

国产低分子量肝素钙立迈青治疗不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死的临床观察

李卫华, 杜修海, 胡静冷, 张明旭, 马 菱

(兰州军区总医院心内科, 兰州 730050)

[主题词] 肝素, 低分子量; 立迈青; 冠状动脉综合征, 急性; 心绞痛, 不稳定型; 心肌梗死

[摘要] 为观察国产低分子量肝素钙——立迈青治疗不稳定型心绞痛或非 Q 波心肌梗死的有效性和安全性, 选择不稳定型心绞痛或非 Q 波心肌梗死患者, 分别予肝素和低分子量肝素钙立迈青治疗。观察各组临床症状及心电图的改善; 实验室检查活化的部分凝血活酶时间、纤维蛋白原含量及血小板计数; 观察复合终点事件。结果发现, 治疗 7 天两组用药期间平均胸痛发作次数差异无显著性, 但肝素组需口服硝酸甘油缓解胸痛的患者较立迈青组增加; 治疗 14 天立迈青组复合终点事件明显低于肝素组; 且出血事件明显少于肝素组。以上提示, 立迈青皮下注射与活化的部分凝血活酶时间监测的连续静滴肝素具有同样疗效; 且立迈青可明显减少急性冠状动脉综合征的各种心血管事件的发生, 更少发生出血事件, 因此在临床抗血栓治疗中具有广泛的应用前景。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Clinical Studies on National Low Molecular Weight Heparin—Livaracine in Therapy Acute Coronary Syndrome

LI Wei-Hua, DU Xiu-Hai, HU Jing-Leng, ZHANG Min-Xu, and MA Ling

(Department of Cardiology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou 730050, China)

MeSH Heparin, Low Molecular Weight; Livaracine; Coronary Syndrome, Acute; Angina, Unstable; Myocardial Infarction

ABSTRACT **Aim** To evaluate the efficacy and safety of the national low molecular weight heparin (LWMH)-Livaracine in treating acute coronary syndrome compared with standard heparin (SH). **Methods** In a randomized clinical trial, 84 patients, with at least one attack of ischemic chest pain by unstable angina or non-Q wave myocardial infarction within 72 h before treatment enrolled, were divided into two groups, group SH: intravenous SH 5 000 IU, twice daily to maintain the APTT or ACT at 1.5~2.0 times of control for 7 days and group LMWH: subcutaneous Livaracine 5 000 IU, twice daily for 7 days. All patients took 150 mg aspirins daily at the same time. The primary indexes were the improvement of clinical symptoms and ECG, composite events (acute myocardial infarction, cardiac or noncardiac death and urgent revascularization) and adverse reaction.

The patients enrolled should stay in hospital for at least 14 days. **Results** By 7 days, the incidence of angina pectoris was not significant between the two groups, but more patients needed oral nitroglycerin for pain relief in group SH. By 14 days, composite events were significantly reduced in group LWMH than in group SH. Serious bleeding was very few in patients receiving LWMH. **Conclusions** Subcutaneous Livaracine is at least as effectual as continuous intravenous SH for the suppression of heart attacks in the early and late phase of acute coronary syndrome. LMWH is more effective in reducing composite cardiovascular events 14 days after drug initiation. Monitoring is not necessary in the routine use of LMWH, which shows more convenience and ease of use.

阿斯匹林和静脉滴注普通肝素 (standard heparin, SH) 能明显减少不稳定心绞痛急性心血管事件的发生, 但它有出血、诱导血小板减少和骨质疏松等副作用, 须常规监测, 限制了临床应用。低分子量肝

素 (low molecular weight heparin, LMWH) 半衰期长, 生物利用度高, 对血小板、血管内皮细胞等影响小, 严重出血、血小板减少以及骨质疏松等副作用少, 一般剂量无需实验室监测^[1]。本研究旨在观察国产低分子量肝素钙——立迈青 (livaracine) 治疗不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死的有效性和安全性。

[作者简介] 李卫华, 女, 1968 年出生, 主治医师, 硕士研究生, 从事心内科临床和科研工作。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

选择 1999 年 1 月~2000 年 12 月我院心内科住院患者 84 例,男 51 例,女 33 例,其中不稳定型心绞痛患者 67 例(初发劳力型心绞痛 20 例、恶化劳力型心绞痛 36 例和自发型心绞痛 11 例),非 Q 波急性心肌梗死患者 17 例,肌酸激酶同工酶 \geq 正常上限的 2 倍。排除标准:演进中的急性 Q 波心肌梗死;出血、凝血疾患及有出血倾向的患者;心肌梗死后心绞痛;心肌梗死延展或再梗死;6 个月内做过经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)或冠状动脉旁路移植手术(CABG)者;已知对所观察药物过敏的患者。

将 84 例患者随机分为立迈青组和肝素组。立迈青组和肝素组患者男女比例分别为 30/10 和 32/12,平均年龄分别为 64.1 \pm 8.5 岁和 61.8 \pm 9.2 岁,入院前 72 h 平均胸痛发作次数分别为 4.6 \pm 3.5 次和 4.5 \pm 4.0 次,就诊距发病平均时间分别为 50.1 \pm 10.0 h 和 51.2 \pm 9.5 h。两组间患者一般情况相似,具有可比性。

1.2 治疗

立迈青组给予立迈青 5 000 IU,腹壁皮下注射,每隔 12 h 给药一次;肝素组给予普通肝素 5 000 IU,静脉点滴每天两次,每次间隔 6 h,两种药均连用 7 天。所有病例均合用阿司匹林 150 mg/天,其他用药根据病情而定,不合用其它抗凝、抗栓药物。

如有以下情况,应中止原抗凝方案,但不停止观察、随访:大出血;少量出血,但影响继续抗凝治疗;急性心肌梗死;脑卒中;药物无效,必须行 PTCA 或其它血管重建术。

兆科立迈青由合肥兆峰科大药业有限公司提供,规格为 5 000 抗 FXa IU/支,批号为安卫药准字(1997)第 112742 号。肝素钠注射液由徐州万邦生物化学制药有限公司提供,规格为 12 500 IU/支,批号为苏卫药准字(1987)第 223903 号 000419。

1.3 观察指标

观察记录每日心绞痛发作次数、持续时间及硝酸甘油舌下含服量;用药前、用药后做心电图,如遇心绞痛发作,应常规作心电图观察;测定用药前、用药后 3 天、7 天和 14 天活化的部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)含量及血小板计数(PLT);观察复合终点事件:心肌梗死、死亡和紧急血运重建。紧急血运重建为药物治疗不能满意控制心肌缺血发作,需紧急行 PTCA 或 CABG 者;观察用药副作用。

1.4 统计学处理

计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以 % 表示,采用 Fisher's 检验比较。

2 结果

2.1 立迈青和肝素治疗近期疗效比较

从表 1(Table 1)可见,肝素组和立迈青组经 7 天抗栓治疗后比较,平均胸痛发作次数、心电图主要导联倒置 T 波数(NT)与 ST 段压低总和(Σ ST)的改善相似,差异无显著性($P>0.05$)。但立迈青组平均每天硝酸甘油消耗量比肝素组减少,差异具有显著性($P<0.05$)。

表 1. 立迈青和肝素治疗不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死近期疗效比较

Table 1. Comparison of the improvement of clinical symptoms and ECG in SH group and LMWH group after treatment for 7 days($\bar{x}\pm s$)

Index	SH(<i>n</i> =40)	LMWH(<i>n</i> =44)
Chest pain/days(times)	1.2 \pm 1.8	1.1 \pm 2.0
Oral nitroglycerin/days(mg)	0.9 \pm 1.4	0.5 \pm 1.0 ^a
NT/leads	2.8 \pm 1.6	3.0 \pm 1.5
Σ ST(mm)	4.0 \pm 3.0	4.0 \pm 4.0

a: $P<0.05$, compared with SH group.

2.2 两组纤维蛋白原含量、凝血活酶时间及血小板计数的变化

从表 2(Table 2)可见,肝素组治疗 7 天后 FIB 及 APTT 值均明显延长($P<0.05$),而立迈青组无明显变化($P>0.05$)。治疗后肝素组 PLT 值明显降低,差异具有显著性($P<0.01$),而立迈青组的变化差异无显著性($P>0.05$)。

表 2. 立迈青和肝素组纤维蛋白原含量、凝血活酶时间及血小板计数的变化

Table 2. Comparison of monitoring index in SH group and LMWH group after treatment for 7 days($\bar{x}\pm s$)

Groups	FIB(g/L)	APTT(s)	PLT($\times 10^9/L$)
SH(<i>n</i> =40)			
Before-treat	2.9 \pm 0.5	30.9 \pm 10.6	19.3 \pm 10.1
After-treat	3.6 \pm 1.1 ^a	56.9 \pm 10.1 ^a	10.1 \pm 4.7 ^b
LMWH(<i>n</i> =44)			
Before-treat	2.6 \pm 0.8	30.6 \pm 10.5	18.9 \pm 10.1
After-treat	2.7 \pm 0.6	39.3 \pm 10.9	17.3 \pm 8.5

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, compared with before or after treatment.

2.3 立迈青和肝素组终点事件观察

两组抗栓治疗 14 天后复合终点事件立迈青组 (4/44, 占 9.1%) 比肝素组 (6/40, 占 15.0%) 明显下降 ($P < 0.05$)。立迈青组轻中度出血事件 (如皮肤粘膜、胃肠道、泌尿生殖道和穿刺部位等) 明显少于肝素组 (8/40, 占 20.0%) ($P < 0.05$)。两组严重出血事件均少见, 其中肝素组有 1 例患者因脑出血死亡, 立迈青组无大出血发生。

3 讨论

不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死统称为急性冠状动脉综合征, 二者发病的病理生理基础相似, 即冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 血小板粘附、聚集和释放, 凝血系统激活形成血栓, 同时可伴血管痉挛, 引起血管腔明显狭窄或闭塞^[2]。研究表明, 通过抗凝、抗血栓、解痉和扩冠状动脉治疗, 可明显减少急性心肌梗死和猝死的发生^[3]。

低分子量肝素是普通肝素酶解或化学降解的产物, 由于分子量减少, 抗 Xa 和抗 II a 活性比例增加, 对于和血小板结合的因子 Xa 亦有抑制作用。低分子量肝素不易被血小板第 4 因子灭活, 很少与血浆蛋白结合, 与内皮细胞、巨噬细胞和细胞外基质的结合和灭活减少, 生物利用度高, 生物半衰期延长, 是普通肝素的 2~4 倍, 抗凝效果呈明显的量效关系。低分子量肝素对血小板功能影响减少, 降低影响血小板功能所致的出血合并症的发生, 血小板减少症的发生罕见^[1]。

近两年来, 国际上先后进行了 5~6 项有关低分子量肝素治疗不稳定型心绞痛和 (或) 非 Q 波心肌梗死的大规模随机对照试验。大多数结果显示, 与普通肝素相比, 低分子量肝素使各种心血管事件明显减少, 严重出血的危险性降低, 急性期及 3 月~1 年的长期预后均有改善^[4~6]。

结合本文观察结果, 肝素组和立迈青组在治疗前后相比, 胸痛平均每日发作次数及硝酸甘油片消耗量均减少, 但立迈青组需舌下含服硝酸甘油的剂量较肝素组减少。在治疗中肝素组通过 APTT 变化来调节肝素静滴的剂量, 而立迈青的剂量无需调整, 表明在临床抗栓治疗中立迈青皮下注射与 APTT 监测的连续静滴肝素具有同样疗效, 且立迈青较普通

肝素使用更为方便。治疗后肝素组 PLT 值明显降低, 而立迈青组无明显变化。提示低分子量肝素对血小板功能影响减少, 因此降低了影响血小板功能所致的出血合并症的发生。

本文还观察了肝素组和立迈青组在抗栓治疗 14 天后临床复合终点事件 (死亡、心肌梗死和紧急血运重建), 结果表明, 立迈青组复合终点事件的发生率明显低于肝素组 (9.1% 比 22.5%); 轻中度出血事件明显少于肝素组 (6.8% 比 25.0%), 进一步证实低分子量肝素使各种心血管事件明显减少, 严重出血的危险性降低, 这与多数文献报道一致。

低分子量肝素由于其具有更多的优点, 即在低水平抗凝作用时能产生良好而持久的抗血栓作用, 严重的副作用少, 已越来越为临床所关注。我们认为, 在急性冠状动脉综合征的抗栓治疗中, 皮下注射低分子量肝素与 APTT 监测的连续静脉滴注肝素, 在减少主要心血管事件方面至少一样有效, 但前者比后者使用更方便、更安全。并且国产低分子量肝素钙——立迈青较进口低分子量肝素钙——法拉明价格低廉, 更适合我国国情, 值得在临床中广泛推广。

参考文献

- [1] Fareed J, Hoppensteadt DA. Pharmacology of low molecular weight heparins [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1996, **22**(Suppl2): 13-18
- [2] Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1994, **90**: 61-68
- [3] 陈在嘉 (主编). 临床冠心病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1994: 377-379
- [4] Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease [J]. *Lancet*, 1996, **347**: 561-568
- [5] Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) [J]. *Circulation*, 1997, **96**: 61-68
- [6] 低分子量肝素临床研究协作组. 不稳定型心绞痛、急性非 Q 波心肌梗死不同抗栓疗法的对比研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000, **28**(1): 18-21

(此文 2001-04-02 收到, 2001-10-25 修回)

(此文编辑 朱雯霞)