

(3):352-358.

[32] Yunke Z, Guoping L, Zhenyue C. Triglyceride-to-HDL cholesterol ratio. Predictive value for CHD severity and new-onset heart failure[J]. Herz, 2014, 39(1):105-110.

[33] 高枫, 苏伟. 血浆致动脉硬化指数对冠状动脉病变严重程度的评估意义[J]. 交通医学, 2015, 29(1):50-52.

收稿日期:2015-06-11 修回日期:2015-08-18

## 比伐卢定在急性冠状动脉综合征患者 PCI 中的应用进展

魏恒争 综述 木胡牙提 审校

(新疆医科大学第一附属医院综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

### Advance in Research of Bivalirudin During Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome

WEI Hengzheng, MUHU Yati

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0725-04

中图分类号:R541.4;R973<sup>+</sup>.2

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.017

**摘要:** 比伐卢定是一种直接凝血酶抑制剂,2000 年美国食品药品监督管理局批准其应用于临床。比伐卢定通过抑制凝血酶的活性位点起效,国内外将其与其他常用的抗栓药物进行了比较研究,认为比伐卢定可以替代肝素和血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体阻滞剂应用于手术过程中的抗栓治疗。现综述比伐卢定在急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术方面的临床研究进展。

**关键词:** 急性冠状动脉综合征;肝素;血小板膜糖蛋白类;比伐卢定;经皮冠状动脉介入术

**Abstract:** Bivalirudin, as a direct thrombin inhibitor, was approved by FDA in 2000. It can inhibit the active site of thrombin. It is proposed by studies that as compared with other commonly used anticoagulants, bivalirudin can be a substitute for heparin or glycoprotein II b/III a inhibitors in patients undergoing invasive treatment. This article reviews the advance in research of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome.

**Key words:** acute coronary syndrome; heparin; glycoprotein II b/III a inhibitors; bivalirudin; percutaneous coronary intervention

肝素因起效快、抗凝效果稳定,已常规应用于经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)中,预防血栓和缺血性并发症,但也存在一定的不足,肝素诱导的血小板减少症,肝素引起的血小板活化。与肝素相比,直接凝血酶抑制剂比伐卢定在西方国家已广泛应用于 PCI 中抗凝治疗,其特点是安全性好,严重出血事件显著减少<sup>[1]</sup>,抗凝效果可预测性较强,无需重复监测凝血功能<sup>[2]</sup>,以及对血小板活性的抑制作用。现综述比伐卢定在急性冠状动脉综合征患者 PCI 的临床应用进展。

#### 1 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征

REPLACE-2 是一个随机双盲多中心对照研究,共纳入 6 010 例急诊或择期 PCI 的患者被随机分为 2

组,比伐卢定组[0.75 mg/kg 静脉推注,然后 1.75 mg/(kg·h)静脉滴注,  $n = 2\ 999$ ]加临时血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂,肝素(65 U/kg 静脉推注,  $n = 3\ 001$ )加计划 GP II b/III a 受体拮抗剂组。研究结果表明,比伐卢定组和肝素组的主要复合终点:30 d 死亡、急性再次血运重建、心肌梗死及住院期间严重出血事件发生率差异无统计学意义(9.2%: 10.0%,  $P = 0.32$ )。但比伐卢定组住院期间严重出血事件、血小板减少症发生率明显低于肝素加计划 GP II b/III a 受体拮抗剂组。比伐卢定组 1 年病死率的降低趋势持续存在,表明比伐卢定在 PCI 患者中效果持久、稳定,病死率也较低。

比伐卢定血管成形术治疗(bivalirudin angioplasty

基金项目:国家自然科学基金(81260036)

作者简介:魏恒争(1986—),住院医师,在读硕士,主要从事冠心病研究。Email:568862752@qq.com

通信作者:木胡牙提,Email:muhuyati@163.com

treatment) 研究是一个在 PCI 中比较应用比伐卢定与肝素的多中心随机双盲对照研究,共纳入 4 089 例不稳定型心绞痛患者随机分成 2 组,术前随机给予肝素 [175 U/kg 静脉推注,以 15 U/(kg·h) 维持活化凝血时间 > 350 s] 或比伐卢定 [1.0 mg/kg 静脉推注,以 2.5 mg/(kg·h) 静脉滴注 4 h,最后 0.2 mg/(kg·h) 维持 14~20 h]。研究表明 2 组间住院期间主要复合终点心肌梗死、死亡、主动脉内球囊反搏、急性血管闭塞、再次冠状动脉血运重建、紧急经皮冠状动脉旁路移植术发生率无显著差异。然而,比伐卢定组严重出血事件及输血发生率较肝素组明显下降。肝素组严重出血事件的发生率较高可能是应用大剂量肝素所致。该研究表明,在预防不稳定型心绞痛的冠状动脉血运重建过程中,缺血性并发症发生率比伐卢定组与大剂量肝素组无明显差异,比伐卢定组严重出血事件发生率也有下降趋势。

ACUITY 研究是另一个在急性冠状动脉综合征患者 PCI 过程中比较比伐卢定和肝素应用的多中心随机对照研究。该研究选取 13 819 例不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者被随机分配到 3 个治疗组:低分子肝素/肝素加 GP II b/III a 受体拮抗剂组 ( $n=4\ 603$ )、比伐卢定加 GP II b/III a 受体拮抗剂 ( $n=4\ 604$ )、比伐卢定组 ( $n=4\ 612$ )。该研究结果显示:肝素加 GP II b/III a 受体拮抗剂组和比伐卢定加 GP II b/III a 受体拮抗剂组在 30 d 严重出血事件 (5.7%:5.3%,  $P=0.38$ ) 或主要复合缺血事件 (7.3%:7.7%,  $P=0.39$ ) 差异无统计学意义;在 30 d 复合缺血事件比伐卢定组与肝素加 GP II b/III a 受体拮抗剂组 (7.8%:7.3%,  $P=0.32$ ) 无统计学差异,但其严重出血率明显降低 (3.0%:5.7%,  $P=0.001$ )。随访 1 年结果显示复合缺血事件或病死率 3 组间无显著差异<sup>[3]</sup>。ACUITY 研究表明,在不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死中,肝素加 GP II b/III a 受体拮抗剂与比伐卢定 (联用或不联用 GP II b/III a 受体拮抗剂) 效果相当。比伐卢定组较肝素加 GP II b/III a 受体拮抗剂组严重出血事件减少。

## 2 ST 段抬高型心肌梗死

HORIZONS-AMI 试验是一项在 ST 段抬高型心肌梗死患者中比较比伐卢定与肝素应用的大型随机对照实验<sup>[4]</sup>,共入选了 3 602 例接受 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死患者随机分为 2 组,1 800 例患者接受比伐卢定治疗 [0.75 mg/kg 静脉推注,然后 1.75 mg/(kg·h) 静脉滴注],1 802 例患者接受肝素 (60 U/kg 静脉推注,调整剂量维持活化凝血时间在 200~250 s) 加 GP II b/III a 受体拮抗剂治疗,所有的患者均服用阿

司匹林,服用氯吡格雷负荷剂量的患者为 95%。30 d 主要终点包括严重出血及相关不良临床事件 (包括靶血管再次血运重建、再次心肌梗死、脑卒中及死亡)。比伐卢定组较肝素加 GP II b/III a 受体拮抗剂组 30 d 不良临床事件明显下降。比伐卢定组血小板减少症发生率也明显下降,而术后 24 h 支架内血栓形成发生率较高,30 d 心源性死亡发生率较低。30 d 内支架内血栓形成及主要心血管不良事件发生率差异无统计学意义。随访 1 年结果显示,单用比伐卢定严重出血及相关不良临床事件显著降低,但是主要不良心血管事件及支架内血栓形成无明显改善,1 年比伐卢定组心源性病死率也有所下降<sup>[5]</sup>。随访 3 年的结果表明:单用比伐卢定严重出血率 (6.9%:10.5%,  $P=0.000\ 1$ )、心源性病死率 (2.9%:5.1%,  $P=0.001$ ) 以及全因死亡率 (5.9%:7.7%,  $P=0.03$ ) 均明显改善<sup>[6]</sup>。

EUROMAX 试验是另一项在 ST 段抬高型心肌梗死患者中比较比伐卢定与肝素应用的多中心大型随机对照研究<sup>[7-8]</sup>。共入选 2 198 例 ST 段抬高型心肌梗死患者随机分为比伐卢定组 (转运途中接受比伐卢定治疗) 和肝素组 (联用或不联用 GP II b/III a 拮抗剂)。所有患者均服用 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂和阿司匹林治疗。30 d 主要终点包括严重出血或非经皮冠状动脉旁路移植术相关的死亡等复合终点事件,次要终点包括再次心肌梗死、非冠状动脉旁路移植术相关的大出血或死亡等复合终点事件。研究发现,比伐卢定组较肝素组发生主要终点事件 (5.1%:8.5%,  $P=0.001$ ) 及次要终点事件 (6.6%:9.2%,  $P=0.02$ ) 有所下降。比伐卢定组较对照组大出血事件发生率 (2.6%:6.0%,  $P<0.001$ ) 也明显下降。然而,比伐卢定组急性支架血栓形成风险 (1.1%:0.2%,  $P=0.007$ ) 高于肝素组。2 组患者心肌再梗死发生率 (1.7%:0.9%) 以及病死率 (2.9%:3.1%) 无显著差异。因此,在转运途中接受比伐卢定治疗对于拟行 PCI 的患者发生大出血事件的风险降低,而急性支架内血栓形成的风险有所增加。然而,在转运途中接受比伐卢定治疗患者 30 d 的临床预后有所改善。在 HORIZONS-AMI 试验中,比伐卢定组急性支架血栓形成风险增加的可能由于 PCI 术后比伐卢定的停用,服用 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂抗血小板聚集效果还不明显,在这个时间窗内易形成急性支架内血栓,而由于肝素组应用 GP II b/III a 拮抗剂,其急性支架内血栓形成风险发生延迟或下降<sup>[9-10]</sup>。而且在 EUROMAX 研究中,比伐卢定组急性支架内血栓形成风险同样高于肝素组,提示服用 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂或比伐卢定低剂量延长使用发生急性支架内血栓形成的风

险均不能有效降低。服用 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂在 ST 段抬高型心肌梗死患者中抗血小板聚集药效的发生延迟,因此预防急性支架内血栓形成需要快速有效的抗栓药物,例如静脉内使用抗血小板聚集药物<sup>[11-12]</sup>。

BRIGHT 实验是一项比较比伐卢定与肝素在急性心肌梗死患者中,应用的大型多中心随机开放的临床实验<sup>[13]</sup>,在该研究中,纳入中国 2 194 例进行急诊 PCI 的急性心肌梗死患者随机分为肝素组(100 U/kg 静脉推注,维持活化凝血时间不超过 225 s),肝素加替罗非班组[肝素 60 U/kg 静脉推注,替罗非班 10 μg/kg 静脉推注,随后 0.15 μg/(kg·min)微量泵泵入,维持 18~36 h],比伐卢定组[0.75 mg/kg 静脉推注,随后 1.75 mg/(kg·h)静脉滴注,术后维持 30 min~4 h,必要时 0.2 mg/(kg·h),静脉滴注,不超过 20 h]。所有患者术前口服负荷剂量阿司匹林和氯吡格雷。主要终点 30 d 内净临床不良事件,包括主要不良心脏和脑血管事件(再次心肌梗死、靶血管再次血运重建、脑卒中、死亡)和出血。次要终点包括 30 d 血小板减少症、30 d 或 1 年的支架内血栓形成。研究结果显示:比伐卢定组较肝素组和肝素加替罗非班组(4.1%:7.5%:12.3%, $P<0.001$ )30 d 出血事件显著下降。比伐卢定组较肝素组和肝素加替罗非班组 30 d 净临床不良事件有所减少。各组间 30 d 主要不良心脏或脑血管事件、支架内血栓形成、血小板减少症差异无统计学意义,术后 24 h 急性支架内血栓无统计学差异。随访 1 年结果同样显示,比伐卢定组出血及相关不良临床事件显著降低,但是主要不良心脏和脑血管事件及支架内血栓形成无明显差异。比伐卢定组净临床不良事件降低主要得益于比伐卢定组较低出血事件发生率。在 BRIGHT 实验中,比伐卢定组较对照组发生急性支架内血栓风险无统计学差异,可能原因是 PCI 后给予高剂量比伐卢定[1.75 mg/(kg·h),给药时间中位数 180 min],其具有抑制血小板活性的作用<sup>[14]</sup>,从而可能在早期风险期提供了足够的抗血栓作用。并且就目前研究来说,PCI 后给予高剂量比伐卢定并不增加出血事件的发生率<sup>[15]</sup>。

### 3 总结

在不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死及 ST 段抬高型心肌梗死的急诊和择期 PCI 应用中,比伐卢定预防 PCI 缺血性事件与肝素相当,但其安全性好,严重出血事件发生率较低,还可以减少发生血小板减少症。2011 年 ACCF/AHA/SCAI PCI 指南建议,比伐卢定可用于 PCI 术常规抗凝治疗(I,B)<sup>[16]</sup>,而肝素诱导血小板减少症患者可用比伐卢定的抗凝治疗(I,B)。2012 年欧洲心脏协会 ST 段抬高型心肌梗

死诊断与治疗指南建议将比伐卢定作为直接 PCI 的常规抗凝药物(I,B)<sup>[17]</sup>。此外,2012 年中国 PCI 指南也加入了比伐卢定的相关内容,并建议:比伐卢定可用于非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征(中高危缺血风险组、极高危缺血风险组)与 ST 段抬高型心肌梗死患者的抗凝治疗(I,B)<sup>[18]</sup>。2013 年 ACCF/AHA ST 段抬高型心肌梗死指南建议:PCI 前无论是否应用过普通肝素,均推荐应用比伐卢定(I,B)。对于出血风险高的患者进行直接 PCI 时,单用比伐卢定优于联用 GP II b/III a 受体拮抗剂和普通肝素<sup>[19]</sup>。2014 年 ACC/AHA 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊疗指南:比伐卢定可用于非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 PCI 常规抗凝治疗(I,B)<sup>[20]</sup>。综上所述,比伐卢定可替代肝素用于 PCI 的抗凝治疗,且安全有效,在冠状动脉介入治疗中有很好的临床应用前景。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(5):830-839.
- [3] Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY Trial[J]. *JAMA*, 2007, 298(21):2497-2506.
- [4] 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.
- [5] Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9696):1149-1159.
- [6] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein II b/III a inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784):2193-2204.
- [7] 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.
- [8] Zeymer U, van't Hof A, Adgey J, et al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP II b/III a inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36):2460-2467.
- [9] Parodi G, Valentini R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(15):1601-1606.
- [10] Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2011, 123(16):1745-1756.
- [11] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al. Randomized assessment of ti-

- cagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6):794-804.
- [12] Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cagrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data[J]. *Lancet*, 2013, 382(9909):1981-1992.
- [13] Han YL, Guo JC, Zheng Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13):1336-1346.
- [14] Kimmelstiel C, Zhang P, Kapur NK, et al. Bivalirudin is a dual inhibitor of thrombin and collagen-dependent platelet activation in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(2):171-179.
- [15] Clemmensen P, Wiberg S, van't Hof A, et al. Acute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention: insights from the EUROMAX trial (European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography)[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(1 pt B):214-220.
- [16] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *Circulation*, 2011, 124(23):2574-2609.
- [17] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2569-2619.
- [18] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 2012 中国经皮冠状动脉介入治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4):271-277.
- [19] American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4):e78-e140.
- [20] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patient with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24):e139-e228.

收稿日期:2015-06-09

## 冠心病患者服药依从性的研究进展

陈静 综述 李兴德 审校

(昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南 昆明 650032)

### Advances in Medication Adherence of Patients with Coronary Heart Disease

CHEN Jing, LI Xingle

(Cardiology Department, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0728-04

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.018

**摘要:** 冠心病二级预防药物是冠心病防治工作的基础,而服药依从性是影响治疗结局的主要因素之一,现对冠心病患者服药依从性的定义、现状、影响因素、测量方法、改善对策,以及存在的问题及展望等做一综述,为临床工作提供帮助。

**关键词:** 冠心病;二级预防;服药依从性

**Abstract:** The secondary prevention of coronary heart disease (CHD) is the basis for prevention and treatment of CHD, however, a patient's adherence to their medication adherence is one of the main factors that affecting treatment outcome. This paper reviewed the definition, present situation, influencing factors, measurement methods, improvement methods and the problems and prospects of this field, in order to provide some help for clinical work.

**Key words:** coronary heart disease; secondary prevention; medication adherence

冠心病发病率及病死率近年在全球都呈急剧上升趋势<sup>[1]</sup>,对于冠心病患者均应接受二级预防治疗<sup>[2]</sup>。二

级预防是指对已有冠心病和/或其他动脉粥样硬化患者所进行的预防,其核心策略为优化的药物治疗和健康的