

80 岁以上高龄急性心肌梗死患者研究进展

随永刚 吴永健

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院冠心病中心, 北京 100037)

【摘要】急性心肌梗死(AMI)是老年人病死率高的主要病因之一。药物溶栓和介入治疗是临床上常规使用的治疗手段,能显著降低患者的病死率,改善预后。然而,高龄心肌梗死患者在临床上常并发多种疾病,出血风险较高,不论是药物溶栓还是介入治疗都有一定的禁忌和风险。针对高龄 AMI 患者的再灌注治疗仍缺少广泛的大规模数据支持,使患者预后更有益的治疗手段存在争议。笔者回顾了 80 岁以上 ST 段抬高型心肌梗死以及非 ST 段抬高型心肌梗死患者的国内外研究现状,比较了介入治疗与药物溶栓的治疗方法,旨在为高龄 AMI 患者的临床选择提供参考依据。

【关键字】急性心肌梗死;高龄患者;治疗现状

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.003

Elderly Patients Aged ≥ 80 Years Old with Acute Myocardial Infarction

SUI Yonggang, WU Yongjian

(Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main causes of high mortality in the elderly. In clinical practice, drug thrombolysis and interventional therapy are commonly used, which can significantly reduce the mortality rate and improve the prognosis of patients. However, advance-aged patients with myocardial infarction often have multiple diseases in clinical practice, and the high risk of bleeding. There are certain contraindications and risks in both drug thrombolysis and interventional therapy. There is still a lack of extensive large-scale data support for reperfusion therapy in the elderly patients with AMI. It is controversial that which treatment of patients is more beneficial to the prognosis of patients aged ≥ 80 years old. Therefore, the article reviews the current researches on ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction patients over 80 years old, compares the treatment of interventional therapy and drug thrombolysis, which aims to provide a reference for clinical selection of advance-aged patients with AMI.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Advance-aged patients; Treatment status

年龄不仅是心血管疾病的重要危险因素,也是引起心血管事件后不良结果、干预措施并发症以及药物治疗副作用(特别是抗血栓治疗)的独立危险因素^[1-2]。老年人心血管疾病发病率最高,常伴有急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。随着中国老龄化的加快、生活水平及医疗条件的提高,80 岁以上的老年患者占着越来越大的比例,其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发生率也随年龄增长呈上升趋势。由于 AMI 的非典型性表现以及发现疾病较晚,老年人常常承受着不利的结果。此外,老年患者往往接受不到最佳指南指导的 AMI 治疗。由于缺血性并发症的高基线风险,老年患者经常面临着更复杂的冠状动脉疾病、更少的心血管储备以及更高的治疗引起并发症的风险^[3-4]。即使接受了最优的 AMI 治疗,老年人预后情况也会变得更糟。本文回顾了 80 岁以上 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment

elevation myocardial infarction, STEMI)以及非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者的国内外研究现状,比较了介入治疗与药物溶栓的治疗方法,旨在为高龄 AMI 患者的临床选择提供依据。

1 80 岁以上高龄 AMI 患者临床表现

80 岁以上高龄人的身体状态、器官功能状态和年轻人有很大区别,一般 AMI 老年患者的预后较差。值得注意的是,虽然胸痛仍是 AMI 最常见的表现,但老年患者也常出现非典型症状(即无胸痛),胸痛在 85 岁以上的患者中占 40%,但在年龄 65 岁以下的患者中占近 80%^[5]。在无胸痛的患者中,AMI 的诊断常常被错过或延误,导致更糟糕的结果。老年 AMI 患者的常见症状包括呼吸困难、出汗、恶心、呕吐和晕厥^[6]。在年龄 80 岁以上的患者中,许多 AMI 患者表现为急性肺水肿、心肌梗死及动脉硬化增加,其中老年 AMI

患者更容易出现心力衰竭的症状^[7-8]。在伴有左束支传导阻滞的患者中,STEMI 的早期诊断更具挑战性,此时快速的风险分层和分诊是最重要的。

随着年龄的增长,AMI 并发其他疾病的可能性也更高。年龄相关性心脏储备下降可能与肾上腺素能反应性降低有关。由于心脏储备减少,老年人中特定梗死面积的血流动力学影响可能更明显^[9]。在冠状动脉造影中,老年患者比年轻患者有更严重的冠状动脉疾病,更有可能接受药物治疗,并经历更多不良反应。一般来说,老年患者更容易出现 AMI 的并发症,如心力衰竭、心脏传导阻滞、心室破裂和心房颤动等。

2 80 岁以上高龄 AMI 患者临床用药现状

年龄对药代动力学和药效学也有重要影响。据报道,药物不良反应的风险随着同时服用的药物数量的增加而增加。同时服用两种药物,发生药物不良反应的风险为 13%,同时服用四种药物的风险为 38%,同时服用七种或七种以上药物的风险为 82%^[10-11]。根据这些数据,重要的是要平衡多药治疗的风险以及发挥指南药物的益处,后者已被证明对老年人有益。AMI 患者中,已知高剂量他汀类药物治疗比低或中剂量他汀类药物治疗更能预防死亡或重大心血管事件。与年轻研究对象相比,高剂量他汀类药物治疗可以更有效地减少老年患者的不良事件。然而,一项对 634 例老年患者的普伐他汀或阿托伐他汀缺血性和出血风险评估表明,老年患者他汀类药物主要副作用的发生率与年轻患者相似,在他汀类药物治疗强度方面也无差异^[12],仍需更多的研究来验证这一点。

氯吡格雷在阿司匹林的基础上能有效地抑制血小板聚集,进一步降低早期血栓并发症(再闭塞)的风险^[13]。一项在大剂量氯吡格雷和美托洛尔心肌梗死试验(COMMIT)研究中,发现氯吡格雷可显著降低两个风险,即主要心血管事件(住院死亡、再梗死或卒中)和全因死亡率。值得关注的是,在老年患者或纤溶患者中没有颅内出血或大出血^[14]。纤维蛋白特异性纤溶药需要额外的抗凝,而老年患者的最佳抗凝剂和剂量一直存在争议。在接受药物侵入性再灌注的老年 STEMI 患者中,加入 P₂Y₁₂ 抑制剂的剂量需进一步研究。尽管有证据表明纤溶药物治疗可以改善不同年龄患者的预后,但许多老年 STEMI 患者仍未得到充分治疗,或在初次经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗中出现重大延误,部分原因是担心这种治疗方法存在出血风险^[15-16]。然而,虽然在使用氯吡格雷和依诺肝素等抗血栓药物的同时,还进行了年龄特异性剂量的减少,但直到最近仍未发现纤溶药物的剂量调整对老年人的益处。一项正在进行的 CURE 试验旨在评估药物侵入性治疗策略,包括半剂量阿替普酶、年龄和体重调整的依诺

肝素和氯吡格雷,并随后进行常规冠状动脉造影,是否对老年患者是一种安全有效的替代再灌注治疗^[16]。依诺肝素依据年龄调节已被推荐为伴随纤维蛋白特异性纤溶的抗凝血药,而在氯吡格雷辅助再灌注治疗心肌梗死溶栓试验中,发现氯吡格雷剂量调整没有有益影响^[17]。

另一项研究推荐年龄<75 岁的患者首选半剂量替奈普酶,0.75 mg/kg 的依诺肝素,75 mg 氯吡格雷,加上 150~300 mg 的阿司匹林。给药后,患者应立即转移到医院进行 PCI^[18]。75 岁以上老年患者因为高得令人无法接受的颅内出血率,约 20% 必须接受全剂量的替奈普酶。75 岁的年龄是人为设定的,并没有考虑到生物学年龄和并发症。众所周知,纤维蛋白溶解治疗的出血风险一般在 60 岁左右开始增加。对于年龄 80 岁以上的高龄患者以及年龄 60~80 岁的 STEMI 虚弱患者,降低纤溶性药物剂量(如上所述)也是值得考虑的。

3 80 岁以上高龄 STEMI 患者的国内外研究现状

心血管疾病占美国所有死亡的 30.8%,占年龄 75 岁以上人群心血管疾病死亡的 65%。STEMI 是由冠状动脉粥样硬化斑块阻塞冠状动脉引起,是老年人 ACS 最常见、最严重的一种类型^[19-20]。PCI 是治疗 STEMI 常用的有创策略,与年龄无关。在美国,年龄>80 岁的心血管病患者形成了一个快速增长的群体,>20% 的患者在实际操作中接受了 PCI。2003—2010 年间英格兰和威尔士 AMI 事件的注册数据显示,所有年龄组的住院死亡率都显著降低,包括高龄和非高龄、男性和女性、STEMI 和 NSTEMI^[21-22]。在研究时间范围内,所有年龄组的 PCI 和循证药物治疗的使用均显著增加。尽管与年轻患者相比,老年患者接受的冠状动脉再血管化手术仍然较少,然而年龄>85 岁的 STEMI 患者中几乎有一半接受了 PCI 治疗,该组患者出院时坚持循证药物治疗的比例约为 90%^[23]。注册数据显示,在过去的 15 年里,老年患者逐渐从保守治疗转向更具侵入性的治疗方法,这可能有助于降低 AMI 患者的死亡率,而与年龄和性别无关^[24]。因此,鉴于死亡率的基线较高,早期侵入性治疗对老年人的绝对益处似乎大于年轻患者。

到目前为止,对于年龄 80 岁以上中国人群中 STEMI 的管理仍尚无指南指导。在国内虽然很多心内科专家推荐 STEMI 患者采用这种侵入性治疗策略,但是否更多的 80 岁高龄患者,尤其是高危人群应该接受侵入性治疗仍不明确。此外,由于 80 岁患者在 STEMI 介入治疗与药物治疗效果的大型随机对照试验中所占比例通常较小,两种策略在该年龄组的利弊尚不确定。为了明确这一现状,我们进行了一项回顾性研究,比较了 80 岁以上 STEMI 患者采用保守治疗

或侵入性治疗后的预后情况,以确定是否选择侵入性治疗、住院死亡及预后良好的相关因素^[25]。本研究共纳入 232 例 80 岁高龄的 STEMI 患者,其中保守治疗组 93 例,介入治疗组 139 例。本研究结果表明,侵入性治疗策略优于保守性治疗策略。与保守治疗组相比,介入治疗组患者预后较好,不良事件发生率较低。高龄、肌酐水平和较高的 Killip 等级与是否进行介入治疗呈负相关,而受体阻滞剂的使用是有介入治疗的有利因素;高血压和较高的 Killip 等级是住院死亡的危险因素,而使用受体阻滞剂和利尿剂降低了住院死亡的危险^[25]。

4 80 岁以上高龄 NSTEMI 患者的国内外研究现状

众所周知,特别是在发达国家,老年 ACS 患者的相对比例不断增加。在这方面,关于老年 NSTEMI 患者的最佳再灌注治疗和预后的数据少得惊人。由于老年患者并发症及认知和功能状态的差异而成为一个异质性的群体、一个快速增长的 ACS 患者亚群,其中非 ST 段抬高型急性心肌梗死(NSTE-AMI)是最常见的^[26]。与年轻患者相比,老年 AMI 患者由于虚弱及合并其他疾病如肾功能衰竭,更容易发生动脉粥样硬化血栓事件和出血^[27]。面临这些更高的风险,临床从业者需要不同精细化的临床指导,从而选择最优的治疗方式。然而,无论是 ESC 还是 AHA/ACC 的 ACS 指南都未提供关于老年患者治疗的具体建议^[28]。现所知,在中国 80 岁以上的 NSTEMI 患者人群中,也尚无研究报道最优管理策略。此外,笔者进行了一项回顾性队列研究,连续纳入 2014—2017 年期间 190 例 80 岁以上 NSTEMI 患者,从而探讨高龄 NSTEMI 患者采用侵入性策略与保守性策略的获益情况^[29]。研究结果表明,在降低 80 岁以上 NSTEMI 患者死亡率方面,侵入性策略优于保守性策略,侵入性策略更适合中国高龄 NSTEMI 患者^[29]。

此外,最近发表在《Heart》杂志的一项研究中对老年 NSTEMI-AMI 患者的最佳治疗方法进行了阐述^[30]。建议所有接受 NSTEMI-AMI 治疗的老年患者都应该从质子泵抑制剂开始。对于 NSTEMI-AMI 患者应进行风险分层,对那些预期心血管事件发生高风险,但并发症风险较低的老年患者同时给予最佳药物治疗和侵入性治疗;那些预期心血管事件发生风险较低、并发症风险较高或严重虚弱的患者给予单独最佳药物治疗。对于大多数老年 NSTEMI-AMI 患者来说,12 个月的最佳用药时间似乎是最理想的,应同时给予双联抗血小板治疗。常规的侵入性手术方法最好使用桡骨头及桡骨近端的手术入路。此外,在考虑最佳治疗方案时,评估虚弱程度而不仅仅是年龄因素。对于高龄心肌梗死患者的再灌注治疗应结合症状、就诊时间、合并症和出血倾向等情况综合考虑。

综上所述,高龄 AMI 患者往往病情复杂,病程长还会合并严重心功能不全和多系统病变。对于大多数 STEMI 或 NSTEMI 患者,侵入性策略一般更适合中国高龄 AMI 患者,预后较保守性策略好。针对不同类型的 AMI 患者,仍要谨慎考虑患者病情,选择合适治疗时机、合理用药,从而确定最佳治疗方式,以减少不良事件的发生、改善生活质量和延长生存时间,未来仍需更多的研究来探索不同类型 AMI 患者的最佳治疗方案。

参考文献

- [1] Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes; a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology [J]. *Circulation*, 2007, 115(19): 2570-2589.
- [2] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(1): 6-14.
- [3] Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the global registry of acute coronary events [J]. *Chest*, 2004, 126(2): 461-469.
- [4] Bayer AJ, Chadha JS, Farag RR, et al. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1986, 34(4): 263-266.
- [5] Maggioni AA, Maseri A, Fresco C, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(20): 1442-1448.
- [6] He L, Guo L, Gao W. Clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2006, 7(2): 100-106.
- [7] Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1057-1065.
- [8] Gimbel ME, Ten Berg JM. Management of elderly patients with a non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome [J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(7-8): 409-415.
- [9] Jaguszewski M, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Acute coronary syndromes in octogenarians referred for invasive evaluation: treatment profile and outcomes [J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(1): 51-58.
- [10] Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(10): 2465-2473.
- [11] 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]. *Circulation*, 2014, 130(25): e344-e426.
- [12] Faustino A, Mota P, Silva J, et al. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores [J]. *Rev Port Cardiol*, 2014, 33(10): 617-627.
- [13] Erlinge D, Gurbel PA, James S, et al. Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains noninferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary artery disease patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(7): 577-583.
- [14] Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, 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(8):823-833.
- [16] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(7):494-502.
- [17] Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(3):186-195.
- [18] Wallentin LC. Aspirin (75 mg/d) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18(7):1587-1593.
- [19] Alfonso F. Comments on the 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(12):1039-1045.
- [20] Vicent L, Velásquez-Rodríguez J, Valero-Masa MJ, et al. Predictors of high Killip class after ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary reperfusion[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248:46-50.
- [21] Choudhury T, West NE, El-Omar M. ST elevation myocardial infarction[J]. *Clin Med*, 2016, 16(3):277-282.
- [22] Shanmugam VB, Harper R, Meredith I, et al. An overview of PCI in the very elderly[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(2):174-184.
- [23] Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction and risk of adverse clinical outcomes among PCI-treated ACS patients: a meta-analysis[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22(8):939-947.
- [24] 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[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2569-2619.
- [25] Sui YG, Teng SY, Qian J, et al. A retrospective study of an invasive versus conservative strategy in patients aged ≥ 80 years with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9):4431-4441.
- [26] Salinas GLA, Fernández MS, Izco MP, et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:590-593.
- [27] Little M, Johnstone C. Guidelines for the management of acute coronary syndromes 2006[J]. *Med J Aust*, 2007, 184(6):372.
- [28] Jolly SS, Shenkman H, Brieger D, et al. Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events[J]. *Heart*, 2011, 97(3):197-202.
- [29] Sui YG, Teng ST, Qian J, et al. Invasive versus conservative strategy in consecutive patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction: a retrospective study in China[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(10):741-748.
- [30] Sinclair H, Kunadian V. Coronary revascularisation in older patients with non-ST elevation acute coronary syndromes[J]. *Heart*, 2016, 102(6):416-424.

收稿日期:2019-10-30

心脏磁共振技术在冠状动脉微血管疾病中的运用进展

关星绘 孙林

(昆明医科大学第二附属医院心内科, 云南 昆明 650101)

【摘要】近年来随着人们对冠状动脉疾病的深入研究, 冠状动脉微血管疾病的临床意义日益受到人们的重视, 许多现有的证据表明冠状动脉微血管疾病是心脏疾病的病因之一, 在冠状动脉疾病的发展中起着重要的作用。心脏磁共振技术具有多序列、多层次、高分辨率的特点, 可以一站式地评价心脏的结构、运动及心肌的活性, 被广泛运用于心血管疾病的诊疗过程中。现就心脏磁共振技术在冠状动脉微血管疾病中的运用进行综述。

【关键词】心脏磁共振技术; 冠状动脉微血管疾病; 心肌灌注; 预后

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.004

Application of Cardiac Magnetic Resonance in Coronary Microvascular Disease

GUAN Xinghui, SUN Lin

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China)

基金项目: 国家自然科学基金(8760087); 2018 年昆明医科大学重大科技成果培育项目(CGPY201804)

通讯作者: 孙林, E-mail: sunlinkm@sina.com