

· 病例报告 ·

延长应用低分子肝素治疗急性冠脉综合征高龄患者 1 例并文献复习

边 瓯*, 何 瑞

(沈阳军区总医院干部病房一科, 沈阳 110016)

【关键词】低分子肝素; 急性冠脉综合征; 老年人, 80 岁以上

【中图分类号】R541.4

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2012.00201

心血管系统疾患是导致老年人群主要患病率及死亡率的相关疾病之一。老年人群通常表现多支冠状动脉病变并存且常无症状。这类人群中最常见的急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 表现为急性非 ST 段抬高性心肌梗死 (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI), 常伴发较高死亡率^[1]。2007 年 ACC/AHA、ESC 心肌梗死指南指出: 一旦不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA) /NSTEMI 患者就诊, 应当尽可能在抗血小板治疗基础上加用抗凝治疗, 将肝素的应用推荐为 I 类指征。应用肝素等抗凝血酶药物的目的就是改变或阻断凝血瀑布样连锁反应中间环节, 实现对纤维蛋白形成和血小板激活的抑制作用。现将沈阳军区总医院干部病房收治的 1 名高龄 ACS 患者的诊疗过程报告如下。

1 临床资料

男性, 88 岁。因“发作性心前区疼痛 30 余年, 胸闷气短 3d”于 2011 年 1 月 7 日就诊。患者于 30 余年前活动后出现心前区针刺样疼痛, 无放射, 伴有出汗, 无恶心呕吐, 每次持续 8~10min, 休息后症状缓解, 未系统治疗。分别于 1982 年、1987 年因出现持续性心前区疼痛数小时不缓解, 就诊于我院, 分别诊断为“急性前壁心肌梗死”、“急性下壁心肌梗死”, 给予药物治疗后症状好转。之后劳累后症状反复出现。于 2008 年 2 月 8 日在我院行冠状动脉造影提示: 左主干 (left mainstem, LM)、左前降支 (left anterior descending ramus, LAD), 左回旋支 (left circumflex artery, LCX), 右冠状动脉 (right coronary artery, RCA) 均高度钙化, LM 末端偏心 70% 狭窄, LAD 中段 100% 闭塞, 对角支 (diagonal artery, D1) 近段 80% 狭窄, D1 向 LAD、LCX 发出级侧枝, LCX 近段 100% 闭塞, RCA 近段弥漫长病变 95% 狭窄。因拒绝行冠状动脉旁路手术而一直规律服用阿司匹林、倍他乐克等药物, 曾多次于我院住院治疗。发病前 10 天曾因肺部感染予抗炎等治疗, 近 3 天逐渐出现胸闷气短。既往: 慢性支气管炎病史 40 余年; 脑梗死病史 10 年, 2010 年初始开始卧床; 高血压病史 4 年。入院时心电图: II、III、avF 见病理性 Q 波, I avL V₄-V₆ ST-T 段下移 0.05~0.10mV。N

末端 B 型脑钠肽 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-BNP) 1845.21 ng/L (参考值 0~1800 ng/L)。考虑存在心功能不全, 予呋塞米利尿、硝酸甘油扩血管、磷酸肌酸钠营养心肌治疗后症状有所缓解。但复查心电图提示: V₄-V₆ 导联 ST-T 段显著下移 0.2~0.3mV, avRST 段抬高 0.2mV, 存在动态变化。心肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 两次结果分别为 0.141μg/L 和 0.154 μg/L (正常值 < 0.05μg/L)。结合患者既往病史, 虽然没有明显临床症状, 但心电图提示心肌缺血加重。故在口服单硝酸异山梨醇酯、美托洛尔、氯吡格雷、阿托伐他汀钙、呋塞米及安体舒通同时, 2011 年 1 月 10 日起加强抗凝 (依诺肝素钠, 0.4ml/d 皮下注射赛诺菲), 7d 后 cTnT 恢复正常, 患者无不适主诉。维持应用依诺肝素钠至今, 一直无胸闷发作。目前心电图: I avL V₄-V₆ ST-T 段下移 0.05~0.10mV, avRST 段恢复至等电位线。治疗期间无皮肤黏膜瘀点瘀斑, 黑便、血尿及牙龈出血。监测血小板、活化凝血酶原时间、D-二聚体均在正常范围内。

2 讨论

目前指南推荐肝素或低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 在 ACS 的抗凝时间最长不超过 8d, 即使对内科住院患者静脉血栓栓塞的预防抗凝治疗也以不超过 2 周为宜^[2]。本例患者我们应用 LMWH 已超过 300d。首先, 我们认为该患者存在长期抗凝的必要性。患者特点是高龄、多支冠状动脉病变、心功能不全、脑梗死病史且长期卧床, 心电图提示 I、avL、avR、V₄-V₆ 导联 ST-T 段改变, 预示患者有着较高的心衰发生率及死亡率, 极易发生再发心血管事件、静脉血栓形成和肺栓塞发生、心室附壁血栓形成和随之发生的体循环栓塞。其次, 存在延长抗凝治疗的理论基础。第一, ACS 是由于易损的动脉粥样硬化斑块破裂所引起的。ACS 患者急性期过后, 依然存在易损的斑块、血液以及心肌, 这种不稳定的高危状态不会立刻消失。第二, 既往的研究发现, 无论应用普通肝素还是 LMWH, 急性期后停止抗凝治疗或减少抗凝药物的剂量都会引起心脏事件 (死亡、心肌梗死) 的“反弹”, 这个现象提示仅在急性期进行抗凝治疗是不够

的^[3]。第三, Montalescot 等^[4]研究发现急性期治疗后, ACS 患者血浆中凝血酶原片段 1+2 和血纤维蛋白肽 A 浓度依然显著高于稳定性心绞痛患者及健康个体 ($P < 0.001$), 这种不稳定的高凝状态会持续 6 个月之久。ACS 患者急性期过后虽然采用双重抗血小板治疗, 1 年后仍有约 10% 患者发生血栓事件。6 家荷兰医院对心肌梗死后患者口服华法林抗凝维持 37 个月治疗观察发现^[5], 同安慰剂组相比, 治疗组的死亡、反复心肌梗死和血栓性栓塞的危险性明显下降。Neri Serneri 等^[6]在意大利多个研究中心进行观察, 728 名年龄在 50~70 岁曾患 Q 波心肌梗死 6~18 个月的患者在常规治疗基础上予肝素钙 (12500U/d 皮下注射) (708 ± 265) d, 对照组 365 名, 常规治疗 (687 ± 251) d, 中途停止肝素治疗者 16.5%, 因副作用停止肝素治疗者 6.3%。结果表明, 再梗死率在肝素组为 1.32%, 对照组 3.56%, 减少 63.00%; 病死率分别为 3.30% 和 6.30%, 减少 48.00%, 提示小剂量肝素钙皮下注射的疗效显著, 副作用轻, 长期应用中仅 2 例发生轻微的骨质疏松, 不需实验室监测凝血指标。在一项肝素钙皮下注射治疗 AMI 患者的多中心临床试验研究中^[7], 亚组分析发现在 200 例前壁梗死患者中肝素钙组以 2000U 静脉注射 9h 后 12500U 皮下注射, 随后每 12h 重复 1 次, 连续治疗 3 个月后超声心动图提示血栓发生率 (19/107) 明显低于对照组 (34/97)。FRISC II^[8]在观察长期治疗不稳定型心绞痛患者中发现, 随机双盲给予皮下注射达肝素钠或者安慰剂每日 2 次 (女性体质量 $< 80\text{kg}$ 和男性体质量 $< 70\text{kg}$, 5000IU, 每日 2 次; 否则 7500 IU, 每日 2 次), 持续治疗 3 个月, 三个终点事件发生率达肝素钠治疗组为 29.1%, 安慰剂组 33.4% ($P=0.031$), 与安慰剂组比较, 治疗组 1 年内死亡和心肌梗死危险性降低 35.0%, 表明长期应用 LMWH 有可能为不宜早期介入治疗的 ACS 患者架起一座通向血运重建的桥梁。此外, 在其亚组分析中观察到 > 65 岁的患者在减少终点事件方面其绝对和相对获益均较年轻患者多。

肝素及其衍生物还具有非抗凝方面的心血管保护作用。首先是其抗动脉粥样硬化作用。肝素进入机体后, 主要结合在内皮细胞 (endothelial cells, EC) 表面, 能够恢复或增强 EC 表面负电性, 防止带负电荷的血小板或白细胞吸附于血管壁上, 防止脂蛋白向血管壁渗入。同时肝素具有抗氧化自由基、降低 EC 通透性、灭活有害的活性物质及抑制组织蛋白酶诱导的血小板聚集。体内外实验均证实, 肝素可明显抑制大鼠动脉内皮损伤后引起的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 增生, 而且这种作用与其抗凝活性无关。长期应用 LMWH 可以更好的纠正脂质代谢紊乱。肝素能够吸附抗原-抗体复合物, 抑制补体系统, 抑制致敏 T 淋巴细胞介导的迟发型变态反应, 可能减缓 AS 的发生发展。其次, 肝素通过其内皮保护作用而抑制 ET-1 和增加 NO 的释放, 抑制 VSMC 的

增殖和降低 VSMC 收缩性而降低血压。再次, 产生利尿作用。其机制可能为阻抑补体系统过度激活、抗醛固酮作用、对抗激肽系统以及增加肾小球滤膜的负电荷, 使白蛋白不易通过, 减轻尿蛋白。最后其可能具有抗心力衰竭作用, 与其利尿、抗血栓及保护血管内皮功能有关, 同时可以解除支气管痉挛, 减轻气道阻力, 降低肺动脉高压, 促进组织改善低氧血症。

LMWH 作为未分级肝素的降解产物, 主要表现为抗 Fxa 作用, 对抗凝血酶的作用较小, 故在达到有效的抗凝作用的同时可以减少肝素所致的出血等不良反应, 而且生物利用度高, 有稳定的量效关系, 通常无需实验室监测, 因此在临床上大有取代肝素之趋势。对本例患者长期应用小剂量 LMWH, 我们认为不仅是发挥其抗凝作用带来的获益, 同时也在发挥其潜在的心血管保护作用。临床中应针对患者的自身状况, 评估获益/风险比, 做到量体裁衣的个体化治疗。

【参考文献】

- [1] Kyriakides ZS, Kourouklis S, Kontaras K. Acute coronary syndromes in the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2007, 24(11): 901-912.
- [2] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 338s-400s.
- [3] Thérout P, Waters D, Lam J, *et al.* Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(3): 141-145.
- [4] Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, *et al.* Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin[J]. *Circulation*, 2004, 110(4): 392-398.
- [5] Van Bergen PF, Jonker JJ, Van Hout BA, *et al.* Costs and effects of long-term oral anticoagulant treatment after myocardial infarction[J]. *JAMA*, 1995, 273(12): 925-928.
- [6] Neri Serneri GG, Rovelli F, Gensini GF, *et al.* Effectiveness of low-dose heparin prevention of myocardial reinfarction[J]. *Lancet*, 1987, 1(8539): 937-942.
- [7] Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. The SCATI (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi Ventricolare nell'Infarto) Group[J]. *Lancet*, 1989, 2(8656): 182-186.
- [8] Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group[J]. *Lancet*, 1996, 347(9001): 561-568.

(编辑: 王雪萍)