

# 特殊患者的溶栓治疗及救护车溶栓

河南大学附属郑州市第一人民医院 杨平

## 溶栓的优势

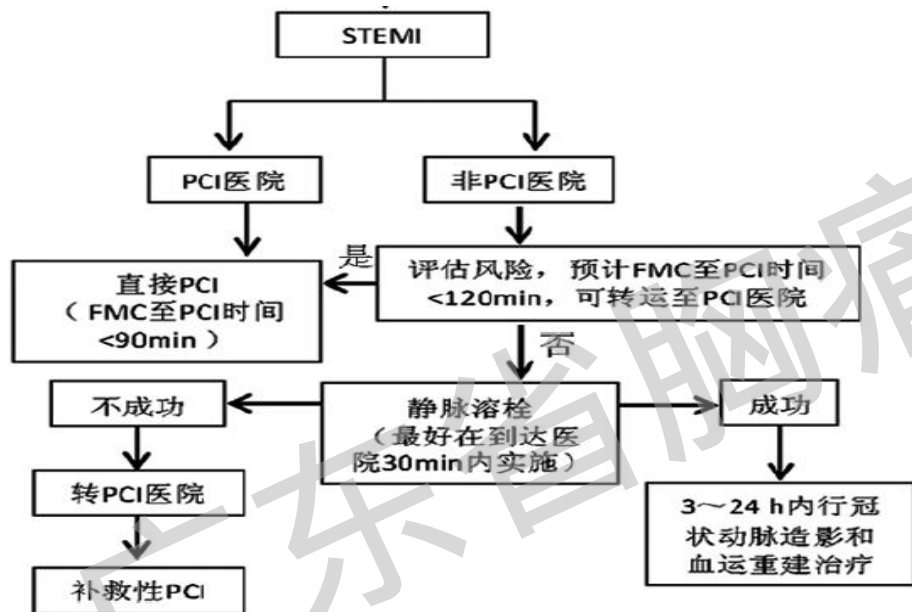
- **早**：任何地点、任何时间
- **快**：无时间延迟
- **易**：所有医生
- **廉**：价格低廉
- **好**：早期<3小时溶栓和PCI的再灌注效果相似

STEMI溶栓系  
一次性、关键性、  
机会性的  
时间窗治疗

第一地点、第一时间、第一速度、第一效果

提高再灌注成功率!!!

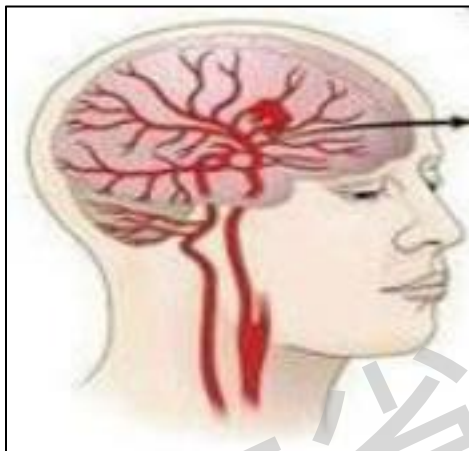
# 溶栓还是介入



## 2016中国PCI指南

- 对首诊可开展急诊PCI的医院，要求首次医疗接触（FMC）至PCI时间<90 min（I，A）。对首诊不能开展急诊PCI的医院，预计FMC至PCI的时间延迟<120 min时，应尽可能将患者转运至有直接PCI条件的医院（I，B）。
- 如预计FMC至PCI的时间延迟>120 min，对有适应证的患者，应于30 min内尽早启动溶栓治疗（I，A）。

# 溶栓治疗的拦路虎——出血



**颅内出血**  
发生率0.9%-1.0%



**内脏器官出血** 主要是  
消化道出血 发生率报道  
不一



**路径相关出血**  
股动脉路径风险更高

# 溶栓禁忌症

- ◆ 既往脑出血史或不明原因的卒中
- ◆ 已知脑血管结构异常
- ◆ 颅内恶性肿瘤
- ◆ 3个月内缺血性卒中（不包括4.5 h内急性缺血性卒中）
- ◆ 可疑主动脉夹层
- ◆ 活动性出血或出血素质（不包括月经来潮）
- ◆ 3个月内严重头部闭合伤或面部创伤
- ◆ 2个月内颅内或脊柱内外科手术
- ◆ 严重未控制的高血压[收缩压 > 180 mmHg和（或）舒张压 > 110 mmHg，对紧急治疗无反应]



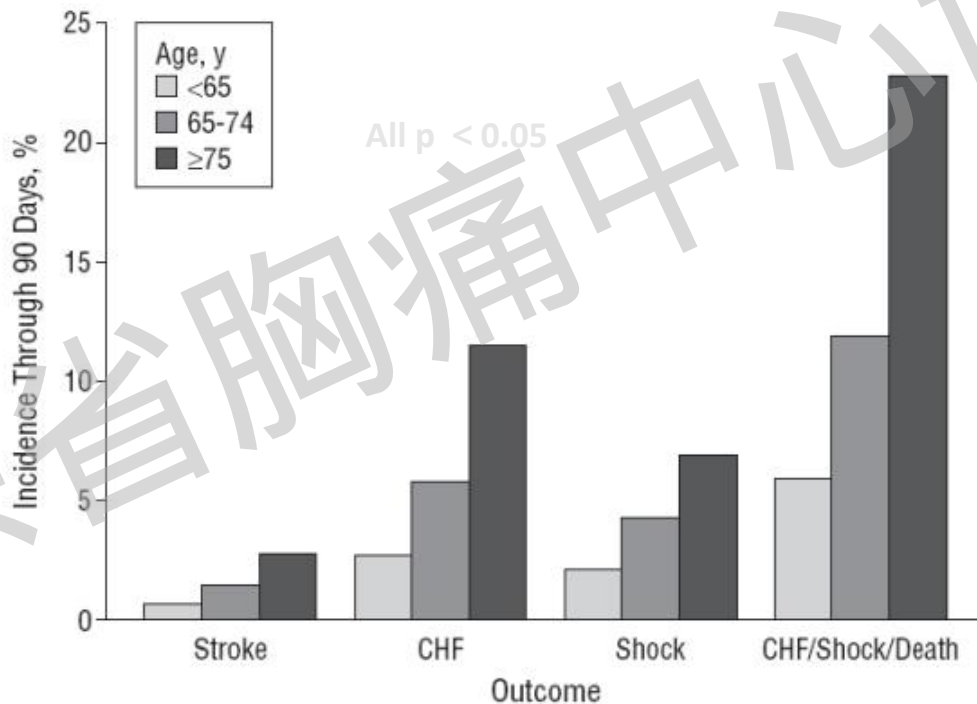
# 溶栓相对禁忌症

- ◆ 年龄  $\geq 75$  岁
- ◆ 3个月前有缺血性卒中
- ◆ 创伤（3周内）或持续  $> 10$  min 心肺复苏
- ◆ 3周内接受过大手术
- ◆ 4周内内脏出血
- ◆ 近期（2周内）不能压迫止血部位的大血管穿刺
- ◆ 妊娠
- ◆ 不符合绝对禁忌证的已知其他颅内病变
- ◆ 活动性消化性溃疡
- ◆ 正在使用抗凝药物[国际标准化比值（INR）水平越高，出血风险越大]

高龄（年龄  $\geq 75$  岁）

# STEMI并发症与年龄相关

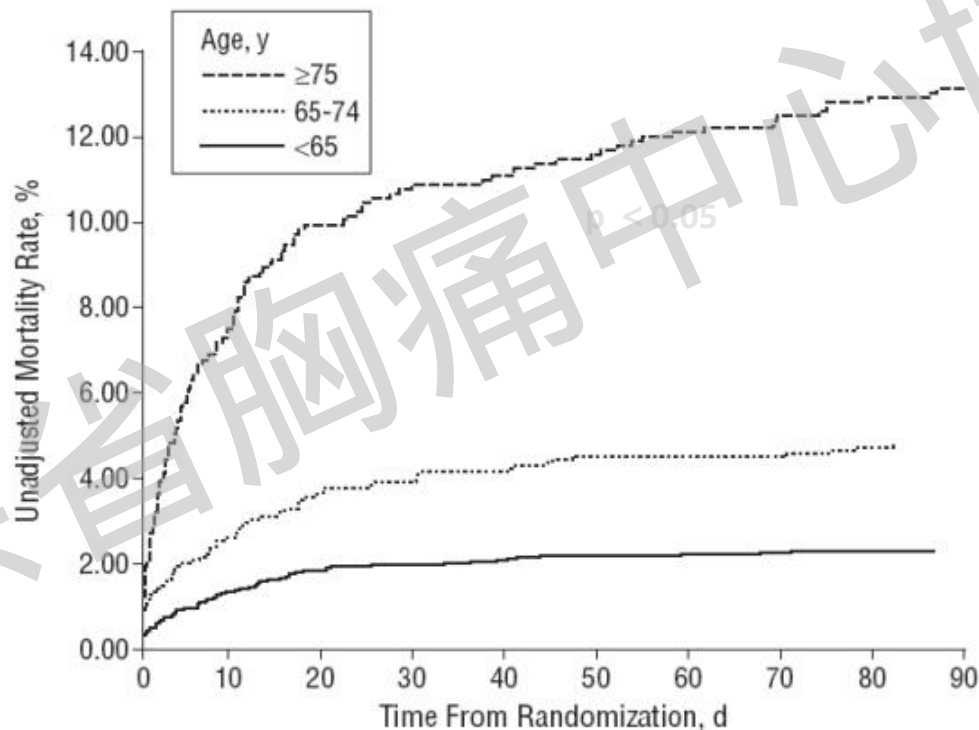
APEX-AMI 研究：回顾性分析5745例STEMI





# 高龄STEMI 90天死亡率增加

APEX-AMI 研究：回顾性分析5745例STEMI



## 高龄STEMI患者的特殊性

- ◆ 心脏病理生理改变明显：心肌收缩力减弱、心排血量减少、心肌缺血范围广；
- ◆ 合并症多：糖尿病、肾衰、呼吸障碍、高血压、心律失常、卒中；
- ◆ 就诊救治延迟：症状不典型、缺乏行动和自救能力、社会关注程度不高；
- ◆ 预后较差：病死率随年龄增长显著增高，对治疗决策产生较大影响。

# 指南对高龄STEMI溶栓的推荐

2016年高龄老年冠心病诊治中国专家共识

**不建议给予 $\geq 80$  岁的患者溶栓治疗**



2015中国急性心肌梗死诊断和治疗指南

**$\geq 75$  岁列为溶栓的相对禁忌证**

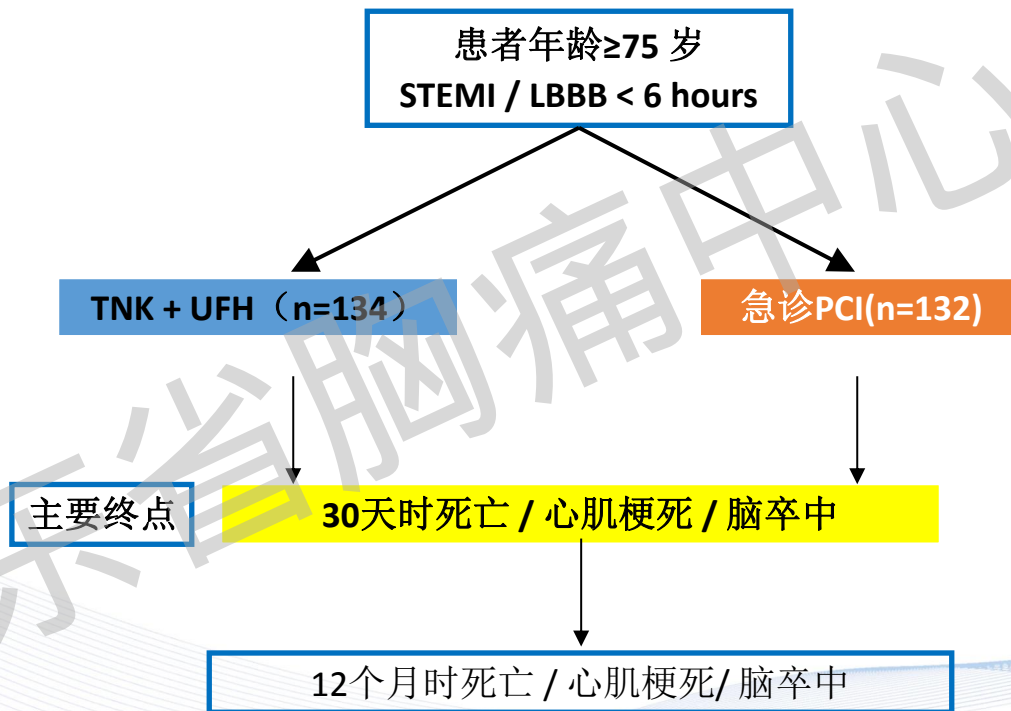


## 高龄STEMI溶栓



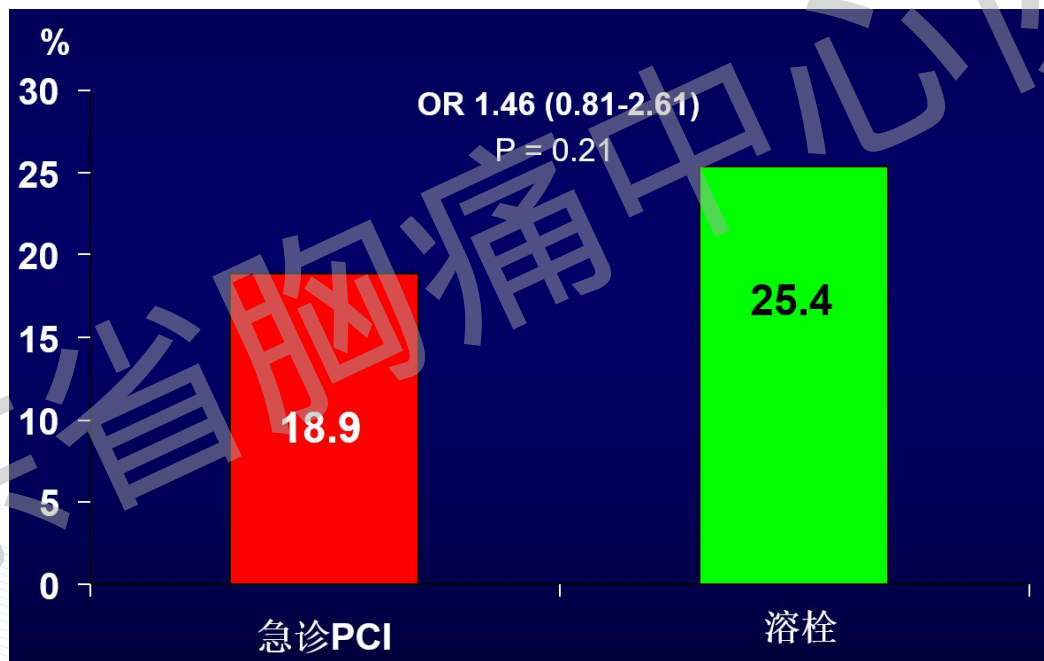
应当充分权衡获益与风险

# TRINAN研究(随机对照)

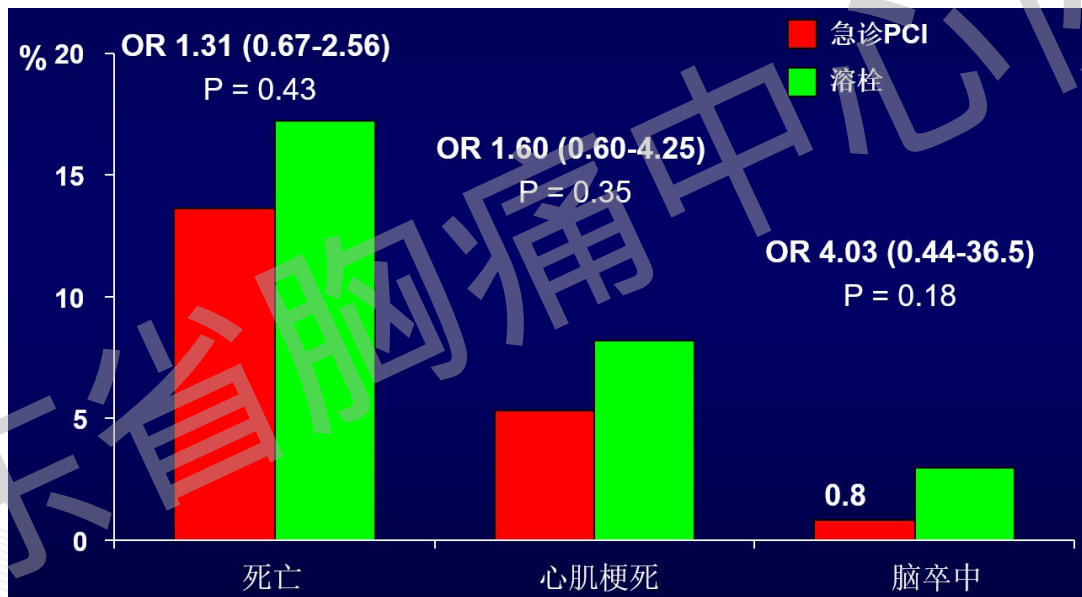




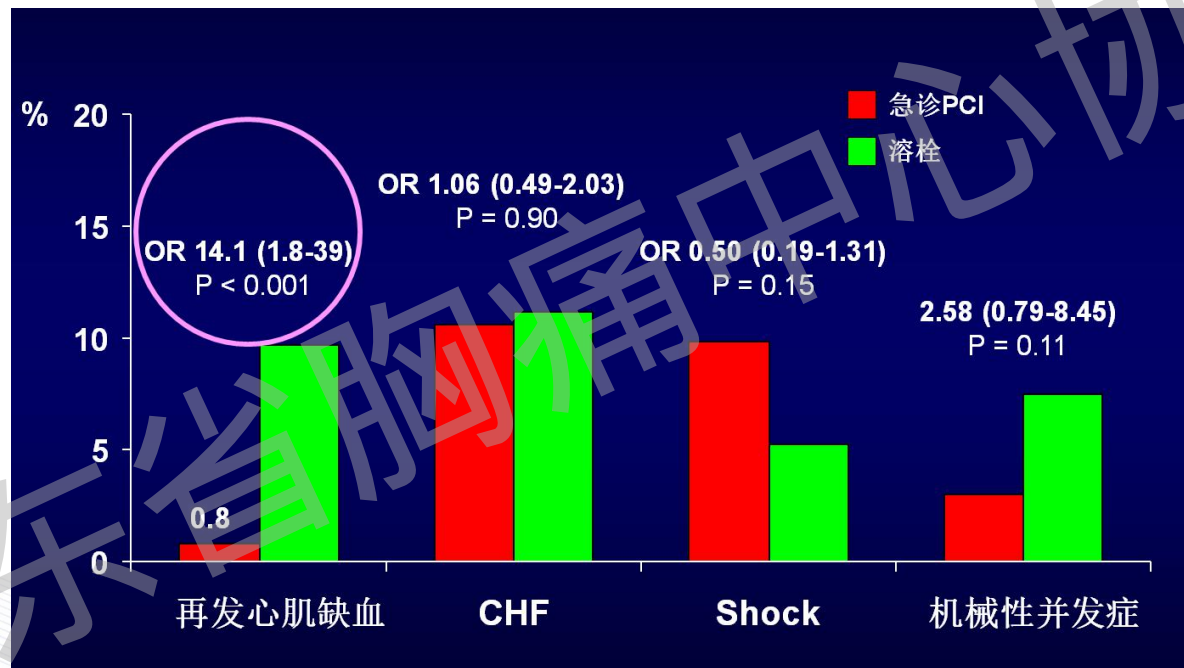
## TRINAN研究 两组主要事件发生率



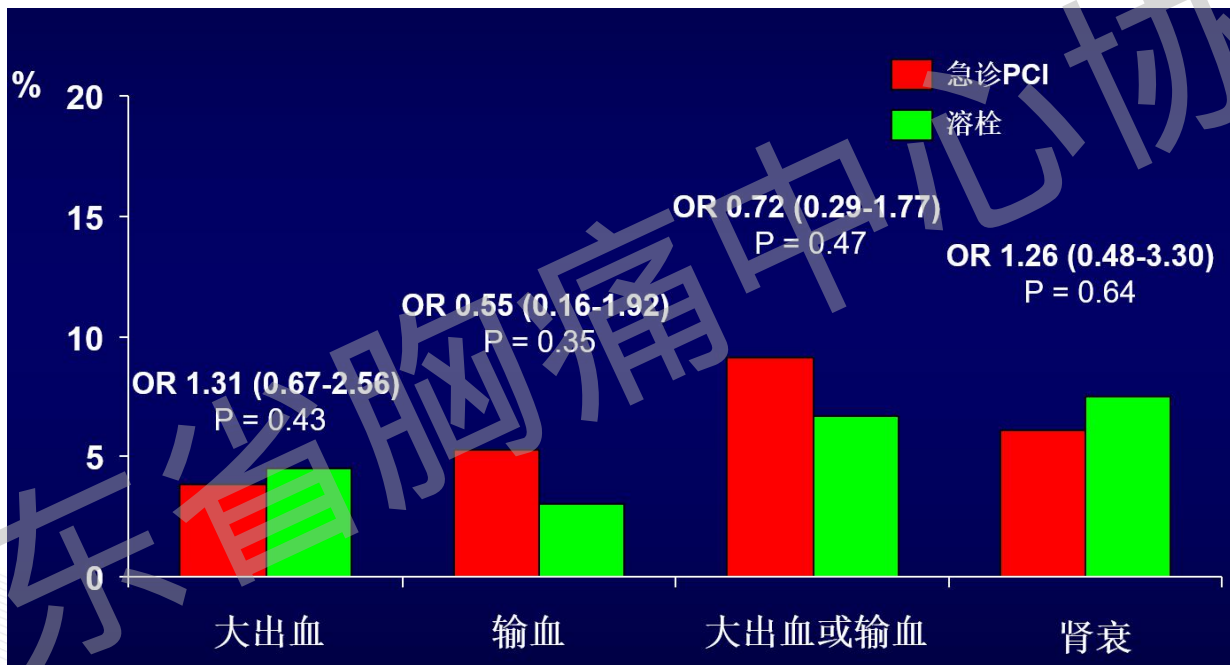
## 两组30天死亡/心肌梗死/脑卒中无差异



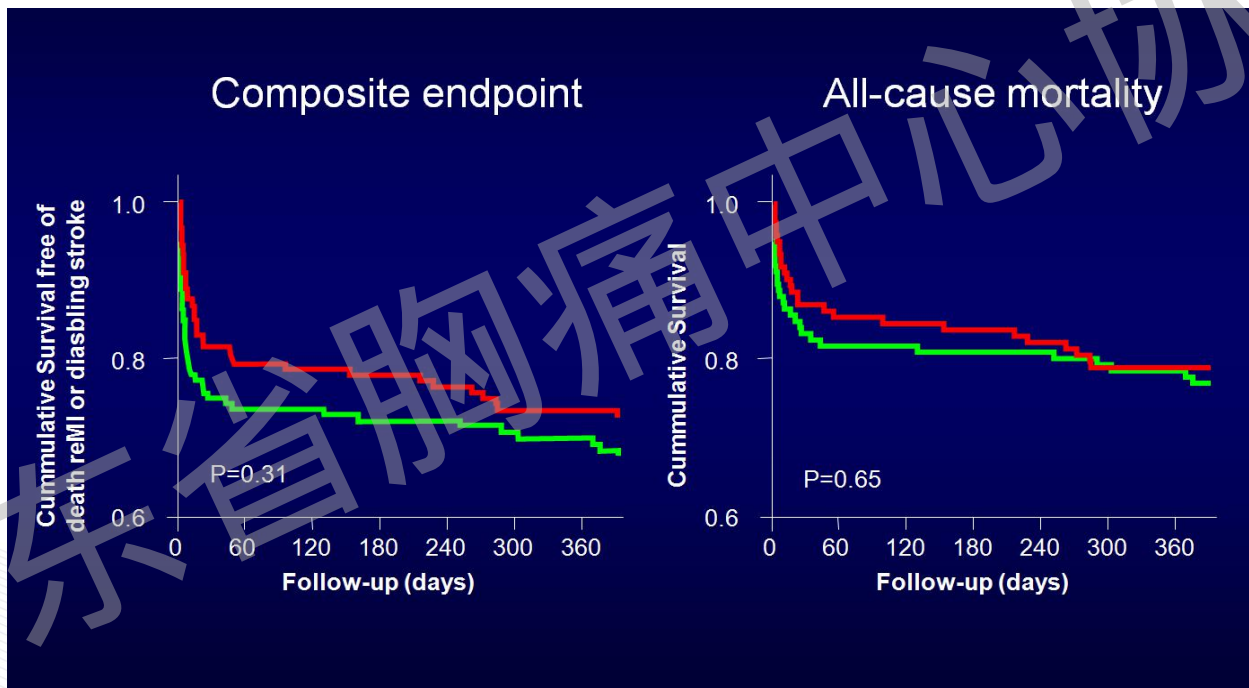
## 急诊PCI减少30天再发心肌缺血



## 两组安全性无差异



## 两组12个月随访结果无差异





## 两组12个月随访结果

	溶栓 n=134	急诊PCI n=132	OR (95%CI)
死亡/心梗/脑卒中	32.1	27.3	1.26 (0.74-2.14)
死亡	23.1	21.2	1.12 (0.63 - 1.99)
心梗	10.4	8.3	1.28 (0.56 - 2.9)
脑卒中	3.0	0.8	4.03 (0.44 - 36.5)
再入院	14.3	13.7	1.05 (0.52 - 2.1)
再发心肌缺血	<b>11.9</b>	<b>0.8</b>	<b>17.8 (2.3 - 136.0)</b>
心力衰竭	14.9	14.4	1.04 (0.53 - 2.1)
大出血	5.2	6.1	0.85 (0.3 - 2.43)

多个随机临床研究的亚组分析表明, 老年STEMI病人行溶栓治疗与安慰剂对照组相比可显著降低病死率。溶栓试验协作组 (FTT) 报告表明,  $\geq 75$ 岁病人且有溶栓适应证者 (发病12小时以内, 心电图ST段抬高或束支传导阻滞) 接受溶栓治疗可显著降低死亡率 (26.0%比29.4%,  $P=0.03$ )。虽然其相对风险降低不如55岁以下中青年病人, 但绝对获益 (每1000人减少34例死亡) 为中青年病人的3倍 (每1000人减少11例死亡)。

# 指南对高龄STEMI溶栓的推荐

2019中国急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南



**≥ 75 岁未再列为溶栓的相对禁忌证**

# 高龄患者推荐方案

## TUCC方案

阿替普酶半量给药法：在静脉肝素治疗的基础上，50 mg阿替普酶溶于50 ml专用溶剂，首先静脉注射8 mg，之后将42 mg于90 min内静脉滴注完毕。

## TNK-tPA方案2

我国自主研发的替奈普酶使用说明建议：在静脉肝素治疗的基础上，将16 mg替奈普酶以3 ml无菌注射用水溶解后，在5 ~ 10 s内静脉注射完毕。后继续维持肝素静脉滴注48 h左右。

*Am Heart J* 2001;142:244-7

2017 ESC STEMI管理指南

2018年中国《高龄老年（≥75岁）急性冠状动脉综合征患者规范化诊疗中国专家共识》

2019年中国《急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南（第2版）》

# 抗血小板与抗凝

## 抗血小板：

氯吡格雷75 mg，以后75 mg，每日1次

阿司匹林300mg，以后75-100mg，每日1次

## 抗凝：

- 1、静脉注射普通肝素4000 U ( 50 ~ 70U/kg ) ，继以12 U/ ( kg•h ) 静脉滴注
- 2、不予依诺肝素静脉注射，首次皮下注射剂量为0.75 mg/kg，前两次皮下注射每次最大剂量为75 mg



## 严重未控制的高血压

收缩压 > 180 mmHg 和 ( 或 )

舒张压 > 110 mmHg , 对紧急治疗无反应

## 严重未控制的高血压

需在控制血压的基础上（收缩压 < 160 mmHg）开始溶栓治疗。

心肺复苏后

广东省胸痛中心协会

## 持续 > 10 min心肺复苏

- ◆ 溶栓的并发症：出血；
- ◆ 心肺复苏可能会由于肋骨、胸骨骨折及气管插管等造成肺组织、胸膜腔、口、咽部或声门等组织损伤，故CPR后溶栓的主要顾虑在于相应损伤部位出血；
- ◆ 然而，由于AMI心脏骤停后经历CPR的患者不能进行溶栓的观点，并不是基于大规模实验研究得出的结果，仅是出于对CPR过程引起的损伤可能会导致出血并发症增加的推测。

## 心肺复苏后溶栓与出血

- ◆心肺复苏过程中进行溶栓治疗的Meta分析：
- ◆1966. 01. 01—2004. 08. 01 MEDLINE光盘数据库，检索以心跳骤停后进行心肺复苏术的患者为研究对象，共9篇临床研究文献入选。对溶栓与非溶栓对CPR患者严重性出血的发生率进行了比较。



## 溶栓与出血

文献作者	溶栓组		非溶栓组		OR	95% CI
	例数	严重出血数	例数	严重出血数		
Janata K <sup>[1]</sup>	36	9	30	3	3.00	0.73,12.30
Kurciyan I <sup>[2]</sup>	132	13	133	7	1.97	0.76,5.10
Lederer W <sup>[4]</sup>	45	6	46	7	0.86	0.26,2.78
Ruiz-Bailen <sup>[5]</sup>	67	3	236	2	5.48	0.90,33.53
Bottiger BW <sup>[6]</sup>	40	2	50	0	6.56	0.313,140.60
Kurciyan I <sup>[8]</sup>	21	3	21	0	8.14	0.39,167.98
van Campen LC <sup>[9]</sup>	33	1	36	0	3.37	0.13,85.63
合计	374	37	552	19	2.20	1.25,3.88

7篇文献均未发现溶栓治疗能显著增加严重性出血的发生率，但Meta综合分析的结果表明溶栓组严重性出血的发生率显著高于非溶栓( $P < 0.01$ )

# 溶栓与预后

表 2 溶栓组与非溶栓组 24 h 存活率 Meta 分析 (n)

Table 2 Meta analysis of 24 hours survival rate between thrombolysis (n)

文献作者	溶栓组		非溶栓组		OR 值	95% CI
	例数	24h 存活例数	例数	24h 存活例数		
Janata K <sup>[1]</sup>	36	19	30	7	3.67	1.26, 10.70
Lederer W <sup>[4]</sup>	108	52	216	71	1.90	1.18, 3.04
Bottiger BW <sup>[6]</sup>	40	14	50	11	1.91	0.75, 4.85
合计	184	85	296	89	2.08	1.40, 3.08

Meta分析结果表明溶栓治疗能显著提高患者的24 h存活率( $P < 0.01$ )

李欣等. 心肺复苏过程中进行溶栓治疗的Meta分析, 中华急诊医学杂志, 2005, 14(8):651-654

## 溶栓与神经功能改变

表 4 溶栓组与非溶栓组远期神经功能的 Meta 分析 (n)

Table 4 Meta analysis of long-term neurological function between thrombolysis and non-thrombolysis groups (n)

文献作者	溶栓组		非溶栓组		OR	95% CI
	例数	CPC1 ~ 2 级	例数	CPC1 ~ 2 级		
Kurkciyan <sup>[2]</sup>	132	68	133	37	2.76	1.66, 4.59
Schreiber W <sup>[3]</sup>	42	29	115	57	2.27	1.07, 4.80
合计	175	97	249	94	2.59	1.79, 3.95

Meta分析结果表明溶栓治疗能显著改善患者的远期神经功能(P<0.01)

李欣等. 心肺复苏过程中进行溶栓治疗的Meta分析, 中华急诊医学杂志, 2005, 14(8):651-654

## STEMI患者CPR下溶栓治疗

- ◆ STEMI心肺复苏术后溶栓仍具有较高的安全性，创伤性CPR如气管插管、除颤和胸外按压不应作为溶栓治疗的禁忌证。
- ◆ 对于不能及时开始急诊PCI术的医院，溶栓是提供患者一丝生存希望的唯一选择。

## 可疑主动脉夹层



## 可疑主动脉夹层

- ◆ 建议立即行大血管CTA检查，排查主动脉夹层，对于排除主动脉夹层患者，进入溶栓流程。

正在服用新型口服抗凝药

广东省胸痛中心协会

## 服用直接凝血酶抑制剂

- ◆ 达比加群和阿加曲班可直接抑制凝血酶，防止纤维蛋白原转化为纤维蛋白；
- ◆ 服用直接凝血酶抑制剂患者中进行溶栓治疗的疗效和安全性尚未得到充分研究；
- ◆ 基于目前已发表的有限研究来看，仅建议凝血酶时间（TT）、aPTT以及PT等指标均正常的患者，可尝试进行溶栓治疗；
- ◆ 服用达比加群患者给予依达赛珠单抗逆转剂，可能是一种新的策略。

## 服用 Xa 因子抑制剂

- ◆ 患者也在使用口服Xa因子抑制剂阿哌沙班或利伐沙班进行治疗，这些药物可延长PT或aPTT的时间，但尚不能准确的估计其抗凝效果；
- ◆ 鉴于几乎没有研究报道此类患者行溶栓治疗，不常规溶栓治疗。

## 服用华法林

- ◆ 服用华法林治疗但INR > 1.7或者部分凝血活酶时间 > 15s是溶栓治疗的绝对禁忌证；
- ◆ 服用华法林治疗但INR ≤ 1.7的患者是否可以进行治疗尚存在争议；
- ◆ 美国指南认为，如果患者在治疗前3小时内INR ≤ 1.7，可以进行溶栓治疗；
- ◆ 而欧洲指南指出如果正在服用抗凝药物的患者，不论INR水平均不能进行溶栓治疗。



# 救护车上溶栓

广东省胸痛中心协会

与院内溶栓相比，院前溶栓治疗的早期死亡率降低17%，尤其是发病时间 < 120分钟的患者。

## 救护车上溶栓的适应症

- ◆ 急性胸痛持续30 min以上，但未超过12 h；
- ◆ 心电图相邻2个或2个以上导联ST段抬高，在肢体导联 $\geq 0.1$  mV、胸导联 $\geq 0.2$  mV或新出现的LBBB或RBBB；
- ◆ 年龄 $\leq 75$ 周岁；
- ◆ 不能在120 min内完成急诊PCI。

# 救护车上溶栓的基本条件

- ◆ 救护车条件
- ◆ 人员条件
- ◆ 院前溶栓工作文件
- ◆ 远程支持条件

2018年《ST段抬高型急性心肌梗死院前溶栓治疗中国专家共识》  
2019年《中国急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》

# 救护车上溶栓药物的选择

项目	第三代溶栓药		第二代溶栓药		第一代溶栓药
	替奈普酶	瑞替普酶	阿替普酶	尿激酶原	尿激酶
给药剂量	16 mg	18 + 18 mg	100 mg	50 mg	150万U
给药方式	单次静推	两次静推	静推 + 静滴	20mg 3min 内静脉推注 + 30mg 30min 内静脉滴注	静脉滴注
给药时间	5—10s	每次 > 2 min, 30 min 后二次推注	90 或 180 min	30 min	30 min
半衰期	20—24min	18 min	4—5 min	7—10 min	11—16 min
全身纤维蛋白原消耗	极小	中度	轻度	极少	明显
90 min 开通率 (%)	83	> 80	73—84	78.5	53
TIMI 3 级血流率 (%)	66	60	54	60.8	28
储存温度	< 25°C	2-8°C	< 25°C	2-8°C	< 10°C

2018年《ST 段抬高型急性心肌梗死院前溶栓治疗中国专家共识》  
2019年《中国急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》



# 救护车上溶栓患者的抗栓治疗

## 抗血小板：

氯吡格雷300 mg，以后75 mg，每日1次

阿司匹林300mg，以后75-100mg，每日1次

## 抗凝：

- 1、静脉注射普通肝素4000 U ( 50 ~ 70U/kg )，继以12 U/ ( kg•h ) 静脉滴注
- 2、依诺肝素30mg静脉注射，15分钟后皮下注射1mg/kg，继之1次/12h,前两次皮下注射每次最大剂量不超过100mg。

## 救护车溶栓的效果评估

- ◆ 抬高的ST段回落 $\geq 50\%$ ；
- ◆ 胸痛症状缓解或消失；
- ◆ 出现再灌注性心律失常，如加速性室性自主心律、室性心动过速甚至心室颤动、房室传导阻滞、束支阻滞突然改善或消失，或下壁心肌梗死患者出现一过性窦性心动过缓、窦房传导阻滞，伴或不伴低血压；
- ◆ 心肌坏死标志物峰值提前，如cTn峰值提前至发病后12 h内，肌酸激酶同工酶峰值提前至14 h内。

溶栓开始后60~90 min 内！

典型的溶栓治疗成功标准是抬高的ST 段回落 $\geq 50\%$ 的基础上，伴有胸痛症状明显缓解和/或出现再灌注性心律失常。

## 救护车溶栓后的处理和转运

- ◆ 溶栓失败患者应尽快接受补救性 PCI 以挽救存活的心肌 ；
- ◆ 溶栓后常规早期冠状动脉造影和必要时实施 PCI 可以减少再发心肌梗死和再发缺血，并且不增加不良事件的风险（卒中或严重出血） ；
- ◆ 应在开始溶栓治疗后尽快将患者转运至就近能够实施 PPCI 的医院（优先选择建立了胸痛中心的 PPCI 医院） ；
- ◆ 只有当溶栓后患者生命体征极不稳定，需要进行紧急心肺复苏，预期无法安全转运至 PPCI 医院时，才推荐将患者运至最近的非 PCI 医院实施紧急心肺复苏。

## 救护车溶栓出血并发症及处理

- ◆ 提示颅内出血的早期主要表现是意识状态变化，模糊、嗜睡、昏迷，伴或不伴面部和肢体瘫痪；
- ◆ 一旦怀疑颅内出血，应立即停止溶栓、抗栓（抗凝及抗血小板）治疗，尽快将患者送至医院进行急诊头颅 CT或磁共振检查；
- ◆ 救护车上的紧急治疗措施包括降低颅内压（适当控制血压、抬高床头 30°、静脉注射甘露醇、进行气管插管和辅助通气等）；
- ◆ 对于消化道（常为上消化道）大出血患者，基本处理原则同上，同时要注意防止呕血时的误吸，有条件时尽早行鼻胃管引流，经鼻胃管或口服含 0.1% 去甲肾上腺素的冰盐水止血。

CCPCC 2019

致知力行，继往开来！

谢谢！

广东省胸痛中心协会