

• 论著 •

磺达肝癸钠和低分子肝素治疗急性冠脉综合征疗效比较

王琼康 郭牧 张云强 宋昱

【摘要】 对比磺达肝癸钠与低分子肝素(LMWH)在治疗急性冠脉综合征(ACS)中的疗效及安全性。方法 选择 2009 年 11 月至 2010 年 8 月本院确诊的 ACS 患者 105 例,按随机原则分为两组,均给予硝酸酯类、β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、他汀类、氯吡格雷、肠溶阿司匹林等基础药物治疗;在基础治疗上磺达肝癸钠组(50 例)每日 1 次皮下注射磺达肝癸钠 2.5 mg,LMWH 组(55 例)每日 2 次皮下注射 LMWH 0.4 ml,均连用 3~8 d。观察两组治疗期间的临床疗效,以及 7 d、30 d 时心血管事件和治疗期间出血的发生率。结果 磺达肝癸钠组与 LMWH 组总有效率比较差异无统计学意义(96.0%比 92.7%, $P>0.05$);7 d、30 d 时心血管事件(死亡、急性心肌梗死和再发心肌梗死)的发生率比较差异也无统计学意义(7 d:4.0%比 7.3%,30 d:8.0%比 10.9%,均 $P>0.05$);两组均未发生大出血,磺达肝癸钠组轻微出血发生率明显低于 LMWH 组(2.0%比 32.7%, $P<0.01$)。结论 应用磺达肝癸钠治疗 ACS 具有不劣于 LMWH 的疗效,而且有着良好的安全性,不良反应少,值得推广。

【关键词】 急性冠脉综合征; 磺达肝癸钠; 低分子肝素; 抗凝

Comparison of therapeutic efficacy between fondaparinux and low molecular weight heparin for patients with acute coronary syndrome WANG Qiong-kang, GUO Mu, ZHANG Yun-qiang, SONG YU. Cardiovascular Care Unit, Tianjin Medical University Cardiovascular Clinical Institute, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: SONG Yu, Email: TDsongyu@163.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of fondaparinux with that of low molecular weight heparin (LMWH) in the treatment of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** One hundred and five patients with ACS admitted from November 2009 to August 2010 were randomly divided into two groups. They were all treated with nitrates, β-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB), statins, clopidogrel, enteric-coated aspirin and other basic drugs. On the basis of the above treatment, the fondaparinux group patients ($n=50$) received hypodermic injection of fondaparinux 2.5 mg, once a day, and the LMWH group patients ($n=55$) received hypodermic injection of LMWH 0.4 ml, twice a day, the therapeutic course being 3–8 days of both groups. The therapeutic efficacy, the cardiovascular event and bleeding incidences during 7 days and 30 days of the treatment were observed. **Results** There was no significant difference between the fondaparinux group and LMWH group in the total effective rate (96.0% vs. 92.7%, $P>0.05$), also no significant differences were found between the two groups in cardiovascular events (death, acute myocardial infarction and recurrence of myocardial infarction) during 7 days and 30 days (7 days: 4.0% vs. 7.3%, 30 days: 8.0% vs. 10.9%, both $P>0.05$). There was no major bleeding incident, and the incidence of minor bleeding in fondaparinux group was obviously lower than that in LMWH group (2.0% vs. 32.7%, $P<0.01$). **Conclusion** The efficacy of fondaparinux in the treatment of ACS is not inferior to that of LMWH, and adverse events during and after its administration were significantly lower than those in LMWH group, so that fondaparinux treatment for ACS is safe and can be highly recommended.

【Key words】 Acute coronary syndromes; Fondaparinux; Low molecular weight heparin; Anti-coagulation

急性冠脉综合征(ACS)是临床常见的心血管急症,其发病急、病情危重、猝不及防,易导致猝死^[1]。抗栓治疗已经成为治疗 ACS 的基石,ACS 患者的血栓事件随着血运重建治疗和抗栓药物的联合应用明显减少,但出血并发症随之增加,出血成为 ACS

患者死亡的重要预测因素^[2]。理想的抗凝药物既能有效抗栓,又能降低或者不增加患者出血风险。目前常用抗凝药物普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)和直接凝血酶抑制剂等与抗血小板、溶栓药物联合使用时,会使出血发生率显著增高,因此在临床治疗中只能权衡缺血事件及出血风险来选择用药。如果能给临床医师尤其是很多受医疗条件限制的基层医院提供一种安全、有效、操作简单的抗凝剂,无疑会使更多患者受益。国外对抗凝新药磺达肝

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.018

作者单位:300457 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

通信作者:宋昱,Email:TDsongyu@163.com

纳钠治疗非 ST 段抬高型 ACS(NSTE-ACS)^[3-5]和 ST 段抬高型 ACS(STE-ACS)^[6]患者的临床研究显示了良好的疗效和安全性,能明显减少出血的发生。目前国内对此药应用的报道不多,本研究的目的在于对比磺达肝癸钠和 LMWH 在 ACS 治疗中的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选择 2009 年 11 月至 2010 年 8 月收住本院确诊的 ACS 患者 105 例,其中男 60 例,女 45 例;年龄 46~80 岁;诊断符合美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)关于 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)及非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)的标准^[7],其中 STEMI 58 例,NSTEMI 30 例,不稳定型心绞痛(UA)17 例;经皮冠状动脉介入术(PCI)术后 4 例。排除标准:年龄>80 岁,肌酐清除率<30 ml/min,活动性溃疡,活动性出血,细菌性心内膜炎,未控制的高血压(收缩压>200 mm Hg 或舒张压>120 mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa),在过去 3 个月内有脑卒中病史、糖尿病视网膜病变,血小板计数(PLT)<100×10⁹/L,严重贫血,对肝素有过敏史或有因肝素引起的血小板减少症(HIT)史,怀孕或哺乳期。按照随机原则将患者分为磺达肝癸钠组(50 例)和 LMWH 组(55 例)两组。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义(均 P>0.05;表 1),有可比性。

1.2 治疗方法:两组均给予硝酸酯类、β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、他汀类、氯吡格雷、肠溶阿司匹林等常规基础药物治疗,控制血压、血糖。磺达肝癸钠组在综合治疗基础上应用磺达肝癸钠[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),每日 1 次,连用 3~8 d。LMWH 组在综合治疗基础上应用 LMWH[葛兰素史克(中国)投资有限公司生产,商品名:速碧林]0.4 ml 皮下注射(脐旁),每日 2 次,连用 3~8 d。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.3 疗效判定标准:①显效:自发性或初发型心绞

痛完全改善,劳累性心绞痛改善>2 级,休息时心电图恢复正常或大致正常;②有效:自发性或初发型心绞痛疼痛次数减少,劳累性心绞痛改善>1 级,心电图 ST 段恢复 0.5 mm 以上,T 波变浅 25%以上或由低平变为直立;③无效:心绞痛无改善,静息心电图与发作前相同。

1.4 观察指标:①两组总有效(显效+有效)率。②两组心血管事件发生情况:7 d、30 d 心因性病死率;急性心肌梗死(AMI);再发心肌梗死(心梗)须行急诊 PCI 或冠状动脉旁路移植术(CABG)。③两组出血情况:致死性或者危及生命的出血或血红蛋白降低需要输血和(或)住院治疗的严重出血;仅报告而不需要额外检查及治疗后随访的轻微出血。

1.5 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,两组率的比较采用 χ^2 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组总有效率比较(表 2):磺达肝癸钠组总有效率较 LMWH 组有所增高,但差异无统计学意义(P>0.05),说明磺达肝癸钠治疗 ACS 的临床疗效不比 LMWH 差。

表 2 两组 ACS 患者临床疗效比较

组别	例数	临床疗效(例)			总有效率 (%)
		显效	有效	无效	
LMWH 组	55	32	19	4	92.7
磺达肝癸钠组	50	30	18	2	96.0

注:ACS:急性冠脉综合征,LMWH:低分子肝素

2.2 两组心因性病死率比较(表 3):7 d 时磺达肝癸钠组死亡 2 例;LMWH 组死亡 2 例,AMI 1 例,再发心梗 1 例。30 d 时磺达肝癸钠组死亡 3 例,AMI 1 例;LMWH 组死亡 3 例,AMI 1 例,再发心梗 2 例。两组心血管事件发生率比较差异无统计学意义(均 P>0.05)。

2.3 两组出血情况比较(表 3):两组均未见严重出血。磺达肝癸钠组轻微出血 1 例,为鼻出血;LMWH 组轻微出血 18 例,其中牙龈出血 1 例,皮下瘀血 16

表 1 两组 ACS 患者一般资料比较

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发生率(%)(例)								
		男	女		高血压	糖尿病	血脂异常	吸烟	饮酒	STEMI	NSTEMI	UA	PCI 术后
LMWH 组	55	31	24	64.4±11.0	63.6(35)	42.8(23)	25.4(14)	45.4(25)	25.4(14)	54.5(30)	27.3(15)	18.2(10)	3.6(2)
磺达肝癸钠组	50	30	20	65.6±10.1	64.0(32)	42.0(21)	24.0(12)	44.0(22)	30.0(15)	56.0(28)	30.0(15)	14.0(7)	4.0(2)

注:ACS:急性冠脉综合征,LMWH:低分子肝素,STEMI:ST 段抬高型心肌梗死,NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死,UA:不稳定型心绞痛,PCI:经皮冠状动脉介入术

例,鼻出血 1 例。磺达肝癸钠组轻微出血发生率较 LMWH 组显著下降($P < 0.01$)。

表 3 两组 ACS 患者治疗 7 d 和 30 d 心血管事件及轻微出血情况比较

组别	例数	心血管事件[例(%)]		轻微出血 [例(%)]
		7 d	30 d	
LMWH 组	55	4(7.3)	6(10.9)	18(32.7)
磺达肝癸钠组	50	2(4.0)	4(8.0)	1(2.0)*

注:ACS:急性冠脉综合征,LMWH:低分子肝素;与 LMWH 组比较,* $P < 0.01$

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,其中又有 40%~50% 为 AMI 致死^[9],因此,及时有效地治疗 ACS 对降低 AMI 的病死率意义重大^[1]。ACS 是由于冠状动脉(冠脉)粥样斑块表面纤维帽糜烂或破裂后,血小板黏附和聚集在破溃表面,与纤维蛋白原相结合产生纤维蛋白,进而激活了凝血系统血栓形成。根据冠脉堵塞程度不同,包括 UA、NSTEMI 和 STEMI^[9]。AMI 是严重的心血管急症,早期临床干预对患者死亡及预后的影响非常显著^[1]。抗栓治疗可极大改善 ACS 患者的预后,但出血的风险也相应增加,2007 年欧洲心脏病学会(ESC)指南明确指出在 ACS 治疗中减少出血和治疗缺血同等重要^[10]。UFH、LMWH 结构中含有戊糖序列,通过戊糖序列激活抗凝血酶可产生抗凝作用^[11]。由于 UFH 和 LMWH 这两种药物相对分子质量不同,其药理作用、疗效及不良反应也不尽相同。UFH 具有诱导出血倾向、生物利用度低、半衰期短等特点,需静脉维持及监测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等;此外,UFH 还可能导致 HIT、激活破骨细胞导致骨流失,因而临床使用不方便。与 UFH 相比,LMWH 在体内与蛋白、细胞的结合下降,具有生物利用度高、抗血栓作用强、出血副作用少、半衰期较长、使用方便等优点;与血小板和血小板 4 因子(PF4)结合降低,因而 HIT 的发生率降低;LMWH 还可减少 UA 患者非致死性心梗、心脏猝死、紧急血运重建术等心脏事件的发生^[12]。胡亚力等^[13]研究显示,用 LMWH 治疗 UA 患者,用药时间延长至 3 周(1 周 120 U/kg, 2~3 周 100 U/kg),患者的总有效率(97.5%)明显低于使用 1 周组(87.2%);8~30 d 晚期心血管事件发生率(6.25%)和出血发生率(3.75%)与用药 1 周组(分别为 5.12%、2.56%)比较无明显差异。而将 LMWH 与灯盏花素注射液或降纤酶联用治疗心梗

患者均疗效显著,无出血倾向及过敏反应^[14-15]。目前在临床上 UFH 有被 LMWH 取代之势。

磺达肝癸钠是一种人工合成的戊糖钠的甲基衍生物,是高选择性 Xa 因子抑制剂,对 Ia 因子无作用。由于其化学结构明确,抑制 Xa 因子作用靶点明确,具有低变异性和高再生性的线性药代动力学特征,因而具有可预测的剂量效应,绝对生物利用度接近 100%;皮下注射后能够快速、完全被吸收,迅速起效,半衰期为 15~17 h;没有剂量依赖性,每日给药 1 次作用可维持 24 h。磺达肝癸钠主要以原形通过肾脏排泄,只抑制游离的 Xa 因子,所以不延长 PT、APTT,不需监测。另外,磺达肝癸钠不抑制细胞色素 P450 同工酶,在口服华法林、阿司匹林、地高辛等药物时不会影响其药代动力学,它不与血小板或 PF4 相互作用,也不与肝素引起的 HIT 抗体发生交叉作用,无需监测 PLT,2.5 mg 磺达肝癸钠即可达到有效治疗量。鉴于磺达肝癸钠在抗凝治疗中的诸多优势,2007 年 ACC/AHA 和 ESC 先后在更新的 NSTEMI-ACS 指南中对磺达肝癸钠进行了推荐^[7,10]。Mehta 等^[3]在国际性多中心关于 ACS 登记试验 OASIS-5 研究中发现,NSTEMI-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。在 OASIS-6 试验^[6]中也观察到,磺达肝癸钠较 LMWH 可显著降低患者病死率与 AMI 事件的发生,尤其是未行 PCI 的患者以及高危患者受益更多。分析病死率降低的原因,我们认为完全归因于心源性死亡的显著减少,而对于非心源性死亡则无影响。综合以上两项大型研究结果显示,磺达肝癸钠能够减少无论是侵入治疗还是保守治疗 ACS 患者的死亡和心血管事件,并能减少出血不良反应^[16]。Schiele 等^[17]对 2 年中常规应用磺达肝癸钠治疗 ACS 患者进行分析后发现,在 ACS 治疗中应用磺达肝癸钠替代 LMWH 或者 UFH 治疗呈增加趋势,在降低病死率方面优于 UFH,与 LMWH 持平。本研究显示,磺达肝癸钠和 LMWH 治疗 ACS 的疗效分别为 96.0% 和 92.7%,无明显差异;进一步比较两者 7 d、30 d 时心血管事件的发生率也无明显差异。说明应用磺达肝癸钠治疗 ACS 能够取得不劣于 LMWH 的疗效和安全性。国外报道治疗剂量磺达肝癸钠所致严重出血率低于 LMWH^[3],而本研究中两组均无大出血事件发生,但 LMWH 组轻微出血发生率明显高于磺达肝癸钠组。

综上,本研究显示,磺达肝癸钠用于治疗 ACS 有不劣于 LMWH 的疗效和安全性,轻微出血等不良反应少于 LMWH 且应用简便。由于本研究样本量较少,未观察到两组用药期间的严重出血,有待于在以后扩大样本研究中继续观察。

参考文献

- [1] 沈洪. 心血管急症早期目标性救治. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 69-70.
- [2] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006, 114: 774-782.
- [3] Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 1742-1751.
- [4] Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, et al. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J*, 2009, 157: 502-508.
- [5] Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2009, 30: 655-661.
- [6] Yusuf S, Mehta SR, 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. *JAMA*, 2006, 295: 1519-1530.
- [7] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, 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. *Circulation*, 2007, 116: e148-304.
- [8] 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. *Circulation*, 2001, 104: 2746-2753.
- [9] 沈洪. 急诊救治流程导读系列(2): 急性冠脉综合征救治流程导读. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 255-256.
- [10] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1598-1660.
- [11] 颜红兵, 宋莉. 临床抗栓药物治疗指南. 北京: 中国环境科学出版社, 2010: 1-14.
- [12] 赵志明, 王毅, 段玉珍, 等. 低分子肝素治疗不稳定型心绞痛 23 例. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 391.
- [13] 胡亚力, 苏珍, 白洪雁, 等. 低分子肝素延长疗程治疗不稳定型心绞痛疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8: 16-17.
- [14] 董利民, 王喜玲, 崔纪芳. 灯盏花素与低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 49.
- [15] 尹明. 降纤酶联用低分子肝素治疗心肌梗死 5 例临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 247.
- [16] Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation*, 2008, 118: 2038-2046.
- [17] Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. Routine use of fondaparinux in acute coronary syndromes: 2-year multicenter experience. *Am Heart J*, 2010, 159: 190-198.

(收稿日期: 2010-09-09) (本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语, 在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1-1997《中医临床诊疗术语疾病部分、证候部分、治法部分》执行, 经络针灸学名词术语按 GB/T 16751.2-1997《经穴部位》和 GB/T 16751.3-1997《耳穴名称与部位》执行。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文。冠以外国人名人的体征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中文译名, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“s”。文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。

《中国危重病急救医学》杂志对图表的要求

作者投稿时, 原稿中若有图(表), 每幅图表应单占 1 页, 集中附于文后, 分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠有图(表)题。说明性的文字应置于图(表)下方注释中, 并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。线条图应墨绘在白纸上, 高宽比例以 5: 7 为宜。以计算机制图者应提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度; 图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上, 不要直接写在照片上。每幅图的背面应贴上标签, 注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像, 应征得本人的书面同意, 或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者, 应注明出处。电子版投稿中图片建议采用 JPG 格式。

关于表格, 建议采用三横线表(顶线、表头线、底线), 如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等), 则在此行上面加一条分界横线; 表内数据要求同一指标有效位数一致, 一般按标准差的 1/3 确定有效位数。