞剂	109(56.8)	107(54.3)	0.63
ACEI 或 ARB 药	91(47.4)	102(51.8)	0.17
他汀类药物	190(99.0)	194(98.5)	0.67
硝酸酯类药物	94(49.0)	99(50.3)	0.80

注:CABG:冠状动脉旁路移植术;PCI:经皮冠状动脉介入治疗;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂

2. 住院期间 MACE 发生率:两组术后 2 周及 4 周 MACE 发生率差异均无统计学意义(*P*>0.05);磺达肝癸钠组出血发生率低于依诺肝素组(*P*<0.001,表 3)。磺达肝癸钠组 1 个月时血小板减少发生率明显低于依诺肝素组(表 4,*P*=0.004)。

3. 住院期间无一例大出血并发症,少量、微量出血在磺达肝癸钠组明显低于依诺肝素组(表 3,*P*=0.04,*P*<0.001)。

## 讨 论

PCI 是解除冠脉狭窄重建血液循环的有效治疗

表 2 两组患者病变及介入治疗情况比较

病变及介入情况	磺达肝癸钠组(192 例)	依诺肝素组(197 例)	P 值
左主干病变[例(%)]	21(10.9)	16(8.1)	0.34
分叉病变[例(%)]	61(31.8)	67(34.0)	0.64
多支病变[例(%)]	89(46.4)	92(46.7)	0.95
慢性闭塞病变[例(%)]	42(21.9)	48(24.4)	0.56
植入支架数(枚)	499	492	0.62
病变血管直径(mm, $\bar{x} \pm s$ )	3.20 $\pm$ 0.44	3.19 $\pm$ 0.43	0.71
植入支架直径(mm, $\bar{x} \pm s$ )	3.19 $\pm$ 0.32	3.18 $\pm$ 0.30	0.56
病变长度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	19.4 $\pm$ 5.40	20.3 $\pm$ 5.11	0.29
植入支架长度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	22.9 $\pm$ 4.50	23.0 $\pm$ 4.48	0.38
穿刺部位相关并发症[例(%)]			
大血肿	1(0.5)	2(1.0)	0.68
假性动脉瘤	0(0)	0(0)	1.00
动静脉瘘	0(0)	0(0)	1.00
PCI 相关冠脉血管并发症[例(%)]			
急性闭塞、血栓、夹层	0(0)	0(0)	1.00
导管相关血栓	0(0)	0(0)	1.00

措施,但球囊扩张对血管壁产生的压力会导致狭窄的粥样硬化斑块破裂及内膜、中膜损伤,尤其复杂病变,斑块内致血栓形成物易引起血小板黏附、聚集,形成血栓,导致冠脉部分或完全闭塞<sup>[1-3]</sup>。处理复杂 PCI 病变时一旦血栓形成,会引发大面积心肌梗死、心力衰竭、甚至死亡等严重并发症。因此,抗血小板、抗凝治疗是其治疗的重要策略,也是预防 PCI 围手术期发生出血及血栓事件的重要环节<sup>[4-5]</sup>。

理想的抗凝药物应当在有效抗栓的同时降低或不增加出血风险。依诺肝素是低分子肝素;磺达肝癸钠是人工合成的比低分子肝素更小的戊糖分子,以 1:1 的比例与抗凝血酶(AT)上的结构结合而选择性地抑制因子 Xa,并使 AT 抑制 Xa 因子的速率

增加 300 倍左右,且不与血小板结合,不抑制血小板的聚集,不与血小板因子 IV 相互作用,不影响出血时间及发生肝素诱发的血小板减少症(HIT)。盐酸替罗非班为一种高效、高选择性的可逆性 II b/III a 受体拮抗剂,不仅可以通过抑制血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a 受体,抑制血小板激活和聚集,减轻病变部位的血栓负荷,还可以抑制血小板激活过程中释放的大量缩血管物质和炎症因子,改善微循环状态<sup>[6]</sup>。

本研究选择行复杂 PCI 术的 UA 患者应用磺达肝癸钠或依诺肝素并术后联合替罗非班,观察术后 2、4 周出血、血栓事件、死亡及 MACE 发生率。结果表明:两组住院期间死亡、心肌梗死或再发心绞痛、靶血管重建发生率无明显差别。在出血方面,磺达肝癸钠组明显优于依诺肝素组,且无大出血;依诺肝素组少量出血 3 例;磺达肝癸钠组轻微出血发生率明显较依诺肝素组低。减小替罗非班用量(0.8 ~ 0.9  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-2}$ )轻微出血现象均消失;3 例消化道出血( $\text{Hb} \leq 50 \text{ g/L}$ )停用替罗非班和依诺肝素后,应用质子泵抑制剂出血均减少和停止,2 例合并贫血患者输入红细胞后症状改善,未发生严重的不良事件。观察发现替罗非班用量与出血呈正相关,剂量  $< 0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-2}$  时出血机会较少,  $> 0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-2}$  时出血发生率较高,替罗非班在中国人应用剂量偏小,以  $0.14 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-2}$  泵入更适合,既达到抗凝目的又减少出血并发症。分析依诺肝素联合替罗非班出血事件比磺达肝癸钠联合替罗非班高的原因:PCI 手术中常规应用普通肝素,术前及术后应用低分子肝素,不同分子结

表 3 两组患者主要不良心脏事件(MACE)及出血并发症发生情况比较[例(%)]

组别	例数	死亡	再发心肌梗死	顽固性心肌缺血	靶血管重建术	重度出血	轻度出血	微量出血	血小板减少
磺达肝癸钠组	192	1(0.5)	1(0.5)	3(1.6)	4(2.1)	0(0)	0(0)	35(18.2)	0(0)
依诺肝素组	197	2(1.0)	2(1.0)	1(1.0)	3(1.5)	0(0)	3(1.5)	68(34.5)	0(0)
HR(95% CI)		0.68 (0.11 ~ 4.14)	0.96 (0.82 ~ 1.15)	1.01 (0.79 ~ 1.26)	0.68 (0.11 ~ 4.14)	0(0)	1.02 (0.99 ~ 1.05)	0.42 (0.26 ~ 0.68)	0
P 值		0.68	0.97	0.97	0.68	0.00	0.04	< 0.001	0.00

表 4 两组患者术后 2 和 4 周主要不良心脏事件比较[例(%)]

组别	例数	死亡		再发心肌梗死		顽固性心肌缺血		靶血管重建术		血小板减少	
		2 周	4 周	2 周	4 周	2 周	4 周	2 周	4 周	2 周	4 周
磺达肝癸钠组	192	0(0)	1(0.5)	2(1.0)	1(0.5)	2(1.0)	5(2.6)	1(0.5)	0(0)	0(0)	0(0)
依诺肝素组	197	0(0)	1(0.5)	1(0.5)	1(0.5)	3(1.5)	4(2.0)	2(1.0)	1(0.5)	0(0)	0(0)
HR(95% CI)		0	1.03 (0.06 ~ 16.52)	1.01 (0.76 ~ 1.34)	1.03 (0.06 ~ 16.52)	0.68 (0.11 ~ 4.14)	1.30 (0.34 ~ 4.90)	0.51 (0.05 ~ 5.68)	1.01 (1.00 ~ 1.02)	0	0
P 值		1.00	0.99	0.94	0.99	0.68	0.68	0.58	0.58	1.00	1.00

构的肝素交叉应用增加了出血风险,再联合替罗非班使其出血发生率更高<sup>[7]</sup>,而磺达肝癸钠与术中应用的普通肝素抗凝机制不同,作用环节不同,不存在与普通肝素分子交叉作用,不增加出血风险。SYNERGY 研究<sup>[8]</sup>显示,低分子肝素与普通肝素在 PCI 手术期间交叉使用增加出血风险;FUTURA 研究<sup>[9]</sup>证实,接受磺达肝癸钠治疗的急性冠脉综合征(ACS)患者可以安全地在 PCI 术中使用普通肝素,不增加出血风险;OASIS-5 研究<sup>[10]</sup>结果表明磺达肝癸钠在降低 NSTEMI-ACS 的缺血事件(死亡、心肌梗死、难治性出血)上不劣于依诺肝素,更为重要的是磺达肝癸钠显著地降低了与死亡相关的大出血风险,而且提高了长期生存率。本研究与以上研究结果相似,磺达肝癸钠在高危的 ACS 患者行复杂 PCI 手术联合应用替罗非班是相对安全的,与依诺肝素联合替罗非班比较,出血并发症明显减少,而急性心肌梗死、再发心绞痛等缺血事件及 MACE 发生率无明显差异。

在血小板减少发生率方面,磺达肝癸钠联合替罗非班组肝素致血小板减少症(HIT)发生率为 0.5%,明显低于依诺肝素联合替罗非班组(3.6%),且主要发生在 1 个月左右,住院期间未见血小板减少发生。虽然低分子肝素对血小板影响小,但仍有发生 HIT 的病例,HIT 是肝素治疗过程中出现的严重并发症,据报道其发病率为 3%~5%<sup>[11]</sup>,低分子肝素为 0.6%<sup>[12]</sup>。本研究中依诺肝素组血小板减少发生率较报道偏高,考虑一方面本研究例数相对较少,一方面与 PCI 术中交叉应用普通肝素有关。

磺达肝癸钠在抗凝疗效、出血风险及 HIT 方面都具有较好的效果。尤其在复杂 PCI 术中,抗凝疗效与依诺肝素相当,出血并发症较少,不仅具有较好

的疗效,更具有较好的安全性。

## 参 考 文 献

- [1] Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 463-470.
- [2] Wöhrle J. Stent thrombosis in the era of drug-eluting stents. *Herz*, 2007, 32: 411-418.
- [3] Byrne RA, Kastrati A, Hausleiter J. The battle against stent thrombosis-to protect and to serve. *Lancet*, 2012, 380: 1365-1367.
- [4] Pham PA, Pham PT, Pham PC, et al. Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 551-567.
- [5] Arora RR, Rai F. Antiplatelet intervention in acute coronary syndrome. *Am J Ther*, 2009, 16: e29-40.
- [6] Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 179-187.
- [7] Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 468-476.
- [8] Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292: 45-54.
- [9] FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*, 2010, 304: 1339-1349.
- [10] Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 243-249.
- [11] Alvarez GF, Bihari D, Collins D. Heparin-induced thrombosis with a normal platelet count. *Crit Care Resusc*, 2007, 9: 51-53.
- [12] Shaikh N. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Emerg Trauma Shock*, 2011, 4: 97-102.

(收稿日期:2013-04-07)

(本文编辑:丁云秋)

## · 医海拾贝 ·

近日一项人群队列研究对台湾地区糖尿病患者接受左氧氟沙星、环丙沙星或莫西沙星治疗后发生严重糖代谢紊乱的风险性进行了研究,结果表明,糖尿病患者口服氟喹诺酮类药物后发生严重糖代谢紊乱的风险较大,其中莫西沙星常引发低血糖(*Clin Infect Dis*, 2013, 57: 971-980)。

日前一项巢式病例对照研究就结核分枝杆菌对新老氟喹诺酮类药物的敏感性展开对比分析,研究结果大大出乎研究者预料,新一代制剂所需最低抑菌浓度不仅不低于老一代制剂,反而比老一代要高,且新制剂引起结核分枝杆菌

gyrA 基因发生突变的频率也要高于老一代,这提醒医务工作人员对可能患有结核病的病人要谨慎使用新一代氟喹诺酮类药物(*Int J Antimicrob Ag*, 2013, 42: 232-237)。

(中国医科大学医学信息学系  
潘现伟 钟秀梅 黄亚明 编译)