本版编辑：贾薇薇
美编：蔡云龙
电话：010-58302828-6857
E-mail：ysbjiaweiwei@163.com
医师报 2017年10月19日

雪中送炭与锦上添花并举

比伐芦定新证据与再评价

▲ 沈阳军区总医院心血管内科 韩雅玲 李毅

比伐芦定获益已为业内共识

抗凝治疗是急性冠脉综合征（ACS）治疗的基石，特别是对于ST段抬高型心肌梗死（STEMI）患者，可有效改善其临床结局和远期预后。抗凝治疗的关键是平衡缺血并发症（如再梗、支架内血栓等）和出血风险。

既往发表在《新英格兰医学杂志》的HORIZONS-AMI研究（2008）及EUROMAX研究（2013）等证明，与肝素+糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂（GPI）相比，STEMI患者行急诊经皮冠脉介入治疗（PCI），术中应用比伐芦定可显著降低主要出血和净临床不良事件（NACE）发生风险，但同时存在急性支架内血栓发生风险。

但是，当前临床实践相比上述研究已发生改变，桡动脉途径穿刺入路已替代股动脉入路成为PCI手术首选，并且GPI在手术中的使用比例逐渐下降，此临床医疗实践改变显著降低了术中出血并发症的发生风险。

同时，新型$P2Y_{12}$受体抑制剂（如替格瑞洛、普拉格雷）的临床广泛使用，也显著降低了PCI术后血栓事件的发生风险。因此，在新的医疗实践下，比伐芦定是否仍然为STEMI患者带来获益，成为了争议焦点。

BRIGHT研究证实：即使桡动脉入路，比伐芦定对比肝素，仍然减少出血风险。在桡动脉入路时代，比伐芦定是锦上添花的作用，对于特殊的出血高危患者群（女性、溶栓后PCI、肾功能不全、CRUSADE评分≥31分的患者），比伐芦定是雪中送炭。

韩雅玲 院士

比伐芦定与肝素到底哪个更好，就目前证据来说，减少出血及NACE已得到广泛认可，未来还会有大量证据来证实。每种新兴治疗药物从涌现到普遍临床运用都必定伴随诸多争议，但随着临床使用经验的增加，对比伐芦定药物作用特点认识的加深，相信未来比伐芦定在急性心梗抗凝治疗的应用前景会越发辽阔。

新研究陆续发表 成为焦点

溶栓后PCI患者 比伐芦定仍获益

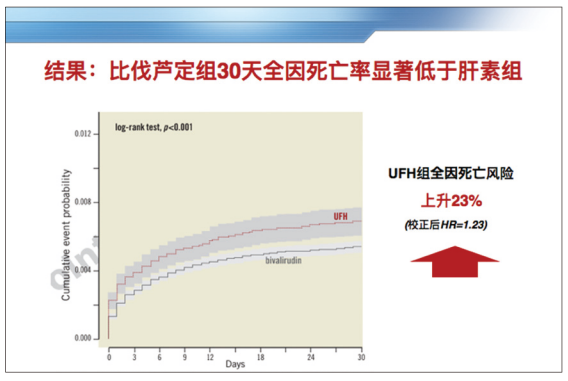
2017年发表于Catheter CardiovascInterv的回顾性研究提示，溶栓后紧急PCI术应用比伐芦定抗凝，可显著降低出血风险且不增加缺血风险。

来自瑞典数据库的两项研究对比迥异

EuroIntervention研究
比伐芦定组较肝素组全因死亡率更低

该研究于今年3月发表，纳入2007-2014年，20 612例接受直接PCI、单独使用肝素（3721例）或比伐芦定±肝素治疗（16 891例）的STEMI患者，使用GPI和口服抗凝药的患者被剔除。

主要终点为：30 d支架内血栓发生率。次要终点为：全因死亡率（30 d和365 d）、再梗（365 d）、卒中（30 d）、主要出血事件（30 d）的发生率。结果表明，比伐芦定组30 d和365 d全因死亡率均显著低于肝素组，同期述评也给出积极评价。



VALIDATE-SWEDEHEART研究
研究存四大局限 需重新审视

该研究于今年8月发表于《新英格兰医学杂志》，研究纳入6006例拟行PCI治疗的STEMI（3005例）或NSTEMI（3001例）患者，全部经桡动脉入路行手术，术前接受新型$P2Y_{12}$受体抑制剂（95%患者应用替格瑞洛）治疗，随机分为比伐芦定组和肝素组抗凝治疗，观察术后180 d时全因死亡、心梗或严重出血组成的复合终点。

结果显示，比伐芦定组和肝素组患者主要终点事件发生率分别为12.3%和12.8%，心梗、严重出血、明确支架内血栓形成和死亡率均无统计学差异。

该研究存在4大局限性。

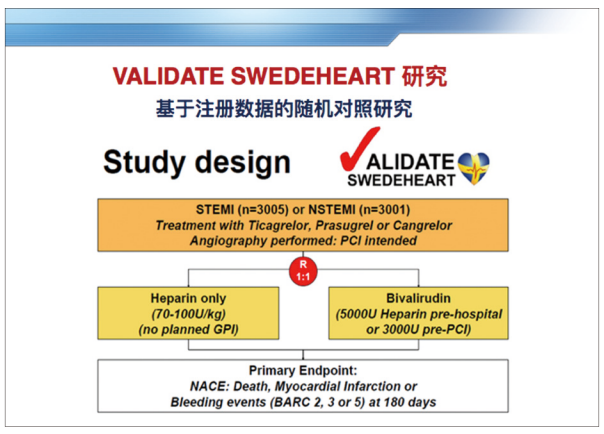
第一 研究并非严格RCT临床研究，是基于瑞典数据库中的数据进行的RRCT（基于注册研究数据进行的随机对照研究） 其入选6006例患者仅占全部同期PCI患者的47.8%，研究排除的同期PCI患者中，合并低体重、糖尿病、高血压、高血脂、既往心梗、既往卒中、既往冠脉旁路移植术等危险因素的患者比例远高于入选患者。因此，该研究入选患者并不能真正反映STEMI患者临床实际情况。

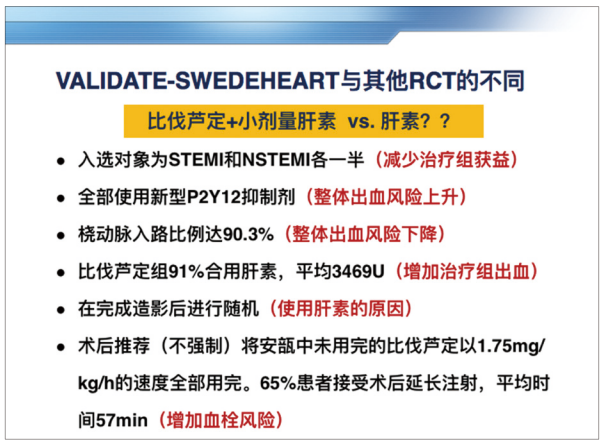
第二 研究的抗凝用药方案界定不严格 91%患者应用比伐芦定前均接受了肝素治疗，平均应用肝素剂量为3470单位。比伐芦定与肝素叠加使用很大程度上抵消了比伐芦定带来的获益。该抗凝方案即比伐芦定联合肝素，在临床实际应用较少。

第三 术后应用比伐芦定剂量、时间均不足 该研究术后仅65%患者延长使用比伐芦定，且平均延长时间仅57 min，而是否按照PCI剂量延长使用，文中并未提及。BRIGHT研究结果已证实，相比肝素，PCI围手术期延时高剂量注射比伐芦定可减少出血事件。而HEAT-PPCI研究也提示，PCI术后立即停用比伐芦定，显著增加急性支架内血栓发生风险。因此，术后采用PCI剂量延长注射比伐芦定4 h，可能给STEMI患者带来更多获益。

第四 研究主要研究终点为180 d，且主要依赖电话随访，存在回忆偏倚，最终事件率远低于预期设计。

同期述评指出，鉴于上述局限性，此研究仍未明确回答，在新的医疗实践下，比伐芦定与肝素孰优孰劣的问题。





《中国经皮冠状动脉介入治疗指南（2016）》依据BRIGHT研究结果，对比伐芦定在NSTEMI和STEMI中的应用均作为Ⅰ A类推荐，且指南特别强调了术后应用的剂量和时间问题，指出PCI术后应继续以1.75 mg·kg^{-1}·h^{-1}的剂量滴注比伐芦定维持3~4 h，以确保患者获益。

最新一项中国大规模真实世界研究对国内65家中心2047例STEMI患者应用比伐芦定的临床结局的回顾分析发现，PCI术后持续应用高剂量比伐芦定的患者均无急性支架内血栓发生，与随机对照研究中的结果一致，说明术后高剂量延长注射比伐芦定可使中国STEMI患者显著获益。