

· 述 评 ·

老年冠心病优化抗血小板治疗

刘雯雯, 刘梅林

北京大学第一医院老年病内科, 北京 100034



刘梅林 教授

[关键词] 老年; 冠心病; 抗血小板治疗

老年人发生冠心病的风险增加, 冠状动脉血栓事件严重影响老年人群的健康和预期寿命。血小板激活和聚集会导致血栓形成, 抗血小板治疗能够有效改善患者的临床预后。由于老年人合并高血压、血脂异常、糖尿病和肾功能不全等多种危险因素, 冠状动脉病变常呈多支、多处、弥漫、钙化及慢性完全闭塞等特点。且老年人多病共存, 多种药物联用, 更易发生药物间相互作用。此外, 随着年龄增长, 抗血小板治疗的出血风险增大, 需格外关注。

1 老年冠心病的特殊性

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 约占老年冠心病患者的 1/3, 多表现为非 ST 段抬高的心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 和不稳定心绞痛, 再发缺血性事件和死亡的风险随年龄增加^[1]。老年 ACS 患者的症状常不典型, 容易延误诊断和治疗。加之老年人合并多种基础疾病、药物联用、各脏器功能衰退等复杂临床情况, 导致药物不良反应增加^[2]。因此, 老年冠心病患者的治疗方案需要根据预期寿命、生活质量、患者意愿及临床情况等综合考虑。

抗血小板是治疗冠心病的基石, 应权衡老年冠心病患者缺血事件和出血风险选择抗血小板治疗药物。阿司匹林是治疗冠心病的一线抗血小板药物, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 和 ACS 患者常采用双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT), 如阿司匹林联合替格瑞洛或氯吡格雷^[3]。研究表明, 与氯吡格雷相比, 老年 ACS 患者服用普拉格雷或替格瑞洛的出血风险增加^[4-5]。

2 老年人血栓和出血风险评估

为了降低老年患者药物相关出血风险, 需进行血

栓和出血风险评估。常用的评分系统^[10]包括预测支架植入术后 DAPT 患者的出血并发症评分 (PRECISE-DAPT)^[6]、DAPT 评分^[7]、全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分^[8]、不稳定型心绞痛患者的快速危险分层评分 (CRUSAD)^[9]等。缺血风险评估包括冠状动脉、外周血管、脑血管和合并疾病等因素^[11-12]。出血风险评估包括年龄、出血、合并使用抗栓或非甾体抗炎药、合并疾病等因素。应基于冠心病患者进行缺血/出血风险评估, 确定抗血小板治疗方案。对于出血或血栓高危的老年患者, 有条件者可通过血小板功能或基因检测指导抗栓治疗方案^[13]。

3 老年患者抗血小板治疗

3.1 老年 ACS 患者抗血小板治疗 DAPT 是 ACS 的标准治疗方案。对于 ACS 患者而言, 如无禁忌证优先推荐给予 180 mg 负荷剂量替格瑞洛, 应警惕出血风险, 对于出血高危患者抗血小板药物负荷剂量可酌减。血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂仅用于 PCI 高血栓负荷时的补充治疗。年龄 ≥ 75 岁的 ACS 患者 PCI 术前应减少或不用负荷剂量^[14]。对于单纯药物治疗的 ACS 患者, 一般推荐 DAPT 6~12 个月, 高出血风险患者至少 1 个月。老年 ACS 患者 PCI 后推荐 6~12 个月 DAPT, 高出血风险患者 3~6 个月, 高缺血风险患者可考虑适当延长 DAPT, 可根据患者缺血及出血风险确定延长或缩短 DAPT 时间。缺血风险高、出血风险低的老年 ACS 患者可使用低剂量阿司匹林 75~100 mg/d + 每日 2 次替格瑞洛 60 mg^[15], 出血风险高的老年 ACS 患者常用低剂量阿司匹林 75~100 mg/d 联用氯吡格雷 75 mg/d。

替格瑞洛无需代谢活化, 起效迅速, 抗血小板聚集

基金项目: 北大百度基金资助项目 (2019BD019)

通信作者: 刘梅林, 电子信箱: liumeilin@hotmail.com

作用更强。研究显示,替格瑞洛主要缺血事件降低,但主要出血事件增加^[5]。鉴于高龄患者的出血风险较高,使用时需全面评估出血风险,谨慎并减量使用。应用替格瑞洛时应监测症状和心率变化,警惕憋气和心动过缓等不良反应。替格瑞洛、普拉格雷禁用于活动性出血、既往颅内出血患者,慎用于高出血风险患者^[15-16]。不推荐普拉格雷用于有脑出血病史、 ≥ 75 岁、卒中或短暂性脑缺血发作史以及低体重(< 60 kg)患者^[17-18]。

3.2 老年慢性冠状动脉综合征抗血小板治疗 阿司匹林是慢性冠状动脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS)患者二级预防的基本药物,而 P2Y₁₂受体抑制剂、替格瑞洛和普拉格雷需根据临床情况决定是否联合应用。荟萃分析^[19]显示,在脑血管病、冠心病或外周动脉疾病的二级预防治疗中,单用某种 P2Y₁₂受体抑制剂对 MI 的预防效果优于单用阿司匹林,且不增加主要出血风险。

指南尚无 CCS 患者基于年龄调整抗血小板治疗的建议,重视老年出血高危患者的个体化治疗,建议选择低剂量阿司匹林(75~100 mg/d),可适当减量使用,不能耐受阿司匹林的患者可应用氯吡格雷 75 mg/d 作为替代。建议衰弱、年龄 > 80 岁的 CCS 患者单用低剂量阿司匹林 75~100 mg/d,不能耐受或禁忌者可考虑更换为氯吡格雷 75 mg/d。CCS 患者择期 PCI 治疗,术前应根据个体情况决定是否使用负荷剂量,建议根据体重、肌酐清除率等情况个体化调整抗栓药物负荷剂量^[11,20]。老年 CCS 患者植入药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)后推荐阿司匹林联合替格瑞洛或氯吡格雷 DAPT 治疗 3~6 个月。可根据患者出血/缺血风险调整 DAPT 时程,出血风险高的老年患者可缩短至 3 个月,高缺血风险患者可延长 DAPT 时间。DAPT 后一般推荐终生单用肠溶阿司匹林 75~100 mg/d 或更低的可耐受剂量^[20-21],不能耐受者可考虑氯吡格雷 75 mg/d 或每日 2 次替格瑞洛 60 mg。冠状动脉搭桥术后老年 CCS 患者可采用单药抗血小板治疗^[22],治疗过程中应注意有无黑便和消化道不良反应,监测粪便常规和血常规。对于消化道出血、溃疡病史或高出血风险患者应加用质子泵抑制剂或 H₂受体拮抗剂^[20-21],同时评估有无需要治疗的幽门螺杆菌感染。氯吡格雷受基因多态性(主要是 CYP2C19 基因型)及药物相互作用的影响,抗血小板疗效个体差异较大,部分患者呈低反应,对多次发生血栓事件或高血栓负荷的患者可考虑基因多态性检测^[13]。此外,奥美拉唑和埃索美拉唑通过抑制细胞色素 CYP2C19 降

低氯吡格雷疗效。

近年来,DES 的应用、PCI 技术的进步以及心血管危险因素的综合管理,显著降低了血栓形成的风险,如何降低抗血小板治疗出血风险成为研究热点^[23-24]。STOPDAPT-2 研究^[25]显示,12 个月 DAPT 组和 1 个月 DAPT 后单用氯吡格雷组间的心脑血管事件发生率无显著差异,单用氯吡格雷组的出血风险较低。THEMIS 研究^[26]显示,冠心病合并糖尿病的患者长期服用阿司匹林 75~150 mg/d + 每日 2 次替格瑞洛 60 mg 较阿司匹林单药治疗的缺血风险下降,但主要出血风险增加。GLOBAL LEADERS 研究^[27]显示,ACS 或稳定性冠心病患者植入 DES 后,阿司匹林联合替格瑞洛治疗 1 个月后单用 23 个月替格瑞洛与标准 DAPT 治疗 12 个月后单用 12 个月阿司匹林的死亡/缺血风险以及出血风险均无差异。TWILIGHT 研究^[28]显示,PCI 术后 3 个月 DAPT(替格瑞洛 + 阿司匹林)治疗后转换为替格瑞洛单药治疗较继续 DAPT 治疗的出血风险更低,且不增加心血管事件。荟萃分析比较了 ≥ 65 岁植入 DES 的患者接受短期(≤ 6 个月)DAPT 和长期(12 个月)DAPT 的风险获益,结果表明老年人短期 DAPT 的获益更高^[29]。基于上述证据,确定老年冠心病患者抗血小板治疗方案的重点在于缺血和出血风险之间的平衡,根据临床缺血症状和出血风险综合考虑,避免过度使用抗栓药而诱发出血事件。

4 老年冠心病患者抗血小板联合抗凝治疗

老年冠心病合并心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者血栓及出血风险均明显升高,单用抗血小板药物不能有效预防卒中,常需联合抗凝治疗,抗栓治疗需综合考虑 AF 的卒中(CHA₂DS₂-VASc 评分)及出血风险(HAS-BLED 评分)。此外,冠心病合并肺栓塞、静脉血栓等疾病时需联合抗凝治疗。所有年龄段患者新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants, NOAC)的疗效和安全性非劣于华法林,但出血(尤其是颅内出血)风险更低。华法林联合阿司匹林和/或氯吡格雷时出血风险增加,NOAC 联合阿司匹林和/或氯吡格雷时应密切监测出血倾向。2020 年欧洲指南^[30]建议,对于伴有 ACS 并行非复杂 PCI 的 AF 患者,推荐短期(1 周)三联抗栓治疗(NOAC + DAPT)后,选择双联抗栓治疗(1 种 NOAC + 1 种抗血小板药物)12 个月,12 个月后停止抗血小板治疗单用 NOAC。若存在高出血风险,可考虑缩短双联抗栓治疗疗程至 6 个月,不推荐替格瑞洛或普拉格雷用于三联抗栓治疗。

5 抗血小板治疗的优化策略

由于老年人出血风险增加,抗血小板治疗前需评估缺血/出血风险。对于高出血风险的老年冠心病患者应缩短 DAPT 治疗时程,根据出血风险调整抗血小板药物种类、剂量,并加用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂。在治疗过程中应密切监测出血风险,综合考虑老年患者的症状、病情、合并疾病、联合用药、认知功能和预期寿命等情况,有针对性地采取预防或治疗措施。对于预期寿命短、进展性恶性肿瘤、依从性差、精神状态差、终末期肾病、高龄、既往大出血/出血性卒中、长期滥用酒精、贫血以及双联抗栓治疗曾发生严重出血的老年患者不推荐联合抗栓治疗。对于衰弱或高龄老年人优先考虑单药抗血小板治疗,个体化选择治疗剂量,定期或动态评估获益风险比,及时调整治疗策略。

参考文献

- [1] Jiménez-Méndez C, Díez-Villanueva P, Alfonso F. Non-ST segment elevation myocardial infarction in the elderly[J]. Rev Cardiovasc Med, 2021, 22 (3): 779-786.
- [2] García-Blas S, Cordero A, Díez-Villanueva P, et al. Acute coronary syndrome in the older patient[J]. J Clin Med, 2021, 10 (18): 4132.
- [3] Tantry US, Navarese EP, Myat A, et al. Combination oral antithrombotic therapy for the treatment of myocardial infarction: recent developments[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19 (7): 653-665.
- [4] Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2020, 395 (10233): 1374-1381.
- [5] Szummer K, Montez-Rath ME, Alfredsson J, et al. Comparison between ticagrelor and clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: insights from the SWEDEHEART registry[J]. Circulation, 2020, 142 (18): 1700-1708.
- [6] Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials[J]. Lancet, 2017, 389 (10073): 1025-1034.
- [7] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53 (1): 34-78.
- [8] Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [J]. BMJ, 2006, 333 (7578): 1091.
- [9] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score [J]. Circulation, 2009, 119 (14): 1873-1882.
- [10] Gimbel ME, Ten Berg JM. Safety considerations with the use of platelet inhibitors for elderly patients with non-ST- elevation acute coronary syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20 (12): 1545-1552.
- [11] Tan JWC, Chew DP, Tsui KL, et al. 2021 Asian pacific society of cardiology consensus recommendations on the use of P2Y12 receptor antagonists in the Asia-Pacific region: special populations[J]. Eur Cardiol, 2021, 16: e43.
- [12] Tan JWC, Chew DP, Brieger D, et al. 2020 Asian pacific society of cardiology consensus recommendations on antithrombotic management for high-risk chronic coronary syndrome[J]. Eur Cardiol, 2021, 16: e26.
- [13] Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2021, 397 (10283): 1470-1483.
- [14] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (4): 255-266.
- [15] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会冠心病与动脉粥样硬化化学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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 (2018) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47 (6): 430-442.
- [16] 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.
- [17] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79 (2): 197-215.
- [18] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2019, 40 (2): 87-165.

- [19] Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, *et al.* Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10235): 1487-1495.
- [20] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, *et al.* 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (3): 407-477.
- [21] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国康复医学会心脑血管病专业委员会. 稳定性冠心病口服抗血小板药物治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44 (2): 104-111.
- [22] 中华医学会老年医学分会 高龄老年冠心病诊治中国专家. 高龄老年冠心病诊治中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35 (7): 683-691.
- [23] Génèreux P, Giustino G, Witzembichler B, *et al.* Incidence, predictors, and impact of Post-Discharge bleeding after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (9): 1036-1045.
- [24] Steg PG, Huber K, Andreotti F, *et al.* Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (15): 1854-1864.
- [25] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, *et al.* Effect of 1-Month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-Month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321 (24): 2414-2427.
- [26] Steg PG, Bhatt DL, Simon T, *et al.* Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (14): 1309-1320.
- [27] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, *et al.* Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 392 (10151): 940-949.
- [28] Mehran R, Baber U, Sharma SK, *et al.* Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21): 2032-2042.
- [29] Lee SY, Hong MK, Palmerini T, *et al.* Short-Term versus Long-Term dual antiplatelet therapy after Drug-Eluting stent implantation in elderly patients: a Meta-Analysis of individual participant data from 6 randomized trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11 (5): 435-443.
- [30] Collet JP, Thiele H, Barbato E, *et al.* 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (14): 1289-1367.

作者简介: 刘梅林, 主任医师、教授、博士研究生导师, 现任北京大学第一医院老年病内科主任。美国心脏病学院专家会员, 欧洲心脏病学会专家会员。中国医师协会心血管内科医师分会现任常委、前任副会长; 中国老年学和老年医学学会心血管病分会副会长、总干事。中华医学会心血管病学分会委员; 北京医学会心血管病分会副主任委员; 中国老年医学学会高血压分会副会长。《中华心血管病杂志》《中华内科杂志》《中国循环杂志》《中国介入心脏病学杂志》《临床心血管病杂志》《中华老年心脑血管病杂志》等编委。主要从事动脉粥样硬化性疾病的临床及发病机制研究, 主持科技部重大新药创制专项、国家自然科学基金面上项目、科技部国际科技合作专项、国家科技支撑计划等多项国家重大专项, 发表中英文论著近 300 篇, 主编专著 10 余部。

(收稿日期: 2022-11-24)

(本文编辑: 朱音)

2023 年《老年医学与保健》主题

第一期: 老年冠心病患者的抗栓治疗

第四期: 老年患者围手术期神经认知功能障碍

第二期: 老年疾病影像学诊断进展

第五期: 有关老年消化若干问题

第三期: 老年肺癌靶向治疗进展

第六期: 衰老与肿瘤