

高龄非血运重建急性冠状动脉综合征患者的抗血小板治疗进展

徐娜 综述 袁晋青 审校

(北京协和医学院 中国医学科学院 北京阜外心血管病医院心内科, 北京 100037)

【摘要】急性冠状动脉综合征在老年人群中具有较高发病率且是其主要死亡原因之一。高龄急性冠状动脉综合征患者常合并多种疾病,病情复杂,接受血运重建的比率低,且非血运重建患者中药物治疗不充分。高龄非血运重建急性冠状动脉综合征患者的抗血小板治疗具有更高出血风险,其抗血小板治疗的临床获益与风险需要进行权衡。现就高龄非血运重建急性冠状动脉综合征患者的抗血小板治疗进展予以综述,以期临床医生决策提供依据和参考。

【关键词】高龄;非血运重建;急性冠状动脉综合征;抗血小板

【中图分类号】R541.4;R972

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Progress of Antiplatelet Therapy in Senior Patients with Acute Coronary Syndrome without Revascularization

XU Na, YUAN Jinqing

(Fuwai Hospital and Cardiovascular Institute, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Acute coronary syndrome (ACS) has a high incidence rate and is one of the major causes of death in the senior population. Senior patients often have complications from other diseases, and their conditions are complex and the rate of revascularization and drug treatment is low. Senior patients without revascularization of ACS have a higher risk of bleeding and due to this, the clinical benefit and risk of antiplatelet therapy should be weighed. We reviewed the progress of antiplatelet therapy in senior patients without revascularization of ACS in order to provide the basis and reference for clinical doctors.

【Key words】 Senior; Without revascularization; Acute coronary syndrome; Antiplatelet

随着中国人口老龄化进程加速,老年人群急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患病率、发病率及并发症逐年上升。据文献报道,超过 75 岁的老年人占有因急性心肌梗死住院患者的 1/3,占有因心肌梗死导致死亡患者的 2/3^[1]。尽管近年来医疗条件的改善,ACS 治疗方法和策略已使患者的整体预后大为改善,但老年仍是 ACS 预后不良的独立预测因素。ACS 的治疗包括血运重建治疗和非血运重建治疗,血运重建治疗对高危 ACS 患者优于药物治疗,但在临床实践中,受到多种因素的影响,有相当一部分患者没有接受血运重建治疗,且非血运重建患者的药物治疗也不充分。抗血小板药物治疗作为冠心病治疗的基础,尤其在老年 ACS 患者中,可能取得更大获益^[2]。但矛盾的是,老年 ACS 患者应用抗血小板

药物治疗较低龄患者具有更高出血风险,其抗血小板治疗的临床获益与风险需要权衡,现就该领域相关研究进展进行综述。

1 老年 ACS 的诊治现状

世界卫生组织老年期阶段划分标准为欧美年龄 ≥ 65 岁,亚太年龄 ≥ 60 岁,在医学文献中未对“老年患者”进行明确定义,许多研究将年龄 ≥ 75 岁定义为老年^[3]。

1.1 ACS 患者行非血运重建的相关研究

GRACE (急性冠状动脉综合征全球注册) 研究共入选 24 189 例患者,是一项多国参与的观察性队列研究。研究显示 1999 ~ 2006 年期间,非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (NSTEMI-ACS) 患者行经皮冠状动脉介入术的比例虽稳步增长,但 NSTEMI-ACS 患者仅

32.5% 接受了经皮冠状动脉介入术治疗, ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者介入治疗的比例也仅为 53.7%。ACS 危险程度与介入治疗比例呈负相关, 实际中更多中高危 NSTEMI-ACS 患者接受了非血运重建治疗。造影结果为三支病变的患者中, 25% 没有进行血运重建^[4]。

中国治疗现状与国外相似, GRACE 研究中国亚组分析提示行介入治疗的 ACS 患者比例不足 50%; CPACS 研究登记注册了 2004 ~ 2005 年间中国 18 个省 51 家医院的 2 973 例 ACS 患者中, 发现超过 2/3 的 ACS 高危患者采用保守治疗^[5]。

不能进行血运重建治疗的原因: 首先, 医疗资源是决定 NSTEMI-ACS 高危患者能否行血运重建的重要因素; 其次存在各种临床合并症和介入治疗禁忌证时, 也限制行血运重建治疗。大约有 25% 的患者存在介入治疗禁忌证, 最常见的是合并各种严重的内科疾病。

1.2 冠状动脉血运重建和非血运重建患者的预后

目前部分临床研究在入选患者时将高龄及合并慢性病患者排除, 覆盖此类人群的试验较少, 现有证据多来源于荟萃分析或注册研究。多项研究结果证实高龄 ACS 非血运重建者的早、晚期风险是血运重建者的 1.7 ~ 3.1 倍。ACSIS 是一项以色列前瞻性登记调查研究, 共纳入 2004 ~ 2008 年期间 2 021 例非 ST 段抬高型心肌梗死患者, 其中高龄患者 (≥ 80 岁) 占 20%, 分别比较不同年龄 (≥ 80 岁 vs < 80 岁) 和入院行冠状动脉血运重建时间 (早期血运重建 ≤ 48 h vs 延迟血运重建 > 48 h) 两个因素对非 ST 段抬高型心肌梗死患者 30 d、1 年病死率的影响。研究结果显示, 年龄 ≥ 80 岁的高龄人群 1 年死亡风险是年龄 < 80 岁人群的 3.4 倍 ($P < 0.001$); 在年龄 ≥ 80 岁高龄人群中, 与非血运重建相比, 行冠状动脉血运重建患者的 1 年病死率较低 ($HR 0.50, P = 0.04$), 早期行血运重建的 1 年病死率更低 ($HR 0.38, P = 0.02$)。多变量分析表明, 与年龄 < 80 岁患者相比, 年龄 ≥ 80 岁患者的 30 d 病死率和 1 年病死率均升高 3 倍 ($P < 0.001$); 且年龄每增加 1 岁, 30 d 死亡风险增加 4%, 1 年死亡风险增加 5%, 以上研究结果表明老年是 ACS 患者预后不良的独立预测因子^[6]。

一项 meta 分析共收录了 1990 ~ 2012 年间的 7 项研究 (6 项随机对照研究, 1 项观察队列研究), 纳入 61 652 例 NSTEMI-ACS 患者, 旨在观察侵入性治疗策略 (包括行心导管术、诊断性冠状动脉造影、冠状动脉旁路移植术、主动脉内球囊反搏术) 和保守性治疗策略 (药物治疗) 对 NSTEMI-ACS 患者短期 (30 d) 和长期 (1 年) 全因死亡率的影响。研究结果显示: 与保守性

治疗策略相比, 侵入性治疗策略使 30 d 病死率降低 15.6% ($RR 0.839, 95\% CI 0.648 \sim 1.086$), 出院后 1 年的全因死亡率降低 73.1% ($RR 0.276, 95\% CI 0.259 \sim 0.294$)^[7]。de Carlo 等^[8] 共纳入意大利地区 645 例 NSTEMI-ACS 患者, 年龄均超过 75 岁, 其中有 301 例女性 (47%), 亚组分析研究结果显示: 在女性人群中, 与行冠状动脉血运重建者相比, 非血运重建者院内病死率更高 (8.5% vs 2.7%, $P = 0.05$), 且 1 年死亡风险是血运重建的 3 倍 (21.6% vs 8.1%, $P = 0.002$)。

2 老年非血运重建患者的特点及临床风险

老年患者常合并糖尿病、慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 等基础疾病, 同时各脏器功能衰退, 对药物耐受性差, 面临药物过量风险增加。MINAP (Myocardial Ischaemia National Audit Project) 研究纳入 2003 ~ 2010 年间英国和威尔士地区 255 家医院 616 011 例 ACS 患者, 研究结果显示年龄越大, 合并各类疾病比例越高, 包括糖尿病、高血压、心绞痛、慢性肾功能衰竭等^[9]。

Rhee 等^[10] 研究发现在高龄 ACS 患者中, 与合并轻度肾功能减退者相比, 合并中、重度肾功能减退者年龄偏大, 女性患者偏多, 具有较多心血管高危因素, 如糖尿病、高血压、血脂紊乱等 ($P < 0.000 1$), 接受早期侵入性治疗策略比例低, 遵循指南推荐药物治疗不充分 ($P < 0.000 1$), 这类人群常由于其高龄及合并慢性疾病, 成为介入和药物治疗的禁忌人群。

Fischer 等^[11] 研究共纳入 7 413 例 ACS 患者, 有 34.5% 患者肾小球滤过率 (eGFR) 在 30 ~ 60 mL/(min · 1.73 m²), 有 11.6% 患者 eGFR < 30 mL/(min · 1.73 m²), 随访 1 年。研究结果显示: 与 eGFR ≥ 60 mL/(min · 1.73 m²) 组患者相比, eGFR < 30 mL/(min · 1.73 m²) 与发生严重出血事件的风险独立相关, 是 eGFR ≥ 60 mL/(min · 1.73 m²) 的 2 倍 ($HR 2.09, 95\% CI 1.40 \sim 3.12$); eGFR 30 ~ 60 mL/(min · 1.73 m²) 组和 eGFR < 30 mL/(min · 1.73 m²) 组的死亡风险高于 eGFR ≥ 60 mL/(min · 1.73 m²) 组 (分别是 $HR 1.45, 95\% CI 1.18 \sim 1.76$; $HR 2.48, 95\% CI 1.97 \sim 3.13$), 这些大型临床研究均表明, CKD 是 ACS 患者预后不良和死亡的独立预测因子, 所以高龄 ACS 患者一旦出现 CKD, 将面临较高临床风险^[12]。

3 高龄非血运重建 ACS 患者抗血小板治疗的相关研究

2014 年美国心脏学会 (AHA)/美国心脏病学会 (ACC) 的 NSTEMI-ACS 管理指南建议, 无论治疗策略如

何,所有 NSTEMI-ACS 患者均应接受双联抗血小板治疗^[3]。抗血小板治疗是 ACS 药物治疗的基石,早期启用可有效减少血栓事件,改善预后。高龄 ACS 患者抗血小板治疗出血风险高,抗栓治疗过程中心血管获益与出血风险权衡更应慎重。如何加强高龄非血运重建 ACS 患者的抗血小板治疗,是临床实践的重要任务之一。

多项研究显示,在阿司匹林基础上加用 P2Y₁₂受体抑制剂可进一步减少缺血事件风险。CURE 研究结果显示:与单用阿司匹林相比,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗可使 NSTEMI-ACS 患者复合终点事件发生率(心血管病死亡、心肌梗死和脑卒中)降低 20%^[13]。美国杜克临床医学研究院的 Roe 等^[14-15]对普拉格雷与氯吡格雷在高龄 ACS 非血运重建患者抗血小板治疗中的作用效果及出血风险进行了研究,共纳入 9 326 例来自 TRILOGY 试验的 ACS 患者,其中年龄 <75 岁患者共 7 243 例,年龄 ≥ 75 岁者 2 083 例。在年龄 ≥ 75 岁人群中,随机给予低剂量普拉格雷(5 mg/d)或标准剂量氯吡格雷(75 mg/d)治疗,随访 6~30 个月,结果显示低剂量普拉格雷与标准剂量氯吡格雷相比较,全因死亡率和大出血事件无明显差别(分别是 *HR* 0.93, 95% *CI* 0.76~1.14; *HR* 1.09, 95% *CI* 0.57~2.08)。研究者还观察到,两组颅内出血及致死性出血发生率无显著差异(分别是 *HR* 0.90, 95% *CI* 0.30~2.67; *HR* 0.62, 95% *CI* 0.15~2.59)。ACCOAST 研究结果显示造影前普拉格雷预处理较安慰剂未能降低术后主要终点事件,且增加了出血风险^[16]。

Husted 等^[17]对替格瑞洛与氯吡格雷在高龄 ACS 患者中应用的有效性和安全性进行了研究,该研究共纳入 18 622 例来自 PLATO 研究注册的 ACS 患者,其中分为年龄 ≥ 75 岁(2 878 例)和年龄 <75 岁(15 744 例)两组,所有患者均随机接受阿司匹林(75~100 mg/d),联合替格瑞洛(180 mg 负荷剂量后 90 mg 每天 2 次维持)或氯吡格雷(75 mg/d 维持剂量)双联抗血小板治疗,以心血管病死亡、心肌梗死或脑卒中等组成的复合终点事件为有效终点,PLATO 研究定义的首次大出血事件发生为安全终点。研究结果显示:在年龄 ≥ 75 岁人群中,替格瑞洛和氯吡格雷治疗组复合终点事件发生率分别是 17.2% 和 18.3%,替格瑞洛不能显著降低复合终点事件发生(*HR* 0.89, 95% *CI* 0.74~1.08);同时替格瑞洛与氯吡格雷治疗组相比较也没有增加大出血的风险(*HR* 1.02, 95% *CI* 0.82~1.27),但出现室性停搏、呼吸困难等不良反应,替格瑞洛治疗组较常见。ATLANTIC 研究入选 1 862 例发病 6 h 内的进展性 STEMI 患者,随机分为院前替格瑞

洛治疗组(急救车给药)和院内替格瑞洛治疗组(导管室给药),研究结果显示院前较院内启动替格瑞洛更多降低术后支架血栓发生率;替格瑞洛可灵活用于院前或院内,且不增加出血风险^[18]。

4 指南推荐的合理抗血小板治疗

目前国内外指南推荐 ACS 患者无论采取介入治疗或药物策略,如不存在禁忌证,均建议使用阿司匹林联合噻吩吡啶类药物作为 ACS 患者双联抗血小板治疗的基础治疗药物。阿司匹林通过花生四烯酸途径不可逆性抑制血小板环氧化酶,抑制花生四烯酸转化为血栓素 A₂,从而抑制血栓素 A₂ 依赖途径的血小板聚集,防止血栓形成。指南推荐 NSTEMI-ACS 患者,所有患者如能耐受,尽早给予阿司匹林,负荷剂量 150~300 mg,随后均长期治疗,维持剂量为 75~100 mg; STEMI 患者无论是否接受纤溶治疗,初诊时阿司匹林 150~300 mg 嚼服,随后长期治疗,每天 75~150 mg;服用阿司匹林后出血或有出血危险因素的患者,推荐使用小剂量阿司匹林(≤100 mg/d);不能耐受或禁忌使用阿司匹林的患者,可考虑长期使用氯吡格雷 75 mg/d 替代治疗。如果因胃肠道出血而应用氯吡格雷替代阿司匹林治疗时,应同时给质子泵抑制剂^[19]。

氯吡格雷是最常见的一种噻吩吡啶类药物,为血小板膜腺苷二磷酸(ADP)受体 P2Y₁₂的拮抗剂,通过不可逆地抑制 ADP 与血小板膜表面 ADP 受体结合,使继发的 ADP 介导的纤维蛋白原不能与血小板膜糖蛋白受体结合,从而抑制血小板相互聚集。指南建议 NSTEMI-ACS 患者,不准备进行早期(5 d 内)诊断性冠状动脉造影或冠状动脉旁路移植术者,所有患者立即给予氯吡格雷负荷剂量 300 mg,继之 75 mg/d。除非有出血的高风险,应持续应用 12 个月; STEMI 患者无论是否采用纤溶治疗,应给予氯吡格雷 75 mg/d,应至少持续 14 d,并且建议长期治疗。若患者年龄 <75 岁给予负荷剂量 300 mg(超过 75 岁和出血高危的患者不用负荷剂量)^[3]。

普拉格雷是第二代噻吩类抗血小板药物,可直接阻断 P2Y₁₂受体,其抗血小板活性是氯吡格雷的 10 倍。临床研究显示,普拉格雷 60 mg 负荷剂量可产生快速、有效、不可逆的抗血小板作用,即使在对常规 75 mg 氯吡格雷反应不佳的患者中也有明确疗效。TRILOGY ACS 研究显示,接受缺血指导策略的患者服用普拉格雷或氯吡格雷并无明显获益,两组出血发生率相似^[20]。基于以上研究,2014 年 AHA/ACC 新指南并不推荐在 NSTEMI-ACS 患者中提前应用普拉格雷^[3]。

替格瑞洛为新型口服 P2Y₁₂受体抑制剂,可逆性

结合于 P2Y₁₂ 受体, 血浆半衰期较短 (12 h)。与氯吡格雷比较, 起效迅速而且作用持久, 但失效也快, 因为血小板功能恢复较快, 替格瑞洛较氯吡格雷抑制血小板的能力高出近一倍。PLATO 研究显示, 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛显著降低了 NSTEMI-ACS 患者的血管性死亡、心肌梗死或脑卒中的发生率和病死率, 且不增加大出血和致命性出血发生。亚组结果显示在高龄 ACS 人群中, 替格瑞洛与氯吡格雷相比较, 安全性和有效性方面无显著性差异^[18], 根据以上研究, 2014 年 AHA/ACC 的 NSTEMI-ACS 管理指南建议, 所有无禁忌证 NSTEMI-ACS, 无论接受血运重建与否, 均应接受 P2Y₁₂ 抑制剂 (替格瑞洛或氯吡格雷) 联合阿司匹林治疗至 12 个月 (I/B)。可供选择的药物包括替格瑞洛负荷量 180 mg, 维持量 90 mg, 每天 2 次 (I/B)。基于 PLATO 研究, 新指南首次推荐, 对于接受早期侵入策略或缺血指导策略的 NSTEMI-ACS 患者, 替格瑞洛优于氯吡格雷 (II a/B)^[3]。

5 结语

高龄 ACS 患者可能因为各种原因未进行血运重建治疗而采用药物治疗, 并且这些患者往往没有按照指南推荐得到充分的药物治疗, 因而亟需对这部分患者进行有循证依据的药物治疗和管理。首先应该对患者进行危险分层, 高危患者如可能积极行介入治疗, 低危和不适合血运重建的患者加强指南推荐的药物治疗。双重抗血小板治疗是非血运重建 ACS 患者治疗的基石, 非血运重建治疗 ACS 患者出院后的二级预防, 应终身服用阿司匹林 (75 ~ 150 mg/d), 氯吡格雷 (75 mg/d) 最好服用 1 年。高危患者应考虑长期强化双联抗血小板治疗, 并持续评估患者的缺血症状和出血危险。

[参考文献]

- [1] Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (46): 3238-3249.
- [2] Lopes RD, Alexander KP. Antiplatelet therapy in older adults with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: considering risks and benefits [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 16C-21C.
- [3] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (24): e139-228.
- [4] Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [J]. *Heart*, 2007, 93 (2): 177-182.
- [5] Bi Y, Gao R, Patel A, et al. Evidence-based medication use among Chinese patients with acute coronary syndromes at the time of hospital discharge and 1 year after hospitalization: results from the Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes in China (CPACS) study [J]. *Am Heart J*, 2009, 157 (3): 509-516.
- [6] Buber J, Goldenberg I, Kimron L, et al. One-year outcome following coronary angiography in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction: real-world data from the Acute Coronary Syndromes Israeli Survey (ACSIS) [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24 (2): 102-109.
- [7] Li YQ, Liu N, Lu JH. Outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome randomly assigned to invasive versus conservative treatment strategies: a meta analysis [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014, 69 (6): 398-404.
- [8] de Carlo M, Morici N, Savonitto S, et al. Sex-related outcomes in elderly patient presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: insights from the Italian Elderly ACS Study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8 (6): 791-796.
- [9] Gale CP, Cattle BA, Woolston A, et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010 [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (5): 630-639.
- [10] Rhee JW, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Clinical features, use of evidence-based therapies, and cardiovascular outcomes among patients with chronic kidney disease following non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37 (6): 350-356.
- [11] Fischer MJ, Ho PM, McDermott K, et al. Chronic kidney disease is associated with adverse outcomes among elderly patients taking clopidogrel after hospitalization for acute coronary syndrome [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 107.
- [12] Liu Y, Gao L, Xue Q, et al. Impact of renal dysfunction on long-term outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome: a longitudinal, prospective observational study [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 78.
- [13] Wiviott SD, Steg PG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes [J]. *Lancet*, 2015, 336 (9990): 292-302.
- [14] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (14): 1297-1309.
- [15] Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel [J]. *Circulation*, 2013, 128: 823-833.
- [16] Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (11): 1016-1027.
- [17] Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 680-688.
- [18] Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (11): 999-1010.
- [19] 急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识组. 急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗的中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48: 9.
- [20] Wiviott SD, White HD, Ohman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9892): 605-613.

收稿日期: 2015-09-28 修回日期: 2015-12-14