

文章编号: 1672-3384 (2006)-02-0029-06

冠脉介入干预治疗前后抗凝和抗血小板治疗

【作者】 杨新春

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R541.4; R969.3

【文献标识码】 B

急性冠脉综合征 (ACS) 发病机制为冠脉内动脉粥样硬化斑块不稳定、破裂而导致斑块表面血小板黏附、激活、释放相关因子, 血小板聚集形成血栓, 同时, 激活外源性凝血机制通路, 形成凝血瀑布, 而形成血栓。对于 ACS, 无论是 ST 段抬高急性心肌梗死, 还是非 ST 段抬高急性心肌梗死或不稳定性心绞痛, 介入干预治疗已成为降低死亡率、降低心血管事件最重要的治疗手段。在介入干预治疗过程中, 无论是球囊扩张, 还是支架置入, 都会产生局部斑块破裂, 内皮完整性破坏, 导致胶原暴露, 激活凝血瀑布, 使血栓形成; 其次, 金属支架本身也可诱发局部血栓形成; 再加上 ACS 时, 患者本身冠脉病变局部以及全身处于高凝、血小板活化、以及纤溶活性下降状态。一旦凝血瀑布中凝血酶 (II 因子) 形成, 凝血酶本身为血小板的强诱导剂, 将促进血小板进一步活化凝血酶, 自我催化。凝血酶增强其他凝血因子 (V、VIII 等因子) 活性, 使凝血酶形成速率增强 30 万倍。并且凝血酶和血小板可促进冠脉介入扩张治疗部位血管平滑细胞增殖。所以, 凝血酶和血小板是血栓形成过程中两个最关键的成分。

1 冠脉介入术前抗血小板和抗凝治疗

1.1 抗血小板治疗

1.1.1 阿司匹林 阿司匹林通过抑制环氧化酶 (COX₁) 而达到抑制血小板活化、聚集的作用, 而环氧化酶可以促进血小板生成血栓烷素 (TXA₂), 促进内皮细胞释放前列腺素 (PGI₂) 等因子, 使血小板活化、聚集。在阿司匹林的一级预防试验荟萃分析中, 28 636 例具有高危因素的非冠心病患者服

用阿司匹林, 血管死亡发生率较没有服用阿司匹林者 (269 944 例) 下降 15%, 非致死性心梗下降 34%, 非致死性卒中下降 25%。在 ACS 患者中, 可以使不稳定心绞痛死亡或心梗终点下降 62% (6.5% vs 17.1%), 血管再阻塞下降 56% (11.0% vs 25.0%)。对急性心肌梗死患者, 使得死亡下降 20.3% (9.4% vs 11.8%), 再梗死下降 36.4% (1.9% vs 3.3%)。对冠脉介入治疗患者, 阿司匹林可使术后心梗发生率下降 78.9% (1.2% vs 5.7%)。阿司匹林的服用方法, 术前未曾服用阿司匹林的 ACS 患者, 在决定进行介入治疗后应立即给予 300mg 水溶性阿司匹林制剂口服, 如无水溶性阿司匹林制剂, 可应用肠溶性阿司匹林制剂嚼碎后服用。如既往已服用阿司匹林 75~150mg/d 大于 3d 以上的患者, 没有必要应用大于 100mg/d 的剂量。如不能耐受阿司匹林或对阿司匹林过敏者, 可应用氯吡格雷 (波立维) 或噻氯匹定 (抵克力得), 剂量及服法见后。在阿司匹林与其他抗血小板药物合用时, 应选用 75~150mg 的剂量, 以减少出血并发症。如无禁忌证, 应终身服用 75~150mg/d 阿司匹林。阿司匹林的副作用主要为胃肠道刺激和出血, 与剂量成正比, 可用胃肠黏膜保护剂对抗。个别病人可出现过敏反应, 如荨麻疹、哮喘、血管神经性水肿等。所以, 在活动性溃疡、哮喘、视网膜出血时禁用。

1.1.2 噻噁异吡啶衍生物 包括噻噁匹定和氯吡格雷噻噁异吡啶衍生物, 称之为 ADP 受体拮抗剂, 其作用机制为阻断 ADP 通道, 即通过不可逆性抑制 ADP 与其血小板受体结合, 阻止血小板 GP II b/III a 受体活化, 达到抑制血小板聚集的作用, 这种作用

呈剂量依赖性。对预防经皮冠脉介入治疗 (PCI) 术后, 尤其是支架植入后的急性或亚急性血栓形成, 具有肯定疗效, 已成为 PCI 手术, 特别是支架植入治疗所必不可少的药物。噻氯匹定为早期这类药物, 由于其起效慢, 抗血小板作用在服药后 24~48h 出现, 5~7d 达高峰, 停药后 2d 作用消失; 另外存在可引起皮疹、肝功异常、胃肠道不适等副作用, 尤其是引起中性粒细胞减少和血栓性血小板减少性紫癜, 甚至危及生命, 服用该药时每 1~2 周需要复查血象, 一旦发现上述副作用, 及时停药后给予对症治疗, 绝大多数可以恢复正常。氯吡格雷为新型的 ADP 受体拮抗剂, 口服后 2h 内发挥抗血小板聚集作用, 5d 达最大效应, 氯吡格雷 75mg/d 抗血小板聚集作用与噻氯匹定 500mg/d 相当。一次顿服 300mg 氯吡格雷, 6h 明显起效; 一次顿服 600mg, 则 2h 内明显起效; 如每天服用 75mg, 5~6d 明显起效。

氯吡格雷和噻氯匹定在预防心脏事件发生率方面作用相似, 但氯吡格雷副作用明显减少, 临床大规模多中心试验的结果显示至少与阿司匹林一样安全, 但是在临床上, 人们还是习惯定期监测血象, 只是频度较噻氯匹定明显减少, 在 CAPRIE 临床试验中证实动脉粥样硬化病人具有防止血栓形成临床表现的结果, 比阿司匹林多预防 26% 的临床事件, 即预计每年 1000 名接受阿司匹林治疗的病人可预防 19 次缺血性事件, 而服用氯吡格雷者, 每 1000 名患者, 每年可预防 24 次缺血性事件, 而由于胃肠道出血需住院治疗的事件, 氯吡格雷 (0.74%) 少于阿司匹林 (1.08%) 组。对 PCI 患者, 在 PCI-CURE 研究中, 使用阿司匹林加氯吡格雷组较单用阿司匹林组降低 1 年心血管死亡和心肌梗死联合终点 31% ($P=0.002$), 其差别从服药数 h 后就开始出现。30d 内重要的出血事件 (危及生命或需要输血) 2 组间无差异, 只是轻微出血并发症, 阿司匹林加氯吡格雷 (3.5%) 组较单用阿司匹林 (2.1%) 组有所增加 ($P=0.03$)。CREDO 临床试验再次证实 PCI 病人联合阿司匹林和氯吡格雷与单

用阿司匹林相比 1 年的心梗、中风、死亡终点事件相对危险下降 27% ($P=0.02$), 同时证实服用 300mg 氯吡格雷组负荷剂量在 1 个月时较没有服用负荷剂量组相对危险下降 38.6% ($P=0.05$), 无论大的出血或小的出血并发症 2 组间没有明显差异。

噻氯匹定的服用方法, 对择期 PCI 患者在服用阿司匹林的基础上, 加用噻氯匹定 500mg/d, 3d 后, 行 PCI 治疗。植入支架术后, 噻氯匹定 500mg/d (分 2 次口服 2 周, 然后改为 250mg/d 服 2 周), 严密随访血常规。

氯吡格雷的服用方法, 对择期 PCI 患者在服用阿司匹林基础上, 应在术前 6d 开始服用氯吡格雷 75mg, 术后 24h 后给予氯吡格雷 75mg, 置入支架后至少服用 1 个月, 置入药物洗脱支架后至少服用 3~6 个月, 最好 9~12 个月。对入院后以急诊 PCI 的 ACS 患者则在术前一次给予氯吡格雷负荷剂量 600mg (6h 以内手术) 或 300mg (6h 以后手术), 术后普通支架至少服用 1 个月, 药物洗脱支架 3~6 个月, 最好 9~12 个月, 已经使用噻氯匹定者, 如想换用氯吡格雷, 则在最后一次服用噻氯匹定 24h 后直接改用氯吡格雷即可。

应用氯吡格雷时行冠脉搭桥 (CABG) 术可能增加围手术期出血的发生率, 在 CABG 术前需要停用 5d 以减少围手术期出血发生率。

2 冠脉介入术中抗凝和抗血小板治疗

作为抗凝血酶药物, 普通肝素和低分子肝素主要通过抑制凝血瀑布中的 X 因子和凝血酶 (II 因子) 的生成而达到抗凝、抑制血栓的形成。肝素作为抗凝血酶 (AT) 的辅助因子, 可使血液中 AT 也称抗凝血酶 III (AIII) 中和凝血酶的能力增强 1000 倍。肝素与 AT 结合后, 可催化 AT 灭活含丝氨酸基团的凝血因子 (IIa, Ia, Xa, XIa 和 XIIa)。肝素是一种含有分子量从 4000 至 30 000 道尔顿, 平均分子量 15 000 道尔顿, 其中只有 1/3 的肝素分子 (含有单个戊糖的肝素分子) 才能与 AT 结合而发挥作用, 肝素可与血浆蛋白, 巨噬细胞, 内皮细胞及细胞外基质结合, 使肝素的抗凝疗效个体差异极大, 故需

要监测 APTT, 另外肝素对已与血小板或凝血酶原复合物结合的 Xa 因子, 以及正与纤维蛋白或细胞外基质结合的 IIa 因子无法灭活。一旦停用肝素或血浆肝素水平下降, 已结合的 IIa 可导致凝血活性反弹, 引起血栓形成, 血管再闭塞。肝素可与血小板因子 4 (PF4) 结合, 形成能与血小板减少症 (HIT) 抗体相结合的抗原, 产生自身免疫反应, 引起 HIT。肝素还可使破骨细胞活化, 成骨细胞活性降低, 临床上产生骨质减少。低分子肝素, 平均分子量在 4000~6000 道尔顿, 是普通肝素经各种解聚分组方法制备而成的一种短链制剂, 低分子肝素每条链都含戊糖序列且链短, 抑制 Xa 因子作用强, 抑制 IIa 因子作用弱, 对 APTT 影响小, 抗凝效应预测性高, 无需监测抗凝效应。另外半衰期长, 可以皮下注射, 每天 2 次, 使用方便, 肝素依赖性抗体发生率低, 对破骨细胞的活化作用低, 所以临床上较少出现 HIT 和骨质减少。在 PCI 术前, 术中使用抗凝药物 (普通肝素, 低分子肝素) 可以减少动脉损伤部位以及介入治疗器材 (导管、球囊、支架等) 上的血栓形成, 在导管室肝素应在 ACT 指导下经静脉注射使用。

普通肝素的使用方法, 在择期冠状动脉造影之前, 穿刺动脉后静脉给予普通肝素 2000~3000 IU, 如果造影之后, 需要进行靶血管干预, 肝素根据经验需要追加至 7500~10000 IU。普通肝素在导管室使用时更准确的方法是根据 ACT 或体重调节剂量。根据体重调节剂量一般为 60~100 IU/kg 或 50~70 IU/kg (合用 GP II b/III a 拮抗剂时); 根据 ACT 调节剂量时, 使 ACT 保持在 250~350S 或 200~250S (合用 GP II b/III a 拮抗剂时), 手术每延长 1h, 需补加肝素 2000 IU, 保持 ACT \geq 300S。PCI 术后不需常规使用静脉肝素, 但对手术效果不十分满意, 多支病变、长病变等情况下, PCI 术后可继续应用静脉普通肝素 800~1000 IU/h, 持续 12~24h, 需要监测 APTT, 保持在正常值的 1.5~2 倍 (50~75S)。术中 ACT 超过 400S 时, 出血发生率则会增加。术后 ACT 多在 4h 内低于 150~180S, 即可拔去鞘管, 压

迫止血, 加压包扎。

低分子肝素应用于临床以来, 多个临床试验证实有较普通肝素更好的临床效果。在 TIMI 11B 和 ESSENCE 临床试验中, 对不稳定心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死, 对临床复合终点, 低分子肝素组较普通肝素组相对危险下降 14.9% ($P=0.03$) 和 16.2% ($P=0.02$), 轻度出血发生率有所增加。在 2002 年 ACC/AHA 急性心肌梗死治疗指南中指出, 对不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死, 相对普通肝素, 依诺肝素作为抗凝剂应优先选用。对临床上正在使用低分子肝素的 ACS 患者, 需要行介入治疗时, 能否在介入手术中、手术后继续使用低分子肝素以替代普通肝素, 临床试验 NICE1、NICE4, 证实了在介入治疗中使用低分子肝素同样有效, 从而使得低分子肝素在介入治疗中应用越来越广泛。

低分子肝素的使用方法, 在非 ST 段抬高 ACS 患者 PCI 术中, 应避免交叉使用普通肝素和低分子肝素, PCI 术前已使用低分子肝素, 一般用法, 低分子肝素 1mg/kg 皮下注射, bid。根据末次注射低分子肝素的时间, 分为下列几种情况: ①距最后一次注射时间小于 8h, 不用加用任何肝素, 直接进行介入手术; ②距最后一次注射时间在 8~12h 之间, 在手术时给予低分子肝素 0.3mg/kg 剂量静脉内一次注入, 然后进行介入手术; ③距最后一次注射时间 >12 h, 可按传统抗凝方法使用普通肝素 60~100 IU/kg 或给予低分子肝素 0.5mg/kg, 静脉内一次注入。

在术前未使用低分子肝素的患者, 行择期 PCI 或急诊 PCI 时, 目前推荐按传统抗凝方法使用普通肝素, 但也可给予低分子肝素 0.5mg/kg, 静脉内一次注入。

对一般冠心病患者成功介入治疗后, 无需继续应用低分子肝素 (FRISC II 试验)。但对 ACS 的病人, 术后可以继续使用 3~5d 低分子肝素。术中使用低分子肝素者, 术后即可拔去鞘管。

3 血小板糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a) 受体拮抗剂

血小板膜上有多种受体, 如 ADP、肾上腺素、

凝血酶、血小板激活因子 TXA_2 、纤维蛋白原、vWF 等。纤维蛋白原和 vWF 为黏附蛋白。与 ADP、肾上腺素等血小板活化诱导药不同,血小板糖蛋白在血小板与血小板聚合中起桥联作用。各种诱导药激活血小板后,血小板膜表面最终都将暴露出糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a) 受体,在纤维蛋白原和 vWF 存在条件下,血小板聚集成团。药物若阻断纤维蛋白原、vWF 与血小板 GP II b/III a 受体的结合将会有效地抑制血小板聚集。GP II b/III a 受体拮抗剂,阻断血小板激活后的最后通路,是最强大的抗血小板药物。

已有一些临床试验证实 GP II b/III a 受体拮抗剂能有效抑制血小板聚集,降低介入后缺血性事件的发生率。

目前认为可考虑使用 GP II b/III a 受体拮抗剂的情况包括:在 ST 段抬高的心肌梗死,使用阿昔单抗 (abciximab) 可使早期死亡率有所下降 (11.3% vs 5.8%; $P < 0.05$),但主要终点事件 (所有原因死亡/再梗死/靶血管重建) 没有差异 (RAPPORT 试验)。对 ST 段抬高心肌梗死行 PCI 的患者,阿昔单抗治疗组与对照组相比可降低死亡率、再梗和靶血管重建 ($P < 0.05$) (CADILLAC, ADMIRAL, ACE, ISAR 2 试验)。在非 ST 段抬高的 ACS,大多数使用 GP II b/III a 受体拮抗剂的临床试验,对主要终点事件的影响未达到有统计学差异。但对中危、高危的患者 (伴有血清肌钙蛋白升高) 以及行 PCI 治疗的患者,GP II b/III a 受体拮抗剂可以减少主要临床事件。而对稳定型冠心病患者行 PCI 时,在复杂病变,冠脉完全闭塞或接近完全闭塞,冠脉内有血栓病变,糖尿病小血管病变,静脉旁路移植血管的病变,介入治疗时出现慢血流或无复流的情况下,可考虑使用 GP II b/III a 受体拮抗剂。

对于因 ST 段抬高心肌梗死行 PCI 的患者,可以选用阿昔单抗和伊替巴肽 (eptifibatide),阿昔单抗效果优于伊替巴肽。在非 ST 段抬高的 ACS 行 PCI 的患者,或者其他高危因素的患者,建议应用阿昔单抗或伊替巴肽,对中危或高危的非 ST 段抬

高的 ACS 患者,应在 PCI 前尽早使用 GP II b/III a 受体拮抗剂、伊替巴肽或替罗菲班 (tirofiban)。对那些已接受替罗菲班治疗者,应该在注射 4h 后开始 PCI 治疗。在伴有血浆肌钙蛋白水平升高的非 ST 段抬高 ACS 患者,在行 PCI 治疗前 24h 应使用阿昔单抗。在已用阿昔单抗正在进行 PCI 的患者不要用替罗菲班替代阿昔单抗。

GP II b/III a 受体拮抗剂用法。①阿昔单抗:先 0.5mg/kg 静注,继之以 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ 持续静脉使用 12h。②伊替巴肽:先静注 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$,继之以 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉使用 18h。③替罗菲班:先静注 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,继之以 0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉使用 24~48h。

在 PCI 中使用时要注意肝素或低分子肝素需要减量,否则会增加出血的危险。

4 直接凝血酶抑制剂

稳定型心绞痛 PCI 使用直接凝血酶抑制剂比伐卢定 (bivalirudin) 替代普通肝素或低分子肝素能减少出血并发症,为了减少出血并发症可以推荐用 bivalirudin 替代普通肝素或低分子肝素。当合并肝素诱导的血小板减少症,稳定型心绞痛 PCI 患者应使用 bivalirudin 代替普通肝素或低分子肝素。根据目前临床试验的结果,非 ST 段抬高型 ACS PCI 使用直接凝血酶抑制剂 bivalirudin 优于普通肝素,不劣于普通肝素+GP II b/III a 受体拮抗剂,在 BAT 研究中,bivalirudin 出血并发症为 3.8%,普通肝素为 9.8%,目前尚缺乏 ST 段抬高心肌梗死患者 PCI 使用 bivalirudin 的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2005, 26: 804
- [2] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002, 324: 71

- [3] Savage MP, Goldberg S, Bove AA, et al. Effect of Thromboxane A₂ Blockade on Clinical Outcome and Restenosis After Successful Coronary Angioplasty: Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*, 1995, 92: 3194
- [4] ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 1988, 2: 349
- [5] Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al. Antithrombotic Therapy During Percutaneous Coronary Intervention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 576S
- [6] Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes: Observations From the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation*, 2003, 108:1682
- [7] Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. for the CLASSICS Investigators. Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation*, 2000, 102: 624
- [8] Taniuchi M, Kurz HI, and Lasala JM. Randomized Comparison of Ticlopidine and Clopidogrel After Intracoronary Stent Implantation in a Broad Patient Population. *Circulation*, 2001, 104: 539
- [9] Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 9
- [10] Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2004, 94:358
- [11] Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, et al. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2004, 25: 476
- [12] Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, et al. TARGET Investigators. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: Results from the do tirofiban and reoprogive similar efficacy outcome trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1188
- [13] Kastrati A, Beckerath NV, Joost A, et al. Loading With 600 mg Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease With and Without Chronic Clopidogrel Therapy. *Circulation*, 2004, 110: 1916
- [14] Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, et al. ISAR-REACT Study Investigators. Influence of treatment duration with a 600mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 2133
- [15] Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*, 2004, 110: 1202
- [16] The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494
- [17] Kaluski E, Krakover R, Cotter G, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty—how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol*. 2000, 85: 953
- [18] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1998, 114: 489
- [19] SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy: Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA*, 2004, 292: 45
- [20] Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enoxaparin or Unfractionated Heparin for Antithrombin Therapy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Overview. *JAMA*, 2004, 292: 89
- [21] Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. for the ENTIRE-TIMI 23 Investigators. Enoxaparin as Adjunctive Antithrombin Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction: Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation*, 2002, 105: 1642

- [22] Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin: Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*, 2001, 104: 648
- [23] Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, et al. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, 2004, 25: 69
- [24] Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein II b/III a antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 651
- [25] Koster A, Spiess B, Chew DP, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 356
- [26] Lincoff M, Bittl JA, Harrington RA, et al. for the REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and Provisional Glycoprotein II b/III a Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein II b/III a Blockade During Percutaneous Coronary Intervention: REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA*, 2003, 289: 853

文章编号: 1672-3384 (2006) -02-0034-02

降钙素治疗骨转移癌的疗效观察

【作者】 闫志虹 孟令茹

包头市第七医院 (包头 014030)

【中图分类号】 R972.6; R962

【文献标识码】 B

骨转移是晚期恶性肿瘤常见的并发症,可引起剧烈的骨痛、功能活动障碍甚至病理性骨折,严重地影响了患者的生存质量,而常规化疗、放疗及一般止痛药物作用有限,尤其对多发性骨转移疗效差。我科自2003年3月至2004年9月,对发生骨转移癌伴骨痛的33例住院患者采用降钙素(益盖宁)治疗,现报告如下:

1 资料和方法

1.1 临床资料

本组共33例,男21例,女12例,年龄29~73岁,平均年龄54.5岁,其中肺癌13例,乳腺癌7例,肠癌4例,胃癌、肝癌各3例,食道癌、鼻咽癌、卵巢癌各1例。全部病例均有明确的病理诊断,X线、CT、ECT等影像学证实有骨转移,其中单发骨转移灶6例,多发骨转移灶27例。

1.2 治疗方法

降钙素20U皮下注射,每日1次,连用7d,随后隔日一次,4周一疗程。

1.3 疗效观察指标

1.3.1 WHO疼痛分级标准^[1] 0级:无疼痛;I级(轻度):轻度疼痛,可耐受,不需用药;II级(中度):明显疼痛,影响生活与睡眠,需用镇痛药;III级(重度):剧烈疼痛,难以忍受,严重干扰生活与睡眠,可伴有植物神经功能紊乱表现和(或)被动体位,需用强效镇痛药。

1.3.2 疗效评定方法 完全缓解(CR):治疗后完全无痛;部分缓解(PR):疼痛较给药前有明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活;轻度缓解(MR):疼痛较给药前有减轻,但仍感明显疼痛,睡眠仍受干扰;无效(NR):与治疗前比较无减轻。总有效率为CR+PR^[2]。

1.3.3 血钙和血碱性磷酸酶的变化 治疗前、治疗后第7、14、21、28天各查一次血钙和血碱性磷酸酶。

1.4 不良反应的观察

包括发热、过敏反应、消化道症状、注射局部