

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.046

磺达肝癸钠应用于冠心病合并肾功能不全患者的临床研究*

戴颖楠 李学奇 李 馨 万晓京 韩 颖

(哈尔滨医科大学附属第四医院心内五病房 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:观察磺达肝癸钠应用于冠心病急性冠脉综合征合并肾功能不全患者抗凝治疗的疗效及安全性。**方法:**216例急性冠脉综合征患者分为肾功能正常组及肾功能不全组,皮下注射磺达肝癸钠 2.5 毫克,一日一次,连用 8 天,比较两组治疗 9 天内主要不良心脏事件(MACE)及出血并发症的发生率和 30 天及 180 天的随访情况。**结果:**治疗 9 天内及随访 30 天、180 天期间,两组患者主要不良心脏事件发生率无统计学差异($P>0.05$),治疗及随访期间两组均未出现严重出血及中度出血,肾功能不全组轻微出血 8 例,肾功能正常组轻微出血 5 例,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**磺达肝癸钠对于冠心病合并肾功能不全患者的抗凝治疗是一种安全有效的药物。

关键词:磺达肝癸钠;肾功能不全;冠心病

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)30-5970-03

Fondaparinux in the Treatment of Coronary Heart Disease Patients with Renal Failure*

DAI Ying-nan, LI Xue-qi, LI Xin, WAN Xiao-jing, HAN Ying

(The Fifth Department of Cardiology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To observe the efficacy and safety of fondaparinux in the treatment of coronary heart disease patients with renal failure. **Methods:** Two hundred and sixteen acute coronary syndrome patients were divided into two groups according to renal failure group and normal renal function group. All the patients were given fondaparinux 2.5 mg per day subcutaneously for 8 days. Main adverse cardiovascular events (MACE) and bleeding were compared between the two groups during the treatment and followed up for 30 and 180 days. **Results:** There were no significant differences in incidence of main adverse cardiovascular events between the two groups ($P>0.05$). No major bleeding happened during the experiment. Minor bleeding occurred, 8 cases in the renal failure group and 5 cases in the normal renal function group. There were no significant differences in incidence of bleeding between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Fondaparinux is an effective and safe drug in the treatment of coronary heart disease with renal failure.

Key words: Fondaparinux; Renal failure; Coronary heart disease

Chinese Library Classification: R541.4 Document Code: A

Article ID:1673-6273(2014)30-5970-03

前言

冠心病是心血管内科最常见的疾病,虽然近年来随着指南的不断更新,治疗的进一步规范以及介入技术的广泛应用,使冠心病的诊治水平已明显提高,但仍存在着较高的发病率、致残率、病死率。急性冠脉综合征(ACS)是冠心病中较严重且极不稳定的类型,包括不稳定型心绞痛(UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)。在冠状动脉粥样硬化发展过程中,一旦斑块破裂,即可引起血小板黏附、聚集,凝血因子激活和血栓形成,导致冠脉完全或不完全性阻塞,此时临床情况即转变为危及生命的急性冠脉综合征,故其治疗中充分的抗凝具有相当重要的地位,但随之而来的是可能出现严重的出血并发症,尤其是肾功能不全的患者,出血风险更高,进而增加了患者的死亡率,使挽救患者生命、改善疾病预后的努力都付诸东流。近年来,冠心病合并肾功能不全患者明显增加,在经冠状动脉造影诊断的冠心病患者中,慢性肾脏

病患病率高达 18.8%,是普通人群的 3.5 倍^[1]。所以在冠心病合并肾功能不全患者的治疗中选择安全、有效的抗凝剂至关重要。

X 因子是内源性和外源性凝血途径的共同起始环节,是受到广泛关注的研究方向。磺达肝癸钠是第一个选择性 Xa 因子抑制剂^[2],它在有效抗凝的同时并未明显增加患者的出血风险^[3]。本研究旨在对比急性冠脉综合征患者伴或不伴有肾功能不全的患者应用磺达肝癸钠的主要心血管事件及出血情况有无差别,从而判定磺达肝癸钠应用于冠心病合并肾功能不全患者治疗的有效性与安全性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2011 年 1 月至 2012 年 12 月哈尔滨医科大学附属第四医院心内科收住的 216 例冠心病急性冠脉综合征患者(符合世界卫生组织诊断标准),其中男 112 例,女 104 例,年龄 33-79

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题(2010-138)

作者简介:戴颖楠(1974-),女,硕士,主治医师,主要研究方向:冠心病诊断与治疗,E-mail:yyddcc2006@163.com

(收稿日期:2014-02-21 接受日期:2014-03-17)

岁。根据美国肾脏病基金会 K/DOQI 专家组对慢性肾脏病的分期的建议标准^[4],从中选择 2、3 期的患者作为肾功能不全组,其他患者作为肾功能正常组。

排除标准:难以控制的高血压(持续大于 180/110 mmHg);已知对磺达肝癸钠过敏者;六月内重大手术、外伤、出血、及脑血管病史;三月内消化道出血病史;严重肝脏疾病;肌酐清除率 $<20\text{ mL/min}$;凝血障碍、血小板减少及严重贫血。

1.2 研究方法

所有研究对象均给予他汀类、硝酸酯类、双联抗血小板(拜阿司匹灵、氯吡格雷)等常规治疗,并给予磺达肝癸钠 2.5 毫克,一日一次,皮下注射,共八天,随访观察两组间 9 天、30 天、180 天源性死亡、新发心肌梗死、顽固性心绞痛(研究终点)及出血情况(安全评估)有无统计学差异。

1.3 观察指标

主要不良心脏事件(MACE)发生率:心源性死亡、新发心

肌梗死、顽固性心绞痛。出血并发症:采用全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)危险评分方法,GUSTO 出血分级标准:①严重或威胁生命的出血:颅内出血或血流动力学受损且需要干预的出血;②中度出血:需要输血,但不导致血流动力学受损的出血;③轻微出血:不符合严重和中度出血标准的出血。

1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数的比较采用方差分析及 t 检验;计数资料以百分数表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本临床资料对比

见表 1,两组间患者基本临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者临床基线特征的比较

Table 1 Comparison of the clinical baseline feature between two groups

Clinical baseline feature	Normal renal function group	Renal failure group	P
Men/Women	105(58+47)	111(65+46)	>0.05
Age(y)	62.4 ± 3.7	64.8 ± 4.3	>0.05
Smoking (%)	27	19	>0.05
Hypertension (%)	38	45	>0.05
Diabetes (%)	29	40	>0.05
GFR(mL/min)	103 ± 11.2	62 ± 7.5	<0.05

2.2 随访期间主要不良心脏事件发生率

随访观察每组治疗开始后 9 天、30 天、180 天肾功能正常

组 MACE 发生率与肾功能不全组比较无统计学差异 ($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组间主要不良心脏事件的比较

Table 2 Comparison of the incidence of main adverse cardiovascular events between two groups

Group	MACE(n, %)				χ^2	P
	9 days	30 days	180 days	Total		
Normal renal function	2(1.9)	2(1.9)	0(0)	4(0.38)	0.62	>0.05
Renal failure	4(3.6)	1(0.9)	1(0.9)	6(0.54)		

2.3 随访期间出血并发症

两组均未出现严重或威胁生命的出血及中度出血,轻微出

血肾功能不全组 8 例,肾功能正常组 5 例,两组间比较无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组间出血事件的比较

Table 3 Comparison of the incidence of bleeding between two groups

Group	Bleeding(n, %)		χ^2	P
	Major	Minor		
Normal renal function	0(0)	5(4.8)	0.77	>0.05
Renal failure	0(0)	8(7.2)		

3 讨论

磺达肝癸钠是一种人工合成的戊多糖,为新型的 Xa 抑制剂,其戊糖序列是与抗凝血酶结合及灭活凝血因子的关键结构,通过选择性结合于 AT-III,增强了(大约 340 倍)AT-III 对因

子 Xa 原来的中和活性,快速抑制 Xa 因子,阻断了凝血级联反应,从而抑制凝血酶的生成和血栓的形成^[5],进而减少血栓相关性事件,但这种结合是可逆性的^[6]。它是完全化学合成的单一的戊糖成分,不含来源于动物的成分,减少了病原微生物污染和资源短缺的潜在风险,也能够保证得到由单一化学成分组成的

均一产品,确保每批产品的一致性。磺达肝癸钠皮下给药后吸收完全、迅速,生物利用度达 100%,用药后 2 小时即可达到血浆峰浓度,血浆半衰期长达 17~21 小时,3~4 天后达到稳态血浆浓度,起效迅速,作用持久,可以一天一次皮下给药。并且磺达肝癸钠不通过肝脏的细胞色素 P450 酶代谢,因此应用磺达肝癸钠较少存在药物的相互作用^[7,8]。除高度选择性的与抗凝血酶结合以外,它几乎不与其他细胞、蛋白质结合,具有线性、剂量依赖性的药代动力学特性,提供高度可预测的反应,抗凝作用也比较恒定,用药过程中无需监测^[9]。它对组织因子途径抑制物无影响^[10],与血小板没有相互作用,罕有肝素诱导血小板减少症发生,无需监测血小板的活性^[11]。由于个体内和个体间的变异性均很小,因此可以固定剂量给药,无需根据公斤体重调节剂量。磺达肝癸钠主要以原型经肾脏排泄,无肝脏毒性,不造成注射单位的过敏反应,对骨代谢没有影响。

目前国外已有一些关于磺达肝癸钠与伊诺肝素在急性冠脉综合征的治疗中的安全性与有效性的比较的试验结果发表^[12]。研究显示,在非 ST 段抬高 ACS 的患者治疗中,磺达肝癸钠和依诺肝素相比,两组的主要不良心脏事件发生率无统计学差异,但前者降低了出血并发症及死亡率,明显优于后者。而在治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的研究中,磺达肝癸钠再次显示出其减少病死率、再梗死率和严重出血并发症等方面的优势。

本研究中观察到:①在急性冠脉综合征患者应用磺达肝癸钠抗凝治疗的随访观察中发现肾功能不全组主要不良心脏事件发生率并未高于肾功能正常组。有研究显示:冠心病伴肾功能不全患者死亡风险明显增加,约是正常肾功能患者的 3 倍^[13],而且此类患者具有合并症多、多支病变多^[14]、心肌缺血、梗死范围广、病情重^[15]的特点,而本研究显示两组间差异并无统计学意义,这可能是因为磺达肝癸钠在有效抗凝的基础上显著降低了严重出血的发生率^[12],从而使临床获益达到最大化。OASIS-5^[12]研究显示磺达肝癸钠在冠心病的治疗中其疗效的维持可长达 6 月之久,本研究显示随着随访观察时间的延长,两组主要不良心脏事件的发生均呈下降趋势,一方面可能与其作用稳定、疗效维持时间长有关,另一方面可能与近年来冠心病规范治疗得以强化、患者依从性提高有关,磺达肝癸钠是否在随访终点目标上优于其他抗凝药物,国内尚缺乏大规模临床试验来证明。②有研究结果显示:年龄 ≥ 65 岁、肾功能减退是发生出血的独立危险因素^[16],随着肌酐清除率的降低,严重出血的发生率亦明显增加。本研究显示,冠心病合并肾功能不全患者随访期间出血发生率与肾功能正常者比较无统计学差异,说明磺达肝癸钠用于 2-3 期肾功能不全患者安全性等同于肾功能正常者,并不会因为肾功能异常而增加出血风险。分析其机制可能是磺达肝癸钠在达到治疗剂量后抑制抗凝血酶生成率不随浓度的增加而增加,体内的抗凝血酶得到充分利用有关^[17],而且磺达肝癸钠在抑制凝血酶生成时并非完全抑制,这就避免了过度抗凝^[18,19]。已有研究表明,出血是死亡、心肌梗死和卒中的重要预测因素^[20],本试验显示磺达肝癸钠并不增加肾功能不全患者出血的并发症,更加有利于降低冠心病合并肾功能不全患者主要不良心脏事件的发生。

综上所述,磺达肝癸钠作为一种新型抗凝药物,在降低不良心血管事件、减少出血风险方面有其特有的优势,从而使患

者得到最大的临床获益,并改善冠心病的预后,在临床中尤其是肾功能不全患者的应用上具有更广阔的前景。

参考文献 (References)

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012,379(9818):815-822
- [2] Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond [J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(Suppl 1): 12-20
- [3] Sikka P, Bindra VK. Newer antithrombotic drugs[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2010,14(4):188-195
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation,classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002,39(2 Suppl 1):S1-S266
- [5] Alexander GG, Turpie. Selective factor Xa inhibition with fondaparinux: from concept to clinical benefit [J]. *Eur Heart J*, 2008,10 (Suppl C): C1-C7
- [6] Nakamura M, Okano Y, Minamiguchi H, et al. Multidetectorrow computed tomography-based clinical assessment of fondaparinux for treatment of acute pulmonary embolism and acute deep vein thrombosis in Japanese patients [J]. *Circ J*, 2011,75(6):1424-1432
- [7] Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients [J]. *Thromb Res*, 2012,129(2):107-115
- [8] Sun JC, Teoh KH, Sheth T, et al. Randomized trial of fondaparinux versus heparin prevent graft failure after coronary artery bypass grafting: the Fonda CABG study [J]. *Thromb Thrombolysis*, 2011,32(3): 378-385
- [9] Bauersachs RM. Fondaparinux:an update on new study results [J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(1):27-32
- [10] Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, et al. Monitoring for anti-Xa activity for prophylactic administration of fondaparinux in patients with artificial joint replacement [J]. *Int J Hematol*, 2011,94(4):355-360
- [11] Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin [J]. *Blood*, 2005,105(1):139-144
- [12] Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2006,354(14):1464-1476
- [13] Parikh PB, Jeremias A, Naidu S, et al. Impact of severity of renal dysfunction on determinants of in-hospital mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012,80(3):352-357
- [14] Palevsky PM. Defining contrast-induced nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009,4(7):1151-1153
- [15] 沈冲,方雪花,赵炳联,等. 半剂量替罗非班联合 PCI 对早期肾功能不全急性心肌梗死患者的疗效及安全性[J]. *心血管康复医学杂志*, 2012,21(3):297-300
- [16] Shen Chong, Fang Xue-hua, Zhao Bing-lian, et al. Therapeutic effect and safety of half dose tirofiban combined PCI in patients with acute myocardial infarction complicated early renal insufficiency[J]. *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*, 2012,21(3):297-300

- and Soft Seal ((R)) laryngeal mask for airway management by novice doctors during infant chest compression: a manikin study [J]. Resuscitation, 2012, 83(3): 365-368
- [8] 刘祖国,李炜.与眼科手术相关的干眼[J].中华眼科杂志,2009,45(6): 483-485
- Liu Zu-guo, Li Wei. Dry eye relevant to ocular surgery [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2009, 45(6): 483-485
- [9] 庆淑梅,郑广璞.盐酸戊乙奎醚用于婴幼儿眼科手术麻醉前用药的临床研究[J].眼外伤职业眼病杂志,2008,30(6): 466-468
- Qing Shu-mei, Zheng Guang-ying. Clinical study of efficacy and safety of penequinine hydrochloride as premedication in the infant ophthalmic surgery [J]. Chinese Journal of Ocular Trauma and Occupational Eye Disease, 2008, 30(6): 466-468
- [10] Trevisanuto D, Parotto M, Doglioni N, et al. Upper esophageal lesion following laryngeal mask airway resuscitation in a very low birth weight infant[J]. Resuscitation, 2011, 82(9): 1251-1252
- [11] Trujillo L, Angheliescu D, Bikhazi G. Unilateral hypoglossal nerve injury caused by a laryngeal mask airway in an infant [J]. Paediatr Anaesth, 2011, 21(6): 708-709
- [12] Cui F, Li J, Ding A, et al. Conditional QTL mapping for plant height with respect to the length of the spike and internode in two mapping populations of wheat[J]. Theor Appl Genet, 2011, 122(8): 1517-1536
- [13] Khan R M, Sharma P K, Kaul N. Laryngeal mask airway-aided fiberoptic tracheal intubation in infant--a modified technique [J]. Paediatr Anaesth, 2009, 19(11): 1131-1132
- [15] Jagannathan N, Sohn L E, Suresh S. Glossopharyngeal nerve blocks for awake laryngeal mask airway insertion in an infant with Pierre-Robin syndrome: can a glidescope come to the rescue [J]. Paediatr Anaesth, 2009, 19(2): 189-190
- [15] Olomu P N, Kidd J N, Koster K R. Use of the ProSeal laryngeal mask airway in an infant with a repaired H-type tracheoesophageal fistula and tracheomalacia[J]. Paediatr Anaesth, 2008, 18(1): 74-76
- [16] Mikelsaar A V, Sunter A, Mikelsaar R, et al. Epitope of titin A-band-specific monoclonal antibody Tit1 5 H1.1 is highly conserved in several Fn3 domains of the titin molecule[J]. Centriole staining in human, mouse and zebrafish cells. Cell Div, 2012, 7(1):21
- [17] Cassinello F, Rodrigo F J, Munoz-Alameda L, et al. Postoperative pulmonary aspiration of gastric contents in an infant after general anesthesia with laryngeal mask airway(LMA)[J]. Anesth Analg, 2000, 90(6): 1457
- [18] Goldman L J, Nodal C, Jimenez E. Successful airway control with the laryngeal mask in an infant with Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma for central line catheterization [J]. Paediatr Anaesth, 2000, 10(4): 445-448
- [19] Oliva P, Fernandez-Liesa J I, Sanchez T J, et al. Use of the laryngeal mask in a newborn infant with Smith-Lemli-Opitz syndrome and a difficult airway[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2002, 49(6): 339-340
- [20] Stillman P C. Lingual oedema associated with the prolonged use of an inappropriately large laryngeal mask airway (LMATM) in an infant[J]. Paediatr Anaesth, 2003, 13(7): 637-639
- (上接第 5972 页)
- [16] 沈洁,张奇,张瑞岩,等.替罗非班在急性冠脉综合征患者中应用的安全性和出血相关因素分析 [J]. 临床内科杂志, 2007,24(1): 14-17
- Shen Jie, Zhang Qi, Zhang Rui-yan, et al. Safety and risk factors related to hemorrhagic complications with tirofiban therapy in Chinese patients with acute coronary syndrome [J]. Clin Intern Med, 2007,24(1): 14-17
- [17] Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes:the Pentasaccharide in Unstable Angina(PENTUA) Study [J]. Am Coll Cardiol, 2004,43(12):2183-2190
- [18] Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, et al. Increased fibrinolysis increases bleeding in orthopedic patients receiving prophylactic fondaparinux[J]. Int J Hematol, 2012,95(2):160-166
- [19] Ramadan A,Lagarce F,Tessier-Marteau A, et al. Oral fondaparinux: use of lipid nanocapsules nanocarriers and in vivo pharmacokinetic study [J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6:2941-2951
- [20] Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2009, 30(6):655-661