

老年人共病与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征研究进展

王君^{1,2} 蔡琳²

(1. 简阳市人民医院心内科, 四川 成都 641400; 2. 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 中国的人口已逐渐步入老龄化, 年龄的增长增加了非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)的共病负担。共病导致治疗困难、药物使用增加、死亡率增加、疾病负担加重, 严重影响了患者的生活质量。在临床随机试验中, 共病患者的代表性不足。老年人共病合并 NSTE-ACS 的最佳管理仍存在争议。现对老年人共病的概念、共病流行病学、共病的评估以及老年人共病对 NSTE-ACS 的影响进行综述。

【关键词】 老年; 共病负担; 评估; 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.016

Older Adults with Comorbidity and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome

WANG Jun^{1,2}, CAI Lin²

(1. Department of Cardiology, The People's Hospital of Jianyang City, Chengdu 641400, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 China's population has gradually entered the aging stage, and the increasing age increases the comorbidity burden of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome(NSTE-ACS). Comorbidity leads to difficult treatment, increased drug use, increased mortality and increased disease burden, which seriously affects the quality of life of patients. In clinical randomized trials, the representation of comorbidity patients is insufficient. The optimal management of elderly comorbidities with NSTE-ACS remains controversial. This paper reviews the concept of older adults with comorbidity, the epidemiology of comorbidity, the evaluation of comorbidity, and the impact of older adults with comorbidity on NSTE-ACS.

【Key words】 Old age; Comorbidity burden; Assessment; Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

在 2020 年, 中国 60 岁及以上老年人口占总人口的 18.7%。据预测, 到 2025 年, 中国 60 岁及以上老年人口将为 3.04 亿, 占总人口的 21.6%^[1]。而老年人中约 40% 患有共病^[2]。年龄的增长增加了非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS) 患者的共病负担。2020 年 ESC 发布的 NSTE-ACS 指南^[3]明确指出, 对于 NSTE-ACS 患者血运重建策略、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI) 后双联抗血小板治疗时长、老年 NSTE-ACS 的管理, 均需考虑合并共病的情况。共病导致治疗困难、药物使用增加、死亡率增加、疾病负担加重, 严重影响了患者的生活质量^[4]。但当前关于老年人共病合并 NSTE-ACS 患者的管理策略仍存在争议。现对老年人共病的概念、共病流行病学、共病的评估及老年人共病对 NSTE-ACS 的

影响进行综述。

1 共病的概念

共病的概念最早由 Feinstein 教授^[5]于 1970 年提出, 指患有所研究的某种索引疾病的患者同时还伴发其他疾病。其研究的关注重点是索引疾病以及伴发疾病对索引疾病的影响, 可能导致对索引疾病的过度关注, 而忽略了对伴发疾病的研究。近年来, 共病通常指同一患者体内 2 种或 2 种以上慢性疾病共存^[6]。从而将研究重点从索引疾病转移到同时患有多重疾病的方向。共病导致患者治疗困难、多重用药的增加、疾病负担加重及死亡和失能风险增加, 严重影响了患者的临床预后。

2 共病流行病学

共病在老年人中普遍存在, 其患病率随年龄增加而增加。Steffler 等^[7]在加拿大进行了关于共病情况

基金项目: 成都市高水平临床重点专科建设项目

通信作者: 蔡琳, E-mail: cailinwm@163.com

的调查,研究显示约 45.6% 的患者患有 2 种或 2 种以上的慢性疾病。其高共患病率可能归因于所使用的诊断工具的全面性。美国的一项针对心脏重症监护中心的 16 390 例患者的回顾性研究^[8]显示:超过 30% 的患者患有 ≥ 2 种非心脏慢性疾病,约 11% 的患者患有 ≥ 3 种非心脏慢性疾病。国内一项纳入 7 070 例 60 岁以上人群的横断面调查^[9]显示,患有 2 种及以上慢性疾病比例为 35%。黎艳娜等^[10]对 10 836 例老年人进行分析显示,共患病率约 65%,女性共病检出率高于男性。但不同国家及地区对共病概念及研究形式不同,使得共患病率有一定差异。

3 共病的评估

目前,用于共病评估的工具主要有查尔斯共病指数(Charlson comorbidity index, CCI)、Kaplan-Feinstein 共病指数、Elixhauser 共病指数以及老年共病指数 4 种。其中 CCI 为应用最广泛的共病指数^[11],CCI 发表于 1987 年,旨在预测一组接受医疗服务的患者的 1 年死亡率^[12]。CCI 由 19 种慢性疾病构成。CCI 分数越高,不仅死亡风险越高,而且共病负担也越严重^[13]。有研究^[14]发现,最能反映急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)住院患者预后的 6 种共病分别是肾功能衰竭、贫血、慢性肺部疾病、外周动脉疾病、脑血管疾病和糖尿病。

4 老年人共病对 NSTEMI-ACS 的影响

老年 NSTEMI-ACS 的治疗主要包括药物治疗和 PCI。共病在老年 NSTEMI-ACS 患者中非常普遍,预示着更坏的结局^[15]。共病不仅对老年 NSTEMI-ACS 患者的临床表现、临床用药、住院时长产生影响,而且影响治疗方式的选择及远期预后,主要包括死亡风险和不良心脑血管事件风险的增加。

4.1 对死亡率的影响

尽管院内血运重建可降低 NSTEMI-ACS 老年患者的 1 年死亡率。然而,随着共病负担的增加,血运重建的益处逐渐减少^[14,16]。美国的一项大型回顾性研究^[17]显示,CCI 等级与死亡率增加独立相关,CCI ≥ 3 显著增加了死亡风险($OR = 1.74$, 95% CI 1.68 ~ 1.79)。同样,国外的一项系统评价^[11]显示,共病负担或记录的共病评分越高,与死亡风险的相关性就越大。Esteve-Pastor 等^[18]的研究显示,CCI 与死亡率显著相关($HR = 1.32$, 95% CI 1.09 ~ 1.59, $P = 0.003$)。CCI 升高是随访期间不良心血管事件的独立预测因子。英国的一项研究^[19]显示,共病的存在与长期不良心血管事件的风险增加有关,主要由死亡风险增加驱动($aHR = 2.20$, 95% CI 1.38 ~ 3.49, $P = 0.001$)。同时,共病类型也对死亡率产生影响。有研究^[20]显示,贫血

与全因死亡率($HR = 1.62$, 95% CI 1.03 ~ 2.56, $P = 0.038$)独立相关,服用氯吡格雷的贫血患者的死亡风险更高。

随着共病负担的增加,患者的临床获益逐渐减少,死亡风险逐渐增加。其中原因可能包括共病出现多个器官系统受损,引起的生理应激协同增加了死亡的风险。同时共病之间的相互诱发或加重也促进了疾病的进展^[21]。在临床决策中,高共病负担合并 NSTEMI-ACS 患者,需仔细权衡风险-获益比,个体化管理可能会改善患者的不良预后。

4.2 对缺血和出血的影响

已有研究^[22]证实,共病负担过重增加了再缺血和出血风险。Zhang 等^[17]研究发现,严重的共病负担显著增加了大出血风险($OR = 1.64$, 95% CI 1.59 ~ 1.69)。共病类型对缺血和出血也有不同影响。糖尿病是 ACS 患者预后不良的标志,极大地增加了患者缺血和出血并发症的风险^[23]。在患有 ACS 的老年患者中,糖尿病状态与更高的合并症发生率、更严重的心血管风险状况和严重出血并发症的发生率相关^[24]。也有研究^[25]显示,贫血是院内出血的一个最重要的预测因素。

共病严重程度及共病类型均可对临床缺血及出血事件产生影响。其原因可能为:(1)共病患者可能服用多种药物,药物之间存在相互作用;(2)老年患者血小板数量降低,凝血功能异常;(3)老年患者心血管老化,血管、内皮功能失调,出现损伤修复机制受损以及内皮功能受损;(4)老年患者的血管脆性增加,血管通透性增高^[26]。

4.3 对住院时长及再住院的影响

4.3.1 共病负担增加了患者的住院时长

澳大利亚的一项纳入 1 488 例 NSTEMI-ACS 老年患者的研究^[16]显示,2 个及以上非心血管合并症与更长的住院时间相关,较高的非心血管合并症负担显著增加了住院时长。国外一项大型的系统评价^[27]显示患有多种疾病的患者接受的循证治疗较少,平均住院时间更长(5 ~ 9 d vs 3 ~ 4 d)。

4.3.2 共病增加了患者的再入院率

相关研究^[28]显示,CCI > 3 是再入院的最重要预测因素,NSTEMI-ACS 患者 30 d 再入院率最常见的病因是心力衰竭和复发性心肌梗死。同时有研究发现,PCI 与较低的再入院率独立相关。Gudnadottir 等^[29]对一个老年 ACS 队列(其中 74.4% 患有 NSTEMI-ACS,平均年龄约 80 岁)的 1 年再入院率进行分析,发现次年有 63.4% 的 NSTEMI-ACS 共病患者再次入院,并且超过一半的再入院是由于心血管疾病或出血事件;而无共病

患者次年再入院率为 49.1%。因此,对于老年 NSTEMI-ACS 合并共病患者,在出院时进行危险分层并纳入共病门诊管理,可能有助于降低该类人群的再入院率。

4.4 对 PCI 的影响

对于老年人共病合并 NSTEMI-ACS 的患者,部分研究支持侵入性治疗策略^[30]。然而,在随机临床试验中,老年人共病患者的代表性往往不足。随着共病负担的增加,血运重建的益处逐渐减少^[14]。严重的共病负担似乎与侵入性治疗的无效性有关^[31]。澳大利亚一项纳入 3 057 例 ACS 患者的研究^[15]显示:侵入性管理与“低风险”组和“中风险”组的 1 年总死亡率显著降低相关($HR=0.38, 95\% CI 0.26 \sim 0.56; HR=0.46, 95\% CI 0.32 \sim 0.67$);但并未降低“高风险”组的 1 年死亡率($HR=1.02, 95\% CI 0.67 \sim 1.56$)。

对于共病合并 NSTEMI-ACS,可考虑根据共病负担进行危险分层,指导临床治疗。对于低共病负担患者,可行积极侵入性治疗策略;对于高共病负担患者,需仔细权衡风险-获益比后再决定进一步治疗策略。

4.5 对用药的影响

共病存在及高共病负担影响 NSTEMI-ACS 患者药物的使用。瑞士一项针对 ACS 的前瞻性队列研究^[32],纳入人群为多部位动脉疾病患者,进行了为期 20 年的随访。结果显示多部位动脉疾病患者 CCI 较高,接受阿司匹林、P₂Y₁₂受体拮抗剂或 β 受体阻滞剂等循证治疗的频率较低。国内的一项老年 ACS 的研究^[26]显示,共病越多的患者应用口服抗凝药物比率越高,应用氯吡格雷比率越低。这可能与共病导致的高血栓风险有关。同时,该研究发现多病共患患者的血肌酐水平显著升高。这些原因均可能导致抗血栓药在多病共患的老年 ACS 患者中的临床应用效果下降,最终导致不良心血管事件增加。共病类型也对 NSTEMI-ACS 患者的用药产生影响。在新西兰进行的一项全国性的随访研究^[33]中,纳入人群为 ACS 合并慢性阻塞性肺疾病患者。结果显示,有 56.6% 的患者在首次入院后的 6 个月内接受了 β 受体阻滞剂,慢性阻塞性肺疾病严重程度较高的患者接受 β 受体阻滞剂的可能性较小。然而,即使是低风险患者也能从长期 β 受体阻滞剂治疗中受益。不依从 β 受体阻滞剂与 ACS 的长期死亡率增加有关^[34]。

共病的类型及共病负担影响了 NSTEMI-ACS 患者遵循指南指导的药物治疗,由此明显增加患者不良心血管事件风险及死亡率。在临床实践中,应围绕共病整合各种疾病相关指南,以改善患者预后。

5 小结

目前越来越多的研究显示,老年人共病合并

NSTEMI-ACS 的发病率逐渐增加,共病可显著增加 NSTEMI-ACS 的出血事件、死亡率、不良心血管事件的发生风险,延长住院时间,增加再住院率。早期对共病进行有效评估及干预,可能有助于减少后期不良事件的发生。但中国老年人共病合并 NSTEMI-ACS 患者的管理缺乏指南和专家共识。未来的研究应考虑:(1)纳入老年人共病人群,如纳入人群为特定的疾病组合(如老年 NSTEMI-ACS 合并糖尿病和慢性肾脏病),以期为临床提供基于老年人共病合并 NSTEMI-ACS 人群治疗的循证医学证据;(2)针对老年人共病合并 NSTEMI-ACS 患者 PCI 后靶血管病变进展的研究,以指导此类群体患者的临床管理,提高治疗效果,改善远期预后。

参考文献

- [1] 张耀军,齐婧含.“十四五”时期中国人口发展的重大问题[J].哈尔滨工业大学学报(社会科学版),2022,24(2):144-153.
- [2] Yao SS, Cao GY, Han L, et al. Prevalence and patterns of multimorbidity in a nationally representative sample of older Chinese: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(10):1974-1980.
- [3] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14):1289-1367.
- [4] Fan ZY, Yang Y, Zhang CH, et al. Prevalence and patterns of comorbidity among middle-aged and elderly people in China: a cross-sectional study based on CHARIS data[J]. Int J Gen Med, 2021, 14:1449-1455.
- [5] Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease[J]. J Chronic Dis, 1970, 23(7):455-468.
- [6] Morici N, de Servi S, de Luca L, et al. Management of acute coronary syndromes in older adults[J]. Eur Heart J, 2022, 43(16):1542-1553.
- [7] Steffler M, Li Y, Weir S, et al. Trends in prevalence of chronic disease and multimorbidity in Ontario, Canada[J]. CMAJ, 2021, 193(8):E270-E277.
- [8] Miller PE, Thomas A, Breen TJ, et al. Prevalence of noncardiac multimorbidity in patients admitted to two cardiac intensive care units and their association with mortality[J]. Am J Med, 2021, 134(5):653-661. e5.
- [9] Hu F, Xu L, Zhou J, et al. Association between overweight, obesity and the prevalence of multimorbidity among the elderly: evidence from a cross-sectional analysis in Shandong, China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(22):8355.
- [10] 黎艳娜,王艺桥.我国老年人慢性病共病现状及模式研究[J].中国全科医学,2021,24(31):3955-3962,3978.
- [11] Zhang F, Wong C, Chiu Y, et al. Prognostic impact of comorbidity measures on outcomes following acute coronary syndrome: a systematic review[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(10):e14345.
- [12] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation[J]. J Chronic Dis, 1987, 40(5):373-383.
- [13] Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson comorbidity index: a critical review of clinimetric properties[J]. Psychother Psychosom, 2022, 91(1):8-35.
- [14] Sanchis J, Soler M, Núñez J, et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Eur J Intern Med, 2019, 62:48-53.
- [15] Sanchis J, García Acuña JM, Raposeiras S, et al. Comorbidity burden and revascularization benefit in elderly patients with acute coronary syndrome[J].

- Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021, 74(9):765-772.
- [16] Ofori-Asenso R, Zomer E, Chin KL, et al. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2019, 9(3):250-261.
- [17] Zhang F, Bharadwaj A, Mohamed MO, et al. Impact of Charlson Co-morbidity Index score on management and outcomes after acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2020, 130:15-23.
- [18] Esteve-Pastor MA, Martín E, Alegre O, et al. Impact of frailty and atrial fibrillation in elderly patients with acute coronary syndromes[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(5):e13505.
- [19] Beska B, Mills GB, Ratcovich H, et al. Impact of multimorbidity on long-term outcomes in older adults with non-ST elevation acute coronary syndrome in the North East of England: a multi-centre cohort study of patients undergoing invasive care[J]. BMJ Open, 2022, 12(7):e061830.
- [20] Vicente-Ibarra N, Marín F, Pernías-Escrig V, et al. Impact of anemia as risk factor for major bleeding and mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. Eur J Intern Med, 2019, 61:48-53.
- [21] Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19):2149-2161.
- [22] Dillinger JG, Laine M, Bouajila S, et al. Antithrombotic strategies in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2021, 114(3):232-245.
- [23] Godoy LC, Lawler PR, Farkouh ME, et al. Urgent revascularization strategies in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(8):993-1001.
- [24] de Luca G, Verdoia M, Savonitto S, et al. Impact of diabetes on clinical outcome among elderly patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: insights from the ELDERLY ACS 2 trial[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2020, 21(6):453-459.
- [25] Alsayegh F, Alkhamis MA, Ali F, et al. Anemia or other comorbidities? using machine learning to reveal deeper insights into the drivers of acute coronary syndromes in hospital admitted patients [J]. PLoS One, 2022, 17(1):e0262997.
- [26] Yan Y, Gong W, Wang X, et al. [Multimorbidity in elderly patients with acute coronary syndrome: insights from BleeMACS registry] [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2022, 50(5):443-449.
- [27] Breen K, Finnegan L, Vuckovic K, et al. Multimorbidity in patients with acute coronary syndrome is associated with greater mortality, higher readmission rates, and increased length of stay: a systematic review[J]. J Cardiovasc Nurs, 2020, 35(6):E99-E110.
- [28] Lemor A, Hernandez GA, Patel N, et al. Predictors and etiologies of 30-day readmissions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 93(3):373-379.
- [29] Gudnadottir GS, Gudnason T, Wilhelmson K, et al. Multimorbidity and readmissions in older people with acute coronary syndromes[J]. Cardiology, 2022, 147(2):121-132.
- [30] Elbadawi A, Elgendy IY, Ha LD, et al. National trends and outcomes of percutaneous coronary intervention in patients ≥ 70 years of age with acute coronary syndrome (from the National Inpatient Sample database)[J]. Am J Cardiol, 2019, 123(1):25-32.
- [31] Martínez-Solano J, Alonso-García A, Álvarez-Zaballos S, et al. Management strategy of non-ST segment elevation acute coronary syndromes in octogenarians: a call for a personalized approach[J]. Rev Cardiovasc Med, 2021, 22(4):1205-1214.
- [32] Roffi M, Radovanovic D, Iglesias JF, et al. Multisite vascular disease in acute coronary syndromes: increased in-hospital mortality and no improvement over time[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020, 9(7):748-757.
- [33] Parkin L, Quon J, Sharples K, et al. Underuse of beta-blockers by patients with COPD and co-morbid acute coronary syndrome: a nationwide follow-up study in New Zealand[J]. Respiriology, 2020, 25(2):173-182.
- [34] Allonen J, Nieminen MS, Sinisalo J. Poor adherence to beta-blockers is associated with increased long-term mortality even beyond the first year after an acute coronary syndrome event[J]. Ann Med, 2020, 52(3-4):74-84.

收稿日期:2022-11-24

(上接第 818 页)

- [19] Leisher A, Mundlein A, Laaksonen R, et al. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(6):947-956.
- [20] Poss AM, Maschek JA, Cox JE, et al. Machine learning reveals serum sphingolipids as cholesterol-independent biomarkers of coronary artery disease[J]. J Clin Invest, 2020, 130(3):1363-1376.
- [21] Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study[J]. Am J Epidemiol, 1986, 124(6):903-915.
- [22] Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study[J]. Ann Epidemiol, 1992, 2(1-2):23-28.
- [23] Authors/Task Force Members, Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Atherosclerosis, 2019, 290:140-205.
- [24] Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention [J]. Eur Heart J, 2017, 38(29):2259-2263.

收稿日期:2022-10-21