

以血栓溶解劑處理急性肺動脈栓塞---近年資料分析

周銘霆 鄭成泉 陳志成 王先灝 吳文憲 顧博明 黃崔源

財團法人奇美醫院心臟內科

摘 要

急性肺栓塞 (Acute pulmonary embolism)常為一致命的疾病。近年來的一些文獻報導有愈來愈增加使用血栓溶解治療 (Thrombolytic therapy) 的趨勢，為尋求更好的急性栓塞處理方式，我們將近三年的資料做一回溯性的分析。

從 1997 年 1 月到 1999 年 12 月，臨床診斷為急性肺栓塞的病歷做調查；但僅列入有核醫診斷高度可能性、心臟超音波有右心室功能失能 (Right ventricular dysfunction) 或肺動脈血管攝影有發現者做分析。總共 31 位病例，女性 21 位，男性 10 位，平均年齡 65 歲。呼吸困難為最常見的症狀佔 87%，其次為胸部不適 (40%)，暈厥佔 33%。所有病人皆有接受 Heparin 靜脈注射治療 (時間: 85 ± 3.7 天)，15 位 (50%) 接受血栓溶解治療 (Streptokinase 1, urokinase 1, rt-PA 13 位)。接受血栓溶解治療的病例較多暈厥症狀 (9/15 對 1/16) 及右心室功能失能之超音波表現 (14/15 對 8/16)。血栓溶解治療病例有 3 例、Heparin 治療病例有 4 例死亡。血栓溶解劑大多於入院 1 星期內給予；3 例併發需輸血的急性出血但無顱內出血的病例。

總之，血栓溶解治療於急性肺栓塞是一有效而相當安全的方法，應考慮及早使用，尤其是已有血流動穩定或高危險性徵兆的病例。

關鍵詞：急性肺栓塞 (Acute pulmonary embolism)

血栓溶解治療 (Thrombolytic therapy)

前言

雖然在現代的診斷與治療下，急性肺栓塞仍常為一致命性的疾病，75%的死亡病例發生於首次住院當中。這些死亡病例多半由於復發性的急性肺栓塞，這些可經由加強的抗凝血治療減低發生率¹。年來有愈來愈多文獻報導及早而較廣泛的使用血栓溶解治療於急性肺栓塞有較佳的結果^{2,3}。為從過往經驗中尋找對急性肺栓塞更好的處置方法，本研究將近年來的資料做一回溯性的分析。

材料及方法

回溯整理從 1997 年 1 月到 1999 年 12 月，3 年間有臨床診斷急性肺栓塞的病歷資料。經篩選分析後，倘若符合核醫診斷高度可能性、心臟超音波有右心室功能失能或肺動脈血管攝影有發現者則列入研究對象，再進一步統計各種症狀、檢查發現及治療方法。並將疾病依有無接受血栓治療分組加以比較分析，利用卡方鑑定統計分，若 P 值小於 0.05 則認為有統計的差異。

結果

本研究最後收集 31 位病例；女性 21 位，男性 10 位，其年齡層從 32 至 87 歲，平均年齡 65 ± 9 歲。最常見的症狀為呼吸困難，而近 1/3 病例呈現較警覺性的暈厥症狀，如表一。在伴行的疾病中仍以深部靜脈栓塞最為常見，但所有病例中僅約七成接受靜脈超音波檢查而其中僅約三成有深部靜脈栓塞的證據，故總共只有 6 例有深部靜脈栓塞的診斷，另一類常見的病例為最近接受骨科手術的患者，如表二。在檢查發現上，胸部 X 光報告心臟擴大佔 17/31(55%)、肺部滲入(Pulmonary infiltration) 2/31(6%)、助膜積水(Pleural effusion) 2/31(6%)及肺動脈擴大(Pulmonary artery enlargement) 2/31(6%)；而無任何發現者高達 9/31(29%)。心電圖發現上胸導程 T 波倒置 15/31(48%)、竇性心搏過速 14/31(45%)、S1Q3T3 型態佔 2/31(39%)、不完全 RBBB 型態 8/31(26%)及心房顫動 1/31(3%)。血氧分析皆為呈現鹼值中性的血液缺氧(Hypoxemia)，其值如下：PaO₂(56.8 ± 11.4 mmHg)、PaCO₂(36.3 ± 9.0 mmHg)及 PH(7.4 ± 0.2)。在特殊檢查方面，所有病人皆有接受心臟超音波檢查，發現右心收縮異常佔 20/31(65%)、右心擴大 6/31(19%)而正常者 5/31(16%)。19 位(61%)接受核醫攝影(Perfusion lung scan) 報告皆為高可能性；16 位(52%)接受肺動脈攝影，栓塞影響主幹及支幹範圍各一半病例。有 2 位病例接受電腦斷層檢查。

在治療方面，所有病人皆接受 Heparin 靜脈注射（平均期間： 8.5 ± 3.7 天）；接受血栓溶解劑治療者佔 15/31(50%)，其中使用 rt-PA 有 13 例，Streptokinase 1 例及 Urokinase 1 例。有 2 例接受下腔靜脈過濾裝置(IVC filter)。在使用血栓溶解劑治療者中有 3 例發生需輸血的急性出血(2 例上腸胃到出血，1 例因近期鼻腔手術而鼻腔出血)，但無顱內出血的病

例。將有無接受血栓溶解劑治療分為兩組分析比較發現接受血栓溶解治療者有較高比例的暈厥症狀表現及較多音波有右心功能失能的發現，而兩組住院死亡率並無差別，如表三。

討論

本研究三年內僅列入 31 位病患，而實際上病歷有急性肺塞診斷者倍數於此。這主要是臨床上很多病例多為臆斷，尤其是一些病情變化快而難以詳查的病例。在最近的一個大型臨床研究報告 ICOPER 將有解剖證實、核子掃描高度可能性、肺動脈攝影證實或臨床高度懷疑加上深部腿靜脈超音波有問題者列為急性肺栓塞的登記病例⁴。因心臟超音波的方便與快速性，愈來愈多的文獻報導不僅將其列入診斷更將其做為判斷預後的重要工具^{5,6,7}。故本研究以核子掃描、肺動攝影及心臟超音波三項診斷工具其中有證據者方列入分析。而之所以未採用深部腿靜脈超音波的診斷是因在病例分析中病人接受此項檢查率偏低；就搜集的 31 位病例而言也僅 68%有檢查，而此項簡單易行的快速檢查，理想上應都做才是。推測可能原因除了醫師不熟悉此項檢查的意義外，很多病人並無明顯的深部靜脈栓塞徵兆也是主因。而在接受深部腿靜脈超音波的病例中高達 71%為無發現者；在 ICOPER 報告中發現較嚴重的病例此項檢查較多陰性，可能的解釋為腿部栓塞較多流向肺部之故。而本研究搜集的病例確有較嚴重的比例，像暈厥症狀比例高達 1/3，而在 ICOPER 僅 14%；心臟超音波右心室功能失能(指超音波有右心室收縮異常或有矛盾性的中心隔活動異常發現)比例高達 60%而 ICOPER 為 40%。

本研究之所有病例皆有接受 Heparin 靜脈注射，而高達 50%病人有接受血栓溶解治療，這與 10 年前台北榮總的調查僅 1/4 的比例有倍數成長⁸。其中大多使用 rt-PA，這主要可能原因為對急性肺栓塞的致病機轉的了解，而尤其是血栓溶解治療用於急性肺栓塞近年來逐漸因其安全性、費用的降低及有效性而增加使用率⁹。而 1990 美國 FDA 核准 rt-PA(100mg 連續靜脈注射 2 小時)使用於急性肺栓塞，更使其更廣泛的被使用。對於臨床醫師使用栓溶解劑最怕的出血問題，本研究僅一成病人有較嚴重的出血問題但無可怕的顱內出血病例。之前的報告約在 1-3%有顱內出血的併發症^{4,10}。至於什麼樣的病人該考慮使用血栓溶解治療呢？本研究的病例中接受血栓溶解治療者有較高比例的暈厥症狀及心臟超音波右心室失能發現；暈厥症狀表現的病例常為血壓下降的血流動力不穩定病人，甚至呈現休克狀態。傳統上，這些病例多被認為高危險性患者故使用血栓溶解治療期能改善其預後。近來有一些報告對明顯的肺栓塞病患而有異常右心室功能但血壓正常者，若接受血栓溶解治療，死亡率及復發率顯著下降^{2,11}。Goldhaber 認為具無血栓溶解治療禁忌、正常血壓及中重度右心室功能失能三條件的病患傾向和休克病患一樣使用血栓溶解治療¹²。ICOPER 中亦發現若心臟超音波有右心室功能失能者加倍 3 個月死亡的危險，這發現強烈支持利用心臟超音波檢查做為評估病人危險性的工具。

總之，血栓溶解治療已愈來愈被廣泛使用於急性肺栓塞；它相當有效而安全，應及時考慮使用時機，尤其是臨床徵兆有血流動力不穩定狀態或客觀檢查如心臟超音波證實為高危險群的病患。

表一 急性肺栓塞之症狀分析

	病人數目 (百分率)
呼吸困難	27(87%)
胸痛	12(40%)
暈厥	10(33%)
咳血	2(6%)
咳嗽	2(6%)

表二 急性肺栓塞的伴行疾病

	病人數目 (百分率)
深部靜脈栓塞	7(23%)
骨科疾病接受手術	6(19%)
臨床陳舊性腦中風	4(13%)
慢性阻塞性肺疾	3(10%)
充血性心臟衰竭	2(6%)

表三 血栓溶解治療有無兩組比較分析

	血栓溶解治療組	Heparin 治療組	
暈厥症狀	9/15(60%)	1/16(6%)	P<0.01
右心室功能失能	14/15(93%)	8/16(50%)	P<0.01
住院死亡率	3/15(20%)	4/16(25%)	

參考文獻

1. Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al. The importance of initial heparin treatment on long term clinical outcomes of antithrombotic therapy: the emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2317-2.
2. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Impact of thrombolytic treatment on the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997, 882-8.
3. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequent of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997, 111:1241-5.
4. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa MD. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999, 353: 1386-9.
5. Wolfe MW, Lee TR, Feldstein ML et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994;127: 1371-5.
6. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997: 77-346-9.
7. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality. *Am Heart J* 1997; 14: 479-87.
8. Chou MT, Wang SP, Tung FY et al. Pulmonary embolisms: an analysis of record in five years. *Acta Cardiol Sin* 1989: 5:351-8.
9. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107: 45S-51S.
10. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 14:69-72.
11. Cannon CP, Goldhaber SZ. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1149-51.
12. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis-broadening the paradigm for its administration. *Circulation* 1997; 96:716-8/

Thrombolytic Therapy for Treatment of Acute Pulmonary Embolism : Data Analysis in Recent Years

Ming-Ting Chou, Chen-Chuan Cheng, Zhieh-Chern Chen, Shane-Haw Wang
Wen-Shiann Wu, Po-Ming Ku, and Tseui-Yuen Huang

Section of Cardiology, Department of Medicine,
Chi-Mei Foundation Hospital, Tainan, Taiwan

Pulmonary embolism(PE) is often a life threatening disease. There is an increasing tendency to use thrombolytic therapy(TT) reported in recent literatures. To find out better management of acute PE, we retrospectively analyzed the records of our hospital in recent three years.

From Jan. 1997 to Dec. 1999, we reviewed the records with clinical diagnosis of PE. Only patients with compatible diagnosis by lung scan with high probability, Echocardiography with right ventricular dysfunction(RVD) or positive pulmonary angiogram were included. A total of 31 cases were analyzed, 21 female, 10 male with average age of 65. Dyspnea was the most frequent symptom (87%), then chest discomfort (40%), syncope or collapse (33%). All patients received heparin treatment (duration : 8.5 ± 3.7 days), and 15 (50%) received TT (Streptokinase 1, urokinase 1, rt-PA 13 cases). Patients received thromolytic agents were more symptoms of syncope or collapse (9/15 vs. 1/16), echocardiographic signs of RVD (14/15 vs. 8/16). 3 patients expired with TT, 4 with hpearin treatment. TT was given most in one week after admission, 3 cases with complications of active bleeding needing transfusion, no intracranial hemorrhage occurred.

In conclusion, TT is effective and relatively safe in the treatment of acute PE, early treatment should be considered, especially patients with symptoms of hemodynamic instability of signs indicating high risk.