

• 临床研究 Clinical research •

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

曾松柏, 曾 山, 张 梅, 赵 鹏

【摘要】 目的 探讨老年患者择期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中应用低剂量比伐卢定的安全性。**方法** 连续选取年龄>65岁冠心病患者162例,随机分为标准剂量组(n=80)和低剂量组(n=82)。PCI术前两组患者接受静脉推注负荷剂量比伐卢定 0.75 mg/kg ,术中标准剂量组以 $1.75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 加术后 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 剂量持续给药2h,低剂量组以 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 加术后 $0.15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 剂量持续给药2h。对比分析两组患者给药后5 min、30 min、手术终止时、术后1h活化凝血时间(ACT)值以及术后1个月内出血事件、心肌梗死、靶血管重建、支架内血栓、不明原因卒中发生率。**结果** 低剂量组给药后30 min、手术终止时、术后1h ACT值与标准剂量组相比均明显降低,分别为 $(331.2\pm53.5)\text{ s}$ 对 $(383.5\pm74.7)\text{ s}$ 、 $(324.9\pm47.6)\text{ s}$ 对 $(371.3\pm65.4)\text{ s}$ 、 $(289.6\pm34.9)\text{ s}$ 对 $(314.8\pm43.1)\text{ s}$,P值均 <0.001 。两组患者术后1个月内心肌梗死、一般出血事件发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),未发生大出血、靶血管重建、支架内血栓和不明原因卒中事件。**结论** 老年冠心病患者择期PCI术中应用低剂量比伐卢定抗凝,具有良好的治疗效果及安全性

【关键词】 冠状动脉疾病;老年人;经皮冠状动脉介入治疗;比伐卢定

中图分类号:R528.1 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2016)-03-0250-04

The use of low-dose bivalirudin in elderly patients receiving elective percutaneous coronary intervention: observation of its safety ZENG Song-bai, ZENG Shan, ZHANG Mei, ZHAO Peng Cardiac Disease Center, Affiliated Hospital of Armed Police Logistics Institute, Tianjin 300162, China

Corresponding author: ZHAO Peng, E-mail: doctorzp@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety of using of low-dose bivalirudin in elderly patients who receive elective percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary artery disease (CAD). **Methods** A total of 162 continuously encountered patients (>65 years) with CAD were included in this study. The patients were randomly divided into standard dose group (group B, n=80) and low-dose group (group A, n=82). Before PCI, an intravenous bolus injection of bivalirudin (0.75 mg/kg) was performed in all patients of both groups. For patients of group B, intraoperative use of $1.75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bivalirudin and postoperative use of $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bivalirudin lasting for two hours were employed; while for patients of group A, intraoperative use of $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bivalirudin and postoperative use of $0.15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bivalirudin lasting for two hours were adopted. The activated clotting time (ACT) was determined at 5 min, 30 min, the end-point of operation and 60 min after operation separately. The complications occurred within one month after PCI, such as bleeding event, myocardial infarction, target vessel revascularization, stent thrombosis and stroke of unknown origin, were recorded. The results were compared between the two groups. **Results** The ATC values determined at 30 min, the end-point of operation and 60 min after operation in the group A were significantly lower than those in the group B, the results being $(331.2\pm53.5)\text{ s}$ vs. $(383.5\pm74.7)\text{ s}$, $(324.9\pm47.6)\text{ s}$ vs. $(371.3\pm65.4)\text{ s}$ and $(289.6\pm34.9)\text{ s}$ vs. $(314.8\pm43.1)\text{ s}$, respectively ($P<0.001$). No significant differences in the incidences

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.03.016

作者单位: 300162 天津 武警后勤学院附属医院心脏中心(曾松柏、曾 山、张 梅、赵 鹏);河北医科大学研究生院(曾松柏)

通信作者: 赵 鹏 E-mail: doctorzp@126.com

of myocardial infarction and general bleeding event within one month after PCI existed between the two groups ($P>0.05$), and no massive hemorrhage, target vessel revascularization, stent thrombosis and stroke of unknown origin occurred in both groups. Conclusion In treating elderly CAD patients with selective PCI, the intraoperative use of low-dose bivalirudin is safe and effective. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 250-253)

【Key words】 coronary artery disease; the aged; percutaneous coronary intervention; bivalirudin

随着冠心病发病率和人口老龄化程度加快,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术逐年上升,PCI术中抗凝治疗是避免术后病变或器械相关血栓事件的重要保障^[1]。国内医疗中心多使用普通肝素作为PCI术中抗凝剂,其抗凝量效关系不甚明确,用于老年患者可能引发出血事件增加。研究表明,凝血酶直接抑制剂比伐卢定在PCI术中的抗凝效果不亚于普通肝素,且大出血并发症明显减少,临床效果良好^[2-4]。但我们在老年患者PCI术中发现,根据标准剂量给予比伐卢定后活化凝血时间(ACT)值通常偏高,导致出血事件增加^[5];一旦出现大出血事件,将严重影响患者预后^[6]。本研究探讨低剂量比伐卢定对老年冠心病患者择期PCI术治疗的安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2013年7月至2014年4月,武警后勤学院附属医院心脏中心择期对连续的162例年龄 >65 岁冠心病患者行PCI术治疗,术中应用比伐卢定抗凝。通过随机表随机抽样,按照比伐卢定使用剂量分为标准剂量组($n=80$)和低剂量组($n=82$)。两组患者年龄、性别、体重、伴发疾病、治疗靶病变、植入支架数、手术时间、手术入路及术前左室射血分数等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

表1 两组患者临床基本特征对比

项目	标准剂量组($n=80$)	低剂量组($n=82$)
男性/例(%)	50(62.5)	48(58.5)
年龄/岁	71.7 \pm 9.3	73.4 \pm 7.1
体重/kg	69.1 \pm 9.7	67.4 \pm 7.3
伴高血压/例(%)	45(56.2)	49(59.8)
伴糖尿病/例(%)	34(42.5)	32(39.0)
伴高脂血症/例(%)	52(65.0)	59(68.3)
靶血管		
前降支/例	39	48
回旋支/例	16	21
右冠状动脉/例	41	37
手术时间/min	51.4 \pm 19.9	46.4 \pm 21.1
支架平均数/枚	1.3 \pm 0.5	1.4 \pm 0.6
桡动脉入路/例(%)	74(92.5)	78(95.1)
左室射血分数/%	58.9 \pm 21.8	55.4 \pm 17.2

注:两组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①年龄 >65 岁;②根据病情需要PCI治疗;③3~6个月内无外科手术史或自发出血史;④能耐受双联抗血小板治疗。排除标准:①1周内急性心肌梗死,或PCI术前心肌酶未达正常;②2周内曾经心脏或血管介入诊疗;③肝肾功能异常;④拒绝参与本研究。

1.3 方法

PCI术前所有患者均口服双联抗血小板药物(阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d)3 d以上。术前比伐卢定(深圳信立泰药业股份有限公司)首次以负荷剂量给药,两组均以 0.75 mg/kg 静脉推注,术中标准剂量组患者以 1.75 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 持续静脉泵入比伐卢定,术后以 0.2 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 继续静脉注射 2 h;低剂量组以 1.5 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 持续静脉泵入比伐卢定,术后以 0.15 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 继续静脉注射 2 h。PCI手术操作按照标准流程进行,所有患者均植入药物洗脱支架。

比伐卢定给药后 5 min、30 min、手术终止时、术后 1 h 分别测定 ACT 值。随访术后 1 个月内出血事件、心肌梗死、靶血管重建、支架内血栓、不明原因卒中发生率。出血事件包括一般出血事件,如皮肤、黏膜、牙龈、穿刺部位等处肉眼可见出血;大出血事件判断参考“PCI术结合比伐卢定降低临床事件随机评价(REPLACE)-2^[7]”标准;心肌梗死标准为心电图检查至少 2 个相关导联出现 Q 波或心肌标志物升高大于 2 倍正常值^[8];根据美国学术研究联合会(ARC)标准^[9]评价支架内血栓。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。两组间比较用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

比伐卢定给药后 5 min 测定 ACT 值显示,两组间差异无统计学意义($P>0.05$);给药后 30 min、手术终止时和术后 1 h 测定 ACT 值显示,低剂量组较标

准剂量组明显降低($P<0.001$);两组患者 1 个月内心肌梗死、一般出血事件发生率差异无统计学意义

($P>0.05$);两组患者均无大出血、靶血管重建、支架内血栓和不明原因卒中事件发生(表 2)。

表 2 两组观察指标对比

组别	例数	ACT 值/s				心肌梗死/例(%)	出血事件/例(%)
		给药后 5 min	给药后 30 min	手术终止时	术后 1 h		
标准剂量组	80	315.6±22.3	383.5±74.7	371.3±65.4	314.8±43.1	2(2.5)	7(8.8)
低剂量组	82	309.7±25.9	331.2±53.5	324.9±47.6	289.6±34.9	2(2.4)	2(2.4)
t 值或 χ^2 值		1.5549	5.1328	5.1722	4.0945	0.2316	3.0813
P 值		>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05

3 讨论

比伐卢定是合成的 20 肽水蛭素衍生物,是凝血酶直接、特异、可逆性抑制剂,无论凝血酶处于血液循环还是与血栓结合,均可与其催化位点和阴离子结合位点发生特异性结合,从而直接抑制凝血酶活性^[10]。比伐卢定对游离型和结合型凝血酶均有效,结合后作用时间较短,对凝血酶抑制作用具有可逆性;同时还是胶原依赖性血小板激活反应抑制剂^[11]。多个大型临床试验研究均证实比伐卢定在急诊或择期 PCI 术中作为常规抗凝剂应用的安全性和有效性^[2-4]。相关《指南》提示,对有高危出血风险患者,可考虑以比伐卢定(Ib 类抗凝药)替代肝素,推荐剂量为先予 0.75 mg/kg 负荷剂量静脉推注,然后持续以 1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 匀速滴注,使 ACT 值控制于 250~350 s^[1]。ACT 值升高将增加大出血事件发生率^[12]。冠心病患者发生大出血事件后预后不良,1 年病死率明显升高^[6]。比伐卢定清除需要蛋白酶水解并通过肾脏排出,而老年冠心病患者多伴有潜在肝肾功能不全,应用标准剂量可能存在抗凝过度的隐患。小样本研究显示,择期 PCI 术老年冠心病患者术前通常已接受充分的双联抗血小板治疗,术中即使不应用肝素也安全有效^[13]。Lee 等^[14]研究也显示,择期 PCI 术中应用低剂量肝素抗凝并未增加心肌梗死、支架内血栓等缺血事件发生率。因此,老年患者择期 PCI 术中给予低剂量比伐卢定抗凝具有现实意义,其安全性值得探讨。

本研究标准剂量组患者 PCI 术中给予比伐卢定后 30 min 和手术终止时所测 ACT 值均高于 350 s,推测原因在于老年冠心病患者伴发高血压、糖尿病、高脂血症比例较高,可能存在隐匿性肝肾功能不全,药物清除率下降致 ACT 值偏高;低剂量组患者 PCI 术中和术后 3 次测定 ACT 值均显著低于标准剂量组,且处于《指南》推荐值范围,既达到术中有效抗凝目的,又避免了 ACT 值过高导致的高出血风险。两组患者术后 1 个月内均未出现靶血管

重建、支架内血栓、不明原因卒中等缺血事件和大出血事件,心肌梗死发生率也无差异;一般出血事件仅表现为牙龈和穿刺部位出血,经对症处理后均无严重后果。

本研究结果显示,老年冠心病患者择期 PCI 术中应用低剂量比伐卢定抗凝,具有良好的治疗效果及安全性,与以往研究中比伐卢定被推荐用于高龄、高出血风险患者的结论相一致^[15-16],值得临床推广。但对其合适剂量,仍需继续扩大样本量作进一步研究。

〔参考文献〕

- [1] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. Circulation, 2011, 124: e574-e651.
- [2] Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial[J]. JAMA, 2007, 298: 2497-2506.
- [3] Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial[J]. JAMA, 2006, 295: 1531-1538.
- [4] Schulz S, Mehilli J, Ndrepepa G, et al. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions in patients with stable and unstable angina pectoris: 1-year results of the ISAR-REACT 3 trial[J]. Eur Heart J, 2010, 31: 582-587.
- [5] Ashby DT, Dangas G, Aymong EA, et al. Relation between the degree of procedural anticoagulation and complications after coronary stent implantation[J]. Am J Cardiol, 2003, 92: 319-322.
- [6] Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51: 690-697.
- [7] Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy

- of bivalirudin and provisional glycoprotein II b/III a blockade vs heparin and planned glycoprotein II b/III a blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial[J]. JAMA, 2004, 292: 696-703.
- [8] Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 688-696.
- [9] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. Circulation, 2007, 115: 2344-2351.
- [10] 王 珏, 施万印. 抗凝、抗血小板及溶栓药物的合理应用[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 76-81.
- [11] 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: 171-179.
- [12] Tolleson TR, O'shea JC, Bittl JA, et al. Relationship between heparin anticoagulation and clinical outcomes in coronary stent intervention: observations from the ESPRIT trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 386-393.
- [13] Stabile E, Namas W, Salem L, et al. The CIAO (coronary interventions antiplatelet-based only) study: a randomized study comparing standard anticoagulation regimen to absence of anticoagulation for elective percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52: 1293-1298.
- [14] Lee MS, Oyama J, Iqbal Z, et al. Low-dose heparin for elective percutaneous coronary intervention[J]. J Interv Cardiol, 2014, 27: 58-62.
- [15] 张 慧, 郑晓群. 比伐卢定在急性冠状动脉综合征中的应用进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36: 352-355.
- [16] 向定成, 顾晓龙, 潘春梅, 等. 国产比伐卢定用于冠状动脉介入治疗术中抗凝的疗效和安全性评价[J]. 中国循环杂志, 2011, 26: 331-334.
- (收稿日期: 2015-06-27)
(本文编辑: 边 伟)

·临床研究 Clinical research·

选择性膀胱动脉栓塞与髂内动脉栓塞治疗重度出血性膀胱炎的效果比较

邵静波, 金泳海, 倪才方, 樊宝瑞

【摘要】 目的 比较膀胱动脉栓塞与髂内动脉栓塞治疗骨髓移植术后重度出血性膀胱炎(HC)的疗效。方法 收集自 2008 年 3 月至 2015 年 5 月期间共 34 例重度 HC 患者, 根据病情采用选择性膀胱动脉栓塞或髂内动脉栓塞控制出血, 均采用明胶海绵颗粒栓塞供血动脉。结果 ①34 例患者共采用 37 次栓塞治疗, 双侧髂内动脉栓塞 14 例(A 组), 血尿消失 10 例, 术后于 3~14 d(平均 5 d)止血; 血尿明显减少 1 例, 手术满意率 71%; 双侧膀胱动脉栓塞 20 例(B 组), 血尿消失 16 例, 术后于 2~15 d(平均 4 d)血尿消失。3 例术后血尿减少, 满意率 80%。②A 组术后疼痛程度 2~8 分(平均 5 分), B 组术后疼痛程度 0~5 分(平均 3 分)。栓塞后综合征(尿频、尿急、发热、腹痛等)持续时间: A 组 3~10 d(平均 4.5 d), B 组为 2~10 d(平均 3.5 d)。结论 ①膀胱动脉栓塞和髂内动脉栓塞两者栓塞效果无明显差异。②选择性膀胱动脉栓塞后反应更轻, 持续时间更短, 应首选膀胱动脉栓塞术。

【关键词】 出血性膀胱炎; 栓塞; 膀胱动脉; 髂内动脉

中图分类号: R737.3 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2016)-03-0253-04

Selective bladder artery embolization and internal iliac artery embolization for the treatment of severe hemorrhagic cystitis: a comparative study SHAO Jing-bo, JIN Yong-hai, NI Cai-fang, FAN Bao-rui. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.03.017

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院介入科

通信作者: 金泳海 E-mail: jinyonghai_dc@163.com