



拯救生命的快速反应部队

溶栓患者的规范化抗栓策略： 抗凝与抗血小板方案

阮云军

中国人民解放军广州总医院

目录

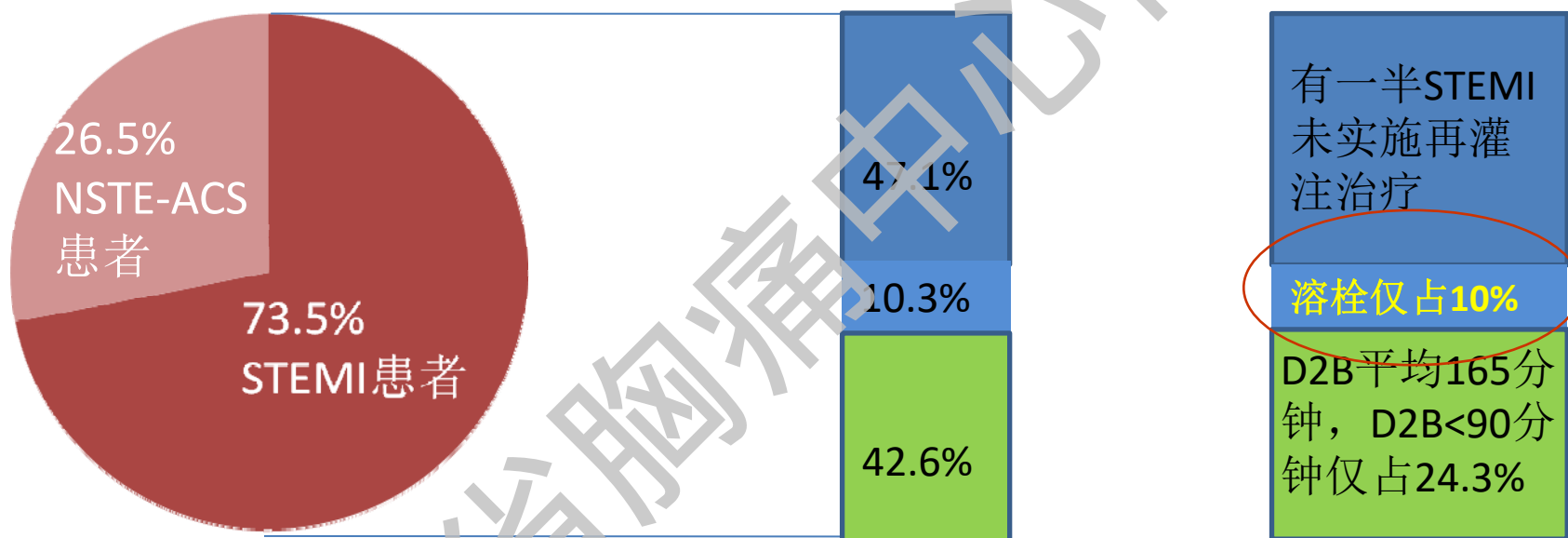
- STEMI患者溶栓救治现状
- 溶栓患者的抗凝策略
- 溶栓患者的抗血小板策略



拯救生命的快速反应部队

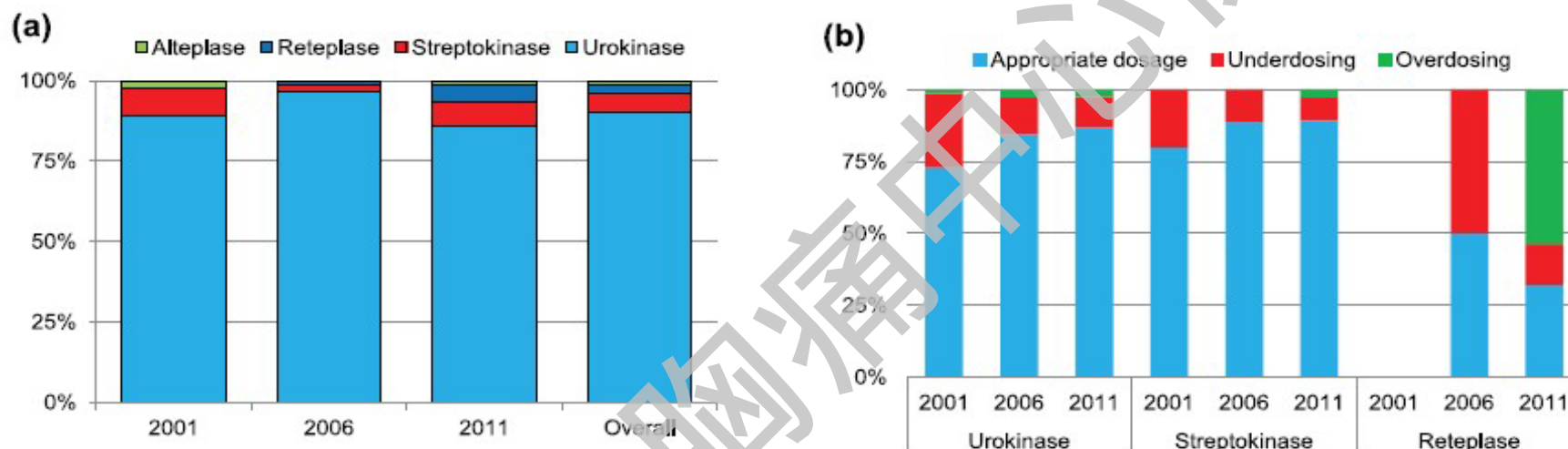
STEMI溶栓治疗的比例低

——CAMI Registry



1. 部分基层医院对溶栓治疗不重视，不采取任何再灌注治疗，仅转运；
2. 部分基层医院对溶栓适应症、禁忌症、或者溶栓技术把握不够而错失溶栓机会

溶栓药物的使用不规范——China PEACE

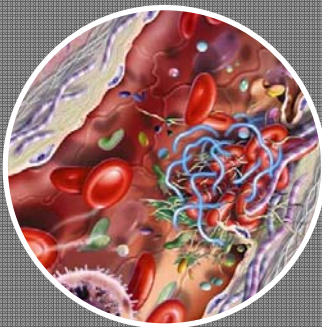


1. 九成患者使用的是循证医学证据并不充分的尿激酶
2. 选择非特异性溶栓药，会错失最佳溶栓时间窗
3. 溶栓药物剂量使用不规范



拯救生命的快速反应部队

溶栓治疗的效果和安全性仍存在不足



90%溶栓治疗患者应用非选择性溶栓药物，导致溶栓不足



再通率60-80%
其中仅30%-55%患者溶栓后冠脉血流达TIMI3级



溶栓后心肌缺血复发率或冠状动脉再闭塞率为15-20%

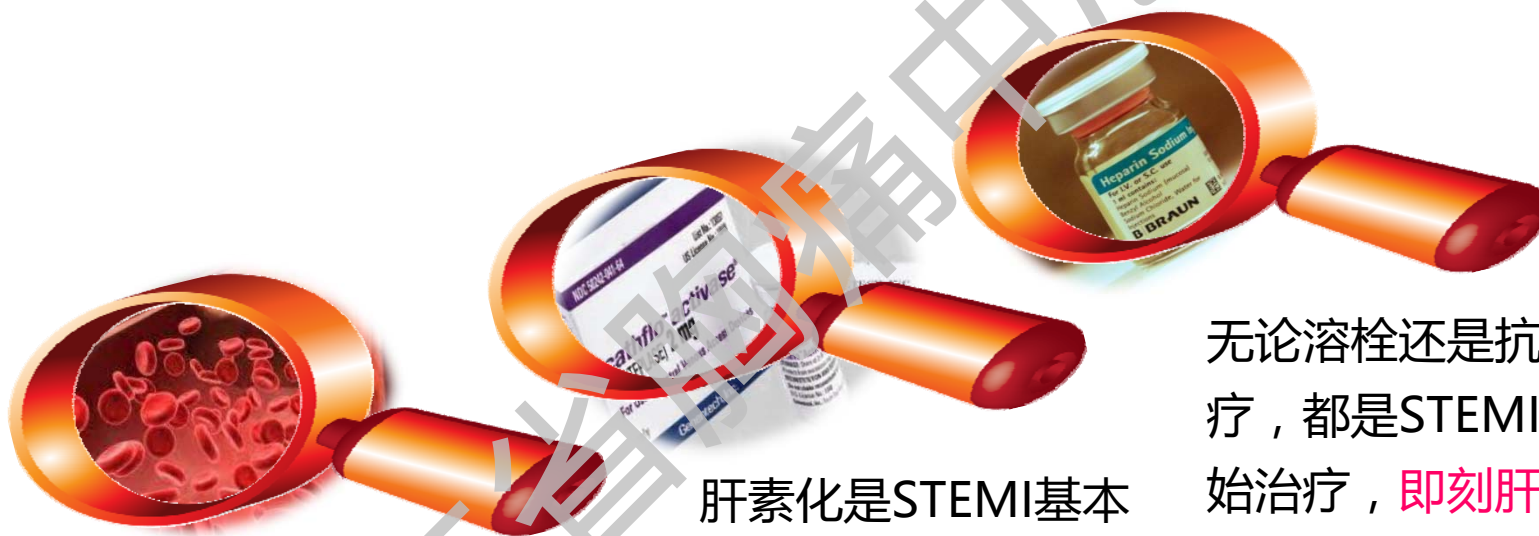


约1%-2%的患者出现出血并发症；部分患者因各种禁忌不能接受溶栓治疗

1. 急性ST段抬高心肌梗死溶栓治疗中国专家共识组. 中华内科杂志 2009;48(10):885-890
2. 陈纪言 等. 中国介入心脏病学杂志 2005;13(3):198

STEMI（溶栓前）抗血小板、抗凝治疗—核心治疗

STEMI的主要原因是冠脉内斑块破裂诱发血栓性阻塞，因此抗凝和抗血小板治疗十分必要。



抗凝抗栓是溶栓的基础，溶栓应在有效的抗凝/抗栓基础上进行！

肝素化是STEMI基本的、重要的、关键性治疗。

无论溶栓还是抗凝治疗，都是STEMI的初始治疗，**即刻肝素化**是AMI救治重要的第一步。

抗栓药物的使用不规范

1. 抗血小板药物使用不及时，不规范

2. 抗凝药物的使用：

2.1 溶栓前抗凝药物不使用、或使用不充分、不及时

2.2 抗凝药物的选择使用不规范：肝素or依诺肝素？

2.3 抗凝药物的剂量不规范

2.3 溶栓后抗凝不充分

溶栓应在有效的抗凝基础上进行

- STEMI患者溶栓后未予充分抗凝



- 凝血系统反跳性应激



- 形成“继发性易损血液”



- 血液黏度增加，血栓顽固



冠状动脉
再闭塞率
高

目录

- STEMI 患者溶栓救治现状
- 溶栓患者的抗凝策略
- 溶栓患者的抗血小板策略



拯救生命的快速反应部队



拯救生命的快速反应部队

肝素抗凝治疗三原则

足剂量

溶栓前给予冲击量
60-80U/kg (4000U)
静推, 溶栓后12U/
(kg·h) (最大
1000U/h) 静滴

足疗程

溶栓开始后测定
APTT, 维持APTT
于50-70秒, 维持
48小时

软着陆

48小时后根据情况
逐渐减量, 换用低
分子肝素

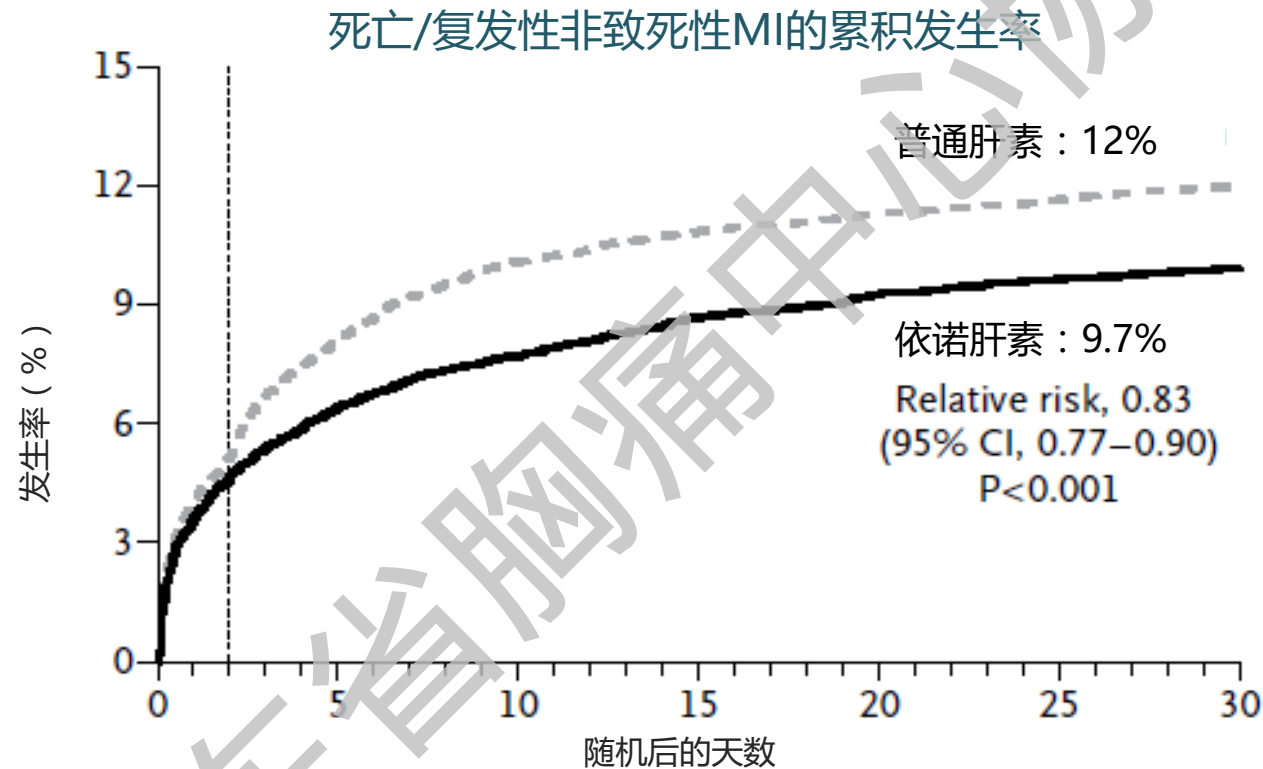
2016年急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南

抗栓治疗方案

溶栓前	抗凝	静脉注射普通肝素4000U (60 ~ 80 U/kg)
	抗血小板	口服阿司匹林300 mg及氯吡格雷300 ~ 600 mg 负荷剂量或替格瑞洛180 mg 负荷剂量
溶栓后	抗凝	1.普通肝素继以12 U/(kg·h) 静脉滴注，溶栓及溶栓后应监测APTT 或ACT 至对照值的1.5 ~ 2.0 倍 (APTT 为50 ~ 70 秒)，通常需维持48 小时左右，48小时后逐渐减量
	抗凝	2.普通肝素维持48小时后，也可换用皮下注射低分子肝素依诺肝素：1 mg/kg，皮下注射，每12 小时1 次，可使用8 天
	抗血小板	阿司匹林继以75 ~ 100 mg/d，长期维持；氯吡格雷继以75 mg/ 次/d，或替格瑞洛90 mg/ 次，每日2 次，维持12个月

急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南

ExTRACT-TIMI 25研究： 依诺肝素用于STEMI患者溶栓治疗， 显著减少死亡和非致死性再梗

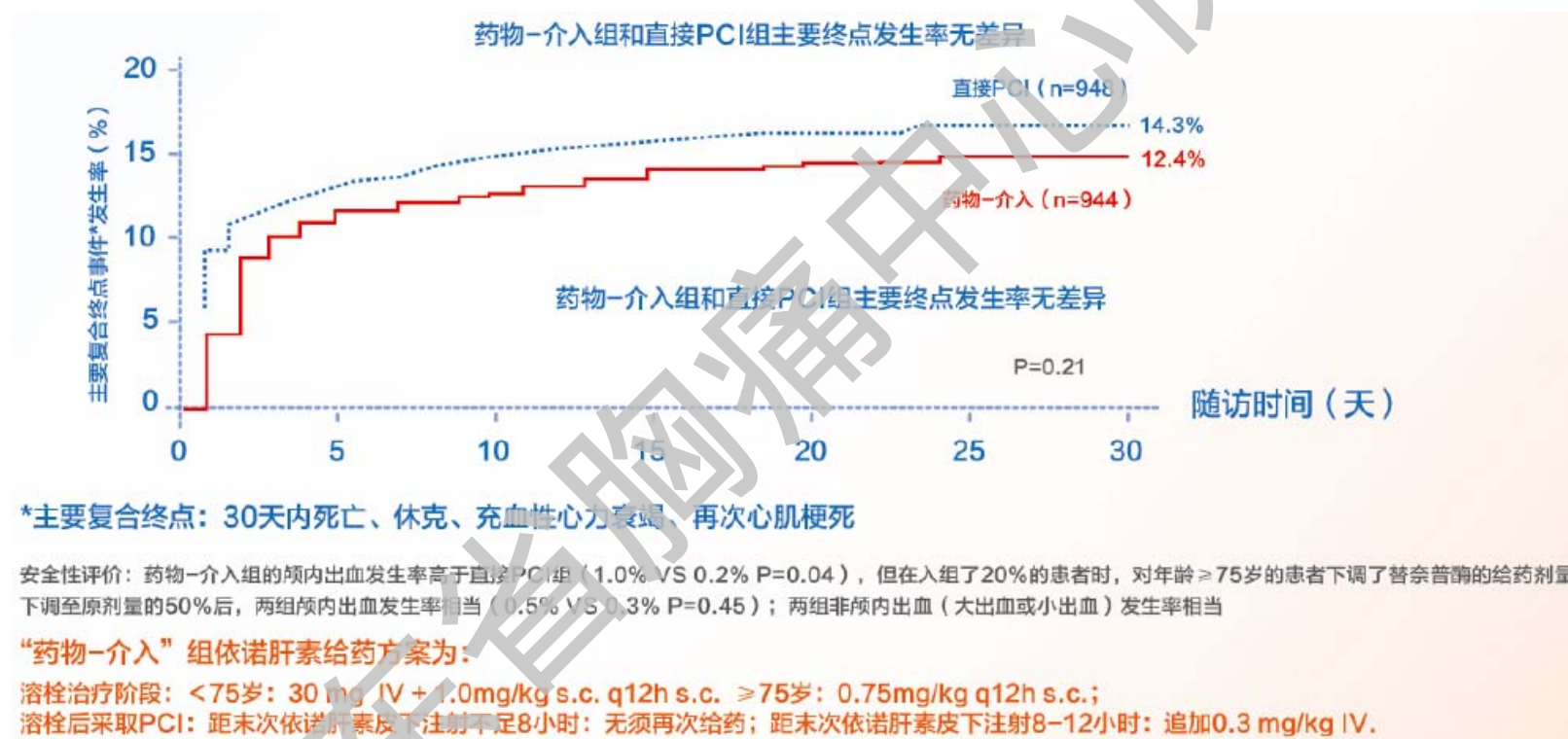


- 该研究在48个国家进行、采用双盲设计，对比了依诺肝素和普通肝素疗效和安全性。共纳入2万多例急性STEMI患者。结果显示：
- 与UFH相比，依诺肝素显著降低30天主要终点事件发生率达17%。
 - 关于安全性方面：尽管依诺肝素增加出血发生率，但权衡疗效和安全性后，依诺肝素较UFH有更佳临床净获益。
 - 因此，在2007年美国FDA基于该研究良好的临床净获益结果，批准了依诺肝素用于STEMI溶栓抗凝治疗的适应证。

ExTRACT-TIMI 25 Investigators. N Engl J Med. 2006 ;354(14):1477-88.

STREAM研究提示：依诺肝素用于STEMI患者溶栓治疗

尽可能早期恢复血流，可为后续介入策略赢得时间



一项开放、前瞻性、随机、平行多中心研究，共纳入1892例STEMI症状发作3小时内、且无法在1小时内接受直接PCI的患者，随机分为药物-介入组和直接PCI组；药物-介入组给予替奈普酶（从就诊到给药的平均中位时间为38min，距离症状发作的时间为100min），其中36%患者在给药后因血流/心电不稳定行紧急PCI（距离随机分组的平均时间为2.2h），64%患者在溶栓后6-24h内血运重建（距离随机分组的平均时间为17h）。直接PCI组未给予溶栓药物，在距离症状发作178min后行直接PCI。该研究意在比较溶栓后6-24h内血运重建与直接PCI的转归。

2017 ESC STEMI指南

STEMI溶栓合并抗凝治疗的推荐

同2012年指南对比未作更新

Anticoagulation co-therapy with fibrinolysis		
Anticoagulation is recommended in patients treated with lytics until revascularization (if performed) or for the duration of hospital stay up to 8 days. ^{199,224,227-233} The anticoagulant can be: ● Enoxaparin i.v. followed by s.c. (preferred over UFH). ²²⁷⁻²³² ● UFH given as a weight-adjusted i.v. bolus followed by infusion. ²²⁴ ● In patients treated with streptokinase: fondaparinux i.v. bolus followed by an s.c. dose 24 h later. ^{199,233}	I	A
	I	A
	I	B
	IIa	B

溶栓治疗合并抗凝治疗		
推荐溶栓治疗患者同时接受抗凝治疗，至血运重建或住院期间使用满8天。抗凝药物有以下几种：	I	A
静脉及注射依诺肝素（优于UFH）	I	A
根据体重调整UFH静脉推注随后静滴剂量	I	B
使用链激酶的患者：磺达肝癸钠快速推注24小时后皮下注射	II a	B

2017 ESC STEMI指南

溶栓和抗凝药物联合治疗时药物用量

Table 7 Doses of fibrinolytic agents and antithrombotic co-therapies

Doses of anticoagulant co-therapies	
Enoxaparin	In patients <75 years of age: 30 mg i.v. bolus followed 15 min later by 1 mg/kg s.c. every 12 hours until revascularization or hospital discharge for a maximum of 8 days. The first two s.c. doses should not exceed 100 mg per injection. In patients ≥75 years of age: no i.v. bolus; start with first s.c. dose of 0.75 mg/kg with a maximum of 75 mg per injection for the first two s.c. doses. In patients with eGFR <30 mL/min/1.73 m², regardless of age, the s.c. doses are given once every 24 hours.
UFH	60 IU/kg i.v. bolus with a maximum of 4000 IU followed by an i.v. infusion of 12 IU/kg with a maximum of 1000 IU/hour for 24–48 hours. Target aPTT: 50–70 s or 1.5 to 2.0 times that of control to be monitored at 3, 6, 12 and 24 hours.
Fondaparinux (only with streptokinase)	2.5 mg i.v. bolus followed by a s.c. dose of 2.5 mg once daily up to 8 days or hospital discharge.

2017 ESC STEMI指南

溶栓和抗凝药物联合治疗时药物用量

表7 溶栓和抗栓联合治疗时药物用量	
• 抗凝药物剂量	
依诺肝素	年龄 < 75岁患者，30mg静推15min，随后皮下注射1mg/kg q12h至血运完全重建或出院前，最多8天。前两次皮下注射每次不超过100mg
	年龄>75岁患者，不进行首剂静脉推注，首次皮下注射剂量为0.75mg/kg，前两次皮下注射最大剂量为75mg. eGFR<30ml/min/1.73m ² 的患者无需考虑年龄，每24小时进行皮下注射
UFH	60 IU/kg静脉注射（最大剂量4000IU），随后12 IU/kg静滴24-48小时（最大剂量1000 IU/hour）目标aPTT:50-70s或是在第3/6/12/24小时进行检测值为正常水平1.5-2倍
磺达肝癸钠 （仅适用于使用链激酶的患者）	2.5mg静脉推注，随后8天内至出院前每天皮下注射2.5mg

目录

- STEMI 患者溶栓救治现状
- 溶栓患者的抗凝策略
- 溶栓患者的抗血小板策略

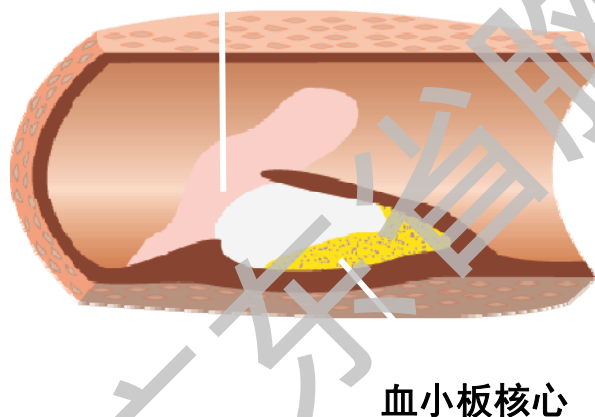


拯救生命的快速反应部队

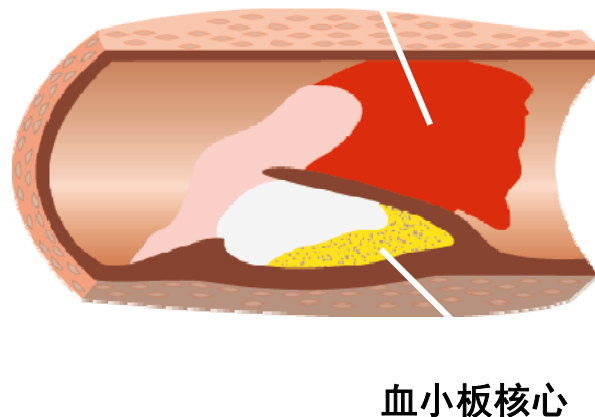
溶栓后血小板白血栓核心仍然存在

- STE-ACS患者的血栓为混合血栓，溶栓主要溶解以纤维蛋白和红细胞为主的红血栓；对于以血小板为主的白色血栓，溶栓治疗并没有溶解血小板核心，且血小板核心对溶栓具有抗性，会造成溶栓后的再闭塞。

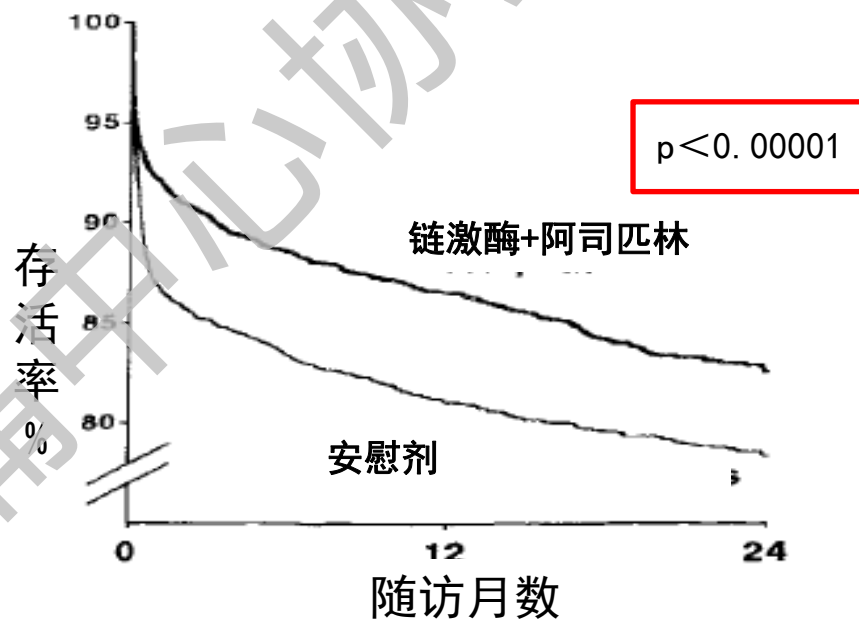
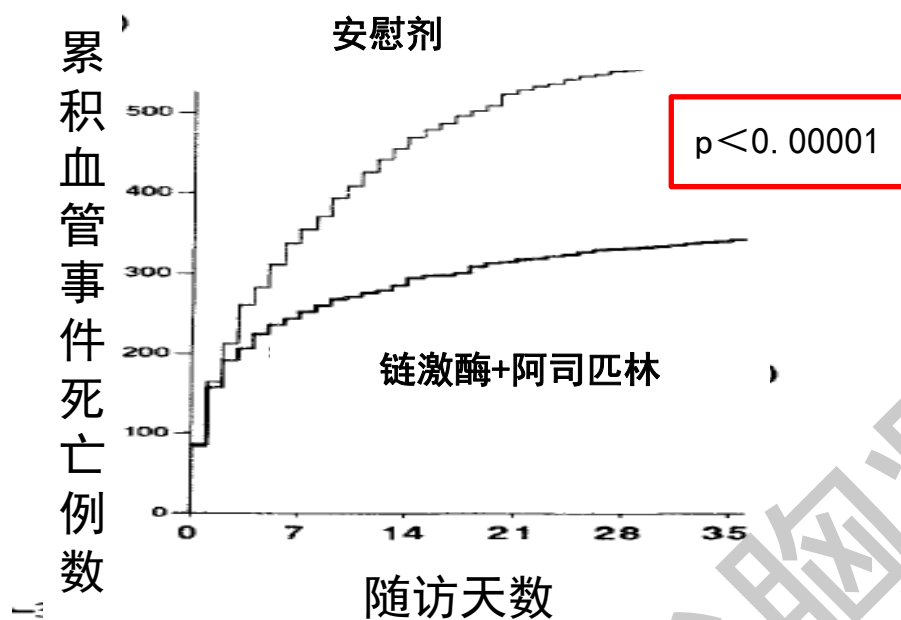
NSTE-ACS:
血管部分阻塞（白血栓）



STE-ACS
血管基本阻塞（红白混合血栓）



STEMI溶栓后联用阿司匹林明显降低死亡率



一项随机、前瞻、双盲、多中心研究纳入17187名急性心梗患者，试验组予链激酶溶栓辅以1个月阿司匹林160mg qd，对照组为安慰剂，5周随访累积血管事件死亡例数。

2年随访存活率，提示心梗患者溶栓后联用阿司匹林明显降低短期和长期死亡率。



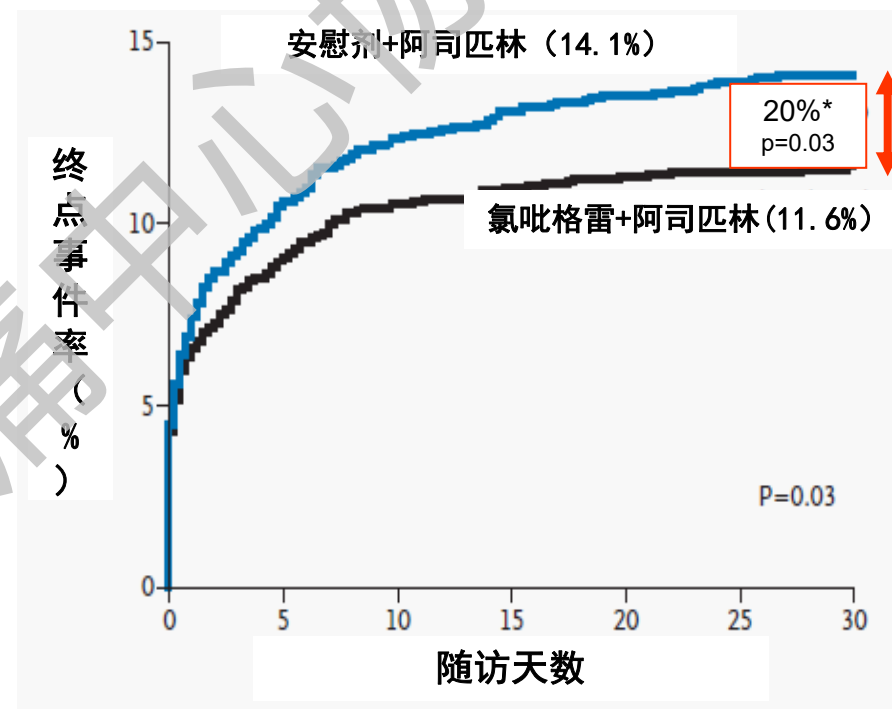
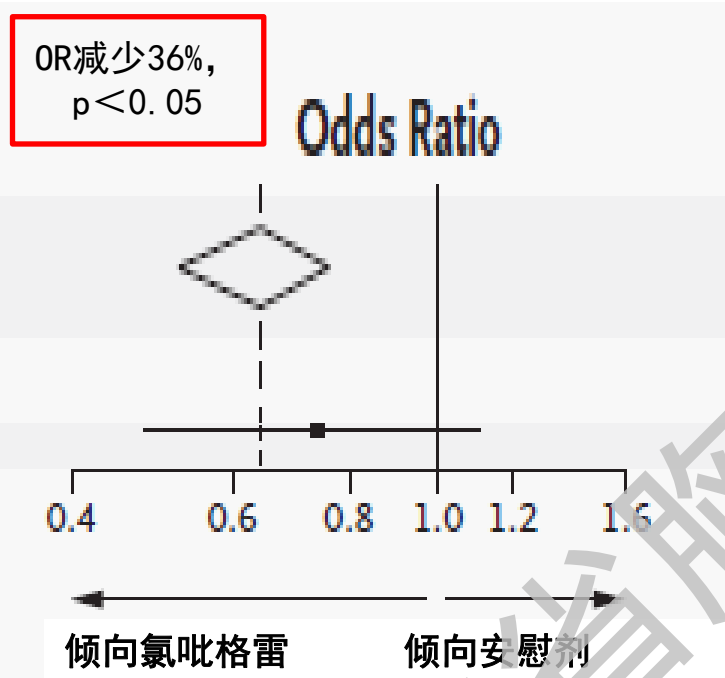
CLARITY TIMI-28 试验设计

目的：探讨了急性STEMI患者在溶栓和其他标准治疗的基础上加用氯吡格雷是否对血管造影结果和临床预后产生益处。

方法：入选起病后12小时内接受阿司匹林和溶栓治疗（溶栓药物包括替奈普酶、阿替普酶、瑞替普酶及尿激酶）的患者（最终接受溶栓治疗的患者占总例数的99.7%），随机分别接受氯吡格雷（300mg负荷，之后75mg / d）或安慰剂。2-8 天内做冠状动脉造影。

主要终点：为冠状动脉闭塞（TIMI血流0 / 1级）或造影之前死亡 / 再梗死；并进行电话随访30天，观察其终点和不良反应情况。

溶栓后辅助氯吡格雷+阿司匹林治疗 显著改善STEMI患者预后



溶栓后辅助氯吡格雷+阿司匹林治疗显著
降低STEMI患者2-8天动脉闭塞/死亡/再
梗风险

溶栓后辅助氯吡格雷+阿司匹林治疗显著
降低30天死亡/再梗/紧急血运重建风险
20%

溶栓后辅助氯吡格雷+阿司匹林治疗 出血风险未见增加



- CLARITY研究两组30d的TIMI定义的大出血和颅内出血发生率相似

	氯吡格雷 (n=1733)	安慰剂 (n=1719)	P 值
血管造影后*			
TIMI 大出血	23 (1.3)	19 (1.1)	0.64
TIMI 小出血	17 (1.0)	9 (0.5)	0.17
TIMI 大出血或者小出血	40 (2.3)	28 (1.6)	0.18
TIMI 颅内出血	8 (0.5)	12 (0.7)	0.38
30天			
TIMI 大出血	33 (1.9)	30 (1.7)	0.80
TIMI 小出血	27 (1.6)	16 (0.9)	0.12
TIMI 大出血或者小出血	59 (3.4)	46 (2.7)	0.24

*自入组研究后的2-8天内

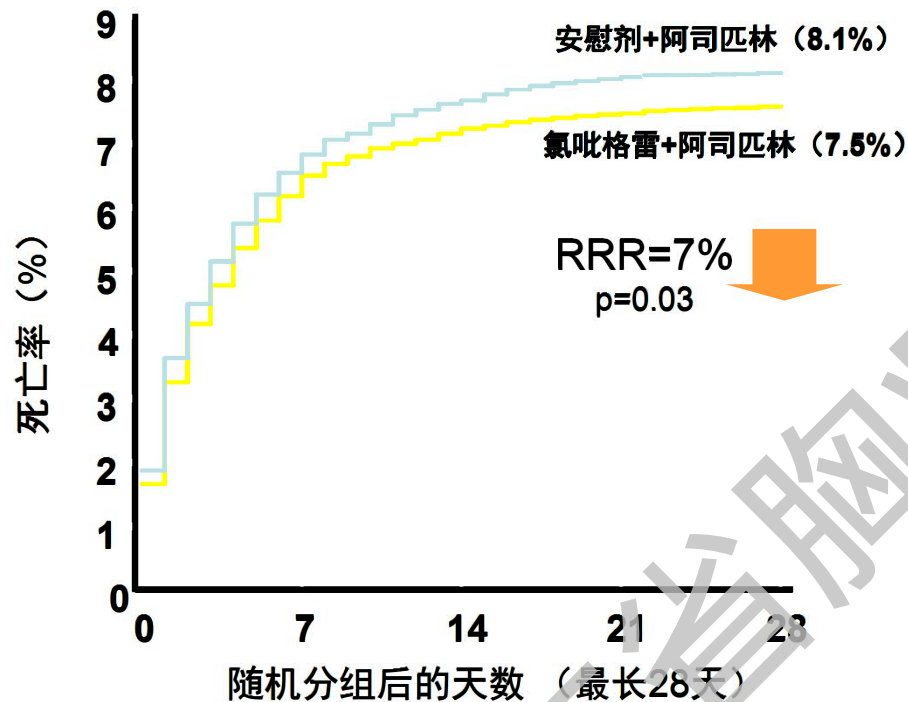
COMMIT/CCS-2研究设计

目的：探讨了急性STEMI患者在溶栓和其他标准治疗的基础上加用氯吡格雷是否降低死亡风险和缺血事件风险。

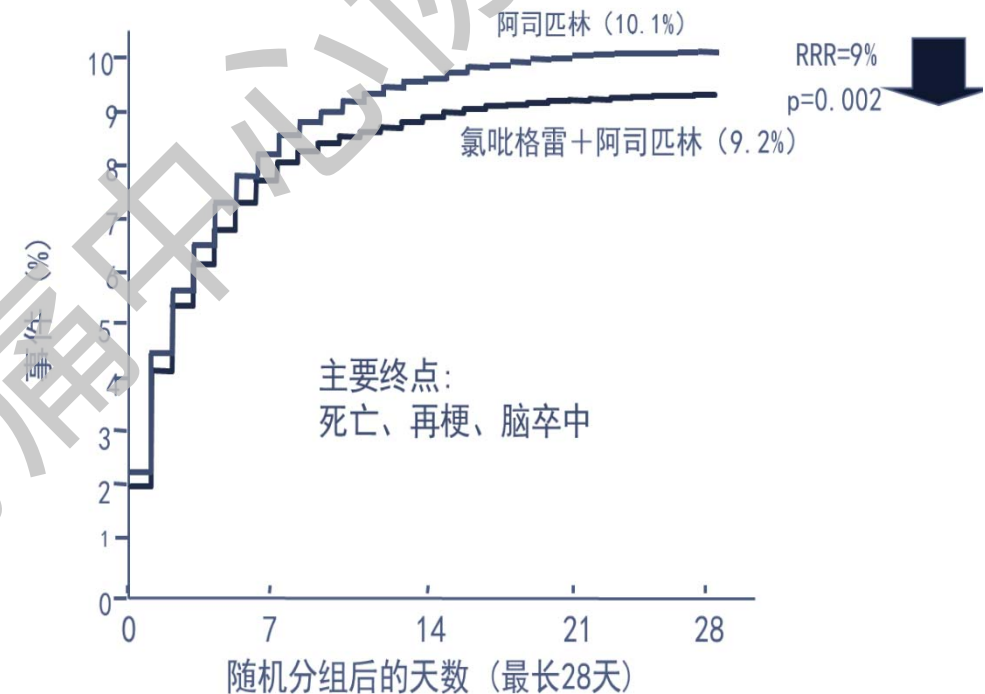
方法：纳入45852例发病24h内住院的中国急性心肌梗死患者，所有患者在研究期间接受阿司匹林162mg/天的基础治疗，约54%患者（24967例）接受溶栓治疗，患者随机分为氯吡格雷75mg/d治疗组（n=22961）或安慰剂组（n=22891）。

研究终点：为28天随访死亡、再发心梗或卒中的复合终点，主要安全终点为严重出血、脑出血或需输血的大出血。

阿司匹林+氯吡格雷双抗相比阿司匹林单抗 显著改善患者预后

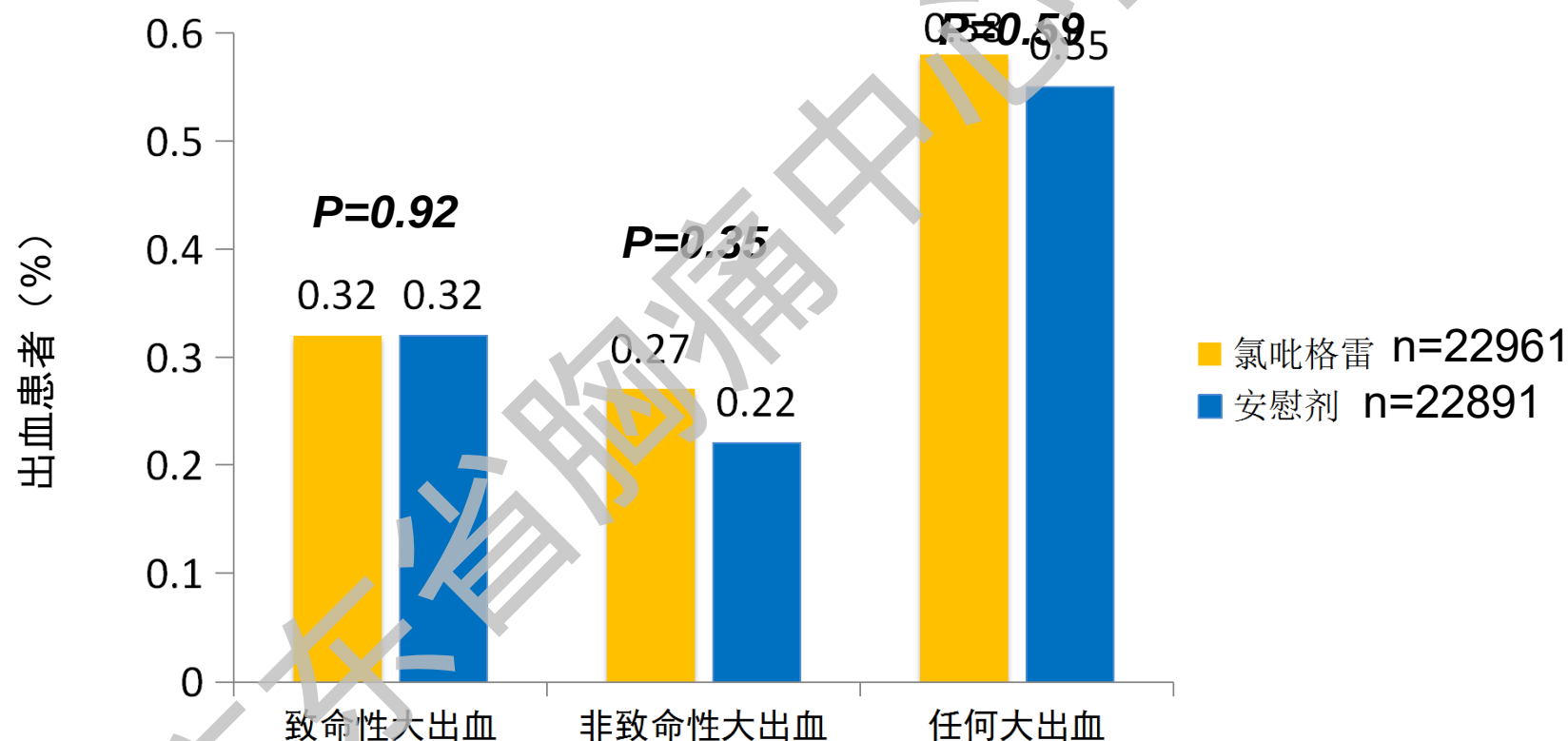


阿司匹林+氯吡格雷双抗治疗相比ASA单抗
显著降低中国STEMI患者首次出院后死亡率



阿司匹林+氯吡格雷双抗相比ASA单抗
显著降低中国STEMI患者缺血事件风险

接受溶栓的STEMI患者 氯吡格雷+阿司匹林治疗不增加大出血风险



2017 ESC STEMI指南

STEMI溶栓合并抗血小板治疗的推荐

Antiplatelet co-therapy with fibrinolysis		
Oral or i.v. aspirin is indicated. ²¹³	I	B
Clopidogrel is indicated in addition to aspirin. ^{225,226}	I	A
DAPT (in the form of aspirin plus a P2Y ₁₂ inhibitor ^c) is indicated for up to 1 year in patients undergoing fibrinolysis and subsequent PCI.	I	C

溶栓治疗合并抗血小板治疗		
推荐口服或者静脉注射阿司匹林	I	B
除阿司匹林外还推荐加用氯吡格雷	I	A
接受溶栓和其后行PCI术的患者推荐DAPT（阿司匹林联合P2Y ₁₂ 抑制剂）一年	I	C

2017 ESC STEMI指南

溶栓和抗血小板药物联合治疗时药物用量

Table 7 Doses of fibrinolytic agents and antithrombotic co-therapies

Doses of antiplatelet co-therapies	
Aspirin	Starting dose of 150–300 mg orally (or 75–250 mg intravenously if oral ingestion is not possible), followed by a maintenance dose of 75–100 mg/day
Clopidogrel	Loading dose of 300 mg orally, followed by a maintenance dose of 75 mg/day. In patients ≥75 years of age, loading dose of 75 mg, followed by a maintenance dose of 75 mg/day.

溶栓和抗栓联合治疗时药物用量	
• 抗血小板药物剂量	
阿司匹林	初始剂量150–300mg口服（无法口服时75–250mg静脉推注） 维持剂量75–100mg/天
氯吡格雷	负荷剂量300mg口服，维持剂量75mg/天 年龄>75岁的患者：负荷剂量75mg，维持剂量75mg/天

2017 ESC STEMI指南

STEMI溶栓合并抗血小板治疗的推荐

7.2.2 Duration of dual antiplatelet therapy and antithrombotic combination therapies

DAPT, combining aspirin and a P2Y₁₂ inhibitor (i.e. prasugrel, ticagrelor, or clopidogrel), is recommended in patients with STEMI who are undergoing primary PCI (for up to 12 months).^{186,187} Clopidogrel is recommended for 1 month in patients treated with fibrinolysis without subsequent PCI.^{225,226} Expanding the duration of DAPT up to 12 months should be considered in these patients.

For patients undergoing fibrinolysis and subsequent PCI, DAPT is recommended for 12 months. Clopidogrel is the P2Y₁₂ inhibitor of choice as co-adjuvant and after fibrinolysis. Potent P2Y₁₂ inhibitors have not been properly tested in patients undergoing fibrinolysis, and safety (i.e. bleeding complications) is not well established. However, in patients who underwent PCI after fibrinolysis, after a safety period (arbitrarily considered 48 h), there are no biological grounds to consider that potent P2Y₁₂ inhibitors will add risk and not exert a benefit over clopidogrel as in the primary PCI setting.

- 对于行补救PCI的患者，DAPT持续时间需延长至12个月
- 对于不行补救PCI患者，推荐使用氯吡格雷治疗至少1个月

新型P2Y₁₂抑制剂在溶栓患者中使用的安全性（如：出血）尚无相关证据支持，同时目前也没有相关的生物学依据证实新型P2Y₁₂抑制剂会增加相关风险。

- Cangrelor if P2Y₁₂ inhibitors have not been given CHAMPION^{III}
- Switch to potent P2Y₁₂ inhibitors 48 hours after fibrinolysis Expert opinion
- Extend Ticagrelor up to 36 months in high-risk patients PEGASUS-TIMI 54^{II}
- Use of poly pill to increase adherence FOCUS^{III}

IIb

药物溶栓后应用氯吡格雷48小时可考虑替换为强效P2Y₁₂受体拮抗剂（IIb类推荐）

2017 ESC STEMI指南

STEMI溶栓合并抗血小板治疗的推荐

5.3.5 辅助抗血小板和抗凝治疗（抗血小板节选）

5.3.5 Adjunctive antiplatelet and anticoagulant therapies

An early study showed that the benefits of aspirin and fibrinolytics (i.e. streptokinase) were additive.²¹³ The first dose of aspirin should be chewed or given i.v. and a low dose (75–100 mg) given orally daily thereafter. Clopidogrel added to aspirin reduces the risk of cardiovascular events and overall mortality in patients treated with fibrinolysis^{225,226} and should be added to aspirin as an adjunct to lytic therapy. Prasugrel and ticagrelor have not been studied as adjuncts to fibrinolysis. There is no evidence that administration of GP IIb/IIIa inhibitors improves myocardial perfusion or outcomes in patients treated with fibrinolysis, and bleeding may increase.²⁴²

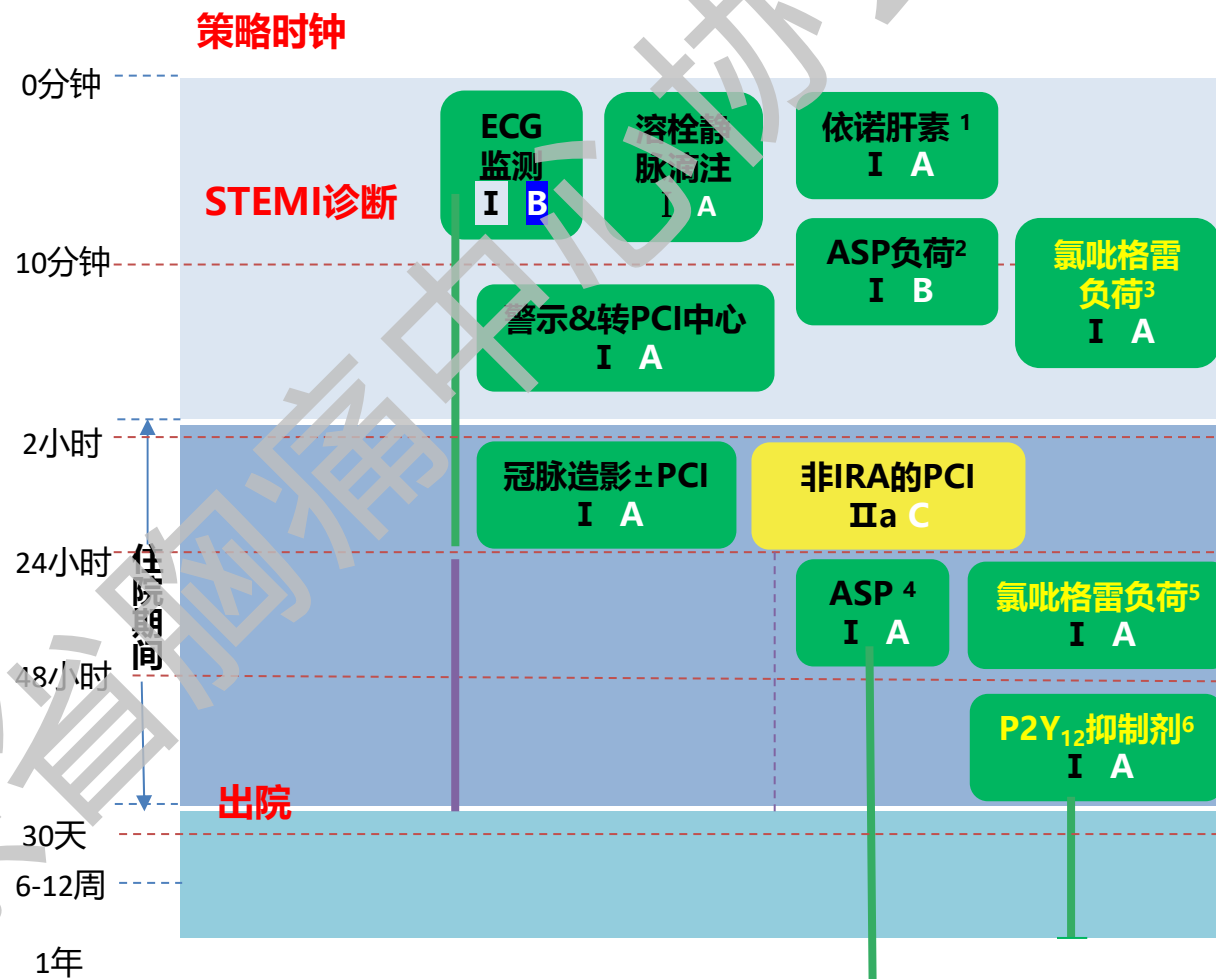
无证据表明GP IIb / IIIa抑制剂可改善溶栓治疗患者的心肌灌注或结局，可能增加出血事件。



拯救生命的快速反应部队

2017ESC AMI-STEMI指南对于STEMI患者选择溶栓策略的抗血小板/抗凝治疗的时机、剂量——0-12个月管理

1. 依诺肝素剂量：30 mg i.v.滴注，继以每12小时皮下注射 1 mg/kg (≥ 75 岁和肾功能不全的患者需剂量调整)。普通肝素为依诺肝素的备选药物；
2. 阿司匹林符合剂量：150-300 mg咀嚼或75-250 mg静脉注射；
3. 氯吡格雷负荷剂量：300 mg口服(≥ 75 岁患者剂量调整为75 mg)；
4. 阿司匹林维持剂量：75-100 mg口服；
5. 氯吡格雷维持治疗：75 mg/天；
6. 溶栓48小时后施行PCI的患者可以考虑转用普拉格雷/替格瑞洛。



MRA: mineralocorticoid receptor antagonist, 盐皮质激素受体拮抗剂



拯救生命的快速反应部队

小 结

- ◆ **抗凝抗栓是溶栓的基础**，溶栓应在有效的抗凝、抗栓基础上进行。
- **2016年急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南**：溶栓后根据ACT或APTT继续应用肝素12U/(kg·h)静脉滴注，48小时后换用皮下注射低分子肝素。
- **2017 ESC STEMI指南维持原推荐**：低分子肝素中目前只有依诺肝素有临床证据与效果，静脉及注射依诺肝素（优于UFH）。
- **溶栓后应坚持双联抗血小板治疗**，阿司匹林75~100mg/次，每日一次；氯吡格雷75mg/次，每日一次。或48小时后替格瑞洛90mg/次，每日两次。

谢谢!



拯救生命的快速反应部队