

## Tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên: Khởi đầu điều trị

Authors: [C Michael Gibson, MS, MD](#), [Ramon Corbalan, MD](#)

Section Editors: [Christopher P Cannon, MD](#), [James Hoekstra, MD](#), [Freek Verheugt, MD, FACC, FESC](#)

Deputy Editor: [Gordon M Saperia, MD, FACC](#)

Bệnh nhân STEMI cấp nên được điều trị tái tưới máu mạch vành với can thiệp mạch vành qua da tiên phát (PCI) hoặc tiêu sợi huyết. Tái tưới máu cải thiện kết cục lâm sàng ở gần như tất cả các nhóm bệnh nhân STEMI đến viện trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát triệu chứng.

Đối với hầu hết bệnh nhân STEMI cấp, chúng tôi ưa thích dùng PCI tiên phát hơn là tiêu sợi huyết. Tuy nhiên, liệu pháp tiêu sợi huyết, nếu có thể được thực hiện một cách kịp thời, nên được sử dụng nếu PCI tiên phát không có sẵn.

Liệu pháp tiêu sợi huyết (tiêu huyết khối) có khả năng tái lưu thông mạch máu ở gần 75% bệnh nhân, khi được dùng trong vòng hai giờ đầu tiên sau khi khởi phát triệu chứng.

Bài này sẽ thảo luận về việc sử dụng liệu pháp tiêu sợi huyết ở bệnh nhân STEMI.

**CÁCH TIẾP CẬN CỦA CHÚNG TÔI** — Cách tiếp cận của chúng tôi với bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên được điều trị bằng liệu pháp tiêu sợi huyết như sau:

- Dùng đường uống (nếu có thể): [aspirin](#), [clopidogrel](#), và một statin sớm nhất có thể. Chúng tôi cho bệnh nhân dùng 325 mg aspirin, 300 mg clopidogrel (75 mg ở bệnh nhân  $\geq 75$  tuổi), và 80 mg [atorvastatin](#).
- Bắt đầu dùng [heparin không phân đoạn](#) chứ không phải thuốc kháng đông khác ở hầu hết bệnh nhân. Chúng tôi đề nghị một liều bolus tĩnh mạch 60-100 đơn vị / kg (tối đa 4000 đơn vị). Đối với bệnh nhân không được tiến hành can thiệp mạch vành qua da, [enoxaparin](#) là một sự lựa chọn thay thế. Điều trị kháng đông nên được bắt đầu ngay sau khi quyết định điều trị tiêu sợi huyết.
- Dùng liệu pháp điều trị tiêu sợi huyết trong vòng 30 phút sau khi đến bệnh viện.
- Chúng tôi ưa thích dùng các thuốc tiêu sợi huyết tác động đặc hiệu trên fibrin hơn streptokinase và [tenecteplase](#) được ưu tiên hơn các thuốc khác ([bảng 1](#)) dựa trên khía cạnh lợi ích so với nguy cơ của nó và sự tiện dụng.
- Chúng tôi chuyển hầu hết bệnh nhân để tiến hành chụp mạch chẩn đoán và can thiệp mạch vành qua da sau khi điều trị tiêu sợi huyết. Vì vậy, chúng tôi hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa tim mạch ngay sau khi bắt đầu điều trị tiêu sợi huyết.

**CHỈ ĐỊNH CỦA LIỆU PHÁP TIÊU SỢI HUYẾT** — Bệnh nhân đau ngực do thiếu máu cơ tim cấp 12 giờ (và có thể lên đến 24 giờ) sau khi khởi phát triệu chứng là đối tượng thích hợp cho liệu pháp tái tưới máu với tiêu sợi huyết hoặc can thiệp mạch vành qua da (PCI) nếu có bằng chứng điện tâm đồ sau đây: ST chênh lên mới tại điểm J trong hai chuyển đạo liên tiếp sử dụng các ngưỡng chẩn đoán:  $\geq 0.1$  mV (1 mm) ở tất cả các chuyển đạo khác ngoài V2 - V3, tại đó ngưỡng chẩn đoán sau được áp dụng:  $\geq 0.2$  mV (2 mm) ở nam giới  $\geq 40$  tuổi,  $\geq 0,25$  mV (2,5 mm) ở nam giới  $< 40$  tuổi, hoặc  $\geq 0,15$  mV (1,5 mm) ở phụ nữ

[1,2]. Bệnh nhân có các triệu chứng điển hình và dai dẳng khi có sự hiện diện của một block nhánh trái mới hoặc có lẽ mới hoặc nhồi máu cơ tim thành sau cũng được coi là đủ tiêu chuẩn.

Tất cả bệnh nhân không thể được tiến hành PCI tiên phát một cách kịp thời nên được xem xét liệu pháp tiêu sợi huyết. Tất cả các thuốc tiêu sợi huyết sẵn có, so với giả dược, làm giảm tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên. Tầm quan trọng của nó trong việc giảm nguy cơ tử vong trong các thử nghiệm ngẫu nhiên thường là từ 15 đến 30 phần trăm.

Lợi ích từ liệu pháp tiêu sợi huyết giảm nhanh chóng khi thời gian kể từ lúc khởi phát triệu chứng đến trị liệu kéo dài hơn ba giờ. Sau 12 giờ, lợi ích có thể không vượt trội so với nguy cơ. Do đó, ở những nơi có PCI tiên phát, PCI trở thành một lựa chọn hợp lý hơn khi thời gian khởi phát đau ngực càng kéo dài.

**SỬ DỤNG Ở NHỮNG NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT** — Mặc dù sự lo ngại đã tăng lên về việc sử dụng liệu pháp tiêu sợi huyết trong mỗi nhóm bệnh nhân sau đây, chúng tôi tin rằng lợi ích lớn hơn nhiều so với rủi ro trong hầu hết các trường hợp.

**Bệnh nhân lớn tuổi** — Chúng tôi không tin rằng tuổi tác, trong trường hợp không có các yếu tố nguy cơ khác của kết cục bất lợi với liệu pháp tiêu sợi huyết, là một chống chỉ định tuyệt đối.

Tỷ lệ tử vong liên quan đến STEMI điều trị bằng liệu pháp tiêu sợi huyết tăng lên khi tuổi bệnh nhân gia tăng, mặc dù liệu pháp tiêu sợi huyết vẫn cải thiện kết cục so với giả dược ở những người lớn tuổi [3]. Tần suất vỡ thành tự do thất trái hoặc xuất huyết trầm trọng, và đặc biệt là xuất huyết nội sọ, cao hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi được điều trị bằng liệu pháp tiêu sợi huyết.

Trong thử nghiệm STREAM đánh giá một “chiến lược được – xâm nhập” (tiêu sợi huyết với [tenecteplase](#) theo sau bởi can thiệp mạch vành qua da [PCI] cứu vãn trong vòng 24 giờ), tỷ lệ xuất huyết nội sọ giảm đáng kể khi bệnh nhân lớn tuổi được dùng nửa liều các thuốc tiêu sợi huyết.

**Sốc tim** — Ở những bệnh nhân sốc tim, chúng tôi có một ưu tiên mạnh mẽ đối với PCI tiên phát hơn là liệu pháp tiêu sợi huyết. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân không thể được tiến hành PCI tiên phát kịp thời, tiêu sợi huyết theo sau bởi PCI, ngay cả khi có sự chậm trễ lên đến 24 giờ, là một chiến lược được ưa dùng. Đây là trường hợp đặc biệt nếu bệnh nhân đến viện sớm (< 3 giờ) sau khi khởi phát triệu chứng.

**MI trước đó** — Mặc dù những bệnh nhân có MI trước đó không cho thấy lợi ích từ liệu pháp tiêu sợi huyết trong GISSI-2 [5], các thử nghiệm khác đã ghi nhận giảm tỷ lệ tử vong nhờ liệu pháp tiêu sợi huyết [6,7].

**CABG trước đó** — Bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu chủ - vành (CABG) trước đó đôi khi sẽ biểu hiện một STEMI cấp (4% trong GUSTO-I) [8]. Động mạch liên quan đến nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân này có nhiều khả năng là động mạch vành tự nhiên hơn là cầu nối (62 so với 38%). Kết cục của điều trị tiêu sợi huyết ở những bệnh nhân này được đánh giá tại (United States) National Registry of Myocardial Infarction 2, trong đó 6,4 phần trăm của gần 40.000 bệnh nhân được điều trị bằng [alteplase](#) đã từng được tiến hành CABG trước đó [9]. CABG trước đó là một yếu tố tiên đoán độc lập về tỷ lệ tử vong với phân tích đa biến (odds ratio 1.23). Không có sự khác biệt về kết cục giữa liệu pháp tái tưới máu sử dụng PCI tiên phát hoặc một thuốc tiêu sợi huyết.

**Phụ nữ đang hành kinh** — Một số bác sĩ lâm sàng lo ngại về việc sử dụng các thuốc tiêu sợi huyết ở phụ nữ đang hành kinh. Trong số 12 phụ nữ đang hành kinh trong GUSTO-I, không có sự gia tăng đáng kể nào về nguy cơ chảy máu nặng [10]. Có sự gia tăng đáng kể nguy cơ chảy máu trung bình nhưng được bù đắp bởi lợi ích của liệu pháp tiêu sợi huyết.

**Đái tháo đường** — Đái tháo đường có liên quan đến tử vong gia tăng trong các trường hợp MI cấp tính.

Trong GUSTO-I, khoảng 15 phần trăm bệnh nhân đái tháo đường có lợi ích tương tự từ liệu pháp tiêu sợi huyết nhưng tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể trong 30 ngày (11,3 so với 5,9%) và một năm (14,5 so với 8,9%) so với bệnh nhân không mắc đái tháo đường [11,12]. Một sự giải thích có thể là do tỷ lệ tái tưới máu không thành công cao hơn, được đánh giá bằng độ giảm của đoạn ST chênh lên ở bệnh nhân đái tháo đường sau khi điều trị tiêu sợi huyết.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH** — Chống chỉ định tuyệt đối với liệu pháp tiêu sợi huyết bao gồm xuất huyết nội sọ (ICH), tổn thương cấu trúc mạch máu não đã biết, u não ác tính đã biết, đột quỵ thiếu máu cục bộ trong vòng ba tháng, nghi ngờ bóc tách động mạch chủ, xuất huyết đang diễn tiến hoặc xuất huyết nội tạng, hoặc chấn thương kín vùng đầu hoặc mặt trong vòng ba tháng (bảng 2).

Các chống chỉ định quan trọng bao gồm (bảng 2):

- Tăng huyết áp được kiểm soát kém hoặc kéo dài (huyết áp tâm thu > 180 mmHg) (hình 1) [13,14].
- Đột quỵ thiếu máu cục bộ trong hơn ba tháng trước đó. Hầu hết bệnh nhân có tiền sử đột quỵ đã được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng của tiêu sợi huyết, và trong thực hành lâm sàng, ít có khả năng được dùng một thuốc tiêu sợi huyết. Dữ liệu đánh giá những bệnh nhân này rất hạn chế. Trong một đánh giá 115 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp đã có đột quỵ không phải xuất huyết trước đó, 29 bệnh nhân được dùng liệu pháp tiêu sợi huyết [15]. Không ai trong số 29 người này có xuất huyết nội sọ, và những bệnh nhân này có tỷ lệ tử vong một năm thấp hơn so với 46 bệnh nhân có đột quỵ trước đó nhưng không được dùng thuốc tiêu sợi huyết (18 so với 33%).
- Sa sút trí tuệ hoặc bệnh lý nội sọ khác (ngoại trừ như trên).
- Hồi sức tim phổi trong chấn thương hoặc kéo dài (> 10 phút) hoặc phẫu thuật lớn (trong vòng < 3 tuần).
- Xuất huyết nội gân dây (trong vòng hai đến bốn tuần).
- Đối với streptokinase: dùng trước đó (hơn năm ngày trước) hoặc phản ứng dị ứng trước đó với thuốc này.
- Mang thai.
- Loét dạ dày đang diễn tiến.
- Đang dùng thuốc kháng đông: International Normalized Ratio cao, nguy cơ chảy máu cao.
- Gia tăng nguy cơ ICH. Người ta nhận thấy rằng liệu pháp tiêu sợi huyết có khả năng gây hại lớn hơn so với lợi ích nếu nguy cơ ICH vượt quá 4% [16]. Trong khi nguy cơ ICH ở bệnh nhân rất khó để có thể xác định chắc chắn, mô hình dự đoán được phát triển bởi Cooperative Cardiovascular Project cung cấp một phương pháp để thực hiện đánh giá này [17]. Bệnh nhân có điểm số  $\geq 5$  theo mô hình này có nguy cơ ICH là 4,11% (bảng 3).
- Xuất huyết nội sọ khi dùng liệu pháp tiêu sợi huyết ở bệnh nhân đái tháo đường là hiếm và bệnh vồng mạc đái tháo đường không nên được coi là chống chỉ định điều trị tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim cấp [18,19].

**BIẾN CHỨNG** — Chảy máu là biến chứng chính của liệu pháp tiêu sợi huyết, và đột quy xuất huyết não là mối quan tâm lớn nhất. Những biến cố này làm giảm đáng kể lợi ích tổng quan của liệu pháp tiêu sợi huyết.

Ngoài ra, phản ứng dị ứng có thể gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng streptokinase.

**Xuất huyết** — GUSTO-I, thử nghiệm lớn nhất về liệu pháp tiêu sợi huyết (streptokinase hoặc alteplase), cho thấy tỷ lệ chảy máu nặng khoảng 1,8% [34]. Tỷ lệ chảy máu trung bình, được xác định bởi nhu cầu truyền dịch nhưng không có rối loạn huyết động hoặc cần can thiệp, là 11,4%. Chảy máu thường liên quan đến thủ thuật, xảy ra với bắc cầu nối chủ - vành ở 3,6 phần trăm, và với một can thiệp mạch vành qua da là 2 phần trăm. Khi việc tiếp cận từ động mạch quay tăng lên, nguy cơ xuất huyết đáng kể liên quan đến thủ thuật đã giảm.

Thường gặp nhất là xuất huyết từ đường tiêu hóa (1,8 phần trăm) [34]. Nguy cơ xuất huyết trung bình hoặc nặng có vẻ cao hơn ở phụ nữ so với nam giới (odds ratio 1.43) [35].

**Đột quy** — Nguy cơ đột quy và xuất huyết nội sọ (ICH) là 1,2 và 0,7 phần trăm trong một nghiên cứu ở 12.739 bệnh nhân [36]. Trong GUSTO-I, phần lớn đột quy (95%) xảy ra trong vòng năm ngày sau khi điều trị [13,37]. Tỷ lệ có phần cao hơn với [alteplase](#).

Đột quy có liên quan đến liệu pháp tiêu sợi huyết có bệnh suất và tỷ lệ tử vong rất cao. Trong GUSTO-I, đột quy gây tử vong ở 41% và gây ra tình trạng yếu liệt trung bình hoặc nặng ở 31% bệnh nhân [13]. Những phát hiện tương tự đã được ghi nhận trong (United States) National Registry of Myocardial Infarction-2 registry [38].

Các yếu tố nguy cơ đột quy đã được xác định từ phân tích bệnh nhân trong các thử nghiệm ngẫu nhiên [13,14,36,38,39]. Trong GUSTO-I, bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quy trước đây có nguy cơ đặc biệt cao (tương ứng 5,5 và 6,9%) [13].

Các yếu tố tiên đoán độc lập của ICH bao gồm:

- Tuổi  $\geq 75$
- Người da đen
- Giới nữ
- Tiền sử đột quy trước đây
- Huyết áp tâm thu  $\geq 160$  mmHg
- Cân nặng  $\leq 65$  kg đối với phụ nữ hoặc  $\leq 80$  kg đối với nam giới
- International Normalized Ratio  $> 4$  hoặc prothrombin time  $> 24$  giây
- Sử dụng [alteplase](#) (so với các thuốc tiêu sợi huyết khác)

ICH nên được nghi ngờ ở bất kỳ bệnh nhân nào có suy giảm thần kinh đột ngột, suy giảm mức độ nhận thức, đau đầu mới xảy ra, buồn nôn và nôn, hoặc gia tăng huyết áp đột ngột sau liệu pháp tiêu sợi huyết, đặc biệt trong vòng 24 giờ điều trị đầu tiên. Việc quản lý các bệnh nhân này tương tự như bệnh nhân ICH do bất kỳ nguyên nhân nào.

Các bước trung tâm trong quản lý sớm bệnh nhân nghi ngờ ICH như sau:

- Nên ngưng điều trị tiêu sợi huyết, thuốc kháng kết tập tiểu cầu và thuốc kháng đông.
- Cần tiến hành chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang hoặc chụp cộng hưởng từ khẩn cấp.
- Cần hội chẩn với các bác sĩ nội và / hoặc ngoại thần kinh. Hội chẩn với các bác sĩ huyết học cũng có thể có giá trị.

## TÓM TẮT VÀ CÁC KHUYẾN CÁO

- Can thiệp mạch vành qua da tiên phát (PCI) là chiến lược tái tưới máu ưu tiên cho hầu hết bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên (STEMI). Khi không thể tiến hành PCI tiên phát kịp thời, cần thực hiện tiêu sợi huyết sớm.
- Chúng tôi đưa ra các khuyến cáo sau đây về việc sử dụng liệu pháp tiêu sợi huyết ở bệnh nhân STEMI cấp:
  - Đối với bệnh nhân đến viện trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát STEMI không có chống chỉ định tuyệt đối với liệu pháp tiêu sợi huyết và không thể thực hiện tái tưới máu với PCI tiên phát trong thời gian khuyến cáo, chúng tôi khuyến cáo dùng liệu pháp tiêu sợi huyết thay vì không điều trị tái tưới máu (**Grade 1A**).
  - Đối với bệnh nhân có triệu chứng đến viện sau 12 giờ (nhưng trước 24 giờ) khởi phát triệu chứng và PCI không có sẵn, chúng tôi đề nghị liệu pháp tiêu sợi huyết thay vì không điều trị tái tưới máu (**Grade 2B**).
  - Chúng tôi đề nghị dùng liệu pháp tiêu sợi huyết tiền viện thay vì tại bệnh viện cho bệnh nhân STEMI cấp khi đã quyết định không dùng PCI tiên phát như chiến lược tái tưới máu (**Grade 1A**).

Khuyến cáo này chỉ áp dụng cho bệnh nhân tại các cơ sở y tế có khả năng thực hiện liệu pháp tiêu sợi huyết.

- Bất kể liệu pháp tiêu sợi huyết được dùng tiền viện hay tại bệnh viện (Khoa Cấp cứu), nó nên được bắt đầu trong vòng 30 phút sau khi chẩn đoán STEMI.
- Chúng tôi khuyến cáo dùng một thuốc tác động đặc hiệu trên fibrin thay vì streptokinase (**Grade 1B**).
- Chúng tôi đề nghị dùng **tenecteplase** thay vì **alteplase** hoặc **reteplase** (**Grade 2B**).
- Chuyển bệnh nhân sớm đến một trung tâm PCI sau khi tiến hành điều trị tiêu sợi huyết được khuyến cáo để quyết định xem liệu có cần thiết phải tiến hành PCI cứu vãn hay không.

**Nguyễn Phúc Thiện**  
**Group “Cập nhật kiến thức y khoa”**

## REFERENCES

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:529.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:e362.
3. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356:2028.
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368:1379.
5. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1:397.
6. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2:349.
7. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343:311.
8. Labinaz M, Sketch MH Jr, Ellis SG, et al. Outcome of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass surgery receiving thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2001; 141:469.
9. Peterson LR, Chandra NC, French WJ, et al. Reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and prior coronary artery bypass graft surgery (National Registry of Myocardial Infarction-2). *Am J Cardiol* 1999; 84:1287.
10. Karnash SL, Granger CB, White HD, et al. Treating menstruating women with thrombolytic therapy: insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1651.
11. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1661.
12. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:171.

13. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995; 92:2811.
14. Aylward PE, Wilcox RG, Horgan JH, et al. Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A randomized trial. GUSTO-I Investigators. *Ann Intern Med* 1996; 125:891.
15. Tanne D, Gottlieb S, Caspi A, et al. Treatment and outcome of patients with acute myocardial infarction and prior cerebrovascular events in the thrombolytic era: the Israeli Thrombolytic National Survey. *Arch Intern Med* 1998; 158:601.
16. Krumholz HM, Pasternak RC, Weinstein MC, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with streptokinase in elderly patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327:7.
17. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000; 31:1802.
18. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1606.
19. Ward H, Yudkin JS. Thrombolysis in patients with diabetes. *BMJ* 1995; 310:3.
20. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 283:2686.
21. McCaul M, Lourens A, Kredo T. Pre-hospital versus in-hospital thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD010191.
22. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569.
23. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673.
24. Holmes DR Jr, Califf RM, Topol EJ. Lessons we have learned from the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:10S.
25. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771.
26. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993; 270:1211.
27. Chareonthaitawee P, Gibbons RJ, Roberts RS, et al. The impact of time to thrombolytic treatment on outcome in patients with acute myocardial infarction. For the CORE investigators (Collaborative Organisation for RheothRx Evaluation). *Heart* 2000; 84:142.
28. Goldberg RJ, Mooradd M, Gurwitz JH, et al. Impact of time to treatment with tissue plasminogen activator on morbidity and mortality following acute myocardial infarction (The second National Registry of Myocardial Infarction). *Am J Cardiol* 1998; 82:259.
29. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1646.

30. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, et al. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:980.
31. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, et al. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1246.
32. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Circulation* 1994; 90:746.
33. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354:716.
34. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95:2508.
35. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:226.
36. Huynh T, Cox JL, Massel D, et al. Predictors of intracranial hemorrhage with fibrinolytic therapy in unselected community patients: a report from the FASTRAK II project. *Am Heart J* 2004; 148:86.
37. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, et al. Risk factors for in-hospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: results from GUSTO-I. *Circulation* 1998; 97:757.
38. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998; 129:597.
39. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, et al. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. *Am J Cardiol* 2000; 85:294.



## GRAPHICS

### Preferred thrombolytic regimens for acute ST elevation myocardial infarction

Drug	Recommended IV regimen*	Advantages and limitations
Alteplase (accelerated regimen)	15 mg bolus <b>then</b> 0.75 mg/kg (maximum 50 mg) over 30 minutes	Better outcomes than streptokinase in GUSTO-1 (30-day mortality 6.3 versus 7.3 percent); costlier than streptokinase; more difficult to administer because of short half-life
	<b>then</b> 0.5 mg/kg (maximum 35 mg) over the next 60 minutes	
Tenecteplase	Single bolus over five to ten seconds based upon body weight:	As effective as alteplase in ASSENT-2 with less noncerebral bleeding and need for transfusion; easier to administer (single bolus due to longer half-life) both in and out of hospital; these advantages make tenecteplase the drug of choice in many US hospitals
	<60 kg: 30 mg	
	60 to 69 kg: 35 mg	
	70 to 79 kg: 40 mg	
	80 to 89 kg: 45 mg	
≥90 kg: 50 mg		
Retepulse	10 units over two minutes then repeat 10 unit bolus at 30 minutes	Similar outcomes as alteplase but easier to administer
Streptokinase	1.5 million units over 30 to 60 minutes	Generally a much less costly option than other fibrinolytics but outcomes are inferior. Neutralizing antibodies develop, which can diminish efficacy of subsequent use. Elevated risk of hypersensitivity reaction with repeated doses. Used extensively outside North America due to lower cost. (Not available in US or CAN).

---

\* All patients are also given non enteric-coated aspirin 162 to 325 mg and, with alteplase, reteplase, and tenecteplase, unfractionated heparin as a 60 units/kg bolus (maximum 4000 units) followed by an intravenous infusion of 12 units/kg per hour (maximum 1000 units per hour) adjusted to target aPTT of 50 to 70 seconds. Heparin has not been definitively shown to improve outcomes with non-fibrin-specific agents such as streptokinase. However, heparin is recommended with streptokinase in patients who are at high risk for systemic thromboembolism (large or anterior myocardial infarction, atrial fibrillation, previous embolus, or known left ventricular thrombus).

Graphic 56744 Version 4.0

**Absolute and relative contraindications to the use of thrombolytic therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction\***

<b>Absolute contraindications</b>
History of any intracranial hemorrhage
History of ischemic stroke within the preceding three months, with the important exception of acute ischemic stroke seen within three hours, which may be treated with thrombolytic therapy
Presence of a cerebral vascular malformation or a primary or metastatic intracranial malignancy
Symptoms or signs suggestive of an aortic dissection
A bleeding diathesis or active bleeding, with the exception of menses; thrombolytic therapy may increase the risk of moderate bleeding, which is offset by the benefits of thrombolysis
Significant closed-head or facial trauma within the preceding three months
<b>Relative contraindications</b>
History of chronic, severe, poorly controlled hypertension or uncontrolled hypertension at presentation (blood pressure >180 mmHg systolic and/or >110 mmHg diastolic; severe hypertension at presentation can be an absolute contraindication in patients at low risk)
History of ischemic stroke more than three months previously
Dementia
Any known intracranial disease that is not an absolute contraindication
Traumatic or prolonged (>10 min) cardiopulmonary resuscitation
Major surgery within the preceding three weeks
Internal bleeding within the preceding two to four weeks or an active peptic ulcer
Noncompressible vascular punctures
Pregnancy
Current warfarin therapy - the risk of bleeding increases as the INR increases
For streptokinase or anistreplase - a prior exposure (more than five days previously) or allergic reaction to these drugs

INR: International Normalized Ratio.

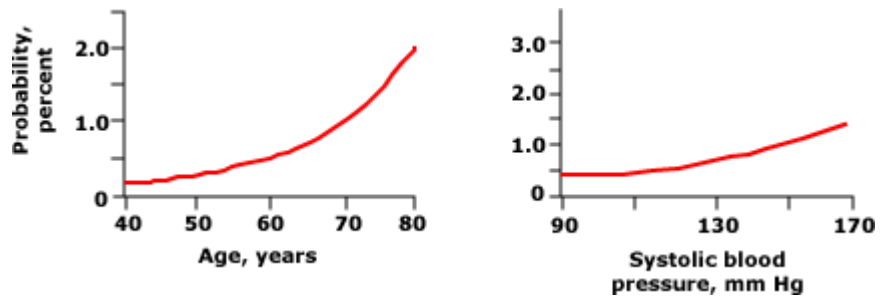
\* May not be all-inclusive or definitive.

*Data from: Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110:588.*

Graphic 68784 Version 9.0

## Risk of intracranial hemorrhage from thrombolytic therapy

---



---

In the GUSTO-I trial, increasing age and systolic pressure and, not shown, increasing diastolic pressure and decreasing body weight were associated with an increased probability of intracranial hemorrhage in patients who received thrombolytic therapy.

*Data from Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al for the GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 92:2811.*

Graphic 57481 Version 3.0

**Cooperative cardiovascular project risk model for intracranial hemorrhage with thrombolytic therapy**

<b>Risk Factors*</b>	
Age ≥75 years	
Black race	
Female sex	
Prior history of stroke	
Systolic blood pressure ≥160 mmHg	
Weight ≤65 kg for women or ≤80 kg for men	
INR >4 or PT >24 <sup>¶</sup>	
Use of alteplase (versus other thrombolytic agent)	
<b>Risk score</b>	<b>Rate of intracranial hemorrhage, percent</b>
0 or 1	0.69
2	1.02
3	1.63
4	2.49
≥5	4.11

\* Each risk factor is worth 1 point if present, 0 points if absent. Points are added to determine the risk score.

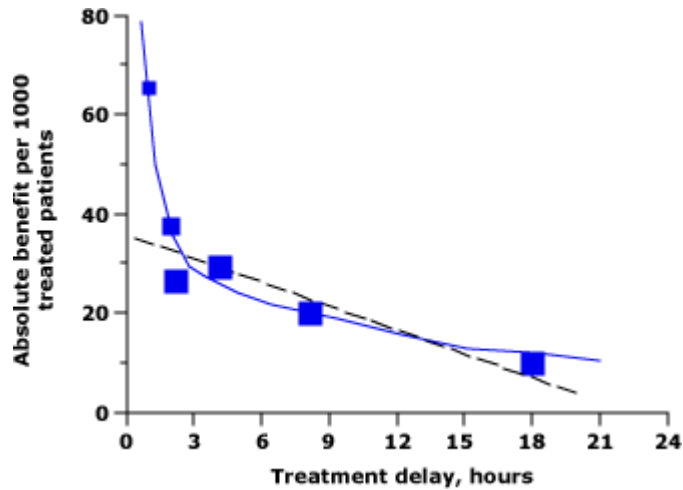
<sup>¶</sup> INR: international normalized ratio; PT: prothrombin time.

*Data from Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. Stroke 2000; 31:1802.*

Graphic 62946 Version 6.0

## Time to thrombolysis and 35-day mortality

---



---

The importance of time to thrombolysis in acute myocardial infarction and the absolute reduction in 35-day mortality in a meta-analysis of over 50,000 patients. The benefit from thrombolytic therapy is greatest when it is administered within two hours of symptom onset. The survival benefit is progressively reduced as the delay in therapy increases; after two hours, the benefit from thrombolytic therapy fits a linear function (black line) in which the benefit falls by approximately 1.6 lives per 1000 patients per hour of treatment delay.

---

*Data from Boersma E, Maas ACP, Simoon ML. Lancet 1996; 348:771.*

Graphic 53374 Version 5.0

## Platelet P2Y12 receptor blocker loading doses in acute STEMI

Reperfusion	Type	Age (years)	Preferred drug (loading dose)
Yes	PCI	ALL	Ticagrelor loading dose 180 mg or prasugrel loading dose 60 mg, in patients without contraindications*. Both are preferred to clopidogrel.
			Clopidogrel loading dose 300-600 mg (600 mg is preferred), in patients for whom ticagrelor or prasugrel is not chosen
	Fibrinolysis	<75	Clopidogrel 300 mg
		≥75	Clopidogrel 75 mg
No	--	ALL	Ticagrelor 180 mg

\* Absolute contraindications to prasugrel include a history of stroke or transient ischemic attack (T.I.A.) or active pathological bleeding. Weight <60 kg and age ≥75 years are relative contraindications.

Graphic 73079 Version 13.0

