

· 老年人抗栓治疗专栏 ·

老年冠心病患者的抗栓治疗

韩雅玲

(沈阳军区总医院心血管内科, 沈阳 110840)

【摘要】 抗栓治疗可使冠心病患者明显获益, 老年冠心病患者接受抗栓药物治疗获益的同时, 出血的风险较非老年患者明显增高。对老年冠心病患者应用抗栓药物, 应当熟知其作用机制, 谨慎权衡抗栓药物的有效性和安全性。在治疗过程中需重视监测出血副作用, 给药剂量和联合用药方案力争实现个体化, 使其既达到预期的治疗效果, 又能避免出血等不良事件的发生。

【关键词】 老年人; 冠状动脉疾病; 出血

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00020

Anti-thrombotic treatment in elderly patients with coronary artery disease

HAN Yaling

(Department of Cardiology, Shenyang General Hospital, Shenyang Military Command, Shenyang 110840, China)

【Abstract】 Anti-thrombotic therapy is beneficial to patients with coronary heart diseases. The risk of hemorrhage is apparently increased in elderly patients with coronary artery disease compared with non-elderly patients while they benefited from the anti-thrombotic drugs. It is very important to understand the mechanism of these anti-thrombotic drugs and carefully balance the efficacy and safety of the anti-thrombotic therapy for elderly patients with coronary artery disease. In order to not only obtain the expected efficacy but also avoid the bleeding adverse events, it should be emphasized to monitor the side effect of bleeding and enable individualized dosage and strategy of the drug therapy.

【Key words】 elderly; coronary heart disease; hemorrhage

近 10 余年来, 大量循证医学证据显示, 抗栓治疗可使冠心病患者明显获益。但是, 对于老年冠心病患者, 在接受抗栓治疗获益的同时, 往往更易出现出血副作用。如果患者同时合并其他高血栓风险的疾病(如心房颤动等)而需要强化抗栓治疗时, 出血风险将进一步增加。老年人往往罹患多种疾病, 需要同时服用多种药物, 药物与药物之间的相互作用可能影响抗栓药物的代谢和疗效。因此, 针对老年冠心病患者, 在决定应用某些抗栓药物及其剂量和方案时, 必须比年轻患者更加个体化地慎重考虑此种药物或方案的安全性和疗效。目前大多数临床试验中, 老年患者的资料较少。指南往往以相对年轻患者群体的临床试验为依据制定, 关于老年患者的数据多数是从临床试验中的事后亚组分析中获得的。本文拟对老年冠心病患者抗栓治疗的现状做一

简要回顾。

1 抗血小板药物

1.1 阿司匹林

荟萃分析结果表明, 应用阿司匹林进行二级预防, 心血管死亡率、心肌梗死和中风复合终点发生的风险降低 22%。这种风险的降低在老年人和年龄 < 65 岁的患者人群中是相似的, 分别为 19.4% 和 23.1%^[1]。有研究表明, 低剂量(75~81mg)阿司匹林在预防缺血性事件上与高剂量(325mg)效果相似, 而大出血的发生率明显低于高剂量的应用^[2]。2009 年 ACC/AHA 指南对于患有慢性稳定型心绞痛、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的老年患者, 推荐使用阿司匹林(, A)^[3]。虽然指南没有明确应当随着年

龄调整阿司匹林的用量,但是,应用 75 或 150mg 相对低剂量的阿司匹林,可以得到与高剂量类似的疗效,而胃肠道反应和胃肠出血的发生率较低,尤其是需要与氯吡格雷合用时此种效果更加明显。

1.2 血小板膜表面 ADP-P2Y₁₂ 受体拮抗剂

对不能耐受阿司匹林的老年患者进行心肌缺血的二级预防,2006 年起的 ACC/AHA 指南推荐应用氯吡格雷替代 (a, C)^[4]。对 ACS 和接受 PCI 的患者,指南常规推荐氯吡格雷与阿司匹林联用^[3]。指南未提及氯吡格雷用量应随年龄进行调整。CURE 研究显示,氯吡格雷与阿司匹林合用,与单独应用阿司匹林相比,可以使心血管死亡、非致死性心肌梗死和中风的相对危险度降低 20%,而大出血的相对危险度升高 38%。与相对年轻患者对比,氯吡格雷与阿司匹林合用对年龄 > 65 岁的患者在预防心肌缺血方面的净获益相似 (2.0% vs 2.2%)。值得注意的是,对于具有高危缺血因素的患者,如高的 TIMI 分值、心肌梗死病史和 PCI 治疗,服用氯吡格雷获益更加明显^[5]。

TRITON-TIMI 38 研究显示,一种更有效力的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂普拉格雷,应用于接受 PCI 的 ACS 患者,与氯吡格雷相比,缺血事件的相对危险度降低 19%。虽然大出血风险增加 32%,但总体上分析,与氯吡格雷相比,临床净获益普拉格雷仍优于氯吡格雷。而对具有高危缺血因素的冠心病患者,如既往短暂心肌缺血、卒中、年龄 > 75 岁,体质质量 < 60kg,应用普拉格雷的净效益是负面的。因此,对于年龄 > 75 岁的老年冠心病患者,不常规推荐使用普拉格雷^[6]。

另外一种新型的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛,是第一种能够可逆结合的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂。PLATO 研究显示,对 ST 段抬高型心肌梗死接受急诊 PCI 的患者和非 ST 段抬高型 ACS 拟接受 PCI 或药物治疗的患者,与氯吡格雷相比,应用替格瑞洛可使心肌缺血事件下降 16%。但是,替格瑞洛与大出血发生率的升高相关,主要是颅内出血。以 65 岁为界, > 65 岁的患者和 ≤ 65 岁的患者应用替格瑞洛预防心肌缺血,结果均显示替格瑞洛比氯吡格雷更有效。然而,在 > 75 岁以上的人群中显示,应用替格瑞洛心肌缺血降低的绝对值与 ≤ 75 岁患者相似,为 1.5% vs 1.8%,相对降低值略减少,为 6% vs 18%。但是在 > 75 岁年龄组,替格瑞洛并未显现出比氯吡格雷的净效益更优^[7]。

1.3 血小板膜表面 b/ a 受体拮抗剂

2009 年 ACC/AHA 指南推荐对拟行 PCI 的患者,

在应用阿司匹林和肝素的基础上,应同时应用 b/ a 受体拮抗剂 (a, A)。但是,对于可能存在血小板功能被抑制因素的老年患者,同时应用 b/ a 受体拮抗剂时,应高度重视出血的风险。应用小分子量的 b/ a 受体拮抗剂 (如替罗非班和依替巴肽,经肾脏排泄) 时,应根据肾脏肾小球滤过率调整剂量。荟萃分析表明,随着 ACS 患者年龄的增加, b/ a 受体拮抗剂的临床获益下降。对 > 70 岁以上的患者,应用 b/ a 受体拮抗剂仅提高 4% 的非统计学显著意义的疗效,但是出血的相对风险增加 62%^[8]。

2 抗凝治疗药物

2.1 非直接凝血酶抑制剂

2009 年 ACC/AHA 指南推荐 ACS 接受 PCI 治疗的患者,应给予抗凝血酶治疗 (I, C)^[3]。应用依诺肝素应随年龄调整剂量。FRISC 研究显示,年龄 > 65 岁与 ≤ 65 岁的患者相比,达肝素降低事件发生率的绝对获益和相对获益均明显,分别为 1.9% vs 0.8% 和 18.4% vs 16%^[9]。SYNERGY 研究则显示,对非 ST 段抬高型心肌梗死的老年患者,依诺肝素与肝素比较,其疗效相似,但是出血和输血的趋势增加^[10]。

2.2 直接凝血酶抑制剂

对非 ST 段抬高 ACS 患者,2009 年 ACC/AHA 指南推荐应用水蛭素衍生物比伐卢定。对相对低危的择期 PCI 患者,比伐卢定可以作为联用肝素和 b/ a 受体拮抗剂的替代药物 (, B)^[3]。HORIZONS-AMI 研究显示,ST 段抬高型急性心肌梗死患者接受直接 PCI 时应用比伐卢定的净效益优于肝素和 b/ a 受体拮抗剂^[11]。ACUITY 研究显示,比伐卢定与肝素及 b/ a 受体拮抗剂联用比较,在 > 75 岁非 ST 段抬高型 ACS 人群中,治疗效果相似,但出血事件明显减少^[12],说明比伐卢定对高龄患者的安全性更好,对老年冠心病患者产生更好的临床净效益。

2.3 a 因子抑制剂

OASIS-5 试验中,磺达肝癸钠与依诺肝素对比,对于死亡、心肌梗死和顽固性缺血联合终点的影响无差异,但磺达肝癸钠的安全性更好。对于老年患者,磺达肝癸钠可降低出血的绝对和相对风险,分别为 2.8% vs 0.7% 和 50.9% vs 33.3%。肾功能不良的患者应用磺达肝癸钠显示出较低的出血发生率^[13]。

2.4 口服抗凝药物

对于永久性心房颤动并接受 PCI 植入药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 的冠心病患者, 常需联合应用阿司匹林、氯吡格雷和口服抗凝药。有研究显示, 长期三种抗栓药物联合应用将使出血的机率增加, 联用 6 个月出血风险增加 4~5 倍, 联用 12 个月出血风险增加 6~8 倍^[14]。因此, 应当仔细评估三联用药的疗效和安全性, 对需要口服抗凝药物的老年患者, 植入 DES 应谨慎, 尽量植入裸金属支架或生物相容性较好、术后只需要较短疗程双联抗血小板药物的 DES。

新近发表的 ATLAS ACS 2 TIMI 51 研究表明, 近期发生 ACS 的患者联合应用口服的 α 因子抑制剂利伐沙班与阿司匹林和氯吡格雷, 经过平均 13 个月的临床观察, 与安慰剂与阿司匹林和氯吡格雷联用相比, 其心血管死亡、心肌梗死和卒中的主要联合终点的发生率显著降低, 与安慰剂相比, 主要终点事件分别为 8.9% vs 10.7% ($P=0.008$), 其大出血和颅内出血的发生率增加, 但是致死性出血的风险无显著性增高^[14]。

总之, 对老年冠心病患者这一特殊群体, 在应用抗栓药物时, 应当谨慎权衡抗栓药物的有效性和安全性, 在治疗过程中重视监测出血副作用, 给药剂量和联合用药方案力争达到个体化, 使其既达到预期的治疗效果, 又能避免出血等不良事件的发生。

【参考文献】

- [1] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329): 71-86.
- [2] Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, *et al.* Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review[J]. JAMA, 2007, 297(18): 2018-2024.
- [3] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, *et al.* 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23): 2205-2241.
- [4] Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, *et al.* AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(10): 2130-2139.
- [5] Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, *et al.* Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups[J]. Circulation, 2002, 106(13): 1622-1626.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials[J]. Lancet, 2002, 359(9302): 189-198.
- [9] Krumholz HM, Hennen J, Ridker PM, *et al.* Use and effectiveness of intravenous heparin therapy for treatment of acute myocardial infarction in the elderly[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(5): 973-979.
- [10] Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, *et al.* Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial[J]. Eur Heart J, 2008, 29(15): 1827-1833.
- [11] Mehran R, Lansky AJ, Witenbichler B, *et al.* Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 374(9696): 1149-1159.
- [12] 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.
- [13] Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, *et al.* Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Ann Intern Med, 2007, 147(5): 304-310.
- [14] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2012, 366(1): 9-19.

(编辑: 周宇红)