

ACS患者首次医疗接触时的 规范药物治疗

中山大学孙逸仙纪念医院 心内科

耿登峰

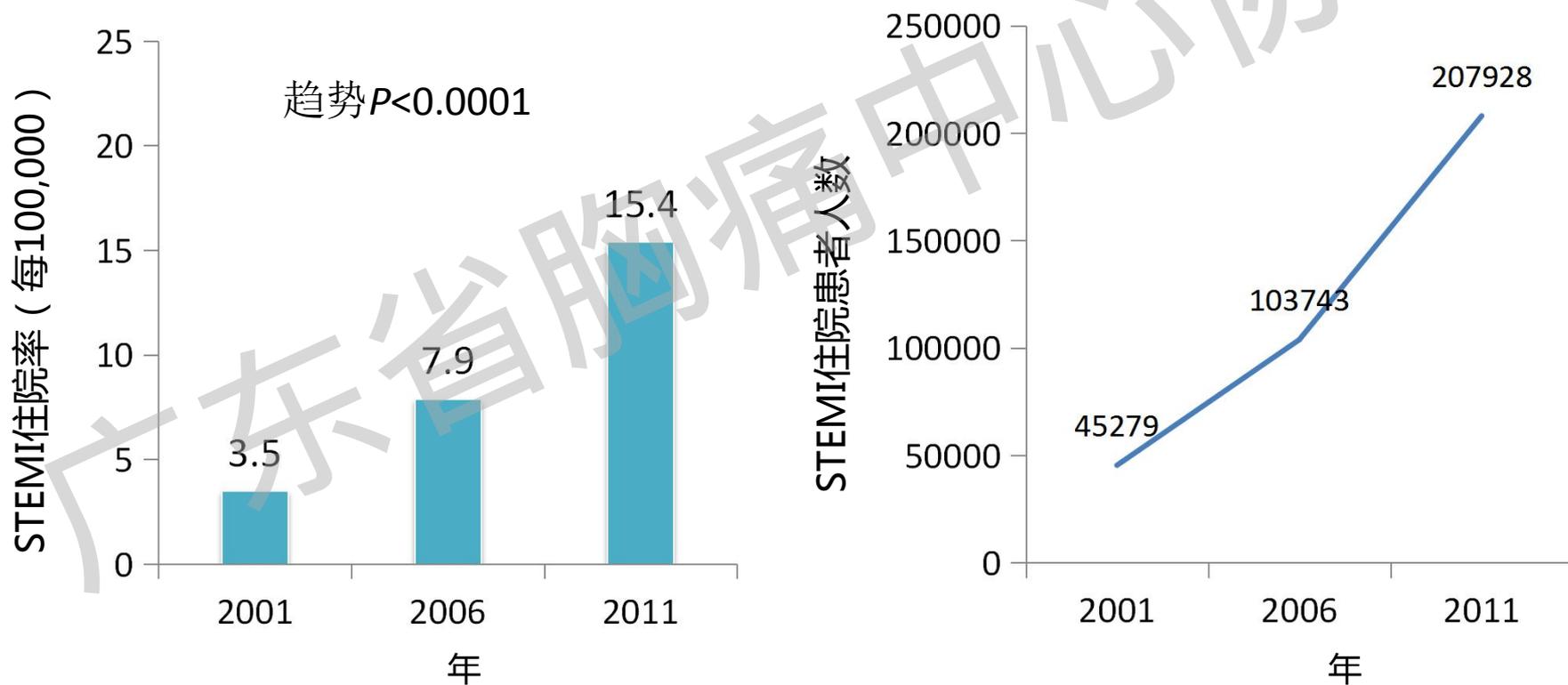
内容

**ACS患者疾病的特点：发病急，
死亡率高，需尽早治疗**

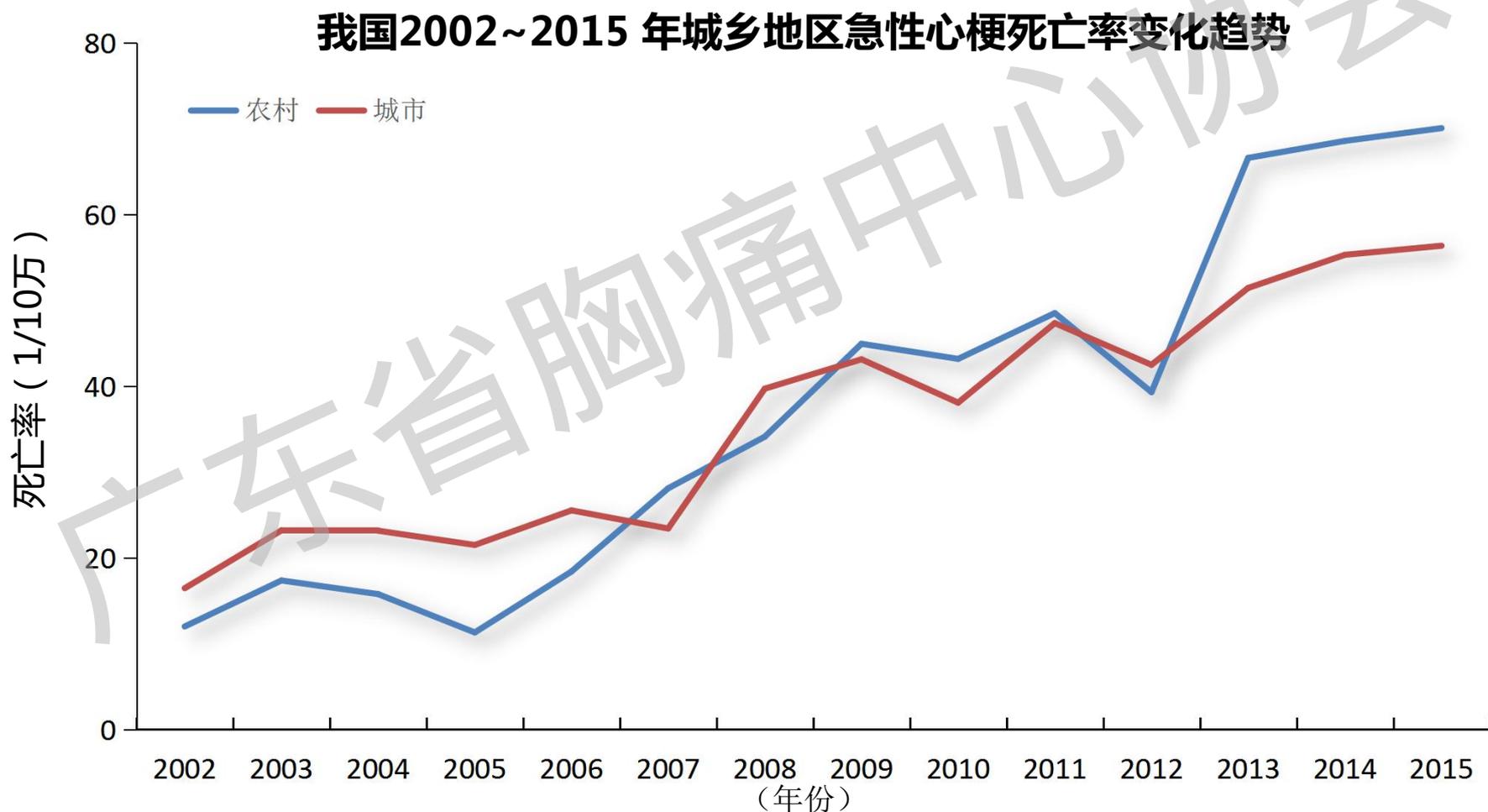
ACS患者急性期规范药物治疗

China PEACE研究： 中国STEMI患者人数持续增加

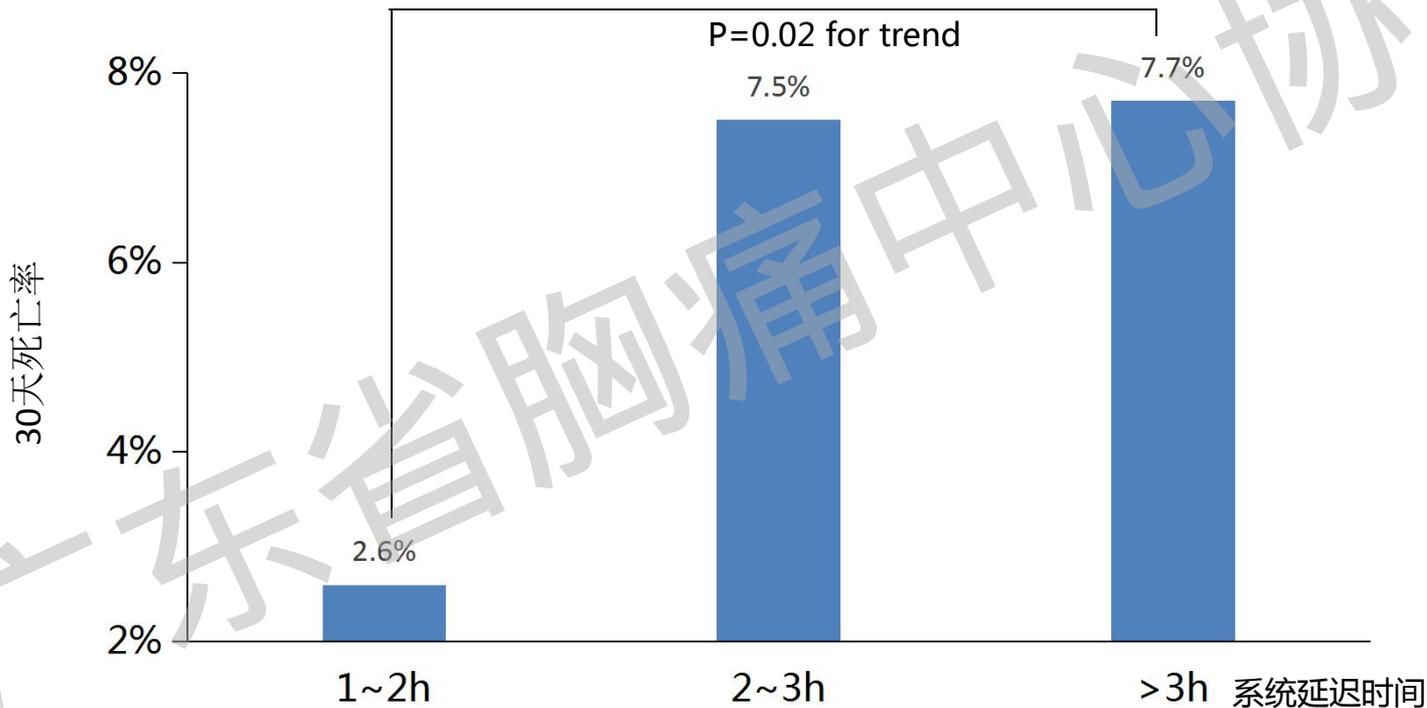
China PEACE研究对2001-2011年间13815例急性ST段抬高型心肌梗死（STEMI）患者进行分析，结果显示：2001-2011年因STEMI住院率逐年上升



2016中国心血管病报告： 我国 AMI 死亡率总体呈上升趋势



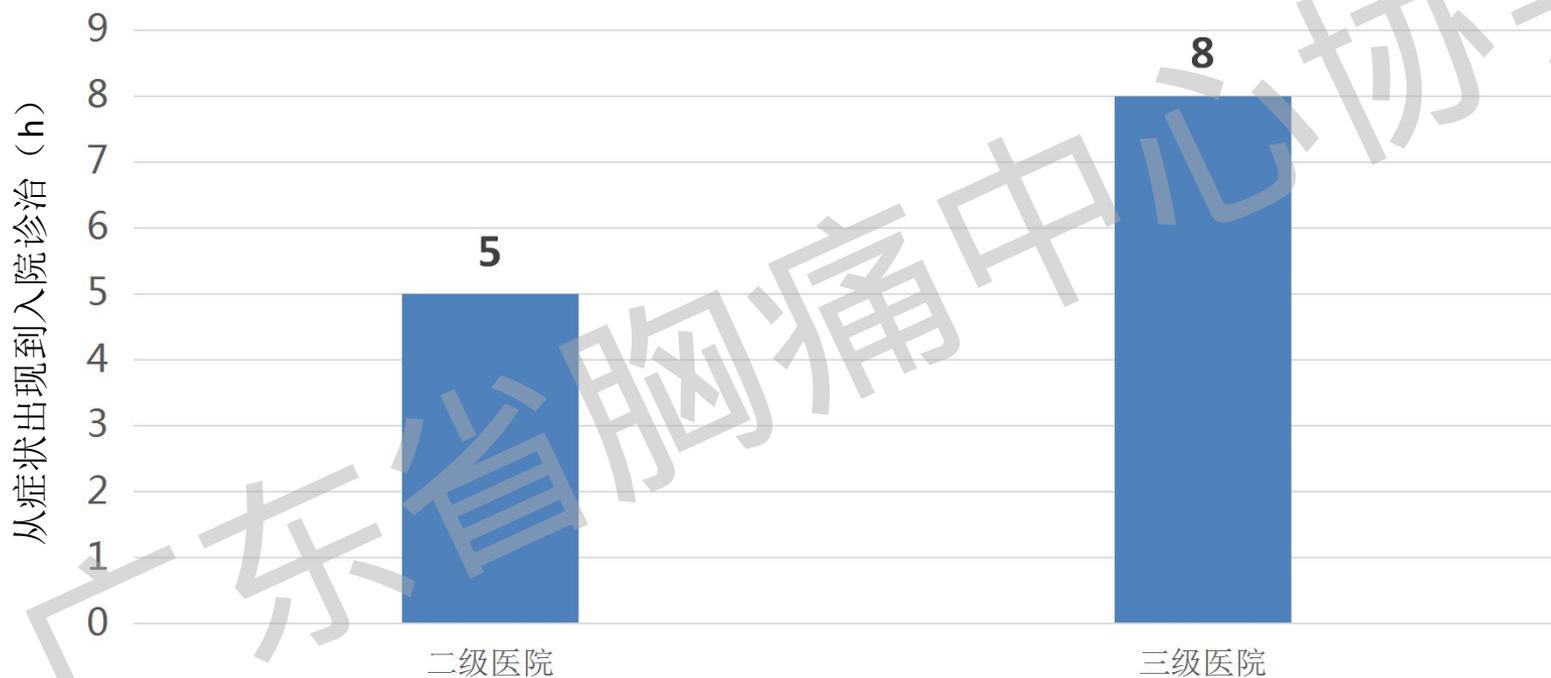
救治时间延迟 是导致ACS患者死亡率高的原因之一



*系统延迟包括：EMS延迟、DIDO、转运时间和D2B/D2N时间

来自DANAMI-2 (Danish Acute Myocardial Infarction-2) 研究的1572例STEMI患者随机接受溶栓或直接PCI治疗，观察系统延迟时间与死亡率的关系。

我国ACS患者存在明显救治延迟



中国急性冠脉综合征临床路径研究(CPACS)显示,患者求治延迟明显,从症状出现到入院诊治在二级医院为5 h,三级医院长达8 h

国家卫生计生委文件： 最大限度地缩短早期救治时间

国家卫生和计划生育委员会办公厅

国家卫生计生委办公厅关于提升 急性心脑血管疾病医疗救治能力的通知

各省、自治区、直辖市卫生计生委，新疆生产建设兵团卫生局：

为建立科学的急性心脑血管疾病区域协同医疗救治体系，**最大限度地缩短早期救治时间**，提高急性心脑血管疾病救治成功率，降低病死率、致残率，有效降低疾病负担，现就提升急性心脑血管疾病医疗救治能力有关工作通知如下：

优化流程缩短早期救治时间

急诊

- 入EICU时间，首份心电图时间，肌钙蛋白时间
- 术前谈话，术前药
- 急诊收费和办住院时间
- 后勤运送效率
- 急诊到导管室的转运时间

目录

**ACS患者疾病的特点：发病急，
死亡率高，需尽早治疗**

ACS患者急性期规范药物治疗

STE-ACS管理的目标

STE-ACS

- 立刻再灌注治疗

所有ACS

- 稳定并“钝化 (passivate)” 急性冠脉病变
- 预防血栓进一步形成
- 促进血栓的内源性溶解
- 降低狭窄程度
- 缓解缺血症状
- 预防严重不良事件 (例如死亡或MI)
- 提供长期二级预防方案

O'Gara PT et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-e140.

Steg PG et al. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-2619

Roffi M et al. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.

2017 ESC 指南：降脂治疗是STEMI常规治疗的重要组成部分

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

STEMI常规治疗贯穿急性期、亚急性期及长期治疗阶段

抗血小板治疗

降脂治疗

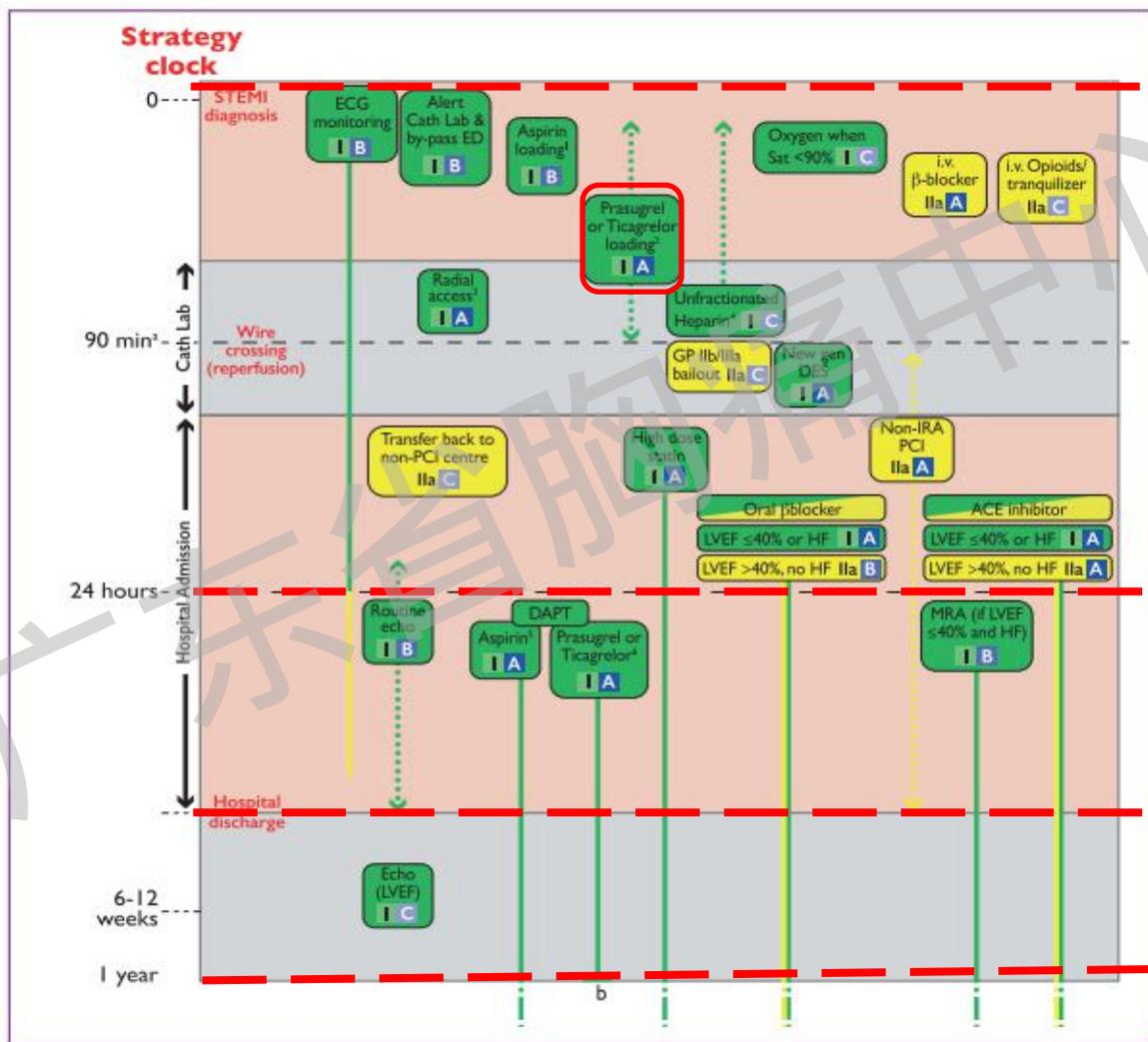
β 受体阻滞剂

ACEI/ARB

MRA

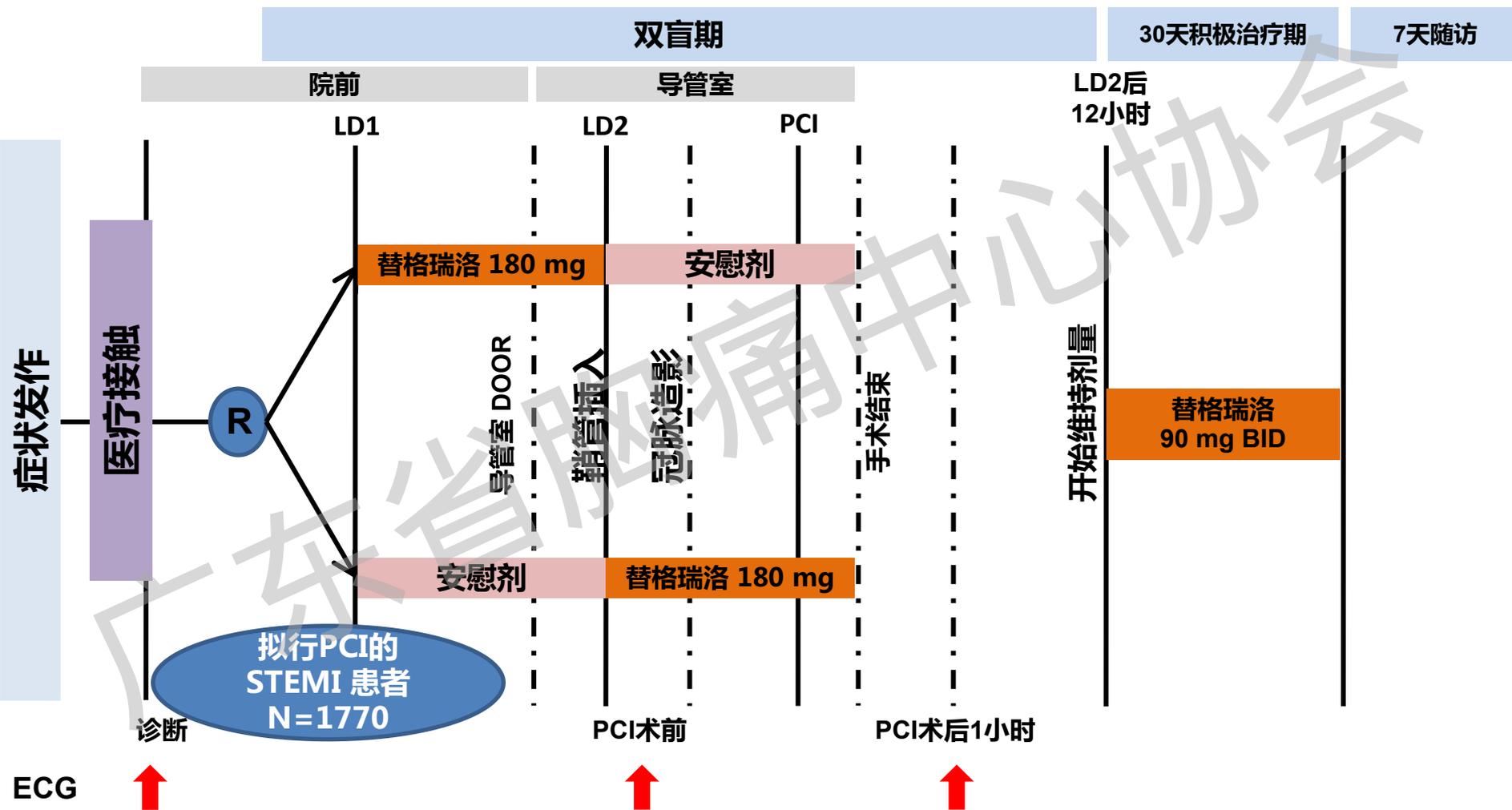
新指南推荐：STEMI关键时间节点管理

STEMI时间节点管理策略

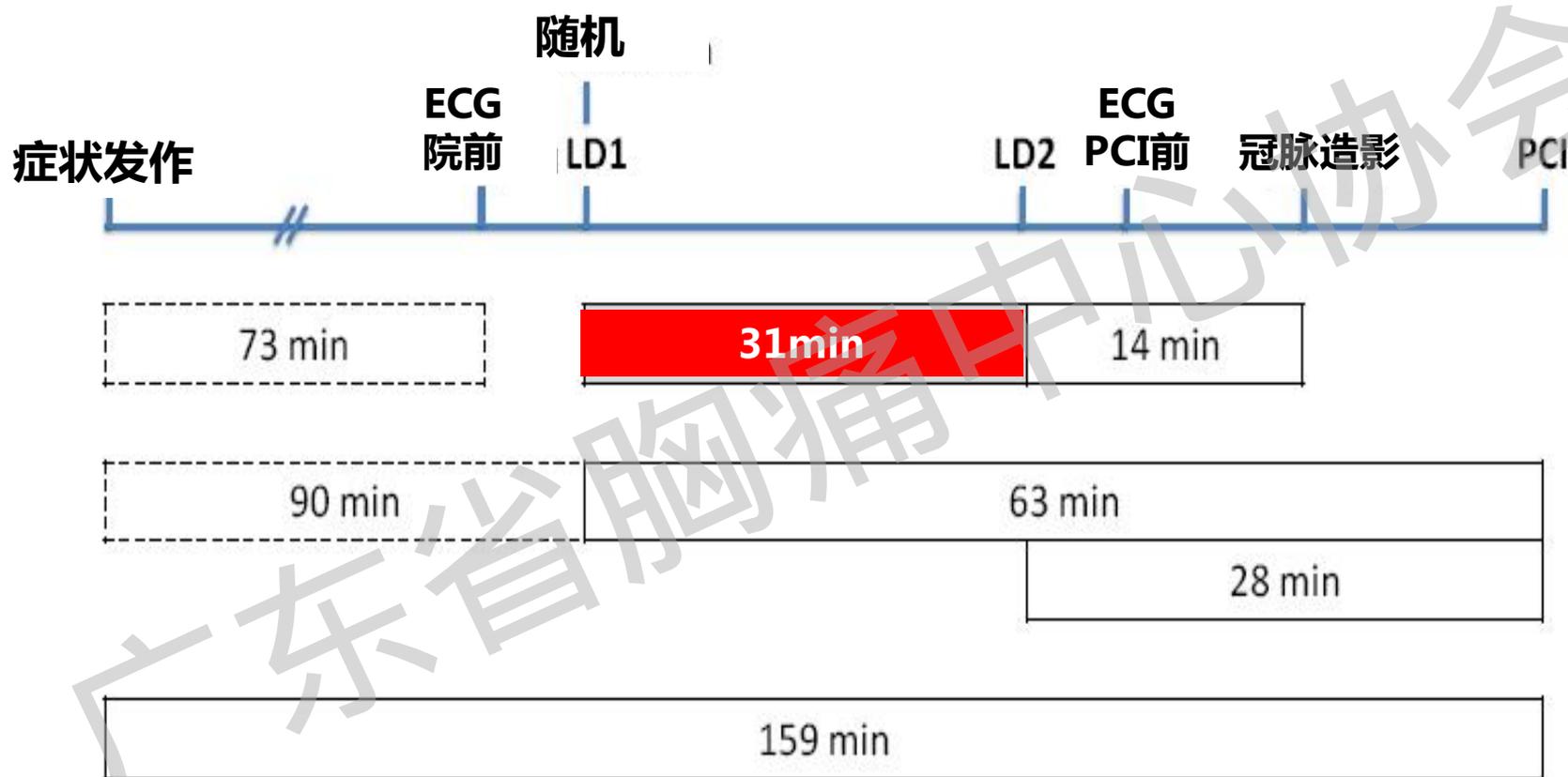


入院24小时内	抗凝 抗血小板 强化他汀
入院期间	坚持上述治疗
出院后一年内	坚持上述治疗

ATLANTIC研究：研究设计



院前 vs 院内启动替格瑞洛：仅相差31分钟

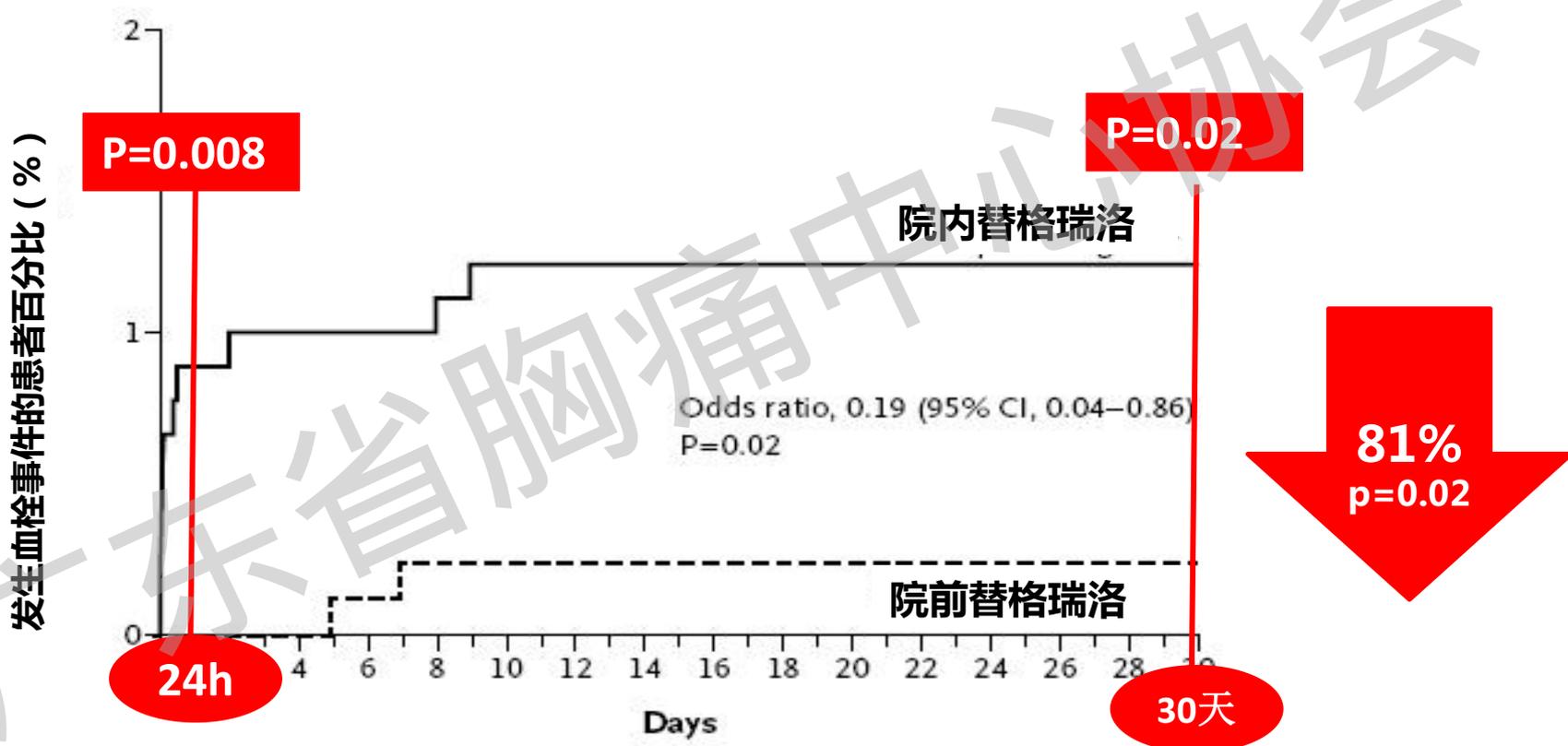


LD1：替格瑞洛第1次负荷量

LD2：替格瑞洛第2次负荷量

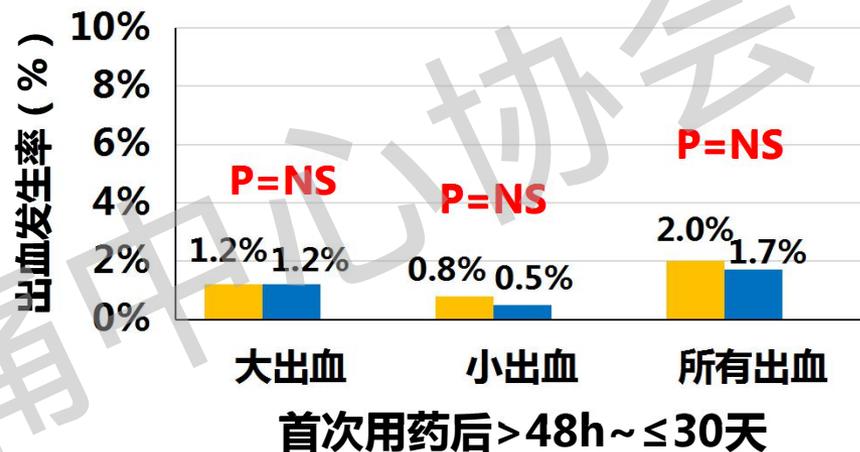
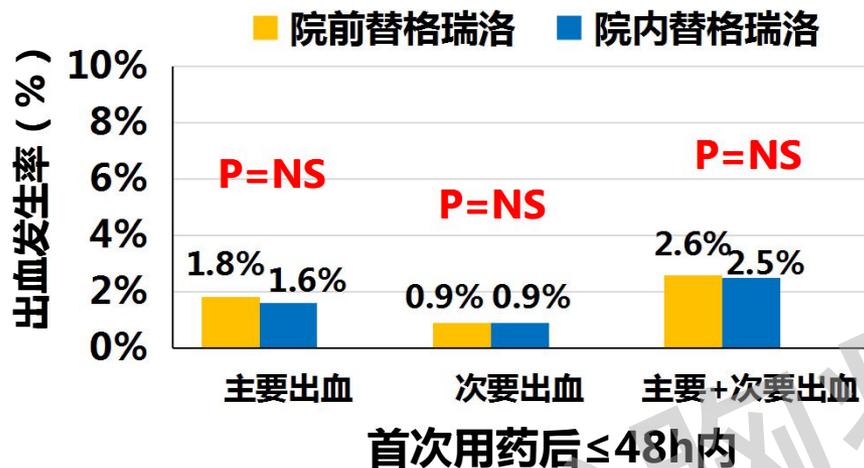
ATLANTIC研究：支架内血栓

术后30天内确定的支架血栓发生率

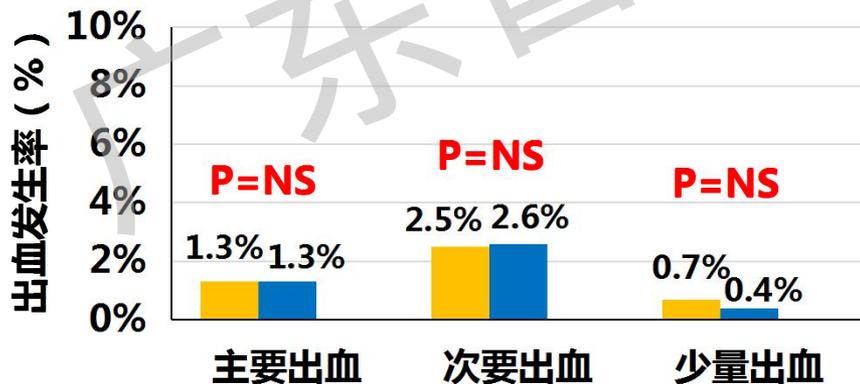


ATLANTIC研究：出血风险

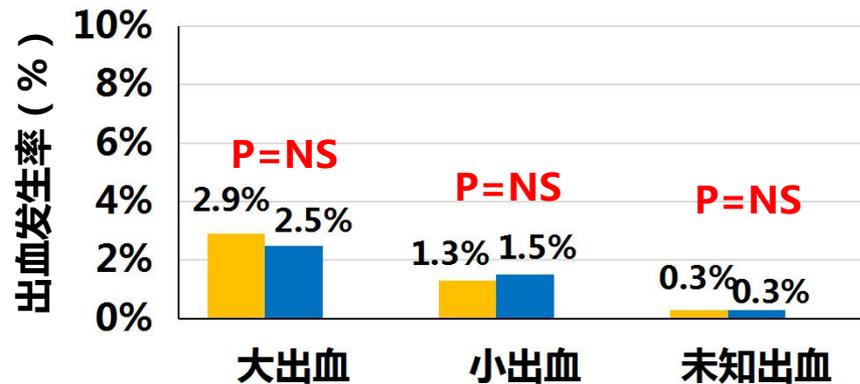
依据PLATO标准定义的出血事件



依据TIMI标准的30天内出血事件

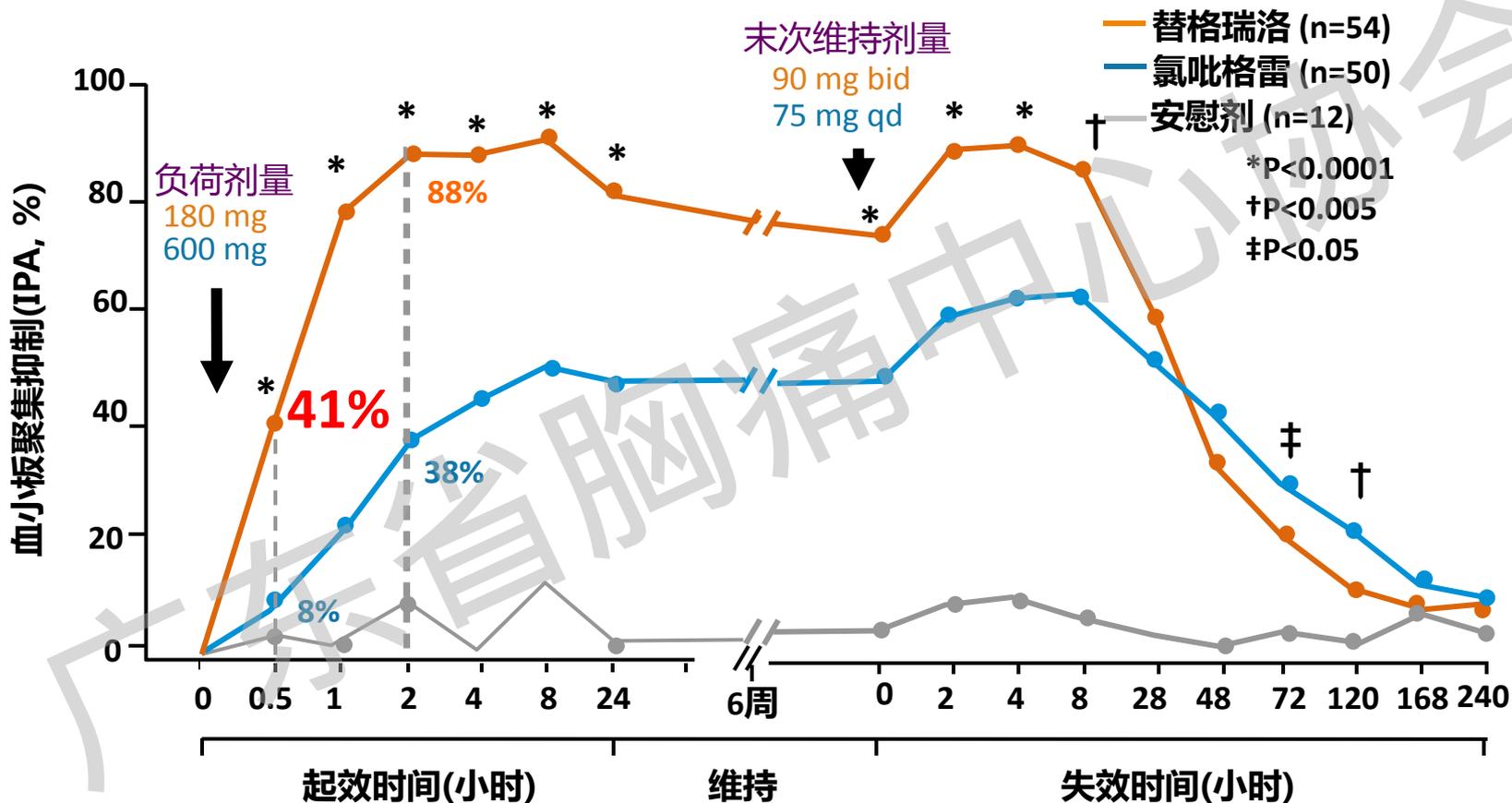


依据STEEPLE标准的30天内出血事件



ONSET/OFFSET研究

替格瑞洛30分钟IPA达41%，2小时88%，8小时87-89%

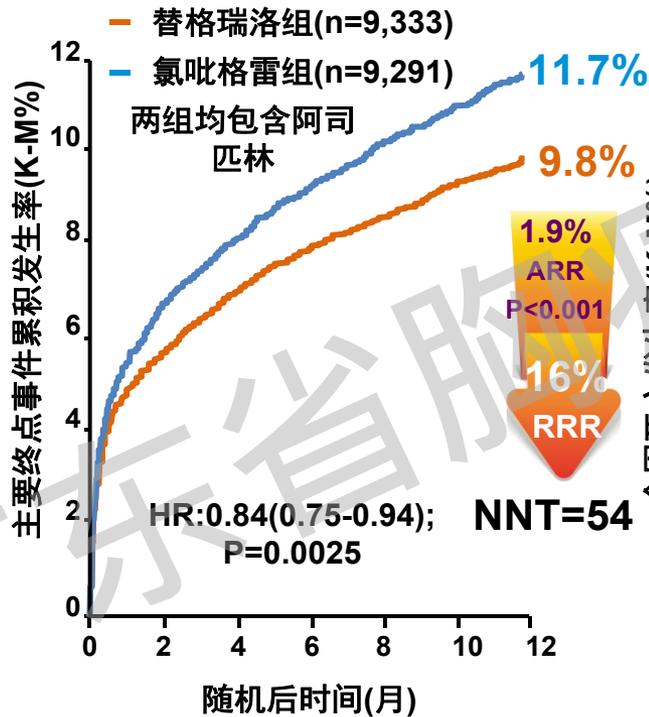


ONSET/OFFSET研究：多中心、随机、双盲研究，服用阿司匹林75-100mg qd的基础上，观察替格瑞洛与氯吡格雷血小板聚集抑制

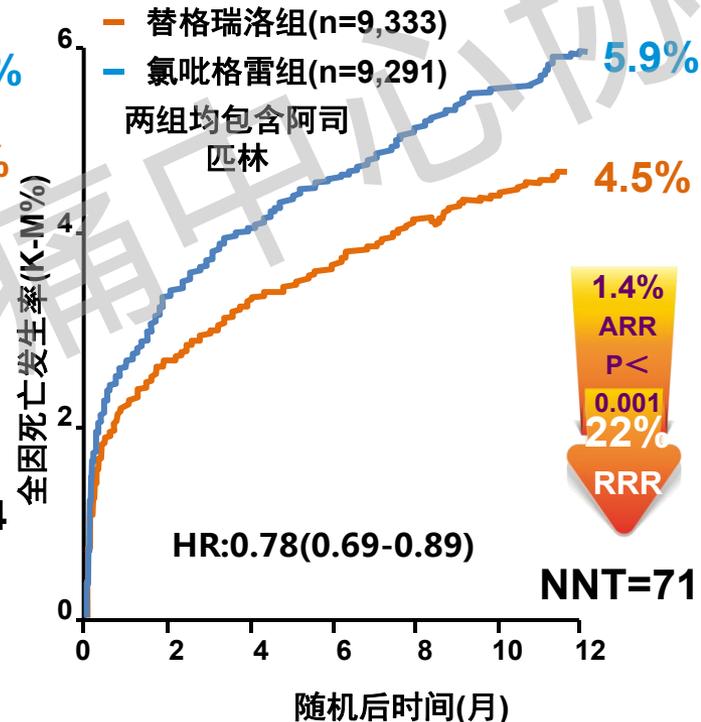
PLATO研究：随访12个月，

替格瑞洛较氯吡格雷显著降低ACS患者主要终点和全因死亡

主要终点事件（随访1年）



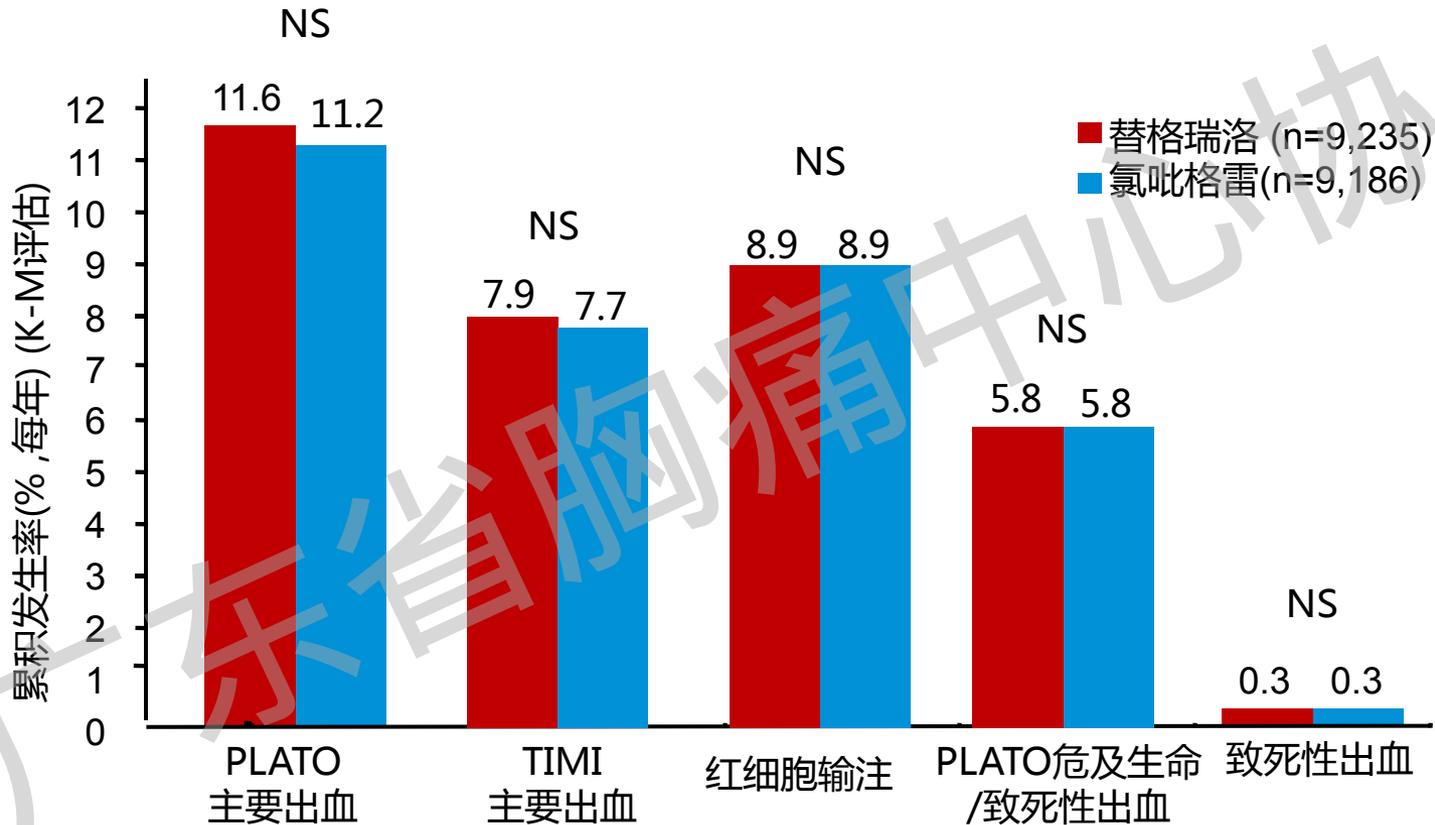
全因死亡（随访1年）



PLATO研究：国际多中心、双盲、双模拟、随机对照研究，入组18624例ACS患者，在阿司匹林基础上，随机给予替格瑞洛180mg负荷剂量，90mg bid维持剂量，或氯吡格雷300-600mg负荷剂量，75mg qd 维持剂量。随访1年，主要疗效终点：心血管死亡、心梗（排除无症状心梗）和卒中的复合终点。主要安全性终点：PLATO定义的总体主要出血

PLATO研究：

替格瑞洛 vs 氯吡格雷，不增加主要出血风险



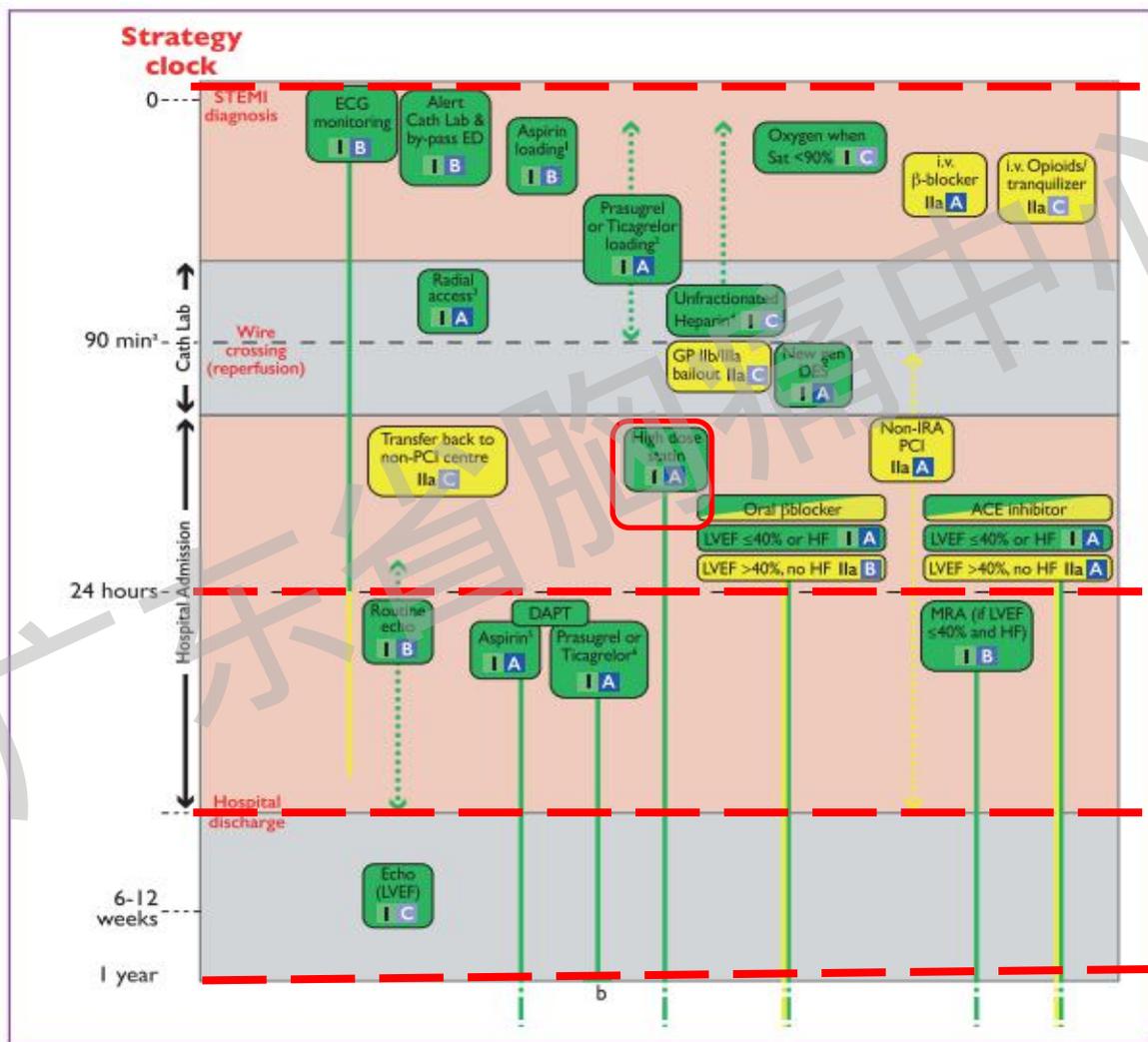
RRR：相对风险降低；CV：心血管；MI：心肌梗死

PLATO：国际多中心、双盲、随机对照研究，ACS患者n=18624例，阿司匹林基础上随机给予替格瑞洛180mg 负荷剂量，90mg bid维持，或氯吡格雷300-600mg负荷剂量，75mg/d维持。随访1年，**主要疗效终点**：心血管死亡、心梗(排除无症状心梗)和卒中的复合终点。**主要安全性终点**：PLATO定义的总体主要出血

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045-1057
2. James S, et al. Am Heart J 2009;157:599-605.
3. Data on file. EMEA submission: Section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

新指南推荐：STEMI关键时间节点管理

STEMI时间节点管理策略



入院24小时内

抗凝
抗血小板
强化他汀

.....

入院期间

坚持上述治疗

出院后一年内

坚持上述治疗

PROVE IT 研究：试验设计

4,162 例ACS (<10 days) 患者

阿司匹林 + 标准药物治疗

标准他汀治疗
(Pravastatin 40 mg)

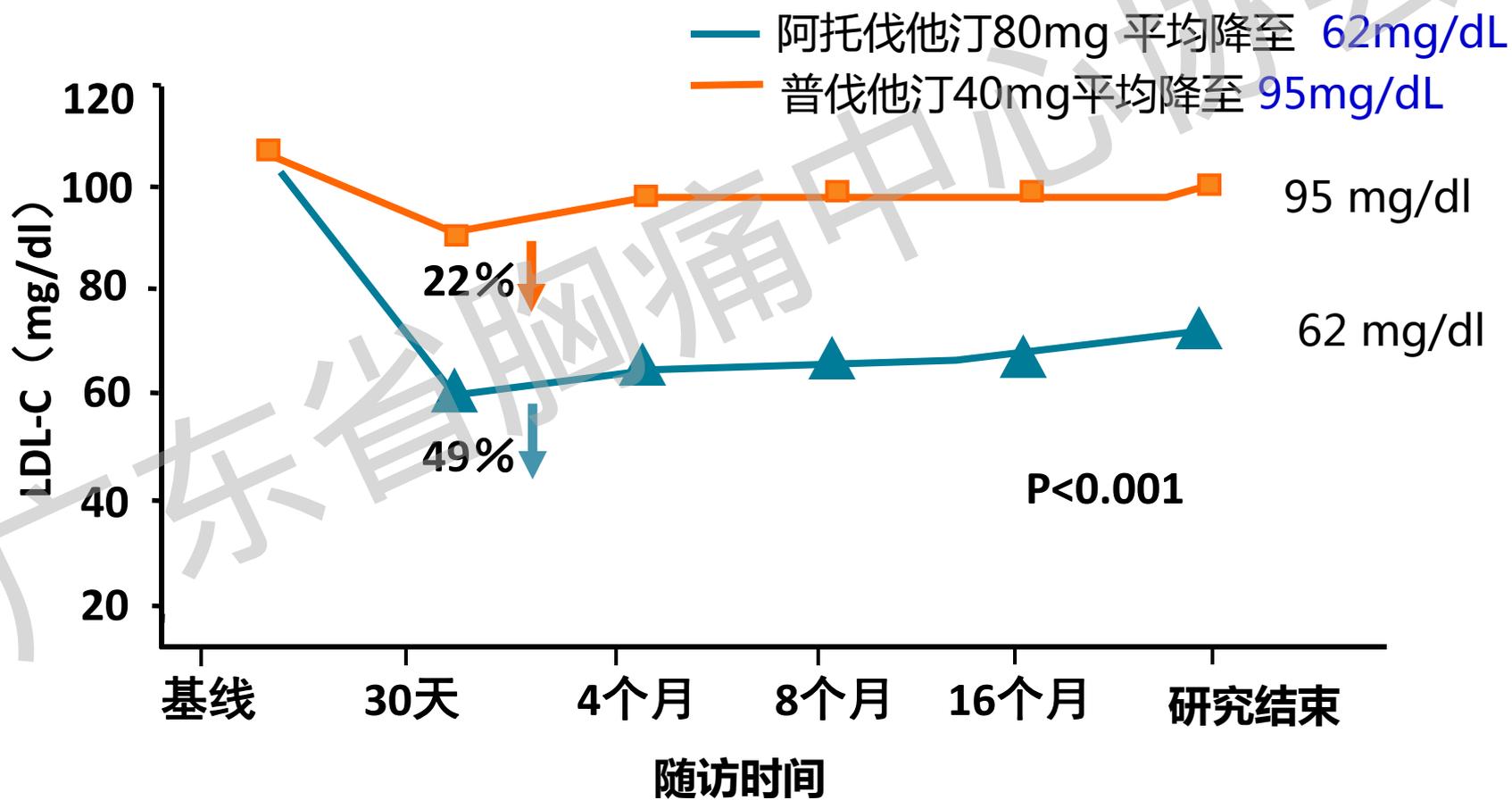
强化他汀治疗
(Atorvastatin 80 mg)

2x2 析因分析: gatifloxacin versus placebo

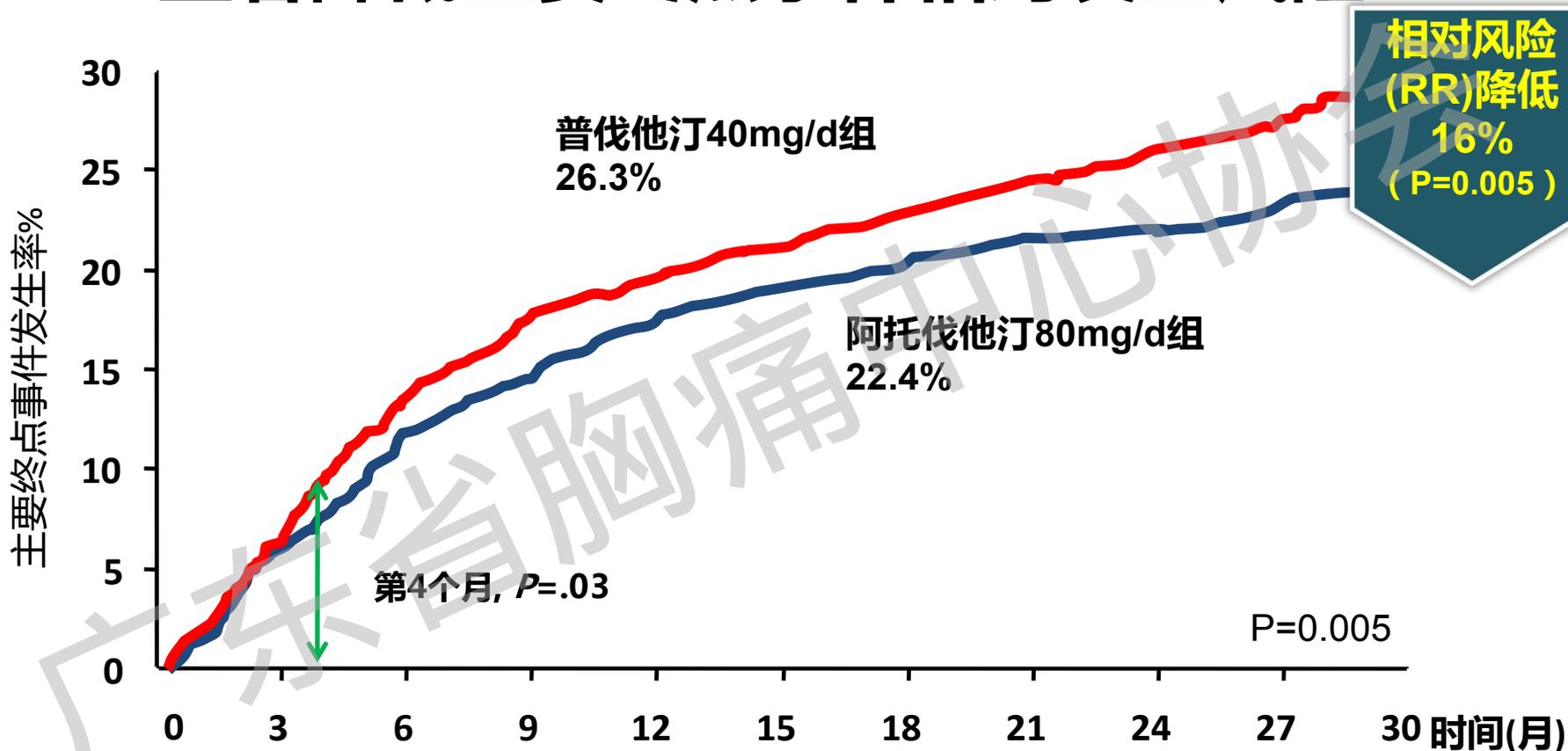
随访：平均 2 年(>925 事件)

一级终点: 死亡，心肌梗死，需住院治疗的UA，血运重建 (随机分组后>30 天), 或中风

PROVE IT研究：LDL-C变化



PROVE IT研究：ACS患者强化他汀治疗 显著降低主要终点事件相对发生风险



随机对照研究，入选4162例急性心梗或高危不稳定性心绞痛发病10天内的患者，随机给予阿托伐他汀80mg/d或普伐他汀40mg/d，平均随访24个月。主要终点事件：全因死亡、心梗、不稳定性心绞痛需再次入院、血运重建（至少在随机30天后发生）和卒中

强化他汀在东亚人中的证据

广东省胸痛中心协会

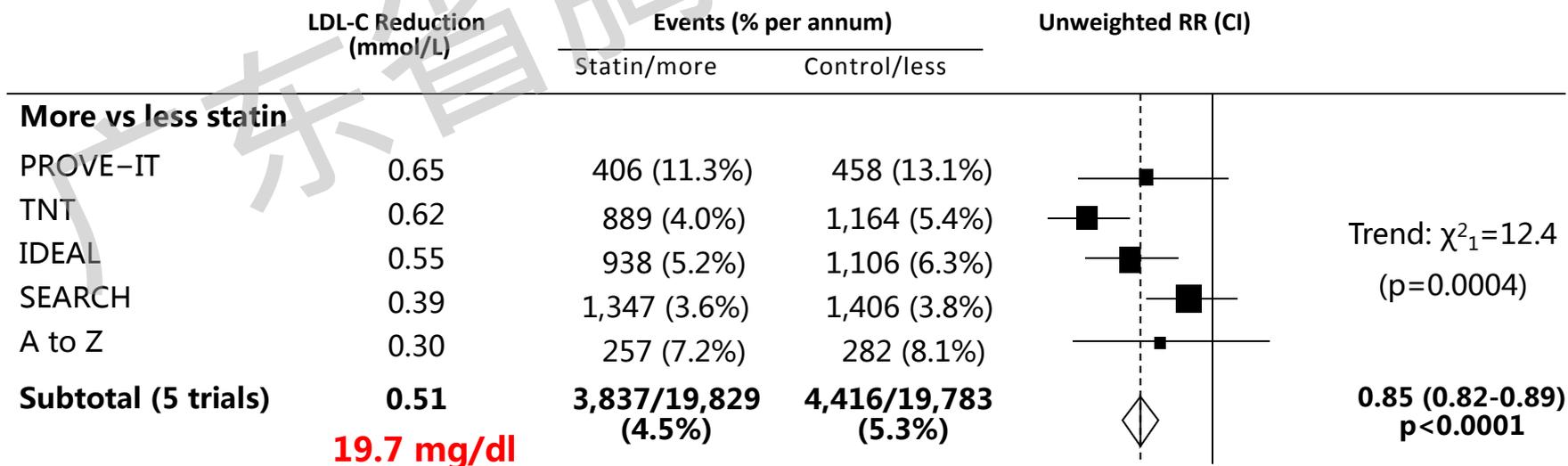
REAL-CAD研究：背景

Recommendations for Lipid-lowering Therapy in Patients with Established CAD

ACC/AHA guideline: High-intensity statin therapy

atorvastatin 40/80 mg, rosuvastatin 20/40 mg, or simvastatin 80 mg

强化他汀 vs 中等强度他汀试验



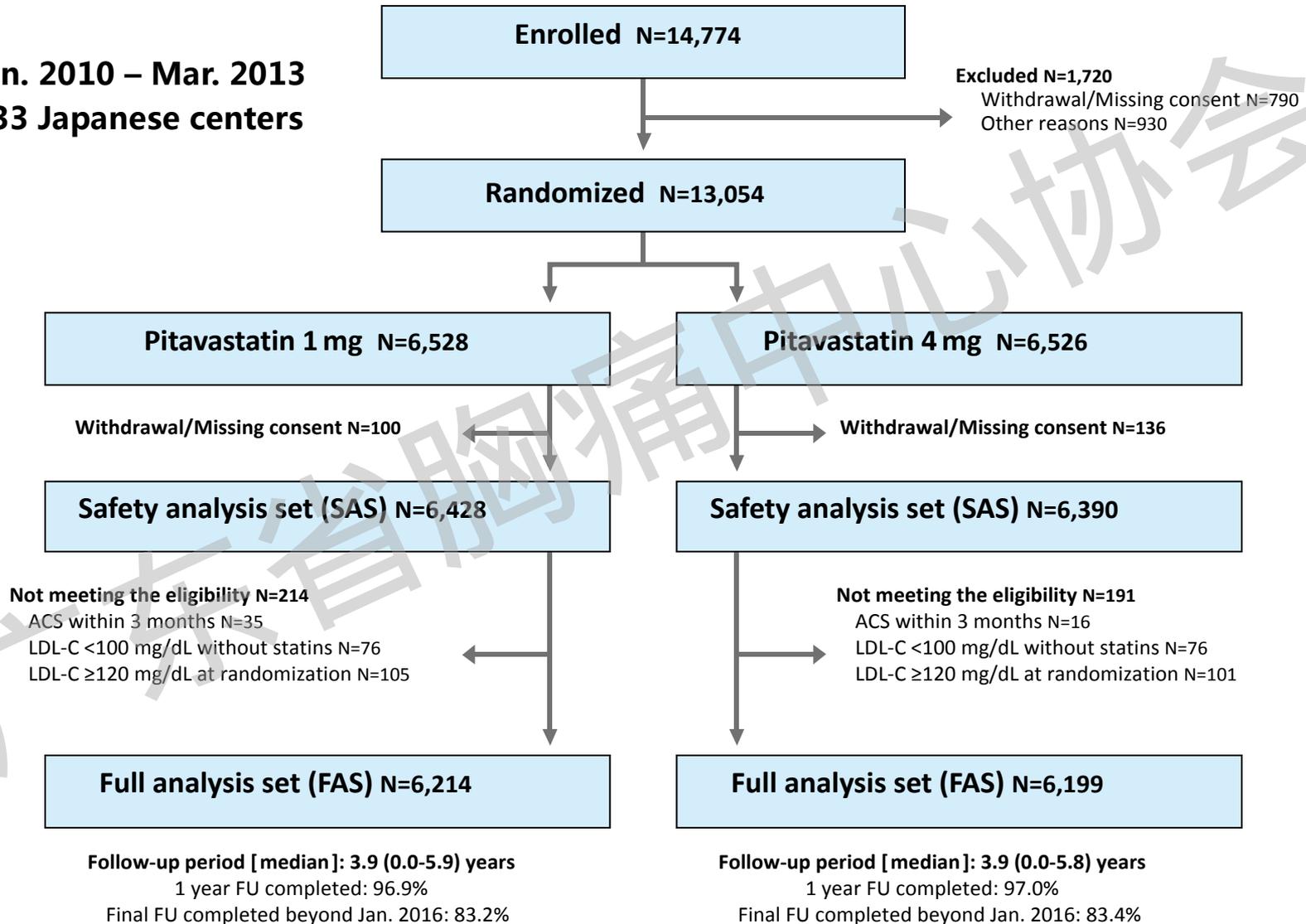
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet 2010; 376: 1670-81.

REAL-CAD研究：背景

- 高强度他汀治疗在日常临床实践中，尤其在日本，未广泛应用；
- 重要的原因是，在亚洲人群中“强化他汀 vs 中等强度他汀”没有明确的证据；
- 因此，设计了在日本降脂领域有史以来最大的临床试验，以明确高剂量他汀vs 低剂量他汀治疗是否对稳定性冠心病患者有益

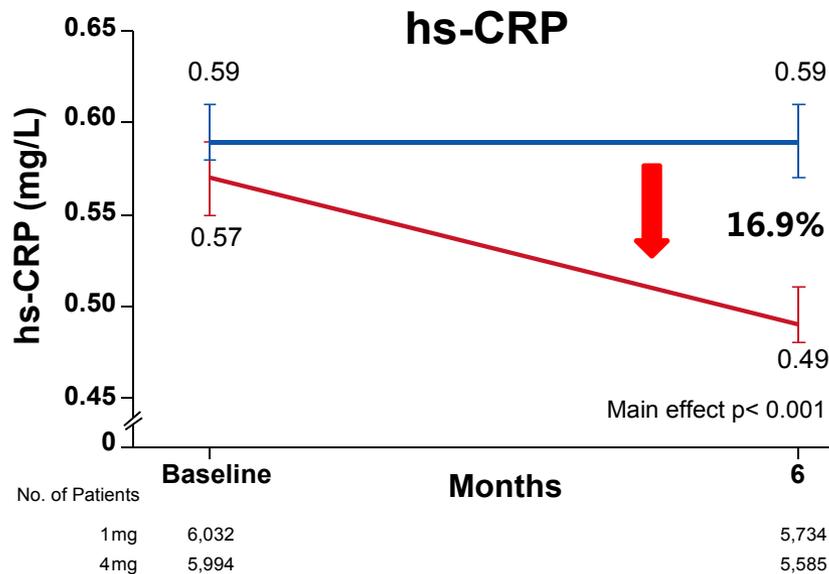
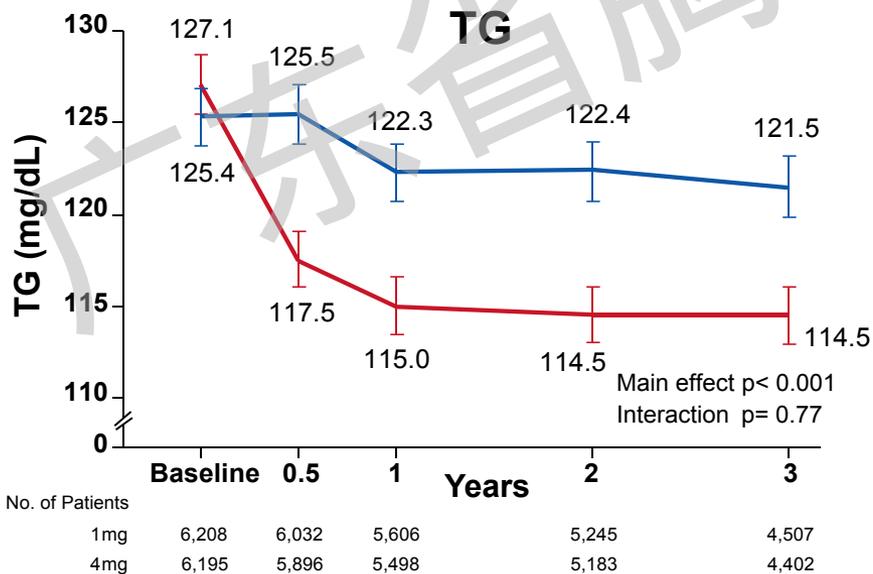
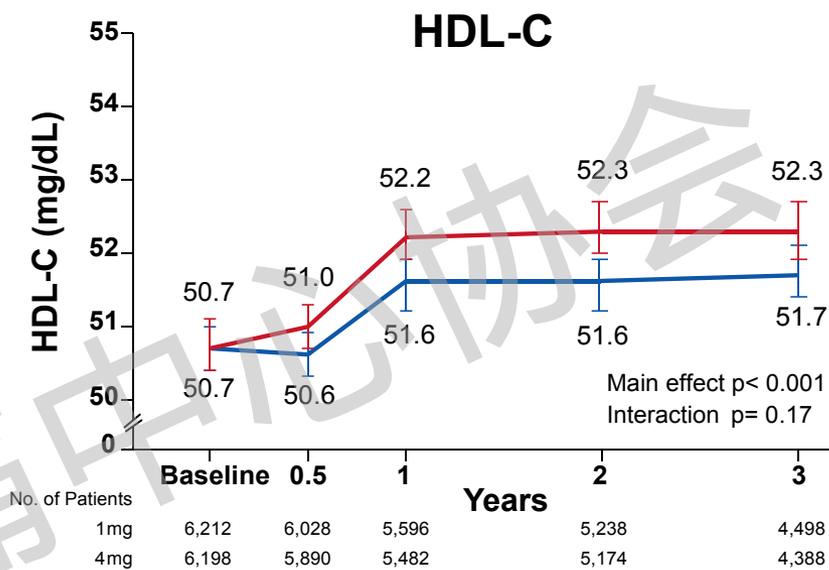
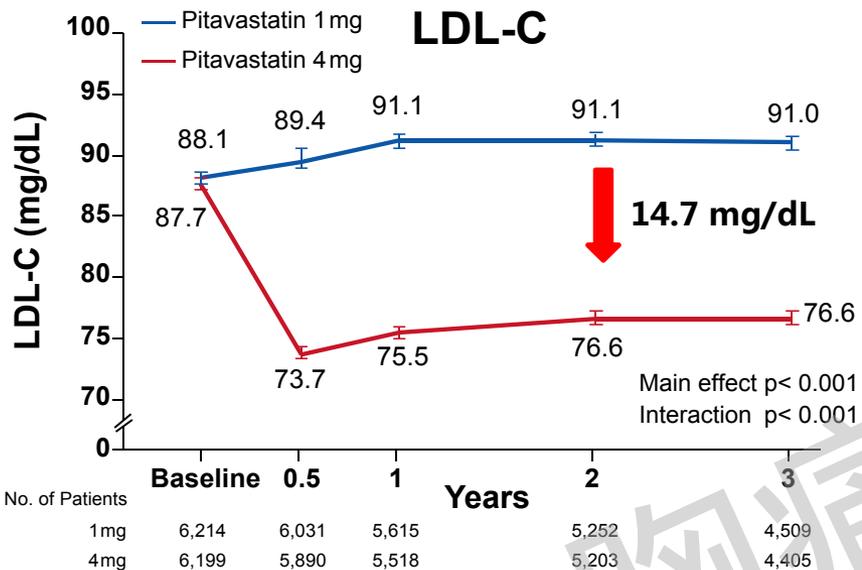
REAL-CAD研究：研究人群流程

Jan. 2010 – Mar. 2013
733 Japanese centers



中位随访3.9年

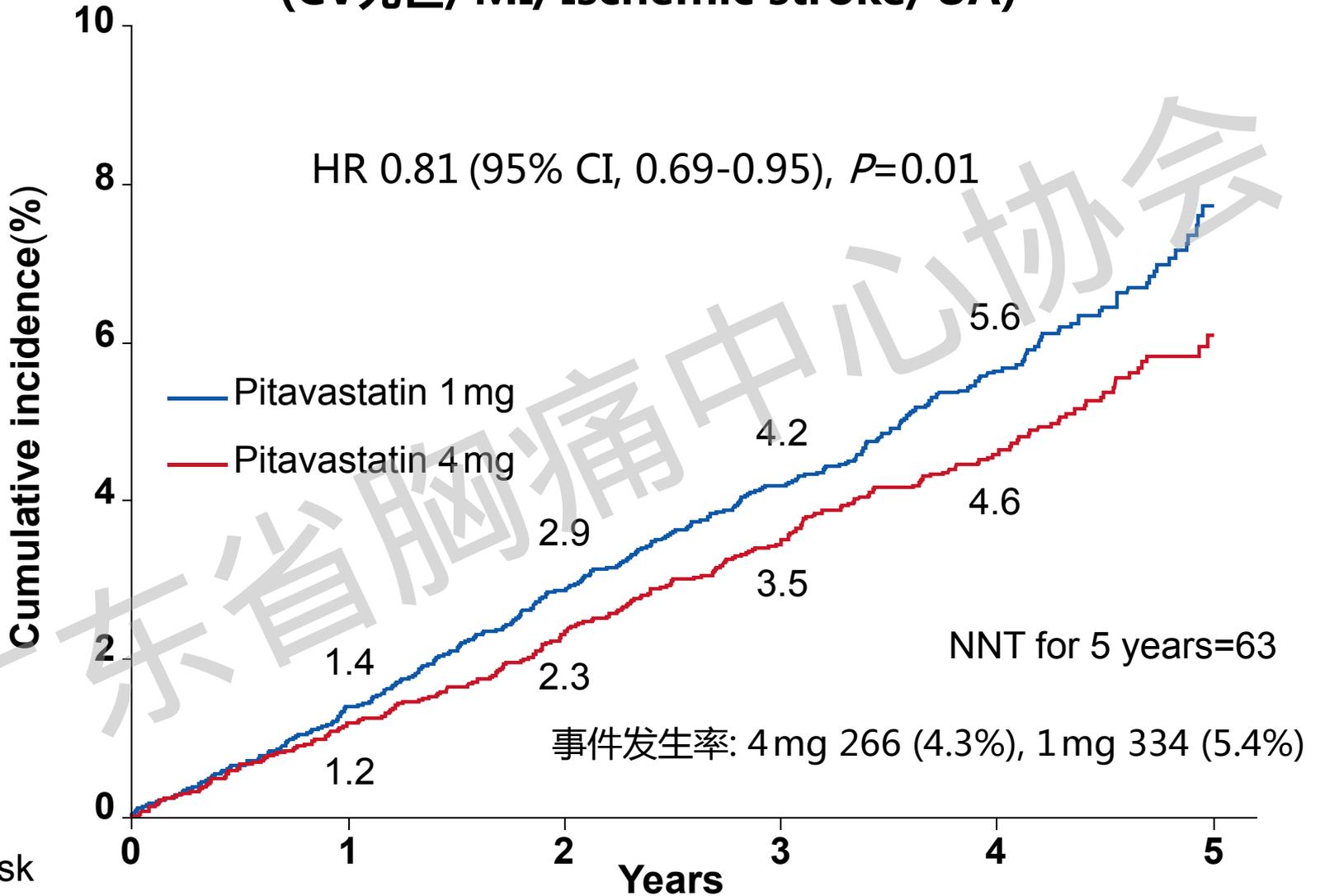
血脂指标及 hs-CRP 系列变化



主要终点

(CV死亡/MI/Ischemic stroke/UA)

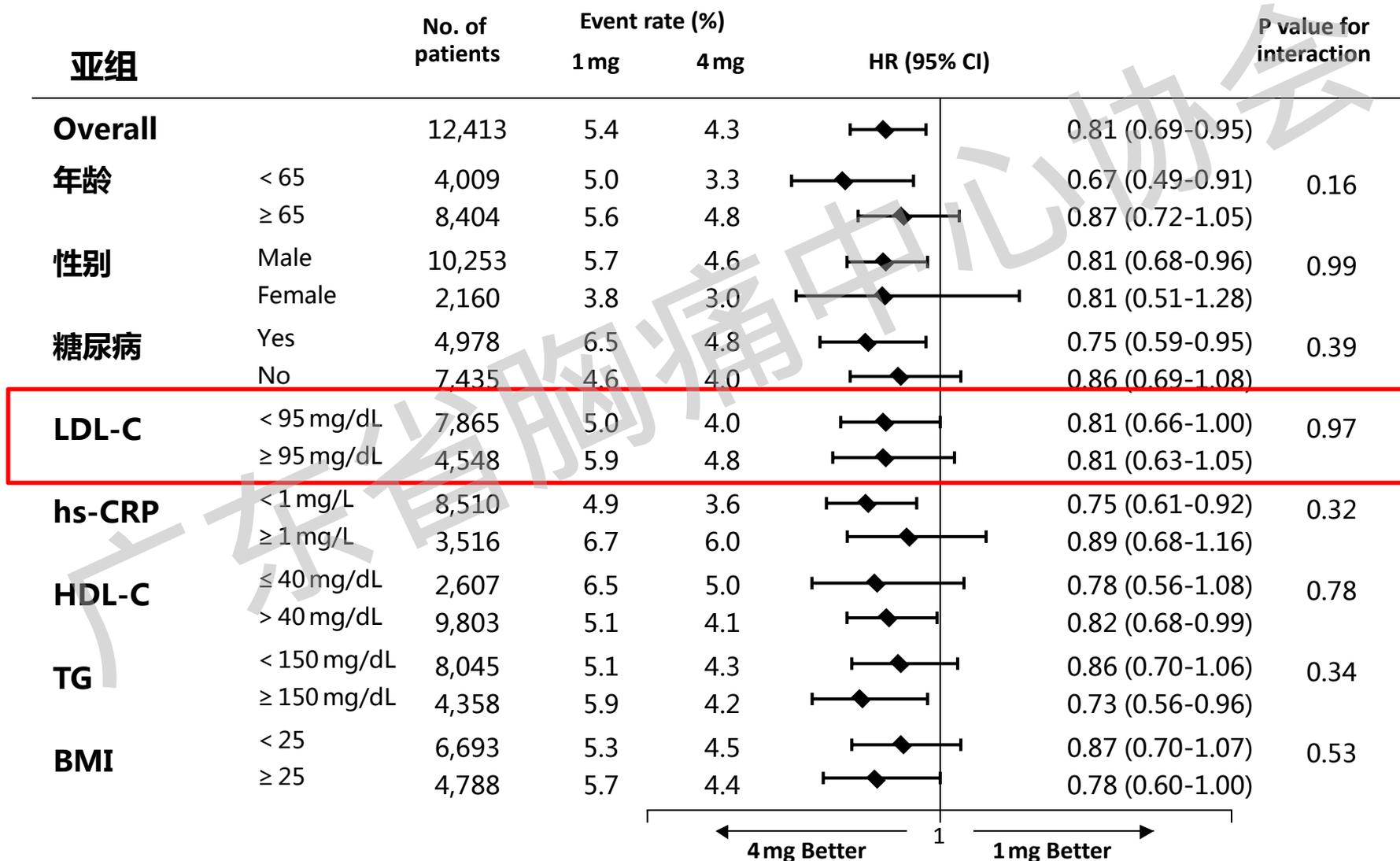
HR 0.81 (95% CI, 0.69-0.95), $P=0.01$



No. at risk	0	1	2	3	4	5
1 mg	6,214	5,743	5,321	4,501	2,760	593
4 mg	6,199	5,631	5,256	4,427	2,730	616

亚组分析

主要终点(CV death/ MI/ Ischemic stroke/ UA)



安全性终点

Event	Pitavastatin 1 mg Pitavastatin 4 mg P value		
	(N=6,428)	(N=6,390)	
不良反应— N (%)			
横纹肌溶解	1 (0.0)	2 (0.0)	0.62
肌痛	45 (0.7)	121 (1.9)	<0.001
新发糖尿病	279 (4.3)	285 (4.5)	0.76
实验室检查异常— N (%)			
ALT, AST, 或两者升高 ≥ 3 ULN	174 (2.7)	187(2.9)	0.46
CK 升高 ≥ 5 ULN	40 (0.6)	42 (0.7)	0.83
研究药物停用— N (%)	503 (8.1)	610 (9.8)	<0.001

REAL-CAD研究：结论

- 与低剂量他汀相比，高剂量他汀能够显著降低日本人群稳定性冠心病患者心血管事件
- 本研究建议，在当地批准的他汀剂量范围内，不论其基线LDL-C水平，给予高剂量的他汀治疗对稳定性冠心病患者是首选的他汀类药物治疗方案

新STEMI指南：强化他汀是STEMI的一线推荐！



European Heart Journal (2017) 38, 1–44
European Society of Cardiology

ESC GUIDELINES

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Borja Ibanez* (Chairperson) (Spain), Stefan James* (Chairperson) (Sweden), Stefan A. Gøtzvall (Norway), Manuel J. Antunes (Portugal), Chiara Bucciarelli-Ducci (UK), Héctor Bueno (Spain), Alida L. P. Calorito (Italy), Filippo Creca (Italy), John A. Goudevenos (Greece), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Adnan Kastrati (Germany), Mattie J. Lenzen (The Netherlands), Eva Prescott (Denmark), Marco Roffi (Switzerland), Marco Valgimigli (Switzerland), Christoph Varenhorst (Sweden), Pascal Vranckx (Belgium), Petr Widimsky (Czech Republic)

Document Reviewers: Jean-Philippe Collet (CPG Review Coordinator) (France), Søren Dalby Kristensen (CPG Review Coordinator) (Denmark), Victor Aboyans (France)

* Corresponding authors. The views and opinions expressed in this document are those of the authors and do not necessarily represent those of the ESC. ESC Guidelines are developed by the ESC and are not intended to be used as a legal basis for any action. ESC Guidelines are developed by the ESC and are not intended to be used as a legal basis for any action. ESC Guidelines are developed by the ESC and are not intended to be used as a legal basis for any action.

ESC Guidelines are developed by the ESC and are not intended to be used as a legal basis for any action. ESC Guidelines are developed by the ESC and are not intended to be used as a legal basis for any action. ESC Guidelines are developed by the ESC and are not intended to be used as a legal basis for any action.

© The European Society of Cardiology 2017. All rights reserved. For permission please email journals.permissions@oup.com

Lipid lowering therapies		
It is recommended to start high-intensity statin therapy^c as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I	A
An LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. ^{367,369,376,382}	I	B
It is recommended to obtain a lipid profile in all STEMI patients as soon as possible after presentation. ^{369,406}	I	C
In patients with LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (> 70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered. ^{376,382}	IIa	A

2017年 ESC STEMI管理指南推荐：

- 1、无论血脂水平，STEMI应**尽早启动强化他汀，并长期坚持 (I, A)**
- 2、LDL-C < 1.8 mmol/L (70mg/dL) ，**如基线LDL-C 1.8-3.5mmol/L (70-135mg/dL) ，建议LDL-C降低≥50% (I / B)**

新指南推荐：STEMI关键时间节点管理

Lipid lowering therapies		
It is recommended to start high-intensity statin therapy ^c as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I	A
An LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. ^{367,369,376,382}	I	B
It is recommended to obtain a lipid profile in all STEMI patients as soon as possible after presentation. ^{369,406}	I	C
In patients with LDL-C \geq 1.8 mmol/L (\geq 70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered. ^{376,382}	IIa	A

- 1、入院24小时内尽早启动强化他汀治疗，如阿托伐他汀40mg；
- 2、出院后长期坚持：STEMI患者应长期坚持强化他汀治疗，至少一年以上。

国内外ACS指南推荐“强化”他汀管理

所有无禁忌症的STEMI患者,应开始或继续**高强度**他汀治疗 (I,B)

若无禁忌症,所有NSTE-ACS患者应开始或继续**高强度**他汀治疗 (I,A)

若无禁忌症,所有NSTE-ACS患者入院后均应尽早开始**高强度**他汀治疗,并**长期**坚持 (I,A)

若无禁忌征,应尽早启动**强化**他汀治疗,并**长期**维持 (I,A)

若无禁忌症,STEMI 患者应尽早开始**高强度**他汀治疗,并**长期**坚持 (I,A)

2013 ACCF/AHA
STEMI 指南¹

2014 AHA/ACC
NSTE-ACS指南²

2015 ESC
NSTE-ACS指南³

2016 中国
NSTE-ACS指南⁴

2017 ESC
STEMI 指南⁵

1.O'Gara PT, et al. Circulation. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.

2.Amsterdam EA, et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 23;64(24):e139-228

3.Roffi M, et al. Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315.

4.中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中华心血管病杂志,2017,45(05):359-376.

5.Ibanez Bet al. Eur Heart J. 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

STEMI :ST段抬高心肌梗死

基于循证的阿托伐他汀® ACS强化他汀治疗方案

何时启动强化他汀治疗？

入院24小时内启动¹

强化他汀治疗的剂量？

阿托伐他汀40mg-80mg^{1,2}

强化他汀治疗的时间？

6个月-1年^{3,4}

1. 霍勇等. 中国介入心脏病学杂志 2014,22(1):4-6
2. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
3. Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
4. Liu Z, et al. Ann Pharmacother. 2016 Jun 15. pii: 1060028016654722. [Epub ahead of print]

总结

急性心梗疾病特点：发病急，死亡率高，需尽早治疗

急性心梗患者发病急，死亡率高，缩短救治时间是患者治疗成功以及存活与否的关键

ACS急性期规范药物治疗

- 急性期药物治疗规范化对于ACS患者救治及管理意义重大
- 药物选择应遵循：明确的适应症；充分循证医学证据；安全可操作的原则，如阿托伐他汀。

谢谢!

广东省胸痛中心协会