

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.020

❖ 临床研究 ❖

# 减量比伐卢定在高危出血风险冠心病患者择期行经皮冠状动脉介入治疗中的应用研究

邓俊国<sup>1</sup>, 孟令秀<sup>1</sup>, 熊爱红<sup>1</sup>, 王雪梅<sup>2</sup>, 王龙<sup>3</sup>

(秦皇岛市第二医院, 1. 心内一科; 2. 感染科, 河北 秦皇岛 066600; 3. 北京大学人民医院心电生理室, 北京 100044)

**【摘要】目的:** 探讨减量比伐卢定在高危出血风险冠心病患者择期行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中的疗效及安全性。**方法:** 选取 140 例择期行 PCI 的高危出血风险冠心病患者为研究对象, 按照给药剂量不同分为低剂量组和常规剂量组, 每组各 70 例。所有患者 PCI 术中均给予比伐卢定抗凝, 首次给药剂量为 0.75 mg/kg 静脉推注, 之后常规剂量组与低剂量组分别以 1.75 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>、1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 比伐卢定持续静脉滴注至 PCI 结束, 并根据活化凝血时间 (ACT) 调整剂量维持至术后 4 h。比较两组患者围术期活化凝血时间 (ACT)、心梗溶栓实验 (TIMI) 血流分级、心肌损伤 [心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 及肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)] 情况、术后 3 个月主要心血管不良事件 (MACE) 及出血事件发生率。**结果:** 给药后 5 min, 两组患者 ACT 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 给药后 30 min、手术结束时、术后 1、4 h, 低剂量组 ACT 低于常规剂量组 ( $P < 0.05$ )。与 PCI 术前相比, 术后两组患者 TIMI 血流分级均改善 ( $P < 0.05$ ), 但组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 24 h, 两组患者血清 cTnI、CK-MB 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 30 d, 低剂量组 MACE 发生率与常规剂量组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 出血事件发生率低于常规剂量组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 高危出血风险冠心病患者择期 PCI 术中, 减量与常规剂量比伐卢定抗凝均能有效改善患者 TIMI 血流分级, 但减量比伐卢定能够减低术后出血风险, 提高安全性。

**【关键词】** 冠心病; 高位出血风险; 比伐卢定; 抗凝; 主要心血管不良事件; 出血事件

**【中图分类号】** R452 **【文献标志码】** A

## Application of reduced-dose bevacrolidine in elective percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease at high risk of bleeding

DENG Jun-guo<sup>1</sup>, MENG Ling-xiu<sup>1</sup>, XIONG Ai-hong<sup>1</sup>, WANG Xue-mei<sup>2</sup>, WANG Long<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiology I; 2. Department of Infectious Diseases, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066600, Hebei; 3. Department of Electrophysiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy and safety of reduced-dose bevacrolidine in percutaneous coronary intervention (PCI) for patients with coronary heart disease at high risk of bleeding. **Methods:** A total of 140 patients with coronary heart disease at high risk of bleeding undergoing PCI were selected and divided into low-dose group and conventional dose group according to the dosage, with 70 cases in each group. All patients were given anticoagulation by rupee method during PCI, and the first dose was 0.75 mg/kg intravenous injection. After that, the conventional dose group and the low dose group were continuously intravenously dripped with 1.75 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> and 1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> bevacrolidine until the end of PCI, and the dose was adjusted according to the active clotting time (ACT) to maintain until 4 h after operation. The perioperative ACT value, thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow grade, myocardial injury [cardiac troponin I (cTnI) creatine kinase MB (CK-MB)] and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) and bleeding events at 3 months after operation were compared between the two groups. **Results:** At 5 min after administration, there was no significant difference in ACT between the two groups ( $P > 0.05$ ). At 30 min after administration, the end of operation, 1 h and 4 h after operation, the ACT value of the low dose group was lower than that of the conventional dose group ( $P < 0.05$ ). Compared with before PCI, the TIMI blood flow grade in the two groups was significantly improved after PCI ( $P < 0.05$ ), but there was no difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). At 24 h after operation, there was no significant difference in serum cTnI and CK-MB levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). At 30 days after operation, there was no significant difference in the incidence of MACE between the two groups ( $P > 0.05$ ), and the incidence of bleeding events in low-dose group was lower than that in the

conventional dose group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Reduced dose and conventional dose of bivalirudin can effectively improve TIMI blood flow classification in patients with coronary heart disease at high risk of bleeding during elective PCI, but reduced dose of bivalirudin can reduce the risk of postoperative bleeding and improve safety.

**【Key words】** Coronary heart disease; High risk of bleeding; Bivalirudin; Anticoagulation; Major adverse cardiovascular events; Bleeding events

冠心病属于临床常见的心血管疾病,据调查<sup>[1]</sup>显示,全球每年因冠心病死亡人数高达约 740 万人。经经冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是恢复冠心病患者血运重建的主要方式,术中为避免血栓形成通常需要进行抗凝治疗。肝素是目前国内临床 PCI 术中常用的抗凝药物,虽然疗效好价格实惠,但术后出血风险较高<sup>[2]</sup>。比伐卢定是一种新型的抗凝药物,近年国内外针对比伐卢定做了大量研究,证实其与肝素的抗凝效果相当,但无肝素所致的血小板减少症<sup>[3-4]</sup>。此前有关比伐卢定的相关研究,均在说明书范围内应用,由于其起效快,半衰期短,短时间内活化凝血时间(active clotting time, ACT)快速升高,抗凝效果显著,但同时对于出血高危的患者会增加其出血风险<sup>[5]</sup>。为此,临床开始尝试通过调整比伐卢定剂量来降低高危出血风险患者 PCI 术后出血风险,且经临床实践发现调整比伐卢定剂量是可行的。本研究旨在探讨减量比伐卢定在高危出血风险冠心病患者择期行 PCI 中的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 12 月至 2020 年 12 月秦皇岛市第二医院 140 例择期行 PCI 的高危出血风险冠心病患者为研究对象,按照给药剂量不同分为低剂量组和常规剂量组,每组各 70 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

纳入标准:(1)经临床诊断为冠心病<sup>[6]</sup>;(2)择期行 PCI 治疗;(3)CRUSADE 评分  $> 40$  分;(4)知情同意。排除标准:(1)活动性出血、近期有出血事件或有出血倾向者;(2)近 1 个月内有外科手术病史者;(3)有主动脉夹层可疑症状,48 h 内使用过抗凝药物者;(4)血压  $> 180/110$  mmHg,血红蛋白  $< 100$  g/L,血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$  者;(5)既往有肝素所致的获得性血小板减少症病史者;(6)对双联抗血小板药物、比伐卢定及器械过敏者。

### 1.2 方法

动脉置管成功后立即静脉注射  $0.75$  mg/kg 的比伐卢定,随后常规剂量组和低剂量组分别以  $1.75$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup>、 $1.5$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup> 持续静脉滴注至

PCI 结束。首次给药后 5min 测 ACT,如果 ACT 为 250 ~ 350 s 则不追加剂量;如果 ACT  $< 225$  s,则按  $0.3$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup> 追加比伐卢定;如果发生慢血流或无再流,则给予糖蛋白 IIb/IIIa 类受体拮抗剂。术后此剂量维持 4 h,每隔 1 h 监测 1 次 ACT,并根据 ACT 值调整比伐卢定剂量,使 ACT 值维持在 200 ~ 250 s。所有患者术前如果服用阿司匹林未超过 3 d,氯吡格雷未超过 6 d,均在 PCI 术后给予阿司匹林 300 mg,波立维 300 ~ 600 mg 或替格瑞洛 180 mg,冠心病二级预防药物根据最新指南给予,手术路径和支架类型选择由术者决定。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	低剂量组(n=70)	常规剂量组(n=70)	$\chi^2/t$ 值	P 值
男/女(例)	48/22	45/25	0.288	0.591
年龄(岁)	68.19 $\pm$ 7.85	68.50 $\pm$ 7.43	0.240	0.811
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.28 $\pm$ 4.01	25.95 $\pm$ 3.75	0.503	0.616
基础疾病				
高血压	32(45.71)	35(50.00)	0.258	0.612
高血脂	40(57.14)	42(60.00)	0.118	0.731
糖尿病	39(55.71)	37(53.62)	0.061	0.804
吸烟	27(38.57)	25(35.71)	0.122	0.726
GRUSADE 评分(分)	48.61 $\pm$ 3.22	48.35 $\pm$ 3.14	0.484	0.629
靶血管			0.263	0.877
前降支	33(47.14)	16(22.86)		
回旋支	36(51.43)	15(21.43)		
右冠脉动脉	21(30.00)	19(27.14)		

### 1.3 观察指标

(1)围术期 ACT:于比伐卢定给药后 5 min、给药后 30 min、手术结束时、术后 1 h、术后 4 h,采集患者静脉血监测。(2)TIMI 血流分级:分级分为 0 ~ 3 级。于 PCI 术前及术后,采用心肌梗死溶栓试验(TIMI)判断。(3)心肌损害指标:于 PCI 术前、术后 24 h,采集患者静脉血 2 mL,检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI)及肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)水平。(4)心血管不良事件(MACE)及出血事件发生情况:MACE 包括术后 30 d 全因死亡、再次心肌梗死、血运重建、卒中、支架内血栓;出血事件包括术后 30 d 轻微出血与严重出血。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件处理数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者围术期 ACT 比较

给药后 5 min,两组患者 ACT 比较,差异无统计

学意义( $P > 0.05$ );给药后 30 min、手术结束时、术后 1 h 及 4 h,低剂量组 ACT 低于常规剂量组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者围术期 ACT 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	给药后 5 min	给药后 30 min	手术结束时	术后 1 h	术后 4 h
低剂量组( $n = 70$ )	312.57 ± 23.46	337.66 ± 52.81	325.27 ± 61.80	279.58 ± 44.25	225.28 ± 40.15
常规剂量组( $n = 70$ )	314.85 ± 25.02	380.14 ± 55.03	370.25 ± 58.91	310.06 ± 50.96	251.03 ± 44.82
$t$ 值	0.800	4.660	4.408	3.779	3.580
$P$ 值	0.425	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组患者 TIMI 血流分级比较

PCI 术前及术后,两组患者 TIMI 血流分级比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者 TIMI 血流分级比较[ $n(\%)$ ]

组别	PCI 术前			PCI 术后		
	0~1 级	2 级	3 级	0~1 级	2 级	3 级
低剂量组( $n = 70$ )	51(72.86)	12(17.14)	7(10.00)	0	9(12.86)	61(87.14)
常规剂量组( $n = 70$ )	55(78.57)	10(14.29)	5(7.14)	0	6(8.57)	64(91.43)
$\chi^2$ 值	0.666			0.672		
$P$ 值	0.717			0.412		

### 2.3 两组患者心肌损伤指标比较

术前,两组患者血清 cTnI、CK-MB 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 24 h,两组患者血

清 cTnI、CK-MB 水平均上升( $P < 0.05$ ),但组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者心肌损伤指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	cTnI(ng/mL)		CK-MB(IU/L)	
	术前	术后 24 h	术前	术后 24 h
低剂量组( $n = 70$ )	4.59 ± 1.02	11.86 ± 2.43*	15.26 ± 2.81	20.16 ± 4.02*
常规剂量组( $n = 70$ )	4.63 ± 1.14	12.05 ± 2.28*	14.77 ± 2.63	21.09 ± 4.15*
$t$ 值	0.218	0.477	1.065	1.347
$P$ 值	0.827	0.634	0.289	0.180

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前相比。

### 2.4 两组患者 MACE 发生情况比较

术后 30 d,两组患者 MACE 发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.548, P = 0.459$ )。见表 5。

表 5 两组患者术后 30 d MACE 情况比较[ $n(\%)$ ]

组别	全因死亡	再次心肌梗死	血运重建	卒中	支架内血栓	总发生率
低剂量组( $n = 70$ )	1(1.43)	6(8.57)	1(1.43)	2(2.86)	1(1.43)	11(15.72)
常规剂量组( $n = 70$ )	0	5(7.14)	1(1.43)	1(1.43)	0	8(11.43)

### 2.5 两组患者出血事件发生情况比较

术后 3 个月,低剂量组出血事件发生率低于常规剂量组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组术后 3 个月出血事件发生率比较[ $n(\%)$ ]

组别	轻微出血	严重出血	总发生率
低剂量组( $n = 70$ )	4(5.71)	11(15.71)	5(7.14)
常规剂量组( $n = 70$ )	1(1.43)	3(4.29)	14(20.00)
$\chi^2$ 值	4.933		
$P$ 值	0.026		

## 3 讨论

比伐卢定为新型的抗凝药物,可与凝血酶发生特异性、可逆性结合,直接抑制凝血酶活性,同时半

衰期短,抗凝活性呈剂量依赖性<sup>[7]</sup>。对于比伐卢定与肝素的优劣性,大多数研究<sup>[8-9]</sup>显示,比伐卢定的抗凝作用与肝素相当,术后延时注射比伐卢定能够减少 MACE 事件与出血风险,且不增加支架内血栓发生风险。对于高危出血风险患者来说,出血或血栓风险相对较高,抗凝血药物的应用更应慎重。此前临床已证实调整比伐卢定剂量是可行的。本研究结果显示,给药后 5 min 低剂量组 ACT 与常规剂量差异无统计学意义( $P > 0.05$ );给药后 30 min、手术结束时、术后 1、4 h,低剂量组 ACT 低于常规剂量组( $P < 0.05$ ),与曾松柏等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。ACT 是监测手术抗凝效果的重要指标,其延长表明大出血风险增加,预后不良。比伐卢定主要通过肾脏排出体外,而高危出血风险冠心病患者年龄大、基础疾

病多、伴有潜在肾功能不全等,导致比伐卢定清除率下降,亦提示常规剂量的比伐卢定抗凝可能会存在大出血风险。

通过 PCI 术恢复患者血运重建是冠心病治疗的最终目的。本研究显示,低剂量组与常规剂量组 PCI 术后 TIMI 血流分级均恢复至  $\geq 2$  级,且组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),表明低剂量比伐卢定也可有效恢复患者冠状动脉血流。杨蕾等<sup>[11]</sup>研究也显示,急性冠状动脉综合征 (ACS) 合并高出血风险患者 PCI 术中应用比伐卢定疗效确切,可增加术后靶血管 TIMI 前向血流。比伐卢定 2012 年才在我国临床应用,临床经验较浅,国内少数研究<sup>[12]</sup>均显示,PCI 术中应用低剂量比伐卢定对高龄合并高危出血风险的 ACS 患者也有效。PCI 手术不可避免会对心肌造成损伤,cTnI、CK-MB 是临床评估心肌损伤的主要标志物,二者水平升高提示心肌损伤<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,PCI 术后 24 h,两组患者血清 cTnI、CK-MB 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),提示低剂量比伐卢定对心肌灌注也有明显效果,与上述 TIMI 血流分级结果一致。同时,本研究随访显示,PCI 术后 30 d,两组患者 MACE 发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),但低剂量组出血事件发生率低于常规剂量组 ( $P < 0.05$ ),表明减量比伐卢定能够减少高危出血风险冠心病患者 PCI 术后出血风险。目前临床对比伐卢定的研究多集中在其与肝素在 PCI 术中的应用效果中,且均显示,相比于肝素,比伐卢定能够减少出血风险,原因有以下几个方面:(1)直接作用于凝血酶,不受血小板第 IV 因子的影响;(2)抗凝作用可逆,不仅能灭活与纤维蛋白结合的凝血酶,还能灭活处于游离状态的凝血酶;(3)不诱发血小板减少症<sup>[14]</sup>。基于 CRUSADE 评分系统发现,肾功能不全是造成 PCI 术后出血风险增加的最主要的独立危险因素,肌酐清除率同样也在 CRUSADE 评分的占有重要权重<sup>[15]</sup>。高危出血风险冠心病患者意味着抗凝药物代谢较慢,易在体内蓄积,因此,减量比伐卢定可以降低药物蓄积,减少出血风险。

综上,高危出血风险冠心病择期 PCI 术中,使用减量比伐卢定可以到达常规剂量相同的抗凝作用,同时还能减少出血风险,使更多的患者受益。

#### 参考文献

[1] Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized

multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (26): 2484 - 2493.

- [2] Berkowitz O, Halabi M, Goldberg A, et al. Routine fixed-dose heparin vs. ACT-guided heparin administration for elective PCI and its influence on patient in-hospital outcome: a retrospective study [J]. Coron Artery Dis, 2021, 32 (6): 549 - 553.
- [3] 张建明, 朱锋, 汪建兵, 等. 比伐卢定与替罗非班联合肝素治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死合并糖尿病的效果比较 [J]. 中国药房, 2016, 27 (26): 3671 - 3674.
- [4] 吴玥, 戎佩佩. 比伐卢定对比肝素联合替罗非班用于 PCI 围手术期抗凝治疗的药物经济学 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38 (12): 1315 - 1319.
- [5] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) III trial: randomized comparison of bivalirudin versus unfractionated heparin in patients at increased risk of bleeding undergoing transfemoral elective coronary stenting [J]. Jacc Cardiovascular Interventions, 2015, 8 (3): 414 - 423.
- [6] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49 (5): 432 - 454.
- [7] Liu Z, Wang G, Niu D, et al. Bivalirudin vs. Heparin on Radial Artery Thrombosis during Transradial Coronary Intervention: An Optical Coherence Tomography Study [J]. Journal of Interventional Cardiology, 2020, 2020: 7905021.
- [8] 万超. 比伐卢定在冠心病患者 PCI 治疗中的研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2015, 13 (12): 1070 - 1073.
- [9] 陈鸿涛. 老年患者择期冠状动脉介入治疗中低剂量比伐卢定的应用效果及安全性评价 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13 (17): 71 - 72.
- [10] 曾松柏, 曾山, 张梅, 等. 老年患者择期冠状动脉介入治疗中低剂量比伐卢定安全性观察 [J]. 介入放射学杂志, 2016, 25 (3): 250 - 253.
- [11] 杨蕾, 东洋. 急性冠状动脉综合征合并高出血风险患者 PCI 术中应用比伐卢定疗效观察 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27 (11): 960 - 964.
- [12] 暴清波. 低剂量比伐卢定在高龄且出血风险高危急性冠状动脉综合征患者行经皮冠状动脉介入治疗中的应用 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20 (15): 2589 - 2591.
- [13] 张都生, 吴志勇, 林锋, 等. 老年冠心病患者 PCI 术后发生冠状动脉微循环损伤的影响因素 [J]. 山东医药, 2020, 60 (33): 31 - 34.
- [14] 伍洪莲, 何维凤, 李芝峰. 冠脉内注射比伐卢定治疗急诊介入术中无复流的疗效 [J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44 (6): 816 - 819.
- [15] 张辰浩, 陈雯. CRUSADE 评分与出血高危人群的识别 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10 (3): 372 - 373.

(收稿日期: 2022 - 02 - 27

修回日期: 2022 - 04 - 08)