

低分子肝素治疗癌症相关性急性肺血栓栓塞症的临床观察

魏广强*, 孙柏林#(重庆建设医院, 重庆 400015)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3349-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.15

摘要 目的:观察低分子肝素治疗癌症相关性急性肺血栓栓塞症(APTE)的临床疗效和安全性。方法:42例癌症相关性APTE患者随机均分为联合组和单药组。两组患者均予以常规抗癌治疗。在此基础上,单药组患者于确诊为APTE后给予低分子肝素钠注射液0.1 ml/kg,皮下注射,q12 h;联合组患者在单药组治疗的基础上于治疗后的1~3 d加服华法林钠片,初始剂量3 mg,口服,qd,并根据国际标准化比值(INR)调整华法林钠的用量,若连续2 d INR为2~3,则停用低分子肝素,仅口服华法林。两组患者疗程均为3个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后肺动脉血气指标[血氧分压(pO_2)、血二氧化碳分压(pCO_2)],随访治疗6个月后两组患者的病死率、再栓塞率和出血率并记录不良反应发生情况。结果:单药组患者总有效率显著高于联合组,再栓塞率、病死率均显著低于联合组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者肺动脉血气指标均显著高于同组治疗前,单药组高于联合组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的出血率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,低分子肝素治疗癌症相关性APTE的疗效显著优于低分子肝素联合华法林,且安全性相当。
关键词 华法林;低分子肝素;癌症相关性急性肺血栓栓塞;疗效;安全性

Clinical Observation of Low Molecular Heparin in the Treatment of Cancer-associated Acute Pulmonary Thromboembolism

WEI Guang-qiang, SUN Bo-lin (Chongqing Construction Hospital, Chongqing 400015, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of low molecular heparin in the treatment of cancer-associated acute pulmonary thromboembolism (APTE). METHODS: 42 patients with cancer-associated APTE were randomly divided into combination group and simple drug group. All patients were given anti-cancer conventional treatment. Based on it, simple drug group was treated with Low molecular heparin injection 0.1 ml/kg by subcutaneous injection after embolism, q12 h; based on the treatment in simple drug group, combination group was additionally treated with Warfarin sodium tablet initial dose was 3 mg after 1-3 d of treatment, orally, qd. The dosage of warfarin was adjusted based on the international normalized ratio (INR), when INR was 2-3 for continuous 2 days, low molecular heparin was stopped, only warfarin was orally gave. The treatment course was 3 months. The clinic data was observed, including clinical efficacy, and pulmonary arterial blood gas indexes [blood oxygen pressure (pO_2) and blood carbon dioxide partial pressure (pCO_2)] before and after treatment. The fatality rate, re-embolism rate and bleeding rate in 6 months were followed-up, and the incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: The total effective rate in simple drug group was significantly higher than combination group, re-embolism and fatality rate were significantly lower than combination group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the pulmonary arterial blood gas indexes in 2 groups were significantly higher than before and simple drug group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in the bleeding rate and incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, the low molecular heparin has better efficacy than sequential therapy in the treatment of APTE, with similar safety.

KEYWORDS Warfarin; Low molecular heparin; Cancer-associated acute pulmonary thromboembolism; Efficacy; Safety

急性肺血栓栓塞症(APTE)是一种严重威胁患者生命的急性呼吸系统疾病,其病死率仅次于肿瘤和心肌梗死,已成为发达国家死亡原因的第三位。在癌症患者中,APTE的发病率远高于正常人群,是除癌症本身以外的第二大死亡原因。抗凝治疗是目前治疗APTE的常规方式之一,临床常采用华法林和(或)低分子肝素序贯疗法进行抗凝治疗,可有效防止血栓再形成和复发,促进机体自身纤溶机制溶解已形成的血栓。但有研究表明,序贯疗法在癌症患者中难以取得预期效果^[1]。

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-68713743。E-mail: 442060027@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:老年医学。电话:023-68713884。E-mail: sunbailin023@sina.com

国外有研究报道,以低分子肝素单药治疗癌症相关性APTE可取得较好疗效^[2-3]。为此,在本研究中笔者对癌症相关性APTE患者采用低分子肝素联合华法林序贯疗法和低分子肝素单药抗凝治疗的临床疗效和安全性进行了比较,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2013年8月—2014年8月在我院住院的APTE患者42例,均符合《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南》^[4]中的诊断标准。纳入标准:(1)经螺旋CT行肺动脉造影提示存在大面积肺动脉栓塞者;(2)合并癌症者。排除标准:(1)肺栓塞发病前存在呼吸衰竭、肾功能衰竭或肝功能衰竭者;(2)既往发生过

血栓肺栓塞者；(3)慢性血栓栓塞性肺动脉高压者；(4)APTE高危者；(5)有明显抗凝或溶栓禁忌证者；(6)新发心律失常，严重感染者等；(7)不同意抗凝或溶栓治疗者。按随机数字表法将所有患者均分为单药组和联合组。两组患者性别、年龄、

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups (case)

组别	n	男性/女性	年龄,岁	体质指数	有吸烟史	APTE分级		癌症类型			
						中危	低危	肺癌	结肠癌	胃癌	其他癌症
单药组	21	11/10	52.3±6.9	22.1±4.8	9	7	14	5	2	4	10
联合组	21	10/11	52.1±9.8	21.8±3.2	8	8	13	7	4	2	8

两组患者均予以抗癌治疗,不同癌症类型给予对应的抗癌方案。在此基础上,单药组患者于确诊为APTE后给予低分子肝素钠注射液(深圳市天道医药有限公司,规格:1.0 ml:100 mg)0.1 ml/kg,皮下注射,q12 h;联合组患者在单纯药物组治疗的基础上于治疗后的1~3 d加服华法林钠片(上海信谊药厂有限公司,规格:2.5 mg/片),初始剂量3 mg,口服,qd,并根据国际标准化比值(INR)调整华法林的用量,如连续2 d INR为2~3,则停用低分子肝素,仅口服华法林。两组患者疗程均为3个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后肺动脉血气指标[血氧分压(pO_2)、血二氧化碳分压(pCO_2)],随访治疗6个月后两组患者的病死率、再栓塞率和出血率,并记录不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[4]

显效:临床症状、血压、肺动脉血气指标均明显好转,肺部无明显啰音;有效:临床症状、血压、肺动脉血气指标略有好转,肺部啰音较治疗前有所减少;无效:未达上述指标或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,单药组患者总有效率显著高于联合组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
单药组	21	11(52.4)	7(33.3)	3(14.3)	85.7
联合组	21	8(38.1)	8(38.1)	5(23.8)	76.2

2.2 两组患者治疗前后肺动脉血气指标比较

治疗前,两组患者肺动脉血气指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者肺动脉血气指标均显著高于同组治疗前,且单药组高于联合组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3(1 mm Hg=0.133 kPa)。

2.3 两组患者再栓塞率、病死率和出血率比较

治疗6个月后,单药组患者再栓塞率、病死率显著低于联合组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者出血率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

2.4 不良反应

联合组患者出现1例皮肤局部瘀点,暂停抗凝治疗后好转,不良反应发生率为4.8%;单药组患者未见不良反应发生,

体质指数等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

不良反应发生率为0;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 两组患者治疗前后肺动脉血气指标比较($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Tab 3 Comparison of pulmonary arterial blood gas indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	n	pCO_2		pO_2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	21	19.5±1.4	27.6±1.5**	72.5±14.6	92.3±6.9**
联合组	21	18.6±2.2	21.4±2.3*	73.4±17.2	83.5±8.2*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与联合组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. combination group,** $P < 0.05$

表4 两组患者再栓塞率、病死率和出血率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of re-embolism rate, fatality rate and bleeding rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	再栓塞率	病死率	出血率
单药组	21	2(9.5)	1(4.8)	4(19.0)
联合组	21	4(19.0)*	6(28.8)*	6(28.8)

3 讨论

近年来,随着我国医疗水平的进步,APTE患者大多能得到及时、有效地治疗。有研究认为,恶性肿瘤患者APTE的发病率为非恶性肿瘤患者的5倍多^[5]。高龄、吸烟、长期卧床、严重感染及肿瘤等均为APTE的危险因素^[6]。当肺动脉栓塞达到一定的数量后,肺循环压力增高,从而引起呼吸功能障碍和右心功能不全。如若不及时治疗,随着时间的延长,心室间相互作用逐渐明显,最终导致体循环障碍,严重者可致死亡^[7]。

目前,抗凝治疗是治疗APTE的基础方案,具有降低病死率、预防复发、出血风险小等特点。华法林是维生素K拮抗物的典型代表药物,该药起效作用长,用药时须严密监测患者的INR,且需控制INR在2~3。若 $INR < 2$,表明抗栓效果较差;若 $INR > 3$,表明可能会诱发出血等并发症。普通肝素能有效治疗肺栓塞,但普通肝素使用时可延长凝血酶原时间,诱发严重出血等并发症,用药过程中须严密监测患者的凝血功能,及时调整用药剂量。低分子肝素属未裂解肝素的低分子片段,约为普通肝素的1/3,具有较强的抗凝血、抗血栓作用,该药可通过抗凝血因子Xa的活性起到抗凝作用,还可有效避免5-羟色胺递质释放,具有半衰期长、生物利用度高等特点,且用药时无需进行凝血酶原时间检测,可有效避免普通肝素的不良反应发生。此外,该药还具有抗过敏、抗菌、消炎、溶栓及利尿作用,能有效缓解肺动脉压,预防血小板与红细胞聚集,降低血液黏稠度,在扩张冠状动脉的基础上,能明显缓解肺循环状态与呼吸功能障碍^[8]。但有研究证实,低分子肝素和普通肝素的抗凝作用及出血风险是一致的^[9-10]。

山东省某肿瘤医院2014年上半年国家基本药物使用分析

李凤玲*,张秀杰#(临沂市肿瘤医院药剂科,山东 临沂 276000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3351-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.16

摘要 目的:为进一步贯彻落实国家基本药物制度提供参考。方法:对我院2014年1月1日—6月30日门诊及住院患者药品消耗数据进行统计、分析。结果:我院国家基本药物品种数占全院药品总品种数的37.38%(228/610),国家基本药物销售金额占全院药品总销售金额的9.80%(817.02万元/8 338.12万元)。销售金额排序前20位的国家基本药物品种中,抗肿瘤药与调节水、电解质及酸碱平衡药占主导。结论:我院在使用国家基本药物的品种比例和金额比例上偏低。建议相关部门应明确国家基本药物在肿瘤专科医院的配备使用要求,使国家基本药物目录中抗肿瘤药物品种的遴选更具合理性、科学性,合理增加与肿瘤疾病治疗相关的辅助用药品种;医院也应采取有效措施,提高国家基本药物使用率。

关键词 肿瘤医院;国家基本药物;用药分析

Analysis of the Utilization of National Essential Medicines in a Cancer Hospital of Shandong Province in the First Half Year of 2014

LI Feng-ling, ZHANG Xiu-jie (Dept. of Pharmacy, Linyi Cancer Hospital, Shandong Linyi 276000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for the further implementation of national essential medicines. **METHODS:** The drugs consumption data of outpatients and inpatients in our hospital from Jan. 1 to Jun. 30, 2014 were statistically analyzed. **RESULTS:** Variety numbers of national essential medicines in our hospital occupied 37.38% (228/610) in total drugs variety numbers of the whole hospital, consumption sum of national essential medicines occupied 9.80% (817.02 million yuan/8 338.12 million yuan) in all drugs consumption sum. The first 20 national essential medicines listed in consumption sum were mainly anti-cancer drugs and water, electrolyte and acid-base balance regulation drugs. **CONCLUSIONS:** In the utilization of national essential medicines, variety proportion and consumption sum ratio in our hospital are relatively low. It is suggested to make clear the use requirements of national essential medicines in cancer hospitals to make more reasonable and scientific selection of anti-tumor medicines in National Essential Medicines List and reasonably increase the assistant medicines related to the treatment of neoplastic diseases; hospitals should take effective measures to promote the usage rate of national essential medicines.

KEYWORDS Cancer hospital; National essential medicines; Drug analysis

本研究结果显示,单药组患者总有效率显著高于联合组,再栓塞率、病死率均显著低于联合组,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者肺动脉血气指标均显著高于同组治疗前,且单药组高于联合组,差异均有统计学意义;而两组患者出血率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,低分子肝素治疗癌症相关性APTE的疗效显著优于低分子肝素联合华法林,且安全性相当。由于本研究纳入的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 李四琳.急性肺血栓栓塞的临床诊治分析[J].中国实用医药,2013,8(5):133.
- [2] Alex CS. Managing oral anticoagulation requires expert experience and clinical evidence[J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2006,1(21):91.
- [3] 吴苏华,李元华.低分子肝素联合间歇气压治疗预防ICU

重症患者深静脉血栓形成效果观察[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(33):84.

- [4] 林红,陈晶,李群,等.间歇气压疗法联合低分子肝素钙预防腰椎间盘突出症患者下肢静脉血栓形成的研究[J].护理实践与研究,2012,9(21):112.
- [5] 中华医学会重症医学分会.ICU患者深静脉血栓形成预防指南:2009[J].中华内科杂志,2009,48(9):788.
- [6] 陈建英.肺血栓栓塞56例临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(9):907.
- [7] 朱建辉,黎兰芳,吴政庚,等.生脉联合血栓通预防深静脉血栓形成的临床观察[J].中国医药导报,2010,7(20):66.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会.肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南:草案[J].中华结核和呼吸杂志,2001,24(5):259.
- [9] 王丽萍,王在义.华法林在肺栓塞抗凝治疗中的影响因素[J].国际呼吸杂志,2013,33(8):632.
- [10] 林梓卿,吴同果,郭晓碧,等.低分子肝素治疗急性肺栓塞疗效分析[J].实用医学杂志,2008,24(4):640.

*主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:lzgx@126.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:xiujier@sina.com

(收稿日期:2015-05-05 修回日期:2015-07-07)

(编辑:陈宏)