



赛诺菲 

# ACS患者的规范化抗凝治疗

南方医科大学南方医院

黄铮

心跳

中国

县级医院胸痛中心建设  
暨介入诊疗能力提升项目  
启动会



赛诺菲 

# 目录

1

规范化抗凝治疗在ACS中的重要性

2

ACS抗凝治疗的药物选择

3

原研品质—原研药与仿制药对比



# 胸痛中心建设有助于ACS规范化治疗

## 胸痛中心 建设作用

● 显著降低胸痛确诊时间

● 降低STEMI再灌注治疗时间

● 缩短STEMI住院时间

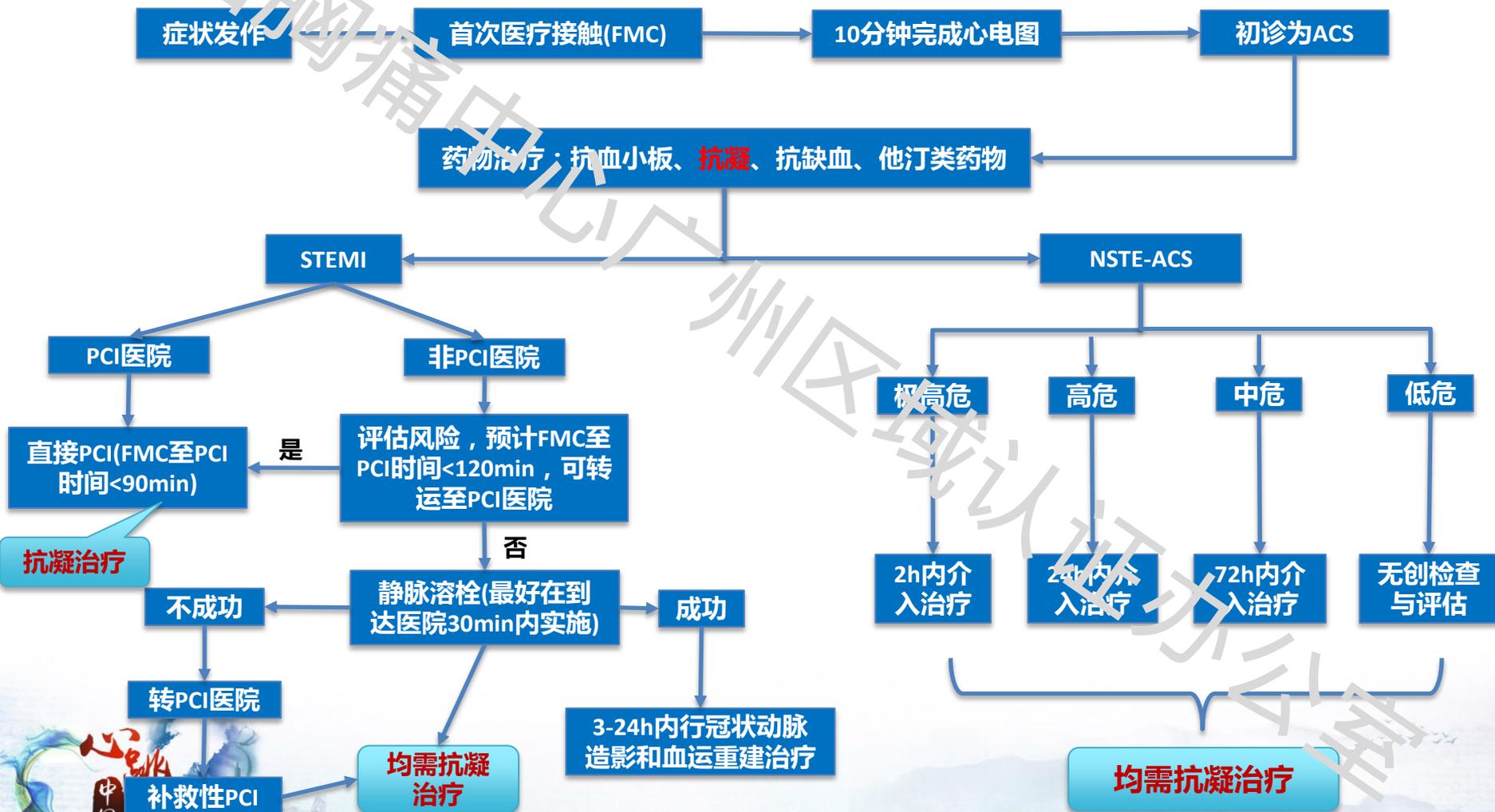
● 降低胸痛患者再次就诊次数和再住院次数

● 减少不必要检查费用

● 改善患者的健康相关生活质量和就诊满意度



# 抗凝治疗是ACS规范化治疗中的重要环节



# 抗凝治疗作为ACS基础治疗之一已成为共识

- ACS的病理生理基础是由于不稳定斑块破裂之后导致血小板聚集，进而形成血栓。无论何种类型的患者，抗凝防栓都已成为ACS治疗的基石

2012 ECS指南<sup>1</sup>  
STEMI 患者

2013 AHA/ACC指南<sup>2</sup>  
STEMI 患者

2015 中国指南<sup>3</sup>  
STEMI 患者

2015 ECS指南<sup>4</sup>  
NSTEMI-ACS 患者

2014 AHA/ACC指南<sup>5</sup>  
NSTEMI-ACS 患者

2012 中国指南<sup>6</sup>  
NSTEMI-ACS 患者

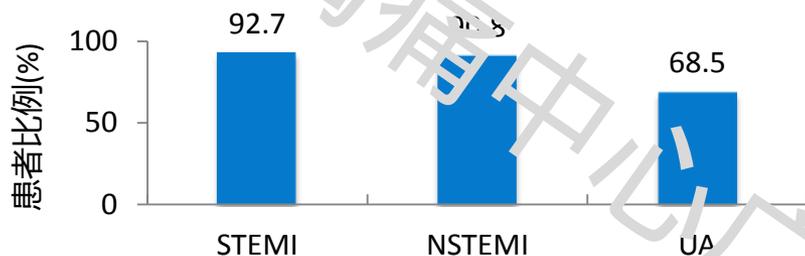
各国指南指出各种类型  
患者均需进行抗凝治疗

1. Steg PG et al. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619.
2. O'Gara PT et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):e78-140.
3. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中华心血管病杂志. 2015,5; 43(5): 380-393.

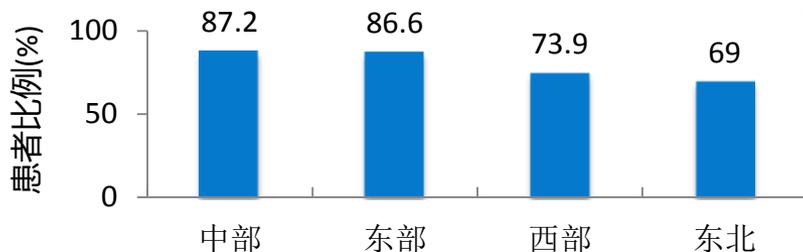
4. Roffi M et al. Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315.
5. Amsterdam EA et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 23;64(24):e139-228.
6. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中华心血管病杂志. 2012,5;40(5):353-367.



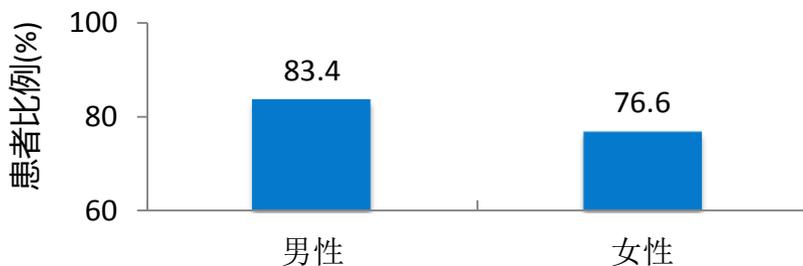
# 基层医院的抗凝状况存在差异，抗凝治疗需规范化



我国县级医院ACS患者抗凝药物应用率为80.7%。其中STEMI患者为92.7%，NSTEMI患者为90.8%，UA患者为68.5%，**UA患者抗凝药物应用率显著较低** ( $P < 0.01$ )



不同地区间ACS患者抗凝药物应用率的差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )，东部和中部地区较高，其次是西部地区，**东北地区最低**



男性患者高于**女性患者** ( $P < 0.01$ )



赛诺菲 

# 目录

1

规范化抗凝治疗在ACS中的重要性

2

ACS抗凝治疗的药物选择

3

原研品质—原研药与仿制药对比



# 不同类型患者常用抗凝药物推荐

## STEMI患者<sup>1-3</sup>

- 静脉溶栓患者应至少接受48 h抗凝治疗：静脉推注普通肝素；根据年龄、体质量、肌酐清除率给予**依诺肝素**；静脉推注磺达肝癸钠

- 直接PCI患者：普通肝素；比伐卢定；**依诺肝素**

## NSTE-ACS患者<sup>4-6</sup>

- 单纯保守治疗且出血风险增高的NSTE-ACS患者，抗凝治疗应维持至出院
- 不准备24h内行血运重建的NSTE-ACS患者，建议低分子肝素抗凝，磺达肝癸钠或**依诺肝素**优于普通肝素

- 准备行PCI患者:建议开始选择**依诺肝素**或普通肝素、比伐卢定或磺达肝癸钠

1. Steg PG et al. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619.  
2. O'Gara PT et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):e78-140.  
3. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中华心血管病杂志. 2015;5; 43(5): 380-393.

4. Roffi M et al. Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315.  
5. Amsterdam EA et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 23;64(24):e139-228.  
6. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中华心血管病杂志. 2012;5;40(5):353-367.



# 常用抗凝药物特点对比

| 抗凝药物  | 优势                       | 劣势               |
|-------|--------------------------|------------------|
| 普通肝素  | 起效迅速                     | 个体差异大、治疗窗窄       |
| 低分子肝素 | 快速起效<br>安全性好<br>可预期、治疗窗广 | 注射用药<br>个体给药剂量不同 |
| 磺达肝癸钠 | 生物利用度高<br>无需调整剂量         | 无特异性             |
| 比伐卢定  | 较少引起出血                   | 口服抗凝效果弱<br>作用时间短 |

依诺肝素是指南唯一推荐的低分子肝素





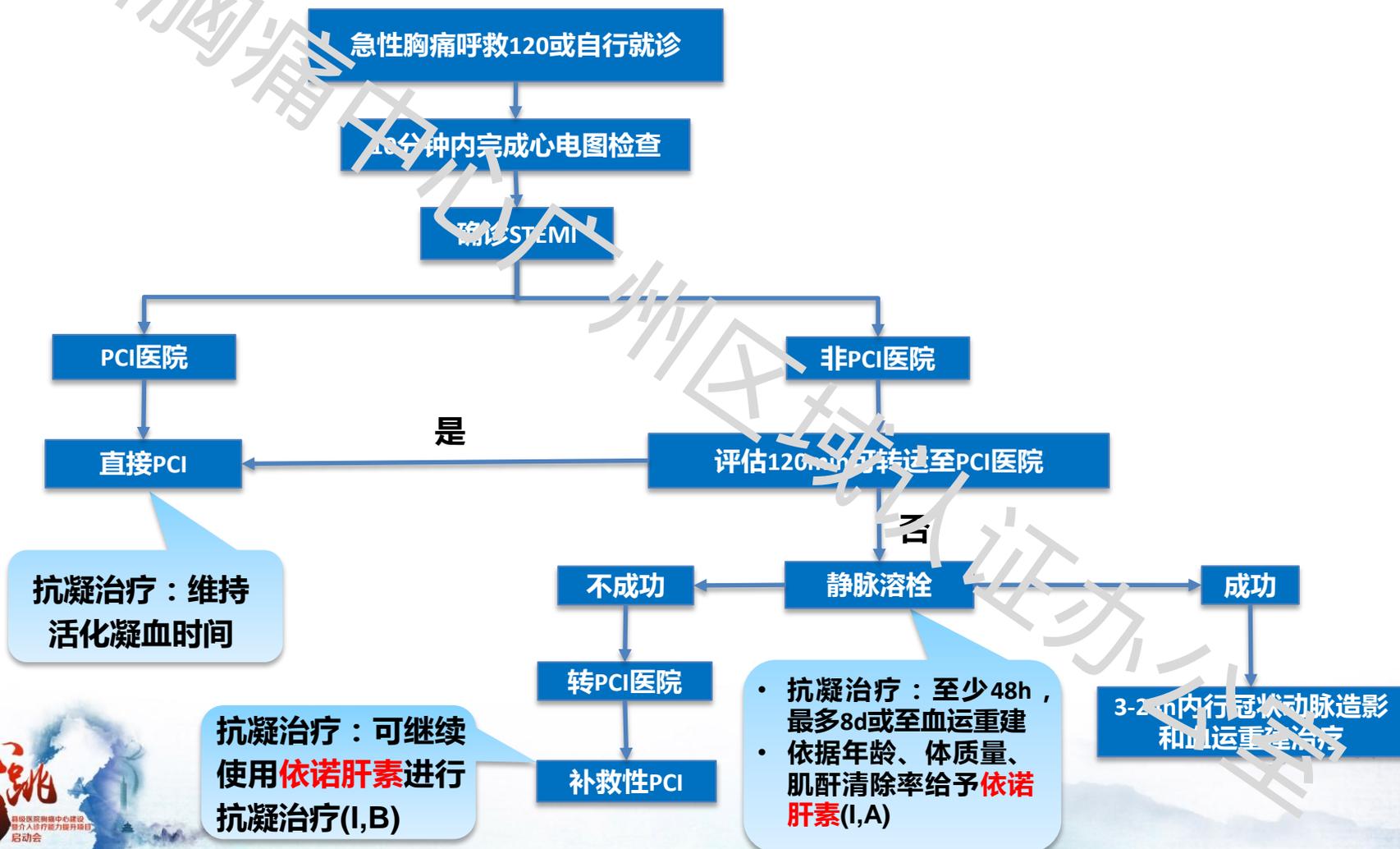
赛诺菲 

中国胸痛中心介入区域认证办公室

# STEMI患者抗凝治疗



# STEMI患者的规范化治疗流程



# 国内外指南推荐依诺肝素用于STEMI溶栓辅助抗凝

## 2012年 ESC STEMI指南<sup>1</sup>



**依诺肝素**用于STEMI  
溶栓辅助抗凝优于  
普通肝素(I, A)

## 2013年 ACCF/AHA STEMI指南<sup>2</sup>



根据患者年龄、体  
质量、肌酐清除率  
给予**依诺肝素**(I, A)

## 2015年 中国 STEMI指南<sup>3</sup>



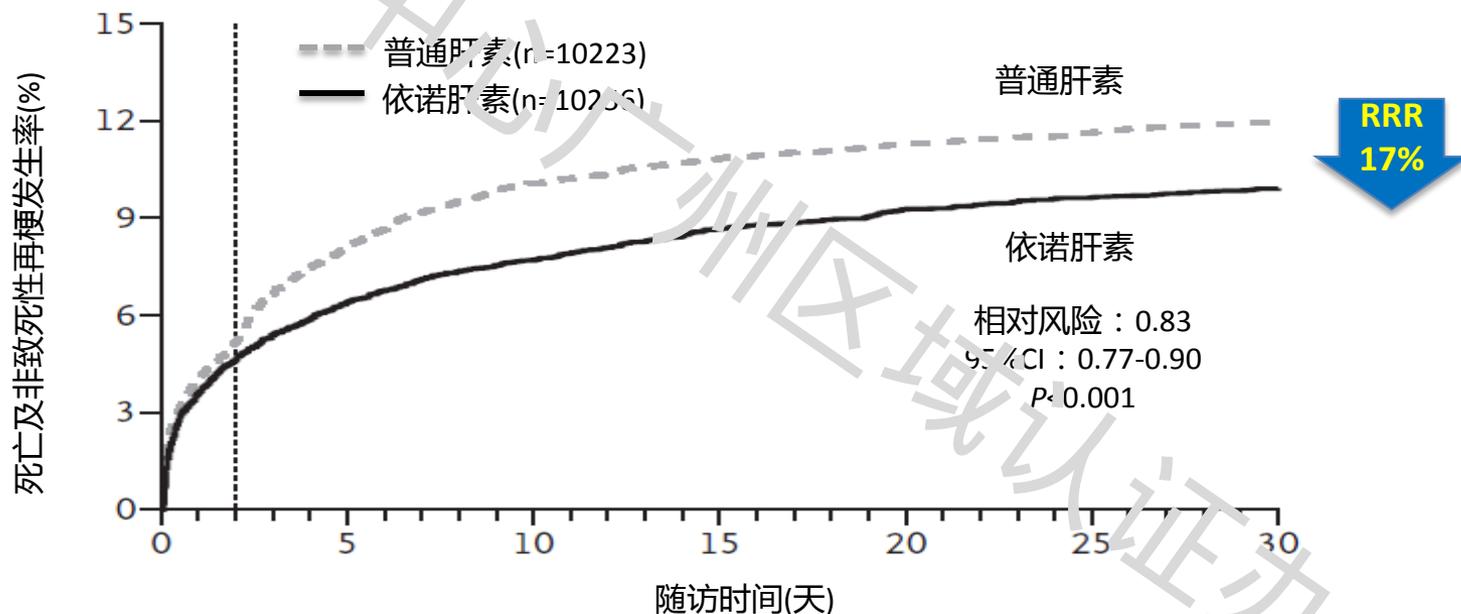
静脉溶栓患者根据年  
龄、体质量、肌酐清  
除率给予**依诺肝素**(I, A)

1. Steg PG et al. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619.
2. O'Gara PT et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):e78-140.
3. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中华心血管病杂志. 2015,5; 43(5): 380-393



# EXTRACT-TIMI25研究：依诺肝素用于STEMI患者溶栓辅助抗凝，显著减少死亡和非致死性再梗风险17%

- 与普通肝素相比，依诺肝素在随访30天时显著降低死亡及非致死性再梗风险达17%



- 一项在48个国家674家医疗机构开展的比较依诺肝素与普通肝素用于STEMI患者溶栓治疗的随机、双盲临床试验(ExTRACT-TIMI 25研究)，20506例STEMI患者在接受药物溶栓的同时随机使用依诺肝素或普通肝素辅助抗凝，并进行30天的随访
- 主要终点：30天复合死亡或非致死性再梗；二级终点：复合死亡、非致死性再梗，复发性心肌缺血导致的需紧急血管再生

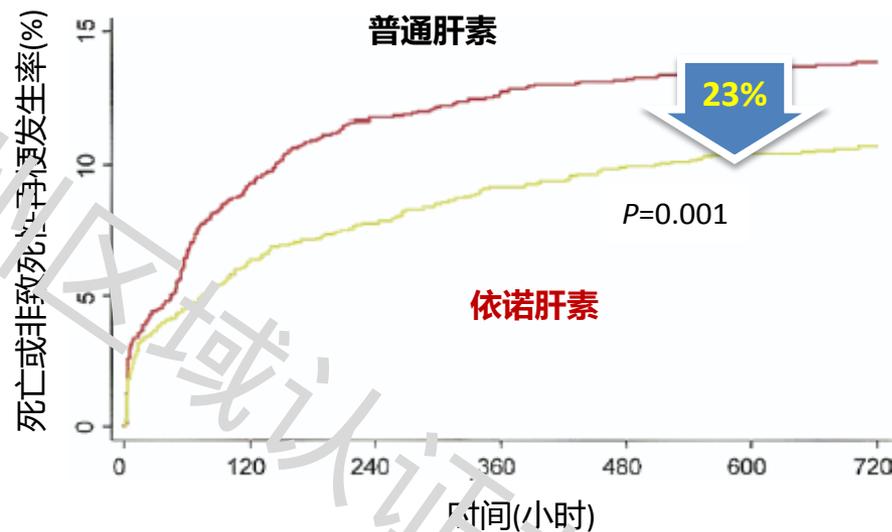
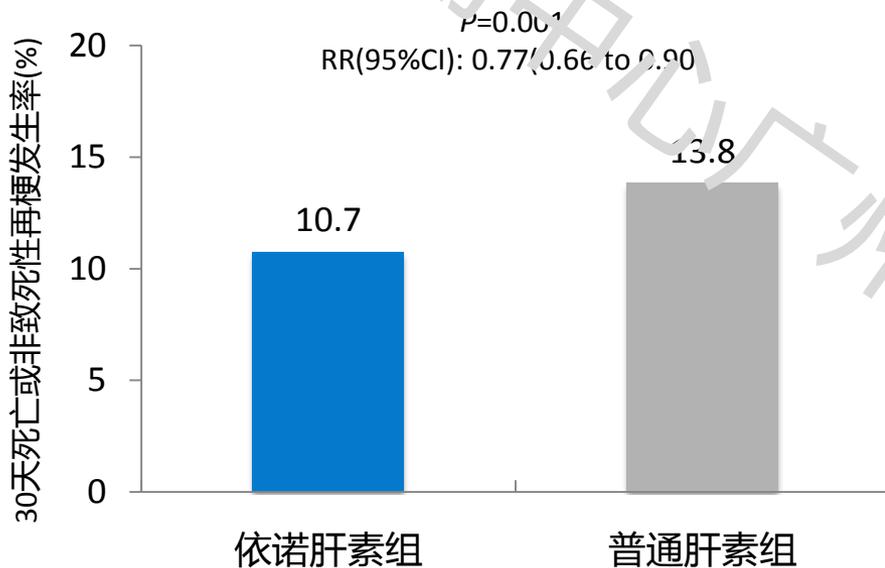
# 我国指南与ACCF/AHA STEMI指南 推荐依诺肝素用于STEMI溶栓后PCI抗凝治疗

2013 ACCF/AHA指南<sup>1</sup>  
STEMI 患者

2015 中国指南<sup>2</sup>  
STEMI 患者

- 对已使用适当剂量依诺肝素而需PCI的患者，若最后一次皮下注射在8h之内，PCI前可不追加剂量，若最后一次皮下注射在8-12h之间，则应静脉注射依诺肝素( $1.3\text{mg/kg}$  (I, B))

# EXTRACT-TIMI25研究：依诺肝素用于STEMI患者溶栓后PCI抗凝治疗，显著减少死亡和非致死性再梗风险**23%**



- 研究显示，对于溶栓后行PCI的患者而言，依诺肝素可以替代普通肝素，更有效改善患者缺血结局，并且STEMI患者使用依诺肝素可实现从药物治疗过渡到介入治疗的无缝转换，且在导管室无需引入第二种抗凝药
- EXTRACT-TIMI25研究，一项在48个国家674家医疗机构开展的比较依诺肝素与普通肝素用于STEMI患者溶栓治疗的随机、双盲临床试验(EXTRACT-TIMI 25研究)，20506例STEMI患者在接受药物溶栓的同时随机使用依诺肝素或普通肝素辅助抗凝，并进行30天的随访
- 主要终点：30天复合死亡或非致死性再梗；二级终点：复合死亡、非致死性再梗，复发性心肌缺血导致的需紧急血管再生

# 2014 ESC/EACT 心肌血运重建指南

## 提高依诺肝素用于直接PCI抗凝治疗的推荐级别

2014年 ESC/EACT 心肌血运重建指南<sup>1</sup>

依诺肝素用于STEMI患者直接PCI抗凝治疗 (II, A)

2012年 ESC STEMI 指南<sup>2</sup>

依诺肝素用于直接PCI抗凝治疗可能优于普通肝素(II, B)

等级  
提高

1. Windecker S et al. Eur Heart J. 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
2. Steg PG et al. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619.



# 2014 ESC/EACT 心肌血运重建指南推荐发生变化的依据

## 2014 ESC/EACT心肌血运重建指南

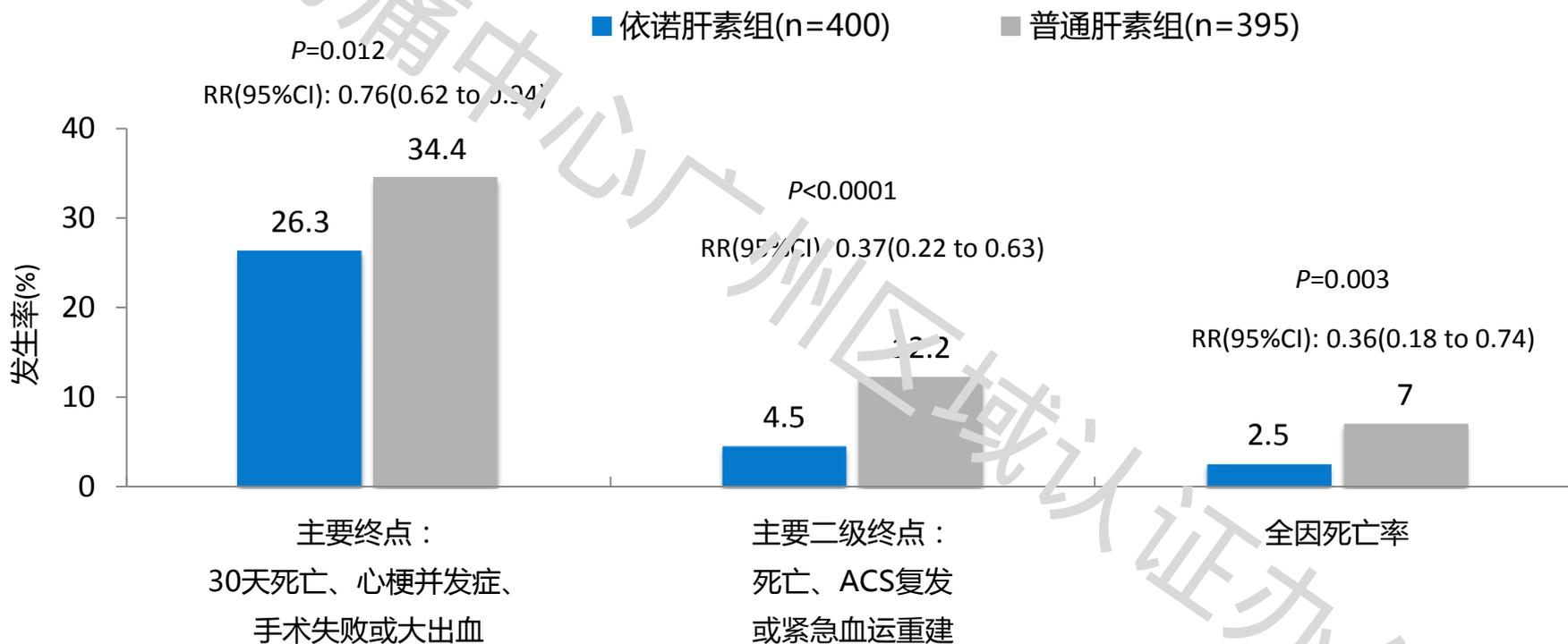
of enoxaparin over UFH. In the per-protocol analysis of the ATOLL trial—pertinent to more than 87% of the study population—i.v. enoxaparin was superior to UFH in reducing the primary endpoint (RR 0.76; 95% CI 0.62–0.94;  $P = 0.012$ ) but also ischaemic endpoints, mortality (RR 0.36; 95% CI 0.18–0.74;  $P = 0.003$ ) and major bleedings (RR 0.46; 95% CI 0.21–1.01;  $P = 0.050$ ), contributing to the improvement of the net clinical benefit (RR 0.46; 95% CI 0.3–0.74;  $P = 0.0002$ ) in patients undergoing primary PCI. Based on these considerations, enoxaparin may be considered as an alternative to UFH as anticoagulant to primary PCI.<sup>844</sup>

- ATOLL研究分析显示：**依诺肝素显著降低主要终点、缺血终点、死亡率和出血**

- **依诺肝素**可以作为UFH外的又一选择，用于直接PCI抗凝

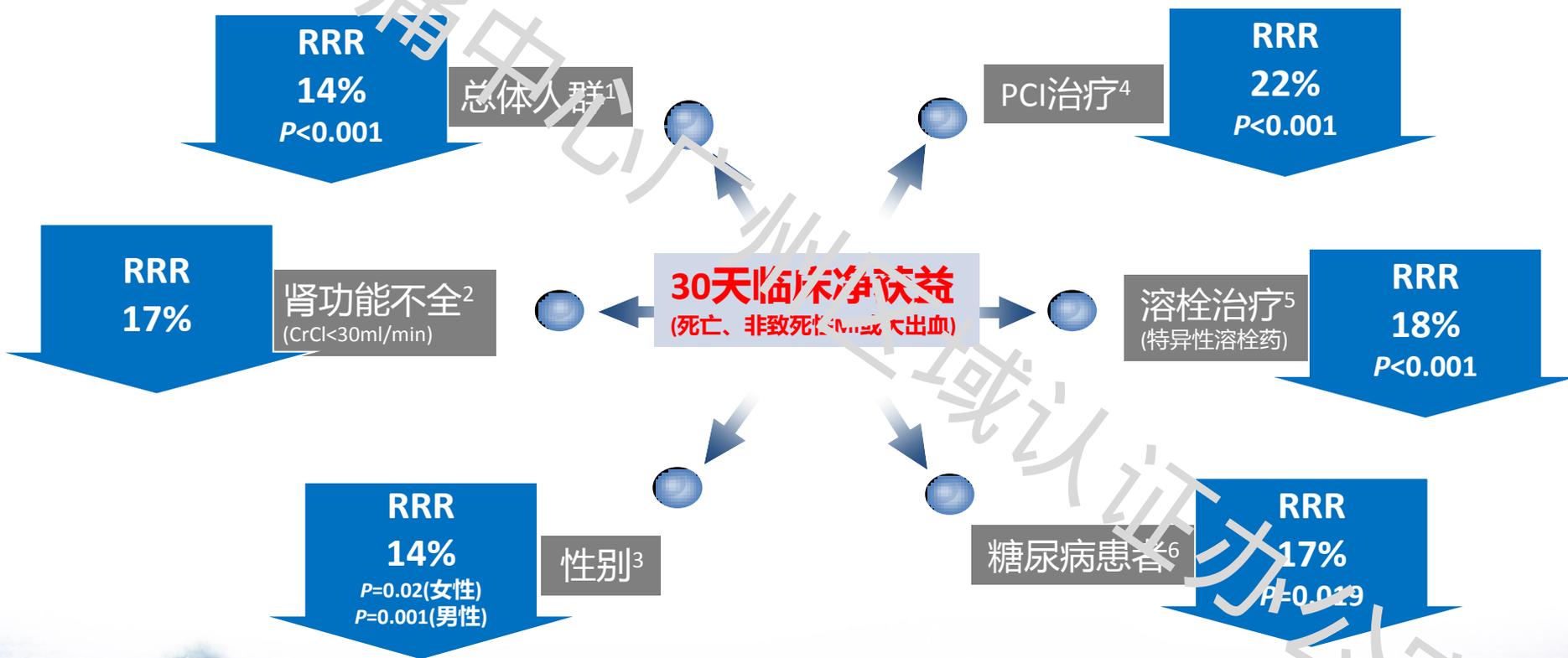


# ATOLL研究：依诺肝素用于STEMI患者直接PCI抗凝，降低死亡及心肌梗塞并发症风险**24%**



- ATOLL 研究：一项国际、随机开放性研究，纳入奥地利、法国、德国和美国等几个国家31个地区的910例STEMI患者
- 主要复合终点：30天死亡、心肌梗塞并发症、手术失败或大出血风险
- 主要二级复合疗效终点：死亡、ACS复发或再介入风险

# 无论何种治疗方案和基线情况， 依诺肝素使STEMI患者净获益达**14%~22%**



1. Antman EM et al. N Engl J Med 2006;354:1477-88.  
 2. Fox KA et al. J Am Coll Cardiol 2007;49(23):2249-55.  
 3. Mega JL et al. Circulation. 2007;115(22):2822-8.  
 4. Gibson CM et al. J Am Coll Cardiol 2007;49(23):2238-46.  
 5. Giraldez RR et al. Eur heart J, 2007;28(13):1566-73.  
 6. Morrow DA et al. Am Heart J. 2007;154(6):1078-84.



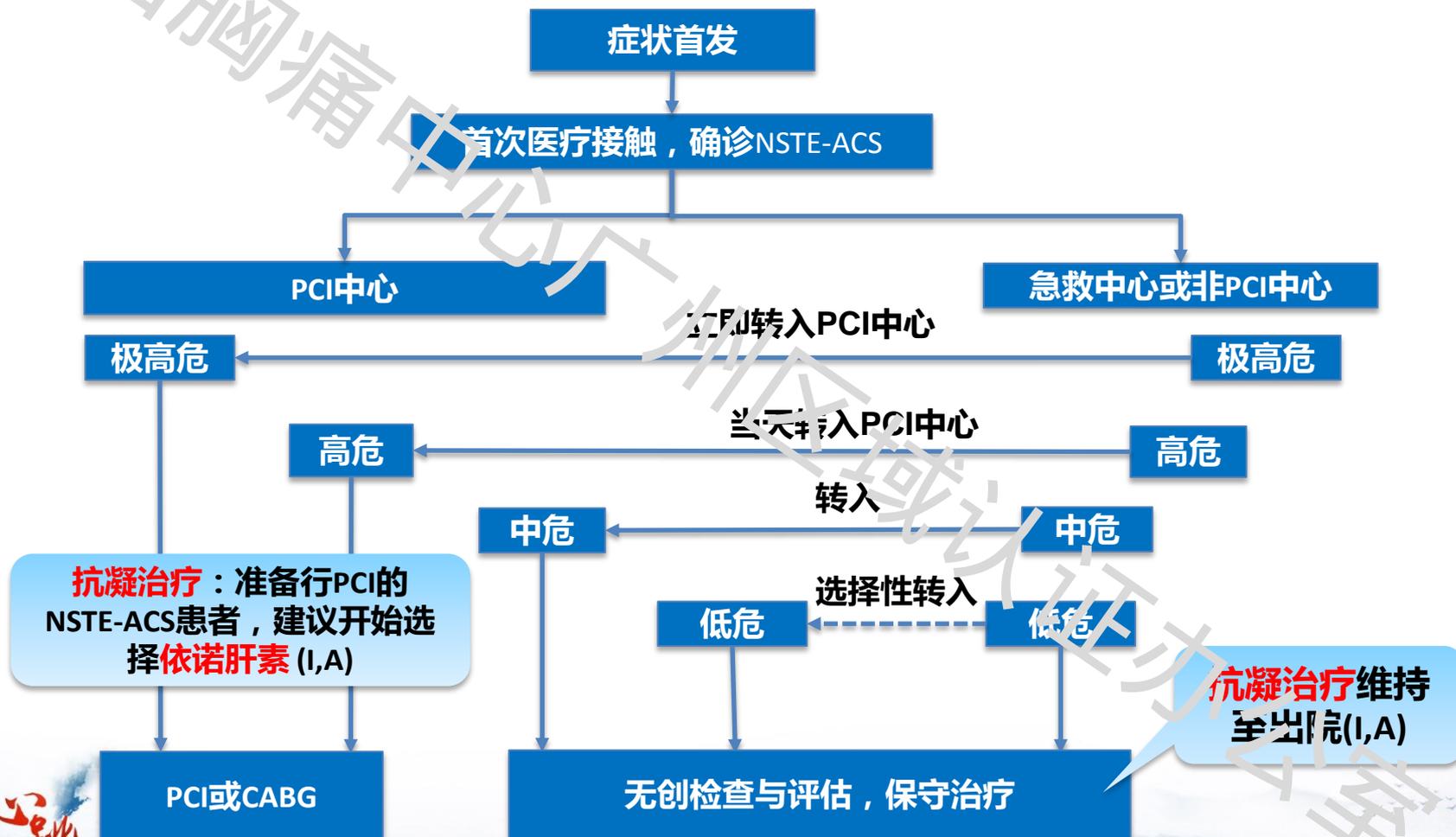
赛诺菲 

中国胸痛中心介入区域认证办公室

# NSTE-ACS患者抗凝治疗



# NSTE-ACS患者的规范化治疗流程



# 国内外指南均推荐依诺肝素用于NSTE-ACS患者 直接PCI辅助抗凝或保守治疗

## 2012 中国指南<sup>1</sup>

- 准备行PCI的NSTE-ACS患者，建议开始选择**依诺肝素**(1mg/kg, 皮下注射2次/d) (I, A)
- 单纯保守治疗，不准备24h内行血运重建的NSTE-ACS患者，建议低分子肝素抗凝，**依诺肝素优于普通肝素**(IIa, B)

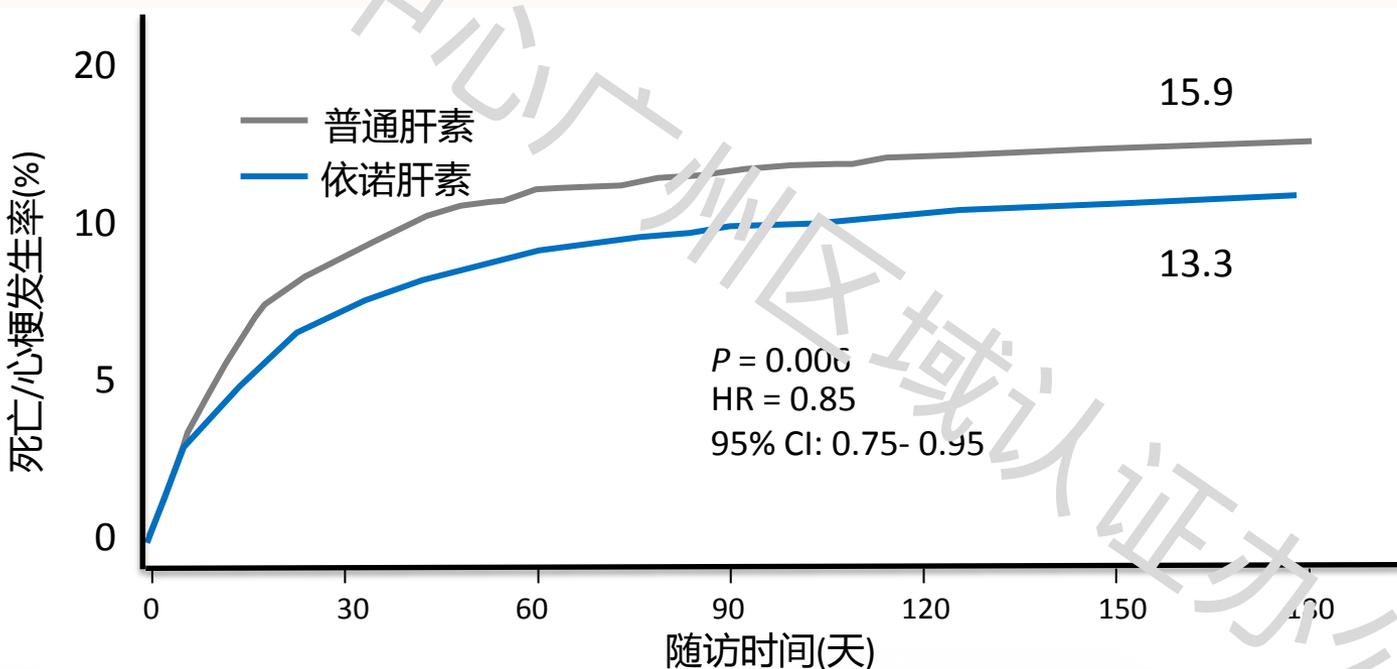
## 2014 AHA/ACC指南<sup>2</sup>

- 无论初始治疗策略如何，NSTE-ACS所有患者推荐抗凝联合抗血小板治疗：**依诺肝素**皮下注射，每12小时1次，住院期间持续使用或直至进行PCI (I, A)



# SYNERGY研究：依诺肝素连贯治疗NEST-ACS患者，显著减少死亡和再梗风险15%

- 对亚组分析显示：依诺肝素连贯治疗(初始抗凝和后续PCI抗凝)NEST-ACS患者，**死亡和再梗的发生风险显著低于普通肝素组**

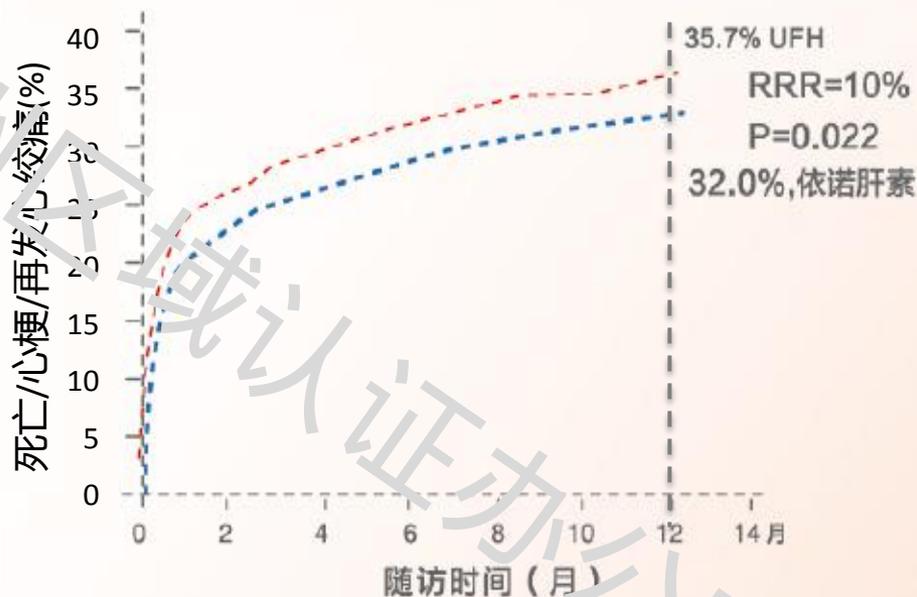
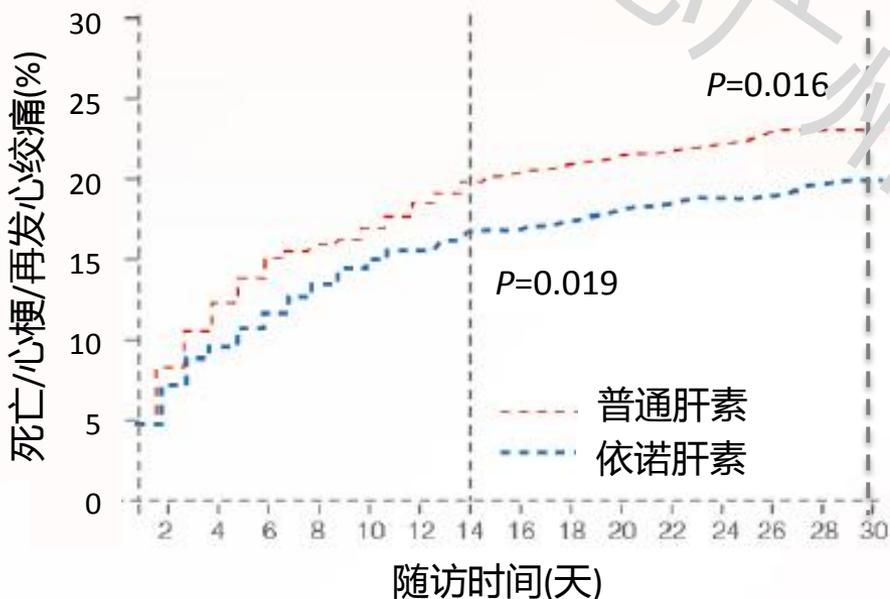


- SYNERGY研究是一项前瞻性、随机、开放标签、多中心国际研究，共纳入超过1万例准备接受早期介入治疗的高危MI/NSTEMI患者，对患者6个月死亡情况、非致死性MI、血管再生情况、中风等进行分析研究
- 亚组分析对其中6000多例接受连贯治疗(初始抗凝和后续PCI抗凝)均采用依诺肝素抗凝的亚组分析显示：随访180天，依诺肝素连贯治疗较UFH治疗显著降低死亡或MI风险达15%；同时两组出血发生率相当
- 安全性评价：随访180天，依诺肝素连贯治疗组出血发生率与UFH连贯治疗组相当

# ESSENCE研究：依诺肝素用于保守治疗的NSTEMI-ACS患者具有良好的抗凝疗效和安全性

- 与普通肝素相比，依诺肝素抗凝治疗**显著降低30天终点事件**(死亡、MI和复发心绞痛)，且14天时就已显示其优势

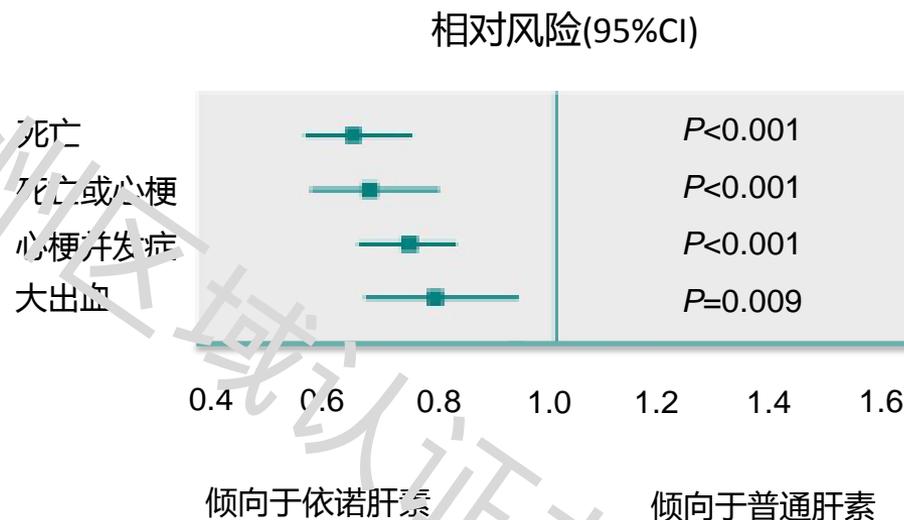
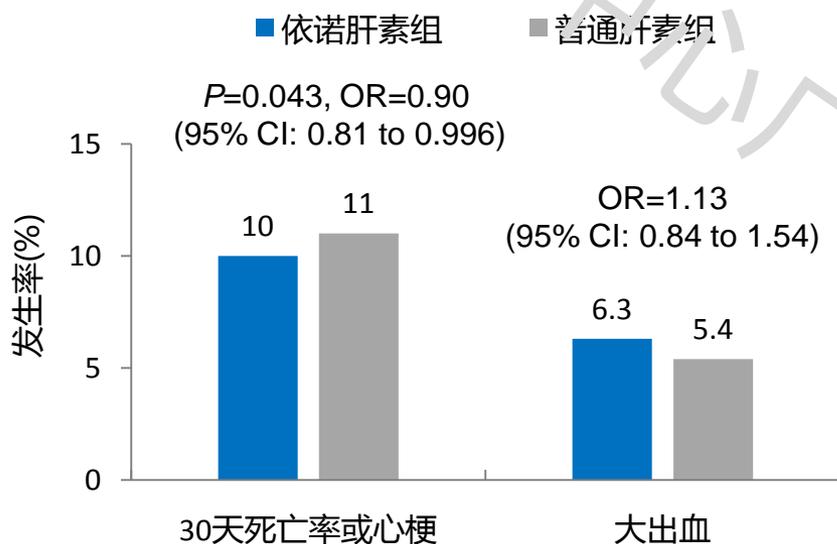
- 仅治疗2-8天，依诺肝素的疗效持续到一年，与普通肝素相比，**相对风险下降10%**



- ESSENCE是一项前瞻性、随机、双盲、多中心研究，共纳入3171例NSTEMI-ACS患者
- 主要疗效终点为随访期死亡、心梗和复发心绞痛组成的复合终点

# 多项meta分析显示：在ACS患者抗凝治疗方面，依诺肝素安全性和有效性优于普通肝素

- 与普通肝素相比，依诺肝素**显著降低30天死亡率或心梗发生率**，大出血发生率相当
- Meta分析显示：依诺肝素**死亡、心梗、及大出血发生风险相对较低**



一项2007年的meta分析研究，纳入12篇文章，49088例患者  
研究终点：30天死亡率、MI、大出血情况

一项2012年的meta分析研究，纳入1996年至2011年23篇文章，30966例患者，其中13943例患者(44.0%)接受依诺肝素治疗，17023例患者(55.0%)接受普通肝素治疗  
主要疗效终点：死亡率；主要安全终点：大出血



# 依诺肝素个体化方案，实现ACS抗凝规范化管理

| 患者类型        | 用法  |                               |                                     |
|-------------|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| STEMI患者     | <75岁患者  | ≥75岁患者                        | 肌酐清除率 < 30ml/min                    |
|             | 30mg iv. , 15min 内继以<br>1.0mg/kg q12h给药                             | 不予静推用药, 按<br>0.75mg/kg q12h给药 | 不予静推用药, 按<br>1.0mg/kg q24h给药        |
| UA/NSTEMI患者 | 每12h 1.0mg/kg, 使用2-8天<br>如肌酐清除率<30ml/min, 24h给药量为1.0mg/kg, 并可延长给药时间 |                               |                                     |
| PCI治疗       | 初始依诺肝素治疗, PCI时应继续使用   |                               |                                     |
|             | 距最后一次给药不足8h   | 距最后一次给药超过8h                   | 距最后一次给药超过<br>12h, 或未接受过初始<br>依诺肝素治疗 |
|             | 无需再次给药  | 追加0.3mg/kg iv                 | 0.5-0.75mg/kg iv                    |



赛诺菲 

# 目录

1

规范化抗凝治疗在ACS中的重要作用

2

ACS抗凝治疗的药物选择

3

原研品质—原研药与仿制药对比



# 依诺肝素原研药与国产仿制药的适应症范围不同： 原研依诺肝素唯一有STEMI适应症

| 适应症                 | 原研依诺肝素<br>(赛诺菲) | 国产依诺肝素<br>(杭州) | 国产依诺肝素<br>(深圳) |
|---------------------|-----------------|----------------|----------------|
| 预防静脉血栓形成            | √               | √              | √              |
| 外科使用                | √               | √              | √              |
| 内科使用                | √               | ×              | ×              |
| 静脉血栓栓塞治疗            | √               | √              | √              |
| 不稳定性心绞痛/非Q波心肌梗塞     | √               | √              | √              |
| 血液透析时预防血栓形成         | √               | √              | √              |
| <b>STEMI</b>        | √               | ×              | ×              |
| 与溶栓剂联用或<br>同时与PCI联用 | √               | ×              | ×              |



# 原研依诺肝素抗凝活性高，且证据明确

| 分类                  | 依诺肝素 <sup>1</sup>          | 仿制低分子肝素钠 <sup>2-3</sup> | 低分子肝素钙 <sup>4-7</sup>  |   |
|---------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|---|
| 分子量                 | 3500至5500                  | <8000                   | <8000 <sup>5-6</sup>   | 3000 <sup>4</sup> /3600 <sup>7</sup><br>-5000 |
| 抗Xa活性               | ++(更高)<br>将标准肝素的抗血栓和抗凝活性分开 | +<br>(具有抗Xa活性)          | +<br>(具有抗Xa活性)         | +<br>与普通肝素钠基本相似 <sup>5</sup>                  |
| 抗凝血因子IIa或抗凝血酶活性     | 较低                         | 未提及                     | 未提及                    | 未提及   |
| 抗凝血因子Xa/IIa或抗凝血酶活性比 | 3.6                        | 未提供数据                   | 未提供数据 <sup>4,6,7</sup> | 2.5-5.0 <sup>5</sup>                          |



1. 依诺肝素钠（克赛®）注射液说明书，修改日期：2015,12.
2. 低分子肝素钠（齐鲁®）注射液说明书，修改日期：2011,3,14.
3. 低分子肝素钠（苏可诺）注射液说明书，修改日期：2007,3,28.

4. 低分子肝素钙（博璞青）注射液说明书，修改日期：2007,5,25.
5. 低分子肝素钙（澳思达，万脉舒）注射液说明书，修改日期：2014,1,23.
6. 低分子肝素钙（尤尼舒）注射液说明书，核准日期：2006,12,14.
7. 低分子肝素钙（立迈青）注射液说明书，修改日期：2009,2,16.

# 总结

- 抗凝治疗是ACS规范化治疗重要策略，基层医院的抗凝状况存在差异，抗凝治疗需规范化
- 各国指南推荐依诺肝素治疗ACS患者，依诺肝素是指南唯一推荐的低分子肝素
- 临床循证显示依诺肝素治疗各种类型ACS患者的临床效果好
- 依诺肝素应规范化使用，规范用药剂量、用药时间、用药方式
- 原研依诺肝素与仿制低分子肝素适应症、质量、分子组成及抗凝活性存在差异，不能互相替代





赛诺菲 

中国胸痛中心介入治疗区域认证办公室

**THANK YOU!**

