

比伐芦定在 ST 段抬高型心肌梗死患者中应用的研究进展

陈 帅(综述), 宁 彬(审校)

基金项目: 中国健康促进基金会资助项目(编号:XM_2018_011_0012_02)

作者单位: 236000 安徽,安徽医科大学阜阳临床学院心血管内科

作者简介: 陈 帅(1996-),男,在读硕士研究生,研究方向:心血管疾病的诊疗。E-mail:1585939844@qq.com

通讯作者: 宁 彬(1972-),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:心血管病介入治疗。E-mail:fysynb0301@163.com

[摘要] ST 段抬高型心肌梗死患者的抗栓治疗至关重要。ST 段抬高型心肌梗死患者最佳的抗凝策略仍不明确。该文对比伐芦定在 ST 段抬高型心肌梗死患者中应用的研究进展作一综述。

[关键词] 比伐芦定; 肝素; 出血; 支架内血栓; ST 段抬高型心肌梗死

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)09-0941-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.09.24

Research progress in the application of bivalirudin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction CHEN Shuai, NING Bin. Department of Cardiovascular Medicine, Fuyang Clinical College of Anhui Medical University, Anhui 236000, China

[Abstract] Antithrombotic therapy is vital to the patients with ST-segment elevation myocardial infarction. The optimal strategy of anticoagulation in the patients with ST-segment elevation myocardial infarction remains unclear. In this paper, we review the research progress in the application of bivalirudin in the patients with ST-segment elevation myocardial infarction.

[Key words] Bivalirudin; Heparin; Bleeding; Stent thrombosis; ST-segment elevation myocardial infarction

治疗 ST 段抬高型心肌梗死患者,通过直接经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)快速实现罪犯血管的再灌注优于溶栓治疗,但微血管的损伤已然存在^[1]。抗栓治疗(包括抗血小板治疗和抗凝治疗)是急性冠脉综合征患者治疗的基石,对预防微血管损伤至关重要。抗血小板治疗从最初的环氧酶抑制剂阿司匹林到 P2Y₁₂ 受体抑制剂氯吡格雷、替格瑞洛,因其疗效确切,能显著改善患者预后,已被国内外指南推荐且广泛应用。抗凝治疗主要通过阻断“凝血瀑布”的形成,防止纤维蛋白原活化为纤维蛋白,其关键在于血栓形成(如支架内血栓和再梗)和出血之间的平衡。当前在 ST 段抬高型心肌梗死患者中常用的四类抗凝药物为普通肝素、低分子肝素(依诺肝素)、Xa 因子抑制剂(磺达肝葵钠)、直接凝血酶抑制剂(比伐芦定)。比伐芦

定作为直接凝血酶抑制剂,可以抑制游离的和与纤维蛋白原结合的凝血酶,亦可减少血小板聚集^[2]。国内外有大型临床对照试验表明,比伐芦定在不增加缺血事件发生率的情况下,能显著减少出血事件的发生率,从而改善患者预后。近年来,PCI 和抗血小板治疗都有了长足的发展,而抗凝策略的选择仍然存在争议。现就比伐芦定在 ST 段抬高型心肌梗死患者中应用的研究进展作一综述。

1 肝素与比伐芦定的作用机制

1.1 肝素的作用机制 肝素为间接凝血酶抑制剂,主要通过循环中的抗凝血酶Ⅲ结合形成肝素-抗凝血酶Ⅲ复合物,加快凝血因子Ⅱa、Xa 等的灭活速度从而发挥抗凝作用^[3]。肝素是当前 PCI 中最常用的抗凝药物,用法简便、抗凝效果较强。其局限性主要为抑制作用不完全且不稳定,量-效关系的个体

性较强,需要频繁的实验室监测;不能作用于与血凝块结合的凝血酶;可使血小板表面黏附分子增加,易诱导血小板减少症^[4]。

1.2 比伐芦定的作用机制 21世纪初比伐芦定上市,因其显著地减少出血事件,逐渐成为ST段抬高型心肌梗死患者直接PCI中首选的抗凝药物。比伐芦定是一种直接凝血酶抑制剂,其有效抗凝成分为水蛭素衍生物片。通过直接并特异性地抑制Ⅱa因子活性,能使激活全血凝固时间明显延长而发挥抗凝作用,预防接触性血栓形成。比伐芦定主要通过肾脏代谢,具有较短的半衰期,因此其作用可逆而短暂,出血事件的发生率较低,与传统的肝素抗凝治疗相比更为安全^[5]。凝血酶可激活血小板导致血小板聚集,释放血小板颗粒,比伐芦定通过抑制凝血酶,间接起到抑制血小板活化的作用。近年来研究表明,比伐芦定在接受直接PCI治疗的患者中,与肝素治疗相比,在维持抗栓疗效的同时显著减少出血事件,甚至能降低心源性死亡风险。

2 比伐芦定的优势

2.1 出血事件与死亡的关系 相较于围术期心肌梗死,大出血事件是更强的死亡预测因子,较低的出血风险可以降低低危患者PCI术后远期病死率^[6]。HORIZONS-AMI试验^[7]研究表明,对于接受直接PCI的ST段抬高型心肌梗死患者,与肝素加GpⅡb/Ⅲa抑制剂组相比,比伐芦定组30d内大出血和净不良临床事件(包括死亡、再梗、缺血驱动靶血管重建和卒中)发生率较低。比伐芦定组病死率的下降可能在于预防了大出血事件的发生。该试验中,死亡更多地出现在大出血事件(26例)发生后,而非再梗(10例)或支架内血栓(5例)。值得注意的是,比伐芦定组在随机入组前都接受了负荷剂量的肝素,有可能降低比伐芦定组病死率和血栓形成^[8]。有荟萃^[9]分析在汇总了不同研究的数据后也给出了相同结论,增加了上述试验的可信度。

2.2 比伐芦定与出血事件 HORIZONS-AMI试验后发生了很多变化。一方面,桡动脉入径增多,减少了出血和发生血管并发症的风险^[10];更强效的P2Y12受体抑制剂如替格瑞洛被广泛应用,增强了抗血小板效果。另一方面,GpⅡb/Ⅲa抑制剂因其可能增加出血风险,应用减少并且不再作为常规使用。研究^[11]表明,转运途中即直接PCI前开始使用比伐芦定能减少大出血事件从而改善30d内的临床结局。该试验并未发现HORIZONS-AMI试验提到的比伐芦定可以减少心源性和全因死亡事件的发生。大出血

事件的减少并非完全得益于桡动脉入径的使用,与比伐芦定的应用密不可分^[12]。但剔除桡动脉路径益处后,比伐芦定组与肝素GpⅡb/Ⅲa抑制剂组之间大出血事件发生率差异并无统计学意义($P > 0.05$)^[13]。研究^[14,15]表明,女性患者中比伐芦定组不良事件发生率较肝素组低,在不增加30d内缺血事件发生率的同时大出血事件发生率明显降低,提示比伐芦定可能更适合应用于有高危出血风险的患者。

3 比伐芦定的局限性

3.1 支架内血栓概述 金属支架放入冠脉血流减少、血小板和内皮细胞已被激活的环境中易产生血栓^[16]。过去抗凝药物种类匮乏,只能依靠华法林和阿司匹林预防支架内血栓事件的发生。现在有了更强效的抗血小板药物,如氯吡格雷、替格瑞洛、GpⅡb/Ⅲa抑制剂等。同时,支架厚度和材质的进步也减少了支架内血栓的发生。由于上述原因,支架内血栓事件的发生已经较少,但仍是心脏介入术者不可忽略的严重并发症^[17]。研究^[18]指出,支架内血栓大部分为早期支架内血栓,发生早期支架内血栓患者的死亡、心源性休克和卒中发生率增加。支架扩张不充分以及抗凝不充分都可能导致支架内血栓,事实上支架直径较小和未应用GpⅡb/Ⅲa抑制剂也是发生支架内血栓的危险因素。

3.2 比伐芦定与支架内血栓 多项直接PCI人群的临床试验显示比伐芦定组患者的急性支架内血栓风险增加。一方面,可能由于比伐芦定抗栓能力较肝素弱^[19];另一方面,这种潜在风险被认为可能与其使用策略有关。比伐芦定的半衰期仅为25min左右,而因ST段抬高型心肌梗死患者处于应激状态,P2Y12抑制剂的生物利用度会受到抑制,即便是替格瑞洛和普拉格雷等新型强效药物也不例外。应用负荷剂量的P2Y12-ADP受体抑制剂至少2h后才能起效^[20],一般要在6~8h后才能获得最大的血小板抑制效果。因此,如果按早期直接PCI人群临床研究中所设计的,在术后即停用比伐芦定,因其半衰期短、凝血酶活性恢复快^[21],PCI术后至P2Y12受体抑制剂起效前存在抗栓治疗的空窗期,则可能使患者处于危险的高凝状态。有荟萃分析表明,大多数与比伐芦定相关的急性支架内血栓都是在PCI术后的前几个小时内发生的。Han等^[22]进行了亚洲地区第一个比伐芦定用于急诊PCI治疗围术期的大样本随机对照研究,在国内82家医疗中心入选2194例患者,首创了比伐芦定在术后继续以高剂量[1.75mg/(kg·h)]持续静滴这一改良用药策略,

并证实急性心肌梗死患者中,与应用肝素或肝素加替罗非班相比,PCI术后平均应用3 h比伐芦定可以减少净不良临床事件的发生。延时足量应用比伐芦定安全可行,能预防支架内血栓的形成,亦能保留出血益处,可能是降低心因病死率和全因病死率最佳的抗凝策略^[23,24]。而The MATRIX试验^[25]表明,在急性冠脉综合征患者中应用比伐芦定并未减少主要不良心血管事件和净不良临床事件的发生率;PCI术后继续应用比伐芦定并没有减少目标血管重建、支架内血栓、净不良临床事件组成的复合终点事件的发生,甚至可能并未减少缺血事件的发生反而增加出血事件的发生^[26]。另有研究^[27]表明,对于接受PCI的ST段抬高型心肌梗死患者,比伐芦定组和肝素组在死亡、心肌梗死、卒中组成的复合终点事件发生率方面并无差异。

4 结语

肝素在临床应用已达数十年,因其抗凝效果较强且价格便宜,一直是ST段抬高型心肌梗死患者抗凝治疗的首选,至今仍没有足够有力的证据支持比伐芦定代替肝素在ST段抬高型心肌梗死患者抗凝治疗中的统治地位^[28]。比伐芦定有可能减少出血事件的发生,亦有可能增加支架内血栓发生的风险。即便延时足量应用,患者获益是否大于应用肝素仍未可知。抗凝治疗是ST段抬高型心肌梗死患者治疗的基石^[29]。只有抗凝恰到好处,才能避免出血和血栓形成等并发症的发生。无论是比伐芦定还是肝素抑或是低分子肝素,都需要找到血栓形成与出血之间的平衡。对于有高危出血风险的患者来说,比伐芦定或许是个不错的选择^[30]。考虑到比伐芦定价格昂贵,仍需结合患者的实际情况来选用合适的抗凝药物。未来需要更多的大型随机对照临床试验的实施来探寻最佳的抗凝策略。

参考文献

- 1 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials[J]. *Lancet*, 2003, 361(9351): 13-20.
- 2 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.
- 3 张国江. 高龄急性ST段抬高型心肌梗死病人急诊PCI围术期应用比伐芦定的有效性及安全性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(10): 1410-1411.
- 4 Venetsanos D, Lawesson SS, James S, et al. Bivalirudin versus hepa-

- rin with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2018, 201: 9-16.
- 5 穆金兴, 李雪霞, 李延鑫, 等. 比伐芦定对ST段抬高型心肌梗死病人急诊介入治疗术后超敏C反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶A2、白介素-4水平的影响[J]. *安徽医药*, 2019, 23(3): 601-604.
- 6 Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(9): 1364-1369.
- 7 Stone GW, Witzencblich B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(21): 2218-2230.
- 8 Koutouzis M, Lagerqvist B, James S, et al. Unfractionated heparin administration in patients treated with bivalirudin during primary percutaneous coronary intervention is associated lower mortality and target lesion thrombosis: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) [J]. *Heart*, 2011, 97(18): 1484-1488.
- 9 Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, et al. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(1 Pt B): 201-213.
- 10 Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10150): 835-848.
- 11 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.
- 12 Wang H, Li Y, Cong H, et al. Efficiency and safety of bivalirudin in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention via radial access: a subgroup analysis from the bivalirudin in acute myocardial infarction versus heparin and GPI plus heparin trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(7): 1157-1165.
- 13 Hamon M, Rasmussen LH, Manoukian SV, et al. Choice of arterial access site and outcomes in patients with acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy: the ACUTY trial[J]. *Euro Intervention*, 2009, 5(1): 115-120.
- 14 Venetsanos D, Sederholm Lawesson S, Fröbert O, et al. Sex-related response to bivalirudin and unfractionated heparin in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the VALIDATE-SWEDEHEART trial [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2019, 8(6): 502-509.
- 15 Xu H, Wang B, Yang J, et al. Bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in women undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169951.
- 16 Seto AH, Kern MJ. Early stent thrombosis: nearly gone, but never forgotten[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(5): 849-850.

- 17 Grimfjård P, Erlinge D, Koul S, et al. Low real-world early stent thrombosis rates in ST-elevation myocardial infarction patients and the use of bivalirudin, heparin alone or glycoprotein II b/III a inhibitor treatment; a nationwide swedish registry report[J]. *Am Heart J*, 2016, 176:78 – 82.
- 18 Singh K, Rashid M, So DY, et al. Incidence, predictors, and clinical outcomes of early stent thrombosis in acute myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary angioplasty (insights from the University of Ottawa Heart Institute STEMI registry) [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(5):842 – 848.
- 19 Frere C, Laine M, Lemesle G, et al. Antithrombotic efficacy of bivalirudin compared to unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome[J]. *Platelets*, 2019, 30(1):105 – 111.
- 20 Parodi G, Valenti 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.
- 21 Laine M, Frere C, Cuisset T, et al. Potential mechanism of acute stent thrombosis with bivalirudin following percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:496 – 500.
- 22 Han Y, Guo J, 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.
- 23 Fahmi G, Wolfrum M, De Maria GL, et al. Prolonged high-dose bivalirudin infusion reduces major bleeding without increasing stent thrombosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention; novel insights from an updated meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7):e003515.
- 24 Shah R, Matin K, Rogers KC, et al. Effect of post-primary percutaneous coronary intervention bivalirudin infusion on net adverse clinical events and mortality: a comprehensive pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90(2):196 – 204.
- 25 Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11):997 – 1009.
- 26 Ducrocq G, Steg PG, Van't Hof A, et al. Utility of post-procedural anticoagulation after primary PCI for STEMI: insights from a pooled analysis of the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(7):659 – 665.
- 27 Jovin IS, Shah RM, Patel DB, et al. Outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction via radial access anticoagulated with bivalirudin versus heparin; a report from the national cardiovascular data registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(11):1102 – 1111.
- 28 van Gameren M, Lemmert ME, Wilschut JM, et al. An update on the use of anticoagulant therapy in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(13):1441 – 1450.
- 29 Shah N, Cox D. Controversies in the management of ST elevation myocardial infarction; thrombin inhibition [J]. *Inter Cardiol Clin*, 2016, 5(4):497 – 511.
- 30 Hu L, Guo K, Guo Z. Bivalirudin for patients with STEMI at high risk of bleeding undergoing PPCI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(10):626.

[收稿日期 2020-01-10] [本文编辑 韦颖 韦所芬]

本文引用格式

陈帅, 宁彬. 比伐芦定在 ST 段抬高型心肌梗死患者中应用的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(9):941 – 944.