

袁耀辉, 王丽华 (河北省邢台市第三医院药剂科, 河北 邢台 054000)

中图分类号: R542. 220. 053 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2005)07-0677-02

临床流行病学调查显示,我国冠心病的发病率明显增加,急性心肌梗死(ectur emyocardial infraction, AMI)的发病年龄呈显著的下延,逐渐成为严重威胁人们生命的主要危险。急性心肌梗死是心肌缺血性坏死,为在冠状动脉病变的基础上,发生冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应心肌严重而持久的急性缺血所致。低分子肝素是一种新型的抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)依赖性抗血栓形成药,其药理作用与普通肝素基本相似。可分为抗血栓活性和抗凝血活性,血浆中凝血酶(即因子Ⅱa)活性与血凝关系密切,因子Xa活性与血栓形成关系较密切。由于本品对因子Xa活性的抑制作用强于抗凝血酶Ⅱa活性,且对血小板聚集功能等的影响较普通肝素小,较少发生出血合并症,对体内、外血栓,动、静脉血栓的形成有抑制作用,不被血小板的第4因子中和,对血小板功能无明显影响^[1]。其药代动力学参数优于普通肝素,皮下注射生物利用度高可达98%,而普通肝素只有30%,其血浆抗因子Xa活性3h达到血浆峰值,直至用药24h后仍可监测到,消除半衰期较长。由于低分子肝素抗因子Xa活性强,能刺激内皮细胞释放组织因子凝血途径抑制物和纤溶酶原活化物,对血栓溶解有间接协同作用,对凝血酶抑制作用较弱,对血小板功能的影响较小。临床研究显示,低分子肝素在防治血栓栓塞性疾病中效果好^[2],低分子肝素钙是低分子肝素的钙盐,我们应用低分子肝素钙作为抗凝剂治疗急性心肌梗死,未发现出血等不良事件,疗效确切,安全性高。报告如下。

为客观地评价该治疗对急性心肌梗死患者的安全性和疗效,本实验对我院AMI患者住院治疗的情况进行回顾性对比分析。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择我院心内科2004年1月~2004年10月间收治的AMI患者102例。入围标准:按1979年WHO关于缺血性心脏病命名及诊断标准,就诊>12h,错过AMI溶栓参考方案^[3]中静脉溶栓时机,但无肝素钠过敏、严重凝血机制障碍、严重肝肾功能不全、血小板减少及活动性出血等禁忌症。总样本分为两组:观察组52例和对照组50例,年龄最大78岁,年龄最小41岁,除性别外,两组年龄、基本情况等差异均无显著性。

表1 患者治疗前基本情况

组别	男	女	平均年龄(岁)	梗死部位		P
				前壁	非前壁	
观察组	34	28	59.8±7.65	23	29	>0.05
对照组	32	18	59.2±6.92	19	31	>0.05

1.2 方法

1.2.1 分组 观察组:在常规治疗的基础上加用低分子肝素钙(广州天普制药有限公司公司)5000U,1次/12h,腹部皮下注射,疗程为5d,观察14d;对照组:根据病情单用或联用阿斯匹林、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、β-受体阻滞剂等常规药物治疗。

1.2.2 考察内容 安全性评价考察用药期间出现的所有出血事件及其他可能与用药有关的不良反应,包括重要脏器出血、深部组织血肿、关节腔出血、血尿、外科伤口出血及皮肤紫癜、瘀斑等。实验室检查与出血性疾病相关的血小板计数(PLT)、部分凝血激酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)等指标改变情况^[4];疗效考察临床症状疼痛的缓解情况,心电图改善情况、实验室检查白细胞计数及心肌酶等指标改变情况。并统计研究期内冠脉血栓事件的发生率,出现症状复发、顽固性心绞痛及再梗死的情况。

1.2.3 安全性评价 记录可能与用药有关的不良反应的发生情况。不良反应主要考察出血事件及其它不良反应。出血事件包括主要出血事件、少量出血事件,主要出血事件是指腹膜后出血、颅内出血等其它重要脏器出血,或导致出血性休克死亡;少量出血为未达到主要出血标准任何其他临床上明显且非常规的出血。其它不良反应包括过敏反应(如皮疹、荨麻疹)等非出血性不良反应。药物不良反应相关性评价依据5个基本原则判断^[5]。

1.2.4 疗效判定 主要依据临床疼痛症状基本消失或缓解;心电图检查,ST段恢复正常或明显降低;心肌酶恢复或明显降低判断为显效或有效。

1.2.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,两组结果比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 安全性评价

观察组治疗前后实验室检测指标血小板计数(PLT)、部分凝血激酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)等无明显变化见表2;未发出现出血事件及其它不良反应,结果见表3。

表2 观察组治疗前后与出血有关的指标变化($\bar{x} \pm s$)

	例数	TT(S)	APTT(S)	血小板计数 ($\times 10^{12}/L$)
治疗前	52	11.96±1.92	33.9±2.92	283.9±5.26
治疗后	52	12.37±2.01	34.2±2.89	283.4±4.82

P>0.05

表3 观察组安全性评价

组别	例数	主要出血	少量出血	血小板减少	其他不良反应	不良事件发生率
观察组	52	0	0	0	0	0%

2.2 疗效评价

2.2.1 单项症状改善情况 两组疼痛缓解情况: 观察组 52 例, 症状缓解 48 例, 无效 4 例; 对照组 50 例, 症状缓解 41 例, 无效 9 例; 两组比较有显著差异性。

表4 两组疼痛缓解情况比较

组别	例数	疼痛缓解	无效
观察组	52	48	4
对照组	50	41	9

与对照组比较, $P < 0.05$

两组患者心电图改善的比较: 治疗前 102 例患者均有心电图 ST 段或 T 波改变。疗程结束后, 观察组明显改善 42 例, 无效 10 例; 对照组明显改善 41 例, 无效 9 例。两组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。两组患者心肌酶下降结果见表 5。

表5 两组心肌酶比较

组别	例数	CK(U/L)下降
观察组	52	1657.8 ± 1013.11
对照组	50	1525.42 ± 921.07

与对照组比较, $P < 0.05$, $\Delta P < 0.01$

2.2.2 两组在观察期内均未发生冠脉血栓事件, 未出现症状复发、顽固性心绞痛及再梗死。综合临床疗效比较见表 6。

表6 两组临床疗效比较

组别	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率(%)	P
观察组	70.8	20.6	8.6	91.4	<0.05
对照组	50.7	31.2	18.1	81.9	

3 讨论

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是由 D-葡萄糖胺与糖醛酸的交替残基链组成, 是肝素通过酶和化学解聚过程产生的平均分子量约为 5000 的片段, LMWH 与抗凝血酶直接结合, 引起抗凝血酶构象改变,^[6]使其与凝血酶及其激活因子 X(Xa 因子)的相互作用加速约 1000 倍, 从而抑制 Xa 因子的活性。低分子肝素钙是低分子肝素的钙盐, 其注射液在临床主要用于血栓栓塞性疾病, 以及在血液透析中预防血栓块形成。由于此类药物对预防和治疗静脉血栓和抗凝作用安全有效, 已广泛用于临床。

急性心肌梗死的病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块破裂、血小板黏附、聚集和释放、凝血系统激活形成血栓, 同时可伴有血管痉挛, 引起血管明显狭窄、闭塞, 导致该血管所供应区域的心肌发生缺血坏死, 当血管溶栓再通后仍然存在严重的血管再狭窄问题, 这将很容易出现血管的再栓塞, 影响

患者的预后和生活质量^[7]。欧美国家组织了大规模临床实验, 证实低分子肝素治疗 AMI 可对一度丧失血液灌注的心肌实验再灌注, 挽救缺血濒死的心肌, 使梗死面积得以缩小和控制, 从而降低 AMI 的病死率, 减少并发症的发生, 并可改善近期和远期预后。AMI 患者均伴有高凝状态, 存在着凝血机制的持续激活及凝血酶的过量产生, 因而抗凝疗法在 AMI 治疗中的地位已获得确认。

以前临床应用最多的抗凝药物是阿斯匹林、普通肝素、华法令等, 虽然它们的抗凝效果已得到广泛认可, 但存在着不同的缺点, 如抗凝效果差、出血等, 在使用过程中不能令人满意。而新一代的抗凝药物低分子肝素钙的血浆蛋白亲和力低, 血浆半衰期长, 具有较好的生物利用度和剂量效应预测性。同时, 具有一定的溶栓作用, 可促进侧枝循环的形成并有轻度扩血管作用, 本组在常规治疗基础上加用低分子肝素钙治疗急性心肌梗死, 取得了较好疗效, 疼痛缓解明显, 心肌酶恢复较快, 心电图改善情况两组间比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$), 可能与观察例数偏少有关。观察组总有效率为 91.4%, 对照组总有效率为 81.9%, 两组间比较差异有显著性 ($P < 0.05$), 说明加用低分子肝素的观察组优于常规治疗的对照组。

本研究样本中, 观察组未发现出血等不良事件, 用药前后血小板计数、TT 及 APTT 等指标均无明显改变, 对血小板功能影响小。这与其药理作用有着密切相关。低分子肝素钙为依赖抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)的凝血酶抑制药, 与凝血因子Ⅱa 的结合力较弱, 抗 Xa 与抗Ⅱa 比值为 2.5 ~ 5.0, 与肝素钠(抗 Xa 与抗Ⅱa 的比例 1.0)相比, 两者在相同的抗栓作用下引起出血的危险性更少, 注射部位血肿也属罕见。

可以看出低分子肝素钙用于急性心肌梗死治疗, 使用方便, 疗效满意, 不良反应少, 是一种安全有效的抗凝剂。

参考文献

[1] 国家药典委员会编, 化学工业出版社, 临床用药须知(2000 年版):411-412.
[2] 梁江久, 张磊, 张梅红, 低分子肝素的临床应用, 中国生化药物杂志, 2000, 21(1):49 ~ 51.
[3] 中华心血管病杂志编委会. 急性心肌梗塞溶栓疗法参考方案 [J], 中华心血管杂志, 1991, 19(3):137-139.
[4] 叶任高主编, 内科学(第 5 版), 人民卫生出版社, 2002 年: 664-668.
[5] 高东宸, 张丽雅主编, 中国医药科技出版社, 药物不良反应监察指南:8-13.
[6] Bergquist D. Low molecular weight heparin [J]. Jintern Med, 1996, 240(1):63-72.
[7] 陈灏珠主编, 实用内科学, 第 10 版, 北京: 人民卫生出版社 1997:1238-1239.

收稿日期:2005-04-26