比伐卢丁(Bivalirudin)在ACS中的应用

北京医院心内科
孙福成

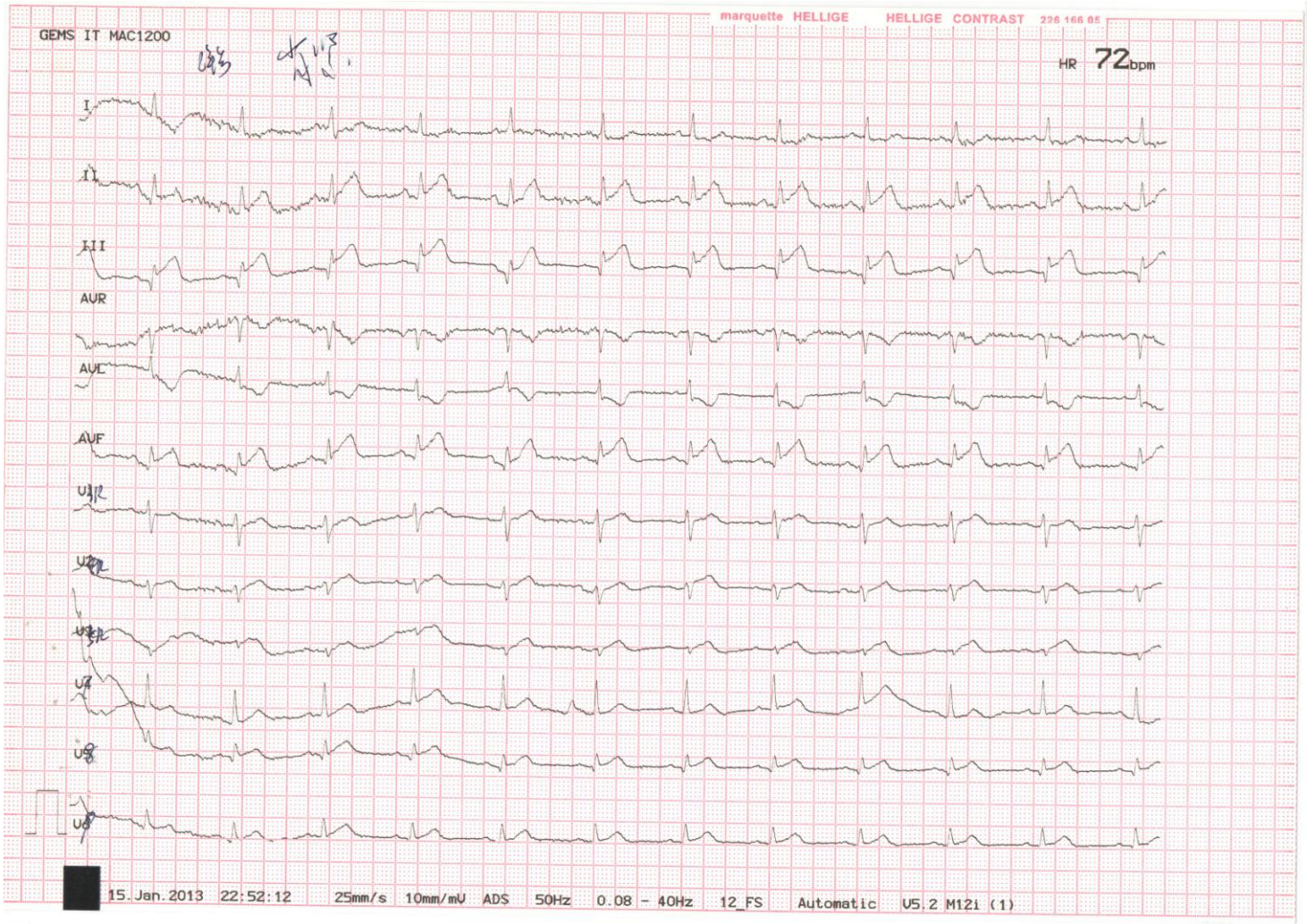
病史简介

- 男性，50岁；身高：170cm,体重75kg;
- 3年前急性下壁心肌梗死，急诊冠脉介入治疗，于mRCA植入药物支架1枚；
- 术后坚持服用阿司匹林及波立维治疗，1年后停用阿司匹林，继续服用波立维治疗；
- 平时无症状；
- 吸烟30年，未戒；

现病史

- 胸闷伴背部发紧7小时来急诊室；
- 7小时前胸闷，自服硝酸甘油5片后10分钟稍缓解；来急诊就诊；
- 急诊心电图提示ST II,III,avF抬高0.1－0.2mV，诊断急性ST段抬高性心肌梗死；
- 急诊查体：血压150／90mmHg,心率60次／分，心脏及肺部无异常体征；

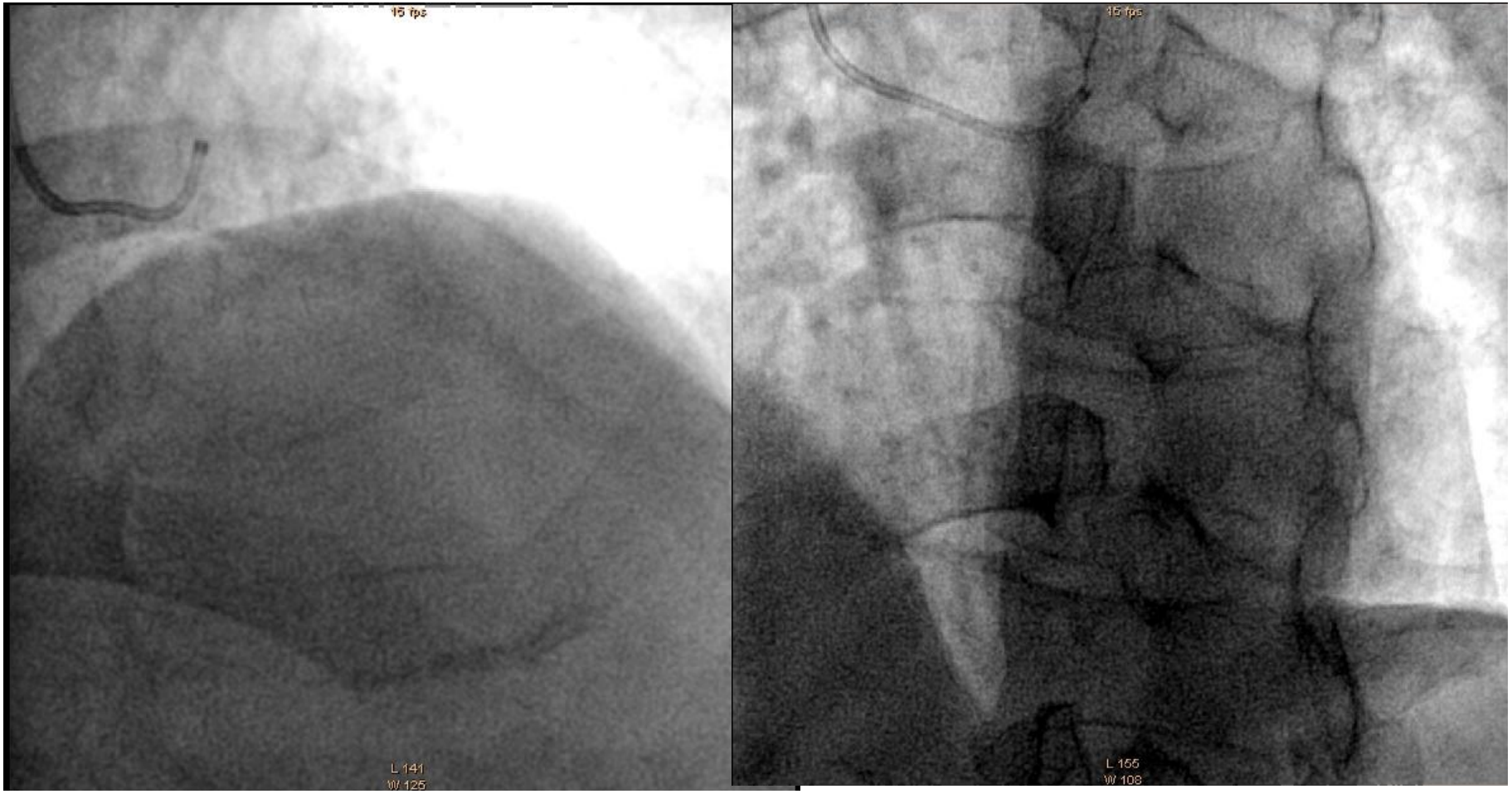
急诊室心电图示下壁导联ST段抬高



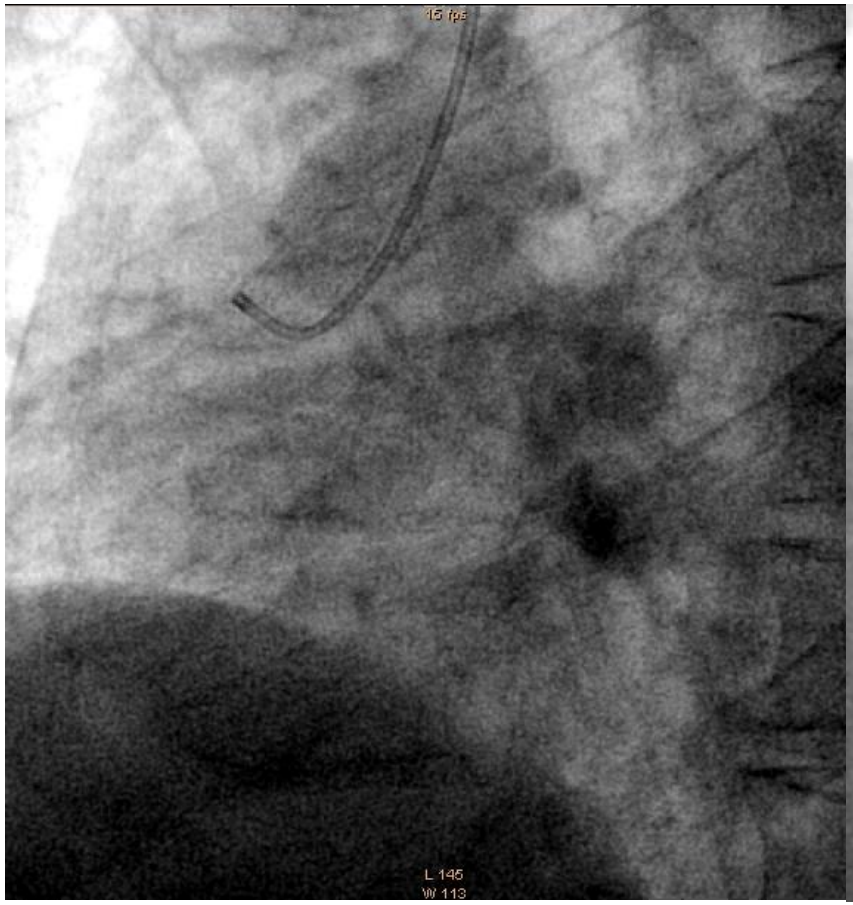
既往史

- **2010年10月STEMI，直接PCI治疗；**
- **2000年双下肢静脉血栓形成；**
- **2008年脑梗死；**
- 高血压史**12**年，药物治疗；
- 高脂血症史**10**年；
- 吸烟史**40**年，**60**支／日；
- 饮酒史**30**年；
- 家族史无特殊；

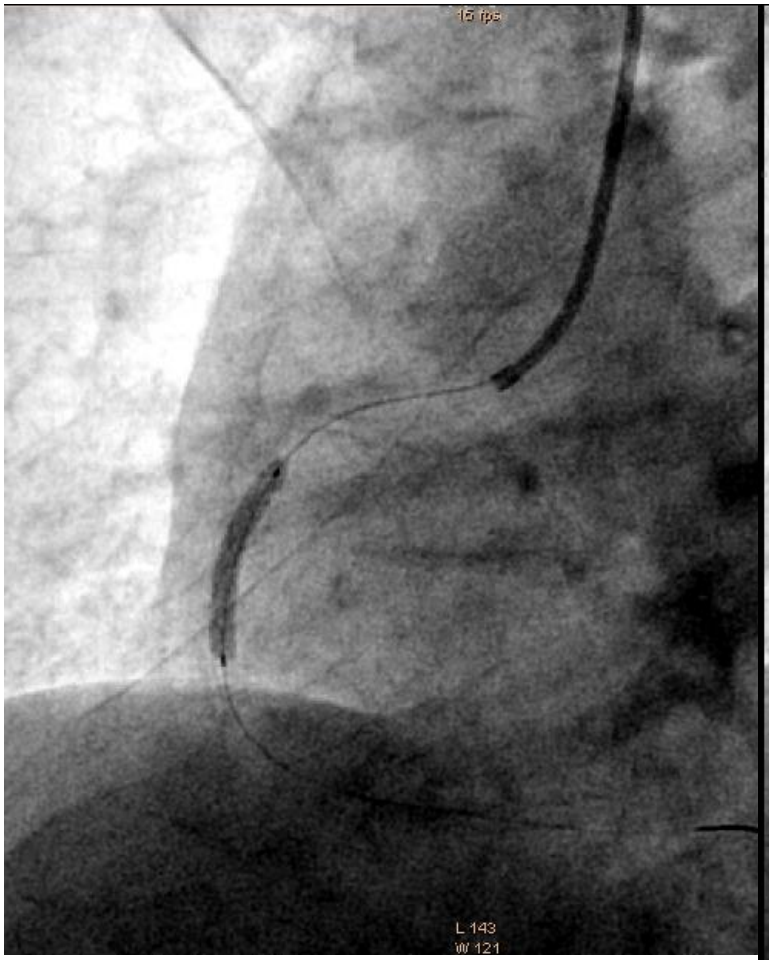
2010－10－7
第一次急诊冠脉造影术（外院）

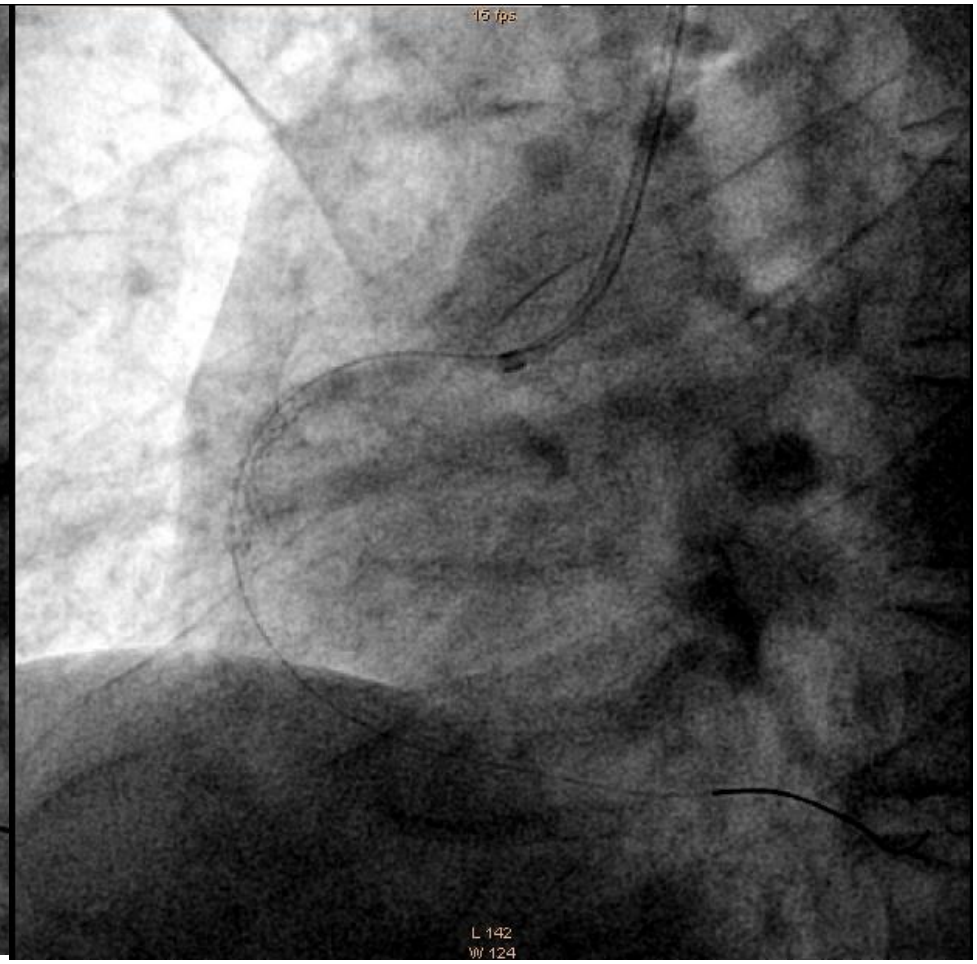


2010－10－7
第一次冠脉造影

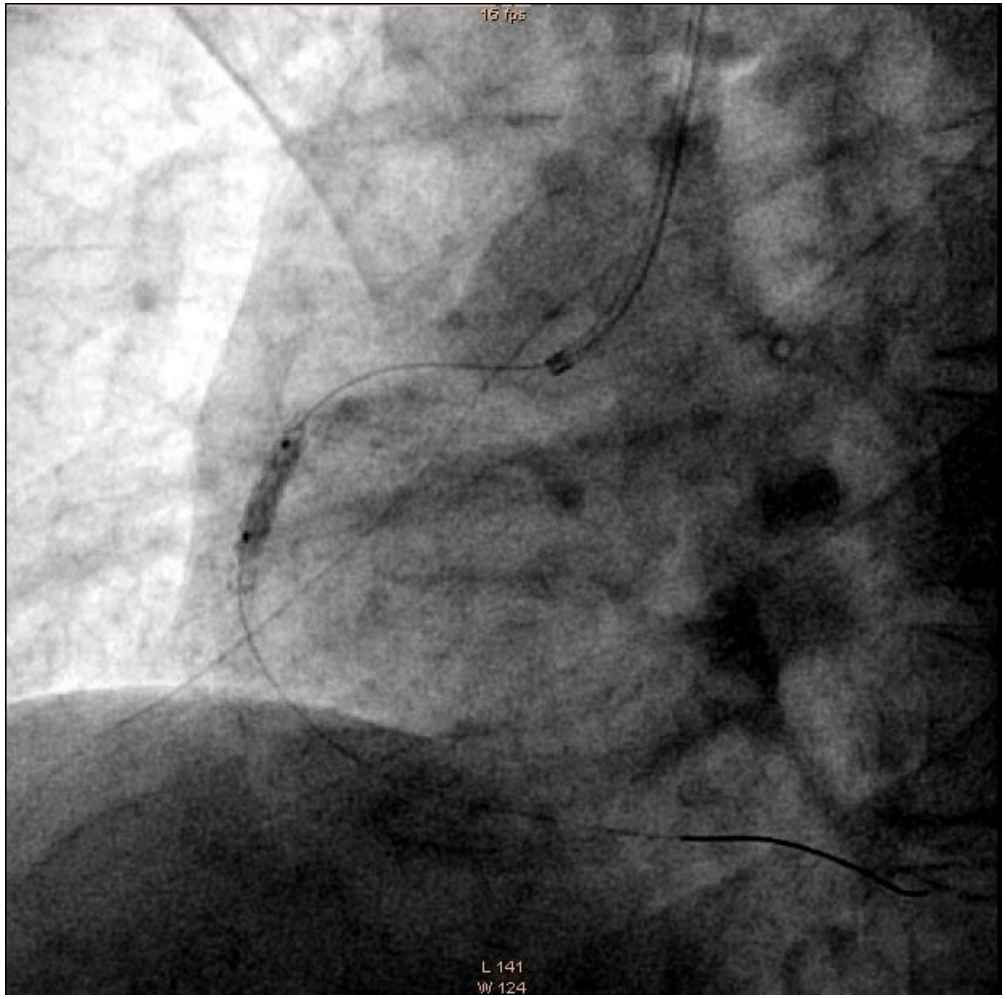


2010－10－7
第一次介入治疗

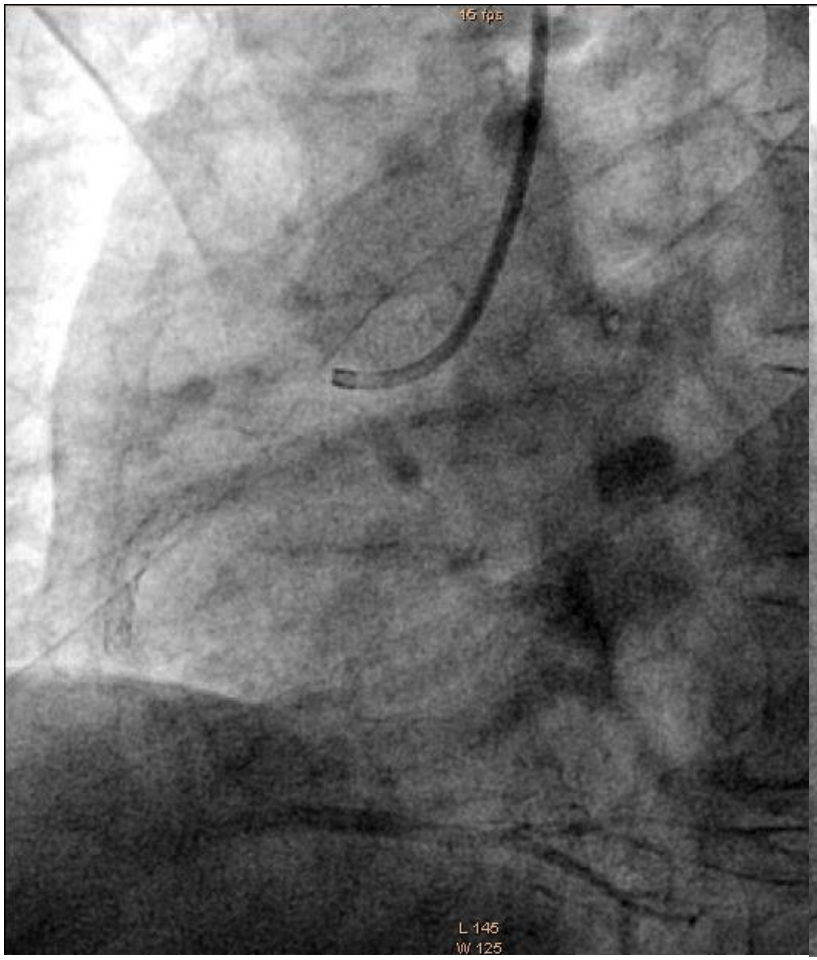


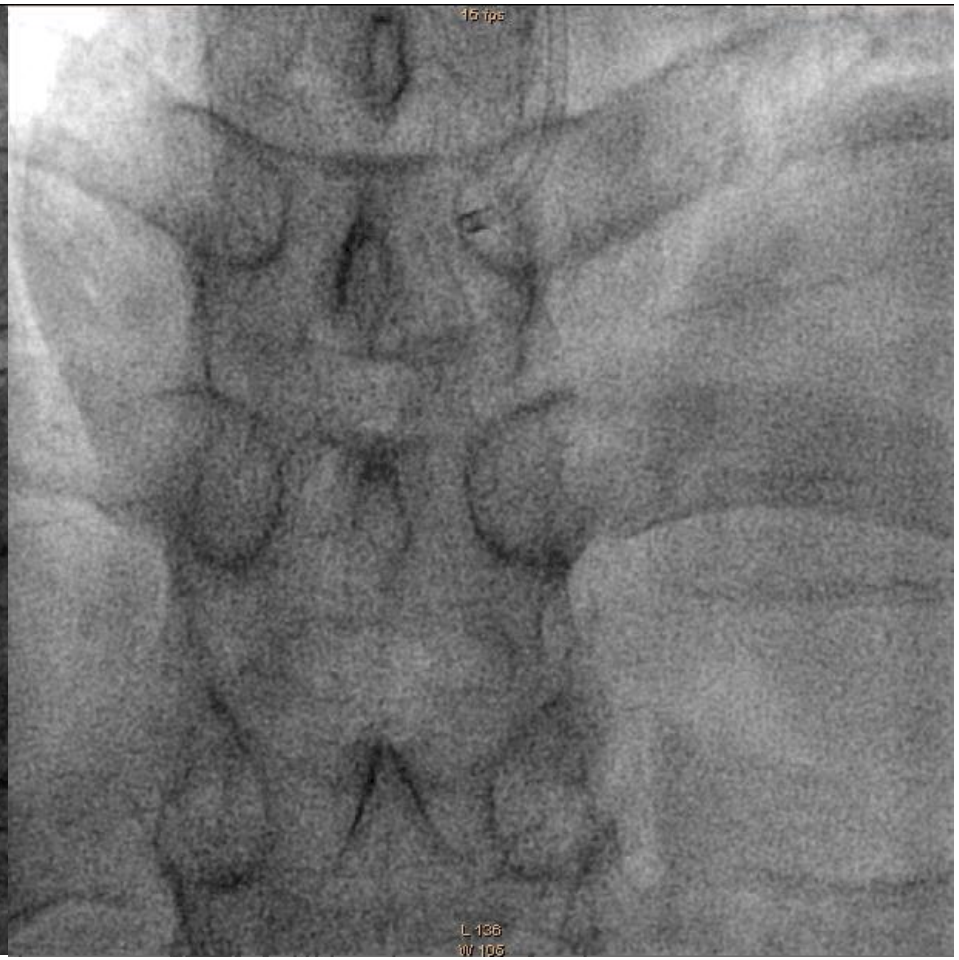


2010－10－7
第一次介入治疗

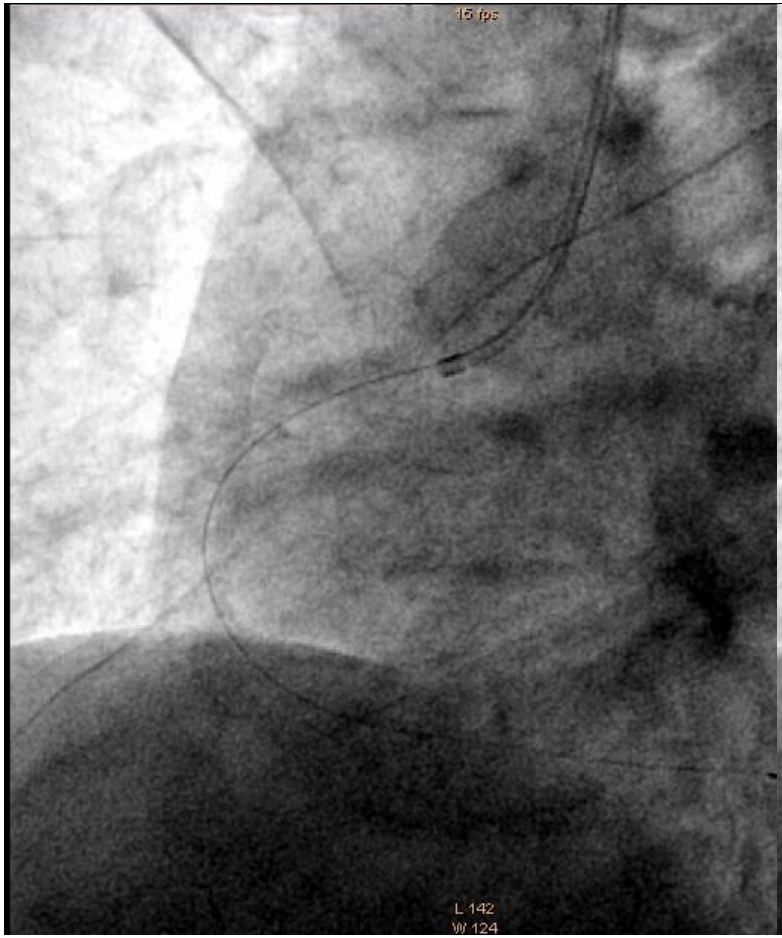


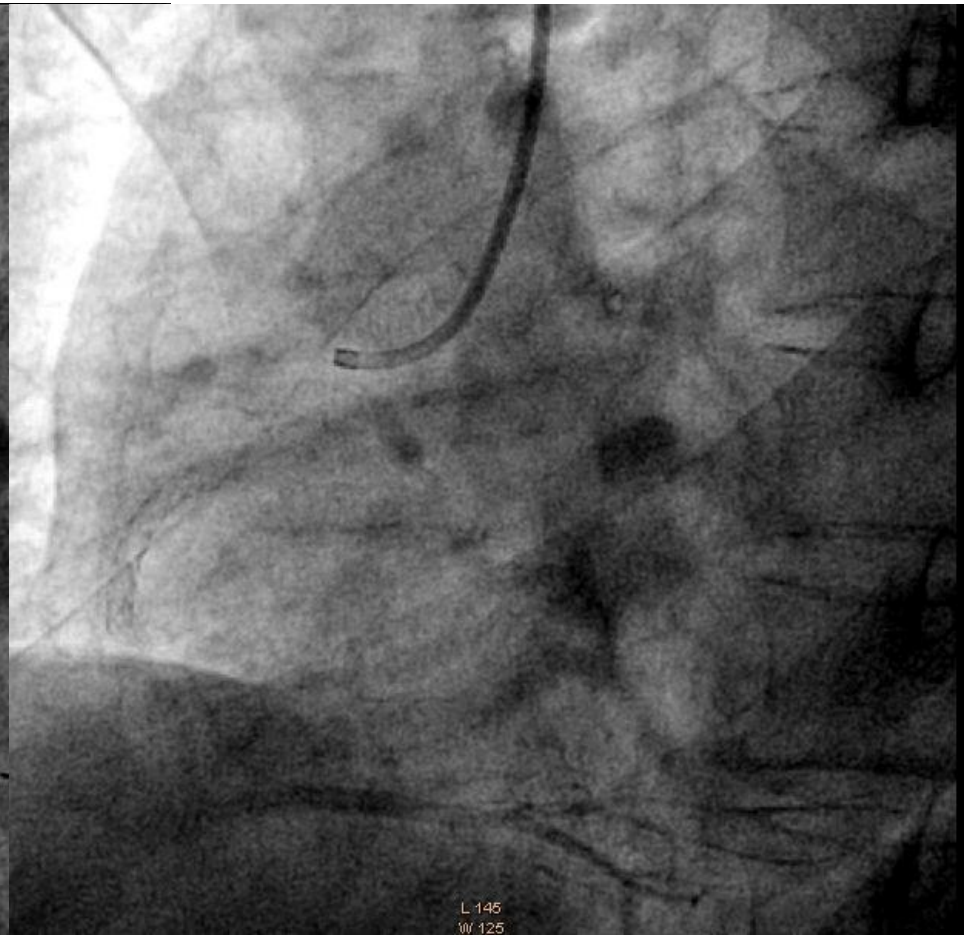
2010－10－7
第一次PCI结果





2010－10－7
第一次PCI术前后对比

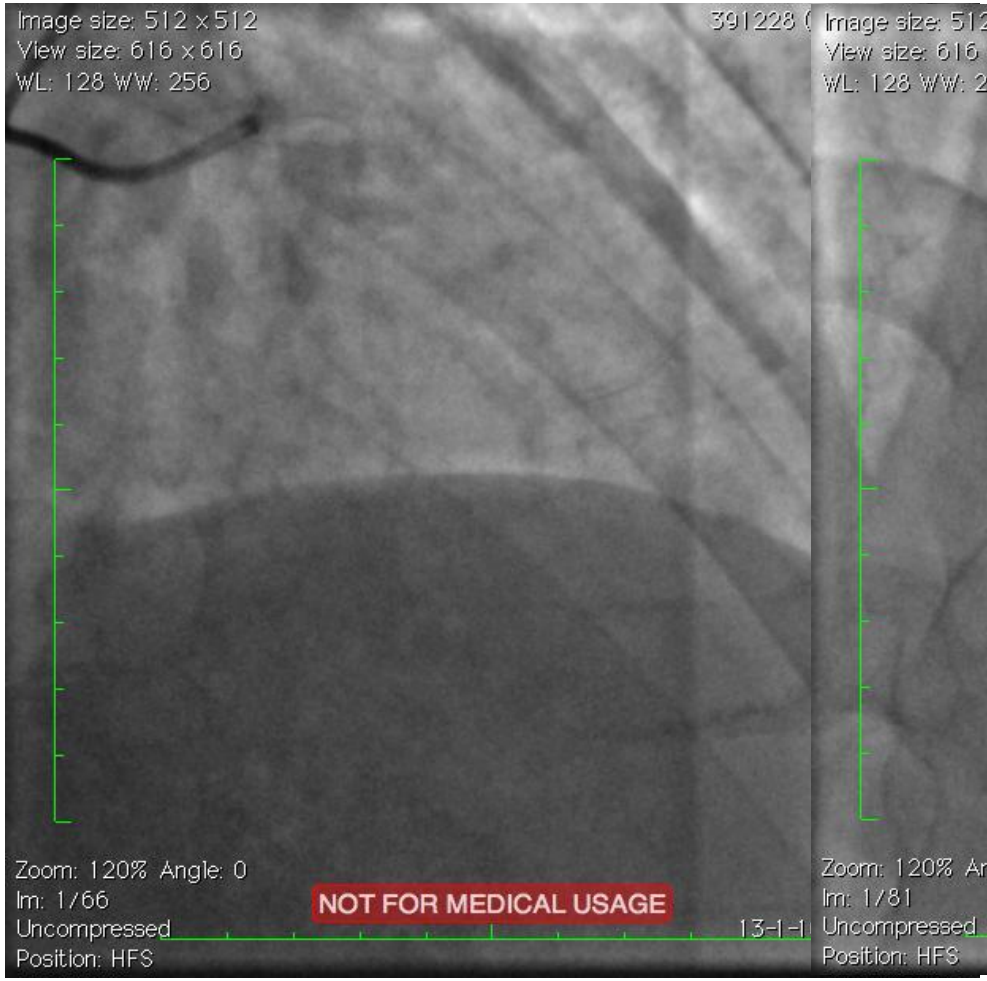




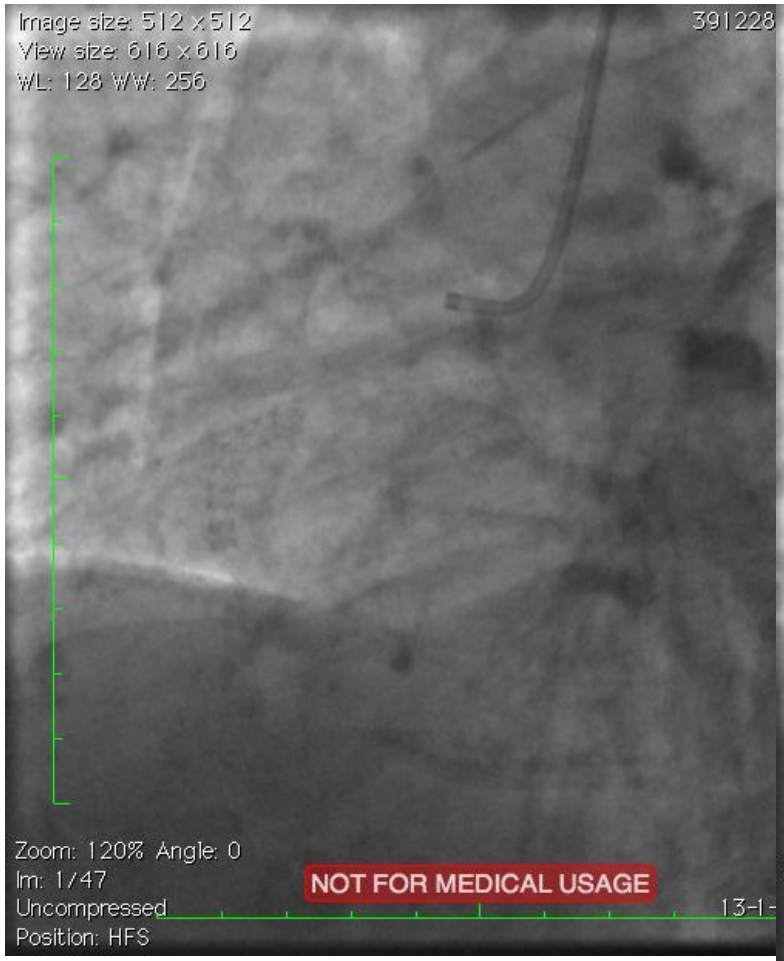
入院诊断

- 急性ST段心肌梗死（下壁）；
- 治疗策略
  - 急诊冠脉造影及直接冠脉介入治疗；
- 术前口服用药
  - 阿司匹林 300mg;
  - 氯吡格雷 300mg;

2013－1－16
第二次介入治疗，急诊PCI



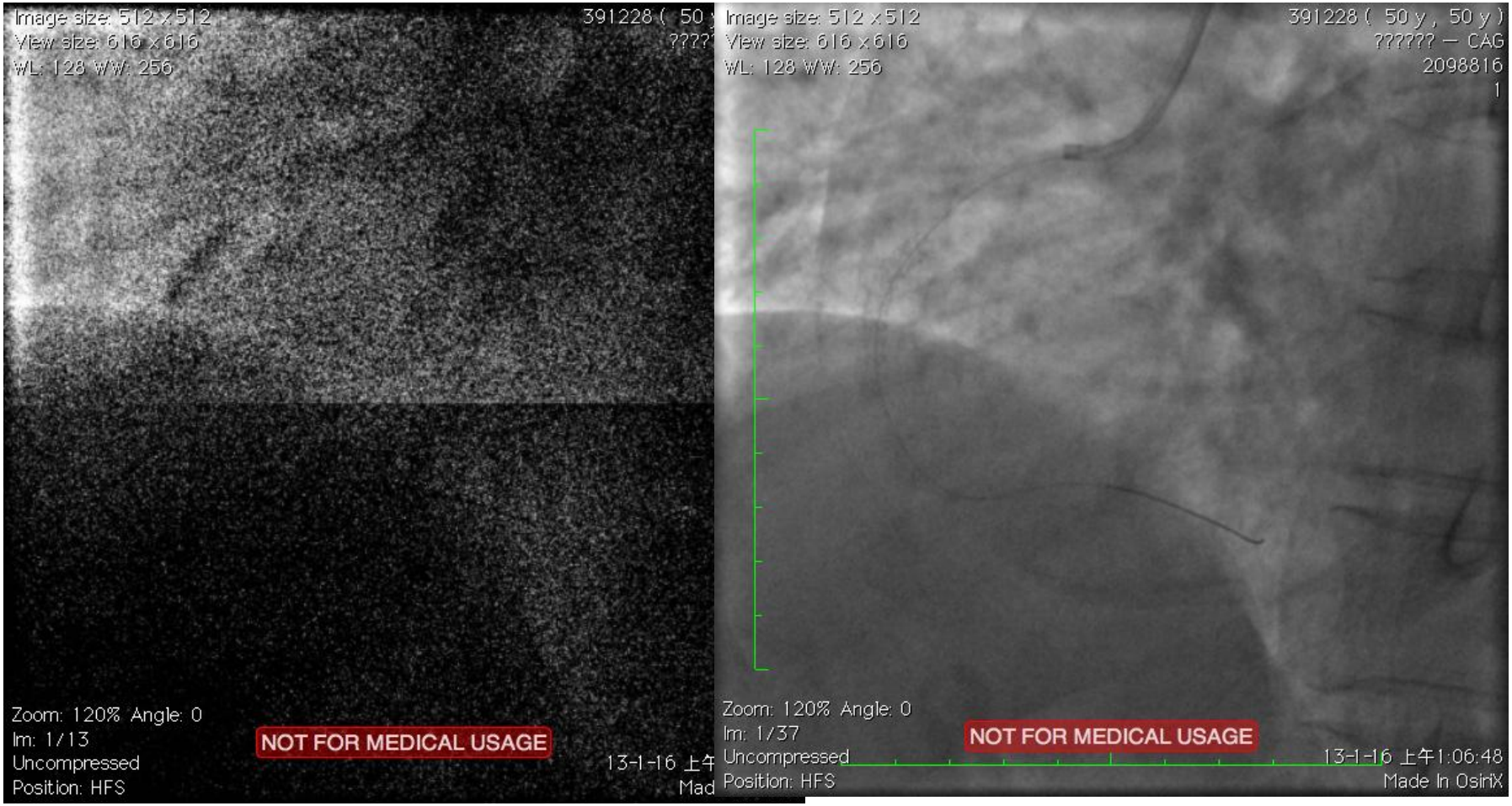
2013-1-16
第二次介入治疗



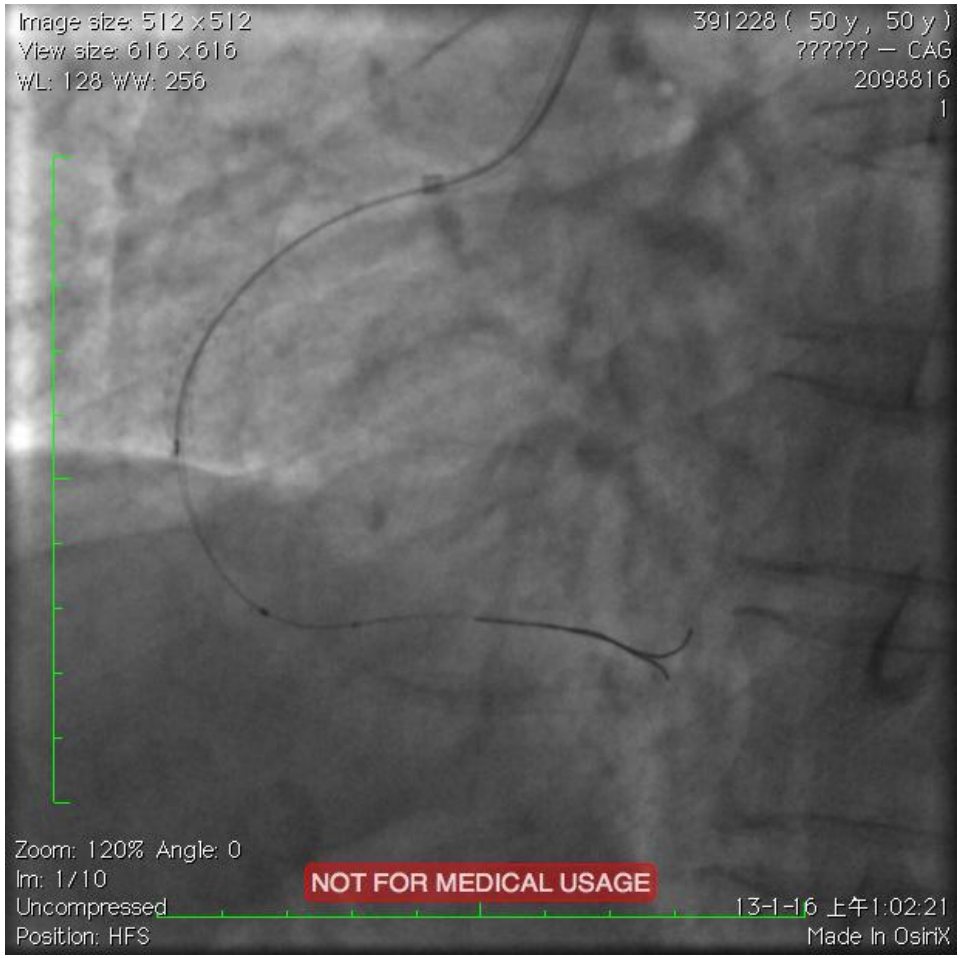
术中用药

- 静脉UFH 7000U;
- 比伐卢丁　10ug/kg(7mg),静脉推注，3分钟；
- 然后0.2ug/kg/hr;

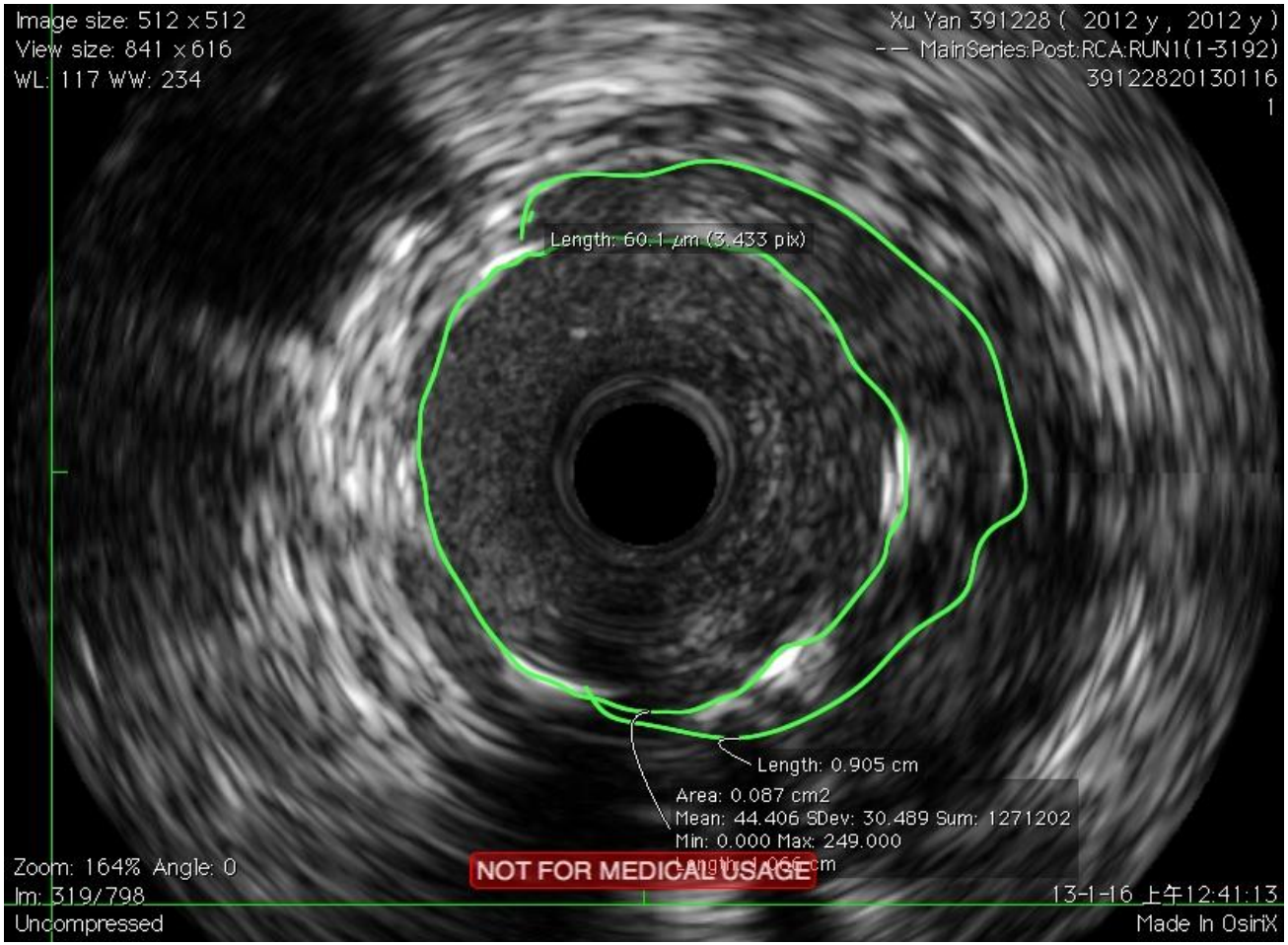
2013-1-16
NC Sprinter 3.0-12mm BPTCA



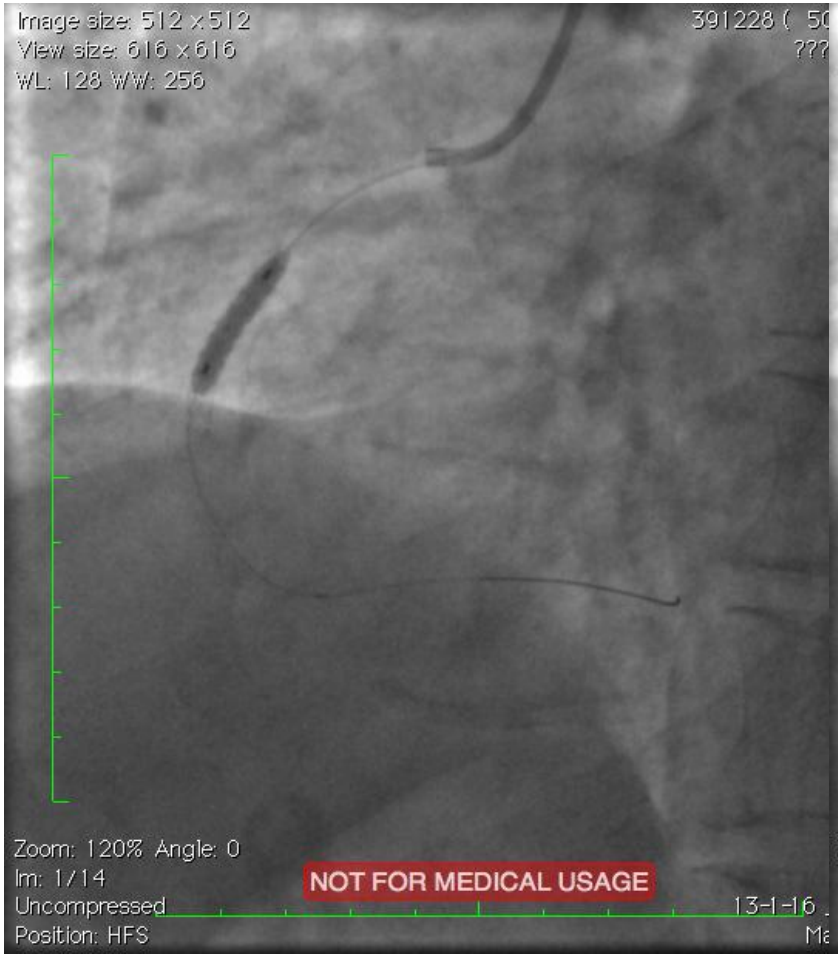
2013-1-16
IVUS after 3.0-15mm BPTCA

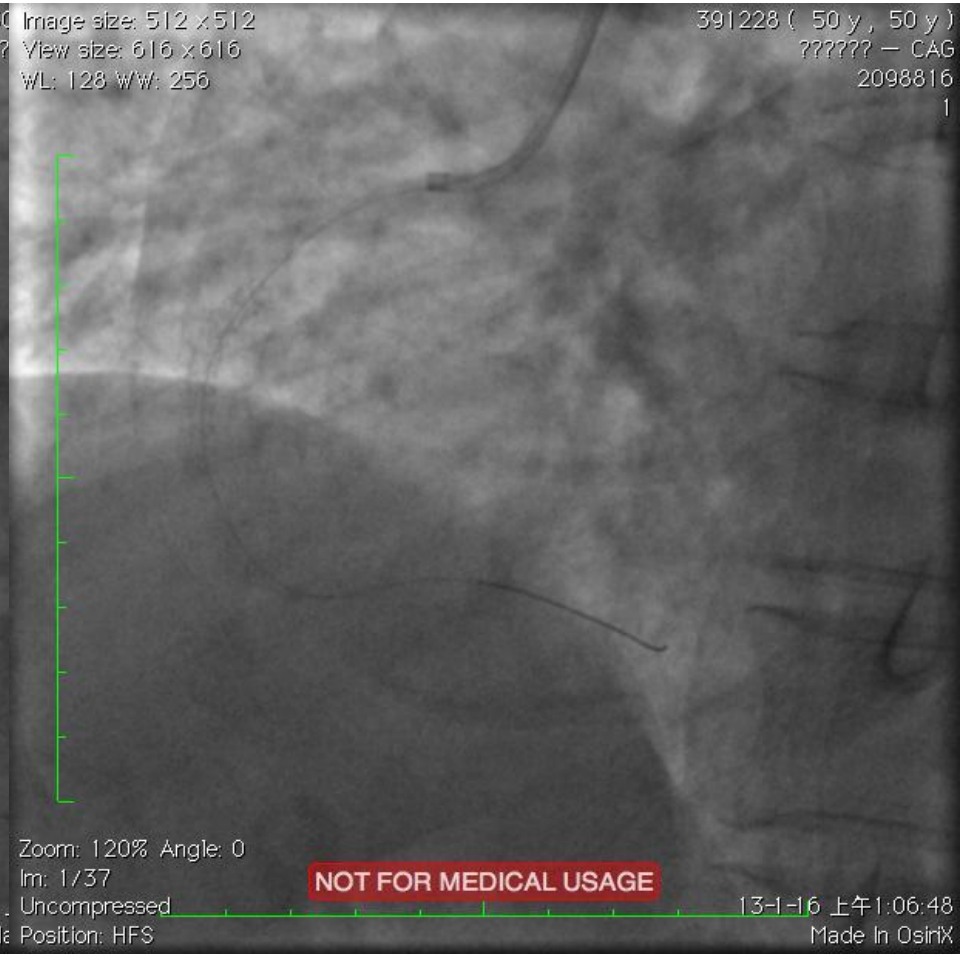


IVUS图像提示支架贴壁不良

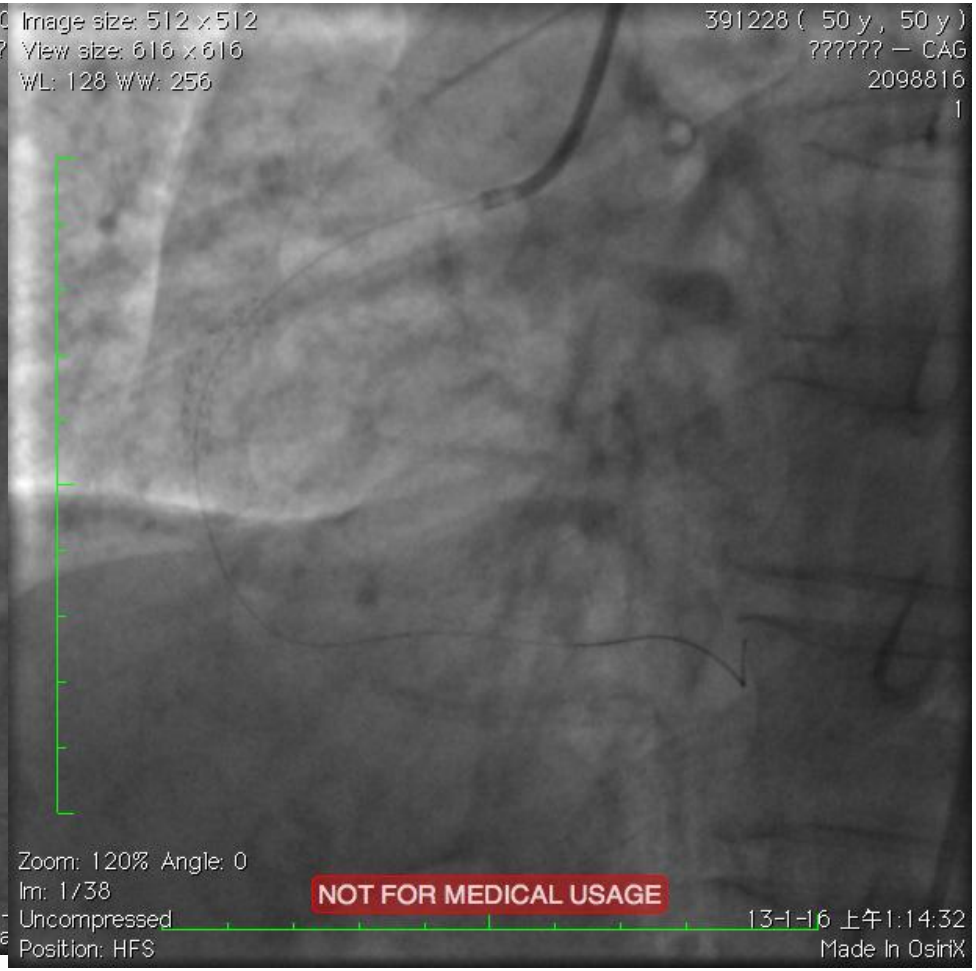


2013-1-16
Qutuam 3.5-12mm

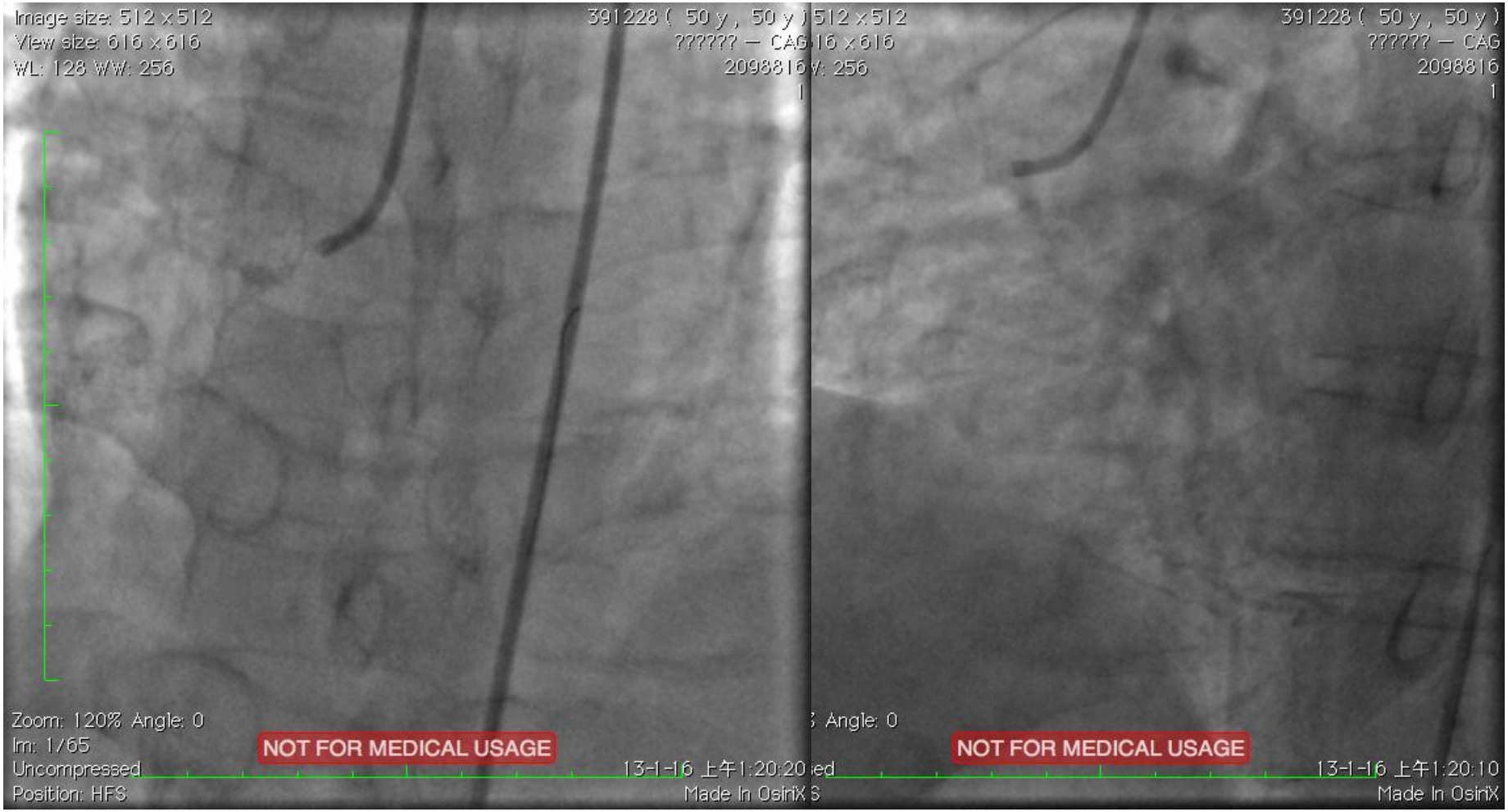




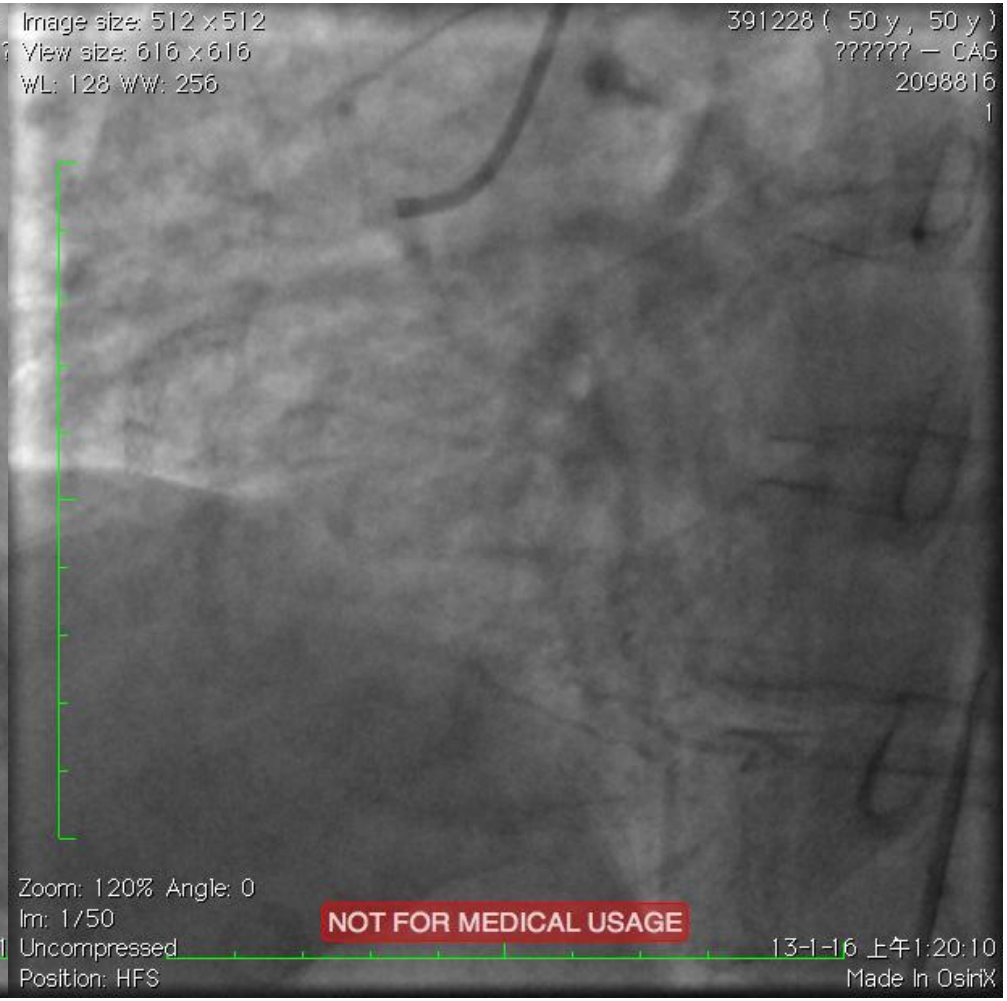
2013-1-16
qutuam 4.0-12mm BPTCA



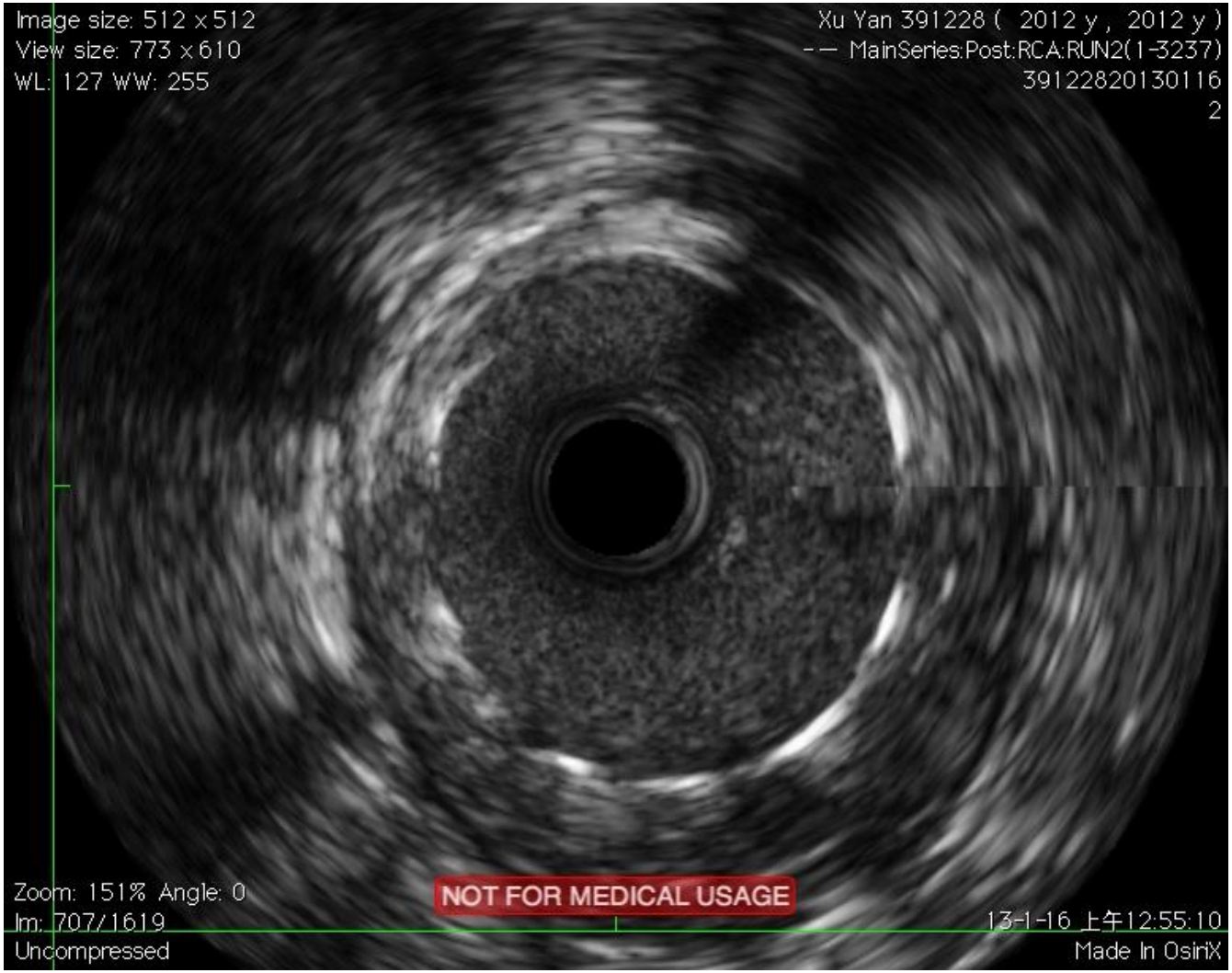
2013-1-16
final-1



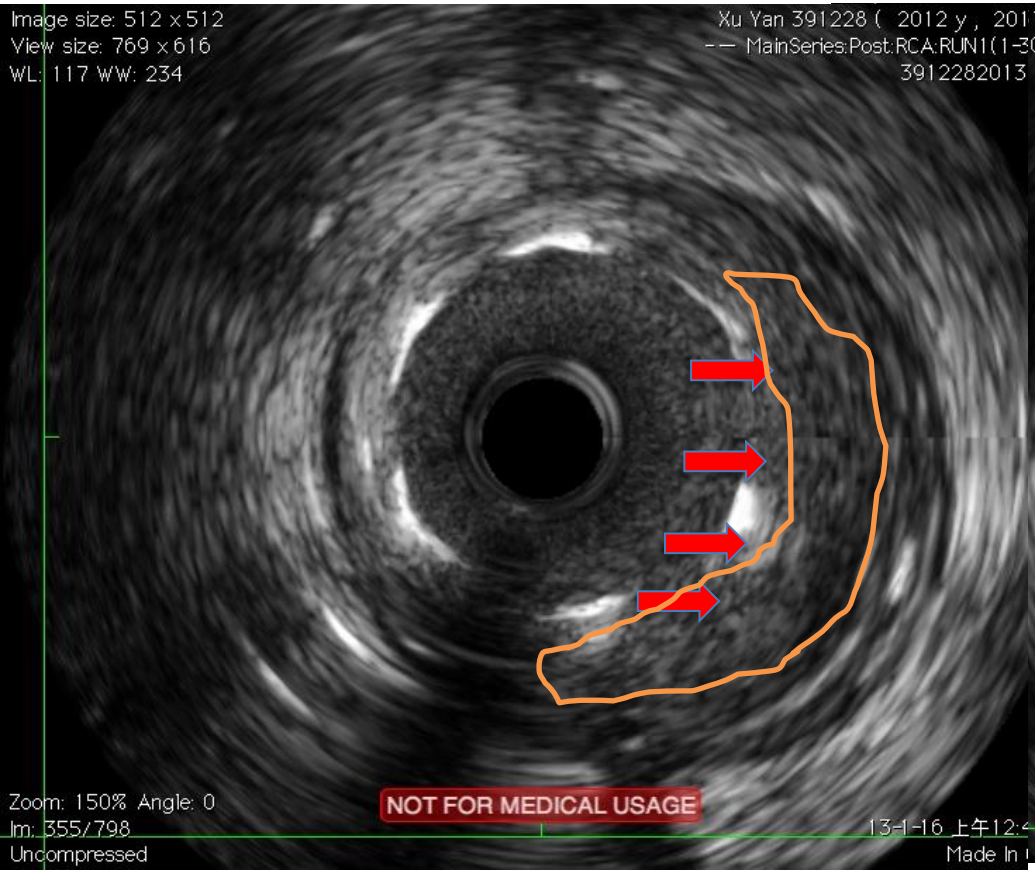
2013-1-16
final-2

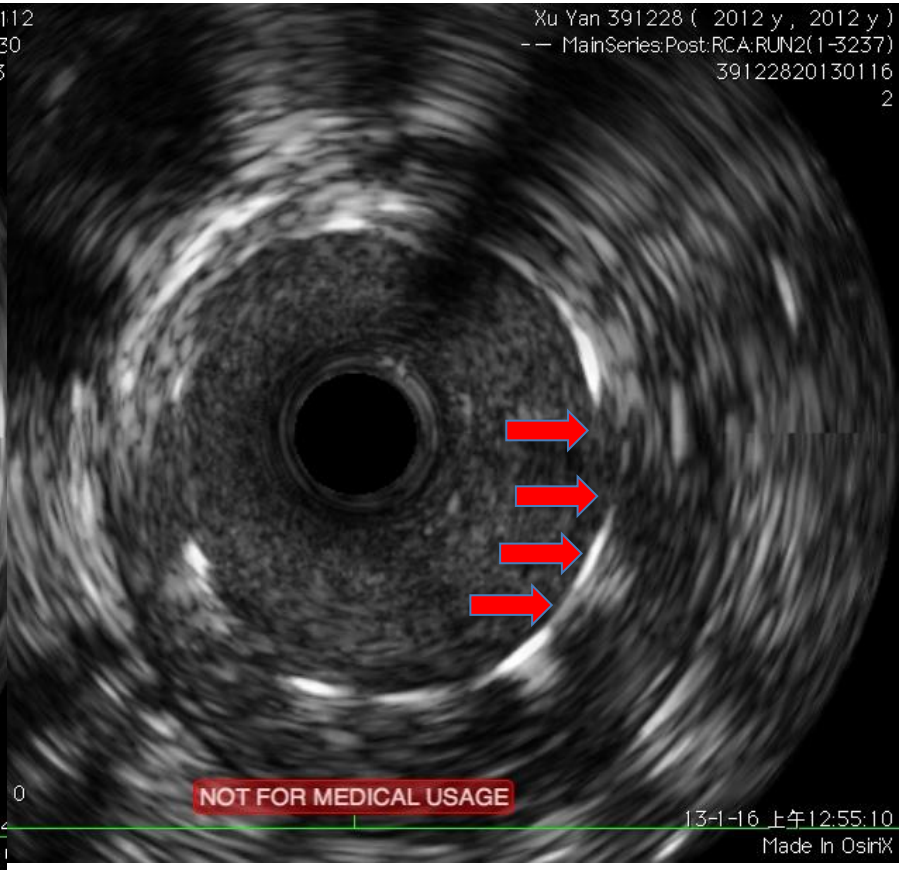


支架近段IVUS最后结果

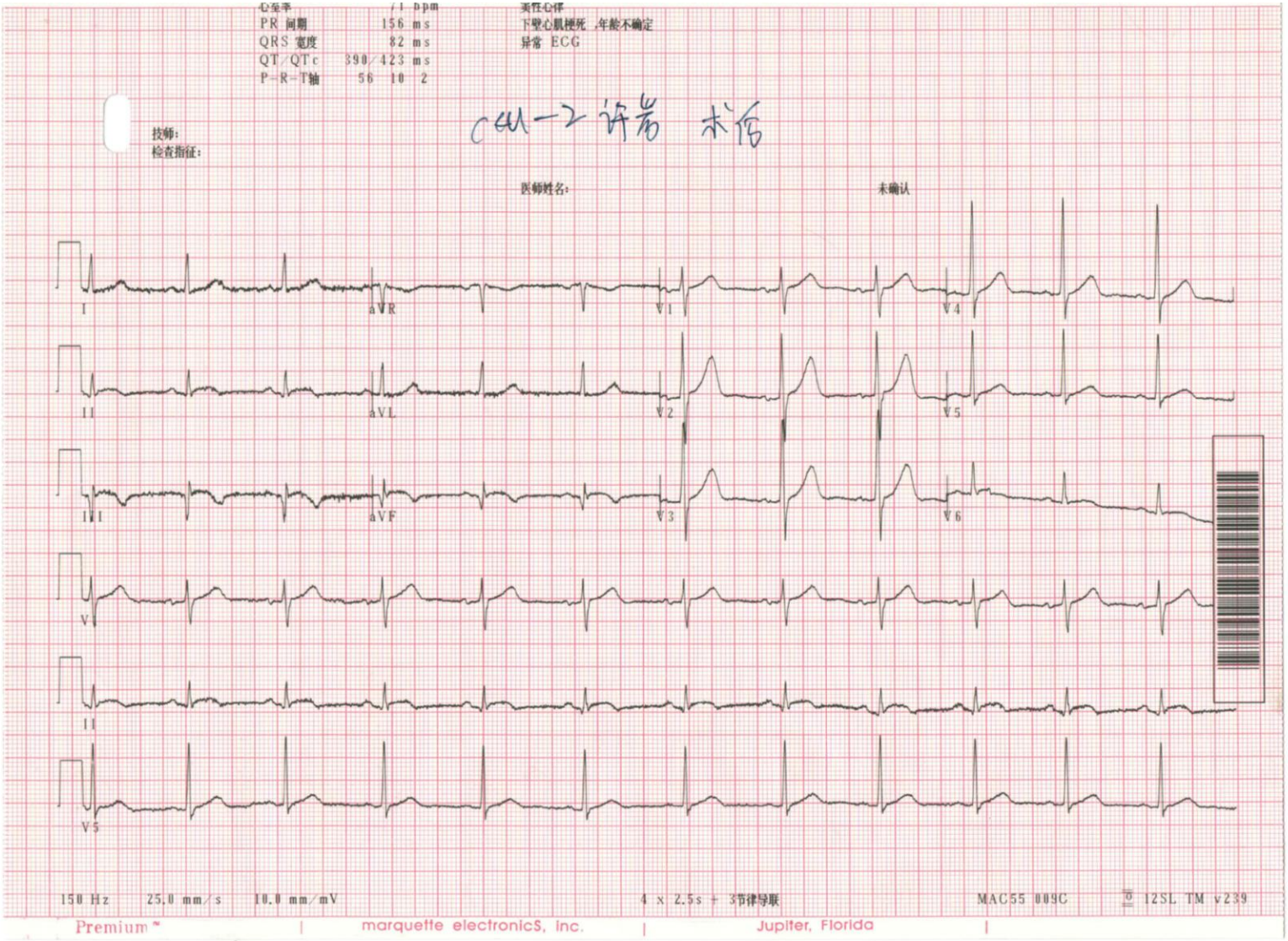


球囊扩张前后IVUS比较





2013－1－16 术后心电图ST段回落

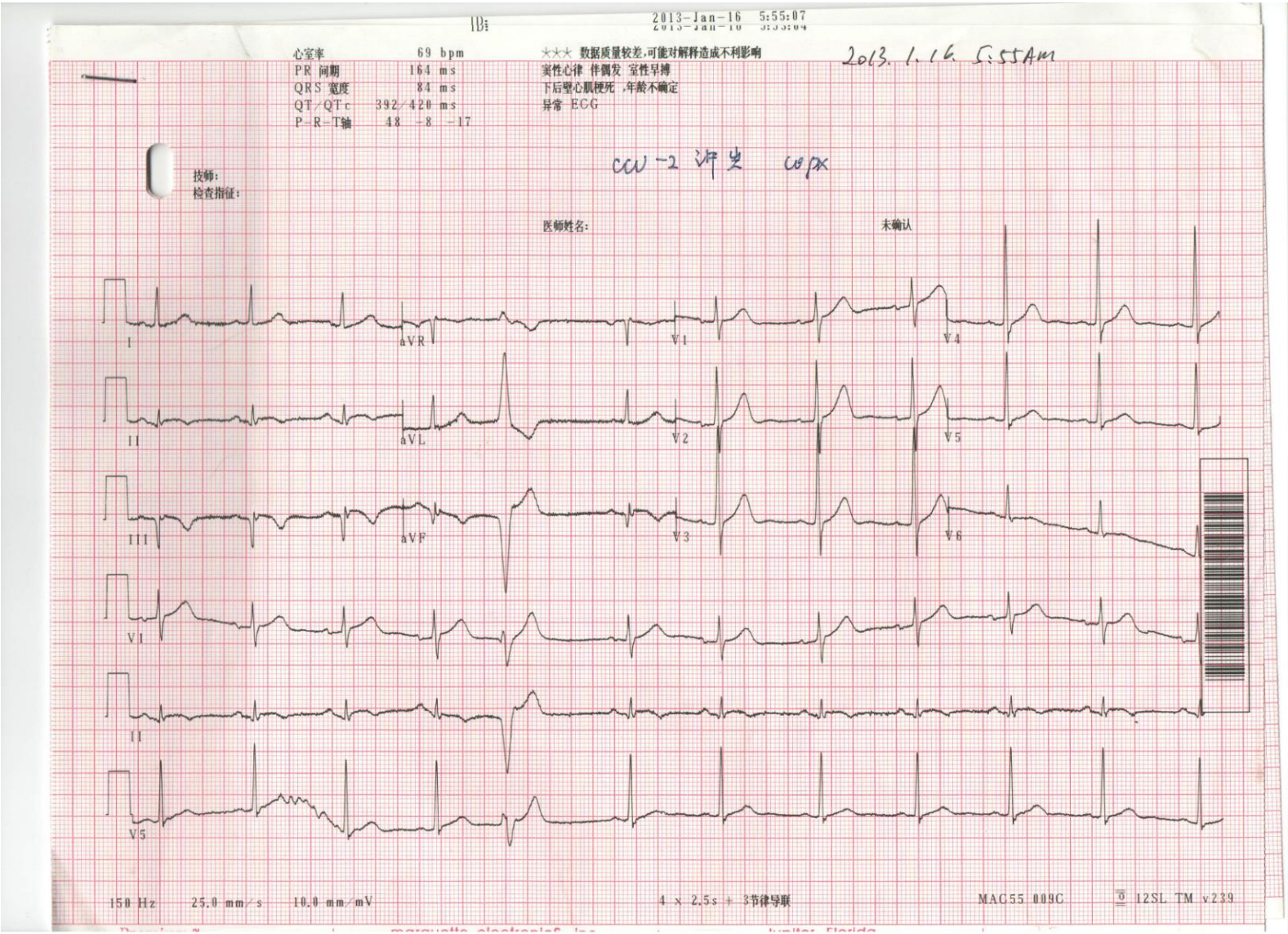


入院后血液生化检查

- **2013-1-16 3:38AM**
  - **CK-MB 43.9ng/ml;**
  - **TnI 4.48ng/ml;**
  - **Myo 1255.7ng/ml;**

- **2013－1－16 7：30AM**
  - **CK －MB 166.4ng/ml(<5);**
  - **TnI 33.10ng/ml(<0.04);**

2013－1－16术后5小时心电图



术后用药

- 比伐卢丁 **0.2ug/kg/hr维持24小时；**
- 阿司匹林 **100mg/d;**
- 氯吡格雷 **75mg/d;**
- 阿托伐他汀 **20mg/d;**
- 氯沙坦 **50mg/d;**

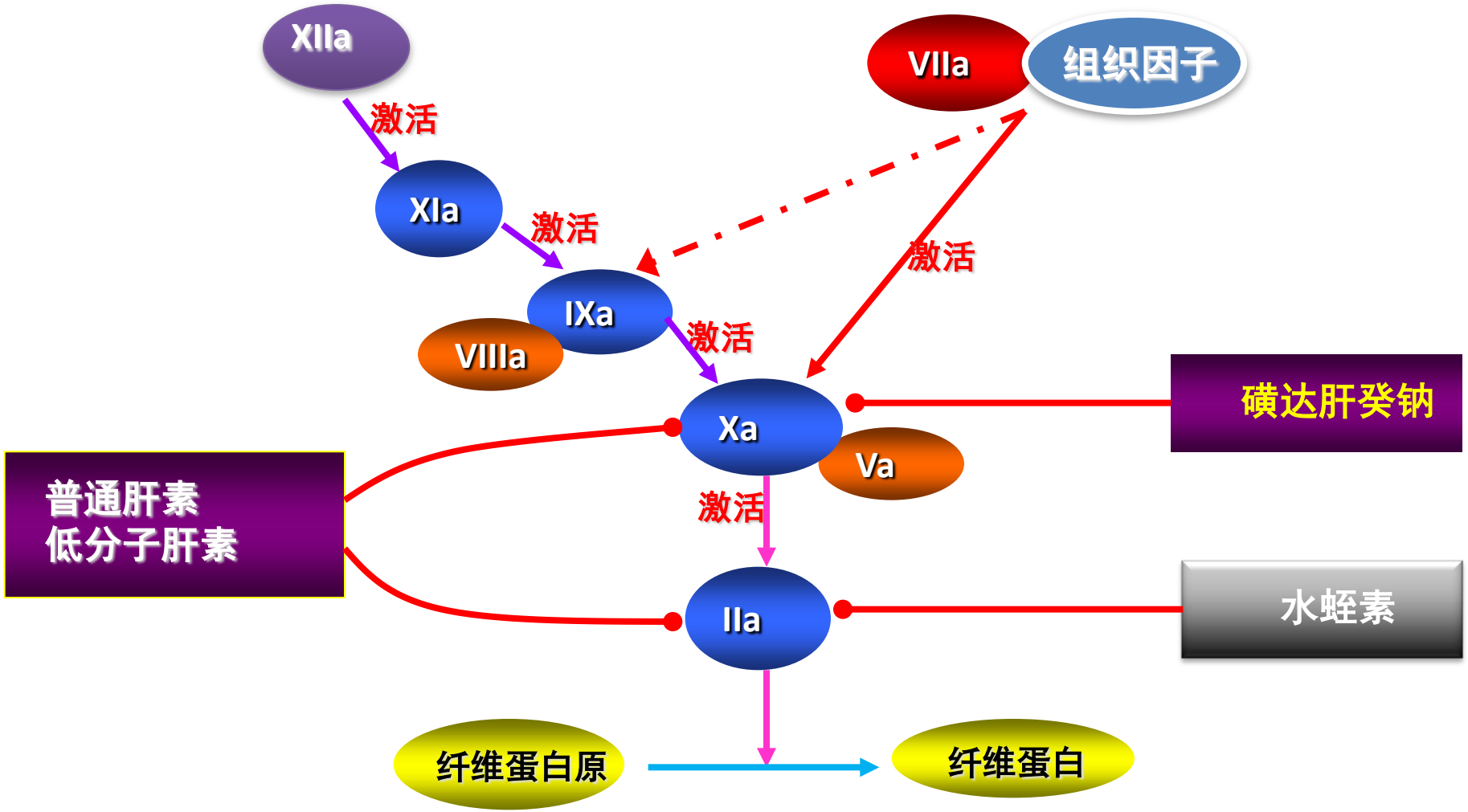
ACS治疗原则

- 抗血小板药物；
- 抗凝治疗；
- 他汀类药物应用；
- 减轻心肌缺血药物：硝酸酯类，倍他受体阻滞剂等；
- 冠脉血运重建（冠脉介入治疗及冠脉搭桥手术）；
- 危险因素的控制；

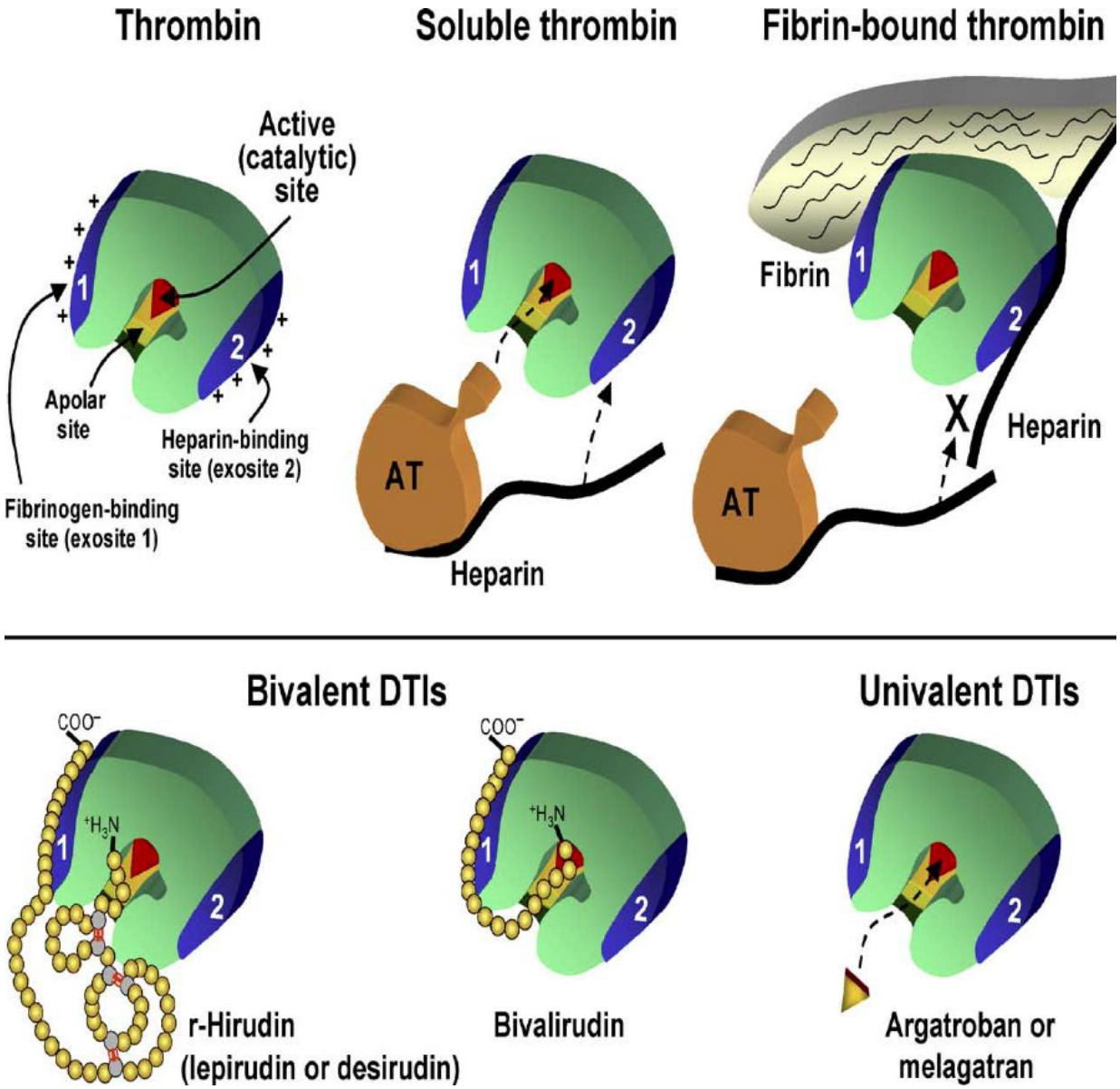
常用的抗凝药物

- 普通肝素（**UFH， Unfractional heparin**）；
- 低分子肝素（**LMWH,low molecular weight heparin**）；
- 磺达肝葵钠（**Fondaparinux**）；
- 直接凝血酶抑制剂（**direct thrombin ihibitors,DTIs**）， **Bivalirudin**；

肝素类、戊糖及水蛭素抗凝作用位点

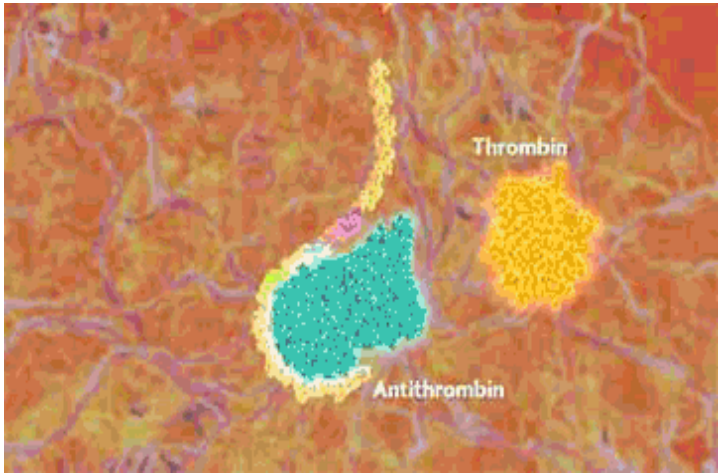


Mackman N. NATURE.2008; 451: 914-918

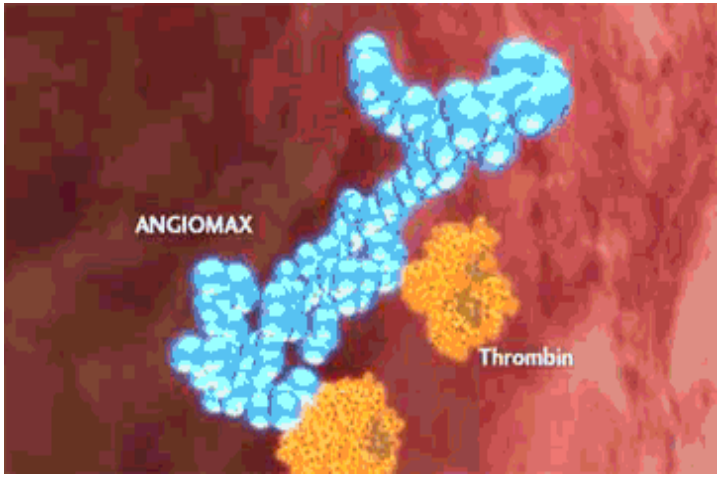


Best Practice and Heamotaology 2004

间接与直接的凝血酶抑制



肝素间接抑制需要抗凝血酶（实际的抑制剂）的存在.[1]



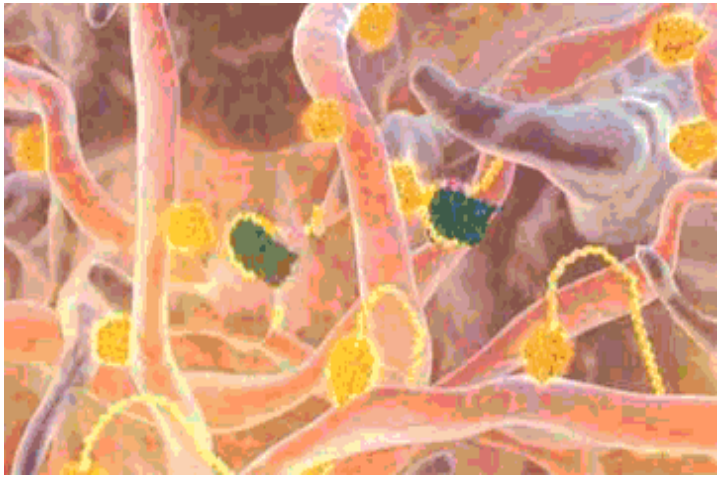
比伐芦定是凝血酶高亲和力和高特异性的直接抑制剂.[2]

比伐芦定提供有效的凝血酶抑制防止血栓形成和凝血酶介导的血小板效应.[2]

2. Weitz JI et al. Thromb Res. 2002;106:V275-V284.

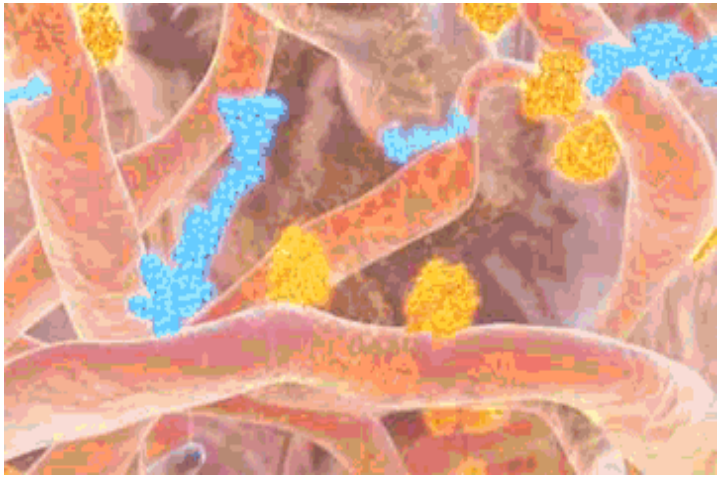
Please see full Prescribing Information.

比伐芦定能有效抑制凝血酶凝结



肝素-抗凝血酶复合体不能有效抑制凝血酶凝结.[1]

活化的凝血酶池持续激活血小板而触发更远的凝血.[1]



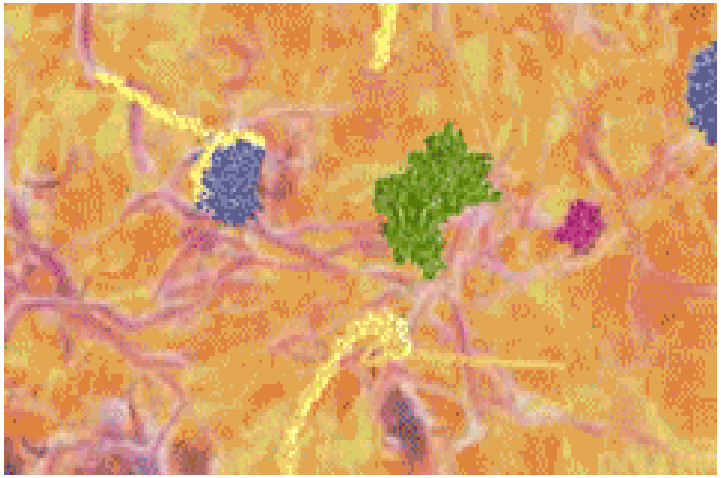
比伐芦定，具有高凝血酶亲和力，可以从纤维蛋白置换出凝血酶.[2]

比伐芦定可以有效地抑制凝血酶的聚集和凝结.[2]

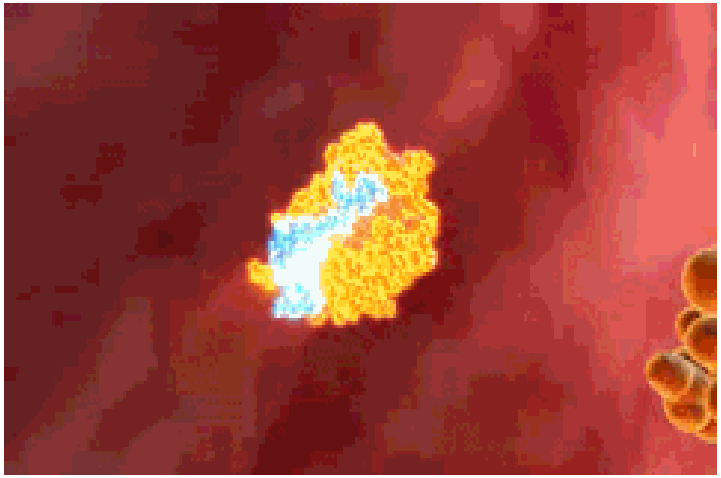
1. Hirsh J et al. Chest. 2001;119(1 suppl):64S-94S.
2. Weitz JI et al. Thromb Res. 2002;106:V275-V284.

Please see full Prescribing Information.

恢复止血------安全性优势



无论需要与否，肝素可以使细胞/蛋白质分离从而产生抗凝效果，这可以解释即使终止给药仍会延长出血风险.[1]



凝血酶使比伐芦定裂解，一旦终止给药即可以使凝血酶快速恢复止血活性.[2]

这种自然的可逆性及25分钟的短暂半衰期可以解释众多临床试验中显著的低出血率的原因.[3]

1. Hirsh J et al. Chest. 2001;119(suppl 1):64S-94S.
2. ANGIOX Prescribing Information. The Medicines Company; UK Ltd. 2008.

Please see full Prescribing Information.

常用的抗凝药物特性比较

药物	监测	HIT	肾功能影响
UFH	经常监测aPTT	+++	-
Enoxaparin	none	+	+++
Delteparin	none	+	+++
Fondaparinux	none	_	+++
Bivalirudin	none	-	+

临床试验结果

REPLACE-2

233 个中心随机双盲临床试验

6010 名紧急或择期 PCI 术的稳定或不稳定心绞痛患者

阿司匹林, 噻吩吡啶

R
1:1

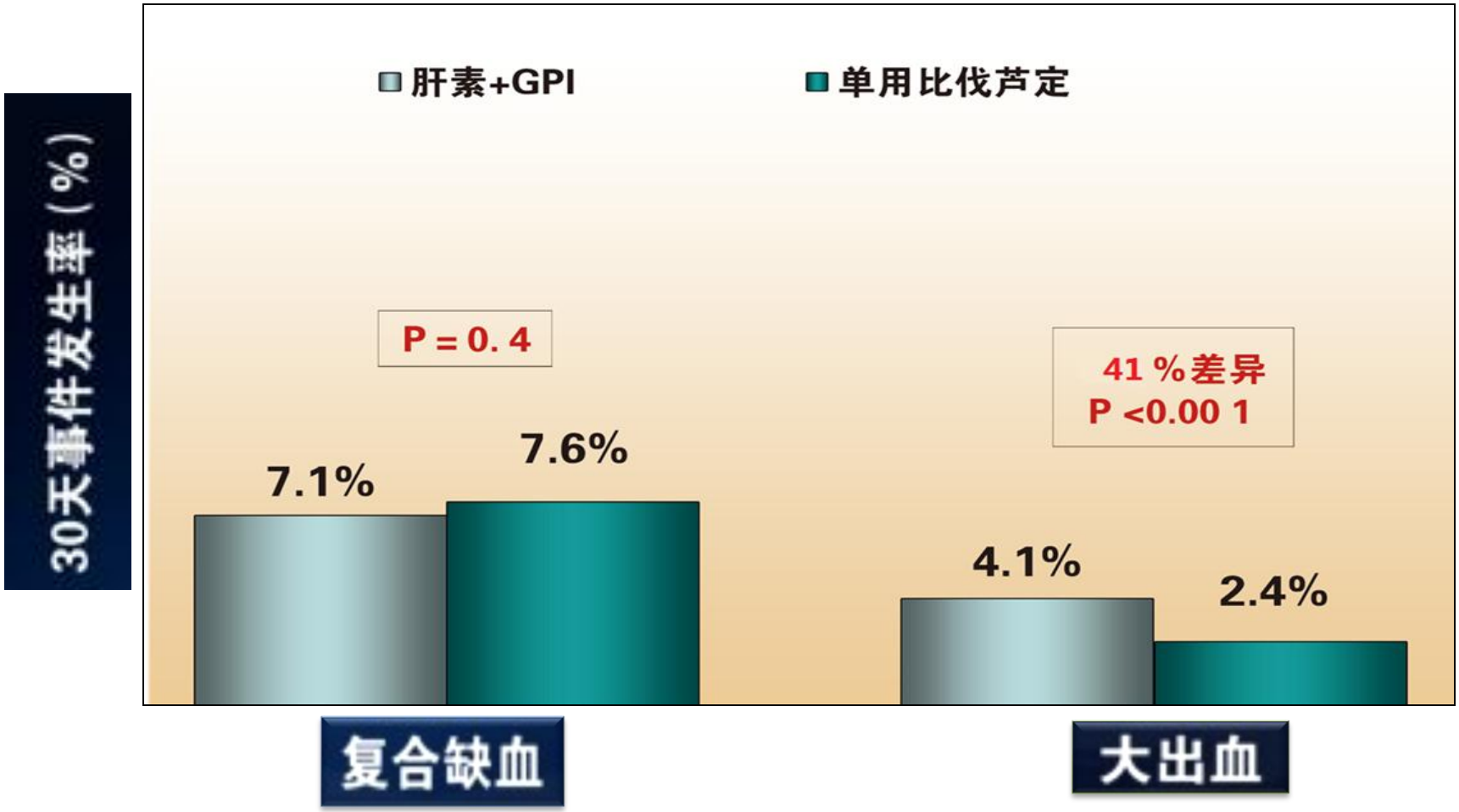
肝素 + GP IIb/IIIa 抑制剂
(阿昔单抗/依替巴肽)

单用比伐芦定
(7.2%临时性使用GP IIb/IIIa抑制剂)

主要临床终点：

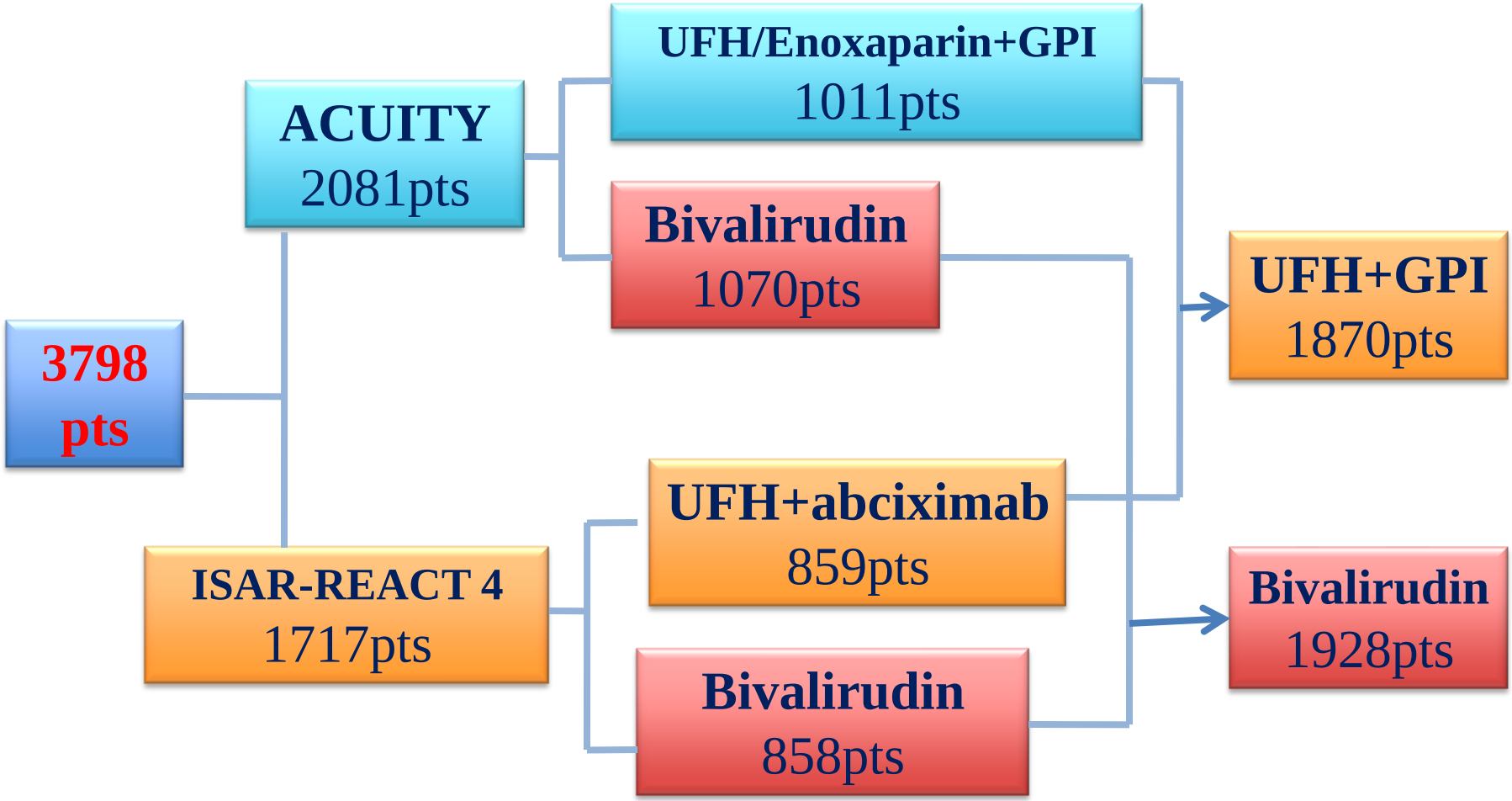
30 天内死亡、心肌梗死、紧急血运重建或住院期间大出血 4 种症状的复合终点

缺血事件无差异，出血事件比伐芦定组减少41%



NSTEMI PCI患者比伐芦定与肝素+GP I疗效比较

ACUITY与ISAR-REACT4试验荟萃分析


3798 pts
ACUITY
2081pts
ISAR-REACT 4
1717pts
UFH/Enoxaparin+GPI
1011pts
Bivalirudin
1070pts
UFH+abciximab
859pts
Bivalirudin
858pts
UFH+GPI
1870pts
Bivalirudin
1928pts

主要终点

- **MACE**
- **严重出血**

有效性-MACE：两组无差异

死亡、心梗和紧急靶血管重建**(%)**

肝素与**GPI**组：　**10.6**％；
Bivalirudin组；**10.2**％

安全性-严重出血

： 肝素与**GPI**组；**6.3**％；

Bivalirudin组：**3.4**％；

大出血降低**46%**

结论

单用比伐芦定与肝素+GPI疗法相比较，能显著减少46%出血事件

HORIZONS AMI Trial

前瞻随机对照试验

比较行血管成形术 AMI 患者
单用比伐芦定VS.肝素+GPI的疗效

– 一年结果 –

Roxana Mehran MD
for the HORIZONS-AMI Investigators,TCT 2008

3,602 出现症状 ≤ 12 小时的 STEMI 患者

阿司匹林，噻吩吡啶

R
1:1

肝素+ GP IIb/IIIa 抑制剂
(阿昔单抗/依替巴肽）

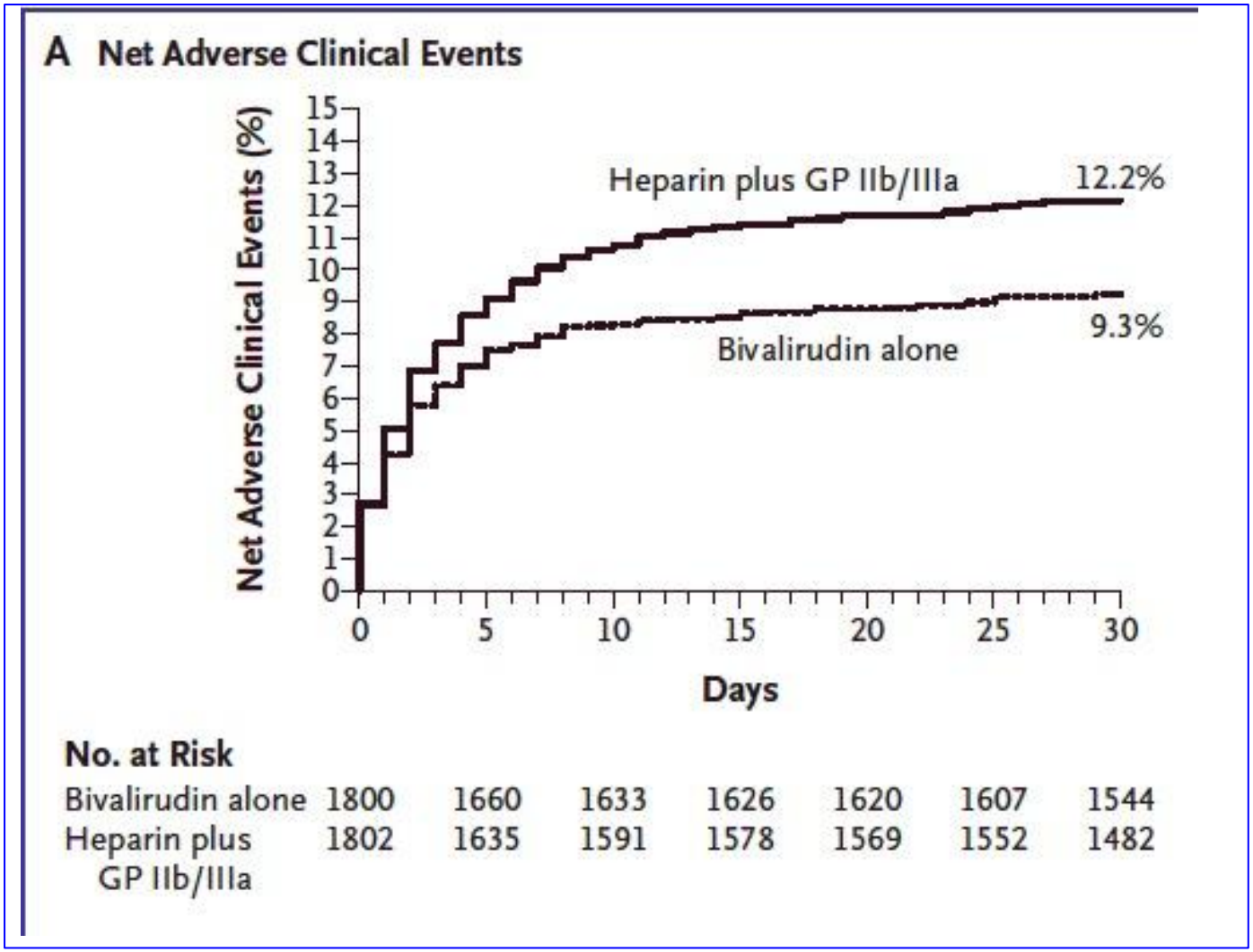
比伐芦定

紧急血管造影, 患者随后分为 PCI、CABG 和药物治疗

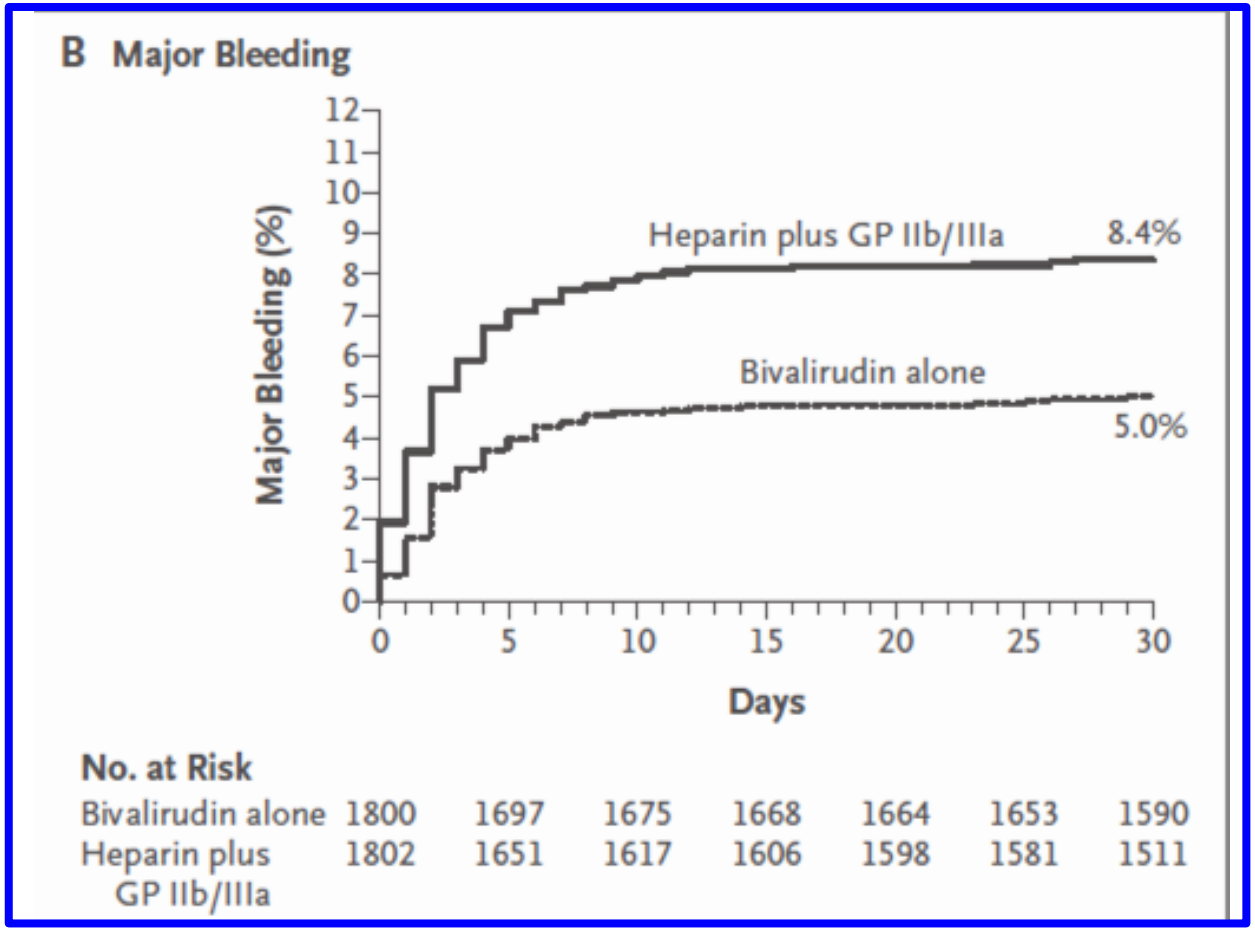
3006 例作支架分组治疗

临床随访时间：30天、1年

Bivalirudin对STMEI 30天临床不良时间的影响



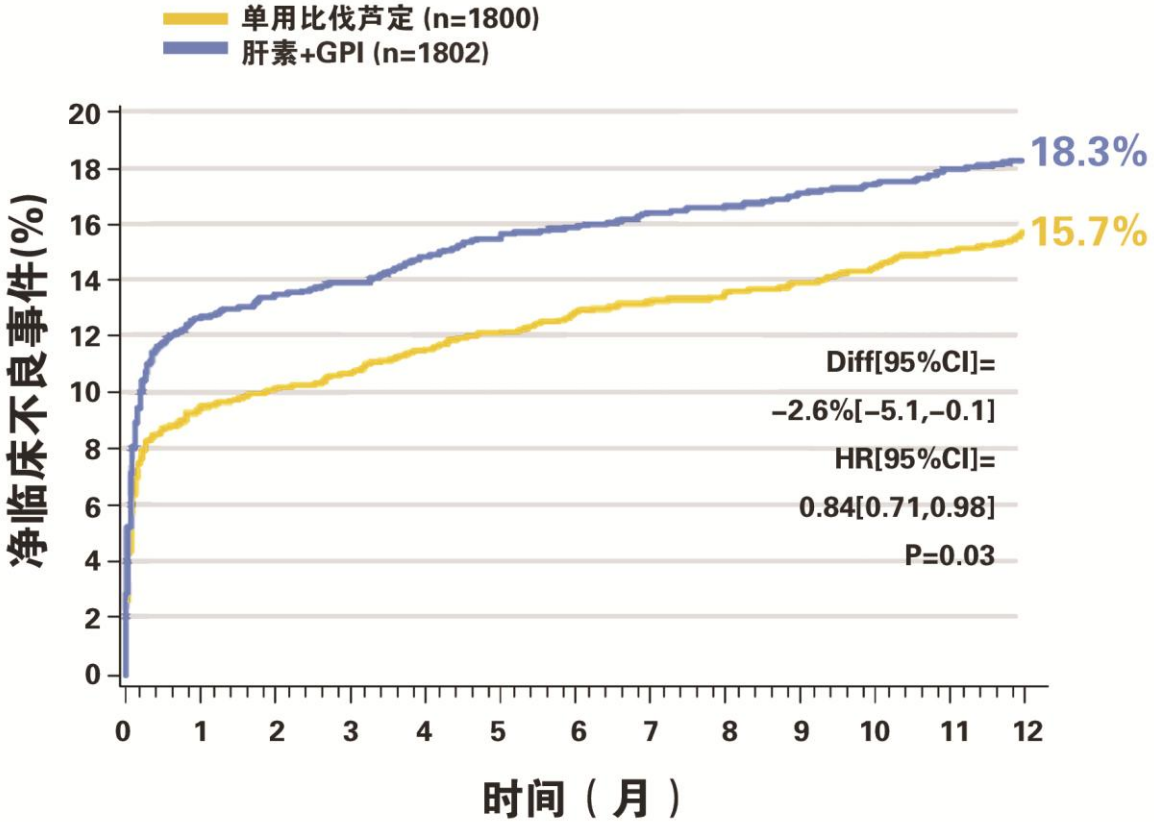
Bivalirudin对严重出血的影响



30天主要终点事件:

比伐芦定减少41%的严重出血和
24%的净不良事件

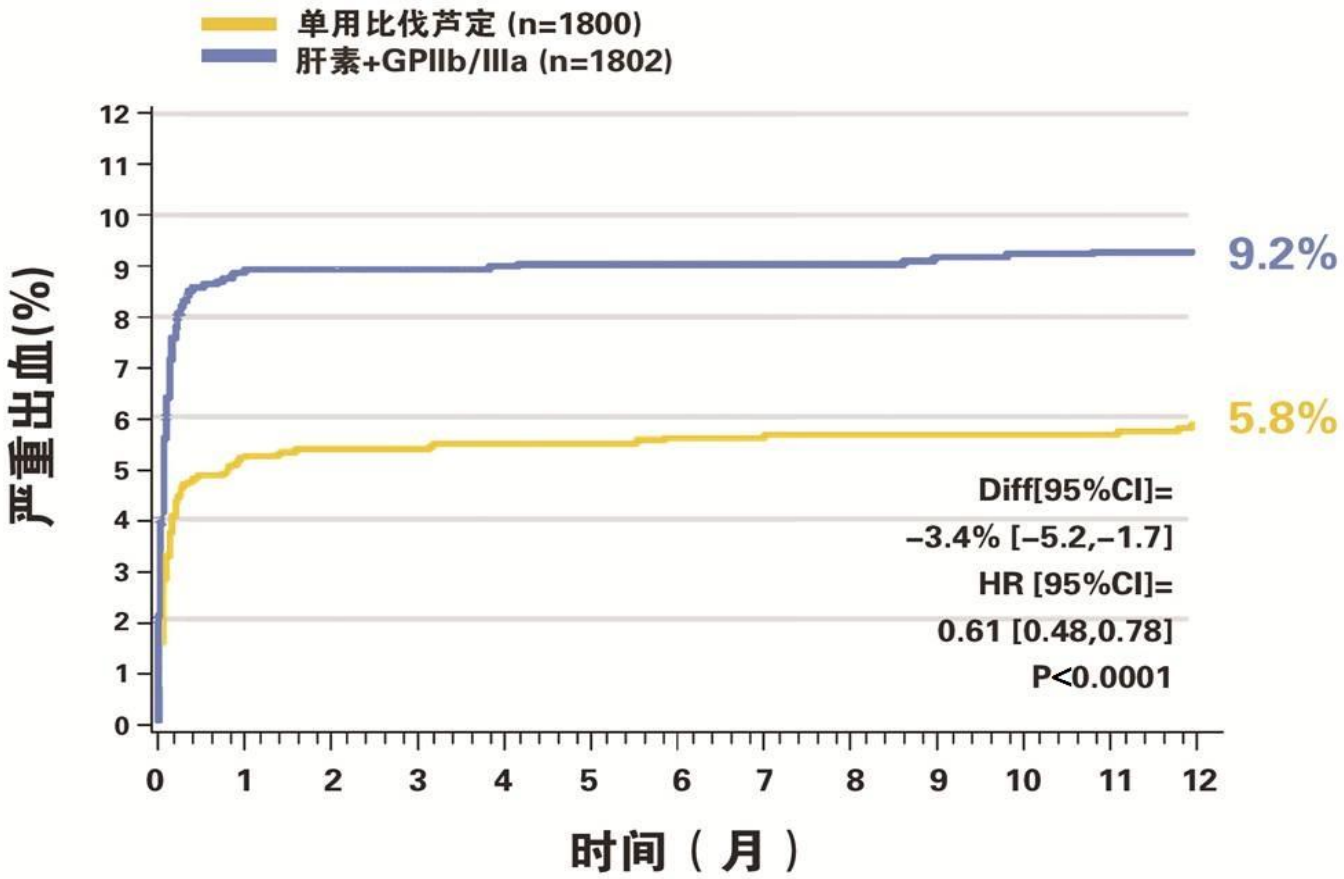
1 年净临床不良事件



各时间点人数					
单用比伐芦定	1800	1559	1514	1483	1343
肝素+GPIIb/IIIa	1802	1499	1459	1472	1281

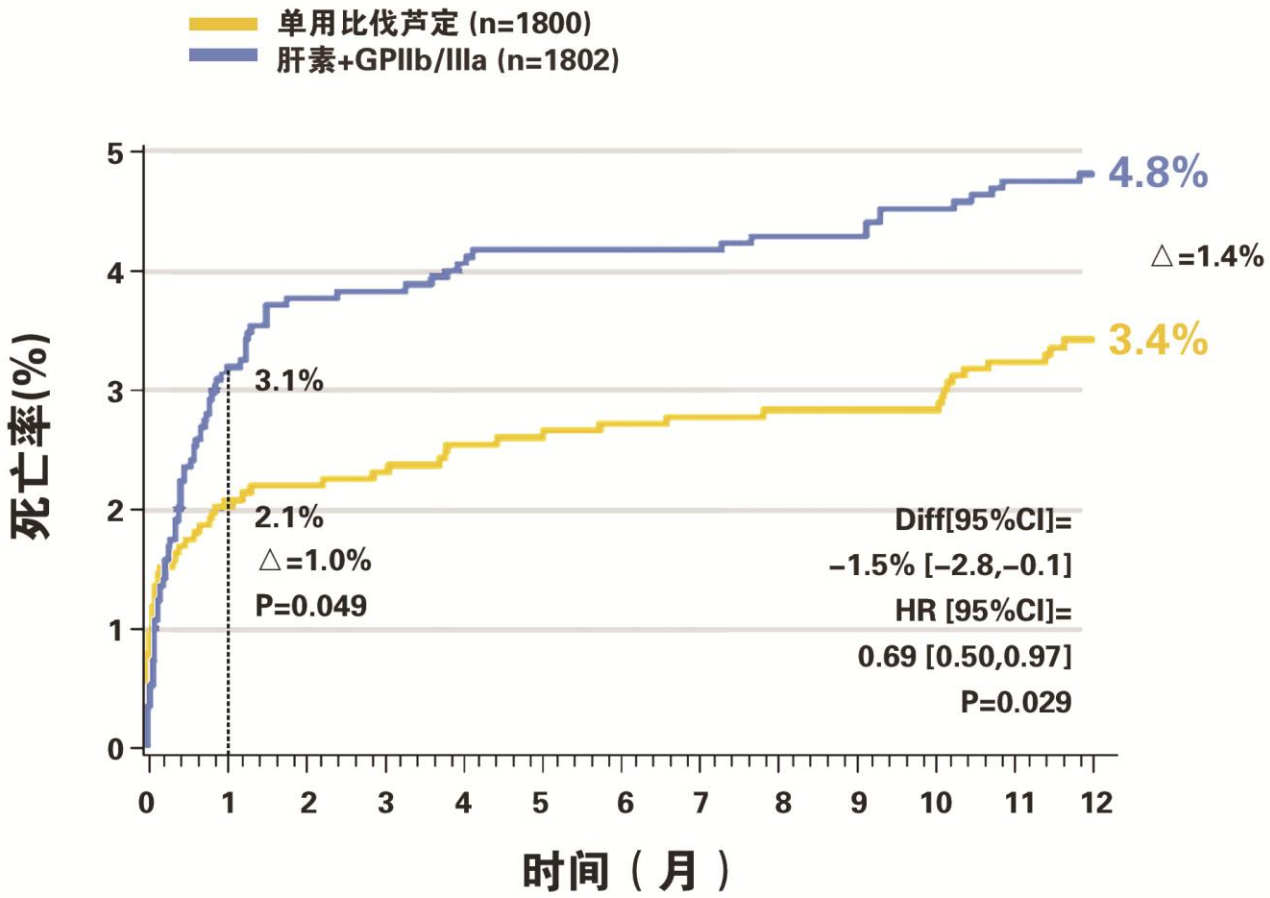
*心脏严重不良事件或严重出血（非CABG）

1 年严重出血事件（非CABG）



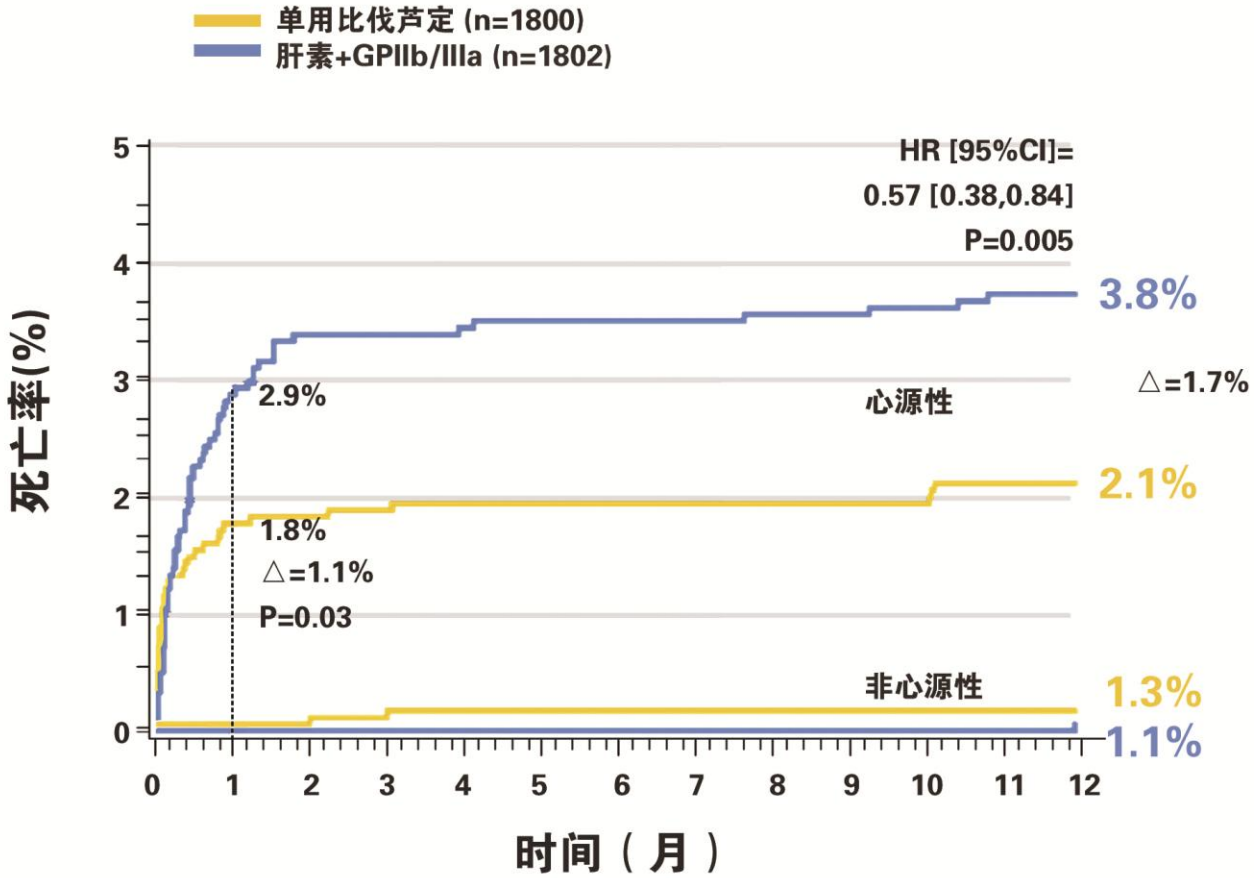
各时间点人数					
单用比伐芦定	1800	1621	1601	1483	1586
肝素+GPIIb/IIIa	1802	1499	1532	1515	1368

1 年全因死亡率



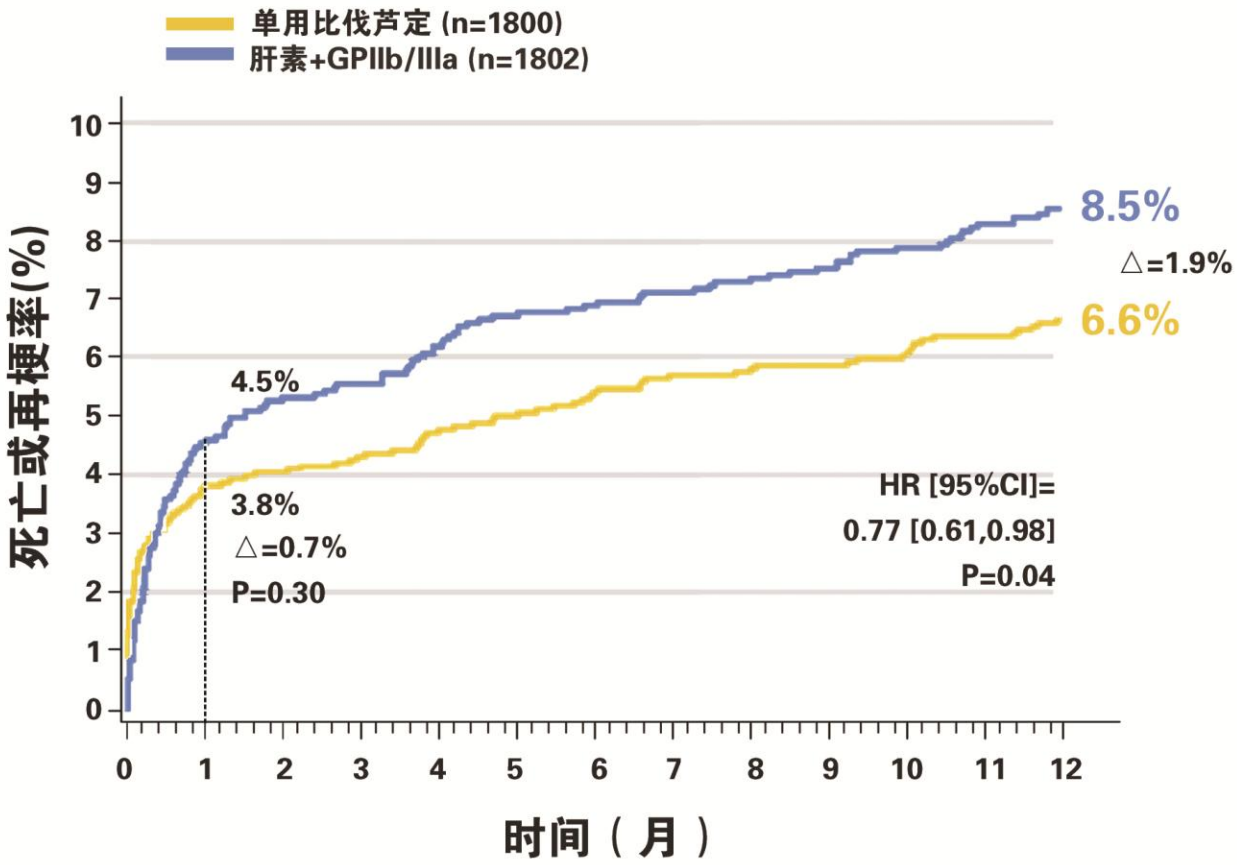
各时间点人数					
单用比伐芦定	1800	1705	1684	1669	1520
肝素+GPIIb/IIIa	1802	1678	1663	1646	1486

1 年心源性、非心源性死亡率



各时间点人数					
单用比伐芦定	1800	1705	1684	1669	1520
肝素+GPIIb/IIIa	1802	1678	1663	1646	1486

1年死亡或再梗



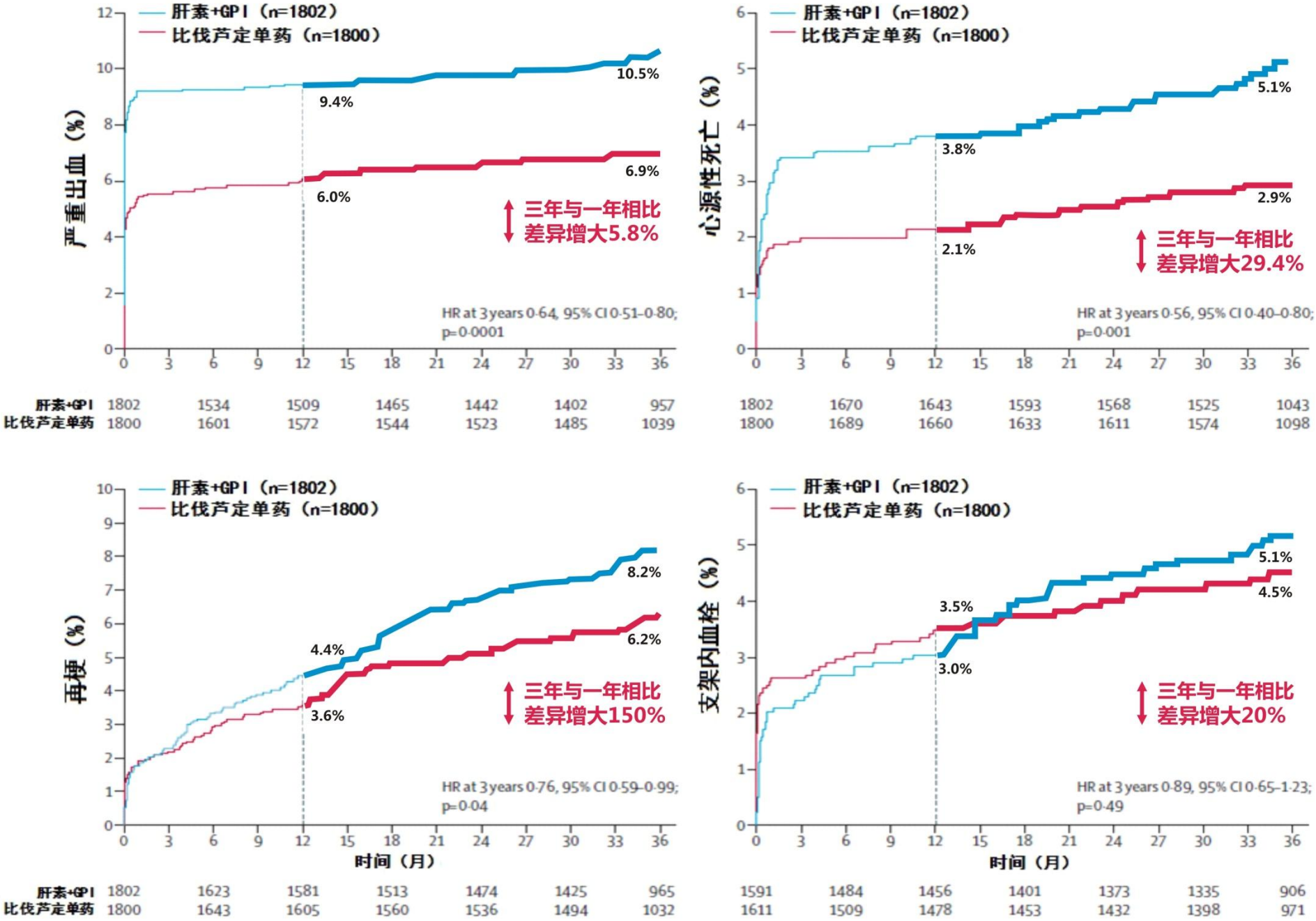
各时间点人数					
单用比伐芦定	1800	1670	1638	1617	1469
肝素+GPIIb/IIIa	1802	1617	1617	1593	1431

HORIZONS大规模前瞻随机对照试验结论

- STEMI 患者行 PCI 术时，与肝素+GPI比较，单用比伐芦定：
  - 显著性减少 30 天内69%严重出血事件和32%净临床不良事件
  - 显著性减少1 年内16%净临床不良事件
  - 显著性减少1年内 39%严重出血事件
  - 显著性减少1年内31%全因死亡和 43%的心源性死亡
  - 1 年内再梗、支架内血栓、中风和血管重建无差异

一个更令人振奋的结果---

比伐芦定组3年结果优势进一步放大



Gregg W Stone, Lancet 2011; 377: 2193–204

临床意义

- HORIZONS显示：

  PCI 后预防出血会大幅提高早、晚期生存率；

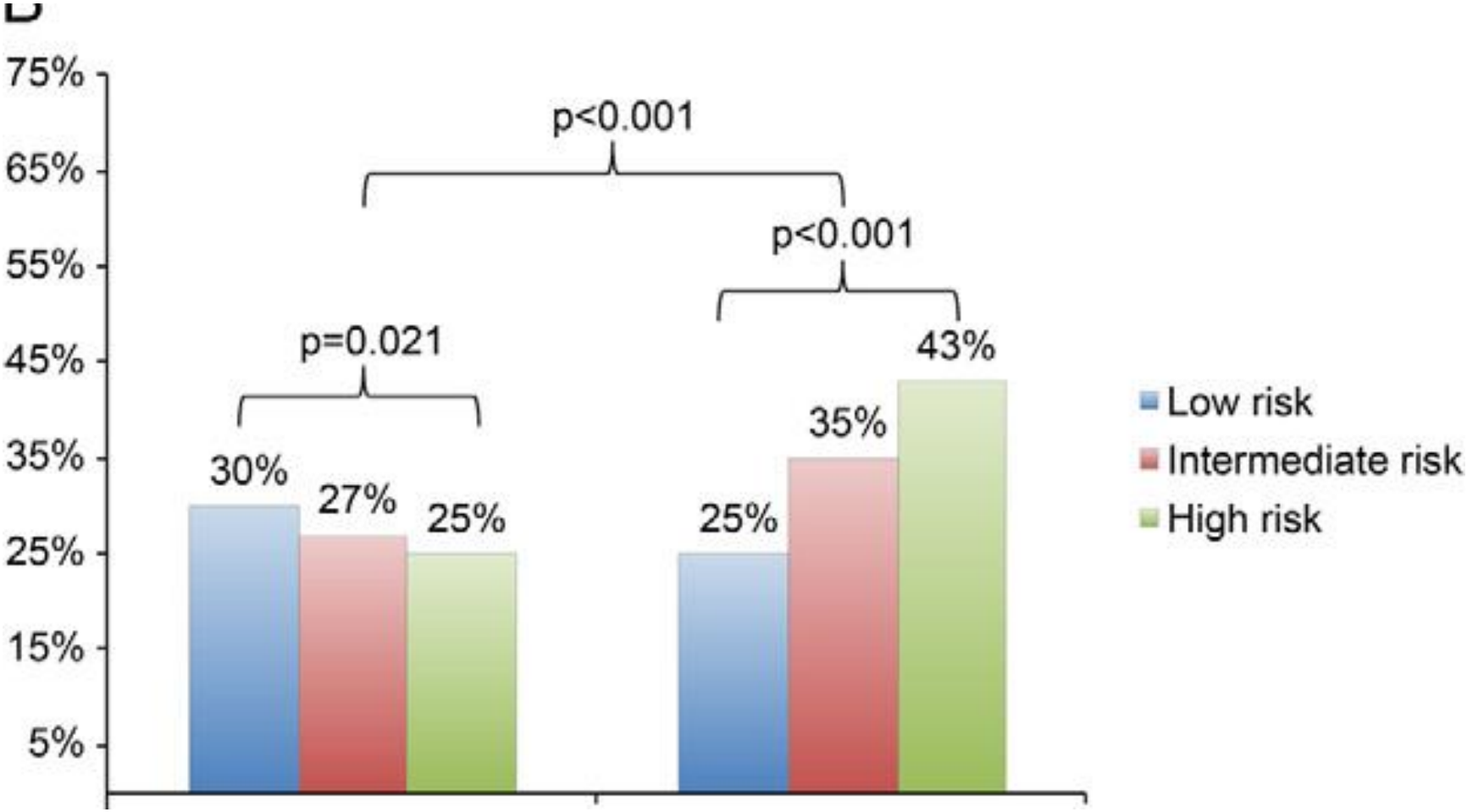
  手术期选择最合适的抗凝药物和技术；

  减少出血事件是改善介入治疗预后的根本；

介入前对出血风险的评估对使用Bivalirudin的影响

- 140万人介入登记资料；
- 术前使用出血风险评估，分为低位者出血风险<1%,中危1－3％，高危>3%;
- 比较使用出血评分前后bivalirudin使用的影响；

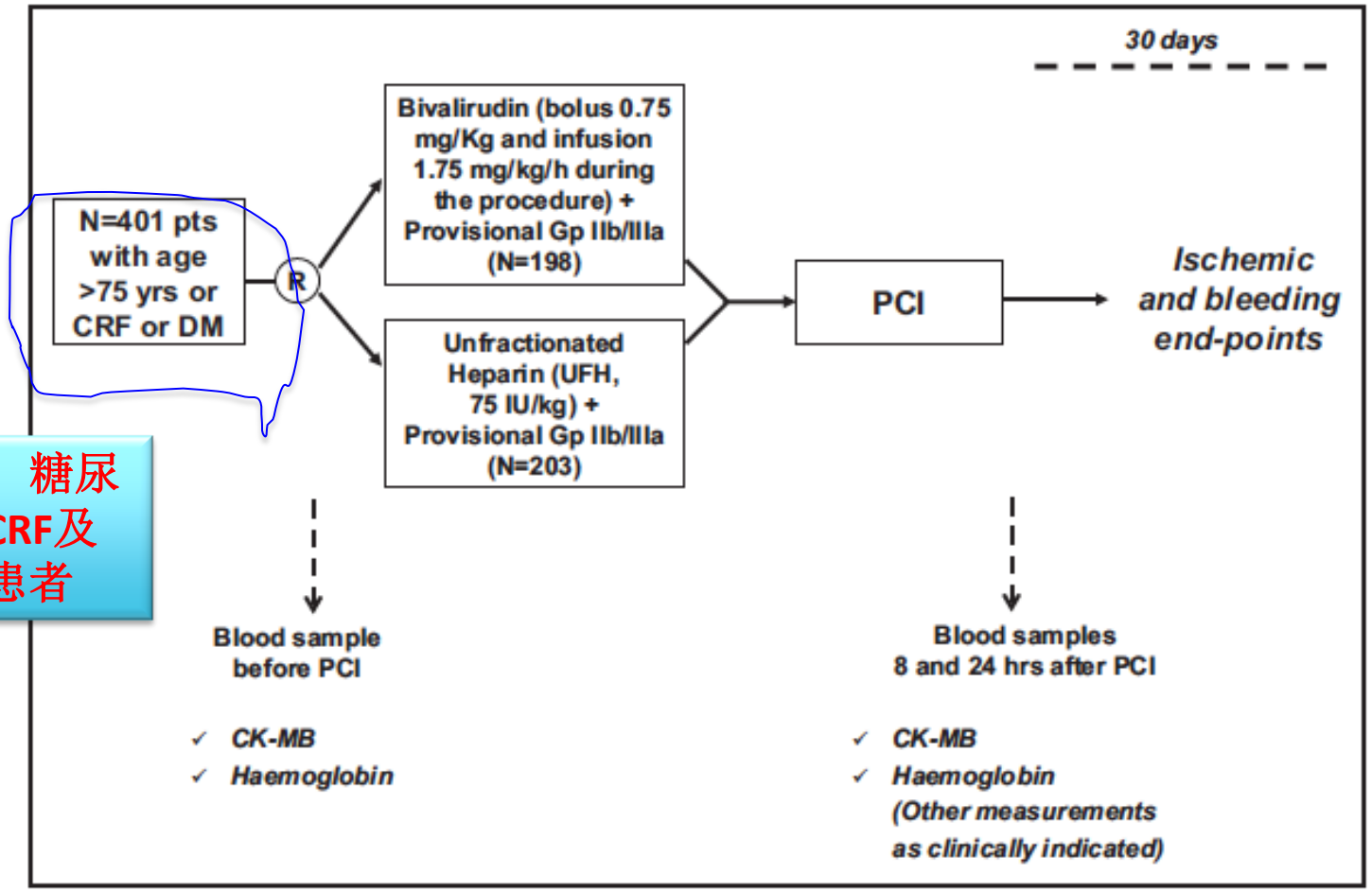
出血评估使用前后Bivalirudin使用情况比较



JACC 2013；61

Bivalirudin在高危PCI人群中的作用

ARMYDA-7 BIVALVE
Bivalirudin与肝素在高危PCI中的比较



75岁，糖尿病，CRF及心衰患者

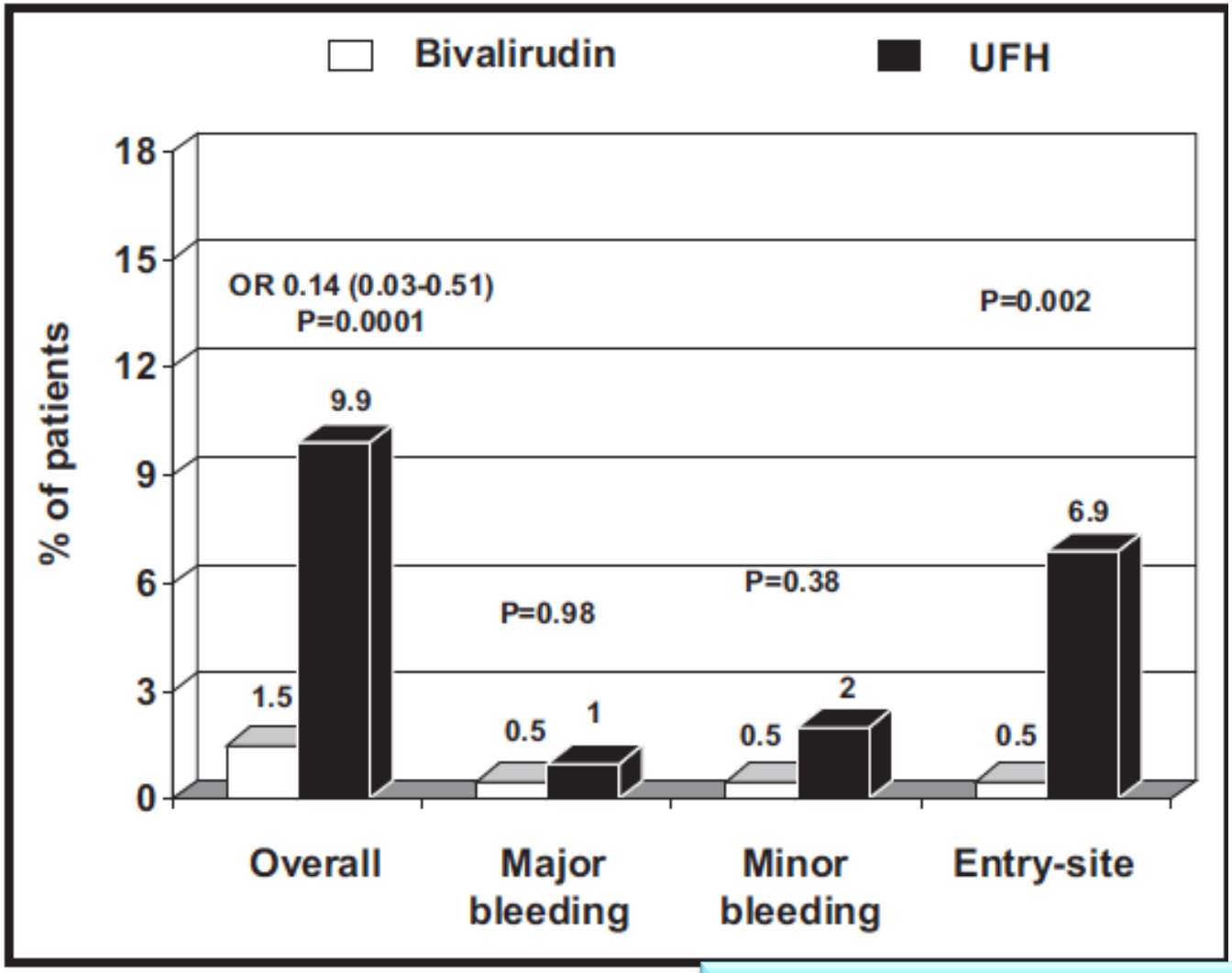
Am J Cardiol 2012;110:478–484

有效性及安全性

- 有效性
  - 30天时的MACE（死亡、心梗、支架内血栓、目标血管血运重建）
- 安全性
  - 各种出血；
  - 穿刺部位并发症；

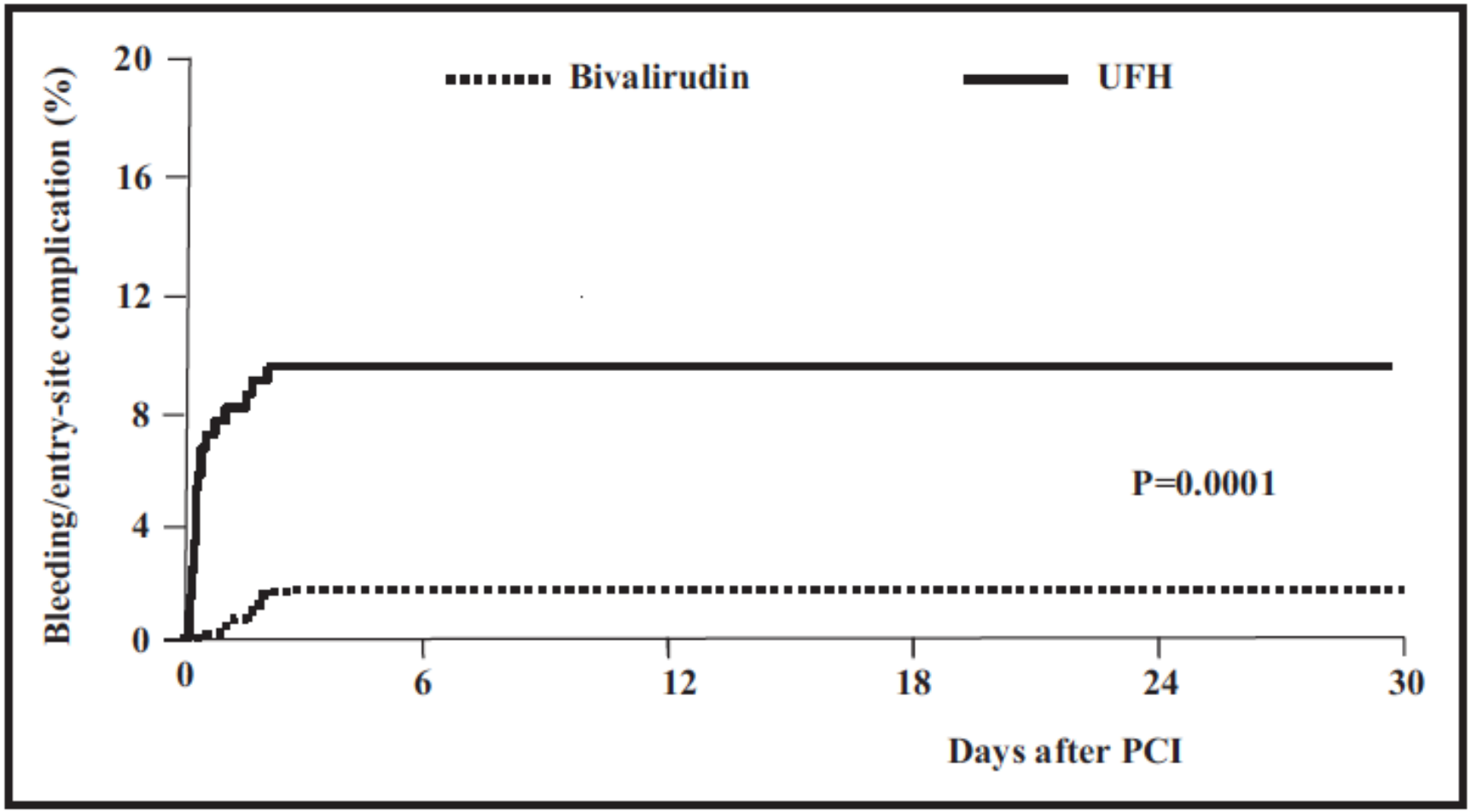
Am J Cardiol 2012;110:478–484

ARMYDA-7



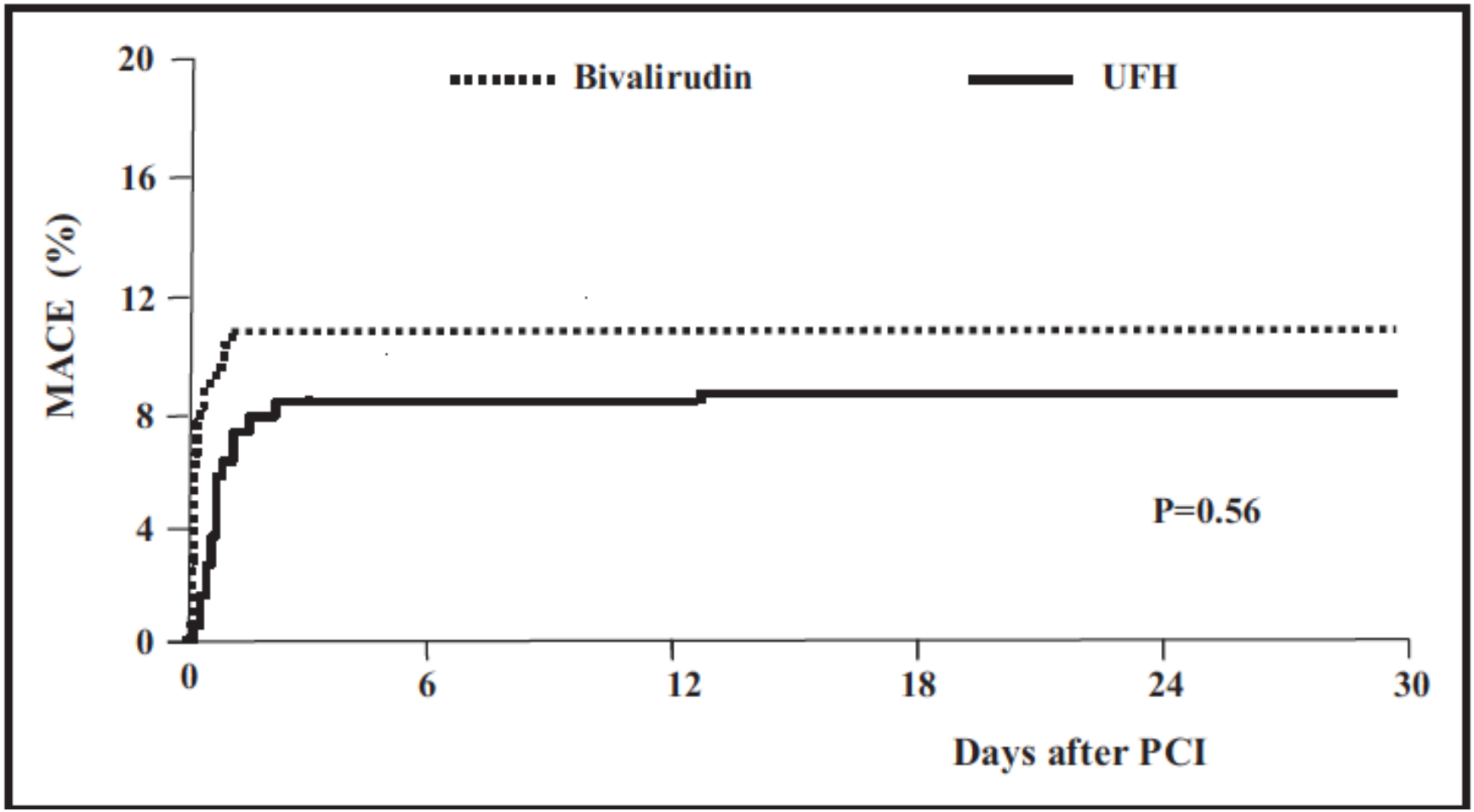
Am J Cardiol 2012;110:478–484

与UFH比较30天出血影响



Am J Cardiol 2012;110:478–484

30天两组间MACE的比较



比伐芦定的特点总结

- 可预测的药代动力学；
- 可抑制和血栓结合或末结合的凝血酶；
- 不激活血小板；
- 避免产生血小板减少症；
- 抑制凝血酶对血小板的激活；
- 避免导管内血栓的风险；
- 与肝素/依诺肝素 + GP IIb/IIIa 抑制剂比较，单用比伐芦定对行冠脉介入术的稳定/不稳定心绞痛、ACS、STEMI患者在达到同等的抗栓效果下，能显著减低出血事件和复合临床事件；

2011年AHA PCI指南建议

- **PCI术前应该给予抗凝治疗；**
  - **UFH :(I,LOE:C);**
  - **Bivalirudin:(I,LOE:B)**
  - **Enoxaparin:(IIb,LOE:B)**
  - **Fondaparinux(III,LOE:C)**

2013 AHA STEMI指南建议

- **STEMI直接PCI者，静脉肝素后，维持治疗，如果应用GP Iib/IIIa时，注意减量（I,C）；**
- **静脉给予比伐卢丁，无论用过UFH与否（I,B);**
- **STEMI出血高危者，静脉比伐卢丁替代静脉肝素及GP IIb/IIIa；（IIa, B）；**

2013年ESC STEMI指南建议

- **STEMI进行急诊PCI患者必须给予一种静脉的抗凝药物**
  - 首先考虑比伐卢丁代替UFH与GP Iib/IIIa；**(I,B)**
  - **UFH同时用GP Iib/IIIa或单独使用；（I,C）**
  - **Enoxaparin静脉可以考虑替代UFH静脉；（Iib,B)**
  - **Fondaparinux不建议用于PCI抗凝；（III,C）**

谢谢！