·述 评·

# 重视老年心血管疾病患者抗血栓策略的选择

胡舜英,陈韵岱*
(解放军总医院心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 抗血栓治疗是防止动静脉血栓形成、也是冠心病和房颤等心血管疾病的主要治疗措施之一,对于减少血栓性事件的发生具有重要意义。然而,抗血栓治疗常会导致出血。老年患者由于其自身的生理特点,常伴发多系统疾病,血栓及出血风险都明显增加,在抗血栓治疗时宜根据患者自身病情,慎重选择抗栓策略,平衡血栓及出血风险,使患者获益最大化。

【关键词】 老年人;冠心病;房颤;抗栓治疗;出血
【中图分类号】 R541 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.10.172

# Choice of antithrombotic strategies in elderly patients with cardiovascular diseases

HU Shun-Ying, CHEN Yun-Dai*
(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Antithrombotic therapy, including antiplatelets and anticoagulation, is highly effective for prevention of thrombotic complications in patients with coronary artery disease or atrial fibrillation. However, antithrombotic therapy usually induces bleeding. As for the elderly patients, they usually suffer from multiple organ diseases and the risk of thrombosis and bleeding are both significantly increased. It is very important to choose the most beneficial antithrombotic regimen based on the balance of risk of thrombosis and bleeding.

【Key words】 elderly patients; coronary artery disease; atrial fibrillation; antithrombotic therapy; bleeding

*Corresponding author*: *CHEN Yun-Dai*, *E-mail*: *cyundai@vip.163.com*

机体凝血系统与抗凝血系统在血管内皮细胞、血小板以及凝血因子等相互作用下维持动态平衡,这个过程的失衡可能会导致动脉或静脉血栓的形成,即需要抗血栓治疗,包括抗血小板聚集和抗凝血治疗[1]。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和房颤是双联抗血小板聚集治疗或抗凝血治疗(合称为抗血栓治疗)的常见适应证,多见于老年人。抗血小板聚集药物及抗凝血药物是冠心病、房颤患者需长期服用的药物,常见的副作用是抗血栓治疗所带来的凝血功能异常,造成不同程度的出血,轻者需要调整用药剂量或者停止抗血栓治疗,重者可危及患者生命,比如严重的消化道出血、脑出血。因此,针对不同患者的临床特点,在选择抗血栓药物时应考虑其疗效/安全性比值,达到血栓性疾病的抗血栓效果,同时减少出血的发生,使患者得到最大的临床获益。

随着抗血栓药物种类和药物治疗剂量的增加,联合应用越来越多,缺血性事件发生率已有了明显的下降,但随之而来的是出血患者明显增加。冠心病、房颤患者本身就是发生严重出血的高危人群,病情愈重,出血发生率愈高。老年患者常同时伴有糖尿病、高血压病、高脂血症等多种心脑血管疾病危险因素,血液中凝血因子水平及活性会发生不同程度的变化,血管也会发生淀粉样变性,多种因素导致老年患者发生缺血事件和出血事件的风险增加。老年患者常同时伴发多种器官疾病,肝肾功能的减退会影响抗血栓药物的代谢及活性,而且同时服用多种药物,患者依从性也会下降,同时药物间的相互作用也会影响抗血栓治疗的疗效及风险[2]。老年患者抗血栓治疗的决策及抗血栓药物如何选择是目前临床工作中的难题,本期来自不同地区、不同级别医院的心内科、心外科团队,对如何平衡抗血栓治疗的获益及风险进行了相关研究。

## 1 老年冠心病经皮冠状动脉介入术后抗血栓治疗的策略选择

冠心病患者目前临床上常用的口服抗血栓药物包括阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等。在不同临床

收稿日期:2016-08-29
通信作者:陈韵岱, E-mail: cyundai@vip.163.com

研究的经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)术后抗血栓治疗的风险评估模型中,高龄、女性、肾疾病的严重程度、ST段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)患者[3]、血红蛋白水平等因素都是独立的出血事件预测因子。对于具备上述危险因素的患者,在PCI策略的选择上宜更加考虑出血事件对患者预后的影响,有必要调整治疗方式,降低出血事件的发生率[4]。对于行PCI治疗的冠心病患者的抗血栓治疗,2016《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》建议所有无禁忌证、缺血中-高危风险(如肌钙蛋白升高、包括已服用氯吡格雷)的患者,首选替格瑞洛。对合并糖尿病、慢性肾病、口服其他抗凝血药物等特殊人群患者,新指南也给出了相对具体的治疗推荐:如糖尿病、慢性肾病的ACS患者,指南推荐首选替格瑞洛;对稳定型冠心病患者,PCI术后双抗持续时间缩短为6个月;对其中高出血风险患者,可考虑短于6个月;对ACS患者仍推荐至少12个月双抗,除非存在禁忌证。新版指南未单独列出老年冠心病患者,该群体抗血栓治疗经验仍然不足。

本期郭金成等[5]的研究观察了替格瑞洛对老年急性STEMI患者急诊PCI治疗的临床疗效和停药原因,入院患者年龄60~91(71.93±6.87)岁,均为急性STEMI并接受急诊PCI治疗的患者,随访12个月。结果显示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛用于>60岁老年STEMI患者急诊PCI治疗能改善术后TIMI 3级血流,且不增加出血,是有效和安全的。1年的随访发现替格瑞洛对主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE)的发生没有影响。临床替格瑞洛停换药常见,原因大致为医师更改抗血栓方案、经济原因和呼吸困难。黄毅雄等[6]观察了替格瑞洛对高龄非ST段抬高型(non ST elevation, NSTE)ACS患者的疗效及安全性,患者年龄≥75岁,研究结果显示高龄NSTE-ACS行PCI患者给予替格瑞洛治疗可改善预后,且不增加出血风险。上述两项针对中国老年ACS患者的研究结果显示了替格瑞洛应用于中国老年ACS患者的有效性和安全性,但限于样本量及患者来源的局限性,对于替格瑞洛在中国老年患者中的有效性及安全性评估,有必要扩大样本量进行多中心的临床研究。

## 2 老年房颤患者抗血栓治疗的策略选择

房颤是脑卒中的独立危险因素,与房颤相关的脑卒中和无房颤者相比,其病死率、病残率以及住院天数均显著升高,预防房颤引起的血栓栓塞事件,是房颤治疗策略中重要的一环。房颤血栓栓塞危险评估采用$CHADS_2$和$CHA_2DS_2$-VASc评分,$CHADS_2$评分相对简单,危险因素包括充血性心力衰竭/左心室功能障碍(C)、高血压(H)、年龄≥75岁(A)、糖尿病(D)、脑卒中/TIA/血栓栓塞病史(S),便于应用,但其不足是对脑卒中低危患者的评估不够细致。$CHA_2DS_2$-VASc评分是在$CHADS_2$评分基础上将年龄≥75岁由1分改为了2分,增加了血管疾病(V)、年龄65~74岁(A)和性别(女性,Sc)3个危险因素,最高评分为9分。在抗凝血治疗开始前应对房颤患者抗凝血出血的风险进行评估,易引起出血的因素包括高血压、肝肾功能损害、脑卒中、出血史、国际标准化比值(international normalized ratio,INR)易波动、老年(如年龄>65岁)、药物(如联用抗血小板或非甾体类抗炎药)或嗜酒。HAS-BLED评分有助于评价房颤患者抗凝血出血风险,危险因素包括高血压(H)、肝肾功能异常(A)、脑卒中(S)、出血(B)、INR值易波动(L)、老年(如年龄>65岁,E)、药物或嗜酒(D),评分≤2分为出血低风险者,评分≥3分时提示出血风险增高[7]。从房颤患者血栓栓塞危险分层和抗凝血出血危险评估可以看出,出血和血栓具有很多相同的危险因素,出血风险增高者发生血栓栓塞事件的风险往往也高,这些患者接受抗凝血治疗的临床净获益可能更大[8]。因此,只要患者具备抗凝血治疗的适应证($CHA_2DS_2$-VASc评分≥2分),仍应进行抗凝血治疗,而不应将HAS-BLED评分增高视为抗凝血治疗的禁忌证。对于HAS-BLED评分≥3分的患者,应注意筛查并纠正增加出血风险的可逆因素,并在开始抗凝血治疗之后加强监测。龚志云等[9]对$CHADS_2$评分对房颤患者二尖瓣置换术围手术期脑卒中风险的预测作用进行了研究,结果显示$CHADS_2$评分对于预测房颤患者二尖瓣置换术围手术期脑卒中风险有一定价值,对于需要进行二尖瓣置换术的房颤患者围手术期的抗凝血策略的选择具有指导作用。

预防房颤患者血栓栓塞事件的药物包括抗凝血和抗血小板聚集类,应用华法林抗凝血可明显减少血栓栓塞事件,并改善患者的预后。近来新型口服抗凝血药(NOAC)也被证实可明显减少脑卒中和血栓栓塞并发症,而且用药方法简单、大出血风险少[7,10,11]。口服抗血小板聚集药物有阿司匹林和氯吡格雷。鉴于老年房颤患者服用华法林获益,不建议将其抗凝血强度调整为INR<2.0,亦不建议阿司匹林替代华法林,因为≥75岁的房颤患者应用阿司匹林带来的风险超过获益,而NOAC的作用还有待

评估[7]。与华法林比较,NOAC可明显减少脑卒中和血栓栓塞事件,另外还能减少总死亡率和颅内出血的发生率,但胃肠道出血略增加或相当。应用新型口服抗凝血药同样需要谨慎监测出血并发症,对于出血风险高危患者,如HAS-BLED评分≥3分、中度以上肾功能不全、联用相互作用的药物、低体质量等可依据相关建议酌情减量[12]。

对于血栓风险高、不适合长期抗凝血治疗的患者,推荐非药物抗血栓治疗。$CHA_2DS_2$-VASc评分≥2分的非瓣膜性房颤患者,如不适合长期规范抗凝血治疗,或者长期规范抗凝血治疗的基础上仍发生脑卒中或栓塞事件,或者HAS-BLED评分≥3分,可行经皮左心耳封堵术预防血栓栓塞事件[7]。对房颤患者行心脏手术时可考虑同期外科封闭/切除左心耳[7]。

## 3 老年房颤患者PCI术后的抗血栓策略选择

对于冠心病接受PCI术的房颤患者,仅进行双联抗血小板聚集治疗可增加患者死亡率和MACE发生率。而三联抗凝血和抗血小板聚集药物(华法林、阿司匹林和氯吡格雷)联合应用则出血发生率增加。对于伴有房颤的PCI术后患者,华法林联合氯吡格雷的两联抗血栓治疗与三联抗血栓治疗相比,出血事件明显减少,且血栓栓塞事件不增多,华法林联合氯吡格雷的两联抗血栓治疗,在疗效和安全性方面均不劣于甚或优于三联抗血栓治疗[7]。建议对$CHA_2DS_2$-VASc评分≥2分、HAS-BLED≤2分的稳定型冠心病(stable coronary artery disease,SCAD)合并心房颤动患者,置入裸金属支架(bare metal stent,BMS)或新一代药物洗脱支架(drug eluted stent,DES)后,口服抗凝血药物加阿司匹林和氯吡格雷至少1个月,然后口服抗凝血药物加阿司匹林或氯吡格雷持续至1年。对ACS合并心房颤动患者,如HAS-BLED评分≤2分,建议不考虑支架类型,均口服抗凝血药物加阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d 6个月,然后口服抗凝血药物加阿司匹林100 mg/d或氯吡格雷75 mg/d持续至1年。对HAS-BLED评分≥3分且需口服抗凝血药物的冠心病患者(包括SCAD和ACS),建议不考虑支架类型,口服抗凝血药物加阿司匹林及氯吡格雷至少1个月,然后口服抗凝血药物加阿司匹林或氯吡格雷(持续时间根据临床具体情况而定)[3]。

房颤患者PCI术后联合抗血栓治疗过程中,应增加INR监测频度,同时适当降低INR的目标范围(2.0~2.5);同时可应用质子泵抑制剂,减少消化道出血的并发症发生。在冠心病稳定期(心肌梗死或PCI术后1年)若无冠状动脉事件发生,可长期单用口服抗凝血药物治疗(华法林或NOAC)[3,7]。

指南未单独列出老年冠心病合并房颤患者PCI术后的抗血栓方案,但因老年患者出血风险更高,所以应更加慎重个体化选择抗血栓治疗方案。田建伟等[13]报道的病例中,房颤合并ACS的高龄女性,合并高血压,植入了DES,并在PCI术后电复律转复窦性心律,4周后即停用口服抗凝血药物,显著缩短了抗凝血治疗+双联抗血小板聚集联合治疗的时间,随访9个月,无血栓及出血事件发生。因此,通过电复律并维持窦性心律,从而缩短抗凝血时间,是否可以成为该类患者的抗血栓策略之一,有必要进行研究。

抗血栓治疗是冠心病和房颤患者的重要治疗措施,抗血栓治疗所带来的出血并发症会给患者带来不良后果,甚至威胁生命,尤其对于老年患者来说,其出血风险相比年轻患者而言更高。目前,多种新型抗血栓药物的出现给老年患者的抗血栓治疗提供了更多选择,但对于老年患者的获益及风险仍需进一步研究。同时,针对老年患者,是否可以通过其他非药物的干预措施或优化干预策略以减少抗血栓药物的用量及时间,从而减少出血风险,也是未来的研究方向。

**【参考文献】**


[1] Gong LY, Yuan LH, Huang Jie, *et al*. Research progress of oral antithrombotic drugs[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(3): 279-282.[龚丽英, 袁乐宏, 黄 洁, 等. 口服抗栓药物的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(3): 279-282.]

[2] Wei JB, Wei M. Interpretation of 2015 European Society of Cardiology expert position paper on antithrombotic therapy in the elderly[J]. World Clin Drugs, 37(5): 304-307.[魏钧伯, 魏 盟. 2015欧洲心脏病学会老年人抗栓治疗专家共识解读[J]. 世界临床药物, 37(5): 304-307.]

[3] Hu SY, Chen YD. Antithrombotic therapy and bleeding risk in patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. Chin J Intervent Cardiol, 2014, 22(9): 592-598.[胡舜英, 陈韵岱. ST段抬高心肌梗死抗栓治疗及出血问题[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(9): 592-598.]

[4] Chinese Society of Interventional Cardiology, Committee of Thrombus Prevention of Chinese College of Cardiologists, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. 2016 Chinese guideline on percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Cardiol, 2016, 44(5): 382-400.[中华医学会心血管病分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介

入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382－400.]

[5] Guo JC, Zhu FL, Cai YT, *et al*. Clinical study of ticagrelor in ST segment elevation myocardial infarction elderly patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(10): 734－738.[郭金成, 朱芙丽, 蔡宜婷, 等. 替格瑞洛对老年急性ST段抬高型心肌梗死急诊PCI治疗患者的临床疗效和停药原因[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(10): 734－738.]

[6] Huang YX, Liu RC, Zheng JY, *et al*. Efficacy and safety of ticagrelor for the elderly with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a retrospective analysis of 202 cases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(10): 749－752.[黄毅雄, 刘如晨, 郑建勇, 等. 替格瑞洛对高龄非ST段抬高型急性冠脉综合征患者疗效及安全性的回顾性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(10): 749－752.]

[7] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, *et al*. A novel user-friendly score(HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. Chest, 2010, 138: 1093－1100.

[8] Huang CX, Zhang S, Huang DJ, *et al*. Current knowledge and management recommendations of atrial fibrillation — 2015[J]. Chin J Card Pacing Electrophysiol, 2015, 29(5): 377－434.[黄从新, 张 澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2015[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015, 29(5): 377－434.]

[9] Gong ZY, Ren CL, Jiang SL, *et al*. Predictive role of $CHADS_2$ score for perioperative stroke risk in atrial fibrillation patients undergoing mitral valve replacement surgery[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(10): 744－748.[龚志云, 任崇雷, 姜胜利, 等. $CHADS_2$ 评分对房颤患者二尖瓣置换术围手术期脑卒中风险的预测作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(10): 744－748.]

[10] January C, Wann L, Alpert J, *et al*. AHA/ ACC/ HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 1097: 01740－01749.

[11] Cocco G, Amiet P, Jerie P. Anti-thromboembolic strategies in atrial fibrillation[J]. Cardiol J, 2016, 23(2): 211－223.

[12] Wu SL, Huang J. Antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation[J]. Chin J Pract Intern Med, 2016, 36(4): 265－267.[吴书林, 黄 俊. 老年心房颤动抗栓治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(4): 265－267.]

[13] Tian JW, Wu C, Huang CC, *et al*. Choice of antithrombotic strategy in one elderly patient with atrial fibrillation after receiving stent implantation[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(10): 755－757.[田建伟, 吴 超, 黄丛春, 等. 老年房颤患者支架术后抗血栓方案选择1例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(10): 755－757.]

(编辑: 王雪萍)