

· 老年多器官疾病专栏 ·

老年冠心病合并慢性肾功能不全患者介入治疗围术期应用不同剂量依诺肝素抗凝的有效性和安全性

王磊, 刘润梅, 翟红霞, 李良, 殷亚昕, 张津津, 陈海威, 李娜, 赵志坤, 曹佳, 谷沫丽, 夏云峰*

(解放军总医院第一附属医院干部病房一科, 北京 100048)

【摘要】目的 探讨不同剂量依诺肝素抗凝在老年冠心病合并肾功能不全患者介入治疗围术期的安全有效剂量。**方法** 分析2009年1月至2012年12月在我科住院的108例冠心病合并肾功能不全介入治疗围术期应用依诺肝素的患者, 按依诺肝素应用剂量共分为3组。A组($n=31$): 依诺肝素40mg, 皮下注射, 每12小时1次。B组($n=35$): 依诺肝素40mg, 皮下注射, 每日1次。C组($n=42$): 依诺肝素40mg, 皮下注射, 每早1次以及依诺肝素20mg, 皮下注射, 每晚1次。观察各组出血及支架内血栓发生率。**结果** 在服用同样剂量阿司匹林和氯吡格雷的情况下, 3组患者均无大出血及支架内血栓发生, 但A组患者皮下出血、牙龈出血发生率明显高于其他两组。**结论** 老年冠心病合并肾功能不全患者介入治疗围术期给予依诺肝素, 40mg皮下注射, 每早1次, 20mg皮下注射, 每晚1次, 共5~7d, 是安全和有效的。

【关键词】 老年人; 冠心病; 肾功能不全; 介入治疗; 依诺肝素

【中图分类号】 R541.4; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00185

Peri-operative enoxaparin at different doses in elderly coronary heart disease patients with renal insufficiency after interventional therapy: an observation on its efficiency and safety

WANG Lei, LIU Run-Mei, ZHAI Hong-Xia, LI Liang, YIN Ya-Xin, ZHANG Jin-Jin, CHEN Hai-Wei, LI Na, ZHAO Zhi-Kun, CAO Jia, GU Mo-Li, XIA Yun-Feng*

(Division One for Senior Officers, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective To investigate the safe and effective dosage of enoxaparin in the elderly patients with coronary heart disease and renal insufficiency during interventional operation. **Methods** A total of 108 senile patients with above 2 disorders who received interventional treatment and perioperative enoxaparin for anticoagulation in our department from January 2009 to December 2012 were recruited in this study. They were divided into 3 groups according to the dose of enoxaparin, that is, group A ($n=31$, 40mg enoxaparin, subcutaneous injection, once every 12 hour), group B ($n=35$, 40mg enoxaparin, subcutaneous injection, once a day), and group C ($n=42$, 40mg enoxaparin, subcutaneous injection, once every morning, and 20mg once every night). They all took the same doses of aspirin and clopidogrel. The bleeding and stent thrombosis rate were observed and compared among the 3 groups. **Results** No massive hemorrhage or stent thrombosis was found in the 3 groups. But the patients from group A had significantly higher prevalence of subcutaneous hemorrhage and gum bleeding than those from the other 2 groups. **Conclusion** It is quite safe and effective for the elderly coronary heart disease patients accompanied with renal insufficiency to be given 40mg enoxaparin, subcutaneous injection, once every morning, and 20mg once every night, for a total of 5 to 7d during interventional therapy.

【Key words】 aged; coronary heart disease; renal insufficiency; interventional therapy; enoxaparin

Corresponding author: XIA Yun-Feng, E-mail: xiayf3691@sina.com

冠心病及慢性肾功能不全的发病率及病死率呈逐年上升的趋势, 慢性肾功能不全与冠心病的发生和预后存在密切关系, 冠心病也是慢性肾功能不全患者

的重要死亡原因^[1]。老年冠心病合并肾功能不全患者具有冠状动脉病变支数多、复杂病变多且病变狭窄程度重的特点^[2], 导致外科手术风险大、内科药物保守

治疗效果欠佳。随着冠状动脉诊疗技术的推广,越来越多的慢性肾功能不全患者接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)^[3],但PCI后急性、亚急性血栓形成是目前无法避免的临床事件,术后充分抗血小板、抗凝治疗是减少血栓形成的有效措施^[4]。因此,围术期抗栓治疗的效果,直接决定PCI的治疗效果,但由于肾功能不全导致抗凝治疗出血风险增加,严重制约着介入治疗技术在冠心病合并肾功能不全患者中的应用,导致其预后不良,故本研究旨在探索该特殊人群术后抗凝治疗的有效和安全剂量。

1 对象与方法

1.1 对象

2009年1月至2012年12月在解放军总医院第一附属医院干部病房住院的冠心病合并慢性肾功能不全行介入治疗的患者(氮质血症期和尿毒症期)共108例,男56例,女52例,按围术期依诺肝素应用剂量共分为3组。A组:31例,男16例,女15例,依诺肝素40mg皮下注射每12小时1次,共5~7d,阿司匹林100mg,口服,每日1次,氯吡格雷75mg,口服,每日1次。B组:35例,男17例,女18例,依诺肝素40mg,皮下注射,每日1次,共5~7d,阿司匹林100mg,口服,每日1次,氯吡格雷75mg,口服,每日1次。C组:42例,男23例,女19例,依诺肝素40mg,皮下注射,每早1次,20mg,皮下注射,每晚1次,共5~7d,阿司匹林100mg,口服,每日1次,氯吡格雷75mg,口服,每日1次。各组之间年龄、性别、高血压病、糖尿病、高脂血症、肌酐、肾小球滤过率基线差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

1.2 出血及支架内血栓发生率

观察3组患者介入治疗1周内出血及支架内血栓发生率。大出血为消化道出血、脑出血、呼吸道出血等重要器官出血。观察期间如出现胸闷、胸痛等症状且心肌酶升高、心电图改变需进一步行冠状动脉造影明确冠状动脉情况除外支架内急性血栓。

1.3 统计学处理

采用SPSS11.5统计学软件进行数据分析。计量资料数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3组患者均无大出血及支架内血栓发生,但A组患者皮下出血、牙龈出血发生率明显高于其他两组(表2),所以在服用同样剂量阿司匹林和氯吡格雷的情况下,术后给予依诺肝素,40mg皮下注射,每早1次,20mg皮下注射,每晚1次,共5~7d,是安全 and 有效的。

3 讨论

近年来冠心病发病率不断提高,随着PCI治疗冠心病的临床应用及普及,提高了冠心病患者的治疗效果,有效地改善了其生活质量及预后^[5],但如何确保介入治疗在冠心病患者治疗中的顺利进行及如何预防介入术后血栓形成是目前临床所关心的问题。PCI是一种创伤性治疗手段,在冠心病治疗中有着无可取代的优势,但介入治疗后,如何降低支架内血栓发生率是术后治疗的重点与焦点之一。国内外大量研究结果显示,PCI术后24h急性血栓发生率为0.6%,30d内亚急性血栓发生率为0.5%~18.0%,PCI术后1年随访因血栓性疾病导致急性心肌梗死或死亡的发生率为15.8%^[6],美国心脏病学会/美国心脏学会在2011年冠心病介入治疗指南中将低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)列为II类指征。接受冠心病介入治疗的不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死患者,可以使用LMWH替代肝素(IIa类,证据级别:B),接受冠心病介入治疗的ST段抬高心肌梗死患者,可以考虑使用LMWH替代肝素(IIb类,证据级别:B)。我中心多年来的临床数据表明,PCI术后急性、亚急性血栓发生率均低于上述比例,可能与术后更加充分及时地应用LMWH抗凝

表1 3组之间基础数据比较
Table 1 Basic data comparison among the three groups

Group	n	Age(years)	Gender (male/female, n/n)	Hypertension (n)	Diabetes (n)	Hyperlipidemia (n)	Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	GFR(ml/min)
Group A	31	70 ± 6	16/15	20	12	15	197.8 ± 24.4	42.1 ± 4.7
Group B	35	68 ± 7	17/18	24	14	17	192.0 ± 27.7	41.5 ± 6.8
Group C	42	71 ± 6	23/19	28	17	21	189.1 ± 26.8	44.2 ± 5.1

Group A: enoxaparin 40mg, subcutaneous injection, every 12 hours; group B: enoxaparin 40mg, subcutaneous injection, once a day; group C: enoxaparin 40mg, subcutaneous injection, once every morning, 20mg, subcutaneous injection, once every night; GFR: glomerular filtration rate

表2 3组之间术后并发症发生率比较
Table 2 Incidence of postoperative complications between the three groups [n(%)]

Group	n	Gum bleeding	Subcutaneous hemorrhage
Group A	31	2 (6.5)	3 (9.7)
Group B	35	1 (2.9)*	1 (2.9)*
Group C	42	1 (2.4)*	1 (2.4)*

Group A: enoxaparin 40mg, subcutaneous injection, every 12 hours; group B: enoxaparin 40mg, subcutaneous injection, once a day; group C: enoxaparin 40mg, subcutaneous injection once every morning, 20mg, subcutaneous injection, once every night. Compared with group A, * $P < 0.05$

有关, 但冠心病合并肾功能不全患者应该如何应用LMWH抗凝是临床治疗亟需探讨的问题。

LMWH是从标准肝素中分离出来的较小片段, 本研究选取依诺肝素, 具有抗血栓活性、可促进纤溶作用^[7], 还可增强血管内皮细胞的抗血栓作用。LMWH和血浆组织的蛋白亲和力低、生物利用度高、半衰期长, 可高度选择性地对抗凝血因子Xa活性及抗凝血酶作用^[5,7], 治疗效果稳定, 使用方便、不需监测、副作用小^[8,9], 对冠心病心绞痛及PCI术后的治疗有确切疗效, 是有效预防心血管事件发生的内科药物治疗手段, 对患者延长生命, 提高生活质量有确切意义。但因其可能增加出血的发生率, 在实际应用过程中还存在一些问题, 需注意以下几点^[10]: (1) LMWH的药物半衰期长, 在使用过程中无需检测, 适用于住院患者, 但是针对特殊人群仍需要慎重决定剂量, 如肝肾功能不全患者; (2) 在临床研究中, 目前还没有发现能够完全中和LMWH的药物, 因此, LMWH的临床使用受到一定的限制; (3) 目前临床上使用的LMWH只有注射剂, 如有其他剂型, 今后临床中LMWH的应用会更加方便。

故本研究中, 针对老年冠心病合并慢性肾功能不全患者术后在应用相同阿司匹林、氯吡格雷剂量下依诺肝素的个体化剂量做出探讨, 在此特殊人群中, LMWH应用剂量相对过大, 可能导致出血风险增加, 甚至大出血可能, 如脑出血、消化道出血, 甚至危及生命, 增加术后死亡率, 进而降低PCI术后获益率; 如LMWH应用剂量过低, 抗凝不足可能导致术后急性及亚急性支架内血栓风险增加, 亦可能降低PCI术后获益率, 故安全、有效的抗凝剂量是改善预后的重要保证。通过比较, 3组之间无大出血及支架内血栓发生, 但依诺肝素60mg组较80mg组降低了牙龈出血、皮下淤血等发生率, 依诺肝素半衰期4~5h, 60mg组较40mg组增加20mg, 每晚1次更好

地起到了抗凝作用, 降低急性及亚急性血栓发生风险, 且没有增加出血风险, 故术后给予依诺肝素40mg, 皮下注射, 每早1次, 20mg皮下注射, 每晚1次, 共5~7d, 是安全和有效的。

【参考文献】

- [1] Danenberg HD, Lotan C, Varshitski B, *et al.* Removal of contrast medium from the coronary sinus during coronary angiography: feasibility of a simple and available technique for the prevention of nephropathy[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2008, 9(1): 9-13.
- [2] Jose P, Skali H, Anavekar N, *et al.* Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2886-2891.
- [3] Call J, Sacrinty M, Applegate R, *et al.* Automated contrast injection in contemporary practice during cardiac catheterization and PCI: effects on contrast-induced nephropathy[J]. *J Invasive Cardiol*, 2006, 18(10): 469-474.
- [4] 弓孟春, 牛婧雯, 彭郁, 等. 冠状动脉性心脏病的抗栓和溶栓治疗——《美国胸科医师学会循证临床指南》摘译[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(3): 218-221.
- [5] Hosoda Y, Yamamoto T, Takazawa K, *et al.* Coronary artery bypass grafting in patients on chronic hemodialysis: surgical outcome in diabetic nephropathy versus nondiabetic nephropathy patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71 (2): 543-548.
- [6] 冯剑, 李志芳, 张顺涛. 冠心病介入治疗围手术期的抗栓治疗进展[J]. *中国医疗前沿*, 2008, 3(15): 38-37.
- [7] De Caterina R, Husted S, Wallentin L, *et al.* Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(7): 880-913.
- [8] Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease investigators[J]. *Lancet*, 1999, 354(9180): 701-707.
- [9] De Candia E, De Cristofaro R, Landolfi R. Thrombin-induced platelet activation is inhibited by high- and low-molecular-weight heparin[J]. *Circulation*, 1999, 99(25): 3308-3314.
- [10] 左奇伟. 低分子肝素在冠心病介入治疗中的临床疗效研究[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(15): 61-62.

(编辑: 张青山)