

· 综述 ·

抗血小板疗法在老年急性冠脉综合症的临床应用

钱方毅

(解放军第306医院, 北京 100101)

【摘要】虽然大多数抗血小板疗法治疗急性冠脉综合征(ACS)的临床试验证实有显著临床效益,但老年患者,特别是 ≥ 75 岁患者,仅少数有效,多数疗效欠佳,而出血风险增加。本文对因老龄化导致的止血血栓与出血的病理生物学,血管修复与整合作用变化,以及ACS抗血小板疗法在近年来临床试验中老年患者的效益与风险进行讨论。

【关键词】抗血小板疗法;老年;急性冠脉综合征

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00143

Clinical application of antiplatelet therapy in elderly patients with acute coronary syndrome

QIAN Fangyi

(Chinese PLA 306th Hospital, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Although majority clinical trials of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome(ACS) showed significant benefits, but in elderly patients, especially ≥ 75 years, the outcomes mostly were less effective, the bleeding risk increased. This review will discuss briefly the pathobiology of hemostasis, thrombosis and hemorrhage due to aging, and the changes of vascular repair and integrity, and the clinical benefit and bleeding risk of antiplatelet therapy in elderly patients with ACS in recent clinical trials.

【Key words】 antiplatelet therapy; elderly; ACS

年龄 ≥ 75 岁的老年人约占所有住院急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的40%,由于这一年龄组人群常合并其他疾病以及出血危险性增高,因此,在ACS的随机临床试验中应用药物治疗(包括抗血小板制剂) ≥ 75 岁的老年患者往往较少。本文对老龄化血小板功能变化、止血与出血作用、以及抗血小板制剂治疗ACS的临床试验、特别是在老年患者中的安全性和有效性进行简要讨论^[1-4]。

在美国, ≥ 75 岁老年人的首位死亡原因是心脏病,在 ≥ 65 岁老年人中,与冠心病(coronary artery disease, CAD)相关的死亡率可达82%。在两项大系列注册中收集的69 000例ACS患者,32%及35%患者 ≥ 75 岁,在美国注册(2007) > 100 万ACS患者中,37% ≥ 75 岁^[1]。

可见,老年人尤其是 ≥ 75 岁患者往往被排除在冠心病治疗的研究之外。根据一组ACS治疗的大规模随机试验的资料,在34 266例患者中仅18% > 75

岁,另外三项大规模社区注册数据——GRACE, NRMI及CRUSADE > 75 岁老年患者非ST段抬高ACS(non-ST segment elevated acute coronary syndrome, NSTEMI ACS)占38%,可见参加ACS临床试验的老年患者不足50%^[1]。

1 老龄化与止血及出血^[1-4]

血栓形成及出血倾向均随增龄而增强,老年人血栓形成及出血的病理生理是多因素的,涉及慢性血管损伤、DNA修复缺陷、干细胞耗竭、以及愈合功能受损等因素累加形成的亚细胞事件,这一独特的生物学矛盾现象反映老年患者致凝血及抗凝血作用和纤溶作用水平均增高。

血小板功能因老龄化而发生变化,出血时间缩短、 β -血栓球蛋白及血小板第四因子水平增高,对二磷酸腺苷反应的聚集性增强,胶原增加,对氧化应激的代偿作用受损,一氧化氮反应及合成也发生

异常。血管内皮因老龄化而出现变化,影响止血作用。血管壁僵硬日益增加,血管壁的NO, NO合酶, 前列腺素, Ang II 含量减少, 淀粉样蛋白质沉积于脑循环中(淀粉样血管病变), 结果导致缺血性及出血性表型的出现。

血管老龄化可导致止血作用的受损, 这一变化的结果是致血栓形成还是致出血作用, 可能与受累血管床的不同有关: 较大血管的内源性抗血栓形成调节作用受损可表现为致血栓性表型及出现临床血栓事件; 微血管发生相似变化则可表现为整合作用丧失, 血管反应性, 组织血流灌注异常而引起出血。

衰老引起的相关生理变化中, 以动脉粥样血栓性改变最为重要, 衰老所致的止血变化包括抗凝蛋白和凝血因子增加, 血浆黏度增高。此外, 衰老可以导致内皮细胞再生能力受损, 因淀粉样血管病引起血管脆性增加, 血管周围胶原缺失。

2 老年 ACS 患者抗血小板疗法的临床效益^[9-19]

抗血小板制剂可以改变血小板黏附、激活及聚集, 从而限制了血小板在促进血栓形成过程的作用。抗血小板制剂是治疗 ACS 最重要的药物之一, 目前在 ACS 时最常应用的抗血小板制剂有阿司匹林, P2Y₁₂ 抑制剂(氯吡格雷/普拉格雷), 静注小分子 GP II b/III a 抑制剂(PGIs), 临床上常用于治疗 ACS

以降低血栓事件的抗凝药有间接凝血酶抑制剂和直接凝血酶抑制剂两大类, 前者包括肝素、低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)及磺达肝癸钠, 后者有水蛭素及比伐卢定等。其主要作用均为抑制凝血酶, 由于凝血酶是一种作用强大的血小板激活物, 因而也可以将这些药物列入抗血小板制剂中。抗血小板制剂可以干扰血小板聚集、颗粒内含物的释放, 以及血小板介导的血管收缩。以上作用均可在斑块破裂后黏附因子至内皮下基质后发生。

阿司匹林是治疗 ACS 的主要抗血小板药物, 根据我国 2010 年急性 STEMI 诊治指南^[24]及 2011 年 ACCF/AHA US/NSTEMI 治疗指南^[25], 均建议在发生 ACS 后应当迅速开始抗血小板治疗, 首选阿司匹林, 若无禁忌证, 立即嚼服 150~300 mg, 然后 75~150 mg/d, 对阿司匹林过敏或因胃肠疾病不能耐受者, 应当使用氯吡格雷。但对老年患者特别是大于 70 岁或有肾功障碍等伴发病时, 其出血风险增高, 因而长期应用阿司匹林应采用小剂量。

对中高危 ACS 特别是进行 PCI 的患者, 阿司匹林的抗血小板作用尚不够强大, 主张采用双重抗血小板疗法(阿司匹林加用一种 P2Y₁₂ 抑制剂)或三重抗血小板疗法(再加用 PGIs), 其效益已获证实。

但在老年 ACS 患者抗血小板疗法的 11 项临床试验中, 仅有 3 项确定有短期疗效(表 1)。其余 8 项各种抗血小板制剂与对照组比较无明显效益(表 2)。

表 1 老年急性冠脉综合征患者抗血小板疗法显效的临床试验

Table 1 Clinical trials suggesting effectiveness of antiplatelet therapy for elderly patients with acute coronary syndrome

药物	临床试验	研究对象	老年[n (%)]	老年主要疗效终点	显著出血(总)
氯吡格雷	CURE ^[9]	NSTE ACS	> 64 岁 6 208 (49)	Clop 13.3% vs Pla 15.3%, P<0.05	Clop 3.7% vs Pla 2.7%, P=0.001
依替巴肽	ESPRIT ^[10]	NSTE ACS, SA 支架	> 65 岁	Ept 6.6% vs Pla 13.7%, P<0.001	Ept 1.0% vs Pla 0.4%, P=0.027
替罗非班	PRISM-PLUS ^[11]	NSTE ACS	> 65 岁 776 (49)	Tir + UFH 17.8% vs UFH 23.5%, P<0.05	Tir + UFH 3.0% vs UFH 4.0%, P=0.34

注: NSTE: 非 ST 段抬高; ACS: 急性冠脉综合征; SA: 稳定性心绞痛; Clop: 氯吡格雷; Pla: 安慰剂; Ept: 依替巴肽; Tir: 替罗非班; UFH: 肝素

上述 3 项临床试验的效益情况如下。(1) CURE 试验^[9] (2001 年) 入选新发非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardium infarction, NSTEMI) 患者 12 562 例, > 64 岁 6 208 (49%), 随机应用氯吡格雷 + 阿司匹林或安慰剂 + 阿司匹林, 治疗平均 9 个月, 结果主要联合终点(心血管死亡, 心肌梗死, 卒中)前组显著降低 20%, 老年组降低也明显, 两组分别为 13.3% 及 15.3% (P<0.05)。(2) ESPRIT 试验^[10] 入选 NSTE ACS

及稳定性心绞痛(stable angina, SA)且行经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗患者 2 064 例, 大部患者 > 65 岁, 在常规疗法基础上加用依替巴肽或安慰剂, 主要终点两组分别为 6.6% 及 13.7% (P<0.001)。大出血分别为 1.3% vs 0.4% (P=0.027)。结果表明, 先期加用 GPI-依替巴肽可使行 PCI 患者的缺血风险显著降低, 出血稍有增加。(3) PRISM-PLUS 试验^[11] 入选 NSTE ACS 患者 1 915 例, > 65 岁 799 例(49%), 随机应用替

罗非班 + 肝素或仅用肝素, 主要终点两组分别为 17.8% 及 23.5% ($P < 0.05$)。结果表明, 在已用阿司匹林及肝素基础上, 加用替罗非班可使缺血事件显

著降低, 出血未有增多 (3.0% vs 4.0%, $P = 0.34$)。

8项抗血小板临床试验对 ≥ 75 岁老年 ACS 患者无明显效益 (表 2)。

表 2 对老年急性冠脉综合征患者无明显效益的临床试验
Table 2 Clinical trials suggesting no effectiveness of antiplatelet therapy for elderly patients with acute coronary syndrome

药物	临床试验	研究对象	老年[n (%)]	老年主要疗效终点	显著出血 (总)
氯吡格雷	COMMIT ^[12]	AMI	> 70 岁 11 934 (49)	Clo _p 14.9% vs Pla 16.2%, NS	Clo _p 0.58% vs Pla 0.55%, $P = 0.59$
	CLARITY ^[13]	STEMI	> 65 岁 1 015 (29)	Clo _p 19% vs Pla 23.1%, NS	Clo _p 1.9% vs Pla 1.7%, $P = 0.80$
普拉格雷	TRITON-TIMI 38 ^[14]	NSTE ACS 做 PCI	≥ 75 岁 1 809 (13)	Pra 17.2% vs Clo _p 18.3%, NS	Pra 2.4% vs Clo _p 1.8%, $P = 0.03$
替格雷洛	PLATO ^[15]	ACS	> 75 岁 2 878 (15)	Tic 16.8% vs Clo _p 18.3%, NS	Tic 11.6% vs Clo _p 11.2%, $P = 0.43$
阿昔单抗	GUSTO-V ^[16]	STEMI (溶栓)	> 75 岁 2 237 (13)	Abc 18.3% vs 无 Abc 17.9%, $P = 0.83$	Abc 4.6% vs 无 Abc 2.3%, $P < 0.001$
	ISAR-REACT-2 ^[17]	NSTE ACS 做 PCI	> 70 岁 802(40)	Abc 10.9% vs UFH 9.9%, $P = 65$	Abc 1.4% vs UFH 1.4%, NS
依替巴肽	EARLY-ACS ^[18]	NSTE ACS 做 PCI	≥ 75 岁 2 377 (25)	早期 Ept 11.4% vs 晚期 Ept 11.4%, NS	早期 Ept 2.6% vs 晚期 Ept 1.8%, $P = 0.015$
		NSTE ACS 做 PCI	≥ 75 岁 2 441 (18)	Biv 11.7% vs UFH/GPI 9.6%, NS	Biv 3.0% vs UFH/GPI 5.7%, $P < 0.001$

注: AMI: 急性心肌梗死; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死; NSTE ACS: 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征; Pra: 普拉格雷; Tic: 替格雷洛; Abc: 阿昔单抗; Biv: 比伐卢定; GPI: 糖蛋白; GP II b/III a: 抑制剂

虽然上述结果表明抗血小板疗法对 ≥ 75 岁的老年 ACS 患者无明显改善, 但应该指出, 这些临床试验对 < 75 岁 ACS 患者有较显著的临床效益, 尤其是 TRITON-TIMI 38 试验, 证明普拉格雷的双重抗血小板疗法与氯吡格雷比较, 对大多数 < 75 岁的中高危 ACS/PCI 患者 (占 13 608 例的 87%, 即 11 799 例) 有较显著的临床效益, 可以显著减少缺血事件 (9.5% vs 12.1%, $P < 0.001$), 但大出血风险增高。此外, PLATO 试验证明, 替格雷洛 + 阿司匹林的双重抗血小板疗法与氯吡格雷比较, 对大多数 < 75 岁的 ACS 患者 (占 18 624 例的 85%, 即 15 476 例), 可使主要复合终点事件的发生率明显减少 (9.8% vs 11.7%, $P < 0.001$), 而大出血率差异无统计学意义。

值得注意的是, 由于缺乏 ≥ 75 岁老年临床试验, 目前只能依靠包括各种成年年龄组临床试验中的老年亚组进行分析以评估抗血小板疗法的临床效益及出血风险, 而这种分析是有缺陷的。

3 老年 ACS 患者抗血小板疗法的出血风险^[5-8,20-23]

老年患者由于老龄化引起血管变化, 且常伴发多种疾病如肾功不全、贫血等可导致出血风险增加, 而颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 风险在老年患者应用抗血小板药物及溶栓剂时特别高^[8,20,21]。一项对 11 个随机临床试验的荟萃分析表明, 与年轻人相比, 增高近 3 倍 (1.4% vs 0.5%, OR 2.83,

95% CI 2.47~3.24)^[21]。

老年患者发生出血的常见原因是药物剂量过大。有资料表明, > 75 岁的 ACS 患者, 应用过量 LMWH 约占 32%, 应用过量肝素约占 34%, 应用过量 GPIs 约占 6.6 倍, 在所有大出血中, 约 15% 其原因可归之于抗血小板及/或抗栓药物应用过量^[22,23]。

在表 2 中的抗血小板临床试验中, 下列 3 项临床试验表明在老年 ACS 患者抗血小板制剂的出血风险增高, 其余 2 项试验表明替格雷洛和比伐卢定的出血风险低于对照组。(1) TRITON-TIMI 38 试验^[14]表明, 与氯吡格雷相比, 普拉格雷可显著降低缺血事件, 但可致大出血风险增高 (2.4% vs 1.8%, $P = 0.03$)。为减低出血风险, 因而 2011 年 NSTEMI/PCI 指南提出体质量 < 60 kg 患者维持量减半 (5 mg/d), ≥ 75 岁、曾患卒中或 TIA 患者禁用普拉格雷。(2) GUSTO-V 试验^[16]表明, 对 STEMI 溶栓患者, 应用阿昔单抗比不用可使出血明显增多 (4.6% vs 2.3%, $P < 0.001$)。(3) EARLY-ACS 试验^[18]表明, 对 NSTE ACS/PCI 患者, 早期 (冠脉造影前 ≥ 12 h) 应用依替巴肽与后期应用该药 (冠脉造影时临时应用) 其效益无明显差别, 而出血风险及输血增多 (2.6% vs 1.8%, $P = 0.015$)。(4) PLATO 试验^[15]表明, ACS 患者与氯吡格雷相比, 应用替格雷洛可使一级终点 (心血管死亡, 心肌梗死, 卒中) 显著降低 (9.8% vs 11.7%, $P < 0.001$; 但在 ≥ 75 岁患者无差别), 总大出血率不增多 ($P = 0.43$)。(5)

ACUITY 试验^[19]表明, NSTEMI/ACS/PCI 患者应用比伐卢定与用 UFH/GPIs 比较, 其效应相似, 但大小出血均明显减少 (3.0% vs 5.7%, $P < 0.001$)。

下列措施对老年 ACS 患者应用抗血小板疗法时预防出血并发症将有一定的益处^[1]: (1) 长期应用抗血小板疗法时考虑用小剂量阿司匹林 (75~81 mg)。

(2) 有肾功能不全患者调整依诺肝素及 GPIs 的剂量。(3) 长期应用普拉格雷时应减量, 或优先应用氯吡格雷。(4) PCI 时考虑应用比伐卢定。(5) 进行 PCI 时, 应用经桡动脉插管以代替经股动脉插管。

4 结束语

本文对老年 (特别是 ≥ 75 岁) ACS 患者抗血小板疗法的近期临床试验的效益与风险进行讨论, 鉴于老龄化对人体止血及出血生理学可产生重大影响, 大多数有显著效益的临床试验进行老年亚组分析仅少数显效, 多数效益欠佳, 而出血风险增加, 因而老年 ACS 患者应用抗血小板疗法时, 对药物类型 (包括代谢特点), 用药策略和药物剂量的选用, 以及患者适应证和伴发病等均应慎重考虑, 从而力争取得既可降低缺血事件又能改善出血风险的最佳治疗后果。

【参考文献】

- [1] Dauerman HL, Bhatt DL, Gretler DD, *et al.* Bridging the gap between clinical trials of antiplatelet therapies and applications among elderly patients [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(4): 508-517, e1.
- [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(Suppl): 16C-21C.
- [3] Silvain J, Cayla G, O'Connor SA, *et al.* Antiplatelet options for secondary prevention in acute coronary syndromes[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9(11): 1403-1415.
- [4] Cattaneo M. New P2Y₁₂ Inhibitors[J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 171-179.
- [5] Capell BC, Collins FS, Nabel EG. Mechanisms of cardiovascular disease in accelerated aging syndromes[J]. *Circ Res*, 2007, 101(1): 13-26.
- [6] Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy[J]. *BMJ*, 2002, 325(7368): 828-831.
- [7] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, *et al.* Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2006, 114(8): 774-782.
- [8] Manoukian SV, Feit F, Mehran R, *et al.* Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(12): 1362-1368.
- [9] 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.
- [10] ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebocontrolled trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9247): 2037-2044.
- [11] The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(21): 1488-1497.
- [12] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45, 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9497): 1607-1621.
- [13] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1179-1183.
- [14] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [15] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [16] Topol EJ, GUSTO-V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition[J]. *Lancet*, 2001, 357(9272): 1905-1914.
- [17] Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, *et al.* Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions[J]. *Circulation*, 2006, 114(19): 2040-2046.
- [18] Giugliano RP, White JA, Bode C, *et al.* Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(21): 2176-2190.
- [19] Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, *et al.* Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(12): 1021-1030.
- [20] Voeltz MD, Patel AD, Feit F, *et al.* Effect of anemia on hemorrhagic complications and mortality following percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(11): 1513-1517.

- [21] Ahmed S, Antman EM, Murphy SA, *et al.* Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age (a meta-analysis of a decade of trials)[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(2): 119-129.
- [22] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, *et al.* Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 210-247.
- [23] Alexander KP, Chen AY, Roe MT, *et al.* Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *JAMA*, 2005, 294(24): 3108-3116.
- [24] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8): 675-689.
- [25] Wright RS, Anderson JL, Adams RN CD, *et al.* 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST- elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline)[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 2022-2060.

(编辑: 王雪萍)

· 消息 ·

诚征广告

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、中国人民解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办、国内外公开发行的医学学术期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病、老年两个以上器官疾病以及其他老年多发疾病的诊治经验与教训。刊登内容包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、肾脏系统、消化系统、骨骼系统等各个方面疾病, 涉及临床和基础研究等诸多领域, 为从事老年医学及其相关疾病专业的医疗、科研及教学人员必读的刊物。

过去的几年, 本刊以严谨的态度、诚实的信誉赢得了厂商和读者的信赖, 与许多公司建立了良好的长期合作关系。

《中华老年多器官疾病杂志》真诚欢迎国内外厂商来此发布药物、产品、技术和服务信息。我刊除彩色四封外, 还有精美彩色、黑白插页供选择。

需要刊登广告的客户, 可电话告知您的传真, 我们会立即将报价单传真给您, 洽商确定版位后, 将与您签订正式的刊登合同。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室, 中国科技出版传媒股份有限公司

电话: 010-66936756/59790736-8087

E-mail: zhln dqg@mode301.cn