

冠心病研究

非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者在介入治疗围术期应用磺达肝癸钠与那屈肝素的安全性和疗效比较

宋莉*, 颜红兵, 刘臣, 周鹏, 赵汉军, 刘然, 迟云鹏, 李文峥

摘要

目的: 在经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 期间接受较高剂量普通肝素的非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (NSTEMI-ACS) 患者中比较磺达肝癸钠与那屈肝素的安全性和疗效。

方法: 298 例 NSTEMI-ACS 患者在早期 PCI 的上游随机接受磺达肝癸钠 (磺达肝癸钠组 146 例) 或那屈肝素 (那屈肝素组 152 例)。两组 PCI 期间接受普通肝素的剂量为 7000~10000 U (120~140 U/kg), 合用替罗非班时为 5000~7000 U (85~100 U/kg)。主要安全性终点为住院期间严重和轻微出血以及 PCI 术后 48 h 内的严重穿刺部位并发症。主要疗效终点为住院期间死亡、新发心肌梗死和再次靶血管血运重建。

结果: 磺达肝癸钠组主要安全性终点发生率低于那屈肝素组 (5.5% vs 7.2%, 风险比:0.63, 95% 可信区间: 0.30~1.30), 但差异无统计学意义 ($P=0.67$)。两组间严重出血发生率相似 (2.7% vs 2.6%, $P=0.96$)。磺达肝癸钠组轻微出血发生率低于那屈肝素组 (2.7% vs 4.6%), 但差异无统计学意义 ($P=0.39$)。磺达肝癸钠组主要疗效终点发生率低于那屈肝素组 (2.7% vs 4.6%, 风险比:0.68, 95% 可信区间:0.21~2.64), 但差异无统计学意义 ($P=0.59$)。

结论: 在 PCI 期间接受较高剂量普通肝素的 NSTEMI-ACS 患者, 围术期应用磺达肝癸钠与那屈肝素的安全性和疗效相当。

关键词 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 磺达肝癸钠; 那屈肝素

Safety and Efficacy Comparison Between Fondaparinux and Nadroparin in Patients With Non-ST-elevation ACS Received Higher-dose of Unfractionated Heparin During Peri-PCI Treatment

SONG Li**, YAN Hong-bing, LIU Chen, ZHOU Peng, ZHAO Han-jun, LIU Ran, CHI Yun-peng, LI Wen-zheng.

The 28th Ward, Beijing Anzhen Hospital of Capital University of Medical Science, Beijing (100029), China

Corresponding Author: YAN Hong-bing, Email: hbyanfuwai@aliyun.com

Abstract

Objective: To compare the safety and efficacy between fondaparinux and nadroparin in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) who received the higher-dose of unfractionated heparin (UFH) during percutaneous coronary intervention (PCI) treatment.

Methods: A total of 298 NSTEMI-ACS patients were randomized into 2 groups at the upstream of PCI: Fondaparinux group, $n=146$ and Nadroparin group, $n=152$. The treating dose of UFH during PCI was (7000-10000) unit as (120-140) unit/kg, or with tirofiban (5000-7000) unit as (85-100) unit/kg. Primary safety endpoints included severe or minor bleeding during hospitalization and severe vascular access-site complication within 48 hours of PCI. Primary efficacy endpoints included in-hospital death, new myocardial infarction and target vessel revascularization.

Results: The primary safety endpoints were slightly lower in Fondaparinux group than Nadroparin group,

作者单位: 100029 北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院 心内科(宋莉、刘然、迟云鹏、李文峥); 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 冠心病诊治中心(颜红兵、刘臣、周鹏、赵汉军)

作者简介: 宋莉 副主任医师 博士 主要从事冠心病的基础和临床研究 Email:sl9919@126.com. *现在工作单位: 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 **Now working in Cardiovascular Institute and Fu wai Hospital, CAMS and PUMC 通讯作者: 颜红兵 Email: hbyanfuwai@aliyun.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2015) 02-0111-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2015.02.004

5.5% vs 7.2%, HR=0.63, 95% CI (0.30-1.30), $P=0.67$. The incidence of severe bleeding was similar between two groups, 2.7% vs 2.6%, $P=0.96$, and the minor bleeding in Fondaparinux group was slightly less than Nadroparin group, 2.7% vs 4.6%, $P=0.39$. The efficacy endpoints were slightly lower in Fondaparinux group than Nadroparin group, 2.7% vs 4.6%, HR=0.68, 95% CI (0.21-2.64), $P=0.59$.

Conclusion: During peri-operative period, the safety and efficacy were similar between fondaparinux and nadroparin in NSTEMI-ACS patients who received higher-dose of UFH during PCI treatment.

Key words Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Fondaparinux; Nadroparin

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:111.)

近年,非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTEMI-ACS)的抗栓治疗^[1]和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)取得了极大进展,但是围术期的出血并发症和近远期预后仍备受关注。磺达肝癸钠是人工合成的戊糖,通过与抗凝血酶特异性结合,快速抑制凝血因子 Xa,从而发挥抗凝作用^[2]。主要根据 OASIS-5 研究和亚组分析结果^[3, 4],欧美指南已将磺达肝癸钠列为接受 PCI 的 NSTEMI-ACS 患者的 I 类推荐^[5, 6]。OASIS-8 研究进一步表明,如果上游接受磺达肝癸钠,PCI 术中应给予标准剂量的普通肝素^[7]。尽管目前指南强烈反对,在“真实世界”的临床实践中,PCI 围术期低分子肝素与普通肝素的交叉抗凝现象仍很普遍。本研究目的是在 PCI 期间接受较高剂量普通肝素的 NSTEMI-ACS 患者中比较磺达肝癸钠和那屈肝素的安全性及疗效。

1 资料与方法

研究对象:连续入选 2009-05 至 2010-06 期间就诊于北京安贞医院的 NSTEMI-ACS 患者 340 例。有 330 例在 72 h 内接受了冠状动脉造影检查,其中 300 例(90.9%)接受了 PCI 治疗(2 例为急诊 PCI);9 例(2.7%)接受了冠状动脉旁路移植术;其余 21 例(6.4%)接受保守治疗。在 298 例接受早期 PCI 患者中,随机分到磺达肝癸钠组 146 例,那屈肝素组 152 例。

纳入标准依照美国心脏病学会/美国心脏协会指南^[6],48 h 内有心肌缺血发作(静息痛或者轻微活动诱发)且持续时间 10 min 以上,同时至少满足下列标准中一条:①肌钙蛋白 I 或肌钙蛋白 T 升高;②心电图提示缺血性改变(至少两个连续导联出现 ST 段压低、短暂性 ST 段抬高或者 T 波改变);③既往心肌梗死、典型心绞痛或血运重建病史;④通过侵入性和非侵入性试验诊断缺血性心脏病。排除标准:

①年龄 <21 岁或 >75 岁;②体重 <50 kg;③1 年内的出血性卒中或 1 个月内的缺血性卒中;④其他抗凝指征;⑤血压控制不良,收缩压 >200 mmHg 和(或)舒张压 >120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);⑥血肌酐 >2.5 mg/dl;⑦血小板计数 <100 × 10⁹/L;⑧凝血障碍;⑨妊娠或哺乳期。本研究获北京安贞医院伦理委员会批准,征得研究对象同意并签署知情同意书。

研究方法:入选患者随机接受磺达肝癸钠(2.5 mg qd;磺达肝癸钠组 146 例)或那屈肝素(0.1 ml/10 kg q12h;血清肌酐清除率 <30 ml/min 时减为 0.1 ml/10 kg qd;那屈肝素组 152 例),合用替罗非班时,那屈肝素剂量减半。疗程最长 8 天。两组患者常规接受阿司匹林、氯吡格雷、他汀、β 受体阻滞剂等药物,在 72 h 之内完成冠状动脉造影检查和 PCI 治疗。两组患者在 PCI 期间接受普通肝素的剂量为 7000~10000 U (120~140 U/kg),合用替罗非班时减为 5000~7000 U (85~100 U/kg),不常规监测活化凝血时间。如 PCI 操作时间 >2 h,补充普通肝素 2000 U。如经桡动脉途径或经股动脉途径使用血管封堵器,术后即刻拔除鞘管,如不使用血管封堵器术后 4~6 h 后拔除鞘管。

研究终点:主要安全性终点为住院期间严重和轻微出血以及 PCI 术后 48 h 内的严重穿刺部位并发症。严重出血定义为临床明显的出血,如致命性、症状性颅内出血、腹膜后出血、眼内出血导致视力丧失;血红蛋白下降 ≥ 3.0 g/dl 或输血 ≥ 2 U。轻微出血定义为任何其他严重的出血但未达到上述标准,导致研究药物中断至少 24 h、外科干预或者输血 1 U。PCI 术后 48 h 内严重的穿刺部位并发症包括大血肿(直径 5 cm 或需要医疗干预,包括延长卧床时间、再次压迫或外科干预)、需要处理的假性动脉瘤、动静脉瘘或者与穿刺部位相关的其他血管操作。主要疗效终点包括住院期间死亡、新发心

心肌梗死和再次靶血管血运重建。新发心肌梗死参照 OASIS-5 研究中的定义^[2]。二级终点为住院期间、30 天和 180 天的总体出血、死亡、心肌梗死和再次靶血管血运重建的联合终点。所有患者接受 180 天的电话、门诊或住院随访。

统计学处理: 采用 SPSS 18.0 软件包。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验。呈明显偏态分布的计量资料以中位数和四分位数表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验。安全性和疗效终点分析采用 Cox 回归风险模型, 计算风险比 (HR) 和 95% 可信区间 (CI)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组人口统计学特征、危险因素和肾功能等临床资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。表 1

表 1 两组基线资料比较 [例 (%)]

	磺达肝癸钠组 (n=146)	那屈肝素组 (n=152)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	60.4 ± 9.2	59.6 ± 8.6
男性	105 (71.9)	109 (71.7)
不稳定性心绞痛	127 (87.0)	129 (84.9)
非 ST 段抬高型心肌梗死	19 (13.0)	23 (15.1)
危险因素		
目前吸烟	57 (39.0)	62 (40.8)
高血压	96 (65.8)	100 (65.9)
糖尿病	41 (28.1)	44 (28.9)
高脂血症	39 (26.7)	45 (29.6)
体重指数 ≥ 25 kg/m ²	106 (72.6)	99 (65.1)
冠心病	48 (32.9)	52 (34.2)
心肌梗死	25 (17.1)	28 (18.4)
PCI	27 (18.5)	32 (21.1)
冠状动脉旁路移植术	7 (4.8)	7 (4.6)
卒中	16 (11.0)	11 (7.2)
慢性肾功能不全	2 (1.4)	3 (2.0)
外周动脉疾病	4 (2.7)	5 (3.3)
心率 (次/分, $\bar{x} \pm s$)	71 ± 9	71 ± 9
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	136 ± 16	134 ± 18
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	80 ± 10	81 ± 11
左心室射血分数 (% , $\bar{x} \pm s$)	60.8 ± 10.9	63.1 ± 9.2
血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	143 ± 16	142 ± 15
血小板计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	201 ± 80	198 ± 45
血清肌酐清除率 (ml/min, $\bar{x} \pm s$)	83.2 ± 24.0	84.4 ± 26.8

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗。1 mmHg=0.133 kPa

2.2 两组药物治疗比较

磺达肝癸钠组和那屈肝素组 PCI 术前研究药物治疗程分别为 (1.7 ± 1.4) 天和 (1.7 ± 1.5) 天, 术后研究药物治疗程中位数 (P₂₅, P₇₅) 分别为 3 (1, 5) 天和 2 (1, 4) 天, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

两组其他常规用药比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。表 2

表 2 两组药物治疗比较 [例 (%)]

	磺达肝癸钠组 (n=146)	那屈肝素组 (n=152)
阿司匹林	146 (100.0)	152 (100.0)
氯吡格雷	146 (100.0)	152 (100.0)
西洛他唑	5 (3.4)	8 (5.3)
上游替罗非班	3 (2.1)	3 (2.0)
下游替罗非班	33 (22.6)	40 (26.3)
β 受体阻滞剂	122 (83.6)	125 (82.2)
ACEI/ARB	134 (91.8)	130 (85.5)
他汀	146 (100.0)	149 (99.0)
硝酸酯类	95 (65.1)	104 (68.4)
钙拮抗剂	34 (23.3)	40 (26.3)

注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂 ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂。

2.3 两组冠状动脉造影和手术特征比较

磺达肝癸钠组和那屈肝素组手术成功率分别为 97.3% 和 96.7% (P=1.00)。两组冠状动脉造影和手术特征比较, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。表 3

表 3 两组冠状动脉造影和手术特征比较 [例 (%)]

	磺达肝癸钠组 (n=146)	那屈肝素组 (n=152)
经桡动脉穿刺	96 (65.8)	99 (65.1)
经股动脉穿刺	50 (34.2)	53 (34.9)
经桡动脉 + 股动脉穿刺	11 (7.5)	11 (7.2)
6 号鞘管	119 (81.5)	115 (75.6)
7 号鞘管	19 (13.7)	32 (21.1)
8 号鞘管	8 (5.5)	5 (3.3)
病变部位		
左主干	15 (10.3)	13 (8.6)
左前降支	109 (74.7)	115 (75.7)
回旋支	77 (52.7)	76 (50.0)
右冠状动脉	88 (60.3)	85 (55.9)
单支病变	55 (37.7)	67 (44.1)
双支病变	55 (37.7)	47 (30.9)
三支病变	36 (24.7)	38 (25.0)
支架直径 (mm, $\bar{x} \pm s$)	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.4
支架长度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	26.8 ± 7.4	25.7 ± 7.2
支架数量 (枚, $\bar{x} \pm s$)	2.0 ± 1.2	2.0 ± 1.3
置入主动脉内球囊反搏	7 (4.8)	3 (2.0)
使用血管封堵器	36 (24.7)	44 (28.9)
二次 PCI	7 (4.8)	7 (4.6)
完全性血运重建	125 (85.6)	122 (80.3)

注: 缩略语注见表 1

2.4 两组安全性和疗效终点比较

磺达肝癸钠组主要安全性终点发生率低于那屈肝素组 (5.5% vs 7.2%, 风险比: 0.63, 95% 可信区间: 0.30~1.30), 但差异无统计学意义 (P=0.67)。两组间严重出血发生率相似 (2.7% vs 2.6%, P=0.96)。磺达肝癸钠组轻微出血发生率低于那屈肝素组 (2.7% vs 4.6%), 但差异均无统计学意义 (P=0.39)。磺达肝癸钠组主要疗效终点发生率低于那屈肝素组 (2.7% vs 4.6%, 风险比: 0.68, 95% 可信区间: 0.21~2.64), 但差异无统计学意义 (P=0.59)。表 4

表 4 两组安全性和疗效终点比较 [例 (%)]

	磺达肝癸钠组 (n=146)	那屈肝素组 (n=152)	风险比 (95% 可信区间)	P 值
主要安全性终点	8 (5.5)	12 (7.2)	0.63 (0.30~1.30)	0.67
严重出血	4 (2.7)	4 (2.6)	1.04 (0.27~4.98)	0.96
轻微出血	4 (2.7)	7 (4.6)	0.51 (0.25~2.02)	0.39
严重的穿刺部位并发症	6 (4.1)	8 (5.3)	0.73 (0.33~1.98)	0.59
大血肿	5 (3.4)	8 (5.3)	0.65 (0.28~1.88)	0.64
假性动脉瘤	1 (0.7)	1 (0.7)	1.01 (0.27~12.34)	1.00
动静脉瘘	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
其他	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
主要疗效终点	4 (2.7)	7 (4.6)	0.68 (0.21~2.64)	0.59
住院期间死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
新发心肌梗死	4 (2.7)	7 (4.6)	0.68 (0.21~2.64)	0.59
再次靶血管血运重建	1 (0.7)	0 (0.0)	-	-
二级疗效终点				
住院期间的联合终点	10 (6.8)	16 (10.5)	0.77 (0.30~1.99)	0.59
30 天的联合终点	10 (6.8)	17 (11.2)	0.61 (0.25~1.51)	0.29
180 天的联合终点	12 (8.2)	19 (12.5)	0.62 (0.26~1.45)	0.27

注: - : 无

3 讨论

早期 PCI 联合抗栓治疗使 NSTEMI-ACS 患者的预后得到了明显改善, 代价是出血风险增加。PCI 围术期的出血并发症不仅使患者满意度下降, 延迟出院, 增加费用, 而且增加 1 年时死亡、心肌梗死和卒中的风险^[8, 9]。Xa 因子抑制剂磺达肝癸钠对凝血酶功能无直接影响, 可能降低出血风险^[2]。几项大型随机对照试验一致证实了磺达肝癸钠在 ACS 中的疗效和安全性^[3, 7, 10]。

尽管缺乏随机试验数据, 普通肝素一直是 PCI 术中的标准抗凝药物^[11]。目前推荐的按体重调整普通肝素剂量的策略主要根据西方人群的有限资料。由于价格低廉、疗效确切且容易逆转, 普通肝素也是国内介入术者最常选用的抗凝药物。但由于受到早期试验结果和长期用药习惯和经验的影响, 目前很多术者采用的普通肝素剂量为 7000~10000 U (相当于 120~140 U/kg), 高于指南推荐。本研究中绝大多数出血事件发生在术后 6 h 内, 推测可能与 PCI 期间普通肝素剂量偏高有关。尽管本研究中经桡动脉途径穿刺的比例显著高于 OASIS-8 试验 (65.8% vs 37.3%), 但是与 OASIS-8 试验中的标准剂量普通肝素组 (85 U/kg) 相比, 本研究中磺达肝癸钠组出血发生率较高; 而严重的穿刺部位并发症发生率两组相当, 大血肿发生率也相当, 推测与本研究中普通肝素的剂量偏高有关^[7]。

近期的临床试验证实了低分子肝素的优越性^[12, 13], 但是 PCI 期间低分子肝素抗凝的资料有限。SYNERGY 试验中, PCI 期间从依诺肝

素转换到普通肝素的交叉抗凝增加了出血并发症^[14]。目前指南均提倡抗凝治疗应保持连贯性^[5, 6], 如果术前使用低分子肝素, 强烈反对 PCI 期间交叉使用普通肝素。但是在“真实世界”的临床实践中, 介入术者使用低分子肝素时往往担心发生导管或支架血栓, 因此 PCI 期间交叉抗凝现象普遍存在。

在 OASIS-5 和 OASIS-6 研究中, 磺达肝癸钠组导管血栓发生率显著增加, 而补充普通肝素可以抵消此风险^[3, 10]。之后 OASIS-8 研究显示, 在上游接受磺达肝癸钠的患者, PCI 期间补充标准剂量普通肝素 (85 U/kg) 与低剂量 (50 U/kg) 相比, 临床净获益更佳^[7]。因此, 上游磺达肝癸钠 + PCI 术中普通肝素是目前指南唯一推荐的交叉抗凝方案。

与预期一样, 本研究中两组患者均无导管血栓发生, 推测也与术中普通肝素剂量偏高相关。然而, 本研究中磺达肝癸钠组与 OASIS-8 研究中的标准剂量普通肝素组相比, 并未减少 30 天的死亡、心肌梗死和再次靶血管血运重建事件 (2.7% vs 2.9%)^[7]。近来, 为进一步减少术后出血, 研究者已经开始经验性降低 PCI 期间的抗凝强度。ISAR-REACT 3A 试验中无活化凝血时间监测的 100 U/kg 普通肝素剂量与历史性对照 (ISAR-REACT 3 试验中的 140 U/kg 普通肝素剂量) 相比, 出血和缺血事件均不显著降低, 导致临床净获益改善^[15, 16]。目前为止, NSTEMI-ACS 高危患者 PCI 术中所需的普通肝素最低剂量尚不明确。

Anderson 等^[17]研究表明, 磺达肝癸钠 2.5 mg qd 与依诺肝素 1 mg/kg q12h 相比, 抗凝强度低且变异程度小。该结果最有可能解释 OASIS-5 研究中磺达肝癸钠组较低的出血风险^[3], 提示在目前双联或

三联强化抗血小板治疗背景下, 较低的抗凝强度可能足以防止缺血事件复发和死亡。早期一项研究在 ACS 患者中比较推荐剂量依诺肝素和那屈肝素的抗凝强度, 结果显示, 皮下注射后 3 h 那屈肝素的抗 Xa 因子活性显著低于依诺肝素^[18]。因此我们间接推测, 磺达肝癸钠 2.5 mg qd 与那屈肝素 0.1 ml/10 kg q12h 的抗凝强度可能近似, 可以解释本研究中两组的疗效和安全性相当。

本研究主要局限性在于样本量偏小, 且为单中心开放性研究。PCI 期间采用较高剂量的普通肝素抗凝策略可能稀释了两种研究药物之间的差异。

总之, 在早期 PCI 期间接受较高剂量普通肝素的 NSTEMI-ACS 患者, 围术期应用磺达肝癸钠与那屈肝素的安全性和疗效相当。减少术中普通肝素剂量有可能减少 PCI 术后的出血并发症, 但是需要进行更大规模的随机对照试验进一步证实。

参考文献

- [1] 陈纪林. 急性冠脉综合症的抗血栓治疗. 中国循环杂志, 2009, 24: 321-322.
- [2] Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res*, 2003, 109: 1-11.
- [3] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1464-1476.
- [4] Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and Safety of Fondaparinux Versus Enoxaparin in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Results From the OASIS-5 Trial. *J Am Med Assoc*, 2007, 298: 1742-1751.
- [5] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011, 32: 2999-3054.
- [6] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: e215-367.
- [7] Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *J Am Med Assoc*, 2010, 304: 1339-1349.
- [8] Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2009, 30: 655-661.
- [9] Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the AQUIITY Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1362-1368.
- [10] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *J Am Med Assoc*, 2006, 295: 1519-1530.
- [11] 陈纪林, 郭远林. 冠状动脉介入治疗中不同抗凝药物的疗效及安全性评述. 中国循环杂志, 2011, 26: 322-324.
- [12] Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*, 1999, 100: 1593-1601.
- [13] Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*, 1997, 337: 447-452.
- [14] Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *J Am Med Assoc*, 2004, 292: 45-54.
- [15] Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, et al. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2482-2491.
- [16] Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008, 359: 688-696.
- [17] Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 243-249.
- [18] Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, et al. Anti-Xa activity of enoxaparin and nadroparin in patients with acute coronary syndrome. *Exp Clin Cardiol*, 2008, 13: 175-178.

(收稿日期: 2014-07-19)
(编辑: 王宝茹)