

ACC.14 公布 HEAT-PPCI 试验

急诊冠脉介入：比伐卢定疗效遭质疑

▲ 本报记者 牛艳红 实习记者 董杰

HORIZONS-AMI 等多项研究显示，对于急诊经皮冠脉介入治疗 (PCI) 患者，比伐卢定的疗效与安全性均优于肝素。近日在 2014 年中国介入心脏病学大会公布的 BRIGHT 研究也表明，比伐卢定较肝素或肝素 + 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 (GPI) 显著降低出血风险。然而，在美国心脏病学学院 (ACC) 年会上公布的 HEAT-PPCI 研究却获得截然不同的结果，引发了国内外专家对比伐卢定获益的质疑。(源自 medscape 网站)

HEAT-PPCI 试验是一项单中心、开放标签研究，共纳入 1829 例接受急诊 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者。患者术前随机接受肝素 (70 U/kg) 或比伐卢定 (0.75 mg/kg 推注，继以术中 1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 滴注)，

有指征的患者加用 GPI 阿昔单抗。此外，12% 患者术前使用氯吡格雷、27% 为普拉格雷、61% 为替格瑞洛。主要疗效终点为全因死亡、脑血管事件、再发心肌梗死、计划外靶病变血运重建 (TLR)，主要安全性终点为严重出血。

结果显示，经桡动脉路径、血栓切除术、置入药物洗脱支架的患者比例分别为 80%、59% 和 80%。比伐卢定组和肝素组的阿昔单抗应用率分别为 13.5% 和 15.5%。术后 28 d，比伐卢定组主要疗效终点发生率显著高于肝素组 (8.7% 与 5.7%)，且再发心肌梗死和 TLR 风险均显著升高。两组主要安全性终点发生率 (3.5% 与 3.1%) 相当，但比伐卢定组明确或可疑的支架血栓形成发生率高于肝素组 (3.4% 与 0.9%)。

链接

同样在 ACC 年会上发布的 BRAVE4 与 NAPLES III 研究得出相似结果。

BRAVE4 研究旨在证明普拉格雷 + 比伐卢定优于氯吡格雷 + 普通肝素，并在必要时给予患者 GPI。研究计划纳入 1200 例患者，但由于入组太慢而提前终止，最终仅纳入 548 例患者。随访 30 d，结果显示，两组

主要复合终点，以及次要缺血终点和次要出血终点均无差异。

NAPLES III 研究在拟行择期经股动脉 PCI 的出血高危患者中比较比伐卢定与普通肝素。结果显示，两组主要终点 (院内严重出血) 以及次要终点 (包括 30 d 及 1 年心肌梗死、支架内血栓形成和血运重建) 均未见显著差异。

外国专家观点

研究结果与多因素相关

哥伦比亚大学 Gregg Stone 指出，HEAT-PPCI 研究结果与之前公布的纳入 250 家中心、8000 多例患者的 3 项随机试验，以及纳入 250 万例患者的注册研究结果截然不同。最令人惊讶的是，比伐卢定组靶病变血运

重建、再发心肌梗死及支架内血栓形成发生率较肝素组高 3~4 倍。Stone 认为，这可能说明比伐卢定给药剂量不足，患者没有得到充分的抗凝治疗。临时性 GPI 应用率相对较高，以及比伐卢定组与肝素组的激活凝血时

间 (236 s 和 270 s)，都可能说明了这一问题。

英国利物浦心胸医院 Stables 指出，虽然该研究中 80%~85% 介入手术为经桡动脉，但亚组分析显示，经桡动脉和经股动脉 PCI 的出血事件发生率并无显著

差异。

研究者之一 Robert Byrne 提出，普拉格雷、替卡格雷等新型抗凝药物的作用可能抵消比伐卢定减少出血的获益。需注意，BRIGHT 研究中几乎所有患者均使用氯吡格雷。

中国专家观点

研究不足以改变临床实践



聂绍平 教授

首都医科大学附属北京安贞医院聂绍平教授表示，

HEAT-PPCI 研究首次得出不同的结论，即比伐卢定不仅没有达到主要疗效终点，且不良反应较多。这可能与多重因素相关，如 PCI 途径的改变，既往研究多采用经股动脉 PCI，该研究多采用经桡动脉 PCI，而后者本身出血风险就相对较小。此外，替格瑞洛等新型抗药物的应用也可能相关。

国内外对该研究的观点不统一，争议很大，研

究设计也存在很多不足。目前指南对比伐卢定的推荐级别较高 (I, B)，且既往纳入几万人的研究显示其安全有效，故不能就此完全否定比伐卢定或改变临床实践。

比伐卢定目前在我国的关注度不够，应用率也较低。除了出血高危患者，比伐卢定对于某些情况是不可替代的，如肝素诱导的血小板减少症。

比伐卢定的推荐级别或降低



马长生 教授

首都医科大学附属北京安贞医院马长生教授指出，人们之前认为，新型抗凝药物的作用环节越简单、越精确越好，如直接凝血酶抑制剂仅作用于单一环节，而肝素的作用环节更多，但现在这种想法可能会有所转变。

从机制上讲，对于整个血栓化，选择性更强的药物的效果可能不如作用于多环节的药物，因此该研究结果并不在意料之外。过去我们希望更积极地推荐比伐卢定，但今后推荐级别可能降低或延缓推进。

尚有诸多问题有待研究



傅向华 教授

HEAT-PPCI 研究发现，比伐卢定与普通肝素相比，出血风险相当，而缺血事件发生率显著增加。这里存在两个问题：第一，Stone 认为比伐卢定给药剂量不充

分，并对肾功能不全患者是否减小比伐卢定剂量提出疑问。当然根据两组 GPI 应用比例高的事实或可间接判定比伐卢定给药剂量不充分，但在这种情况下两组出血事件相当，倘若再增大比伐卢定剂量，比伐卢定组的出血风险是否会显著高于普通肝素组？第二，Stone 认为单中心随机对照研究并不能改写指南，而只能提出一种假设。但巴黎大学 Agnes Dechartres 等在《内科学年鉴》发表了一篇流行病学 Meta 研究显示，同样的干预措施，单中心试验的疗效往往比多

中心试验疗效好，故分析时也应考虑到这种情况。

BRAVE4 研究存在两个问题：一是研究因入选太慢而提前终止，使实际检验效能从 80% 降至 51%；二是研究未控制两组二磷酸腺苷受体拮抗剂应用的齐同性，将普拉格雷和氯吡格雷混杂在一起，没有考虑到两者出血风险有明显差异。

NAPLES III 研究中，比伐卢定与肝素相比，未降低院内大出血事件发生率。需注意，部分患者发生穿刺部位出血，如经桡动脉行 PCI 或可降低局部出血并发症。

新闻速递

三道防线巩固双心医学发展之路

本报讯 (实习记者 王坤) 4 月 10 日，“医学风险管理与双心医学发展”组委会在北京大学人民医院呼吁，所有专科医师都应具备甄别和评估患者心理疾患的能力，并在临床中做好患者的心理干预和自我医疗风险的防护。北京大学人民

医院陈琦玲教授也呼吁建立双心医学的三级干预体系，深度、全面干预心血管病，从而提高全民健康水平。

三级干预体系包括：第一道防线应提前至社区医院，第二道防线应定位在基层医院的大内科，第三道防线以

三级甲医院的心内科为主体。通过前两道防线的筛查，再加上三甲医院医疗资源的优势，解决疑难病例。其既节约人力资源、节省财政支出，又解决大医院看病难、看病贵的难题，将成为缓解医患矛盾的关键措施之一。

首都医科大学附属北京安贞医院成立 30 周年

本报讯 (实习记者 董杰) 4 月 11-13 日，第八届北京五洲国际心血管病会议暨首都医科大学附属北京安贞医院成立 30 周年在京召开。大会以“共聚、共融、共赢”为主题，探讨心血管病及相关领域的诊断、治疗和预防的最新进展，为从事心血管病研究的专

家学者提供了一个交流经验、分享信息和科研成果、推广健康理念的平台。

时值北京安贞医院成立 30 周年，魏永祥院长在开幕式致辞中表示，建院 30 年来，北京安贞医院始终以患者为中心，致力于提升医疗服务质量与水平、提升综合实力和社会影响力。

北京安贞医院将以实际行动回馈社会，每年院庆时都会组织感恩大型义诊活动。

开幕式上还举行了国家心血管病临床医学研究中心、教育部重点实验室、国家老年医学临床重点专科 (老年心血管病中心)、北京市中西医结合心血管病研究所的揭牌仪式。