

• 临床研究 •

使用依诺肝素 48h 行冠脉造影的安全性和有效性

邢云利 贾三庆 王雷

【摘要】 目的 低分子量肝素(LMWH)可以有效取代普通肝素(UH)应用于急性冠脉综合征(ACS)的治疗。然而,这些患者行冠脉造影(CAG)的最佳抗凝策略尚未明了。国外有关 LMWH 在冠脉造影中的应用研究表明,皮下应用低分子肝素至少 48h(≥ 4 次)冠脉造影,术中不追加抗凝剂是安全有效的,但此方案不一定适合我国。我科室曾沿用此法入选 176 例 ACS 患者,结果显示 CAG 前肝素抗-Xa 因子活性(0.808 ± 0.265)IU/ml,93.2% 的患者抗-Xa 活性 >0.5 IU/ml。本研究扩大样本量,试图进一步评价 LMWH 在心导管室应用的安全性和有效性,探索适合国人的心导管检查抗凝策略。**方法与结果** 入选 278 例 ACS 患者。所有患者按照 1mg(100IU)/kg 每隔 12h(7am~7pm)皮下注射依诺肝素(克赛),在接受至少 48h(≥ 4 次)的 LMWH 后进行导管检查。末次注射(7am)距离冠脉造影不超过 8h(3pm 之前)。穿刺前($\approx$ 末次注射的 3~5h 内)取血测定抗-Xa 活性。如病情需要,可行经皮冠脉介入术(PCI),术中追加普通肝素 5000IU。结果显示冠脉造影前肝素抗-Xa 活性为(0.745 ± 0.304)IU/ml,79.7% 的患者抗-Xa 活性 >0.5 IU/ml,5.4%抗-Xa 活性 >1.2 IU/ml。1 例在造影过程中,另 3 例在 PCI 中出现血栓,无严重出血事件。**结论** 皮下注射依诺肝素至少 48h 行冠脉造影抗凝强度偏低,可能需要寻找新的抗凝方案。

【关键词】 冠状动脉疾病;血管造影术;依诺肝素;抗凝药

The safety and effectiveness of enoxaparin treatment for ≥ 48 hours before coronary angiography

XING Yunli, JIA Sanqing, WANG Lei

Cardiovascular Research Center, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To further assess the safety and effectiveness of low molecular weight heparin (LMWH) in coronary angiography. **Methods and Results** A total of 278 patients with acute coronary syndrome were treated for at least 48 h with subcutaneous enoxaparin (1mg[100IU]/kg every 12 h, cycled at 7 am and 7 pm). Without the interruption of LMWH and without coagulation monitoring, all 278 patients underwent coronary angiography within 8 h after the morning LMWH injection. Anti-Xa activity before catheterization was (0.745 ± 0.304) IU/ml, >0.5 IU/ml in 79.7% of patients and >1.2 IU/ml in 5.4% of patients. Thrombosis/embolism occurred in 1 patient. There was no severe hemorrhage. **Conclusion** Anticoagulant activity of enoxaparin seems to be low for Chinese. New anticoagulation strategy may need to be found.

【Key words】 coronary disease; angiography; enoxaparin; anticoagulants

大量研究表明低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)可以改善急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的临床预后。因其半衰期长,使用简单,生物利用度和剂量效应好,不需常规进行凝血系统监测,且对 Xa 因子的拮抗作用较强,在治疗 ACS 中已显示出比普通肝素更

大的潜在优势^[1]。然而有关 LMWH 在心导管室中应用的资料尚少。国外有研究表明不稳定性心绞痛患者冠脉造影前应用 LMWH ≥ 48 h,术中不追加抗凝药物是安全有效的^[2],但国内缺乏此方面的系统研究。我中心曾沿用上述方法入选 176 例 ACS 患者,结果显示造影前抗-Xa 活性为(0.808 ± 0.265)IU/ml,93.2% 的患者抗-Xa 活性 >0.5 IU/ml。但该研究入选病例少,无充分说服力。本研究旨在扩大样本量,进一步评价依诺肝素(克赛)在冠脉介入治疗中应用的安全性和有效性,探索适合国人的心导管室抗凝策略。

收稿日期:2005-10-17

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院心内科
作者简介:邢云利,女,1976 年 9 月生,山西省晋城市人,医学硕士,住院医师。Tel:13121181469

1 对象与方法

1.1 患者人群 (1) 入选标准: 不稳定性心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP); 根据入院前 24h 内出现的典型胸痛, 伴随 ECG 改变, 和心肌酶、TnT 不升高; 非 Q 波心肌梗死 (NQMI); 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)。(2) 排除标准: ①年龄 > 80 岁; ②血肌酐 > 2.0 mg/dl; ③有使用抗凝剂的禁忌证: 活动性溃疡, 脏器活动性出血, 感染性心内膜炎, 不能控制的高血压 (收缩压 > 200 mmHg, 或舒张压 > 120 mmHg), 3 个月内新发脑卒中; ④其它有较高出血风险的人。

1.2 方法 入选 278 例 ACS 患者, 所有患者在无禁忌证的情况下均口服阿司匹林、 β -阻断剂、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀等药物, 按照 1 mg (100 IU)/kg 每隔 12 h (7 am ~ 7 pm) 皮下注射依诺肝素。患者接受至少 48 h 皮下注射 LMWH, 并于 8 h 内 (3 pm 之前) 进行冠脉造影, 如需要则行经皮冠脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI), 术中追加普通肝素 5000 IU。穿刺前 ($\approx$ 末次注射的 3 ~ 5 h 内) 取血测定抗-Xa 活性, 术中不监测凝血活性。

1.3 临床随访 住院期间的随访包括体格检查、ECG、CK、和 TnT 水平。30 d 随访通过电话访问或门诊进行。主要终点事件包括死亡 (包括心源性和非心源性) 和再发心肌梗死。后者定义为复发胸痛, 并出现 ≥ 1 项下述变化: (1) CK 大于正常高限的 2 倍, 并超过最近一次 CK 值的 0.5 倍, 伴 TnT 阳性; 或 (2) 新出现的 LBBB 或病理性 Q 波。次要终点事件包括血栓/栓塞事件及出血事件。血栓/栓塞事件是指冠脉造影时肉眼可见血栓影, 冠脉血流参照 TIMI 标准。严重出血事件符合: (1) 出血致死; (2) 颅内或眼内出血; (3) 血红蛋白下降 ≥ 5 g/dl。轻度出血事件包括鼻衄、瘀斑、血肿、肉眼血尿或临床症状但血红蛋白下降。

1.4 生物学测定 TnT: 友谊医院血气室测定, 最小阳性值 0.05 μ g/L。CK、CK-MB: 友谊医院 Olympus 生化仪测定。抗-Xa 活性: 导管穿刺前取血 2.7 ml, 枸橼酸钠抗凝, 30 min 内 3000 rpm 离心 15 min, 分离血浆, -80 $^{\circ}$ C 保存, 成批测定。测定方法: 采用 DADE BEHRING 公司 Berichrom[®] 试剂盒; 友谊医院血液室德国 BE 全自动血凝仪。标准曲线见图 1。抗-Xa 活性时间曲线: 以 10 名健康志愿者用药后测定值获得 (图 2)。

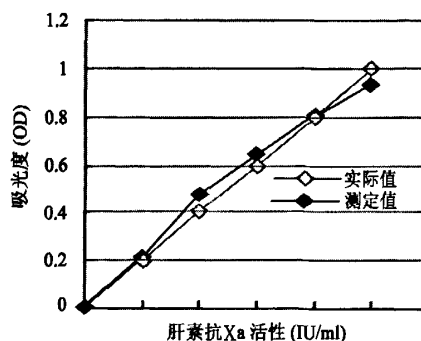


图 1 抗-Xa 测定标准曲线

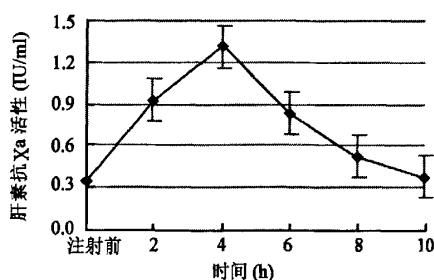


图 2 抗-Xa 活性时间曲线

1.5 统计分析 计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示; 计数资料的显著性检验用 t 检验; 线性相关用以分析连续性变量间的关系; χ^2 检验用于计数资料的显著性检验; $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床特征 278 例 ACS 患者的平均年龄为 (60.4 $\pm$ 10) 岁, 男性 179 例 (64.4%), 女性 99 例 (35.6%), 12 例 (4.3%) > 75 岁。83.6% 的患者以 UA/NQMI 入院, 16.4% 为 AMI。181 例 (65.1%) 患者伴有高血压, 37 例 (13.3%) 有糖尿病, 147 例 (52.9%) 有嗜烟史。59 例 (21.2%) 冠脉造影提示为单支病变, 74 例 (26.6%) 为双支或三支病变, 15 例经桡动脉, 263 例经股动脉穿刺行介入术。患者术前皮下注射依诺肝素 (3.74 $\pm$ 1.93) d, 从末次注射到开始 CAG 的时间为 (3.60 $\pm$ 1.69) h。

2.2 造影前抗-Xa 活性 患者 ($n = 217$) 冠脉造影前平均抗-Xa 活性为 (0.745 $\pm$ 0.304) IU/ml, 173 例 (79.7%) 抗-Xa 活性 > 0.5 IU/ml, 44 例患者 (20.3%) 抗-Xa 活性 < 0.5 IU/ml; 12 例 (5.4%) 抗-Xa 活性 > 1.2 IU/ml, 1 例患者 (0.5%) 抗-Xa 活性 > 1.5 IU/ml (图 3)。

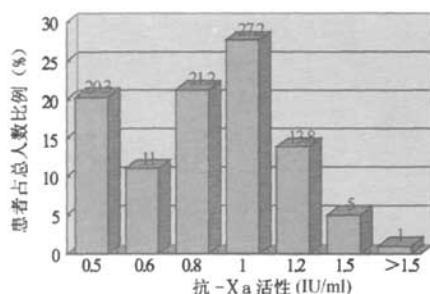


图3 造影前抗-Xa活性

2.3 30d的临床结果 1例造影中出现血栓,其术前抗-Xa活性为0.818IU/ml。3例(1.08%)PCI术中出現血栓/栓塞征象(PCI术前不追加肝素),其中1例经皮冠状动脉腔内成形术时病变远端出现微小栓塞,1例扩张LAD时LCX闭塞,1例血管内超声(IVUS)检查后病变血管出现血栓影。此3例患者的抗-Xa活性均>0.5IU/ml,术中追加5000IU普通肝素后成功完成PCI。

278例患者中无一例严重出血事件;16例出现皮下淤点、淤斑等轻度出血,其平均抗-Xa活性(1.11 ± 0.25)IU/ml,经加压包扎及局部止血治疗好转,推测出血原因除抗凝作用过强外,也与手术操作有关。6例患者有再发缺血事件,但症状轻,持续时间较短。其中4例为三支病变,一例为双支病变,一例为单支病变。无死亡或再发AMI病例。经桡动脉穿刺与经股动脉穿刺抗-Xa活性无明显差别。

3 讨论

UA/NQMI患者在心导管室的抗凝方法有很多^[3]。目前多数导管室仍沿用以往TIMI-11B^[4]和ESSENCE试验^[5,6]所推荐的方法,即术前停用皮下依诺肝素,改为静脉普通肝素10000IU。新近NICE-1、NICE-4试验(National Investigators Collaborating on Enoxaparin)分别评估了静脉依诺肝素负荷量给药(1mg/kg)、静脉依诺肝素(0.75mg/kg)和阿昔单抗联合抗凝在PCI中的应用,术中也不需监测抗凝,最初的结果显示缺血事件和出血率均较低,提示静脉应用在导管室应用的可行性,但两试验入选患者均没有经过皮下注射阶段。Collet等作了UA/NQMI患者PCI术中单用皮下依诺肝素,不追加任何抗凝物质的方案,随访1个月,主要不良心脏事件发生率低,出血等并发症只有0.8%。我中心也曾沿用该试验方法,入选176例患者,术前93.2%患者抗-Xa活性>0.5IU/ml,8.7%抗-Xa活性>1.2IU/ml,无严重出血事件,仅1例

有再发缺血事件。但该研究入选病例较少,无充分说服力。

本研究扩大样本量后,测量术前抗-Xa因子活性显示术前仅有79.7%的患者抗-Xa活性>0.5IU/ml,远远低于国外的97.6%的报道。30d随访提示6例患者有再发缺血事件,无严重出血,因此考虑冠脉造影前使用低分子肝素至少4次存在抗凝力度偏低的问题。因此我中心提出在普通低分子肝素基础上加用5000IU普通肝素作为UA/NQMI患者行PCI术的抗凝方案。

本研究拟在为探索急性冠脉综合征PCI的最佳抗凝策略进行尝试。但该试验尚有许多不足之处。国外有研究报告不同的注射方法可以影响LMWH的皮下吸收情况,因此抗-Xa活性结果较国外偏低可能也与注射方法有关,我中心护理组正在做这方面的研究。此外,试验缺乏普通肝素组作为对照,入选患者数量有限,皮下注射LMWH48h后行冠脉造影是由经验而定,缺乏一定的循证依据。最后,LMWH在导管室的应用方法和剂量仍有许多探讨之处。

参考文献

- [1] Cohen M, Demers C, Enrique PG, et al. The efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary events. *N Eng J Med*, 1997, 337: 447-452.
- [2] Collet J, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*, 2001, 103: 658-663.
- [3] Cestac P, Bagheri H, Lapevre M, et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins; prospective observational study in medical inpatients. *Drug Safety*, 2003, 26: 197-207.
- [4] Elliott MA, Carolyn HM, Enrique PG, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemia events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction; results of Thrombolysis In Myocardial Infarction(TIMI) 11B trial. *Circulation*, 1999, 100: 1593-1601.
- [5] Elliott MA, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction; TIMI-11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*, 1999, 100: 1602-1608.
- [6] Goodman SG, Bozovich GE, Tan M, et al. The greatest benefit of enoxaparin over unfractionated heparin in acute coronary syndromes is achieved in patients presenting with ST-segment changes; the Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE) Electrocardiogram Core Laboratory Substudy. *Am Heart J*, 2006, 151: 791-797.