

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.016

STEMI 患者急诊 PCI 比伐芦定联合替格瑞洛的近期出血风险评估

胡建波,张源萍[△],何永铭,李小庆,张 邑,刘小燕
(第三军医大学新桥医院全军心血管病研究所,重庆 400037)

[摘要] **目的** 观察急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)围术期比伐芦定联合替格瑞洛抗栓治疗的出血风险。**方法** 回顾性分析该院收治的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)并成功完成急诊 PCI 术的患者 458 例,依据 PCI 术中使用的抗凝方案将其分为比伐芦定组(217 例)与普通肝素组(241 例),所有患者术前均给予替格瑞洛 180 mg、阿司匹林 100 mg 双联抗血小板治疗,并在术后长期给予替格瑞洛 90 mg(每日 2 次)、阿司匹林 100 mg(每日 1 次),分析患者临床资料,比较两组 PCI 术后 72 h 的出血情况。**结果** 两组患者性别、年龄、体质量、吸烟者所占百分比、伴随疾病及并发症的发生率,以及 PCI 术前红细胞计数、血小板计数、血红蛋白含量、凝血酶原时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。比伐芦定组出血发生率低于普通肝素组,差异有统计学意义($\chi^2=8.455, P=0.05$)。**结论** 与普通肝素相比,在应用替格瑞洛的基础上 PCI 术中给予比伐芦定抗凝可减少患者的出血风险。

[关键词] 经皮冠状动脉介入术;比伐芦定;替格瑞洛;出血风险**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)21-2933-03

Short term bleeding risk assessment of bivalirudin combined with ticagrelor in patients with STEMI during emergency PCI

Hu Jianbo, Zhang Yuanping[△], He Yongming, Li Xiaoqing, Zhang Yi, Liu Xiaoyan

(Institute of Cardiovascular Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To observe the bleeding risk of bivalirudin combined with ticagrelor in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) during emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A retrospective analysis of 458 patients with STEMI who underwent emergency PCI in our hospital was performed. All patients were divided into the bivalirudin group (217 cases) and the standard heparin group (241 cases) according to the anticoagulation scheme during PCI operation. All patients administered the dual antiplatelet therapy of aspirin 100 mg and ticagrelor 180 mg before surgery. Then, all patients were administered dual antiplatelet therapy of aspirin 100 mg once daily and ticagrelor 90 mg twice daily for a long time. The clinical data were analyzed and the bleeding situation within 72 h after PCI was compared between the two groups. **Results** There were no statistically significant differences in gender, age, body mass, smoking proportion, occurrence rates of accompanying and complicating diseases, RBC count, platelet count, Hb and PT before PCI between the two groups ($P>0.05$). The bleeding incidence rate in the bivalirudin group was significantly lower than that in the standard heparin group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.455, P<0.05$). **Conclusion** Compared with standard heparin, on the basis of ticagrelor use, giving bivalirudin during PCI process can reduce the bleeding risk of patients.

[Key words] percutaneous coronary intervention; bivalirudin; ticagrelor; bleeding risk

近年来,新型抗血小板药物替格瑞洛及抗凝药物比伐芦定在急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)中的效果及优势已经得到循证医学的证实,并被欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南列为 I 类推荐。但替格瑞洛联合比伐芦定在急诊 PCI 围术期对出血的影响,目前仍缺乏临床试验研究。比伐芦定是一种 20 肽的水蛭素衍生片段,为凝血酶的直接抑制剂,它与游离及血栓上的凝血酶催化点、阴离子外结合位点特异性结合达到抑制作用。比伐芦定与凝血酶的结合过程是可逆的,凝血酶通过酶解比伐芦定 Arg3-Pro4 之间的肽键,可使凝血酶恢复原来的生物活性,与肝素相比其造成大出血的风险较小^[1]。替格瑞洛是一种新型环戊基三唑啉啉类口服抗血小板药物,它不需要在体内代谢成活性物质,为直接作用的血小板 P2Y12 受体拮抗剂,并具有起效快,可逆的特点。多项研究证明替格瑞洛可以减少住院患者 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)主要不良心血管事件的发生^[2]。本文系本院近 3 年 STEMI 患者进行 PCI 治疗的回顾性分析,比较

在替格瑞洛联合阿司匹林抗血小板基础上,直接 PCI 术中使用比伐芦定或普通肝素抗凝的出血风险,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 6 月至 2015 年 6 月本院收治的成功完成急诊 PCI 术治疗的 STEMI 患者。纳入标准:(1)按照 2010 年中华医学会制订的《急性 ST 段抬高性心肌梗死诊断和治疗指南》诊断为 STEMI 的患者;(2)发病时间小于 12 h,且未行静脉溶栓治疗者;(3)按危险分层级别(Crusade)出血评分为极低危、低危和中危者;(4)患者及其亲属签字同意行直接 PCI 术;(5)PCI 术经股动脉入路途径,穿刺血管造影证实无损伤,术毕即刻拔出动脉鞘管并成功给予 Perclose ProGlide 血管缝合器(美国雅培公司)止血,术后穿刺侧下肢制动 10~12 h;(6)选择性冠状动脉造影证实冠状动脉完全闭塞或次全闭塞者;(7)遵循《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)》^[3]成功完成 PCI 术并达到完全血运重建,无残余狭窄,前向血流心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)3 级者^[4]。排除标准:(1)既往有出血病史或凝血功能障碍者;(2)PCI 术后 72 h 内患者

表 1 两组一般情况比较

组别	<i>n</i>	男性患者所占百分比[<i>n</i> (%)]	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	吸烟者所占百分比[<i>n</i> (%)]	红细胞($\bar{x}\pm s$, $\times 10^{12}/L$)	血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	血小板($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	PT($\bar{x}\pm s$,s)
比伐芦定组	217	147(67.7)	50.0 \pm 13.7	70.35 \pm 7.90	119(54.8)	4.55 \pm 0.65	130 \pm 22	144.0 \pm 36.0	11.5 \pm 1.95
普通肝素组	241	152(63.1)	51.0 \pm 12.5	68.93 \pm 8.30	142(58.9)	4.25 \pm 1.05	122 \pm 26	133.5 \pm 31.5	11.15 \pm 1.95

续表 1 两组一般情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	高血压	糖尿病	脑梗死	高胆固醇血症	NYHA 心功能 III/IV 级	肝功能轻度损伤	肾功能轻度损伤
比伐芦定组	217	143(65.9)	73(33.6)	23(10.5)	158(72.8)	21(9.6)	13(6.0)	17(7.8)
普通肝素组	241	168(69.7)	62(25.7)	21(8.7)	166(68.8)	17(7.1)	19(7.9)	15(6.2)

因恶性心律失常、心功能不全、多器官功能衰竭等非出血原因死亡者；(3)因血液系统疾病(如再生障碍性贫血、特发性血小板减少症等)导致的出血者；(4)肝、肾衰竭者。共连续纳入 458 例患者,男 299 例,女 159 例,年龄 31~72 岁,根据用药方案的不同分为比伐芦定组(217 例)与普通肝素组(241 例)。

1.2 方法 伐芦定组:术前给予替格瑞洛片(英国阿斯利康公司)180 mg、阿司匹林片(德国拜耳公司)100 mg 双联抗血小板治疗;PCI 术前 5 min 给予比伐芦定(深圳信立泰药业)0.75 mg/kg 静脉注射,并按 1.75 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 静脉泵入,5 min 后测活化凝血时间(active coagulation time, ACT)大于 300 s 开始 PCI 术,术中持续静脉滴注 1.75 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 至手术完毕,以后以 0.25 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 持续静脉滴注 8 h;术后给予替格瑞洛片(英国阿斯利康公司)90 mg,每日 2 次,阿司匹林片(德国拜耳公司)100 mg,每日 1 次,维持治疗。普通肝素组:术前、术后替格瑞洛与阿司匹林的用法同伐芦定组,选择性冠状动脉造影术前经动脉鞘管注射普通肝素 3 000 U,PCI 前按 100 U/kg 经动脉鞘管补充普通肝素,监测 ACT>300 s 开始 PCI 术,术后给予皮下注射依诺肝素 1 mg/kg,每日 2 次的规范用药。两组患者均给予他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及 β 受体阻滞剂等药物。

1.3 观察指标与出血判定标准 观察直接 PCI 术中及术后 72 h 内患者皮肤出血、牙龈出血、鼻出血、咯血、消化道出血、颅内出血、心包出血、血尿、股动脉介入穿刺处渗血、血肿及假性动脉瘤等发生情况。并采用 2011 年美国学术研究联合会(ARC)提出的出血学术研究会(BARC)出血分型标准^[4],将出血分为 0~5 型:无出血判为 0 型;出血未引起患者注意判为 1 型;任何明显出血(如通过影像学发现的出血、预料外的出血),虽未达到 3、4、5 型出血标准,但需要非外科的药物处理或住院及严密观察判为 2 型;出血导致血红蛋白下降低于 50 g/L,但需要输血判为 3a 型;出血导致血红蛋白下降大于或等于 50 g/L、心包压塞,需要外科处理的出血(除外牙科、鼻科、皮肤科、痔疮科)判为 3b 型;颅内出血(除外微出血)、脊髓出血、眼出血造成失明判为 3c 型;48 h 内出现的围术期颅内出血、需要再次开胸处理的出血、48 h 内[冠状动脉旁路移植术(CABG)相关出血]需要输血大于或等于 5 U 判为 5 型,其中可能的致命性出血,没有尸检或影像证实,通过临床怀疑的患者判为 5a 型,明显出血或有尸检(影像)证实的致命性出血患者判为 5b 型;如果 CABG 相关性出血达不到 3 型标准,就归为未出血类别。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况比较 两组患者性别、年龄、体质量、吸烟者所占百分比、伴随疾病及并发症的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者 PCI 术前红细胞计数、血小板计数、血红蛋白含量及凝血酶原时间(PT)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组出血情况比较 比伐芦定组观察到 9 例 1 型出血,其中大便隐血阳性 5 例、小便潜血阳性 4 例;5 例 2 型出血,其中黑便 1 例、肉眼血尿 1 例、牙龈出血 1 例、股动脉渗血合并血肿 2 例;未见 3a、3b、3c 及 5 型出血患者。普通肝素组观察到 22 例 1 型出血,其中大便隐血阳性 13 例、小便潜血阳性 5 例、大便隐血阳性合并小便潜血阳性 4 例;13 例 2 型出血,其中黑便 3 例、肉眼血尿 2 例、鼻出血 1 例、牙龈出血 3 例、股动脉渗血合并血肿 3 例、假性动脉瘤 1 例;1 例 3b 型出血,出现消化道出血,患者呕吐咖啡色胃内容物,大便呈柏油样稀便,血压下降,血红蛋白下降大于或等于 50 g/L;未出现 3a、3c、5a 及 5b 型出血患者。比伐芦定组出血发生率为 6.45%(14/217),低于普通肝素组的 14.94%(36/241),差异有统计学意义($\chi^2=8.455, P=0.004$)。按 BARC 出血标准两组出血类型分布,见表 2。

表 2 两组出血类型分布比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	1 型	2 型	3 型		
				3a 型	3b 型	3c 型
比伐芦定组	217	9(4.14)	5(2.30)	0	0	0
普通肝素组	241	22(9.13)	13(5.39)	0	1(0.41)	0
χ^2		4.490	2.888		0.902	
<i>P</i>		0.034	0.089		0.342	

3 讨 论

在 STEMI 患者急诊 PCI 治疗中,门球时间小于 90 min 是及时有效开通梗死相关动脉的可控关键步骤。普通肝素主要与抗凝血酶 III 结合形成肝素-抗凝血酶 III 复合物,可抑制 Xa 因子、IIa 因子活性,发挥抗凝作用,但只有约 1/3 的肝素具有这种作用。同时肝素量-效关系的个体性较强,使用时需要根据 ACT 检测结果调整剂量,且存在肝素诱导性血小板减少性血栓症和肝素抵抗等缺陷,在临床应用中存在局限性^[5-7]。比伐芦定是合成的直接凝血酶抑制剂,可直接特异性地抑制循环中及血栓局部结合的凝血酶,并可抑制凝血酶介导的血小板聚集,其半衰期约为 25 min,且作用是可逆的,目前在 PCI 术中可替代普通肝素使用^[8]。

Crusade 出血评分是 ESC 推荐的出血评估工具,2011 年

ESC 指南中首次推荐 Crusade 评分对 ACS 出血风险进行评估 (IB 类推荐)。2013 年美国心脏协会 (AHA)/美国心脏病学会 (ACC) 指南也肯定了 Crusade 出血评分对非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 风险的评估, 并建议在 STEMI 患者中推广使用。其预测因素包括基线红细胞压积、肌酐清除率、心率、性别、慢性心力衰竭体征、既往心血管疾病、糖尿病和收缩压等。该评分将患者出血风险分为极低危 (≤ 20 分)、低危 (21~30 分)、中危 (31~40 分)、高危 (41~50 分) 和极高危 (> 50 分)^[9]。在本次临床观察入组的病例中, 均进行了 Crusade 出血评分, 未纳入高危及极高危患者, 这可能是入选的两组患者未出现致死性出血的原因之一。因此, 对 STEMI 患者进行 Crusade 出血评分对急诊 PCI 术前、术中、术后抗栓方案的选择具有指导作用, 可有效减少出血事件的发生^[10-11]。

在本次临床观察中, STEMI 患者在替格瑞洛和阿司匹林联合抗血小板基础上, PCI 术中给予比伐芦定或普通肝素, 比伐芦定组出血发生率明显低于普通肝素组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组均未出现 5 型出血 (致命性出血), 1 型和 2 型出血为主要的出血类型, 比伐芦定组的发生率明显低于普通肝素组, 普通肝素组 3b 型出血的发生率较伐芦定组略高。两组 2 型出血中介入穿刺血管处出血和假性动脉瘤形成, 与患者不能术后保持穿刺侧下肢制动, 以及过度肥胖、血管钙化、血管弯曲等因素相关^[12-14]。而两组肉眼血尿均为导尿术后患者, 不排除导尿术中尿道损伤的可能。因此, 加强术后护理和医患沟通, 增强患者的依从性, 可有效降低出血发生率。3b 型出血在普通肝素组出现 1 例, 患者消化道出血, 术后胃镜证实为应激性溃疡, 改用氨氯吡格雷 (法国赛诺菲安万特公司) 75 mg (每日 1 次)、西洛他唑 (日本大冢制药公司) 100 mg (每日 2 次) 行抗血小板治疗, 患者未再出现消化道出血。

本研究比伐芦定组出血事件的发生率明显低于普通肝素组, 分析其原因如下: (1) 比伐芦定组减少了 PCI 围术期 IIb/IIIa 受体抑制剂的应用; (2) 无肝素诱导性血小板减少; (3) 比伐芦定和替格瑞洛均起效快, 半衰期短, 作用可逆^[15-16]。结果提示, 与普通肝素比较, 在应用替格瑞洛的基础上 PCI 术中给予比伐芦定抗凝并不增加患者的出血风险, 相反, 可减少患者的出血风险。但鉴于本研究样本量相对较小, 其安全性仍需循证医学试验的进一步研究。

参考文献

- [1] Li J, Yu S, Qian D, et al. Bivalirudin anticoagulant therapy with or without platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during transcatheter coronary interventional procedures: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(32): e1067.
- [2] 马文韬, 颜红兵. 新型的口服抗血小板药物替格瑞洛[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(11): 1217-1218.
- [3] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 5(12): 50-59.
- [4] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium [J]. *Circulation*, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [5] Loh JP, Torguson R, Pendyala LK, et al. Impact of early

versus late clopidogrel discontinuation on stent thrombosis following percutaneous coronary intervention with first- and second-generation drug-eluting stents[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(12): 1968-1976.

- [6] Pilgrim T, Windecker S. Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease[J]. *Heart*, 2014, 100(22): 1750-1756.
- [7] Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. World heart federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI[J]. *Glob Heart*, 2014, 9(4): 457-467.
- [8] 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.
- [9] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score[J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1873-1882.
- [10] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium [J]. *Circulation*, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [11] American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: 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): 485-510.
- [12] Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Pre-hospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1016-1027.
- [13] Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies [J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(1): 38-46.
- [14] 王磊, 王明生, 李明昌, 等. 急性心肌梗死急诊介入术中应用比伐芦定的疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(14): 1295-1296.
- [15] Calais F, Lagerqvist B, Leppert J, et al. Proximal coronary artery intervention: stent thrombosis, restenosis and death[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2): 227-232.
- [16] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score[J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1873-1882.