

◎主编 胡大一

急性冠状动脉综合征 最新处理策略



JIXING
GUANZHUANG
DONGMAI
ZONGHEZHENG
ZUIXIN
CHULI
CELUE



安徽科学技术出版社

急性冠状动脉综合征 最新处理策略

主编 胡大一
编委 李瑞杰 赵明忠
彭建军 史旭波
吴 阳 倪永斌

安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

急性冠状动脉综合征最新处理策略/胡大一主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2003

ISBN 7-5337-2574-3

I. 急… II. 胡… III. 冠状血管-急性病:动脉疾病-综合征-治疗 IV. R543.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 086412 号

*

安徽科学技术出版社出版

(合肥市跃进路1号新闻出版大厦)

邮政编码:230063

电话号码:(0551)2825419

新华书店经销 合肥东方红印刷厂印刷

*

开本:889×1175 1/32 印张:4.5 字数:100千

2003年1月第1版 2003年1月第1次印刷

印数:6 000

ISBN 7-5337-2574-3 定价:9.00元

(本书如有倒装、缺页等问题,请向本社发行科调换)

前 言

急性冠状动脉综合征(ACS)是因不稳定的冠状动脉粥样硬化斑块破裂激发血栓形成所致的急性心肌缺血综合征,具有发病急,变化快,临床表现与危险性极不均一特征。早期识别、进行危险分层,及时合理的干预对防止并发症,减少心血管不良事件,改善患者临床预后,具有重要意义。

2000年美国心脏病学院(ACC)和美国心脏病协会(AHA)联合发布了不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死的治疗指南。此后,一些相关的大规模临床试验结果陆续公布,2002年3月重新修订和补充了原指南的部分内容。近来,对ST段抬高的急性心肌梗死治疗的多中心临床研究结果相继发表,在治疗决策方面有了更多更新的进展。我们认为有必要对其中一些重点、热点问题作一些回顾与展望,并以最短的时间奉献给广大读者。

《急性冠状动脉综合征最新处理策略》一书涵盖了近年来,尤其是近两年内有关急性冠脉综合征治疗的最新进展。主要包括两个方面:一是ST段不抬高急性冠脉综合征早期有创干预对策,新型抗凝、抗血小板药物使用及其建议,并对一些迄今尚未完全阐明的重要问题进行了讨论;其次是ST段抬高急性心肌梗死患者新型纤溶药

物,辅助抗栓治疗的最新动态,纤溶治疗与急诊冠脉介入干预的比较,二者联合应用的探讨,以及对未能进行再灌注治疗人群处置或管理等。我们相信,这些最新研究结果的发表将对全面了解急性冠脉综合征的治疗现状,提高我国 ACS 防治的综合水平,规范临床医疗实践,从而促进我国心血管病循证医学的发展有实际意义。

及时诊断治疗 ACS 病人不仅要学习合理应用药物与介入技术,也要充分重视构建有效实施这些技术的模式与系统工程。ACS 病人不能及时到达拥有技术的医院,就无法实现技术的价值。

呼吁病人有胸痛上医院,有胸痛呼叫 999,组建院外的急救与转送系统,院内在急诊室组建胸痛中心,开辟绿色通道和病人获救后的二级预防生命网,是符合我国国情的 ACS 急救系统工程。近期内我国自己研发新的抗栓溶栓药物或新的介入器具的可能性不大,但在模式创新与系统创新方面有巨大潜力。构筑首都 ACS 急救绿色通道将是北京奥运和首都改革发展的一个亮点。

本书因时间仓促,在编辑过程中难免有不足之处,望同仁不吝指正,以便进一步提高。

胡大一

目 次

第一章 不稳定性心绞痛/ST 段不抬高	
心肌梗死指南的更新.....	1
第一节 早期有创干预与早期保守措施.....	1
第二节 抗血小板治疗新建议.....	8
一、氯吡格雷地位的加强.....	8
二、血小板 GP II b/ III a 受体拮抗剂地位的下降	16
第三节 抗栓治疗新建议	23
一、依诺肝素与普通肝素	23
二、低分子肝素与血小板 GP II b/ III a 受体拮抗剂联合应用	25
第四节 抗栓治疗中尚未解决的问题	31
一、联合使用低分子肝素和血小板 GP II b/ III a 受体拮抗剂.....	31
二、低分子肝素在冠状动脉介入治疗前的应用前景.....	38
第五节 国际专家工作组的建议	45
第二章 ST 段抬高心肌梗死的再灌注治疗策略 ...	49
第一节 溶栓治疗	50
一、溶栓治疗中的辅助性抗血小板治疗	51
二、溶栓治疗中的辅助性抗栓治疗	59
第二节 经皮冠状动脉介入治疗的药物辅助策略	71

第三节	溶栓治疗与经皮冠状动脉介入治疗的 比较	76
第四节	未实现再灌注治疗病人的处理	82
第五节	结论	85
第三章	胸痛的诊断和处理策略	89
第一节	胸痛的流行病学	91
第二节	胸痛症状的判断和临床检查	94
一、	缺血性心脏性疼痛	95
二、	非缺血性胸痛	95
三、	伴随症状	98
第三节	急性胸痛的诊断检查	100
一、	心电图	100
二、	生化标志物	102
三、	显像技术	102
四、	小结与建议	106
第四节	胸痛的临床决策	107
第五节	五道门槛和快速通道	109
一、	第一道门槛:患者	109
二、	第二道门槛:全科医生	113
三、	第三道门槛:调度中心	117
四、	第四道门槛:救护车	121
五、	第五道门槛:医院	124

第一章 不稳定性心绞痛/ST 段不抬高 心肌梗死指南的更新

2000 年 9 月,美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)联合组织出版了关于不稳定性心绞痛(UA)和 ST 段不抬高心肌梗死(NSTEMI)患者临床治疗指南(2000 版)。此后,又不断有新的临床研究成果公布。因此,ACC 和 AHA 于 2002 年 3 月又出版了指南的修订版(2002 版)。本章结合最新文献资料,介绍 2002 年修订版中一些重要新进展。另外,还将讨论 UA/NSTEMI 处理中尚未解决的一些问题。

第一节 早期有创干预与早期保守措施

在急性冠状动脉综合征(ACS)的处理原则中,尽管哪些患者需要血管造影以及何时造影仍然存在许多问题,但是冠状动脉造影和血运重建的作用显得越来越重要。有两个处理策略已经达成共识:一是早期保守治疗策略,对于大多数患者首先使用药物治疗,但经优化的药物治疗后如仍存在缺血或再发缺血,可考虑冠状动脉造影;二是早期有创策略,对于无禁忌症的患者常规早期施行冠状动脉造影检查,对合适的病例实施血运重建。

2000 版 UA/NSTEMI 临床治疗指南建议,对高危患者宜选择早期有创策略。对于缺少高危指征的患者,早期有创或早期保守治疗方案都可以选择(表 1-1)。2002 版中最明显的变化有:I 级建议的高危指征中列入了血清肌钙蛋白升高和 ST 段压低。以前,Ⅱa 级建议中提到,对于心脏标志物水平升高、ST 段压低或年龄>65 岁的患者应行早期有创治疗。新建议既未把除肌钙蛋白以外的心脏标志物看作高危因素,也未把年龄>65 岁看作是高危特征。2002 版的这一建议为 A 类证据所支持,而在 2000 版中,支持早期有创策略的证据较弱。

表 1-1 ACC/AHA 关于早期有创与保守措施的
修订建议(表中黑体字为新的建议,下同)

I 级建议:UA/NSTEMI 患者如有下列高危特征之一行早期有创策略(A 类证据)
a. 尽管已接受强化抗缺血治疗,但仍出现静息或轻微运动的复发心绞痛/心肌缺血
b. 肌钙蛋白 T/I 升高
c. 新出现或可能新出现 ST 段压低
d. 复发心绞痛/心肌缺血合并充血性心力衰竭症状、第 3 心音奔马律、肺水肿、加重的肺部啰音或新出现/加重的二尖瓣关闭不全
e. 无创负荷试验发现高危征象
f. 左室收缩功能低下(如无创检查发现 LVEF<0.40)
g. 血流动力学不稳定
h. 持续性室性心动过速
i. 6 个月内 PCI
j. 既往 CABG

2000 版指南是基于四个随机临床试验(TIMI Ⅲ B、VANQWISH、MATE 和 FRISC Ⅱ)和一个前瞻性注册资料(OASIS)的结果。其中只有 FRISC Ⅱ 显示早期有创策略能显著获益。FRISC Ⅱ 试验证实,6 个月死亡和心肌梗死的联合终点从保守组的 12.1%降低到有创组的 9.4%($p=0.031$)。亚组分析提示,从有创策略中获益最大的是男性、 ≥ 65 岁、入院时 ST 段压低以及心绞痛超过 3 个月的患者。

因为 FRISC Ⅱ 试验设计的自身特点,很难说明这一有益结果是否可以扩展到其他处理组。不像早期的试验,FRISC Ⅱ 试验的血运重建成功率较高,且有强化药物治疗。然而,许多临床医生并不认为 FRISC Ⅱ 试验确定的心脏导管介入时间(图 1-1)是早期干预。有创组心脏导管介入的平均时间是 4 天,而 ACC/AHA 推荐的早期有创策略的造影应在 24 小时以内完成。此外,FRISC Ⅱ 试验规定保守组药物治疗失败标准过严,以致只有 10%的保守组患者在入选的 7 天接受行冠脉造影检查。

2000 指南出版后不久,TACTICS-TIMI 18 试验完成。该试验证实,对于接受血小板 GP Ⅱ b/Ⅲ a 受体拮抗剂替罗非班(tirofiban)治疗的 UA/NSTEMI 患者,早期有创策略显著获益。该试验将 2 220 例 UA/NSTEMI 患者随机分为早期有创组和早期保守组。有创组患者在随机分组后的 4~48 小时内完成冠脉造影,合适病例行血运重建;保守组患者只有出现复发心肌缺血或阳性负荷试验的客观证据时才行导管检查。全部患者给予阿司匹

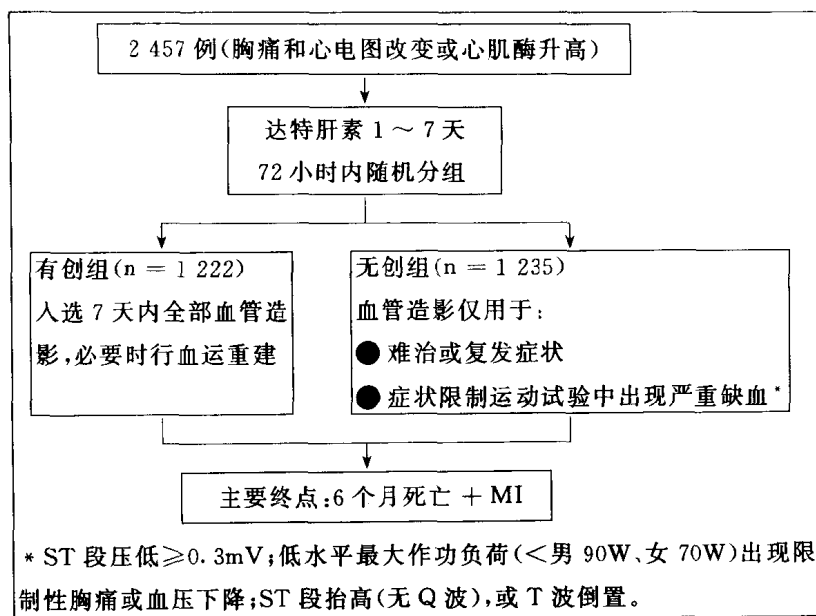


图 1-1 FRISC II 试验设计。FRISC II 比较 UA/NSTEMI 患者的有创与无创治疗

林、静脉普通肝素(UFH)和静脉替罗非班治疗。主要终点包括 6 个月死亡、非致命性心肌梗死以及因 ACS 再住院的复合心血管事件。

相对于早期有创组,保守组中施行冠脉造影和血运重建的比例较少,时间也较晚(表 1-2)。早期有创组主要终点的发生率显著降低,且在早期出现(图 1-2;表 1-3)。在所有高危亚组早期有创策略都有一定优势(图 1-3)。正如 FRISC II 试验所示,入选时有 ST 段压低的患者早期有创治疗特别受益,但对于肌钙蛋白 $T \leq 0.1\text{ng/mL}$ 的患者,两种策略的获益相当。如将患者按 TIMI 危险评分进行危险分层,早期有创策略在高一中

危组优于早期保守策略。对于低危组(0~2分)患者,两种治疗的预后相似。因此,对这类患者不论早期有创策略还是早期保守策略,都可接受。

表 1-2 TACTICS-TIMI 18 试验中的心脏操作

操作	首次入院		前 6 个月内	
	有创	保守	有创	保守
	(n=1 114)	(n=1 106)	(n=1 114)	(n=1 106)
导管检查,n(%)	1 085(97)	561(51)	1 087(98)	672(61)
PCI,n(%)	459(41)	262(24)	472(42)	323(29)
CABG,n(%)	220(20)	142(13)	243(22)	178(16)

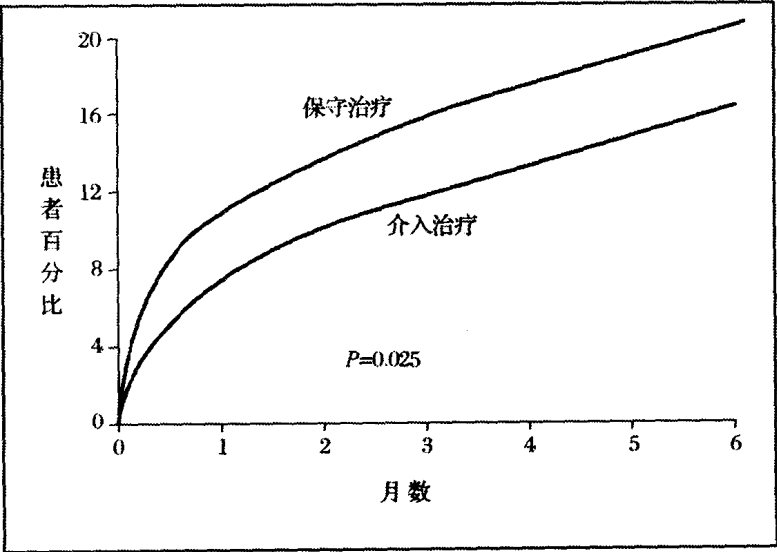


图 1-2 TACTICS-TIMI 18 试验三联终点(死亡、非致命性 MI 或因 ACS 再住院)累计发生率的 Kaplan-Meier 图

表 1-3 TACTICS - TIMI 18 试验的疗效终点

终点	有创 (n=1 114) n(%)	保守 (n=1 106) n(%)	p 值
30 天			
死亡、非致命性 MI 或因 ACS			0.009
再住院	82(7.4)	116(10.5)	0.02
死亡或非致命性 MI	52(4.7)	77(7.0)	0.29
死亡	25(2.2)	18(1.6)	0.002
致命或非致命性 MI	34(3.1)	64(5.8)	0.018
因 ACS 再住院	38(3.4)	61(5.5)	
6 个月			
死亡、非致命性 MI 或因 ACS			0.025
再住院 *	177(15.9)	215(19.4)	<0.05
死亡或非致命性 MI	81(7.3)	105(9.5)	0.74
死亡	37(3.3)	39(3.5)	0.029
致命或非致命性 MI	53(4.8)	76(6.9)	0.054
因 ACS 再住院	123(11.0)	152(13.7)	

* 主要终点。

TACTICS - TIMI 18 试验的结果提示,早期有创策略适用于替罗非班治疗的高危 UA/NSTEMI 患者,并支持将 ST 段压低和肌钙蛋白升高列入高危指标。对于施行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)同时给予血小板 GP II b/ III a受体拮抗剂治疗的患者,早期有创策略能否获得相同的益处还有待证实。

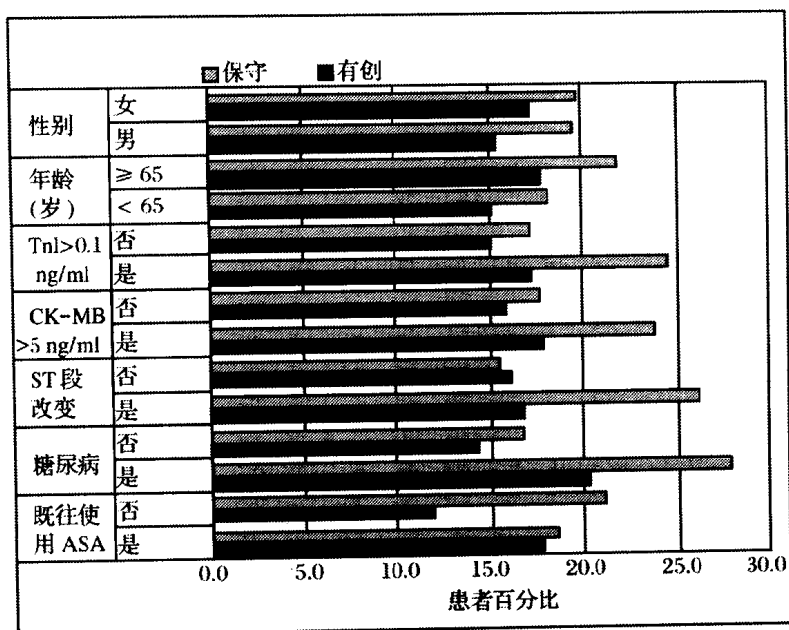


图 1-3 TACTICS-TIMI 18 试验 6 个月时死亡、非致死性 MI 或 ACS 住院(主要终点)的发生率

第二节 抗血小板治疗新建议

一、氯吡格雷地位的加强

氯吡格雷和噻氯匹啉为噻吩吡啉类制剂,抑制二磷酸腺苷(ADP)介导的血小板激活。两制剂都需要转化为对血小板 $P2Y_{12}$ 的 ADP 受体有非竞争性拮抗作用的一种代谢产物。由于阿司匹林作用于另外一条由血栓素 A_2 介导的路径抑制血小板活性,因此联合应用阿司匹林和噻吩吡啉类药物可望获得协同抗栓效应。2000 年的 ACC/AHA 指南建议,氯吡格雷或噻氯匹啉仅用于阿司匹林不能耐受的患者。在最近的修订版中,氯吡格雷被推荐用于全部 UA/NSTEMI 患者,但对于 5~7 天内计划施行冠状动脉旁路移植术(CABG)者例外(表 1-4)。这些变化很大程度上依据 CURE 试验及亚组研究 PCI-CURE 的结果。氯吡格雷优于噻氯匹啉是因为前者安全系数更大,起效也更快。

CURE 试验中,12 562 例 ST 段不抬高 ACS 患者,被随机分入氯吡格雷治疗(负荷 300mg,继以 75mg 每日 1 次)组或安慰剂组,两组都给予阿司匹林每日 75~325mg。在出院时、第 1 个月、第 3 个月,以及此后每 3 个月进行病例评估,直至研究结束。平均治疗期为 9 个月(3~12 个月)。一级主要终点定义为心血管死亡、非致命性心肌梗死或脑卒中的复合事件,二级主要终点包含一

表 1-4 ACC/AHA 关于抗血小板治疗的修订建议

I 级

- a. 氯吡格雷 * 应用于因为过敏或胃肠道严重不耐受而不能接受 ASA 治疗的住院患者(A 类证据)。
- b. 对于计划早期非介入干预的住院患者,入院时在 ASA 的基础上应该尽快加用氯吡格雷,治疗至少 1 个月(A 类证据),持续至 9 个月(B 类证据)。
- c. 对于计划行 PCI 的患者,应该启用氯吡格雷并连续用药至少 1 个月(A 类证据),若非出血高风险的患者可用至 9 个月(B 类证据)。
- d. 对于服用氯吡格雷并计划行 CABG 的患者,如果可能,停药至少 5 天,最好 7 天(B 类证据)。

IIa 级

血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂应该给予已经接受肝素、ASA 和氯吡格雷治疗并计划行导管检查和 PCI 的患者。血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂也可以用于即将行 PCI 的患者(B 类证据)。* *

* 以前,选用一种噻吩吡啶类药物(氯吡格雷或噻氯匹定),B 类证据。

** 联合血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂、ASA 和氯吡格雷治疗是新的建议。

级主要终点和难治性心肌缺血。严重出血定义为严重致残、眼内出血而导致失明或需要输血 ≥ 2 个用血单位。如果出现致命的、导致血红蛋白降低 $\geq 5\text{g/dL}$ 或需用静脉正性肌力药物的低血压,须外科干预、有症状的颅内出血,或须输血 ≥ 4 个用血单位等类严重出血事件,则被认为是危及生命的出血。其他致使研究方案终止的出血事件被视为轻度出血。

在氯吡格雷组,一级和二级主要终点的发生率都有显著的降低,相对危险度分别是 0.80 和 0.86(表 1-5)。

表 1-5 CURE 试验的疗效结果

结果	氯吡格雷 (n=6 259)	安慰剂 (n=6 303)	相对危险度 (95%CI)	p 值
	n(%)	n(%)		
CV 死亡/MI/脑卒中 *	582(9.3)	719(11.4)	0.80(0.72~0.90)	<0.001
CV 死亡/MI/脑卒中 /难治性缺血 * *	1 035(16.5)	1 187(18.8)	0.86(0.79~0.94)	<0.001
CV 死亡/MI	539(8.6)	660(10.5)	0.81(0.72~0.91)	<0.001
CV 死亡	318(5.1)	345(5.5)	0.93(0.79~1.08)	
MI	324(5.2)	419(6.7)	0.77(0.67~0.89)	
脑卒中	75(1.2)	87(1.4)	0.86(0.63~1.18)	
难治性缺血	544(8.7)	587(9.3)	0.93(0.82~1.04)	
非 CV 死亡	41(0.7)	45(0.7)	0.91(0.60~1.39)	

CV=心血管; * 一级主要终点; * * 二级主要终点。

主要终点的各组份都有降低趋势,但最显著的是心肌梗死指标的降低(相对危险度 0.77)。氯吡格雷的早期获益反映在累积风险曲线的早期分离上(图 1-4)。最初 30 天的危险性相对降低为 0.79(95%CI, 0.67~0.92), 从 30 天至试验结束为 0.82(95%CI, 0.70~0.95)。

氯吡格雷组的患者严重出血和轻度出血的风险都有所升高(表 1-6)。然而,危及生命的出血并无显著性差异。氯吡格雷组严重出血的增加主要在于胃肠道出血和动脉穿刺部位的出血。氯吡格雷组出血风险的增加在随机分组后的早期和晚期都可见(表 1-7)。如果在 CABG 术前停药>5 天,则严重出血在氯吡格雷组并未增加。如果停氯吡格雷时间≤5 天即行 CABG,严重出血就会升