

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.09.021

磺达肝癸钠在急性心肌梗死早期未血运重建患者中的应用

王 群, 贾 志, 梁海青, 张云强, 郭 牧, 张丽媛, 刘 玮, 宋 昱
(天津医科大学心血管病临床学院泰达国际心血管病医院 CCU, 天津 300457)

【摘 要】目的: 对比磺达肝癸钠与低分子肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)在治疗急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)早期未血运重建患者中的临床疗效与安全性。方法: 入选 302 例未早期血运重建的 AMI 患者, 随机分为磺达肝癸钠组(152 例), LMWH 组(150 例), 观察 2 组 7、30 d 期间的心血管事件以及治疗期间出血的发生率。结果: 磺达肝癸钠组 7 d 内心绞痛、再发心肌梗死、死亡、恶性心律失常、心衰发生率均较 LMWH 组明显减少(8.6% 比 18.7%, 2.6% 比 8.7%, 2.6% 比 8.0%, 3.9% 比 10.0% 与 11.8% 比 21.3%, P 均 <0.05); 磺达肝癸钠组 30 d 内主要不良心脏事件(包括再发心肌梗死/死亡/顽固性心肌缺血)均较 LMWH 组明显减少(3.9% 比 10.0%, 3.9% 比 10.7%, 3.3% 比 13.3% 与 8.6% 比 21.3%, P 均 <0.05); 磺达肝癸钠组出血事件较 LMWH 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 磺达肝癸钠可显著降低未接受早期血运重建 AMI 患者的心血管事件, 而且不增加出血风险。

【关键词】急性心肌梗死; 磺达肝癸钠; 低分子肝素; 抗凝

【中国图书分类法分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-11-17

Application of Fondaparinux in acute myocardial infarction without revascularization at early stage

WANG Qun, JIA Zhi, LIANG Haiqing, ZHANG Yunqiang, GUO Mu, ZHANG Liyuan, LIU Wei, SONG Yu
(Cardiovascular Care Unit, TEDA International Cardiovascular Hospital, Cardiovascular Clinical Institute, Tianjin Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and safety between Fondaparinux and low molecular weight heparin (LMWH) in treating acute myocardial infarction (AMI) without revascularization at early stage. Methods: Three hundred and two patients with AMI without revascularization at early stage were randomly divided into Fondaparinux group (152 cases) and LMWH group (150 cases). The cardiovascular event and bleeding incidences within 7 d and 30 d after the treatment in both group were observed. Results: The incidences of cardiovascular events (angina, recurrent myocardial infarction, death, vicious arrhythmia, heart failure) within 7 d in Fondaparinux group were obviously lower than those in LMWH group (8.6% vs. 18.7%, 2.6% vs. 8.7%, 2.6% vs. 8.0%, 3.6% vs. 10.0% and 11.8% vs. 21.3%). The incidences of major adverse cardiac events (recurrent myocardial infarction, death, refractory myocardial ischemia) within 30 d in Fondaparinux group were obviously lower than those in LMWH group (3.9% vs. 10.0%, 3.9% vs. 10.7%, 3.3% vs. 13.3% and 8.6% vs. 21.3%). There was no significant difference in incidences of bleeding events between the two groups. Conclusions: Fondaparinux can significantly reduce cardiovascular events without increasing bleeding events in patients with AMI but not undergoing revascularization at early stage.

【Key words】acute myocardial infarction; Fondaparinux; low molecular weight heparin; anti-coagulation

作者介绍: 王 群(1987-), 男, 硕士,

研究方向: 心血管病。

通信作者: 宋 昱, 男, 主任医师, Email: TDSongyu@163.com。

[3] 冯立新, 赵文新, 赵言玲. 2006-2010 年医院抗菌药物使用调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(14): 3014-3016.

Feng L X, Zhao W X, Zhao Y L. Survey analysis for antimicrobial drug use in hospital from 2006 to 2010[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2011, 21(14): 3014-3016.

[4] 马 玲, 吕惠伶, 热孜万. 连续 5 年大肠埃希菌 ESBL 监测及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(17): 1464.

Ma L, Lv H L, Re Z W. Monitoring and analysis of drug resistance of

producing ESBLs of E. coli for five consecutive years[J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2009, 6(17): 1464.

[5] 袁 明, 李冬梅. 医务人员手卫生现状观察[J]. 中国消毒学杂志, 2011, 28(3): 440-441.

Yuan M, Li D M. Observation for hand health status of the medical staff [J]. Chinese Journal of Disinfection, 2011, 28(3): 440-441.

(责任编辑: 冉明会)

在全球每年 5 500 万死亡者中,大约 30%死于心血管疾病^[1],其中 40%~50%为急性心肌梗死(Acute myocardial infarction,AMI)。AMI 是心肌缺血性坏死,为在冠状动脉病变的基础上,发生冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应心肌严重而持久的急性缺血所致。抗血小板治疗、溶栓治疗以及血管紧张素转换酶抑制剂改善了 AMI 患者的预后。但出血并发症也随之增加,出血成为患者死亡的重要预测因素^[2],选择理想的抗凝药物既能有效抗栓同时降低或者不增加患者出血风险。目前的抗凝药物没有一种能够涵盖所有适应证,并且在出血方面具有安全性。在临床实践中只能权衡缺血事件及出血风险选择用药。国外报道抗凝新药磺达肝癸钠在治疗急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome,ACS)患者^[3,4]的临床研究中具有良好的临床疗效,国内目前对此药应用的报道甚少。本研究的目的在于对比磺达肝癸钠和低分子肝素(Low molecular weight heparin,LMWH)在 AMI 未行早期血运重建患者中的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例选择 2009 年 12 月-2011 年 9 月收住院的确诊 AMI [(包括非 ST 段抬高性心肌梗死(Non-ST-segment elevation myocardial infarction,NSTEMI)和 ST 段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)]患者 302 例[均无急诊经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention,PCI)或溶栓指征],均未行急诊 PCI 或静脉溶栓,其中男 168 例,女 134 例(绝经>1 年),年龄 60~85 岁。302 例患者随机分为 2 组,磺达肝癸钠组(152 例),LMWH 组(150 例)。合并高血压 197 例,糖尿病 102 例。所有患者均签署知情同意书。排除以下患者:(1)自动出院;(2)心源性休克;(3)AMI 机械并发症;(4)血小板计数 $>450 \times 10^9$ 个/L 或 $<100 \times 10^9$ 个/L;(5)近 2 周使用华法令等影响血小板聚集功能的药物;(6)伴有严重肝肾疾病;(7)血压过高者(收缩压 >200 mmHg 或舒张压 >120 mmHg);(8)对抗凝治疗禁忌:活动性溃疡、活动性出血、细菌性心内膜炎、过去 3 个月内有卒中史、糖尿病视网膜病变以及其他加重出血危险的情况,严重的贫血,对肝素过敏史,怀孕或哺乳。2 组患者在性别、年龄、高血压、血脂、血糖、既往心血管病事件、吸烟、饮酒、是否应用欣维宁、择期 PCI、择期冠脉搭桥术(Coronary artery bypass grafting,CABG)、未行血运重建等一般资料($P>0.05$)差异无统计学意义,具有可比性(见表 1)。

表 1 2 组一般资料对比

观察指标	磺达肝癸钠组 (n=152)	低分子肝素钙组 (n=150)
年龄(岁)	73.83 ± 7.11	72.66 ± 6.94
男(例)	87	81
女(例)	65	69
高血压(例)	101	96
糖尿病(例)	52	50
血脂异常(例)	41	38
吸烟(例)	89	83
饮酒(例)	36	36
既往心血管病病史(例)	52	43
充血性心衰(例)	39	36
择期 PCI(例)	84	79
择期 CABG(例)	17	14
未行血运重建(例)	51	57
NSTEMI(例)	61	63
STEMI(例)	91	87
欣维宁(例)	48	54
静脉硝酸酯类(例)	139	136
β受体阻滞剂类(例)	103	112
ACEI 或 ARB 类(例)	71	74
阿司匹林(例)	152	150
氯吡格雷(例)	152	150
他汀类(例)	152	150

1.2 治疗方法

2 组患者入院后均给予阿司匹林、氯吡格雷、他汀类、静脉硝酸酯类、β受体阻滞剂、ACEI 或者 ARB 类等常规基础药物治疗。磺达肝癸钠组:在以上基础治疗上用磺达肝癸钠[葛兰素史克(中国)投资有限公司生产,商品名:安卓],2.5 mg 皮下注射(脐旁),1 次/d,连用 5~8 d。LMWH 组:在以上基础治疗上用 LMWH[葛兰素史克(中国)投资有限公司生产,商品名:速碧林]85 iu/kg 皮下注射(脐旁),2 次/d,连用 5~8 d。

1.3 观察指标

(1)2 组心血管事件发生情况:观察至 7 d 时心绞痛、再发心肌梗死、死亡、恶性心律失常、心衰发生例数;随访至 30 d 时再发心肌梗死、死亡、顽固性心肌缺血、主要不良心血管病事件(Major adverse cardiac events,MACE)发生例数。(2)2 组出血情况:根据 TIMI(Thrombolysis in myocardial infarction)出血分级标准^[5]:I 级为 TIMI 重度出血:①血红蛋白下降 >50 g/L 或压积下降 $>15\%$ (已知或未知出血部位,CABG 围手术期者除外);②颅内出血;③心脏压塞;④大器官自发出血(消化道或泌尿道)或非自发出血(血管穿刺或消化道插管引起)。II 级为 TIMI 轻度出血:①自发肉眼血尿、呕血或咯血、血红蛋白下降 <30 g/L;②已知出血部位,血红蛋白下降 >30 g/L,但 ≤ 50 g/L 或压积 $>10\%$;③未知出血部位,血红蛋白下降 $>$

表 2 2 组观察 7 d 时心脏事件

Tab.2 MACE within 7 d after the treatment between the two groups

组别	例数 (n)	心绞痛[n(%)]	再发心肌梗死[n(%)]	死亡[n(%)]	恶性心律失常[n(%)]	心衰[n(%)]
LMWH组	150	28 (18.7)	13 (8.7)	12 (8.0)	15 (10.0)	32 (21.3)
磺达肝癸钠组	152	13 (8.6)	4 (2.6)	4 (2.6)	6 (3.9)	18 (11.8)
P 值		0.01	0.023	0.037	0.039	0.027

表 3 2 组观察 30 d 时主要不良心脏事件

Tab.3 MACE within 30 d after the treatment between the two groups

组别	例数 (n)	再发心肌梗死[n(%)]	死亡[n(%)]	顽固性心肌缺血[n(%)]	MACE[n(%)]
LMWH组	150	15 (10.0)	16 (10.7)	20 (13.3)	32 (21.3)
磺达肝癸钠组	152	6 (3.9)	6 (3.9)	5 (3.3)	13 (8.6)
P 值		0.039	0.025	0.002	0.002

40 g/L, 但 ≤ 50 g/L 或压积下降 $>12\%$, 但小于 15% 。Ⅲ级为无显著意义出血并发症。

1.4 统计学方法

应用统计学软件 SPSS 16.0 对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用成组 t 检验, 2 组率的比较采用 χ^2 或 Fisher 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

磺达肝癸钠组 7 d 内心绞痛、再发心肌梗死、死亡、恶性心律失常、心衰例数与 30 d 内再发心肌梗死、死亡、顽固性心肌缺血、MACE 均较 LMWH 组明显减少(表 2, 3)。磺达肝癸钠组随访至 30 d 时失访 5 人, LMWH 组随访至 30 d 时失访 7 人。

磺达肝癸钠组出血事件较 LMWH 组无明显差异, 见表 4。

表 4 2 组观察治疗期间出血事件

Tab.4 Bleeding incidences during the hospitalization period

between the two groups

组别	例数 (n)	无显著意义出血 [n(%)]	轻度出血 [n(%)]	重度出血 [n(%)]
LMWH组	150	18 (12.0)	7 (4.7)	3 (2.0)
磺达肝癸钠组	152	12 (7.9)	6 (3.9)	4 (2.6)
P 值		0.233	0.758	0.507

3 讨 论

全球每年因心血管疾病致死人数约占总死亡人数的 1/3, 其中 40%~50% 为 AMI 致死, 因此及时有效治疗 AMI 刻不容缓。目前抗凝、抗血小板治疗以及血管紧张素转换酶抑制剂的应用改善了 AMI

患者的预后, 但在 AMI 抗栓治疗的同时出血也相应增加, 2007 年 ESC 指南明确指出在 ACS 治疗中防止出血和防止缺血同等重要, 防止出血能显著降低卒中、心肌梗死和死亡的危险。目前对于 STEMI, 溶栓和 PCI 均取得良好疗效, 而且 PCI 优于溶栓。由于很多基层医院受多种条件尤其是手术条件限制, 如果能提供一种有效、安全、操作简单而且广泛适用于不同医疗环境的治疗方法, 将会使很多患者受益, 这也符合循证医学(Evidence-based medicine, EBM)的发展要求。ACC/AHA 指南^[6]中, 无论保守或介入治疗的 ACS 患者, 磺达肝癸钠均为 I b 类建议, 并强调在出血高风险患者中优先选择磺达肝癸钠。ESC 指南^[7]建议, 在非紧急情况如早期介入或者保守治疗时, 磺达肝癸钠由于具有最佳有效性和安全性可优先选用(I a)。

磺达肝癸钠(商品名: 安卓)是葛兰素史克公司研发的第一个 Xa 因子抑制剂的化合专利药物, 开创了抗凝药物的新一代。安卓是一种人工合成的、活化因子 X 的选择性抑制剂。其抗血栓活性是抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)介导的对因子 Xa 选择性抑制的结果。通过选择性结合于 ATⅢ, 磺达肝癸钠增强了(大约 300 倍)ATⅢ对因子 Xa 原来的中和活性。而对因子 Xa 的中和作用阻断了凝血级联反应, Xa 因子的抑制阻碍了凝血酶的形成, 继而阻碍了纤维蛋白的形成以及 V、Ⅷ、XⅢ因子和蛋白 C 的激活, 最终抑制了血栓的形成和扩大^[8]。与普通肝素、LMWH 不同, 它是单一的戊糖成分, 完全为化学合成, 不含来源于动物的成分, 减少了病原微生物污染和资源短缺的潜在风险; 也能够保证得到由单一化学成分组成的均一产品, 确保每批产品的一致性。与传统的抗凝药物 LMWH 相比, 安卓在临床疗效和安全性方

面有着明显的优势。目前国外已进行多项多中心的随机对照双盲研究,OASIS-6^[3]试验证实对于 STE-MI 病人,特别是没有直接 PCI 的病人,阿司匹林、氯吡格雷、溶栓治疗基础上加用戊糖可以显著降低总死亡率及再梗率而不增加出血及卒中的危险。试验 OASIS-5^[4]研究中发现,NSTE-ACS 患者中,磺达肝癸钠和 LMWH 降低 9 d 时缺血事件危险性的作用相近,但磺达肝癸钠可明显降低严重出血事件的发生和远期发病率,且在降低病死率方面明显优于 LMWH。综合 2 项试验可以看出,对于具有不同临床表现、接受不同药物治疗的急性冠脉综合征患者(直接 PCI 除外),在疗效和安全性方面磺达肝癸钠都是一种很具吸引力的抗栓药物。本临床观察结果表明,与 LMWH 组相比,磺达肝癸钠组 7 d 内心绞痛、再发心肌梗死、死亡、恶性心律失常、心衰发生率均较 LMWH 组明显减少,30 d 内 MACE,包括再发心肌梗死/死亡/顽固性心绞痛)均较 LMWH 组明显减少,治疗期间出血事件较 LMWH 组无明显差异($P>0.05$),这与国外研究机构所进行的 OASIS-6 试验结果大体一致。与国内单中心试验相比^[9,10],所得结果略有不同,这种差异可能与入组试验对象不同有关。

总之,对于未接受早期血运重建的 AMI 患者的抗凝治疗。磺达肝癸钠与低分子肝素钙相比,能显著降低心脏事件发生率,明显缓解患者的临床症状,改善近期预后,并且不增加出血风险。因此,针对 AMI 早期选择药物保守治疗的病人,临床上优先考虑使用磺达肝癸钠。由于本试验为单中心试验,样本量较少,未进行长期随访,有待于以后扩大样本、延长随访期限继续观察。

参 考 文 献

- [1] Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases. part 1: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization[J]. *Circulation*, 2001, 104(22):2746-2753.
- [2] Eikelboom J W, Mehta S R, Anand S S, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2006, 114(8):774-782.
- [3] Yusuf S, Mehta S R, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(13):1519-1530.
- [4] Yusuf S, Mehta S R, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(14):1464-1476.
- [5] Rao A K, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 11(1):1-11.
- [6] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7):e1-e157.
- [7] Bassand J P, Hamm C W, 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.
- [8] Petitou M, Duchaussoy P, Herbert J M, et al. The synthetic pentasaccharide fondaparinux: first in the class of antithrombotic agents that selectively inhibit coagulation factor Xa[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2002, 28(4):393-402.
- [9] 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.
- [10] Hou X L, Wang F, Bai X P. Clinical evaluation of fondaparinux in treating non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis*, 2010, 16(5):219-221.
- [10] 王琼康, 郭 牧, 张云强, 等. 磺达肝癸钠和低分子肝素治疗急性冠脉综合征疗效比较[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(10):628-631.
- Wang Q K, Guo M, Zhang Y Q, et al. Comparison of therapeutic efficacy between fondaparinux and low molecular weight heparin for patients with acute coronary syndrome[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2010, 22(10):628-631.

(责任编辑:冉明会)