

磺达肝癸钠治疗出血高风险急性冠脉综合征患者的临床研究

刘 宇 赵 林 郭成军 李贵才

【摘要】 目的:观察磺达肝癸钠治疗高风险出血急性冠脉综合征(ACS)患者的疗效及安全性。 方法:根据 CRUSADE 积分标准筛选出血高危和极高危 ACS 患者 150 例,随机分为磺达肝癸钠组($n=50$)、依诺肝素组($n=50$)和未抗凝组($n=50$),观察各治疗组的 1 个月内主要不良心血管事件(MACE)及住院期间出血发生率。 结果:磺达肝癸钠组与依诺肝素组 1 个月内 MACE 发生率无差异(9%对 10%, $P>0.05$),未抗凝组 MACE 发生率较高(15%)。磺达肝癸钠组与未抗凝组住院期间出血发生率明显低于依诺肝素组(20%对 10%, $P<0.05$)。 结论:在出血高风险的 ACS 患者中,磺达肝癸钠可有效降低近期 MACE 发生率,而不增加出血发生率,比依诺肝素更安全。

【关键词】 磺达肝癸钠;依诺肝素;急性冠脉综合征;高出血风险

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.04.017

Fondaparinux in the treatment of acute coronary syndrome patients with high-risk bleeding LIU Yu¹, ZHAO Lin², GUO Cheng-jun², LI Gui-cai¹. 1. Department of Cardiology, the Peoples' hospital of Yanggu county, Liaocheng 252300; 2. Department of Cardiology of Beijing Anzhen Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective: To observe the efficacy and safety of fondaparinux in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) patients with high risk of bleeding. **Methods:** One hundred and fifty consecutive ACS patients were randomly divided into three groups according to different anticoagulant treatment regimen fondaparinux group($n=50$), enoxaparin group($n=50$), no-anticoagulant group($n=50$). All patients were chosen by CRUSADE scores higher or equal to 41. In hospital bleeding rate and major adverse cardiovascular events (MACE) within one month were observed and compared among the three groups. **Results:** There was no significant difference in rates of MACE during one-month follow-up between the fondaparinux and no-anticoagulant groups ($P>0.05$). The rate of MACE in fondaparinux group was lower than in no-anticoagulant group ($P<0.05$). Compared with enoxaparin group, bleeding rates in fondaparinux and enoxaparin groups were lower ($P<0.05$) and the difference of bleeding rates between fondaparinux and enoxaparin group had no statistical significance. **Conclusion:** Fondaparinux can effectively reduce the incidence of MACE in short term without increasing the incidence of bleeding event in ACS patients with high risk of bleeding. It is safer and more effective than enoxaparin.

【Key words】 Fondaparinux; Enoxaparin; Acute coronary syndrome; High risk of bleeding

急性冠脉综合征(ACS)是一组高危冠状动脉

粥样硬化性心脏病,包括不稳定型绞痛(UAP)、非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)和 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)。抗凝是 ACS 治疗的重要组成部分,明显减少了缺血事件的发生,但出血的不良反

作者单位:252300 山东省聊城市阳谷县人民医院心内科(刘宇,李贵才);100029 首都医科大学附属北京安贞医院心内科 21 病房(赵 林,郭成军)

通信作者:赵 林,Email:zhaolin770927@126.com

第一个 Xa 因子选择性抑制剂,它在有效抗凝的同时,并未明显增加患者的出血风险^[1],但其对出血高风险患者的疗效未见广泛报道。本研究观察 150 例出血高风险 ACS 患者采用不同抗凝药物的疗效,以了解磺达肝癸钠在这类患者抗凝治疗中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象与分组

2011 年 10 月至 2011 年 12 月因 ACS 在北京安贞医院心血管内科住院治疗的患者,将其中的出血高风险患者纳入本研究,共 150 例。入选标准:ACS 患者的 CRUSADE 评分≥41 分^[2]。排除标准:已知对磺达肝癸钠、依诺肝素过敏者;具有临床意义的活动性出血;急性感染性心内膜炎;肌酐清除率<20 ml/min;严重肝功能不全;患有出血性疾病及出血体质,血小板减少,接受冠状动脉旁路移植术的患者。

按照就诊顺序将患者随机分为磺达肝癸钠组($n=50$),每日 1 次皮下注射安卓 2.5 mg;依诺肝素组($n=50$),皮下注射依诺肝素 5000 IU,每日 2 次;未抗凝组($n=50$)不给予任何抗凝治疗。所有接受治疗的患者均治疗 7 d。收集患者的基础临床资料、合并症、血清肌酐水平等,3 组患者均常规使用阿司匹林、氯吡格雷、受体阻滞剂、硝酸酯类、他汀类药物。

1.2 研究终点和安全评估

终点事件:随访 1 个月内主要不良心血管事件(MACE),包括心源性死亡、新发心肌梗死及顽固性心绞痛。新发心肌梗死标准:新的胸痛>30 min;伴有新发和持续性 ST-T 改变或新的 Q 波,或两者均有;肌酸激酶同工酶升高和肌钙蛋白升高。顽固性心绞痛的标准:反复发生胸痛,每次 3~5 min,伴 ST-T 缺血性改变。

安全评估主要观察住院期间出血并发症的发生率,住院期间轻、中度出血(指皮肤和黏膜出血)及严重出血(内脏出血)的发生情况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS12.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分数($n, \%$)表示,率的比较采用 χ^2 检验;计量资料组间均值的比较采用方差分析及 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

3 组患者年龄、性别、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、肾功能、介入治疗、CRUSADE 评分等方面无差异(见表 1)。3 组 ACS 患者中 UA/NSTEMI/STEMI 构成情况无差异。

表 1 3 组 ACS 患者临床基线资料比较

项目	磺达肝癸钠组	依诺肝素组	未抗凝组
年龄(岁)	72.1±8.5	72.7±8.1	72.6±7.9
男($n, \%$)	14(28.0)	15(30.0)	16(32.0)
吸烟($n, \%$)	7(14.0)	6(12.0)	8(16.0)
高血压($n, \%$)	26(52.0)	28(56.0)	28(56.0)
糖尿病($n, \%$)	28(56.0)	27(54.0)	23(46.0)
肾功能不全($n, \%$)	26(52.0)	23(46.0)	24(48.0)
高脂血症($n, \%$)	22(44.0)	24(48.0)	21(42.0)
接受介入治疗($n, \%$)	42(84.0)	43(86.0)	41(82.0)
CRUSADE 评分	46.2±4.2	45.3±4.8	46.4±5.2

2.2 近期 MACE 随访结果

1 个月后磺达肝癸钠组与依诺肝素组 MACE 的发生率无显著差异(18%对 20%),两组均无死亡病例。未抗凝组 MACE 发生率高达 30.0%,明显高于上述两组。

与依诺肝素组相比,磺达肝癸钠组显著降低住院期间轻中度出血和严重出血的发生率(10%对 20%, $P<0.05$);未抗凝组与磺达肝癸钠组出血发生率相似,无明显差异(见表 2)。

表 2 3 组 MACE 及出血事件发生情况比较

组别	MACE ($n, \%$)	轻中度出血 ($n, \%$)	重度出血 ($n, \%$)
磺达肝癸钠组	9(18.0) ⁽¹⁾	4(8.0)	1(2.0)
低诺肝素组	10(20.0) ⁽¹⁾	8(16.0) ⁽¹⁾	2(4.0) ⁽¹⁾
未抗凝组	15(30.0)	4(8.0)	1(2.0)

注:与未抗凝组比,⁽¹⁾ $P<0.05$

3 讨论

磺达肝癸钠是第一个人工合成的 Xa 因子选择性抑制剂,它以 1 : 1 比例与抗凝血酶(AT)上的戊糖结构结合而抑制 Xa 因子,但这种结合是可逆性的^[2]。磺达肝癸钠与 AT 结合后,使 AT 抑制 Xa 的速率增加 300 倍。对 Xa 因子的抑制作用影响了凝血级联反应的进程,并抑制了凝血酶形成和血栓

增大,但磺达肝癸钠不能灭活凝血酶。此外,它与血小板没有相互作用,也不影响出血时间。OASIS-5 研究奠定了磺达肝癸钠在非 ST 段抬高 ACS 患者抗凝治疗的地位。该研究显示,用药 9 d 时磺达肝癸钠组的严重出血发生率显著低于依诺肝素组,其中磺达肝癸钠组致死性出血发生率也显著低于依诺肝素组;MACE 也明显低于依诺肝素组。因此,采用保守策略治疗 ACS 时推荐应用磺达肝癸钠,对出血风险增加的患者更推荐使用,但对于高出血风险的患者哪种药物效果更好,尚无大规模试验证实。ACUITY 研究对高龄和肾功能不全患者进行了分析,结果发现,>65 岁的患者出血的发生率明显高于<65 岁的患者,与依诺肝素比较,磺达肝癸钠抗凝治疗的出血危险较低;肾功能不全患者应用磺达肝癸钠的出血发生率显著低于依诺肝素,同时肌酐清除率 ≥ 20 ml/min 的 ACS 患者不需要减少给药剂量^[3]。杨庆辉等^[4]对>65 岁的 ACS 患者进行的研究显示,磺达肝癸钠与那屈肝素相比更安全有效。

本研究对出血高风险的 ACS 患者进行研究,结果显示,磺达肝癸钠可有效降低近期 MACE,不增加出血发生率,与依诺肝素相比,更安全有效。本研究中患者平均年龄达 72 岁,肾功能不全患者 73 例(占 48.7%),结果发现应用磺达肝癸钠可明显降低出血的发生率。本研究未纳入 STEMI 患者,因为在收集病例期间 STEMI 患者仅 4 例,得出的结论无代表性。本研究无死亡病例,原因可能与纳入的病例有关,排除了需要冠状动脉旁路移植术的患者;另外,患者接受了积极治疗,有 126 例(占 86%)

接受了冠脉介入治疗。杨雪松等^[5]研究的对象是 ACS 接受介入治疗的患者,发现磺达肝癸酸钠治疗 ACS 的有效性不劣于那屈肝素钙,出血风险小,与本研究的结果一致。

磺达肝癸钠兼顾了疗效和安全性,是高出血风险 ACS 患者的首选抗凝药物。本研究样本量小,未进行严格随机分组,未纳入 STEMI 患者,随访时间仅为 1 个月,有一定局限性。期待严格随机、对照、多中心、大规模的临床试验能够证实磺达肝癸钠对高出血风险 ACS 患者的疗效。

参 考 文 献

- [1] Sikka P, Bindra VK. Newer antithrombotic drugs[J]. Indian J Crit Care Med, 2010, 14(4): 188-195.
- [2] Nakamura M, Okano Y, Minamiguchi H, et al. Multidetector-row computed tomography-based clinical assessment of fondaparinux for treatment of acute pulmonary embolism and acute deep vein thrombosis in Japanese patients[J]. Circ J, 2011, 75(6): 1424-1432.
- [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 ACUITY trial[J]. JAMA, 2007, 298(21): 2497-2506.
- [4] 杨庆辉,刘倩倩,陈延军,等. 磺达肝癸钠与那屈肝素在 65 岁以上急性冠脉综合征患者中的临床对比研究[J]. 中国急救医学, 2011, 31(9): 803-805.
- [5] 杨雪松,曹红涛,杜云蕙,等. 磺达肝癸酸钠对急性冠脉综合征介入治疗术后的临床分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(6): 98-100.

(收稿:2012-02-20 修回:2012-03-12)

(本文编辑:丁媛媛)

• 敬告读者 •

《国际心血管病杂志》已进入“上海市卫生系列高级职称评审核心期刊目录”,可在“上海卫生人才网”查询(<http://www.shwshr.com>)。

本刊编辑部